

UNIVERSITE PARIS 13
ECOLE DOCTORALE GALILEE

THÈSE

Présentée pour obtenir le grade de docteur d'université

Spécialité : Chimie Organique

**Nouvelles réactions de couplage décarboxylatif catalysées
par des sels de cuivre et de palladium**

-

**Nouvelles réactions de couplage aryl-aryle catalysées par
des sels de nickel et de manganèse**

par

Maël Poizat

Soutenue le 22 novembre 2013

Devant le jury composé de :

Monsieur Bruno Figadère
Monsieur Christophe Thomas
Madame Corinne Gosmini
Monsieur Erwann Guénin
Monsieur Gérard Cahiez

Rapporteur
Rapporteur
Examineur
Examineur
Directeur de thèse

Remerciements

Ces travaux de thèse ont été réalisés au sein du laboratoire CSPBAT (UMR 7244) de l'Université Paris 13.

Je tiens à remercier en premier lieu mon directeur de thèse, M. Gérard Cahiez, Directeur de recherches au CNRS, pour m'avoir accueilli au sein de son équipe. Je lui suis également reconnaissant pour ses qualités pédagogiques et scientifiques ainsi que pour sa franchise et sa sympathie. J'ai beaucoup appris à ses côtés et je lui adresse ma gratitude pour tout cela.

Je remercie sincèrement Mme Corinne Gosmini, Directeur de recherches au CNRS, M. Bruno Figadère, Directeur de recherches au CNRS, M. Christophe Thomas, Professeur de Chimie ParisTech, et M. Erwann Guénin, Maître de conférences de l'Université Paris 13 pour avoir accepté d'examiner mon travail.

J'adresse de très chaleureux remerciements à Alban « Marcello » et Olivier « Polo » pour leur bonne humeur, leur soutien et leurs conseils tout au long de ces trois années. Merci également à Maëlle « Chouquette » pour sa sympathie et sa bonne humeur. J'ai passé d'agréables moments avec vous trois.

Je désire en outre remercier les membres de l'équipe CBS pour leur accueil et pour leur aide lors de ma thèse.

Je remercie bien sûr tous les membres de l'équipe « Nano » pour leur sympathie et pour m'avoir supporté tant de fois. Merci à Fred, Irena, Sophie, Yoann, Laurence et Erwann.

Je remercie tout particulièrement Emilie et Julie pour leur soutien au jour le jour et leur profonde amitié. Un très grand merci à vous deux pour tous les excellents moments passés ensemble. Cette thèse n'aurait pas été la même sans vous à mes côtés.

Je vous attends en Californie !

Enfin, je tiens à remercier ma sœur, ma grand-mère et mes parents pour leur soutien et leur confiance depuis tant d'années et sans lesquels je n'en serais pas là aujourd'hui.

Liste des abréviations	- 8 -
Introduction générale	- 11 -
Chapitre 1 : Réaction de décarboxylation d'acides carboxyliques aromatiques catalysée par des sels de cuivre	- 14 -
I. Rappels bibliographiques	- 15 -
<i>I.1. Utilisation de cuivre métallique et de sels de cuivre</i>	- 16 -
I.1.1. En quantité stoechiométrique	- 16 -
I.1.2. En quantité catalytique	- 23 -
I.1.3. Applications en synthèse de la réaction de décarboxylation en présence de sels de cuivre	- 26 -
<i>I.2. Utilisation d'argent métallique et de sels d'argent</i>	- 27 -
I.2.1. En quantité substoechiométrique.....	- 28 -
I.2.2. En quantité catalytique	- 28 -
<i>I.3. Utilisation de sels d'or</i>	- 31 -
<i>I.4. Utilisation de palladium métallique et de sels de palladium</i>	- 32 -
I.4.1. En quantité substoechiométrique.....	- 32 -
I.4.2. En quantité catalytique	- 33 -
II. Résultats	- 34 -
<i>II.1. Introduction</i>	- 34 -
<i>II.2. Mécanisme de la réaction</i>	- 34 -
<i>II.3. Réaction modèle</i>	- 36 -
<i>II.4. Etude de la réaction</i>	- 37 -
II.4.1. Influence de diverses amines sur le cours de la réaction	- 37 -
II.4.2. Utilisation de la TMEDA	- 39 -
II.4.2.1. Influence de la quantité de TMEDA	- 39 -
II.4.2.2. Influence du solvant	- 40 -
II.4.2.3. Influence de la température.....	- 41 -
II.4.2.4. Comparaison par rapport au protocole de Goossen	- 42 -

II.4.2.5. Utilisation en synthèse	- 44 -
II.4.3. Utilisation de la HMTA.....	- 48 -
III. Conclusion	- 49 -
Chapitre 2 : Réaction de couplage décarboxylatif entre des acides aromatiques et des halogénures d'aryles catalysée par des sels de cuivre et de palladium.....	- 50 -
I. Rappels bibliographiques	- 51 -
<i>I.1. Introduction.....</i>	<i>- 51 -</i>
<i>I.2. Réactions de couplage décarboxylatif avec des halogénures aromatiques</i>	<i>- 52 -</i>
I.2.1. Utilisation de sels de cuivre.....	- 52 -
I.2.2. Utilisation d'autres métaux de transition.....	- 60 -
<i>I.3. Réactions de couplage décarboxylatif avec d'autres électrophiles aromatiques</i>	<i>- 61 -</i>
I.3.1. Utilisation de sels de cuivre.....	- 61 -
I.3.1.1. Utilisation de triflates aromatiques	- 61 -
I.3.1.2. Utilisation de tosylates aromatiques	- 62 -
I.3.1.3. Utilisation de mésylates aromatiques	- 62 -
I.3.2. Utilisation de sels d'argent	- 63 -
II. Résultats.....	- 65 -
<i>II.1. Introduction</i>	<i>- 65 -</i>
<i>II.2. Etude de la réaction.....</i>	<i>- 65 -</i>
II.2.1. Influence de la nature du sel de cuivre.....	- 66 -
II.2.2. Influence de la nature du sel de palladium.....	- 67 -
II.2.3. Influence de la nature du solvant	- 68 -
II.2.4. Influence de la nature du carboxylate métallique	- 69 -
II.2.5. Influence de la température	- 71 -
II.2.6. Influence de la HMTA	- 72 -
II.2.7. Utilisation en synthèse	- 73 -

II.3. Etude de la réaction à partir de carboxylates de potassium.....	- 76 -
II.3.1. Influence de la température.....	- 76 -
II.3.2. Influence du pourcentage de palladium	- 78 -
II.3.3. Utilisation en synthèse	- 78 -
III. Conclusion	- 81 -
Chapitre 3 : Réaction de couplage décarboxylatif entre des acides α,β-éthyléniques et des halogénures d'aryles catalysée par des sels de cuivre et de palladium.....	- 83 -
I. Rappels bibliographiques	- 84 -
I.1. Réaction de décarboxylation d'acides de type cinnamique en présence de sels de cuivre.....	- 84 -
I.2. Réaction de couplage décarboxylatif d'acides de type cinnamique avec des halogénures aromatiques	- 87 -
II. Résultats.....	- 88 -
II.1. Etude de la réaction.....	- 88 -
II.2. Etude de la réaction à partir de l'acide β -diphénylacrylique	- 92 -
II.2.1. Introduction	- 92 -
II.2.2. Etude de la réaction de couplage décarboxylatif à partir de l'acide β -diphénylacrylique	- 93 -
II.2.2.1. A partir du carboxylate de césium.....	- 93 -
II.2.2.2. A partir du carboxylate de potassium.....	- 94 -
II.2.3. Utilisation en synthèse	- 95 -
II.3. Etude de la réaction à partir d'acides β -diarylacryliques dissymétriques	- 98 -
II.3.1. Préparation des acides β -diarylacryliques dissymétriques.....	- 98 -
II.3.1.1. Rappels bibliographiques	- 98 -
II.3.1.2. Etude de la réaction de Heck entre le cinnamate d'éthyle et des 4-halogénoanisoles.....	- 100 -
II.3.1.3. Utilisation en synthèse	- 103 -
II.3.2. Influence de divers paramètres.....	- 105 -

II.3.3. Utilisation en synthèse	- 106 -
II.3.4. Mécanisme de la réaction.....	- 110 -
III. Conclusion	- 112 -
<i>III.1. Analyse rétrosynthétique</i>	- 114 -
<i>III.2. Résultats</i>	- 115 -
III.2.1. Synthèse de la 4-bromophénoxy- <i>N,N</i> -diméthyléthylamine... -	115 -
III.2.2. Synthèse de l'acide (<i>E</i>)-3-(4-phénoxy- <i>N,N</i> -diméthyléthylamine)- 3-phénylacrylique.....	- 116 -
III.2.3. Synthèse du (<i>E</i>)-1-(4-phénoxy- <i>N,N</i> -diméthyléthylamine)-1,2- diphényléthylène	- 116 -
III.2.4. Synthèse du (<i>E</i>)-1-Bromo-2-4-[[2-(<i>N,N</i> - diméthylamino)éthoxy]phényl-1,2-diphényléthylène	- 117 -
III.2.5. Synthèse du (<i>Z</i>)-Tamoxifen	- 118 -
III.2.5.1. Synthèse du (<i>Z</i>)-Tamoxifen par réaction de Negishi	- 118 -
III.2.5.2. Synthèse du (<i>Z</i>)-Tamoxifen par réaction d'échange halogène-métal-	118 -
Chapitre 4 : Réaction de décarboxylation-déméthylation d'acides aromatiques <i>ortho</i>-méthoxylés	- 121 -
I. Rappels bibliographiques	- 122 -
II. Résultats	- 123 -
<i>II.1. Résultats préliminaires</i>	- 123 -
<i>II.2. Etude de la réaction</i>	- 124 -
II.2.1. Influence de la quantité de TMEDA	- 125 -
II.2.2. Influence de divers métaux de transition	- 125 -
<i>II.3. Utilisation en synthèse</i>	- 127 -
<i>II.4. Mécanisme de la réaction</i>	- 128 -
III. Conclusion	- 131 -

Chapitre 5 : Réaction de couplage entre des chlorures aromatiques fonctionnalisés et des composés organomagnésiens aromatiques catalysée par des sels de nickel et de manganèse.....	- 132 -
I. Rappels bibliographiques	- 133 -
II. Résultats.....	- 145 -
<i>II. 1. Introduction</i>	<i>- 145 -</i>
<i>II. 2. Etude de la réaction.....</i>	<i>- 145 -</i>
II.2.1. Influence d'un co-solvant sur le cours de la réaction	- 146 -
II.2.2. Influence de la nature du catalyseur.....	- 147 -
II.2.3. Influence de divers ligands sur la réaction catalysée par le chlorure de nickel (II).....	- 148 -
II.2.4. Influence de la DMPU sur le cours de la réaction	- 150 -
II.2.5. Préparation du composé organomanganeux dans le milieu réactionnel.....	- 151 -
II.2.6. Utilisation en synthèse	- 155 -
III. Conclusion	- 160 -
Conclusion générale	- 161 -
Partie expérimentale	- 167 -
Références bibliographiques	- 260 -

Liste des abréviations

Liste des abréviations

Ac :	acétyle
Acac :	acétylacétonate
AcOEt :	acétate d'éthyle
Alk :	alkyle
Ar :	aryle
Bn :	benzyle
Bu :	<i>n</i> -butyle
<i>t</i> -Bu :	<i>tert</i> -butyle
Cy :	cyclohexyle
GC :	chromatographie en phase gazeuse
DABCO :	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
dba :	dibenzylidèneacétone
DBU :	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DCC :	<i>N,N'</i> -dicyclohexylcarbodiimide
DFT :	density functional theory
DMA :	<i>N,N</i> -diméthylacétamide
DMAP :	4-diméthylaminopyridine
DME :	1,2-diméthoxyéthane
DMF :	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DMPU :	1,3-diméthyltétrahydropyrimidin-2(1H)-one
DMSO :	diméthylsulfoxyde
dppf :	1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène
éq. :	équivalent
Et :	éthyle
g :	gramme
h :	heure
Hex :	<i>n</i> -hexyle
Hét :	hétéroatome
HMTA :	hexaméthylènetétramine
Hz :	hertz
EI :	impact électronique
L :	ligand
<i>m</i> - :	<i>méta</i>
M :	métal
Me :	méthyle
mg :	milligramme
MHz :	mégahertz
mL :	millilitre
mmol :	millimole

Liste des abréviations

min :	minute
Ms :	méthylsulfonyle ou mésyle
MS :	spectroscopie de masse
NMP :	<i>N</i> -méthylpyrrolidinone
<i>o</i> - :	<i>ortho</i>
OAc :	acétate
Oct :	octyle
<i>p</i> - :	<i>para</i>
Ph :	phényle
ppm :	partie par million
<i>i</i> -Pr :	isopropyle
Rdt :	rendement
RMN :	résonance magnétique nucléaire
<i>t</i> - :	<i>tert</i>
ta :	température ambiante
Tf :	trifluorométhylsulfonyle ou triflyle
THF :	tétrahydrofuranne
TMEDA :	<i>N, N, N', N'</i> -tétraméthyléthane-1,2-diamine
Tol :	tolyle
Ts :	<i>p</i> -méthylbenzènesulfonyle ou tosyle

Introduction générale

Les réactions de couplage catalysées par des métaux de transition sont actuellement reconnues comme étant l'une des méthodes les plus directes pour la formation de liaisons carbone-carbone.¹ Les réactions les plus utilisées étant celles catalysées par le palladium ou le nickel.

Leur efficacité ainsi que leur simplicité de mise en œuvre ont conduit à de nombreuses utilisations aussi bien en recherche académique que pour des applications industrielles.²

Cependant, ces réactions souffrent d'un inconvénient majeur en raison de l'utilisation de quantités stœchiométriques de réactifs organométalliques. Ces composés sont en effet coûteux et souvent délicats à préparer et à manipuler, surtout sur une grande échelle. De plus, le traitement ou l'élimination des sels métalliques formés au cours de la réaction n'est pas avantageux d'un point de vue économique et écologique.

Afin de remédier à ces divers problèmes, un nouveau concept a fait son apparition dans le domaine des réactions de couplage au cours de ces dernières années : la réaction de couplage décarboxylatif qui présente une étape préliminaire de décarboxylation grâce à l'aide d'un co-catalyseur tel que le cuivre ou l'argent.

Celle-ci consiste à employer un acide carboxylique à la place du réactif organométallique utilisé comme partenaire nucléophile. Les avantages de cette façon de procéder sont nombreux. En effet, les acides carboxyliques sont disponibles commercialement en grande diversité pour un coût modique. En outre, leur manipulation se révèle extrêmement simple et sans danger. Enfin, le seul sous-produit de la réaction est le dioxyde de carbone, qui est facile à éliminer.

Toutefois, malgré les progrès réalisés dans cette toute nouvelle chimie dont la popularité ne cesse de croître, les conditions opérationnelles restent encore très dures et sont loin d'être optimales, notamment en ce qui concerne la température de réaction.

C'est dans ce contexte que nous avons entrepris d'apporter notre contribution à l'évolution de cette nouvelle chimie organométallique, moins coûteuse et plus respectueuse de l'environnement. En effet, ces deux points constituent une préoccupation majeure pour le développement d'une chimie en accord avec les valeurs du développement durable.

Dans un premier temps (Chapitre 1), nous nous sommes donc proposés de développer un nouveau système de décarboxylation afin de pouvoir effectuer la réaction à plus basse température. Pour cela, nous avons étudié la protodécarboxylation d'acides carboxyliques en présence de sels de cuivre, qui sont très intéressants d'un point de vue économique. Nous avons ainsi tenté de développer de nouveaux systèmes catalytiques plus efficaces pour effectuer cette réaction.

Dans un deuxième temps (Chapitres 2 et 3), nous avons appliqué le système catalytique développé précédemment à diverses réactions de couplage décarboxylatif.

Puis, dans le chapitre 4, nous avons décrit une toute nouvelle réaction qui consiste à décarboxyler et à déméthyle de manière simultanée un acide benzoïque substitué en *ortho* par un groupe méthoxy pour former le phénol correspondant.

Enfin, dans le chapitre 5, nous avons étudié un nouveau système catalytique simple et efficace basé sur une co-catalyse nickel/manganèse permettant de coupler des chlorures aromatiques fonctionnalisés avec des composés organomagnésiens aromatiques.

Chapitre 1 :

**Réaction de décarboxylation
d'acides carboxyliques
aromatiques catalysée par
des sels de cuivre**

I. Rappels bibliographiques

La réaction de décarboxylation des acides carboxyliques aromatiques en présence de cuivre est une réaction étudiée depuis de très nombreuses années. Les premiers exemples de décarboxylation utilisant une quantité de cuivre stoechiométrique sont apparus à partir de 1930 et des études plus approfondies, réalisées à partir de 1970, ont montré que la réaction pouvait être catalytique en cuivre. Cette réaction a ensuite été largement délaissée jusqu'en 2006 où l'équipe de Goossen a développé un procédé général, catalytique en cuivre, dans des conditions légèrement plus douces. Depuis, de nombreuses études ont été publiées concernant la décarboxylation d'acides aromatiques en présence de cuivre ou d'autres métaux de transition tels que l'argent, l'or et le palladium.

Historiquement, la réaction de décarboxylation d'acides aromatiques en présence de cuivre a été utilisée la première fois en 1930 pour préparer des furannes substitués par des halogènes, en particulier des atomes de chlore.³ Shepard décrit qu'en absence de catalyseur, la décarboxylation par chauffage à 300 °C des acides 3-chlorofuroïque et 5-chlorofuroïque est irréalisable à cause de leur trop grande stabilité. En revanche, l'utilisation stoechiométrique d'un alliage de cuivre et de bronze à 260 °C permet d'obtenir les produits de décarboxylation avec des rendements moyens allant de 30 à 50 % (Figure 1).

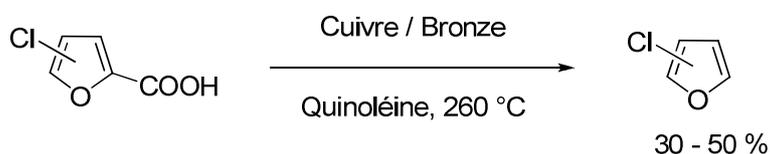


Figure 1

Les auteurs décident d'utiliser la quinoléine comme solvant, en effet celle-ci a un point d'ébullition élevé et agit comme base pour piéger l'acide chlorhydrique libéré par des réactions secondaires. Les rendements ainsi obtenus sont meilleurs.

En 1945, Fager⁴ développe des conditions très proches pour synthétiser le 3,4-diméthoxythiophène à partir du 3,4-diméthoxy-2,5-dicarboxythiophène dans la quinoléine à 180 °C en présence du catalyseur d'Adkins⁵ composé de cuivre et d'oxyde de chrome (Figure 2).

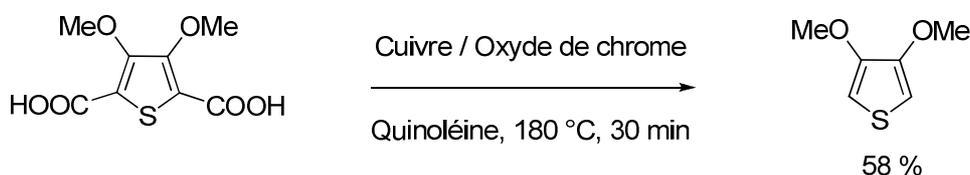


Figure 2

Les conditions sont moins dures mais le rendement en produit de décarboxylation reste moyen (58 %).

I.1. Utilisation de cuivre métallique et de sels de cuivre

I.1.1. En quantité stoechiométrique

A partir de 1966, la réaction est étendue aux acides carboxyliques aromatiques non hétérocycliques avec les études de Nilsson⁶. En effet, ce dernier observe qu'il est possible de décarboxyler différents acides benzoïques en présence d'une quantité stoechiométrique de cuivre sous la forme d'oxyde de cuivre (Cu_2O) dans la quinoléine à reflux. Il constate notamment que les acides benzoïques *ortho*-substitués sont décarboxylés beaucoup plus rapidement. En particulier, l'acide 2-nitrobenzoïque réagit quantitativement à 240 °C en seulement quelques minutes (Figure 3).⁷

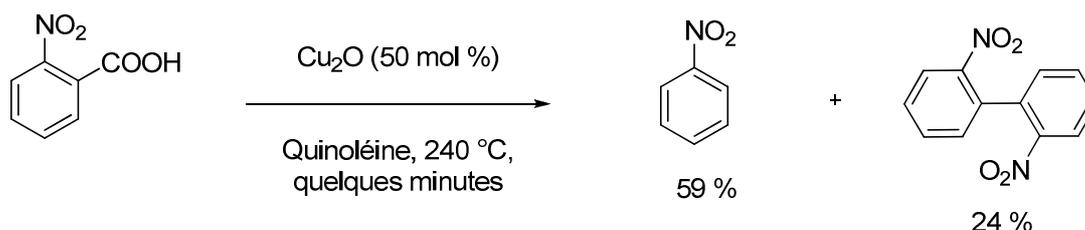


Figure 3

Le rendement en produit de décarboxylation est cependant moyen et la formation de 2,2'-dinitrobiphényle est loin d'être négligeable. Il est à noter que les résultats sont très proches en utilisant des sources de cuivre de degrés d'oxydation (0) ou (I).

En revanche, la décarboxylation de l'acide benzoïque est très délicate et le produit de protodécarboxylation n'est détecté qu'en très faibles quantités. Nilsson utilise de manière générale la quinoléine comme solvant pour accélérer la réaction, surtout pour les cas les plus difficiles mais il est également possible d'utiliser le sulfolane. Enfin, afin de piéger l'intermédiaire formé lors de la réaction, l'acide 2-nitrobenzoïque est décarboxylé en présence de 2-iodoanisole. Le produit d'hétérocouplage se forme avec un rendement de 50 % (Figure 4).

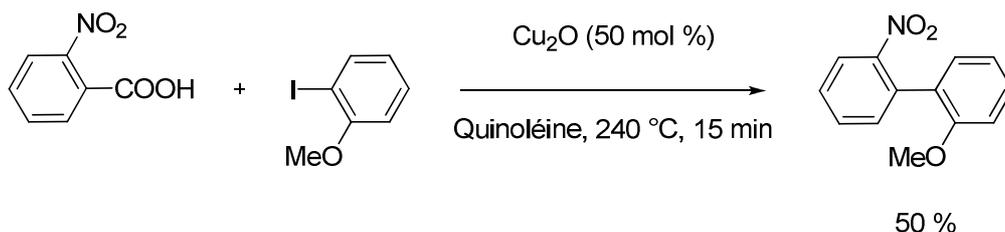


Figure 4

Nilsson emploie alors pour la première fois le terme de couplage décarboxylatif. Ce résultat suggère à Nilsson un lien étroit avec le couplage d'Ullmann⁸ qui consiste à coupler deux halogénures aromatiques en présence de cuivre. Il rapproche notamment la réactivité de l'acide 2-nitrobenzoïque avec celle du 2-bromonitrobenzène.

En conséquence, il postule la formation d'un arylcuivre comme intermédiaire commun à ces deux réactions. A partir de ce postulat, il propose le schéma suivant pour la réaction de décarboxylation (Figure 5).

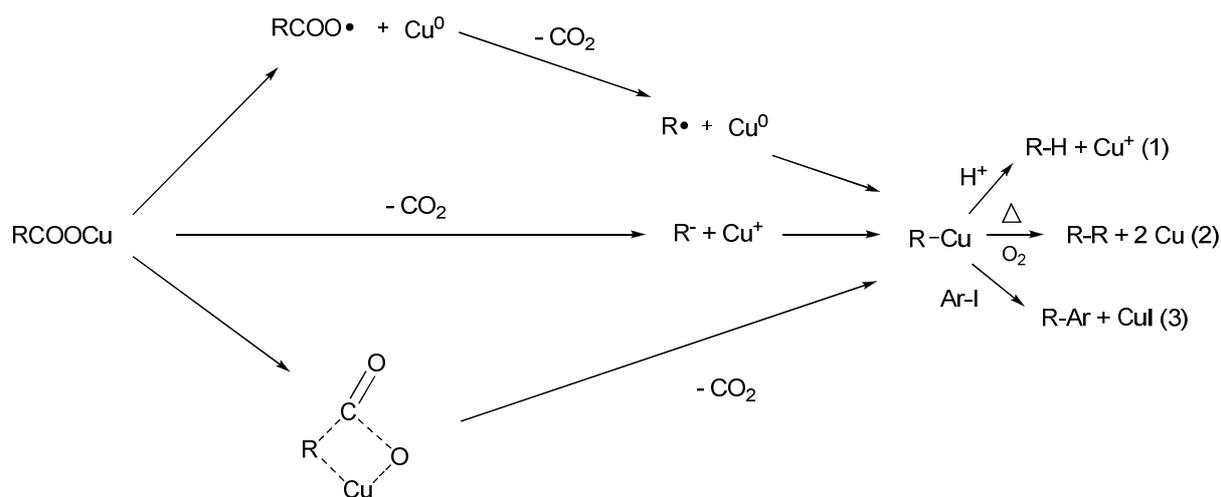


Figure 5

Selon Nilsson, le carboxylate de cuivre formé à partir de l'acide carboxylique et du sel de cuivre peut évoluer selon différents chemins réactionnels (scission homolytique, hétérolytique ou bien élimination concertée) pour former le composé organocuireux R-Cu (Figure 5).

L'existence de cette espèce est prouvée par la formation de 2,2'-nitrobiphényle à côté du nitrobenzène résultant de la décarboxylation (Figure 5, équations 1 et 2). En effet, les composés organocuireux et notamment les arylcuivres sont connus pour se dimériser⁹ par chauffage pour former le produit d'homocouplage ainsi que du cuivre métallique.

D'autre part, la formation du produit de couplage d'Ullmann en présence d'iodure aromatique est une autre preuve de l'existence d'un arylcuivre comme intermédiaire réactionnel (Figure 5, équation 3).

Pendant cette même période, le groupe de Sheppard¹⁰ s'intéresse également de très près à la décarboxylation des carboxylates de cuivre aromatiques. Pour cela, il développe une nouvelle méthode de préparation de ces carboxylates en utilisant une solution de 3-(trifluorométhyle)phénylcuivre (Figure 6).

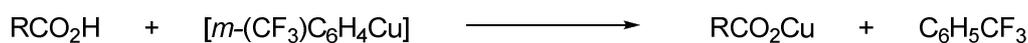


Figure 6

De cette manière, plusieurs carboxylates de cuivre tels que 2-NO₂C₆H₄CO₂Cu et C₆F₅CO₂Cu sont préparés de manière quasi-quantitative. Il montre que les solvants basiques facilitent leur décarboxylation et propose l'ordre de réactivité suivant :

tétraglyme < nitrobenzène < benzène << tri-*n*-butylamine << quinoléine

Par exemple, la demi-vie de C₆F₅CO₂Cu à 107,7 °C est de 62 minutes dans la tri-*n*-butylamine et de 980 minutes dans le tétraglyme. Sheppard est le premier à faire mention de l'utilisation d'une amine aliphatique tertiaire suffisamment lourde (tri-*n*-butylamine) comme solvant mais l'emploi de la quinoléine semble plus efficace. Il fait également les mêmes observations que Nilsson concernant le rôle des groupements situés en *ortho* du carboxylate. En effet, ceux-ci facilitent grandement la décarboxylation, particulièrement si ce sont des groupements électro-attracteurs tels que des groupements nitro, chloro ou bien encore fluoro. Ainsi, le 4-nitrobenzoate de cuivre nécessite 50 °C de plus pour avoir une réactivité similaire au dérivé substitué en *ortho*.

De manière remarquable, Sheppard est le tout premier à isoler un arylcuivre formé par décarboxylation à partir d'un arylcarboxylate de cuivre. En effet, il a observé que le pentafluorobenzoate de cuivre est suffisamment réactif pour être décarboxylé à seulement 60 °C dans la quinoléine (Figure 7).

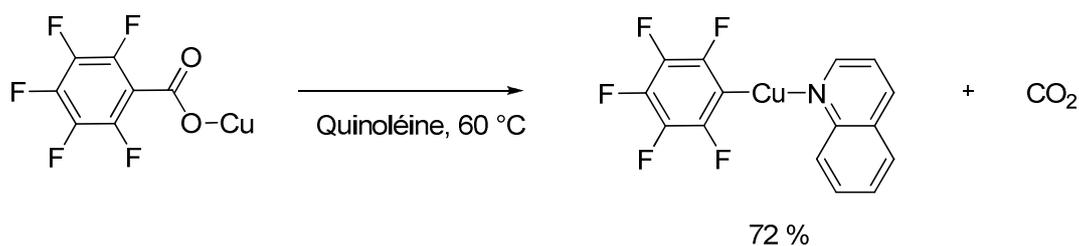


Figure 7

A cette température, le complexe de pentafluorophénylcuivre-quinoléine peut être isolé avec un rendement de 72 %.

Ce résultat très important confirme de manière indiscutable l'hypothèse de Nilsson quant à l'existence d'une espèce intermédiaire organométallique (un arylcuivre) lors de la réaction de décarboxylation. De plus, cette expérience met en lumière la réactivité exceptionnelle du pentafluorobenzoate de cuivre qui se décarboxyle de manière très aisée grâce à la présence des cinq groupements fluors.

Sheppard observe également qu'il est possible d'utiliser C_6F_5-Cu comme type d'espèces pour la décarboxylation sélective d'indoles possédant deux groupements acides carboxyliques. C'est l'un des premiers à montrer (avec Cohen, *vide infra*) que la décarboxylation d'acides carboxyliques aromatiques peut être catalysée par le cuivre (Figure 8).

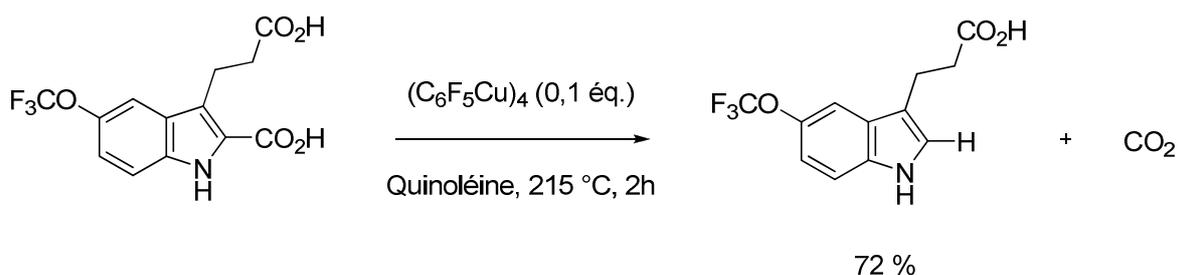


Figure 8

En effet, seul 0,1 équivalent du tétramère de pentafluorophénylcuivre est nécessaire pour décarboxyler l'acide carboxylique situé sur le cycle aromatique avec un rendement de 72 % tandis que l'acide carboxylique aliphatique reste intact.

A la même époque, l'équipe de Cohen¹¹ publie des résultats qui vont également confirmer les hypothèses formulées par Nilsson et apporter plusieurs éléments fondamentaux pour la compréhension du mécanisme de la réaction de décarboxylation en présence de cuivre. Cohen fait notamment les observations suivantes :

- Les sels de cuivre (I) et de cuivre (II) se décarboxylent à la même vitesse.
- La vitesse de formation du dioxyde de carbone est du premier ordre et dépend uniquement de la concentration en carboxylate de cuivre (I) ou (II).¹²

- Certains agents chélatants tels que la 1,10-phénanthroline et la 2,2'-bipyridine augmentent considérablement la vitesse de décarboxylation. Par exemple, dix équivalents de 2,2'-bipyridine accélère la vitesse d'un facteur 17.

- Un benzoate de cuivre substitué se décarboxyle plus rapidement qu'un benzoate de cuivre non substitué. De plus, comme cité précédemment, l'augmentation de cette vitesse est plus importante lorsque le substituant est en *ortho* et qu'il s'agit d'un substituant électro-attracteur.

- La décarboxylation des *cis*- et *trans*-2,3-diphénylpropénoates de cuivre (I) procède avec une rétention de configuration de 94 et 99 % respectivement (Figure 9).

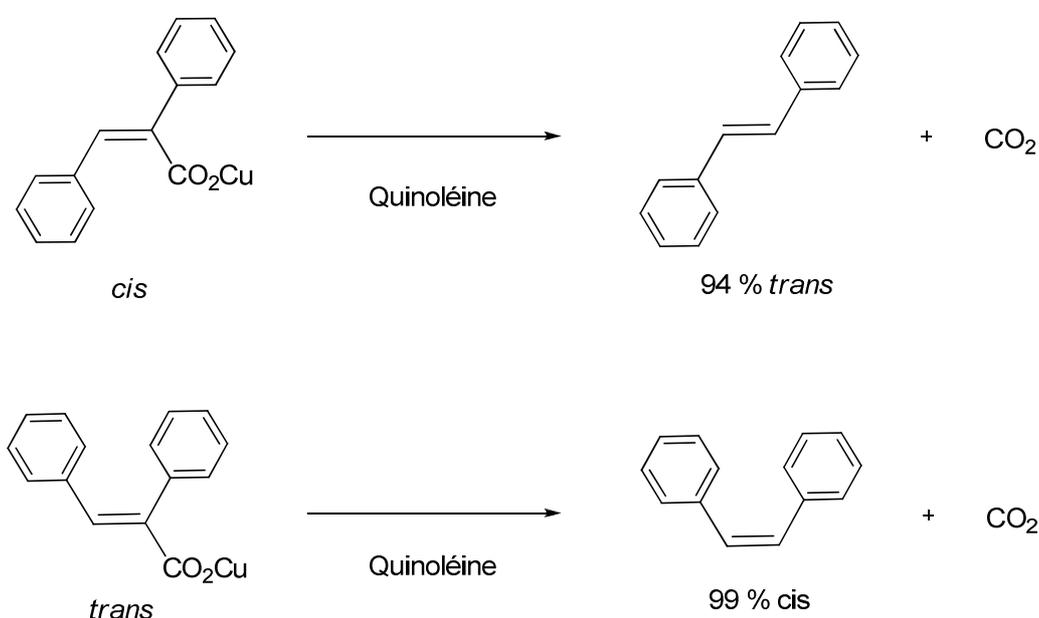


Figure 9

- En l'absence de sels de cuivre, la vitesse de décarboxylation des acides carboxyliques est négligeable.

Toutes ces observations expérimentales ont conduit Cohen à développer plusieurs hypothèses. Tout d'abord, il pense que le sel de cuivre (I) est le catalyseur actif de cette réaction. En effet, la quinoléine est capable de réduire très rapidement le cuivre (II) en cuivre (I).¹³ D'autre part, la dépendance de la vitesse de la réaction en fonction de la concentration en espèce du cuivre (I) ainsi que l'augmentation significative de cette vitesse en présence d'agents complexants du cuivre (I) sont en faveur de cette hypothèse.

Ensuite, Cohen exclue également une rupture homolytique d'après les résultats stéréochimiques obtenus avec les acides carboxyliques α,β -éthyléniques (Figure 9). En effet,

le passage par un radical vinylique conduirait à une isomérisation et donc à un mélange de produits *cis* et *trans* en fin de réaction.

Il est important de noter que les composés organocuvriques vinyliques sont connus pour être d'une très grande stabilité stéréochimique,¹⁴ ce qui est compatible avec l'absence d'isomérisation observée par Cohen.

Par conséquent, il propose le mécanisme suivant faisant intervenir un vinylocuivre ou un arylcuivre dans le cadre des acides aromatiques (Figure 10). Ce mécanisme repose sur la nécessité d'avoir un acide conjugué avec une insaturation.

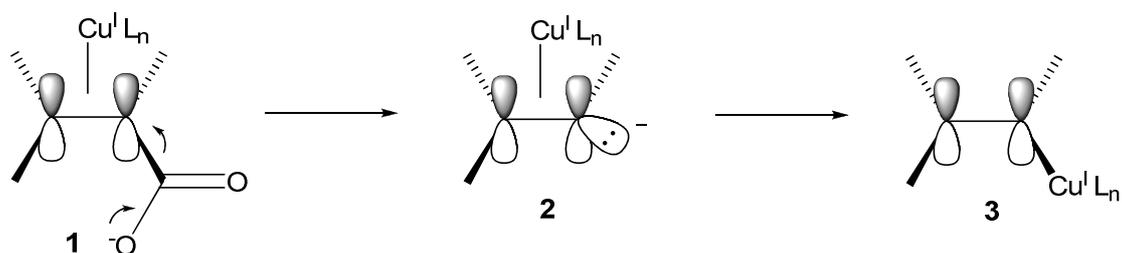


Figure 10

Dans ce mécanisme, Cohen propose que le cuivre (I), lié par une complexation de type π au substrat, stabilise par effet inductif la charge négative qui se développe sur le carbone portant le groupe carboxylique (intermédiaire **1**) au cours de l'élimination du dioxyde de carbone. Selon Cohen, la présence d'agents chélatants comme la 1,10-phénanthroline permettrait de favoriser la réaction en stabilisant le complexe π formé (intermédiaire **2**) et / ou en augmentant la capacité du cuivre (I) à attirer des électrons. Enfin, il suggère la formation de l'intermédiaire arylcuivre en dernier lieu (intermédiaire **3**).

Huit années plus tard, Cohen¹⁵ étudie à nouveau cette réaction de manière plus approfondie et apporte des éléments supplémentaires.

Tout d'abord, il confirme la nature non radicalaire de cette réaction en réalisant la décarboxylation du *N,N*-diméthylphthalamate de cuivre **6** dans la quinoléine à 190 °C (Figure 11).

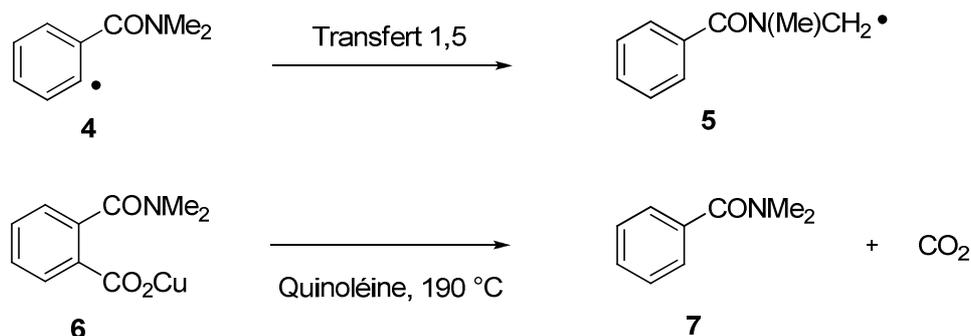


Figure 11

Effectivement, il est connu que le radical formé en *ortho* du groupement amide **4** évolue rapidement par transfert d'hydrogène 1,5 pour donner **5**.¹⁶ Cependant, aucun produit pouvant provenir de ce radical n'est détecté dans le milieu réactionnel et seul le produit de décarboxylation **7** est obtenu.

Par ailleurs, Cohen a pu montrer que la source de protons provenait quasi-exclusivement du solvant, ici la quinoléine, en réalisant des expériences avec de la quinoléine deutérée. Il est aussi le premier à montrer que la réaction peut avoir lieu dans la pyridine au lieu de la quinoléine et qu'elle est alors plus efficace. En effet, la décarboxylation de l'acide 2-nitrobenzoïque est 1,5 fois plus rapide dans la pyridine. Cohen attribue cet effet au plus faible encombrement stérique de la pyridine qui permettrait une meilleure complexation du cuivre.

Ensuite, grâce à des études cinétiques, il établit une comparaison entre les mécanismes de la réaction de décarboxylation catalysée par le cuivre, du couplage d'Ullmann¹⁷ et de la réaction d'échange¹⁸ entre un halogénure aromatique ou vinylique et l'anion d'un sel de cuivre (Figure 12).



Figure 12

Effectivement ces trois réactions sont toutes du premier ordre par rapport au cuivre (I)¹⁹ et dans chacune d'entre elles, l'intermédiaire réactionnel (très probablement un composé organocuivreux) réagit avec un haut degré de rétention¹¹ de configuration lorsqu'il est vinylique et est susceptible d'être protoné en présence d'acides.^{6,7,11,17,18}

Au vu de ces similarités, Cohen propose un mode d'action du cuivre similaire dans ces réactions. Notamment, il a été montré dans le couplage d'Ullmann et la réaction d'échange que la première étape est une étape d'addition oxydante du dérivé halogéné sur le cuivre (I). Par analogie, Cohen propose, pour la réaction de décarboxylation, un mécanisme légèrement différent du précédent (Figure 13).

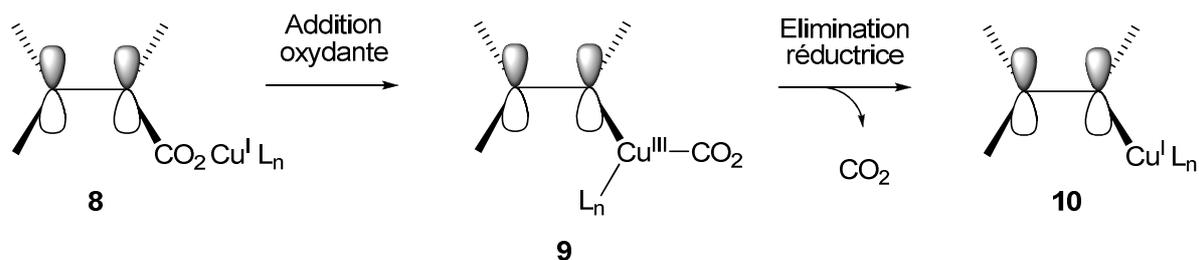


Figure 13

Dans celui-ci, le cuivre (I) s'insère dans la liaison carbone-carbone de l'acide carboxylique pour former un dérivé du cuivre (III) qui conduit rapidement à un arylcuivre (I) par élimination réductrice et formation de dioxyde de carbone. Ce mécanisme est très similaire à l'addition oxydante de dérivés halogénés ou de liaisons C-H aromatiques sur différents métaux de transition.²⁰ Cette hypothèse semble raisonnable à Cohen car il a été montré à plusieurs reprises que les liaisons C-X et C-H et la liaison C-CO₂⁻ pouvaient présenter une réactivité voisine dans certains cas.²¹

Enfin, d'après ce mécanisme, Cohen suggère que l'accélération de la vitesse de réaction en présence de groupements électro-attracteurs est due à la stabilisation du dérivé du cuivre (III) car le carbone portant le groupe carboxylique voit sa densité électronique augmenter lors de l'étape d'addition oxydante. Un tel effet a déjà été observé lors de l'addition oxydante de certains protons aromatiques sur des complexes de métaux de transition.^{19,22} L'effet bénéfique des substituants en *ortho* serait dû à un relâchement de l'encombrement stérique lors de la formation du dioxyde de carbone. D'après ces hypothèses, il est aisé de comprendre pourquoi l'acide 2-nitrobenzoïque, qui possède un groupement encombrant et électro-attracteur en *ortho*, est un excellent candidat pour la décarboxylation.

I.1.2. En quantité catalytique

Après les résultats précédents, de nombreux travaux ont été effectués pour avoir une bonne compréhension du mécanisme de la réaction de décarboxylation. Cependant, peu d'études ont porté sur l'amélioration des conditions réactionnelles qui sont tout de même très dures : température très élevée, cuivre stoechiométrique voire sur-stoechiométrique, ligands onéreux utilisés en large excès, solvants coûteux et toxiques... Malgré quelques tentatives, les décarboxylations d'acides aromatiques utilisant une quantité catalytique de cuivre étaient peu fréquentes jusqu'en 2007.^{10,23}

A cette date, une nouvelle étude²⁴ concernant la décarboxylation d'acides aromatiques en présence d'une quantité catalytique de cuivre a été publiée par Goossen. Ce dernier a réétudié la réaction de décarboxylation afin de réaliser des couplages décarboxylatifs catalysés par le cuivre et le palladium pour la synthèse de biaryles (*vide infra*).^{25,26}

Goossen débute son étude en se basant sur les études décrites précédemment et utilise un système catalytique très proche de ceux des années 1970, à savoir une combinaison d'oxyde de cuivre Cu₂O et de 1,10-phénanthroline dans un mélange de NMP et de quinoléine (rapport 3 : 1) à 170 °C. 10 % de catalyseur (5 % de Cu₂O) et de ligand sont utilisés, ce qui constitue la principale avancée par rapport aux systèmes décrits précédemment. Pour les substrats activés (acides *ortho*-substitués par des groupements électro-attracteurs, acides hétéroaromatiques exceptés l'acide 2-picolinique), ce système est le plus efficace et permet

d'obtenir à 170 °C en 12 heures des rendements en produits de décarboxylation variant de 24 % à 87 % (Figure 14).

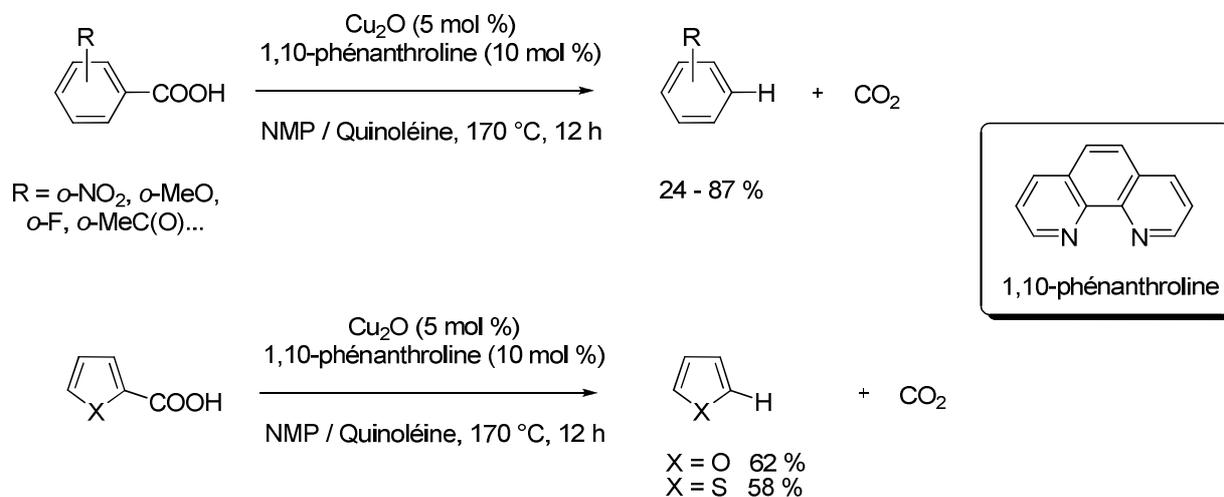


Figure 14

Il est important de souligner que la décarboxylation de l'acide 2-méthoxybenzoïque est très délicate (seulement 24 % de produit de décarboxylation) et que les acides hétéroaromatiques sont décarboxylés avec des rendements assez moyens. De plus, les acides benzoïques halogénés, à l'exception des fluorés, ne sont pas décarboxylés dans ces conditions. De manière assez surprenante, l'acide 2,6-diméthoxybenzoïque et 2,4-diméthoxybenzoïque sont inertes et le produit de départ est récupéré dans les deux cas (Figure 15).²⁷

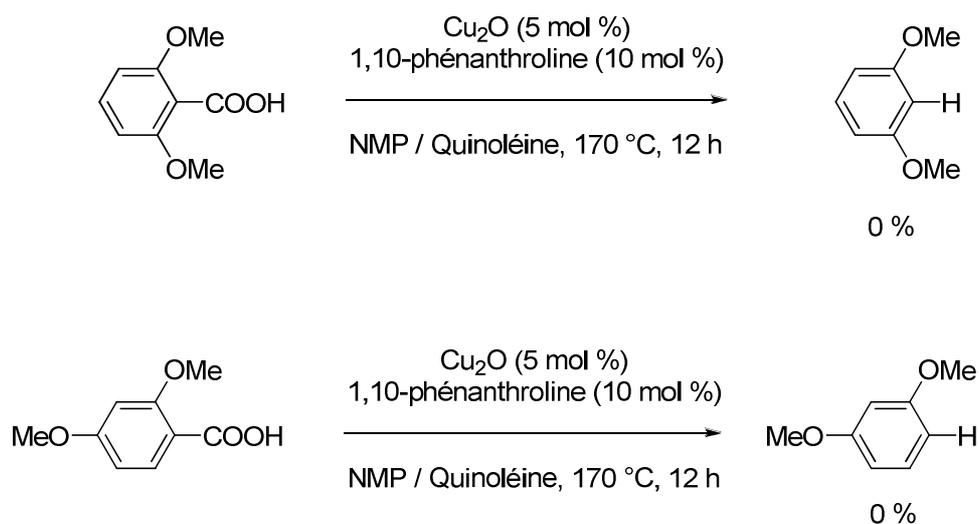


Figure 15

Le remplacement de l'oxyde de cuivre par d'autres sels de cuivre, notamment les halogénures de cuivre, conduit à des rendements inférieurs. D'autre part, le mélange NMP / quinoléine est la meilleure combinaison de solvants et est plus efficace que la NMP utilisée seule. Enfin, la présence d'agents coordinants comme la triphénylphosphine ou de bases inorganiques comme le carbonate de potassium a un effet néfaste.

Pour les cas les plus difficiles (substrats *mé*ta et *para*-substitués), Goossen montre que l'utilisation de la 4,7-diphényl-1,10-phénanthroline (bathophénanthroline) permet une meilleure conversion et par conséquent conduit à de meilleurs résultats. Il obtient ainsi des rendements allant de 65 % à 89 % (Figure 16).

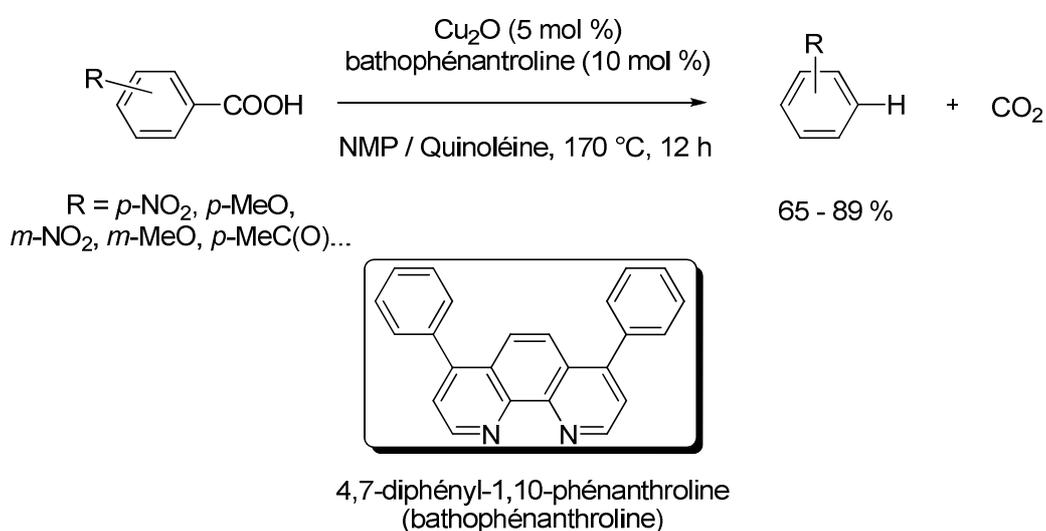


Figure 16

Afin d'avoir une meilleure compréhension de cette réaction de décarboxylation catalysée au cuivre, Goossen réalise une étude à l'aide de calculs DFT en postulant que le complexe carboxylate de cuivre-1,10-phénanthroline **11** est le précurseur de cette réaction (Figure 17). De manière logique, les résultats montrent que la réaction est une réaction endergonique à température ambiante et exergonique à 170 °C. Pour l'état de transition, Goossen postule une insertion du cuivre dans la liaison C-COO⁻ qui conduit à la formation de l'intermédiaire **12**. Celui-ci évolue ensuite pour donner l'arylcuivre **13** (Figure 17).

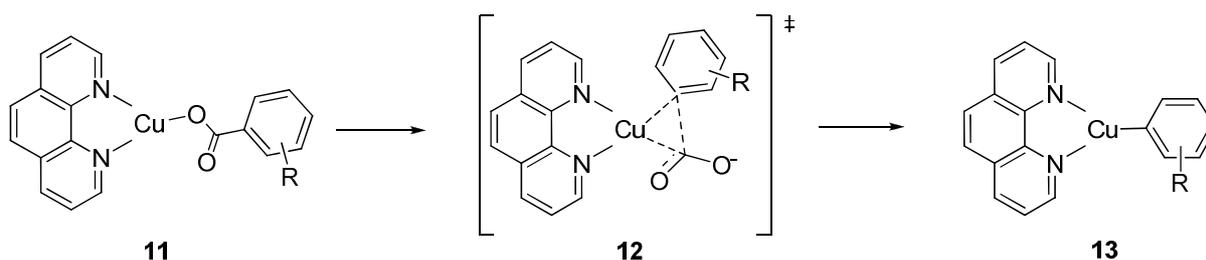


Figure 17

Les résultats obtenus par Goossen montrent également que les substituants électro-attracteurs en *ortho* réduisent de manière significative, par effet inductif, l'enthalpie libre de réaction ainsi que l'enthalpie libre dans l'ordre suivant : $\text{NO}_2 > \text{F} > \text{MeO} > \text{Me}$. L'effet des substituants en *para* est, quant à lui, négligeable.

Il faut noter que des études DFT similaires décrites en 2011 par le groupe de Lin²⁸ démontrent que la présence d'un substituant en *ortho* induit un effet stérique intrinsèque qui déstabilise le carboxylate de cuivre de départ. D'après Lin, l'effet bénéfique d'un groupement tel que NO_2 est lié à sa capacité à coordonner le métal de transition et ainsi stabiliser l'état de transition, ce qui a pour effet de réduire davantage la barrière d'activation. Ceci confirme les résultats publiés précédemment par Cohen.¹⁵

Grâce à des études complémentaires théoriques et cinétiques,^{24,27} Goossen conclut que l'efficacité de la bathophénanthroline dans cette réaction est due à la stabilité thermique du catalyseur formé. Malgré des avancées importantes, le système catalytique décrit par Goossen requiert des durées de réaction assez longues et ne permet pas un gain en température très important par rapport aux systèmes décrits précédemment. Ceci n'est guère étonnant dans la mesure où le système employé est très similaire (oxyde de cuivre, quinoléine, 1,10-phénanthroline, bathophénanthroline...) à ceux utilisés depuis 1970.

Il est utile de préciser que la bathophénanthroline est un composé extrêmement onéreux et très toxique. Notons que la 1,10-phénanthroline présente aussi ces inconvénients, bien que dans une moindre mesure. La quinoléine est également un solvant qu'il est préférable d'éviter dans la mesure du possible.

Pour terminer, Goossen²⁹ décrit en 2009 une méthode quasi-similaire utilisant une activation par des micro-ondes. Ce procédé permet de régler plusieurs cas difficiles (*p*-OMe, *p*- NO_2 ...). Les rendements obtenus sont corrects en utilisant la 1,10-phénanthroline car il n'est pas nécessaire d'employer la bathophénanthroline. En revanche, les températures de réaction sont assez élevées (190 °C à 200 °C).

I.1.3. Applications en synthèse de la réaction de décarboxylation en présence de sels de cuivre

Cette réaction de décarboxylation en présence de sels de cuivre connaît un intérêt préparatif très important en synthèse organique depuis de nombreuses années.³⁰

De nombreux exemples existent dans la littérature, nous nous sommes cependant limités à quelques réactions de décarboxylation décrites dans le cadre de synthèses totales de produits naturels.

En 1998, Beccalli³¹ décrit la synthèse de la furostifoline **15**, un alcaloïde contenant un noyau carbazolique, dont la dernière étape a été effectuée grâce à la décarboxylation de l'acide **14**, composé polyaromatique tétracyclique possédant deux hétérocycles (Figure 18).

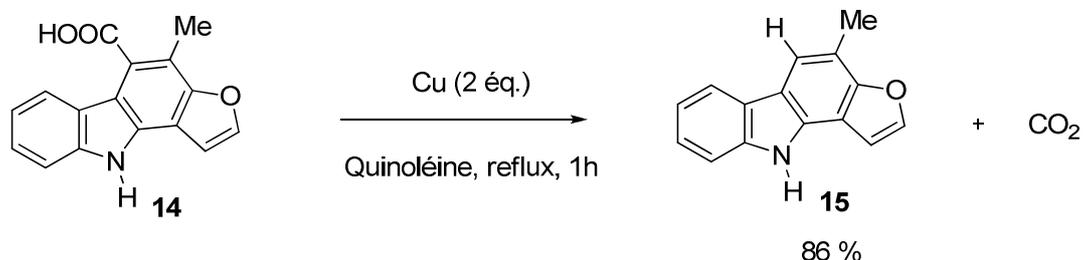


Figure 18

En présence d'un excès de cuivre métallique, dans la quinol ne au reflux, la furostifoline est ainsi obtenue avec un très bon rendement (86 %).

En 2000, Rajulu³² réalise la décarboxylation de l'acide 2-indole carboxylique **16** en présence d'une quantité catalytique de cuivre métallique à 220  C dans la quinol ne pour préparer l'intermédiaire **17** avec un rendement de 88 % (Figure 19). C'est un intermédiaire clé dans la synthèse de deux alcaloïdes, les Paniculidines B et C.

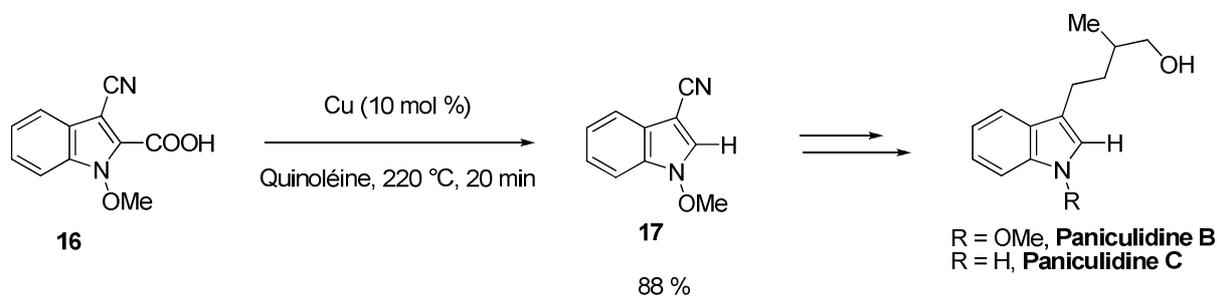


Figure 19

1.2. Utilisation d'argent métallique et de sels d'argent

Comparée à la réaction de décarboxylation d'acides carboxyliques aromatiques catalysée par du cuivre, celle effectuée en présence d'argent a été assez peu développée. En effet, la première publication décrivant une décarboxylation substoechiométrique en argent date de 1970 et il faut attendre jusqu'en 2009 pour voir apparaître de nouveaux travaux concernant des réactions catalysées par l'argent.

I.2.1. En quantité substoechiométrique

En 1970, le groupe de Nilsson⁷ décrit la décarboxylation de l'acide 2-nitrobenzoïque dans la quinoléine à 240 °C en présence de 0,7 équivalent d'argent métallique (Figure 20).

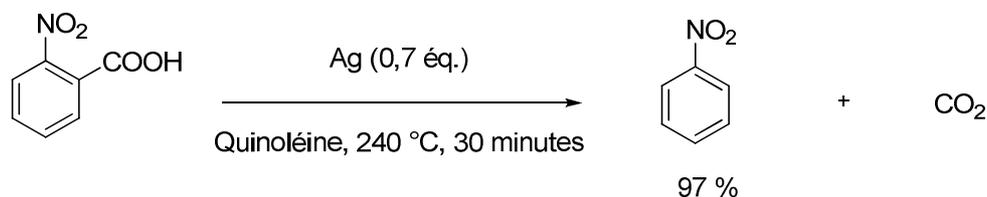


Figure 20

Le produit de décarboxylation est observé avec un excellent rendement (97 %). La décarboxylation du 2-nitrobenzoate d'argent dans la quinoléine à 240 °C conduit également à un excellent rendement (98 %) en nitrobenzène. Le thiophène est aussi obtenu avec un rendement de 98 % à partir de l'acide 2-thiophénique en présence cette fois de deux équivalents d'argent métallique. En revanche, la décarboxylation de l'acide 2-fluorobenzoïque est totalement inefficace avec ce système catalytique. Aucune étude concernant l'utilisation de sels d'argent n'a été réalisée dans cette publication.

I.2.2. En quantité catalytique

Quarante années plus tard, le groupe de Goossen^{33,27} et celui de Larrosa³⁴ découvrent simultanément deux protocoles quasi-identiques pour la protodécarboxylation d'acides carboxyliques aromatiques en présence d'une quantité catalytique d'argent. Le système de Goossen repose sur l'utilisation de 10 % d'acétate d'argent dans la NMP à 120 °C en présence de 15 % de carbonate de potassium (Figure 21).

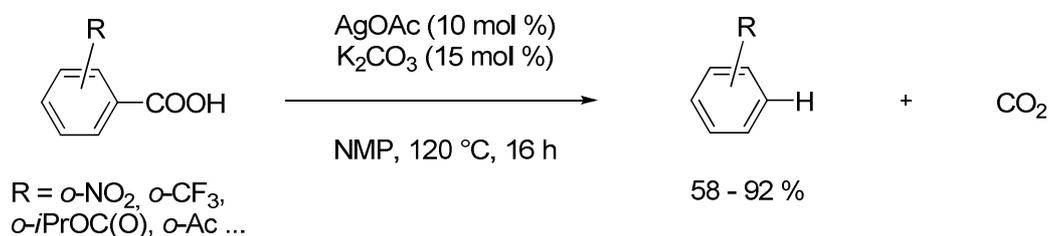


Figure 21

Les acides carboxyliques activés (substitués en *ortho* par des groupements électro-attracteurs, hétéroaromatiques...) sont décarboxylés avec des rendements moyens à excellents (58 % à 92 %) à une température (120 °C) largement inférieure à celle utilisée avec le cuivre (170 °C). En particulier, il est important de souligner que l'acide 2-nitrobenzoïque peut être

décarboxylé à une température de seulement 80 °C avec un rendement de 60 %. D'autre part, certaines réactions très difficiles lorsqu'elles sont catalysées par le cuivre, comme la protodécarboxylation d'acides substitués en *ortho* par un ou deux groupements méthoxy ou un halogène, sont réalisées avec de bons rendements en présence d'argent (Figure 22). En revanche, les dérivés *méta* et *para* conduisent à de mauvais rendements (14 à 38 %).

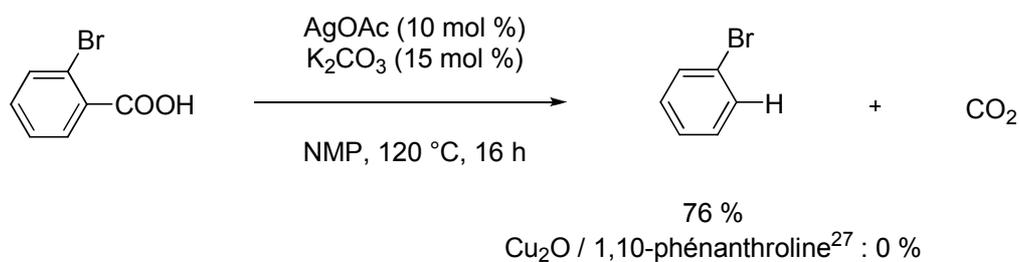
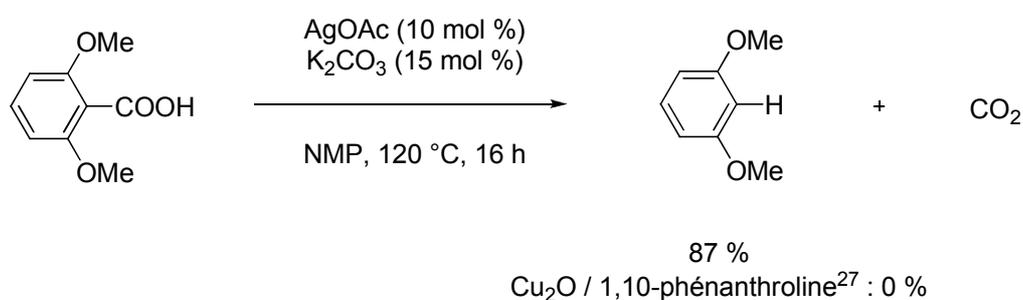
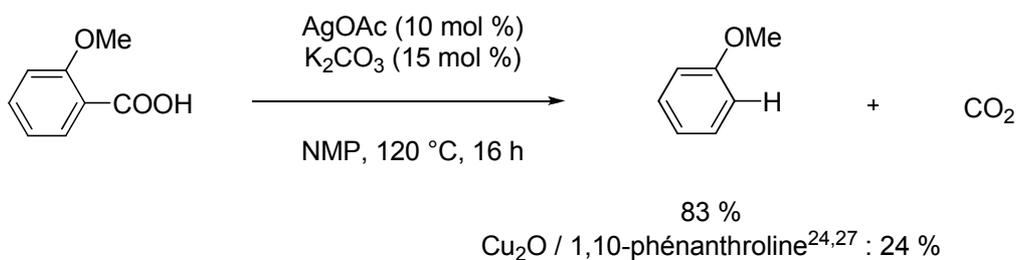


Figure 22

A partir de calculs DFT, Goossen²⁷ et Lin²⁸ postulent que cette réaction passe également par un intermédiaire organométallique, un arylargent dans ce cas présent, selon un mécanisme très semblable à celui proposé pour le cuivre.

Au même moment, l'équipe de Larrosa³⁴ décrit un système catalytique très proche de celui de Goossen pour la protodécarboxylation d'acides benzoïques *ortho*-substitués. La réaction développée par Larrosa utilise 10 % de carbonate d'argent dans le DMSO à 120 °C et donne de très bons rendements (71 % à 100 %) (Figure 23).

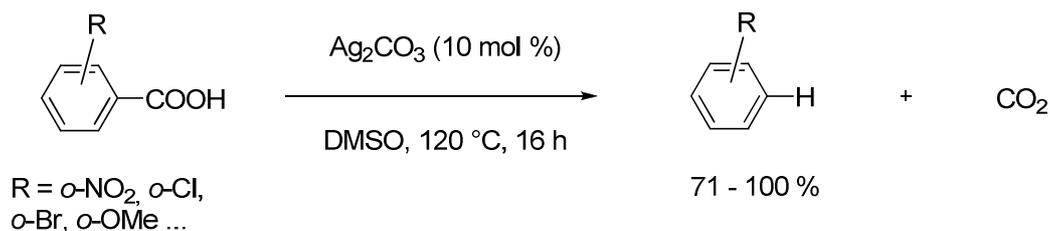


Figure 23

Cependant, cette méthode reste moins attractive que la précédente car il est nécessaire d'utiliser 20 % d'argent au lieu de 10 %. Par ailleurs, la gamme de substrats utilisables semble plus restreinte. Larrosa³⁵ a également développé une méthode de décarboxylation d'acides hétéroaromatiques très efficace. Une large gamme d'acides dérivés de la quinoléine, de la pyridine, du benzofuranne, du benzothiophène et d'autres composés hétéroaromatiques sont décarboxylés avec de bons rendements en présence de 10 % de carbonate d'argent et 5 % d'acide acétique dans le DMSO à 120 °C (Figure 24).

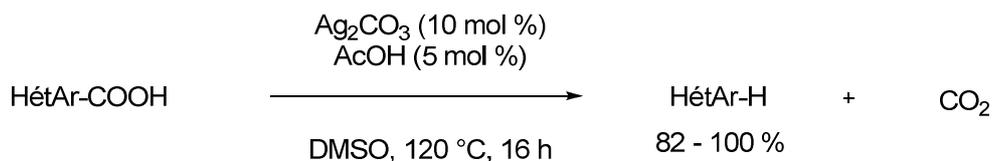


Figure 24

Enfin, en 2012, Larrosa³⁶ a décrit un procédé de deutération d'acides carboxyliques aromatiques grâce à une réaction de deutéro-décarboxylation. Ainsi, lorsque la réaction est réalisée en présence de cinquante équivalents d'eau deutérée, il est possible d'incorporer sélectivement un atome de deutérium à la place de l'acide carboxylique avec de très bons rendements (95 % à 98 %).

En conclusion, les systèmes développés avec l'argent peuvent dans certains cas être de bonnes alternatives à ceux utilisant du cuivre. Effectivement, la température de la réaction est nettement plus basse et la gamme de substrats est complémentaire. L'emploi de ligands onéreux et toxiques (dérivés de la phénanthroline) et de la quinoléine (solvant toxique) n'est plus nécessaire. Cependant, les sels d'argent restent assez coûteux (surtout comparé aux sels de cuivre) et photosensibles, ce qui limite l'attrait et l'intérêt préparatif des méthodes présentées ci-dessus.

1.3. Utilisation de sels d'or

La réaction de décarboxylation des acides carboxyliques aromatiques en présence de sels d'or est une réaction récente. Seulement deux études ont été publiées à l'heure actuelle utilisant des complexes d'or en quantité stoechiométrique.

En 2011, le groupe de Nolan³⁷ montre que l'emploi stoechiométrique d'un nouveau complexe d'or [Au(IPr)(OH)] avec un carbène *N*-hétérocyclique permet la décarboxylation de différents acides benzoïques et hétéroaromatiques à seulement 110 °C dans le toluène. Contrairement aux cas du cuivre et de l'argent, aucune protodémétallation n'est observée dans ce cas. Effectivement, le dérivé organométallique de l'or ainsi formé dans cette réaction est stable et peut être isolé. Différents complexes d'or ont pu être obtenus avec d'excellents rendements (55 % à 99 %) (Figure 25).

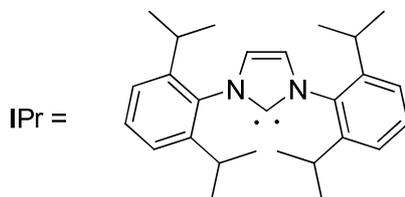
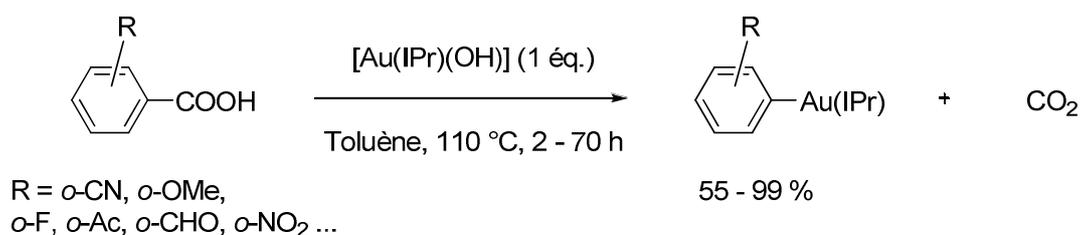


Figure 25

Les dérivés de l'or *ortho*-substitués et hétéroaromatiques sont isolés avec d'excellents rendements. Un cas difficile comme l'acide 4-méthoxybenzoïque a également été utilisé avec succès. Cependant, la réaction est lente (70 heures). Il faut noter que la réaction avec l'acide 2-nitrobenzoïque est également difficile et conduit à un rendement de seulement 55 % au bout de 24 heures. Cette observation est très surprenante étant donné que ce substrat est de loin le plus réactif à la fois dans le cas du cuivre et dans celui de l'argent. D'autre part, à l'exception des acides fluorés, aucun acide halogéné ne réagit, comme dans le cas du cuivre.

La même année, Larrosa³⁸ décrit une réaction de décarboxylation d'acides benzoïques et hétéroaromatiques en présence d'une quantité stoechiométrique du complexe d'or (*t*-Bu)₃PAuCl et d'une quantité stoechiométrique d'oxyde d'argent dans le DMF à des températures comprises entre 60 °C et 110 °C. Encore une fois, les complexes d'or obtenus sont stables et ont pu être isolés avec des rendements allant de 70 % à 96 % (Figure 26).

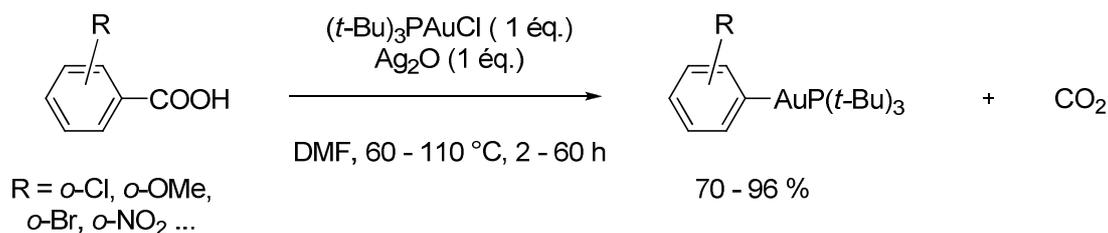


Figure 26

Il faut souligner que Larrosa réussit à décarboxyler l'acide 3-méthylbenzothiophèn-2-oïque à une température de seulement 60 °C en 40 heures avec un rendement de 75 % en $\text{ArAuP}(t\text{-Bu})_3$. Dans les mêmes conditions, le complexe d'or du 2-nitrobenzoate est décarboxylé avec un rendement de 78 %. De manière générale, la gamme de substrats est identique à celle de la réaction en présence d'argent.

Ces résultats concernant la décarboxylation catalysée par l'or sont intéressants dans la mesure où l'espèce intermédiaire a pu être isolée grâce à la stabilité de la liaison carbone-or. Par analogie, c'est une preuve indirecte qu'une espèce similaire est sans doute formée dans les réactions catalysées par le cuivre et l'argent sachant que ces trois métaux de transition se comportent souvent de façon semblable. Il faut noter que les températures de décarboxylation sont les plus basses jamais décrites. En revanche, l'utilisation de complexes d'or extrêmement coûteux en proportion stoechiométrique exclue tout intérêt préparatif et industriel.

I.4. Utilisation de palladium métallique et de sels de palladium

I.4.1. En quantité substoechiométrique

Tout comme dans le cas de l'argent, la réaction de décarboxylation en présence de palladium a été très peu étudiée. Encore une fois, c'est Nilsson⁷ qui a décrit la première décarboxylation d'acides aromatiques en présence de palladium. Il a montré que l'acide 2-nitrobenzoïque se décarboxyle dans la quinoléine à 240 °C en présence de palladium métallique (Figure 27).

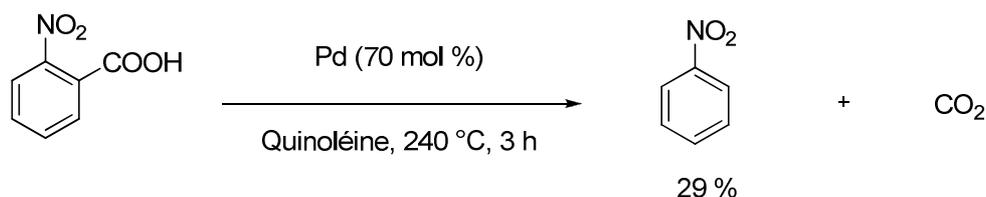


Figure 27

Cependant, dans ces conditions, le produit de protodécarboxylation est obtenu avec un rendement de seulement 29 %.

I.4.2. En quantité catalytique

C'est seulement en 2007 qu'une nouvelle publication de Kozlowski³⁹ apparaît dans le domaine qui montre que des acides aromatiques enrichis en électrons peuvent être décarboxylés dans des conditions relativement douces. En effet, les acides aromatiques substitués en *ortho* par deux groupements méthoxy sont décarboxylés avec des rendements corrects (71 % à 75 %) en présence de 20 % de trifluoroacétate de palladium, 10 équivalents d'acide trifluoroacétique et 5 % de DMSO dans le DMF à 70 °C (Figure 28). La nécessité d'utiliser 10 équivalents d'acide trifluoroacétique tend à prouver que l'intermédiaire arylpalladium est moins réactif vis-à-vis de la protodémétallation que les espèces organométalliques correspondantes du cuivre et de l'argent.

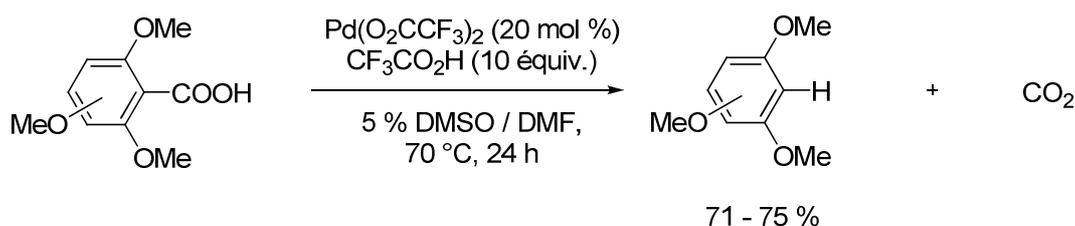


Figure 28

Cette réaction est la première décarboxylation catalysée par le palladium⁴⁰ et elle ne nécessite pas de températures trop élevées comme dans le cas des complexes d'or. Cependant, la gamme de substrats utilisables est très restreinte puisque seuls les acides aromatiques *ortho*-bisubstitués peuvent être décarboxylés, ce qui diminue considérablement l'intérêt de cette méthode.

En 2009, Cole-Hamilton⁴¹ décrit la préparation du phénol par décarboxylation de l'acide 4-hydroxybenzoïque en présence d'une quantité catalytique d'un complexe de palladium très riche en électrons formé *in situ* à partir d'acétate de palladium et de 1,2-bis(di-*t*-butylphosphinométhyl)benzène (Figure 29). Dans ces conditions, le phénol est obtenu avec un rendement de 85 %.

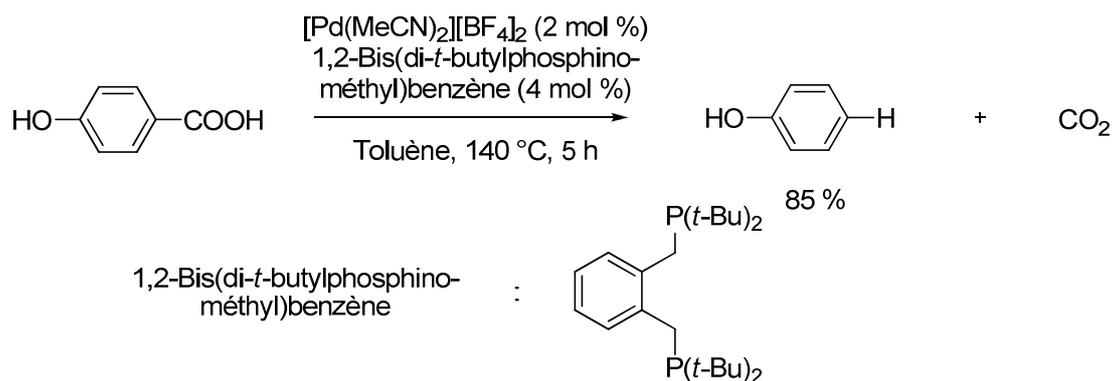


Figure 29

Tout comme la réaction de décarboxylation en présence de complexes d'or, les systèmes décrits avec des complexes du palladium ne sont pas très intéressants d'un point de vue préparatif en raison du coût élevé des catalyseurs utilisés (coût du métal et des ligands). Il faut toutefois noter que cette réaction est encore très peu développée à l'heure actuelle.

II. Résultats

II.1. Introduction

En considérant l'état de l'art présenté ci-dessus, nous avons décidé d'étudier la réaction de décarboxylation des acides aromatiques en présence de sels de cuivre. En effet, parmi les différents métaux de transition précédemment utilisés pour effectuer cette réaction, les sels de cuivre sont de loin le meilleur choix d'un point de vue préparatif en termes de coût et de toxicité.

Cependant, en présence de cuivre, les conditions réactionnelles sont encore très dures et peu attractives pour une éventuelle application industrielle. Effectivement, la température de la réaction est encore très élevée et l'utilisation concomitante de dérivés de la phénanthroline comme ligands et de la quinoléine comme solvant n'est pas très souhaitable d'un point de vue économique et environnemental. Il faut d'autre part souligner que ces conditions opératoires n'ont quasiment pas évoluées depuis les années 1970.

II.2. Mécanisme de la réaction

Le mécanisme de la réaction de décarboxylation des acides aromatiques catalysée par des sels de cuivre n'est toujours pas bien connu. Néanmoins, comme le suggère en particulier Cohen,^{11,15} il est raisonnable de penser que la première étape, après la formation du carboxylate de cuivre **18**, est la complexation du cuivre à la liaison C-COO⁻ du carboxylate (**18** → **19**), en passant éventuellement par une complexation de type π au cycle aromatique

(Figure 30). La deuxième étape correspondrait à la formation d'une espèce intermédiaire **20** de cuivre (III) par un processus d'addition oxydante. Enfin, une rapide élimination réductrice conduirait à la formation de l'arylcuivre (I) **21** et du dioxyde de carbone.

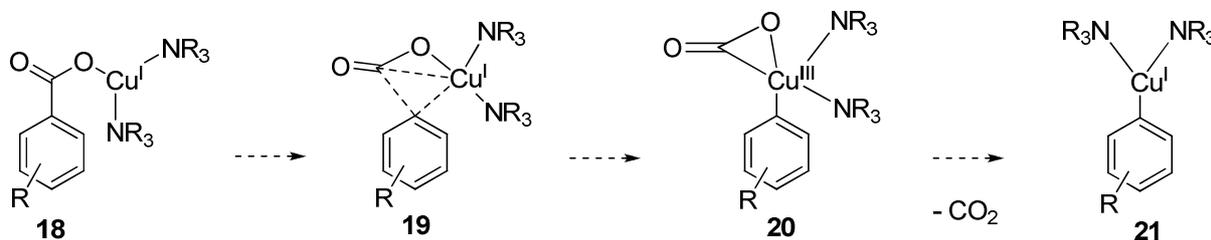


Figure 30

Dans le cadre de la réaction en présence d'une quantité catalytique d'oxyde de cuivre, il semble évident que l'espèce **18** est régénérée à partir de l'espèce **21** par protonation en présence d'une nouvelle molécule d'acide carboxylique pour libérer le produit de protodécarboxylation selon le mécanisme suivant (Figure 31) :

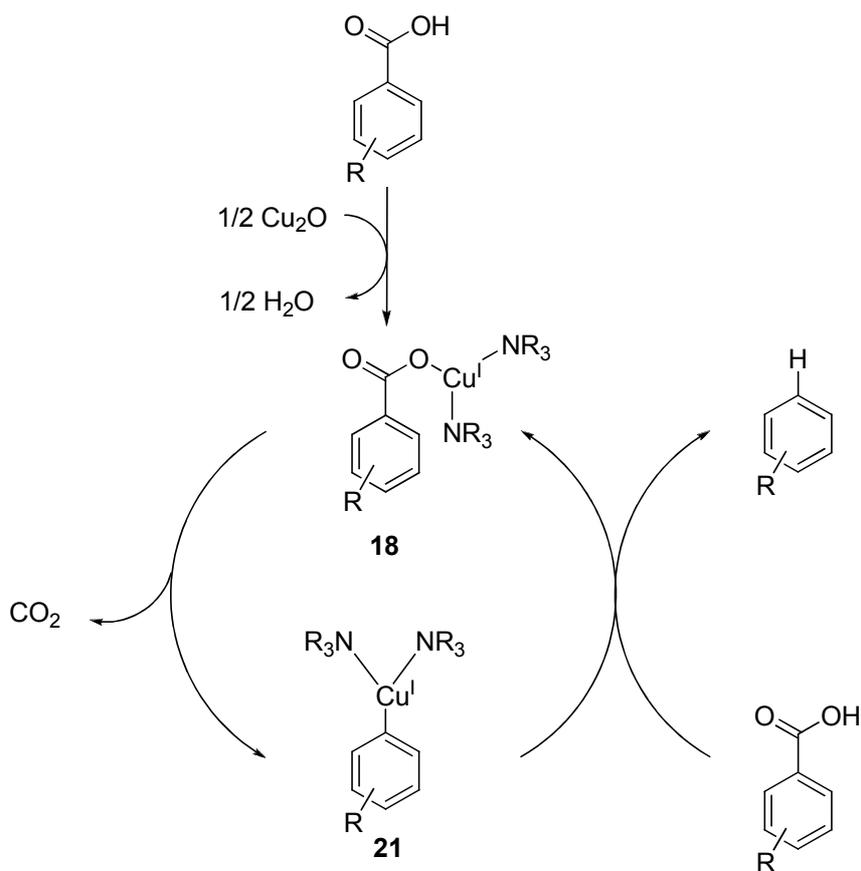


Figure 31

Si l'on considère le mécanisme réactionnel postulé pour la formation de l'espèce organométallique **21** (Figure 30), le rôle d'un ligand σ -donneur tel que la 1,10-phénanthroline

serait de favoriser l'addition oxydante qui est probablement l'étape limitante de la réaction. En effet, l'insertion du cuivre dans la liaison C-C est due à la rétro-donation π d'une orbitale pleine du métal vers une orbitale σ^* vide de la liaison C-C. Un tel processus est favorisé en augmentant la densité électronique du cuivre et par conséquent favorisé par la présence de ligands σ -donneurs sur le cuivre.

Ainsi, les bons résultats obtenus en présence de quinoléine, bipyridine et 1,10-phénanthroline ne sont pas surprenants dans la mesure où les amines sont connues pour être de bons ligands σ -donneurs. En revanche, il nous a paru très étonnant d'utiliser des amines aromatiques au lieu des amines aliphatiques qui sont connues pour être de meilleurs ligands σ -donneurs.

D'après ces considérations, nous avons décidé d'étudier l'influence de différentes amines, et en particulier des amines aliphatiques, sur la protodécarboxylation des acides carboxyliques aromatiques catalysée par le cuivre.

II.3. Réaction modèle

Avant de commencer notre étude, il a fallu définir une réaction modèle permettant de mettre en évidence l'influence de divers paramètres.

Cette réaction modèle doit être sélectionnée de manière à faciliter la comparaison avec les systèmes catalytiques concurrents.

Pour cela, nous avons choisi l'acide 2-nitrobenzoïque comme substrat de départ car c'est de loin l'acide carboxylique le plus étudié dans le cas du cuivre et l'un des plus réactifs.

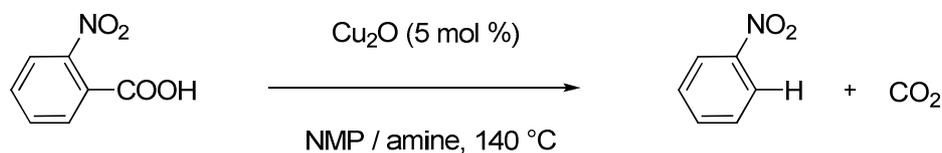
Les conditions opératoires définies pour réaliser les premiers essais sont les suivantes : la réaction est effectuée dans la NMP, à 140 °C, soit 30 °C de moins que les meilleurs systèmes actuels, en présence de 5 % d'oxyde de cuivre et d'une quantité stoechiométrique de différentes amines (ratio amine / acide 2-nitrobenzoïque $\sim 30 : 1$).

La quantité de catalyseur et la quantité d'amine est ainsi identique aux systèmes concurrents et en particulier celui utilisé par Goossen.^{24,26}

L'oxyde de cuivre a été sélectionné car il semblerait que ce soit le sel le plus actif et parce que c'est également une source de cuivre très peu onéreuse.

Le rendement en produit de décarboxylation a été déterminé par chromatographie en phase gazeuse (étalon interne : décane ou hexadécane).

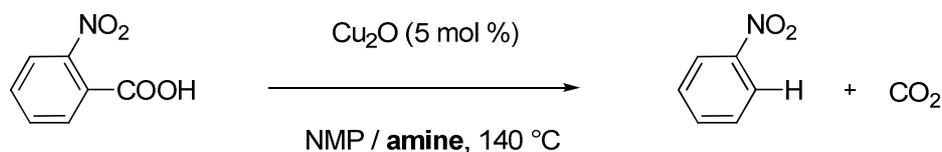
Réaction modèle :

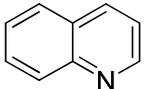
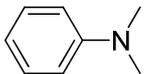
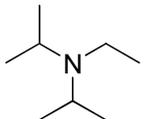
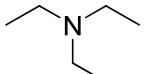
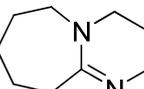
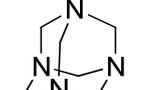


II.4. Etude de la réaction

II.4.1. Influence de diverses amines sur le cours de la réaction

Dans une première série d'expériences, nous avons donc effectué la décarboxylation catalysée par le cuivre de l'acide 2-nitrobenzoïque à 140 °C dans la NMP en présence de différentes amines en quantité stoechiométrique. Les résultats sont présentés dans le tableau 1.

Tableau 1. Influence de diverses amines

Entrée	Ligand	Formule	Temps	Rendement (%)
1	Pas d'amine	-	2 h	72
2	Quinoléine		2 h	89
3	<i>N,N</i> -diméthylaniline		45 min	82
4	<i>N,N</i> -diisopropyléthylamine		45 min	82
5	<i>N,N</i> -diméthylpipérazine		1 h	99
6	Triéthylamine		1 h	99
7	DBU		45 min	94
8	DABCO		1 h	99
9	TMEDA		5 min	99
10	HMTA		15 min	99

Tout d'abord, la première chose remarquable est que la réaction fonctionne à 140 °C en l'absence de ligand (Tableau 1, entrée 1). Le nitrobenzène est ainsi obtenu avec un rendement correct de 72 %.

Ensuite, l'amélioration observée en présence de quinoléine n'est pas spectaculaire. Le rendement en produit de protodécarboxylation est légèrement meilleur (89 % au lieu de 72 %) et le temps de réaction reste inchangé (Tableau 1, entrées 1 et 2). Il faut en effet remarquer que toutes les autres amines testées donnent de meilleurs résultats.

Comme nous l'avions prévu, les amines aliphatiques sont plus efficaces que les amines aromatiques (Tableau 1, entrées 4 à 10).

Il faut noter que l'utilisation de la triéthylamine conduit à un excellent rendement de 99 % en 1 heure de réaction tout comme la *N,N*-diméthylpipérazine (Tableau 1, entrées 5 et 6).

L'emploi d'amines comme la *N,N*-diméthylaniline ou la *N,N*-diisopropyléthylamine (base de Hünig) donnent de moins bon résultats (82 % en 45 minutes) (Tableau 1, entrées 3 et 4).

Dans le cas de la *N,N*-diméthylaniline, le résultat peut être attribué au fait que ce n'est pas une amine aliphatique, ce qui diminue son pouvoir σ -donneur.

En revanche, dans le cas de la *N,N*-diisopropyléthylamine qui est un très bon ligand σ -donneur, son important encombrement stérique joue probablement un rôle néfaste. Des effets similaires ont ainsi été décrits lors de l'utilisation de ligands très encombrés stériquement comme la 2,9-diméthyl-1,10-phénanthroline.²⁴

D'autres bases couramment employées en synthèse organique comme le DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène) ou le DABCO (1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane) donnent d'excellents rendements (94 % et 99 % respectivement) avec des temps de réaction plus courts (45 minutes et 1 heure respectivement) qu'en présence de quinoléine (Tableau 1, entrées 7 et 8).

Le meilleur résultat a été obtenu en présence de TMEDA, un très bon ligand σ -donneur bidentate qui a souvent été utilisé avec succès dans de nombreuses réactions organométalliques.⁴² En présence de ce ligand, la réaction est extrêmement efficace puisque le nitrobenzène est obtenu avec un excellent rendement de 99 % en seulement 5 minutes de réaction.

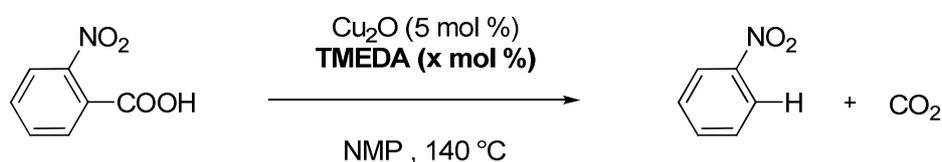
Il est aussi remarquable de constater que la HMTA est presque aussi efficace que la TMEDA (99 % en 15 minutes de réaction). Cette tétramine polycyclique qui possède un doublet libre très accessible sur l'atome d'azote en fait aussi un très bon ligand σ -donneur. Son faible coût (1 kg coûte seulement 18 euros à l'échelle du laboratoire) ainsi qu'une dégradation aisée lors du traitement des effluents sont très attractifs pour une utilisation à l'échelle industrielle. De façon surprenante, elle n'a été utilisée qu'une seule fois comme ligand en chimie organométallique pour effectuer le couplage entre des halogénures d'alkyle secondaires et des composés organomagnésiens aromatiques en présence de sels de fer.⁴³

II.4.2. Utilisation de la TMEDA

II.4.2.1. Influence de la quantité de TMEDA

Comme nous l'avons vu précédemment, la TMEDA est le meilleur ligand que nous avons testé pour effectuer la décarboxylation de l'acide 2-nitrobenzoïque à 140 °C. Cependant, la quantité utilisée de TMEDA est très importante (ratio amine / acide 2-nitrobenzoïque ~ 30 : 1) ce qui n'est pas raisonnable d'un point de vue préparatif. Afin de remédier à cela, nous avons étudié l'influence de la quantité de TMEDA sur la réaction. Les résultats sont présentés dans le tableau 2.

Tableau 2. Influence de la quantité de TMEDA



Entrée	Quantité de TMEDA (x)	Temps	Rendement (%)
1	340	5 min	99
2	130	5 min	99
3	50	5 min	99
4	20	5 min	99
5	10	5 min	99

Les résultats de cette étude montrent que la quantité de TMEDA introduite dans le milieu réactionnel peut être réduite de manière significative sans perturber le rendement ni la durée de la réaction (Tableau 2, entrées 1 à 5). Notamment, un seul équivalent par rapport au cuivre (10 mol %) suffit pour obtenir un rendement quantitatif en 5 minutes (Tableau 2, entrée 5). Il faut noter qu'un co-solvant tel que la quinoléine n'est plus nécessaire dans nos conditions opérationnelles.

Ensuite, nous avons essayé de trouver la limite de notre système en diminuant le pourcentage de catalyseur et de ligand. Comme le montre la Figure 32, il est possible d'effectuer la réaction avec seulement 0,5 % d'oxyde de cuivre et 1 % de TMEDA tout en conservant un excellent rendement (93 %).

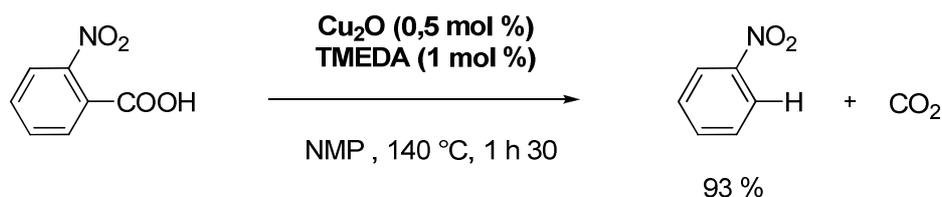


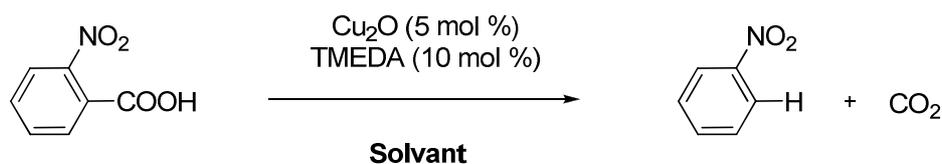
Figure 32

Il faut remarquer que dans ce cas, la réaction dure 1 h 30 au lieu de 5 minutes. A notre connaissance, cette réaction n'a jamais été réalisée avec un pourcentage de cuivre aussi bas. En dessous de 1 %, la réaction n'est plus suffisamment efficace.

II.4.2.2. Influence du solvant

Il nous a semblé également intéressant d'étudier l'influence de différents solvants sur le cours de la réaction (Tableau 3).

Tableau 3. Influence du solvant



Entrée	Solvant	Température (°C)	Temps	Rendement (%)
1	NMP	140	5 min	99
2	DMPU	140	5 min	99
3	DMSO	140	5 min	99
4	Toluène	110	24 h	61
5	Tri- <i>n</i> -butylamine	140	1 h 30	86

Il est ainsi possible de remplacer la NMP par d'autres solvants polaires possédant des points d'ébullition élevés tels que la DMPU ou le DMSO en conservant un excellent rendement et un temps de réaction identique (Tableau 3, entrée 1 et 3). A l'inverse, l'utilisation de solvants tels que le toluène ou la tri-*n*-butylamine conduit à des rendements inférieurs et à des temps de réaction plus élevés. Dans le cas du toluène, le résultat est lié à la faible température d'ébullition de ce solvant et à sa faible polarité. Dans celui de la tri-*n*-

butylamine, la complexation du cuivre est perturbée par la présence du solvant qui joue également le rôle de ligand. En effet, la même réaction effectuée en l'absence de TMEDA conduit sensiblement au même résultat (Figure 33). Ceci n'est pas très étonnant car la tri-*n*-butylamine est connue pour être un mauvais ligand pour effectuer cette réaction, sans doute en raison de son encombrement stérique trop important.

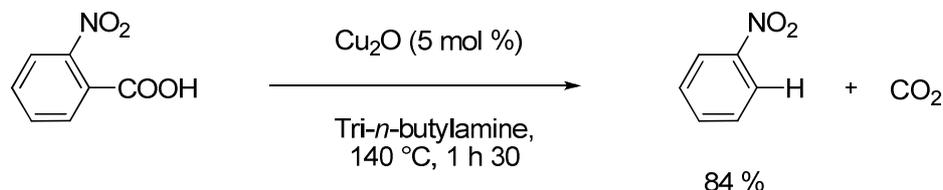
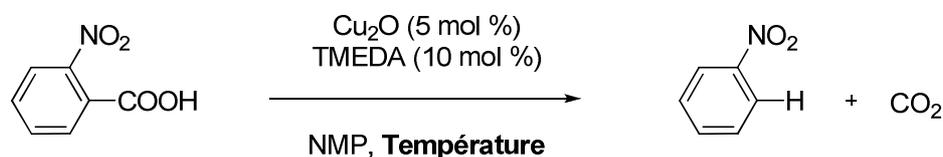


Figure 33

II.4.2.3. Influence de la température

Nous avons constaté que notre système catalytique permet une décarboxylation très rapide à 140 °C, par conséquent il nous a semblé intéressant d'étudier son comportement à des températures encore plus basses. Les résultats sont présentés dans le tableau 4.

Tableau 4. Influence de la température



Entrée	Température (°C)	Temps	Rendement (%)
1	140	5 min	99
2	120	15 min	99
3	110	8 h	99
4	100	12 h	99

Nous avons observé que le système catalytique est toujours efficace à 120 °C (Tableau 4, entrée 2). Le produit est alors obtenu avec 99 % de rendement en 15 minutes.

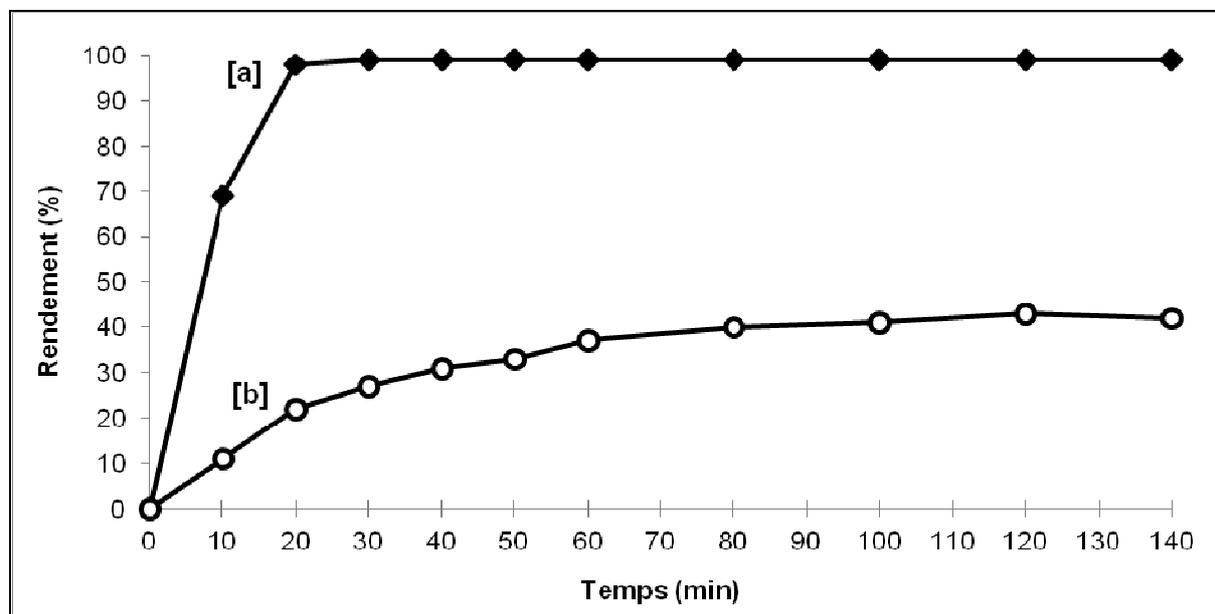
Ensuite, il est important de souligner que notre réaction a également lieu à une température aussi basse que 100 °C. A cette température, le produit de protodécarboxylation

est toujours obtenu quantitativement mais le temps de réaction est de 12 heures au lieu de 5 minutes (Tableau 4, entrées 1 et 4).

Par rapport aux résultats précédemment décrits par Goossen,^{24,26} l'utilisation de la TMEDA permet d'abaisser la température de la réaction de 50 °C à 70 °C. Jusqu'à présent, seul l'utilisation de sels d'argent^{33,34,35} ou d'or^{37,38} permettait de réaliser la réaction à de telles températures.

II.4.2.4. Comparaison par rapport au protocole de Goossen

Pour bien montrer l'efficacité de la TMEDA par rapport aux ligands utilisés jusqu'à présent, nous avons décidé d'effectuer une cinétique de la décarboxylation de l'acide 2-nitrobenzoïque à 120 °C en utilisant notre système catalytique (5 % Cu₂O et 10 % TMEDA dans la NMP) et celui employé par Goossen²⁴ (5 % Cu₂O et 10 % 1,10-phénanthroline dans un mélange de NMP et de quinoléine) (Figure 34). La réaction a été suivie par chromatographie en phase gazeuse en utilisant un étalon interne (hexadécane).



[a] 5 % Cu₂O, 10 % TMEDA, NMP, 120 °C.

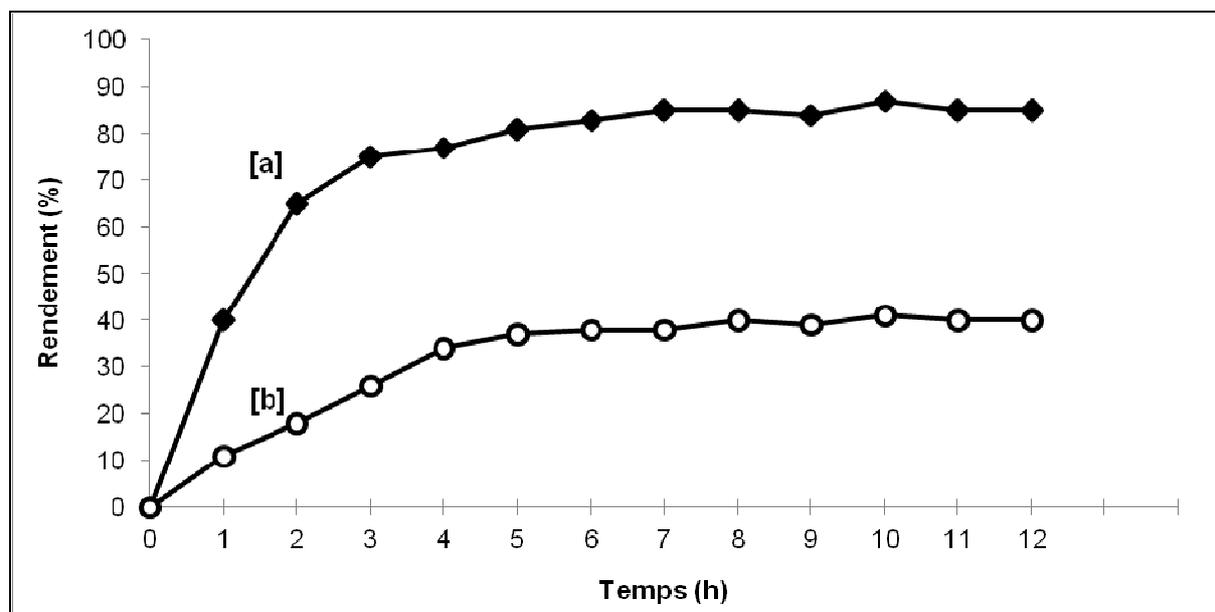
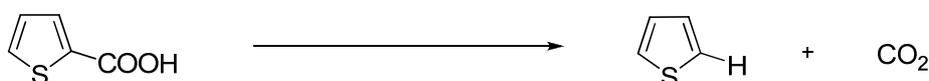
[b] 5 % Cu₂O, 10 % 1,10-phénanthroline, NMP / quinoléine (3 : 1), 120 °C.

Figure 34

Les résultats montrent que l'effet de la TMEDA est remarquable. En effet, l'acide 2-nitrobenzoïque est totalement converti en nitrobenzène à 120 °C en l'espace de seulement 20 minutes avec ce ligand.

Au contraire, en utilisant la procédure de Goossen, le rendement en nitrobenzène n'est que de 22 % pour le même temps de réaction. Il faut noter que le système catalytique de Goossen n'est plus opérationnel à partir de 80 minutes puisque le rendement en produit de décarboxylation n'évolue plus et stagne à 42 %.

Nous avons ensuite réalisé la même expérience dans le cas d'un autre substrat : l'acide 2-thiophénique (Figure 35).



[a] 5 % Cu₂O, 10 % TMEDA, NMP, 120 °C.

[b] 5 % Cu₂O, 10 % 1,10-phénanthroline, NMP / quinoléine (3 : 1), 120 °C.

Figure 35

A nouveau, la décarboxylation en présence de TMEDA est plus rapide et conduit à de meilleurs rendements. Ainsi, en 2 heures, le rendement est de 65 % avec la TMEDA tandis qu'il n'est seulement que de 18 % en utilisant la 1,10-phénanthroline et la quinoléine.

Enfin, le rendement final en thiophène atteint au bout de 8 heures est de 85 % dans le cas de la TMEDA contre seulement 40 % dans les conditions de Goossen.

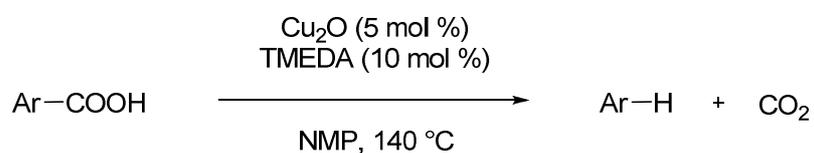
Grâce à ces deux graphiques, nous avons clairement démontré l'avantage d'utiliser la TMEDA en termes de rendement et de durée de réaction. D'autre part, la comparaison de ces

deux cinétiques montre que l'acide 2-nitrobenzoïque est plus réactif que l'acide 2-thiophénique.

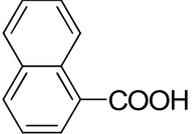
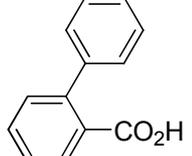
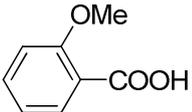
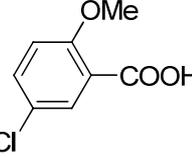
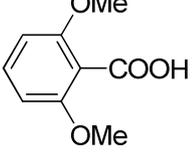
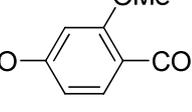
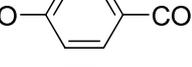
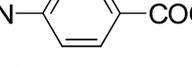
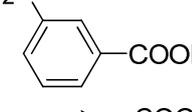
II.4.2.5. Utilisation en synthèse

Une fois les conditions opératoires mises au point, nous avons décidé d'étudier le champ d'application de la réaction en l'appliquant à différents acides aromatiques (Tableau 5).

Tableau 5. Protodécarboxylation catalysée par le cuivre de différents acides carboxyliques aromatiques



Entrée	Ar-COOH	Temps	Rendement (%)
1		5 min	99
2		20 min	83
3		20 min	98
4		45 min	81
5		45 min	87
6		1 h	95
7		4 h	90 ^[a]

8		6 h	99 ^[a]
9		40 h	89 ^[a]
10		40 min	75 ^[b]
11		1 h	68 ^[c]
12		2 h	92
13		1 h	71 ^[c]
14		16 h	58 ^[a,c]
15		16 h	65 ^[a,c]
16		16 h	62 ^[a,c]
17		24 h	70 ^[a]

[a] La réaction a été effectuée à 170 °C.

[b] La réaction a été effectuée en présence de 20 % de Cu₂O.

[c] La réaction a été effectuée en présence de 15 % de Cu₂O.

Toutes les expériences ont été conduites à 140 °C pour éviter une optimisation systématique de la température pour chaque cas. Cependant, il est important de souligner que dans de nombreux cas il est possible de travailler à des températures inférieures. Par exemple, nous avons vu précédemment que la décarboxylation de l'acide 2-nitrobenzoïque peut être effectuée à 100 °C et conduit alors à un rendement de 99 % en nitrobenzène en 12 heures. De même, la décarboxylation de l'acide 2-acétylbenzoïque donne un rendement de 86 % en

acétophénone en 3 heures à 120 °C. A la même température, l'acide 2-fluorobenzoïque fournit le fluorobenzène en 16 heures avec un rendement de 74 %.

Il faut cependant remarquer que certains acides ne sont pas décarboxylés de manière efficace en dessous de 170 °C comme l'acide 2-phénylaminobenzoïque ou l'acide 2-naphthoïque (Tableau 5, entrée 7 et 8). C'est aussi valable pour les dérivés substitués en *mé*ta et en *para*, de plus, les rendements obtenus dans ces cas sont généralement moyens (Tableau 5, entrées 14 à 16).

D'une manière générale, le produit de protodécarboxylation est formé rapidement avec un très bon rendement.

Comparé au procédé développé par Goossen^{24,26} qui a été utilisé jusqu'à présent pour décarboxyler les acides aromatiques activés, notre système catalytique peut être utilisé à des températures plus basses dans la plupart des cas (100 °C à 140 °C).

De plus, les réactions sont plus rapides (souvent moins de 1 heure au lieu de 12 ou 24 heures) et conduisent à de meilleurs rendements. Par exemple, l'acide 2-fluorobenzoïque est décarboxylé avec un rendement de 95 % en 1 heure à 140 °C dans nos conditions alors que dans les conditions de Goossen, le produit est obtenu avec un rendement de 79 % en 12 heures à 170 °C. De même, l'acide 2-méthoxybenzoïque est décarboxylé avec un rendement de 75 % au lieu de 24 % (Tableau 5, entrée 10).

La gamme de substrats utilisables est aussi plus large. En effet, dans nos conditions, l'acide 2,4-diméthoxybenzoïque et l'acide 2,6-diméthoxybenzoïque conduisent à des rendements de 71 % et 92 % respectivement (Tableau 5, entrées 12 et 13) alors que ces acides ne réagissent pas en utilisant le système catalytique employé par Goossen²⁷ (Figure 36).

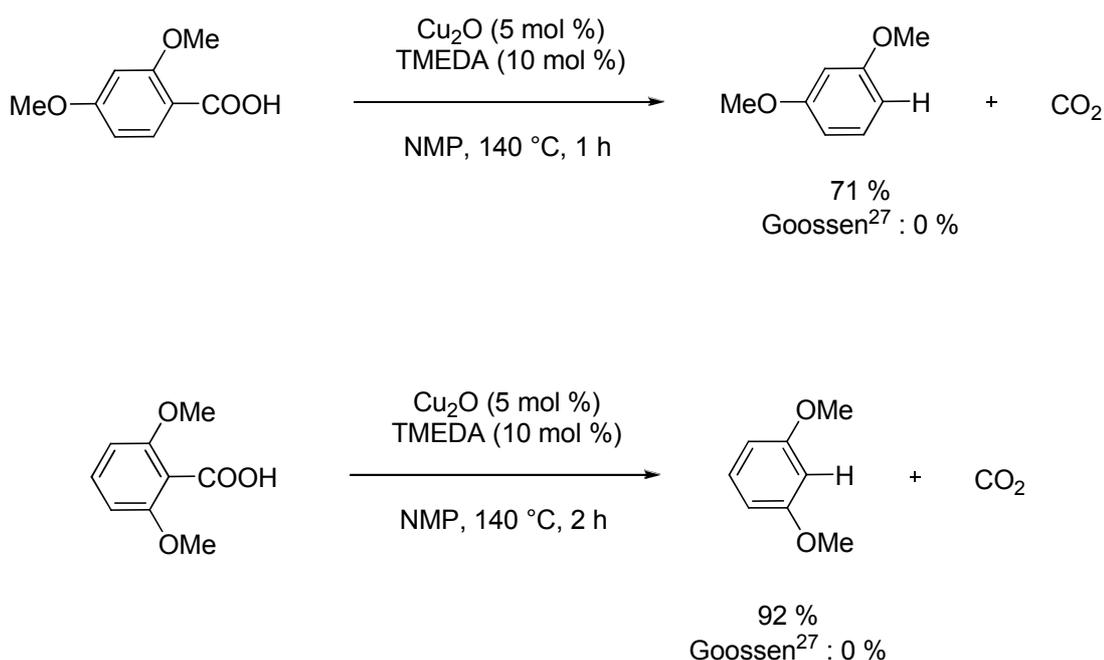


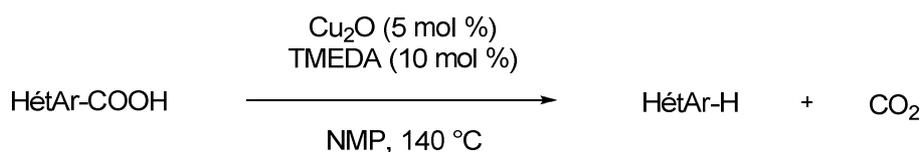
Figure 36

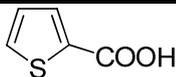
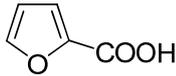
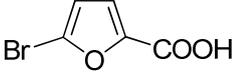
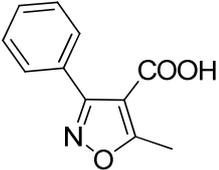
Les résultats présentés dans le tableau 5 montrent par ailleurs que la réaction tolère de nombreux groupements fonctionnels tels que des groupements nitro, chloro, ester, fluoro, amino, méthoxy ou bien encore des cétones.

Enfin, il est intéressant de noter que la réaction a été appliquée avec succès à l'acide cinnamique (Tableau 5, entrée 17) et à l'acide 2-phénylbenzoïque (Tableau 5, entrée 9). Le premier est décarboxylé avec un rendement de 70 % à 170 °C. Jusqu'à présent, un rendement de seulement 43 % avait été obtenu avec ce substrat.²⁷ Le second est, quant à lui, décarboxylé avec un rendement de 89 %. A notre connaissance, c'est la toute première fois que ce composé est décarboxylé.

Nous avons ensuite appliqué notre méthode aux acides carboxyliques hétéroaromatiques (Tableau 6).

Tableau 6. Protodécarboxylation catalysée par le cuivre de différents acides carboxyliques hétéroaromatiques



Entrée	Ar-COOH	Temps	Rendement (%)
1		30 min	87
2		30 min	77
3		40 min	68
4		1 h	93

La réaction s'applique également aux acides hétéroaromatiques puisque les produits de protodécarboxylation sont obtenus rapidement avec des rendements très satisfaisants.

Comme dans le cas des acides carboxyliques, il est possible de réduire la température à 120 °C. Ainsi, l'acide 2-thiophénique conduit au thiophène avec un rendement de 85 % en 8 heures et le 5-méthyl-3-phénylisoxazole est obtenu avec 71 % de rendement en 16 heures à cette température à partir de l'acide 5-méthyl-3-phénylisoxazole-4-carboxylique.

Encore une fois, le gain en température est de 30 °C à 50 °C en utilisant nos conditions à la place du mode opératoire décrit par Goossen.

II.4.3. Utilisation de la HMTA

Nous avons également étudié la réaction en présence de la HMTA étant donné l'intérêt économique de ce ligand. Tout comme avec la TMEDA, il est possible de réduire la quantité de ligand à un équivalent par rapport au cuivre, c'est-à-dire 10 % de HMTA. Le rendement est toujours quantitatif après 15 minutes de réaction (Figure 37).

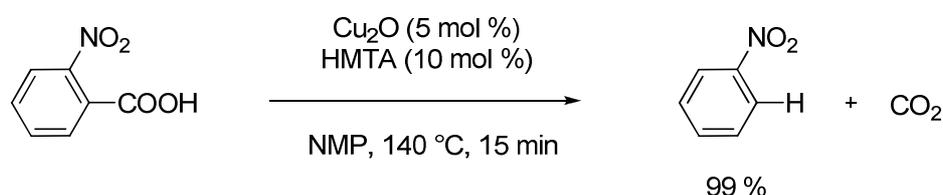
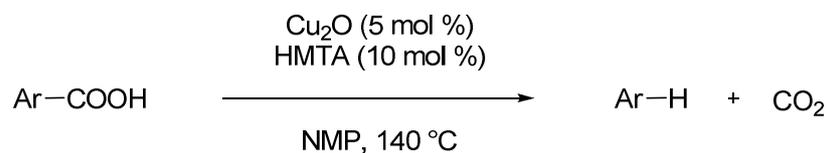


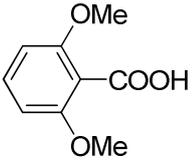
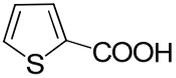
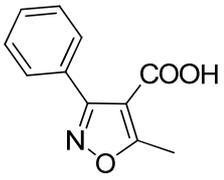
Figure 37

Nous avons ensuite décidé d'étudier le champ d'application de la réaction en présence de ce nouveau ligand. Les résultats sont présentés dans le tableau 7.

Tableau 7. Protodécarboxylation de différents acides carboxyliques aromatiques en présence de Cu₂O et de HMTA



Entrée	Ar-COOH	Temps	Rendement (%)
1		15 min	99
2		1 h	90
3		2 h	85

4		3 h	81
5		1 h	84
6		4 h	77

De manière générale, les résultats obtenus en présence de HMTA sont très satisfaisants : les rendements sont bons (77 % à 99 %) et les temps de réaction relativement courts (15 minutes à 4 heures) à 140 °C. Notons que la décarboxylation de l'acide 2-nitrobenzoïque est quantitative en 1 heure à 120 °C.

Ce système est donc également très compétitif par rapport à l'utilisation du système Cu_2O / 1,10-phénanthroline.

Toutefois, il faut noter que les rendements sont plus faibles et les temps de réaction un peu plus longs qu'en présence de TMEDA.

III. Conclusion

En conclusion, nous avons démontré que l'utilisation de la TMEDA (et dans une moindre mesure, de la HMTA) comme ligand permet de diminuer significativement la température de la réaction de décarboxylation des acides aromatiques activés catalysée par des sels de cuivre. Par exemple, dans le cas de l'acide 2-nitrobenzoïque, la décarboxylation a lieu à 100 °C au lieu de 170 °C avec les systèmes catalytiques précédents.

Il est important de noter que c'est la première amélioration significative concernant la température de la réaction depuis les premières publications publiées dans les années 1960.^{6,7,10,11}

De plus, les rendements sont très bons dans la majorité des cas.

Il faut préciser que ce nouveau système catalytique a été développé grâce à une analyse approfondie du mécanisme de la réaction.

Jusqu'à présent, de tels résultats ne pouvaient être obtenus qu'en présence de sels d'argent^{33,34,35} ou d'or^{37,38} à la place des sels de cuivre.

Enfin, d'un point de vue préparatif, l'utilisation de la TMEDA (12 euros / mole à l'échelle du laboratoire) à la place de la 1,10-phénanthroline (355 euros / mole) ou de la bathophénanthroline (17000 euros / mole) est très avantageuse en termes économiques.

Chapitre 2 :

**Réaction de couplage
décarboxylatif entre des
acides aromatiques et des
halogénures d'aryles
catalysée par des sels de
cuivre et de palladium**

I. Rappels bibliographiques

I.1. Introduction

Il est très courant de trouver le motif biaryle dans de nombreuses molécules organiques possédant des propriétés biologiques ou physiques intéressantes.^{44,45} Parmi elles, certaines ont connues un succès industriel important telles que l'antihypertenseur Losartan®, l'anticancéreux Imatinib® ou bien encore le Boscalid®, un fongicide (Figure 38).

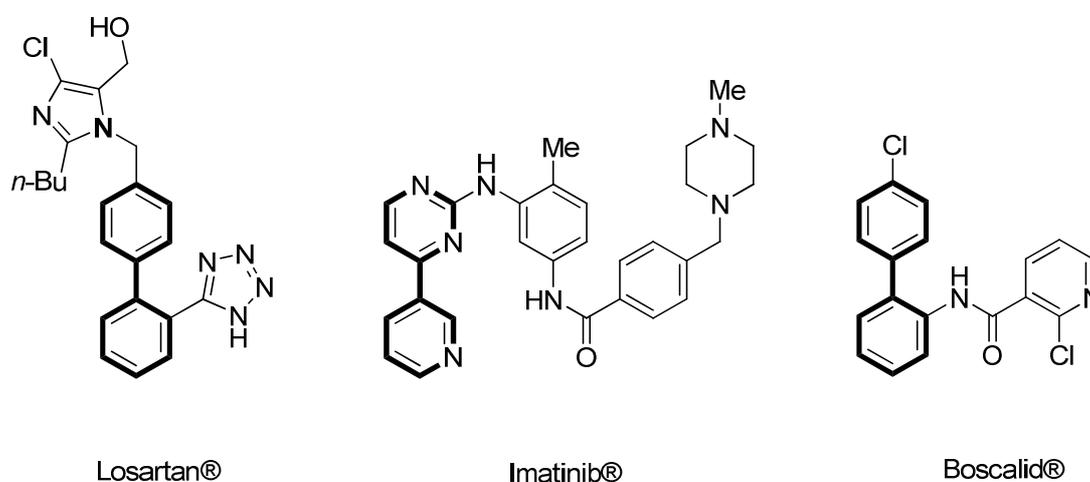


Figure 38

Depuis une quarantaine d'années, l'utilisation de réactions de couplage croisé catalysées par des métaux de transition^{1,46} a été l'outil principalement utilisé pour la synthèse efficace de composés biaryliques (Figure 39).

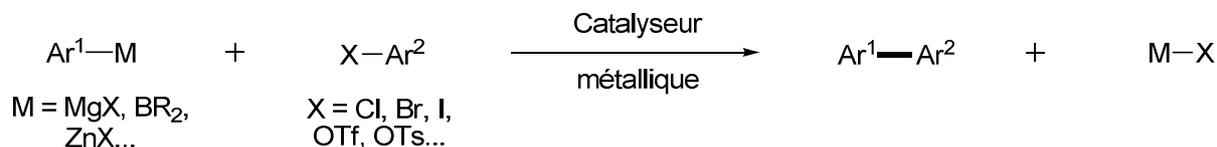


Figure 39

Il est important de mentionner que les réactions de couplage croisé pallado-catalysées telles que la réaction de Suzuki⁴⁷ (Figure 39, M = BR₂) ou de Negishi⁴⁸ (Figure 39, M = ZnX) ont permis à leurs auteurs de recevoir le Prix Nobel⁴⁹ en 2010.

Cependant, malgré leur grande efficacité, ces réactions souffrent de plusieurs inconvénients.

Dans un premier temps, il faut noter qu'il est nécessaire de préparer au préalable les réactifs organométalliques (une ou plusieurs étapes en fonction du réactif utilisé) qui peuvent s'avérer parfois assez délicats à manipuler.

Dans un second temps, l'utilisation de ces réactifs en quantité stoechiométrique génère une quantité stoechiométrique de sels métallique en fin de réaction, ce qui pose des problèmes d'un point de vue économique et environnemental (problèmes de retraitement, pollution...).

C'est dans ce contexte que de nombreux chimistes se sont investis dans la recherche de nouvelles réactions de couplage plus respectueuses de l'environnement et plus économiques.

En particulier, c'est en 2006²⁵ que l'équipe de Goossen publie dans le journal *Science* une avancée majeure dans le domaine des couplages croisés grâce au couplage croisé décarboxylatif.^{50,51,52}

Ce nouveau type de réaction utilise simplement un acide carboxylique en lieu et place du réactif organométallique toujours en présence d'un système catalytique (Figure 40).

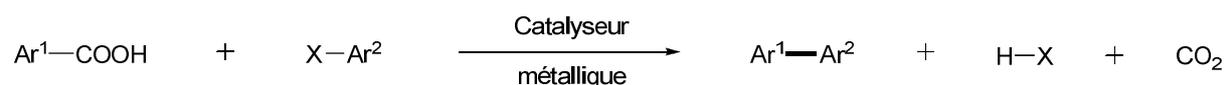


Figure 40

Cette approche novatrice s'inspire en particulier du milieu vivant dans lequel les enzymes sont capables de former des carbanions par décarboxylation d'acides carboxyliques.

Le principal avantage de cette méthode concerne l'utilisation des acides carboxyliques comme produits de départ.^{53,54} En effet, ces composés ont la particularité de pouvoir être préparé par de nombreuses méthodes largement éprouvées.⁵⁵ Par conséquent, une large gamme de ces dérivés sont disponibles commercialement. De plus, ils sont très simples à utiliser et à conserver puisqu'il s'agit de poudres dans la majorité des cas. Enfin, il faut ajouter que ce sont des composés très peu onéreux.

Ce procédé de couplage décarboxylatif est donc particulièrement attractif d'un point de vue économique et environnemental et présente un grand intérêt préparatif.

I.2. Réactions de couplage décarboxylatif avec des halogénures aromatiques

I.2.1. Utilisation de sels de cuivre

Afin de développer cette réaction de couplage décarboxylatif, il est important de préciser que Goossen s'est très largement inspiré des travaux de Nilsson^{6,7} qui fut en réalité le premier à réaliser un couplage décarboxylatif entre un acide carboxylique et un halogénure

aromatique pour préparer un composé biarylique. Rappelons en effet qu'il réussit à isoler le 2-nitro-2'-méthoxybiphényle avec un rendement de 50 % en effectuant la décarboxylation de l'acide 2-nitrobenzoïque en présence de 2-iodoanisole et d'oxyde de cuivre (Figure 41).

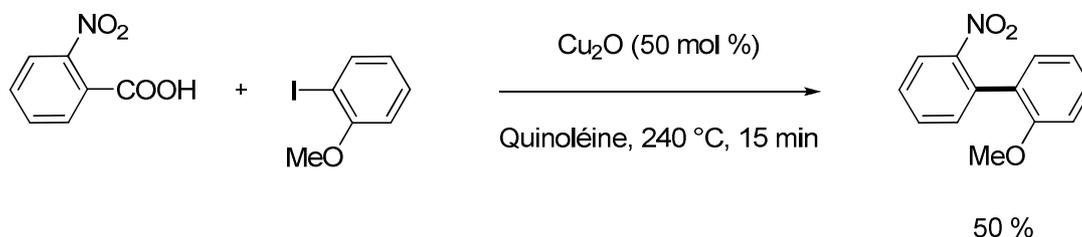


Figure 41

Durant la même période, Nilsson décrit également la synthèse de dérivés poly-nitrés⁵⁶ ainsi que celle de composés hétéroaromatiques^{57,58} tels que le 2-phénylthiophène et le 2-phénylfuranne en utilisant une procédure similaire (Figure 42). Les rendements sont à nouveau peu satisfaisants et les conditions très dures.

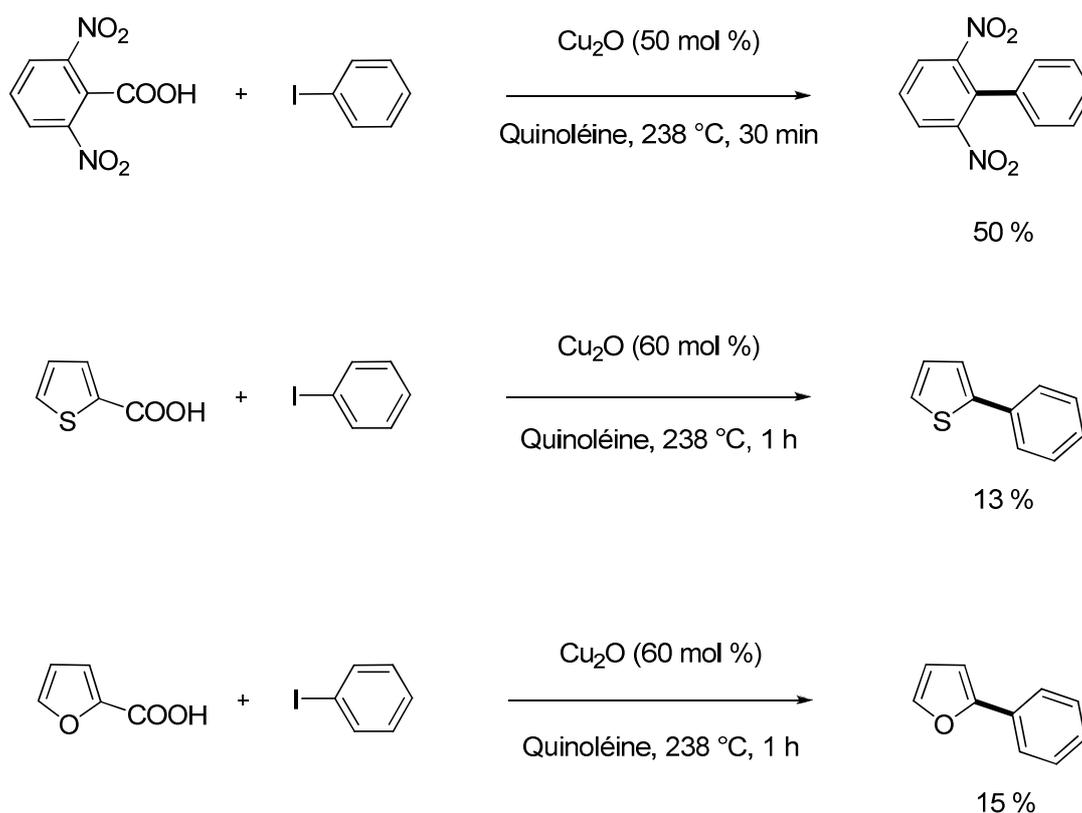


Figure 42

D'une façon générale, les rendements moyens et la température élevée de ces réactions ainsi que la nécessité d'utiliser une quantité stoechiométrique de cuivre n'en faisait pas une méthode particulièrement attractive d'un point de vue préparatif, économique et environnemental à l'inverse du procédé catalysé par le palladium décrit ci-après.

Il faut en effet attendre 2006 pour que cette réaction trouve un nouvel essor grâce aux travaux de Goossen.^{25,26} L'idée novatrice est notamment d'avoir introduit le palladium dans cette réaction pour faciliter la réaction de couplage. Ainsi, la décarboxylation de l'acide carboxylique catalysée par le cuivre génère *in situ* un arylcuivre qui sert de partenaire organométallique pour effectuer la réaction de couplage croisé pallado-catalysée avec un halogénure aromatique (Figure 43).

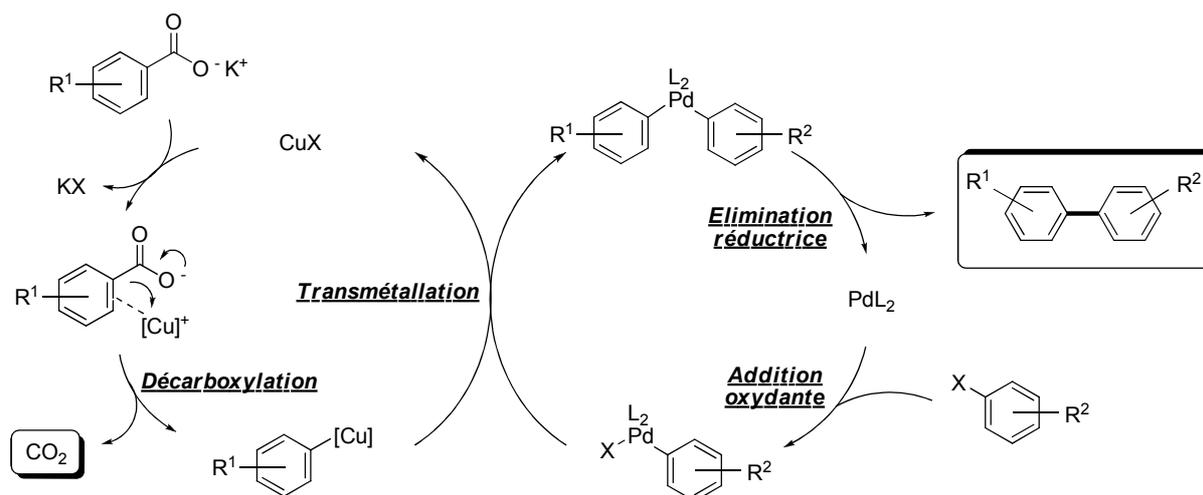


Figure 43

Goossen développe deux protocoles distincts :

- Le premier utilise une quantité stoechiométrique de cuivre et une quantité catalytique de palladium à 120 °C (Figure 44).

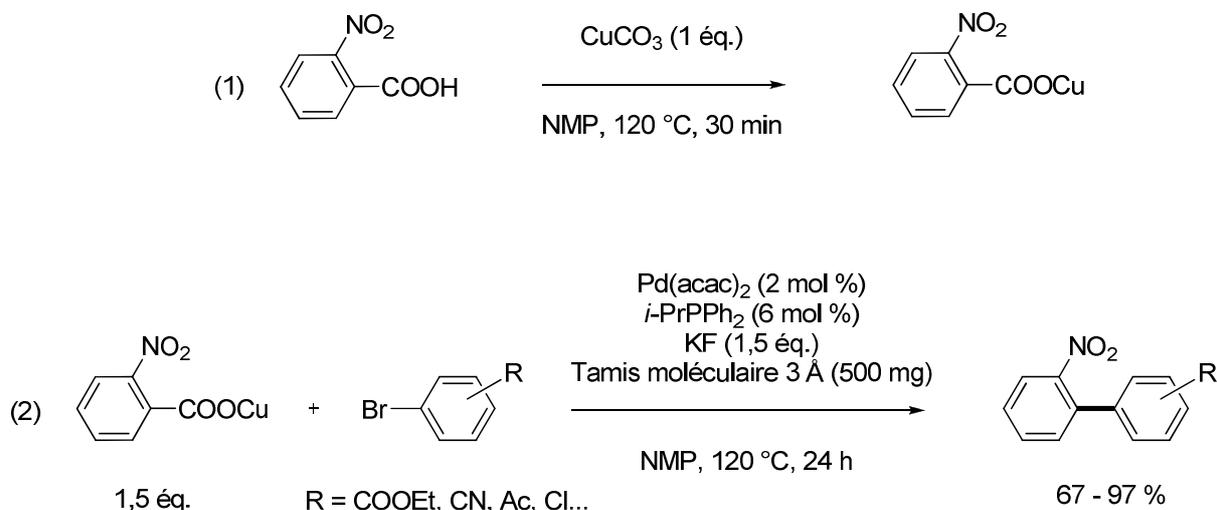


Figure 44

Comme l'indique la figure 44, ce procédé est composé de deux étapes. La première étape est la formation et l'isolation du carboxylate de cuivre pour éliminer toute trace d'eau dans le milieu réactionnel. La seconde étape consiste à effectuer la décarboxylation du carboxylate de cuivre en présence de palladium et d'un halogénure aromatique.

A partir de bromures aromatiques, les rendements en produits de couplage sont moyens à excellents (67 % à 97 %) et la réaction a l'avantage d'être chimiosélective (des fonctions ester, nitrile, cétone méthyliée sont tolérées). Les iodures aromatiques peuvent également être utilisés mais les rendements sont légèrement inférieurs.

Malgré cela, ce protocole est limité à l'utilisation de l'acide 2-nitrobenzoïque à cause de la température assez basse employée (120 °C), ce qui restreint fortement le champ d'application de la réaction. D'autre part, l'emploi d'une quantité stoechiométrique de cuivre et de fluorure de potassium limite l'intérêt préparatif.

- Le second procédé fait intervenir une co-catalyse cuivre / palladium à 170 °C (Figure 45).

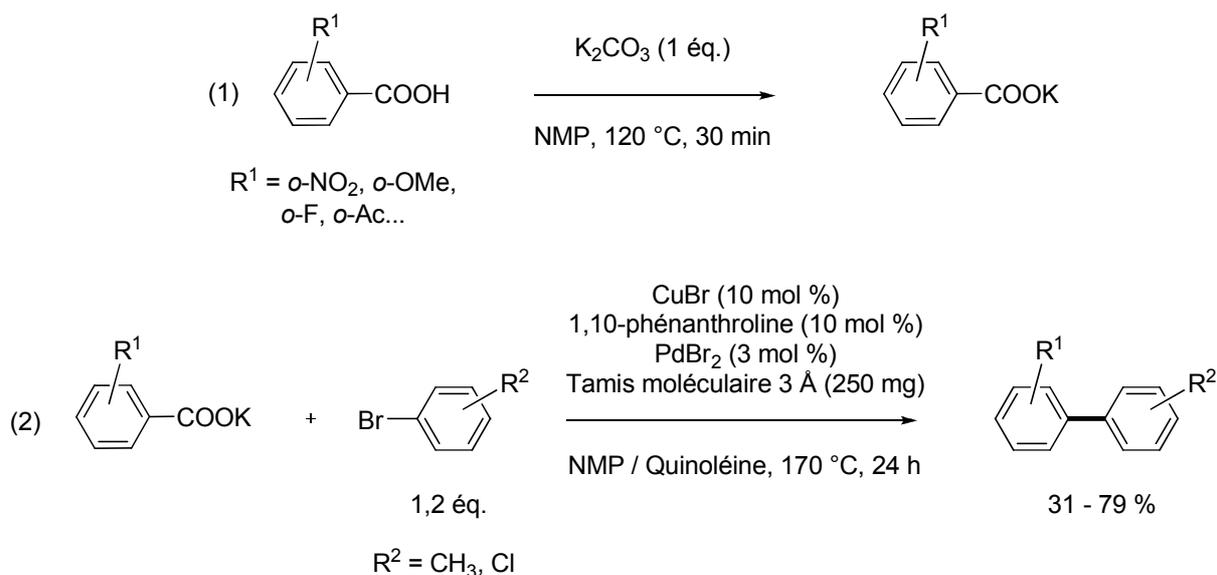


Figure 45

Comme précédemment, il est impératif de ne pas employer l'acide carboxylique libre afin de limiter au maximum la formation du produit de protodécarboxylation par protonation de l'arylcuivre intermédiaire. Pour cela, Goossen prépare au préalable le carboxylate de potassium par réaction de l'acide carboxylique avec du carbonate de potassium.

La réaction tolère plusieurs groupements fonctionnels positionnés en *ortho* du côté de l'acide carboxylique. Du côté du bromure aromatique, uniquement la présence d'un groupement méthyle et chloro a été évaluée. De manière générale, les rendements sont assez peu satisfaisants (31 % à 69 %), sauf dans le cas des acides carboxyliques nitrés et fluorés qui

donnent des rendements corrects (74 % à 77 %). Il faut noter aussi que les dérivés méthoxylés donnent également des rendements peu satisfaisants (46 %).

Par conséquent, bien que cette réaction soit très novatrice, le champ d'application reste assez limité. De plus, l'utilisation de la 1,10-phénanthroline, de tamis moléculaire et de quinoléine comme co-solvant à 170 °C ne conduit pas à un procédé très attractif.

Potentiellement, cette réaction présente néanmoins un très grand intérêt d'un point de vue industriel. En effet, Goossen⁵⁹ a montré que la synthèse du Valsartan®, un inhibiteur de l'angiotensine II, pouvait être réalisée en seulement quatre étapes en employant un couplage décarboxylatif comme première étape.

La synthèse débute ainsi par le couplage du 2-cyanobenzoate de potassium avec le 4-(diméthoxyméthyle)bromobenzène qui conduit au produit de couplage avec un rendement de 80 % (Figure 46). Trois étapes suffisent ensuite pour obtenir le Valsartan® avec un rendement total de 39 %.

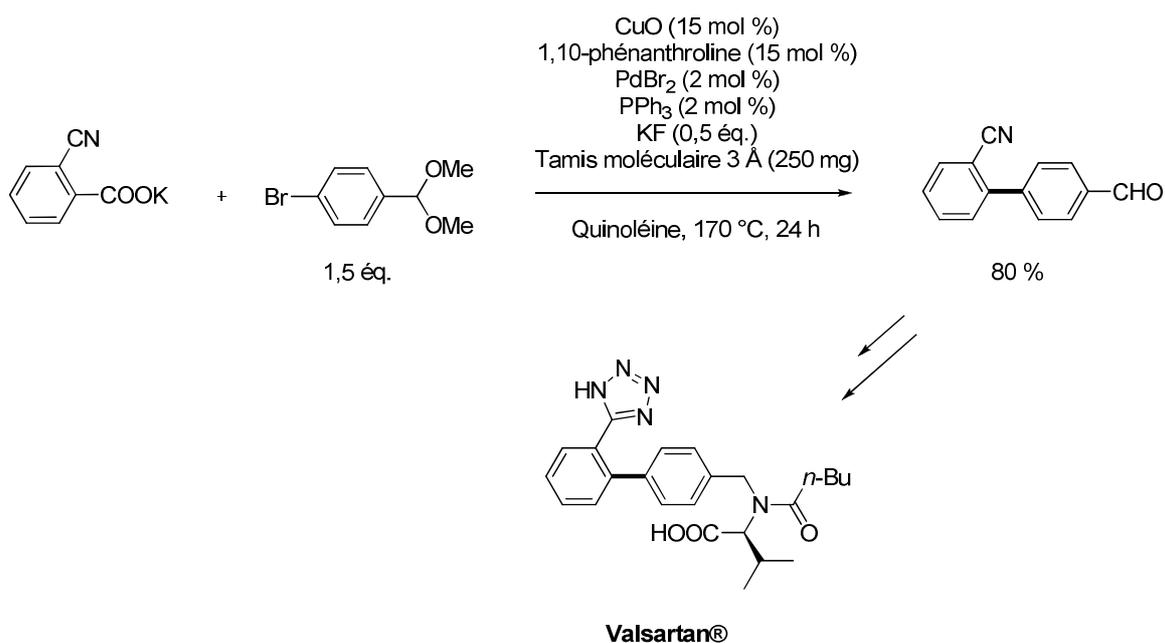


Figure 46

Cette nouvelle voie de synthèse présente un intérêt économique et écologique par rapport aux procédés déjà existants dans la mesure où elle est plus rapide et n'utilise pas de réactifs organométalliques.

En parallèle, Goossen⁶⁰ montre également qu'il est possible de synthétiser des cétones biaryliques avec un protocole très similaire à celui utilisé pour les biaryles en partant cette fois d' α -oxocarboxylates de potassium (Figure 47).

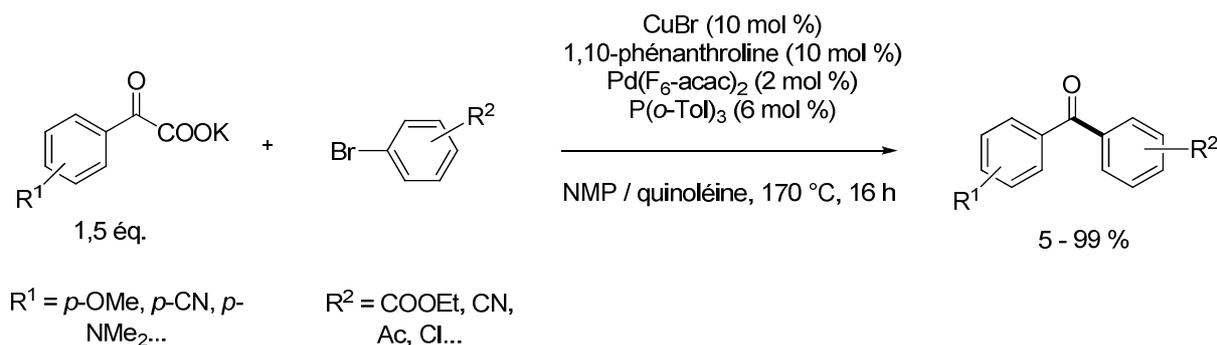


Figure 47

De manière générale, les cétones dissymétriques sont obtenues avec des rendements satisfaisants dans ces conditions. La réaction tolère de nombreux groupements fonctionnels mais semble sensible à l'encombrement stérique car les rendements chutent lorsque l'un des substrats possède un substituant en *ortho*.

Afin d'étendre le champ d'application de la réaction de couplage décarboxylatif pour préparer des biaryles, Goossen⁶¹ publie un nouveau procédé qui permet d'effectuer la réaction avec des chlorures aromatiques. Ces derniers ont l'avantage d'être plus disponibles commercialement et moins onéreux que leurs homologues bromés et iodés. Cependant, la force de la liaison carbone-chlore ne facilite pas la réaction de couplage car l'étape d'addition oxydante est plus délicate.

Toutefois, grâce à l'utilisation de la (2-biphényl)di-*t*-butylphosphine, une phosphine monodentate très encombrée stériquement et riche en électrons, différents chlorures aromatiques peuvent être couplés avec des rendements très moyens à très satisfaisants (40 % à 90 %) (Figure 48).

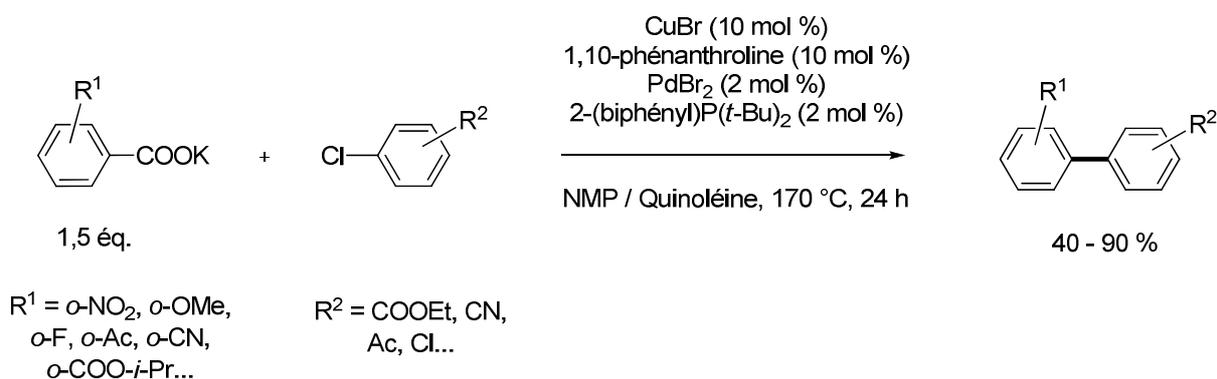


Figure 48

Il faut toutefois noter que les rendements sont moyens dans le cas de chlorures désactivés tel que le 4-chloroanisole (61 %) tout comme pour les chlorures activés possédant une fonction cétone ou ester (55 % à 66 %). Du côté des carboxylates aromatiques, seuls les

dérivés nitrés, fluorés et acétylés substitués en position *ortho* conduisent à des rendements satisfaisants.

Pour illustrer l'intérêt de ces résultats, Goossen⁶² a effectué la synthèse totale du Telmisartan®, un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, en huit étapes dont la première est un couplage décarboxylatif entre le phthalate mixte d'isopropyle et de potassium avec le 2-(4-chlorophényl)-1,3-dioxolane. Cette réaction fournit le premier intermédiaire avec un rendement de 85 % (Figure 49).

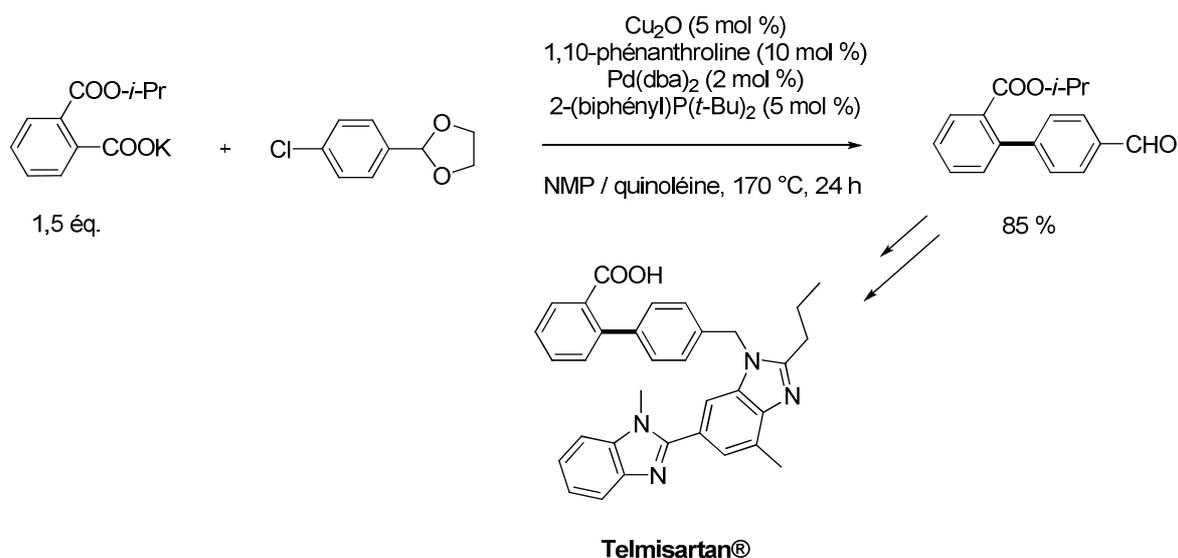
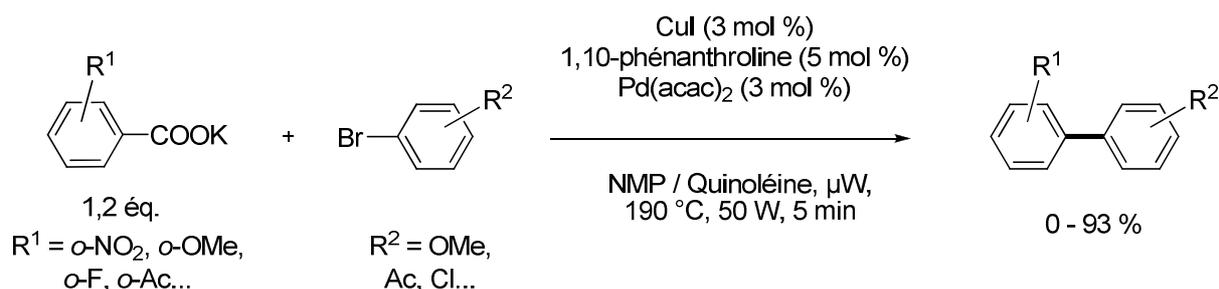


Figure 49

Le Telmisartan® est ensuite obtenu avec un rendement global de 35 %. A nouveau, cette synthèse révèle tout le potentiel synthétique de la réaction de couplage décarboxylatif grâce à l'utilisation d'arylcarboxylate de potassium très accessibles et peu onéreux au lieu de réactifs organométalliques sensibles et coûteux.

Comme dans le cas de la protodécarboxylation, Goossen⁶³ a aussi étudié l'influence des micro-ondes sur la réaction de couplage décarboxylatif avec des bromures aromatiques pour la synthèse de biaryles (Figure 50).



Il faut noter que l'utilisation des micro-ondes permet de réaliser la réaction en seulement cinq minutes. En revanche, il est nécessaire de chauffer à 190 °C. Par ailleurs, il n'y a pas de réelles améliorations puisque les rendements ne sont pas meilleurs et la gamme de substrats employés est identique que ce soit du côté du carboxylate ou de l'halogénure. De plus, il est important de rappeler que l'utilisation des micro-ondes n'est pas souhaitable en vue d'une application à grande échelle.

A la même époque, le groupe de Liu⁶⁴ décrit le couplage décarboxylatif entre des polyfluorobenzoates de potassium et des iodures aromatiques en utilisant uniquement une catalyse par le cuivre (Figure 51).

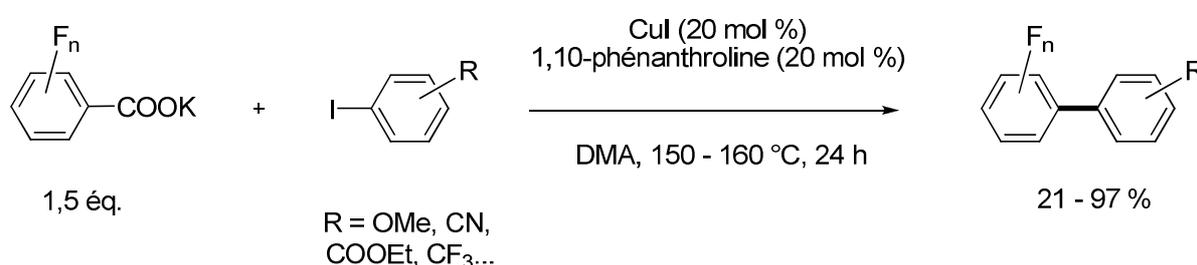


Figure 51

Dans l'ensemble, les rendements en produits de couplage sont bons \u00e0 condition qu'il y ait au moins deux atomes de fluor en *ortho* du carboxylate.

D'apr\u00e8s des calculs DFT, Liu pr\u00e9voit que la d\u00e9carboxylation a lieu dans un premier temps pour former du polyfluoroph\u00e9nylcuivre (I). Ce dernier r\u00e9agit dans un second temps avec l'halog\u00e9nure aromatique pour g\u00e9n\u00e9rer le produit de couplage *via* une \u00e9tape d'addition oxydante suivie d'une \u00e9tape d'\u00e9limination r\u00e9ductrice.

Ces r\u00e9sultats sont en accord avec les observations de Sheppard^{10,65} qui a pr\u00e9c\u00e9demment montr\u00e9 que le pentafluoroph\u00e9nylcuivre (I) r\u00e9agit avec des iodures aromatiques pour former les produits d'h\u00e9t\u00e9rocouplages avec de tr\u00e8s bons rendements.

N\u00e9anmoins, bien que cette r\u00e9action ne n\u00e9cessite pas de palladium, son potentiel synth\u00e9tique reste tr\u00e8s limit\u00e9.

En 2011, l'\u00e9quipe de Deng⁶⁶ d\u00e9veloppe une synth\u00e8se originale de dibenzopyranones *via* un couplage d\u00e9carboxylatif suivie d'une r\u00e9action de lactonisation (Figure 52). Le syst\u00e8me catalytique du couplage d\u00e9carboxylatif est inspir\u00e9 du syst\u00e8me utilis\u00e9 par Goossen.^{25,26}

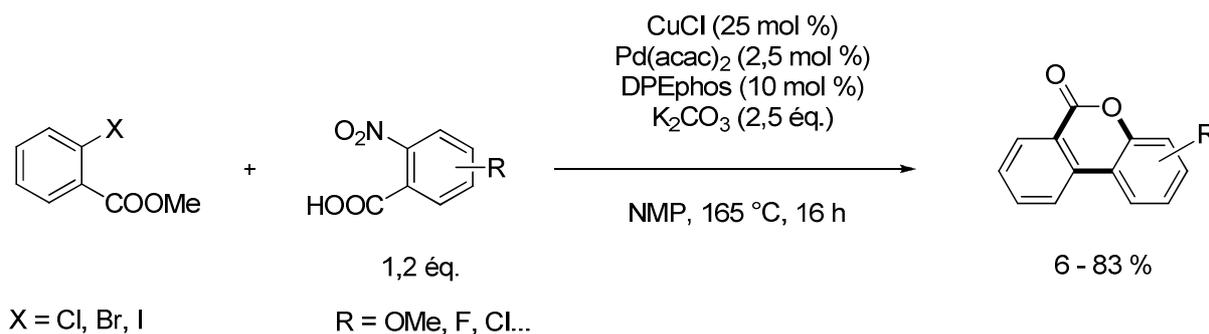


Figure 52

Enfin, tout récemment, Wu⁶⁷ décrit le couplage décarboxylatif entre l'acide 2-picolinique et divers bromures aromatiques en présence d'une quantité stoechiométrique de cuivre et d'une quantité catalytique de palladium (Figure 53).

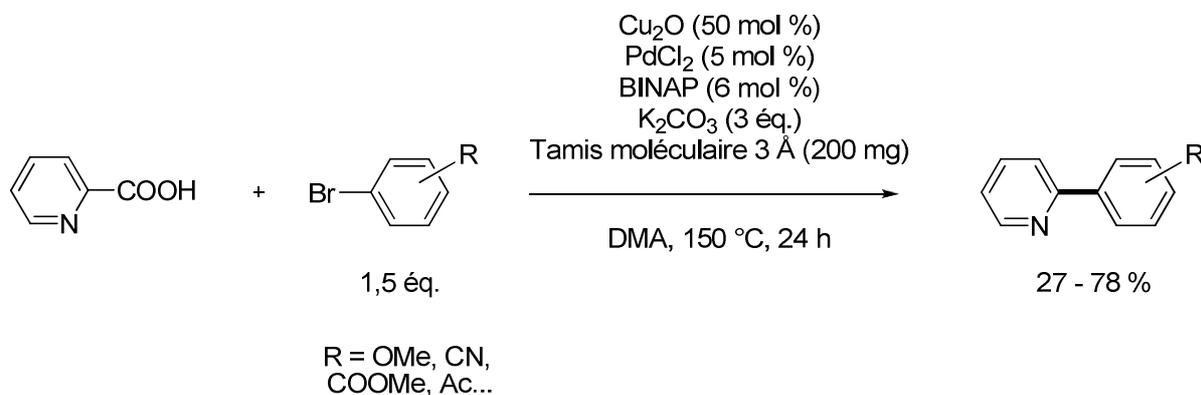


Figure 53

Les rendements ne sont pas satisfaisants puisqu'ils sont inférieurs à 50 % majoritairement. Il faut toutefois noter que c'est le premier couplage entre l'acide 2-picolinique et un halogénure aromatique. Malgré tout, les conditions opérationnelles ainsi que les faibles rendements n'en font pas une méthode très attractive.

I.2.2. Utilisation d'autres métaux de transition

D'autres réactions de couplage décarboxylatif catalysées uniquement par le palladium ont vu le jour depuis le premier rapport publié par Goossen.²⁵ En revanche, ces protocoles sont très limités puisque seuls des acides carboxyliques polyfluorés⁶⁸ et quelques acides hétéroaromatiques^{69,70,71} peuvent être couplés, ce qui diminue considérablement leur intérêt.

Par ailleurs, de nombreux procédés employant une quantité stoechiométrique de sels d'argent pour effectuer la décarboxylation et une quantité catalytique de palladium pour le couplage ont également été décrits.^{72,73,74,75,76} La gamme de substrats est ainsi élargie (acides aromatiques substitués en *ortho* par des halogénures, des groupements nitro, acides

hétéroaromatiques...) mais l'utilisation de sels d'argent en grande quantité (jusqu'à trois équivalents par rapport au réactif dans certains cas) limite nettement une éventuelle application à grande échelle.

I.3. Réactions de couplage décarboxylatif avec d'autres électrophiles aromatiques

I.3.1. Utilisation de sels de cuivre

I.3.1.1. Utilisation de triflates aromatiques

Après avoir étudié le couplage des halogénures aromatiques, Goossen s'est intéressé à l'emploi de triflates, tosylates et mésylates d'aryle en tant qu'électrophile.

La première étude parue en 2008 porte ainsi sur l'utilisation de triflates aromatiques, préparés par réaction entre les phénols correspondants et l'anhydride trifluorométhanesulfonique (Figure 54).^{77,78}

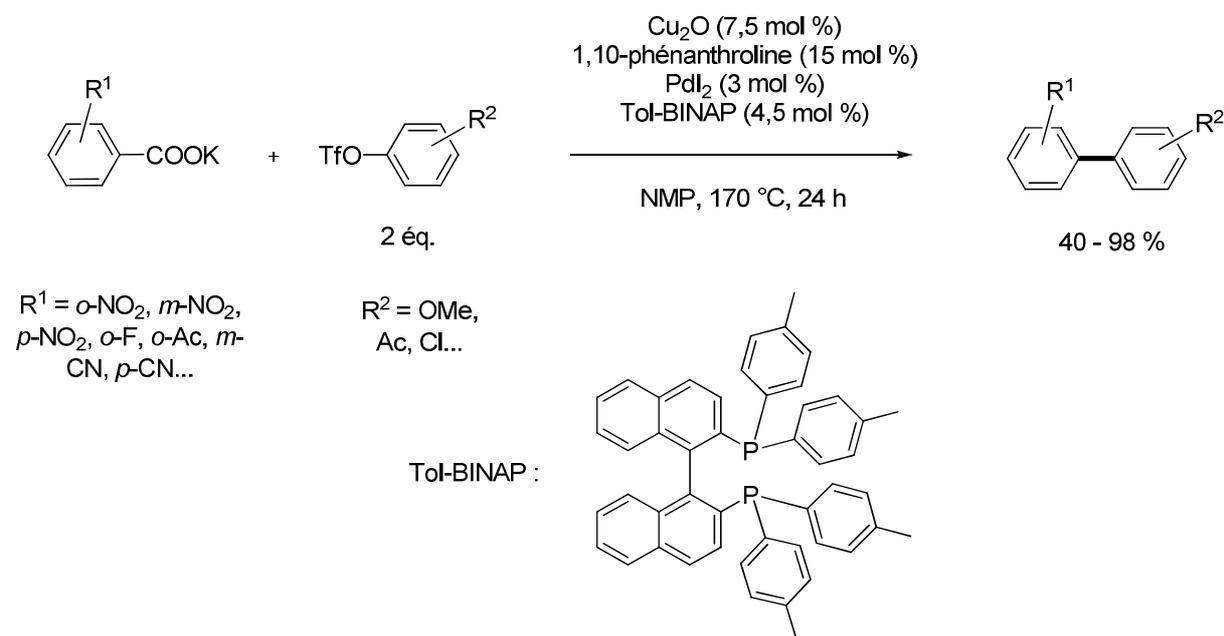


Figure 54

Afin de coupler les triflates, il est indispensable d'avoir une phosphine relativement sophistiquée comme le Tol-BINAP dans le milieu réactionnel.

Les produits de couplage sont obtenus avec des rendements moyens à très bons (40 % à 98 %). L'utilisation de carboxylates substitués en *ortho* conduit à des rendements similaires à ceux obtenus à partir de bromures aromatiques (40 % à 91 %). Comme précédemment, les

dérivés substitués en *ortho* par des groupements méthoxy conduisent à de faibles rendements (40 %).

Il faut également constater que l'emploi des triflates aromatiques permet d'utiliser les carboxylates substitués en *mé*ta et en *para*. Les rendements obtenus sont toutefois moyens (40 % à 72 %).

I.3.1.2. Utilisation de tosylates aromatiques

Goossen⁷⁹ a ensuite développé un couplage décarboxylatif avec des tosylates aromatiques, préparés à partir de phénols et de chlorure de tosyloxy. Ces composés sont moins coûteux et plus robustes que les triflates correspondants (Figure 55).

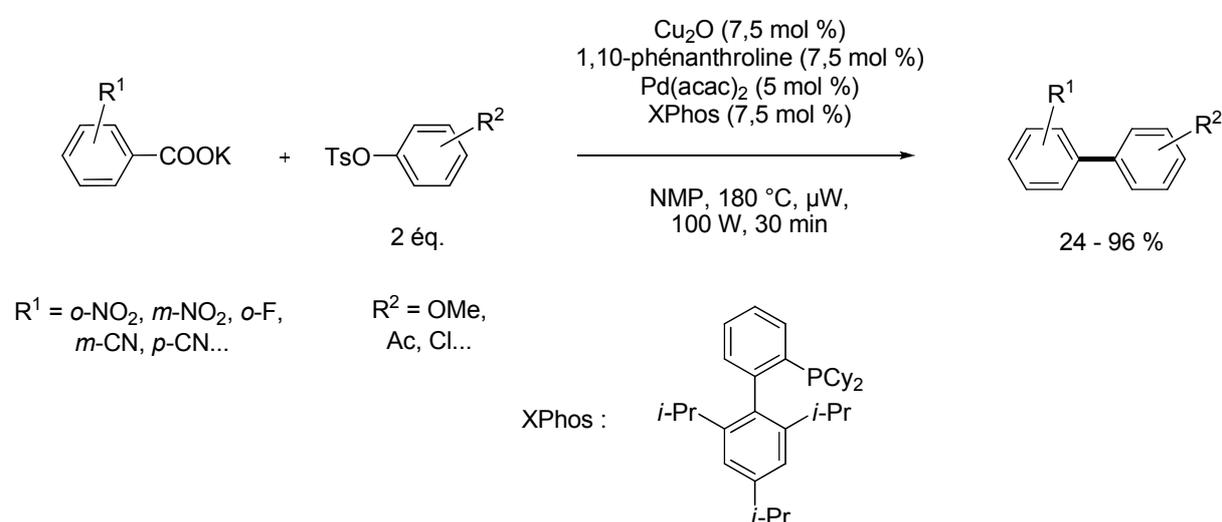


Figure 55

Il faut noter que le système catalytique est proche de celui utilisé avec les triflates à l'exception de la phosphine. Effectivement, les tosylates aromatiques étant moins réactifs lors de l'étape d'addition oxydante, il est nécessaire d'employer une phosphine riche en électrons et très encombrée comme la X-Phos.

Globalement, les rendements sont peu satisfaisants (24 % à 62 %) sauf dans le cas des carboxylates substitués en *ortho* par un groupement nitro qui conduisent en général à de bons résultats (33 % à 96 %). Dans certains cas, l'utilisation des micro-ondes à 190 °C permet d'augmenter de manière assez significative les rendements.

I.3.1.3. Utilisation de mésylates aromatiques

Enfin, Goossen⁸⁰ a étudié le couplage avec des mésylates aromatiques, préparés à partir de phénols et de chlorure de méthanesulfonyle (Figure 56). Ces composés présentent

l'avantage d'être encore plus économique que les tosylates aromatiques. En revanche, ils présentent une stabilité moindre.

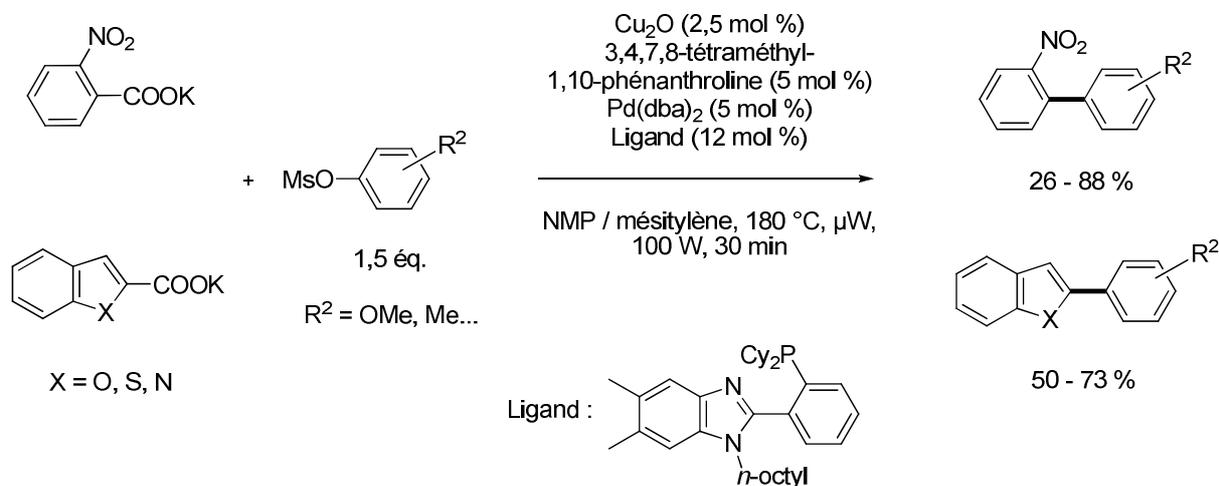


Figure 56

Comme dans le cas des tosylates, la présence d'un ligand du palladium riche en électrons et encombré est indispensable. Il faut également remarquer que le ligand utilisé pour le cuivre n'est plus la 1,10-phénanthroline comme dans tous les exemples précédemment cités mais la 3,4,7,8-tétraméthyl-1,10-phénanthroline.

Le champ d'application de la réaction est relativement restreint puisque seuls les carboxylates possédant un groupement nitro en *ortho* et quelques carboxylates hétéroaromatiques conduisent à des rendements acceptables.

D'autre part, les conditions réactionnelles sont très dures puisqu'il est nécessaire de chauffer à 180 °C et d'employer des micro-ondes pour avoir des conversions correctes.

Par conséquent, ce couplage décarboxylatif, tout comme celui employant les tosylates aromatiques, ne présente pas d'avantage significatif. Dans les deux cas, le champ d'application est assez réduit et le système catalytique employé est onéreux et complexe.

I.3.2. Utilisation de sels d'argent

En 2010, Goossen⁸¹ a montré qu'il est possible d'utiliser des sels d'argent en quantité catalytique en employant des triflates aromatiques pour effectuer la synthèse de composé biaryliques par couplage décarboxylatif, toujours en présence d'une catalyse au palladium. Effectivement, jusqu'à présent les sels d'argent devaient être employés en quantité stoechiométrique en raison de la formation irréversible d'halogénures d'argent qui n'ont aucune activité catalytique. En présence de l'anion triflate nettement moins coordinant,

l'argent peut désormais effectuer quelques cycles catalytiques pour conduire au produit de couplage.

Le système catalytique employé se compose de 5 % de carbonate d'argent, 3 % de chlorure de palladium, 9 % de triphénylphosphine et de 20 % de 2,6-lutidine. Ce dernier additif est crucial pour obtenir des rendements satisfaisants. La réaction a lieu à 130 °C dans la NMP en 16 heures (Figure 57).

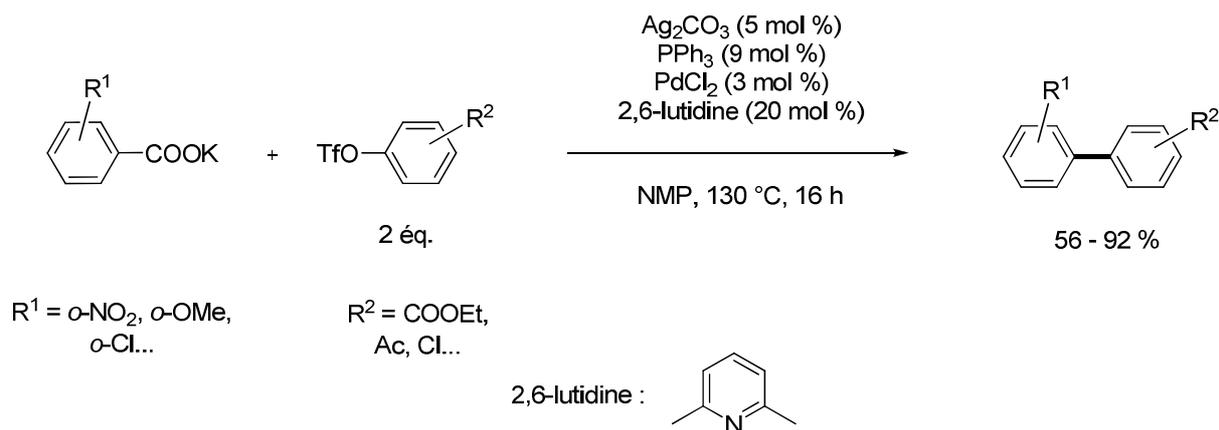


Figure 57

Il faut souligner que grâce à l'emploi de sels d'argent, la température de la réaction peut être réduite de manière importante (40 °C de moins par rapport aux systèmes avec le cuivre) tout en conservant de bons rendements (56 % à 92 %). Seuls les carboxylates de potassium substitués en *ortho* par des groupements nitro, chloro et méthoxy peuvent être couplés à cette température ainsi que certains carboxylates hétéroaromatiques. Du côté de l'électrophile, des fonctions ester ou acétyle sont tolérées.

Cette réaction de couplage constitue un progrès important par rapport aux précédentes réactions dans la mesure où le gain en température est substantiel. Toutefois, la gamme de substrats utilisables, bien que complémentaire à celle de la réaction effectuée en présence de cuivre, demeure restreinte.

En conclusion, les résultats obtenus avec des triflates, tosylates et mésylates d'aryle comme partenaire électrophile sont intéressants et complémentaires à ceux obtenus avec des halogénures aromatiques. Ces électrophiles ne sont cependant pas disponibles commercialement et il est nécessaire de les préparer au préalable avec des réactifs souvent coûteux et toxiques (exemple des triflates aromatiques). De plus, ils conduisent dans certains cas à des réactions secondaires comme des réactions de transestérification. Enfin, le champ d'application en synthèse est assez limité. .

II. Résultats

II.1. Introduction

Au regard des résultats décrits précédemment, nous avons décidé d'étudier la réaction de couplage décarboxylatif entre des acides aromatiques et des bromures aromatiques en présence de palladium et de notre système catalytique Cu_2O / TMEDA développé auparavant. Les bromures aromatiques ont été choisis car ils sont plus réactifs que les chlorures. En outre, ce sont des produits très accessibles à des coûts raisonnables ne nécessitant aucune étape de préparation en amont.

Nous avons considéré que l'efficacité de notre système catalytique pourrait être bénéfique dans le cas des couplages décarboxylatifs.

II.2. Etude de la réaction

Comme point de départ à notre étude, nous avons décidé d'utiliser des substrats facilement accessibles et ayant une réactivité représentative de la classe de composés à laquelle ils appartiennent.

Comme carboxylate aromatique, nous avons choisi le 2-nitrobenzoate de potassium, préparé à partir de l'acide 2-nitrobenzoïque et de l'hydroxyde de potassium, car c'est le substrat qui a été le plus étudié. Comme mentionné auparavant, il n'est pas possible d'utiliser directement l'acide carboxylique car le produit de protodécarboxylation est obtenu en très large majorité.

Pour le partenaire électrophile, nous avons choisi le bromobenzène qui présente l'avantage d'être commercial, peu onéreux et de présenter une réactivité moyenne.

Les conditions opératoires définies pour réaliser le premier essai sont les suivantes : la réaction est effectuée dans la NMP, à 120 °C, soit 50 °C de moins que les meilleurs systèmes actuels, avec 1,5 équivalents de carboxylate de potassium par rapport au composé halogéné. Le système catalytique est constitué de 5 % d'oxyde de cuivre, 10 % de TMEDA et de 3 % d'acétylacétonate de palladium (Figure 58).

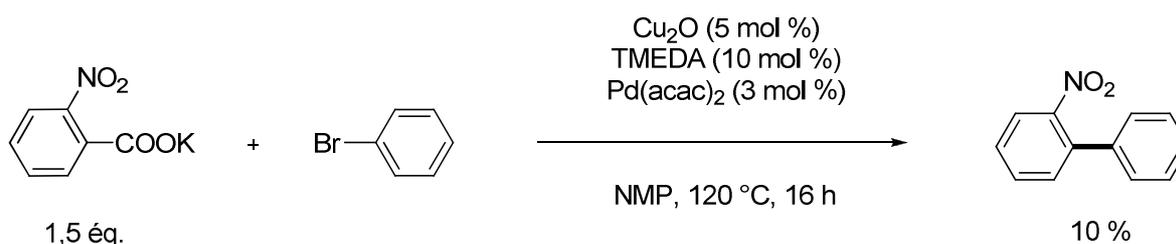


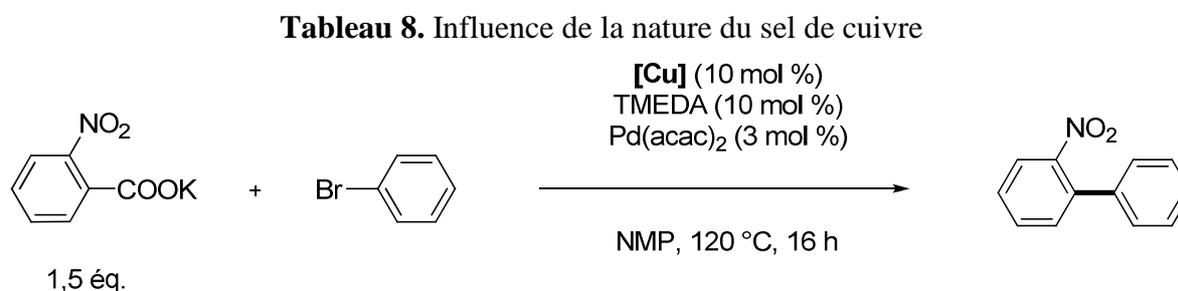
Figure 58

Le rendement en produit d'hétérocouplage a été déterminé par chromatographie en phase gazeuse (étalon interne : hexadécane).

Le premier essai nous a conduits à un très faible rendement en produit d'hétérocouplage (10 %). Néanmoins, la formation du produit à cette température (120 °C) est tout de même encourageante.

II.2.1. Influence de la nature du sel de cuivre

Afin d'améliorer ce résultat, nous avons décidé, dans un premier temps, d'étudier l'influence de la nature du sel de cuivre sur le cours de la réaction (Tableau 8).

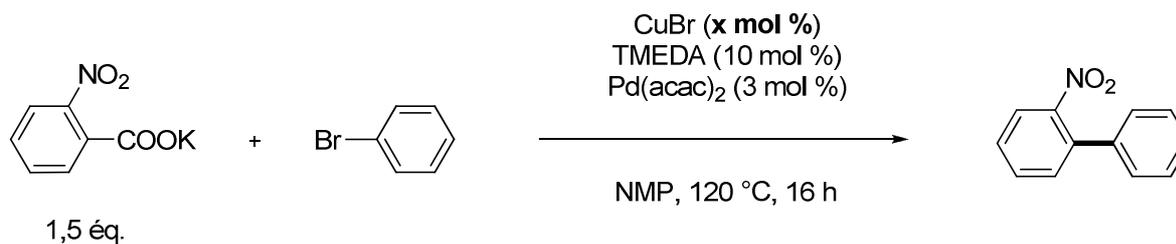


Entrée	Sel de cuivre	Rendement (%)
1	Cu ₂ O	10
2	CuBr	22
3	CuCl	13
4	CuI	20

L'oxyde de cuivre est en réalité le moins bon catalyseur (Tableau 8, entrée 1). Le résultat médiocre obtenu en présence de l'oxyde de cuivre est peut être dû à une transmétallation délicate avec le carboxylate de potassium. Il faut également souligner que ce sel de cuivre est le moins soluble des catalyseurs testés dans la NMP à cette température.

Effectivement, tous les autres sels de cuivre testés (halogénures de cuivre) conduisent à de meilleurs rendements. Le meilleur résultat est obtenu avec le bromure cuivreux qui fournit un rendement de 22 % en produit d'hétérocouplage (Tableau 8, entrée 2).

Ce catalyseur a donc été sélectionné pour la suite de l'étude qui a consisté à évaluer l'influence de la quantité de bromure cuivreux utilisé comme catalyseur sur la formation du produit d'hétérocouplage (Tableau 9).

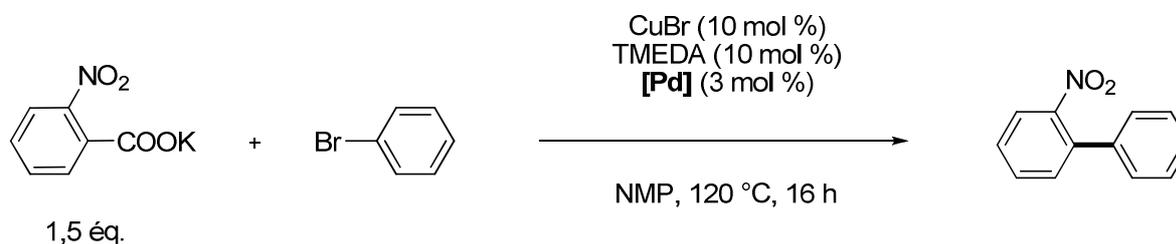
Tableau 9. Influence du pourcentage de CuBr

Entrée	x	Rendement (%)
1	5	13
2	10	22
3	20	23

Une nette amélioration est observée lorsque le pourcentage de CuBr passe de 5 % à 10 %. Par contre, une quantité plus importante ne permet pas d'améliorer les résultats. Le pourcentage de catalyseur a donc été fixé à 10 %.

II.2.2. Influence de la nature du sel de palladium

Dans un deuxième temps, nous avons étudié l'influence du sel de palladium sur la réaction de couplage décarboxylatif. Pour cela, différentes sources de palladium ont été testées (Tableau 10).

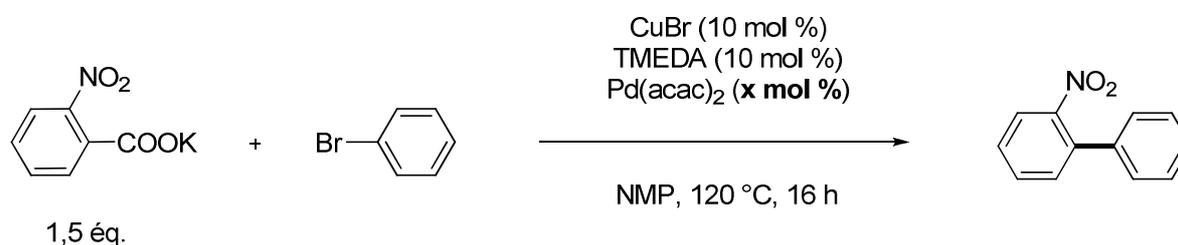
Tableau 10. Influence de la nature du sel de palladium

Entrée	Sel de palladium	Rendement (%)
1	Pd(acac)₂	22
2	PdCl ₂	9
3	Pd(OAc) ₂	16

L'acétylacétonate de palladium est le meilleur catalyseur (Tableau 9, entrée 1). Le chlorure de palladium ainsi que l'acétate de palladium conduisent en effet à des rendements inférieurs (9 % et 16 % respectivement, Tableau 10, entrée 2 et 3). Ces résultats sont cohérents avec ceux de la littérature²⁶ dans la mesure où il a déjà été observé que l'acétylacétonate de palladium était le meilleur catalyseur pour cette réaction. Nous l'avons donc choisi pour poursuivre notre étude.

Tout comme pour le cuivre, l'influence du pourcentage de palladium a aussi été étudiée (Tableau 11).

Tableau 11. Influence du pourcentage de palladium



Entrée	x	Rendement (%)
1	1	8
2	3	22
3	5	20

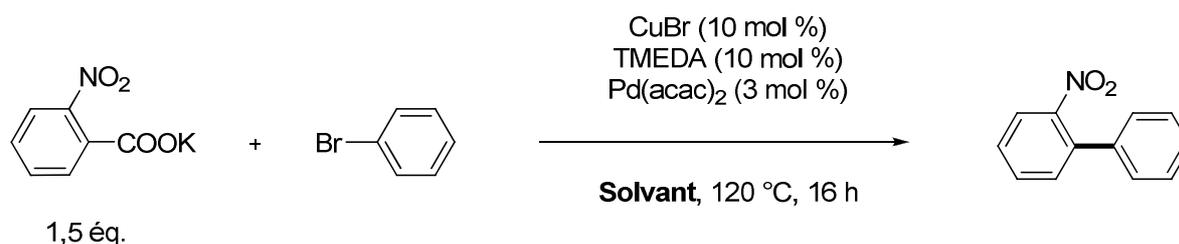
D'après les résultats, nous pouvons constater qu'une charge de 3 % en catalyseur offre le meilleur compromis, le produit d'hétérocouplage étant formé avec un rendement de 22 % (Tableau 11, entrée 2). Un taux catalytique inférieur ou supérieur donne des rendements inférieurs ou équivalents (8 % et 20 % respectivement, Tableau 11, entrées 1 et 3).

II.2.3. Influence de la nature du solvant

Ultérieurement, nous nous sommes intéressés au rôle du solvant.

En effet, lors des manipulations, nous avons pu constater que le carboxylate de potassium possédait une solubilité limitée dans le solvant de la réaction (NMP). Par conséquent, nous avons décidé d'employer des solvants encore plus polaires que la NMP.

Les résultats sont présentés dans le tableau 12.

Tableau 12. Influence du solvant

Entrée	Solvant	Rendement (%)
1	NMP	22
2	DMPU	40
3	Sulfolane	10
4	Tétraméthylurée	15
5	DMSO	14
6	DMF	19

Parmi tous les solvants testés, seule la DMPU donne un meilleur rendement que la NMP. Il faut tout de même souligner que le gain est assez significatif puisque le produit d'hétérocouplage est désormais obtenu avec un rendement de 40 % au lieu de 22 % (Tableau 12, entrées 1 et 2).

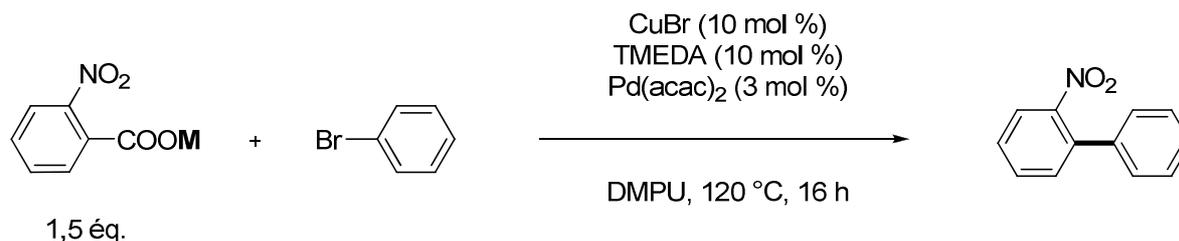
Par conséquent, la DMPU a été sélectionnée comme solvant pour la réaction.

II.2.4. Influence de la nature du carboxylate métallique

Le rendement en produit de couplage étant toujours loin d'être satisfaisant, nous nous sommes intéressés au rôle du contre-anion.

De manière assez surprenante, aucune mention dans la littérature ne fait référence au rôle du contre-anion dans la réaction de couplage décarboxylatif catalysée au cuivre et au palladium. Effectivement, dans tous les cas décrits jusqu'à présent, seul le carboxylate de potassium a été utilisé.

Il nous a donc paru intéressant d'étudier l'influence de différents carboxylates métalliques sur le cours de la réaction (Tableau 13).

Tableau 13. Influence de la nature du carboxylate métallique

Entrée	M	Rendement (%)
1	K	40
2	Na	5
3	Li	23
4	Cs	66
5	MgCl	0
6	NR ₄	0

Nous avons commencé par utiliser le carboxylate de sodium, préparé à partir de l'acide 2-nitrobenzoïque et de la soude, mais celui-ci fournit un rendement de seulement 5 % en produit de couplage (Tableau 13, entrée 2). Ceci n'est pas étonnant car les sels de sodium sont connus pour être encore moins solubles que le sel de potassium dans les solvants organiques.

En revanche, les carboxylates de lithium et de césium, qui possèdent une liaison oxygène-métal plus covalente, sont réputés pour avoir une solubilité accrue dans les solvants organiques par rapport aux carboxylates de sodium et de potassium.

Le 2-nitrobenzoate de lithium, préparé à partir de l'acide 2-nitrobenzoïque et de l'hydroxyde de lithium, s'avère relativement inopérant puisqu'il ne fournit qu'un rendement de 23 %. Dans cette réaction, le lithium est sûrement néfaste pour l'étape de couplage et non pour la décarboxylation. En effet, l'emploi du 2-nitrobenzoate de lithium ne pose pas de problèmes particuliers dans ces conditions puisque le produit de protodécarboxylation est obtenu avec un rendement de 77 % (Figure 59).

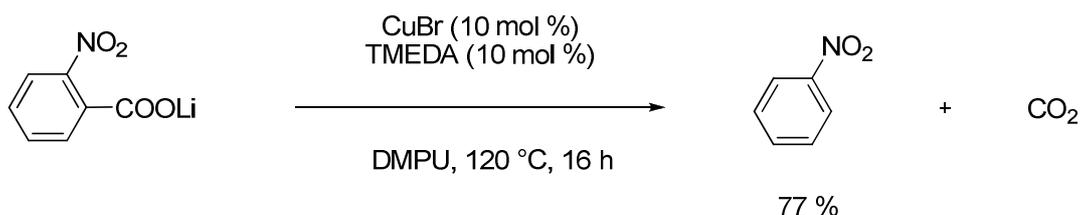


Figure 59

De plus, il est connu que les sels de lithium peuvent parfois interférer dans les réactions de couplage croisé catalysées par le palladium.⁴⁶

Le 2-nitrobenzoate de césium, préparé à partir de l'acide 2-nitrobenzoïque et du carbonate de césium, est quant à lui nettement plus intéressant puisqu'il conduit à un rendement de 66 %.

Nous avons également utilisé le chlorure de 2-nitrobenzoate de magnésium, préparé à partir de l'acide 2-nitrobenzoïque et du chlorure de méthylmagnésium. Dans ce cas, la formation du produit d'hétérocouplage n'est pas du tout observée.

Enfin, le 2-nitrobenzoate de tétrabutylammonium, préparé par échange entre le 2-nitrobenzoate de potassium et le chlorure de tétrabutylammonium, conduit exclusivement à la formation du 2-nitrobenzoate de butyle, produit de la substitution de l'ammonium quaternaire par le carboxylate (Figure 60). La même observation est faite lors de l'utilisation du 2-nitrobenzoate de tétraoctylammonium.

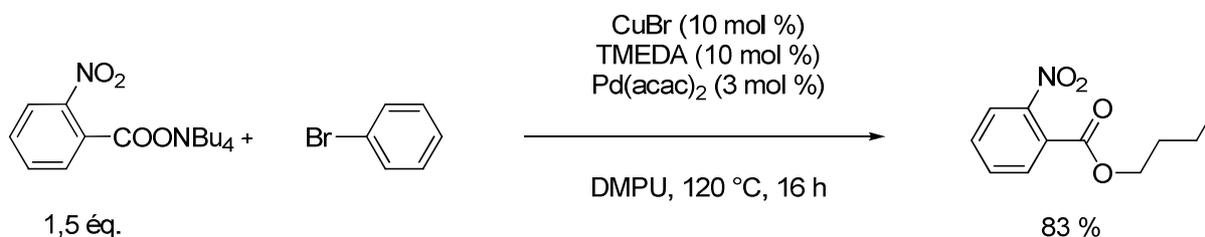


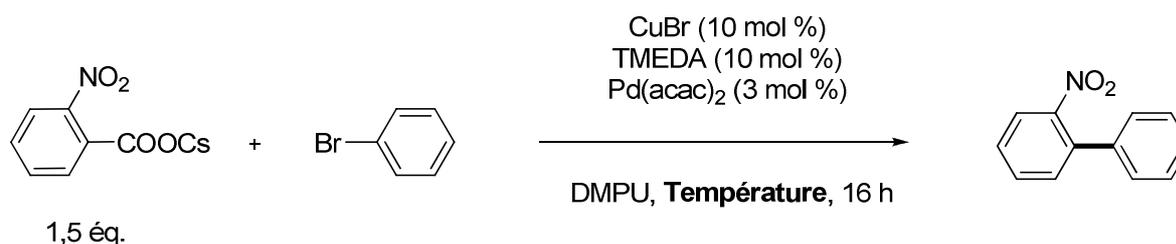
Figure 60

Finalement, nous avons décidé de poursuivre cette étude avec le 2-nitrobenzoate de césium.

II.2.5. Influence de la température

Malgré tous nos efforts, le rendement n'étant toujours pas à la hauteur de nos attentes à 120 °C, nous avons finalement entrepris de modifier la température de la réaction.

Les résultats sont présentés dans le tableau 14.

Tableau 14. Influence de la température

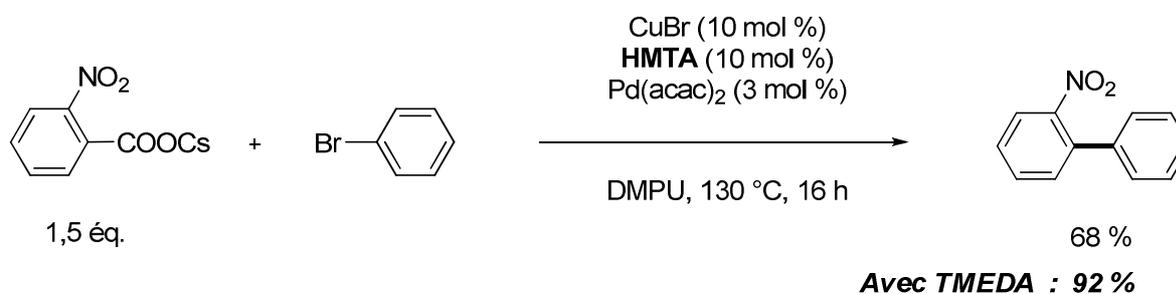
Entrée	Température (°C)	Rendement (%)
1	120	66
2	130	92
3	140	90

D'après les résultats de la littérature et ceux que nous avons obtenu, il faut souligner que la température est un paramètre crucial pour la réaction de décarboxylation et par conséquent pour la réaction de couplage décarboxylatif.

Cette observation est également valable dans nos conditions puisqu'une simple augmentation de la température de 10 °C permet de passer de 66 % à 92 % de rendement en produit d'hétérocouplage (Tableau 14, entrée 2).

II.2.6. Influence de la HMTA

Avant de terminer cette étude, nous nous sommes intéressés à l'effet de la HMTA dans les conditions opératoires précédemment décrites, étant donné les bons résultats obtenus avec ce ligand précédemment (Figure 61).

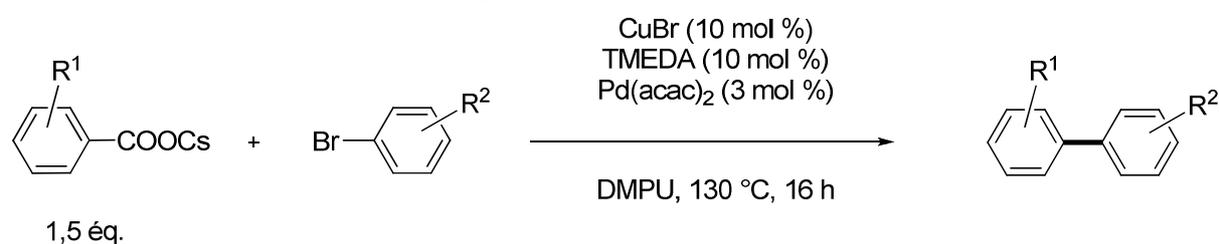
**Figure 61**

Toutefois, le rendement obtenu n'est pas aussi bon que celui obtenu en présence de TMEDA. Lors de la réaction, nous avons pu constater notamment la formation d'une quantité non négligeable de produit d'homocouplage (23 %), ce qui explique ce rendement moyen.

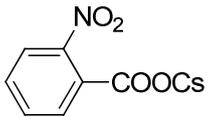
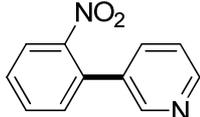
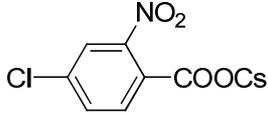
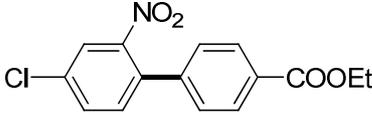
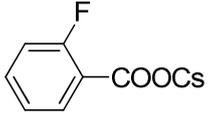
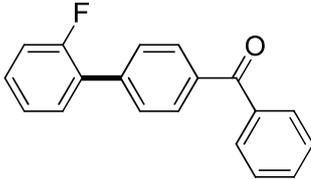
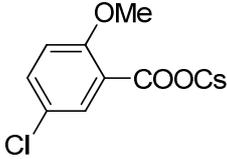
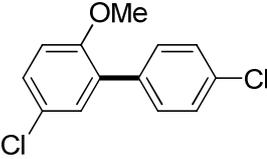
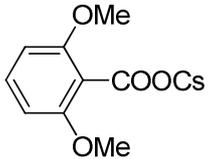
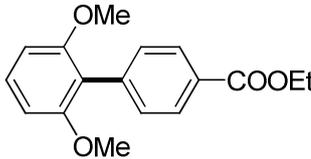
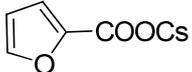
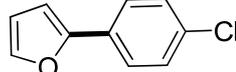
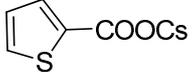
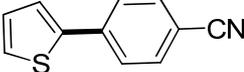
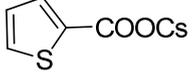
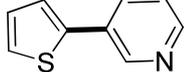
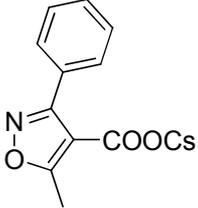
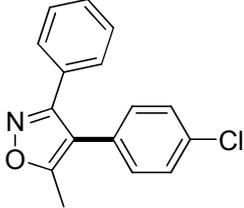
II.2.7. Utilisation en synthèse

Satisfaits par l'excellent rendement obtenu en présence de TMEDA à 130 °C, nous avons décidé d'étudier le champ d'application de la réaction en l'appliquant à différents substrats (Tableau 15).

Tableau 15. Couplage décarboxylatif entre des carboxylates de césium et des bromures aromatiques en présence de TMEDA



Entrée		Produit de couplage	Rendement (%)
1			92
2			77 ^[a]
3			90
4			77
5			89

6			91
7			82
8			90 ^[b,c]
9			71 ^[a,b]
10			66
11			69 ^[a,b]
12			70
13			61
14			72 ^[d]

[a] La réaction a été effectuée à 140 °C

[b] La réaction a été effectuée en présence de 20 % de CuBr et 20 % de TMEDA

[c] La réaction a été effectuée en 40 heures

[d] La réaction a été effectuée avec 2 équivalents de carboxylate de césium

Les exemples présentés dans le tableau 15 montrent que de nombreux acides carboxyliques aromatiques peuvent être employés tels que des acides possédant des groupements nitro, fluoro et méthoxy en position *ortho*. Dans la majorité des cas, les rendements sont très bons (66 % à 92 %, Tableau 15, entrées 1 à 10).

Il est important de remarquer que les acides fonctionnalisés par des groupements méthoxy conduisent à des rendements corrects en produit de couplage dans nos conditions

(Tableau 15, entrées 9 et 10). En effet, jusqu'à maintenant, seule l'utilisation de sels d'argent permettait d'obtenir des rendements satisfaisants avec ce type de substrats.⁸¹

Les acides carboxyliques hétéroaromatiques conduisent également à de bons résultats même si les rendements sont légèrement inférieurs (61 % à 72 %, Tableau 15, entrées 11 à 14).

Il faut noter que c'est la première fois qu'un composé hétéroaryl-hétéroaryle est synthétisé par couplage décarboxylatif (Tableau 15, entrée 13).

De même, c'est également la première fois qu'un acide carboxylique isoxazolique est couplé avec succès en utilisant une catalyse par le cuivre (Tableau 15, entrée 14).

Cette réaction de couplage décarboxylatif est chimiosélective puisque de nombreux groupements fonctionnels sont tolérés du côté du partenaire électrophile : ester, nitrile, chlore, éther, cétone aromatique ou bien encore une cétone méthylée.

Nous avons aussi constaté qu'il était possible d'employer des chlorures aromatiques activés. Ainsi, la réaction entre le 2-nitrobenzoate de césium et le 4-chlorobenzoate d'éthyle conduit au produit de couplage correspondant avec un rendement de 68 %. De manière identique, le 2-fluorobenzoate de césium et la 4-chlorobenzophénone fournissent le produit d'hétérocouplage avec un rendement de 73 % (Figure 62).

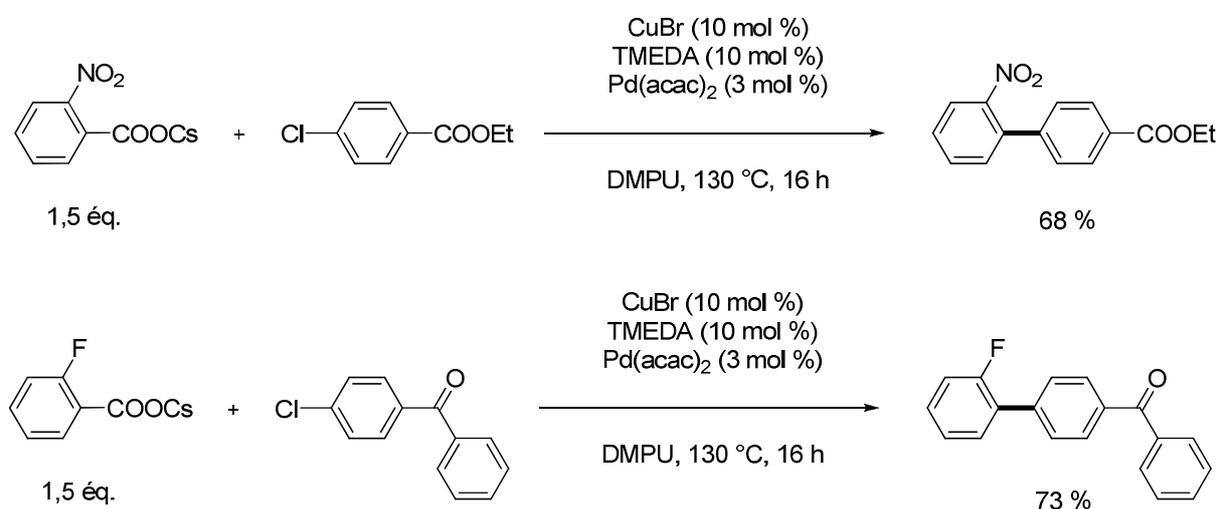


Figure 62

Bien que les rendements soient satisfaisants, ils sont toutefois inférieurs à ceux obtenus avec les bromures aromatiques correspondants. Il faut néanmoins préciser qu'ils n'ont pas été optimisés.

Enfin, cette réaction peut être utilisée pour synthétiser des molécules polyaromatiques telles que le 1,3-bis(2-thiényl)benzène qui est obtenu avec un rendement de 70 % par un

double couplage décarboxylatif à partir du 1,3-dibromobenzène et de 2,5 équivalents de 2-thiophénate de césium (Figure 63).

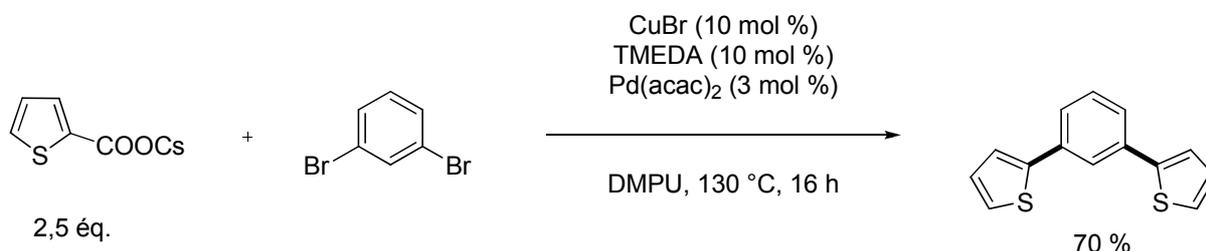


Figure 63

En conclusion, nous avons montré que l'utilisation de carboxylate de césium et de la TMEDA comme ligand permet de diminuer de manière significative la température de la réaction de couplage décarboxylatif (130 °C au lieu de 170 °C).

Il faut remarquer que c'est la première avancée significative dans ce domaine depuis les années 1960. Jusqu'à présent, seul l'emploi de sels d'argent permettait de travailler à cette température.⁸¹

De plus, le champ d'application de la réaction a été étendu puisque de nouveaux acides carboxyliques ont pu être couplés avec succès.

II.3. Etude de la réaction à partir de carboxylates de potassium

Parallèlement à cette étude, nous avons également souhaité développer le couplage décarboxylatif en présence de carboxylates de potassium qui présentent un certain avantage d'un point de vue économique.

Jusqu'ici, le meilleur résultat obtenu avec le 2-nitrobenzoate de potassium est un rendement de 40 % en 2-nitrobiphényle (Figure 64).

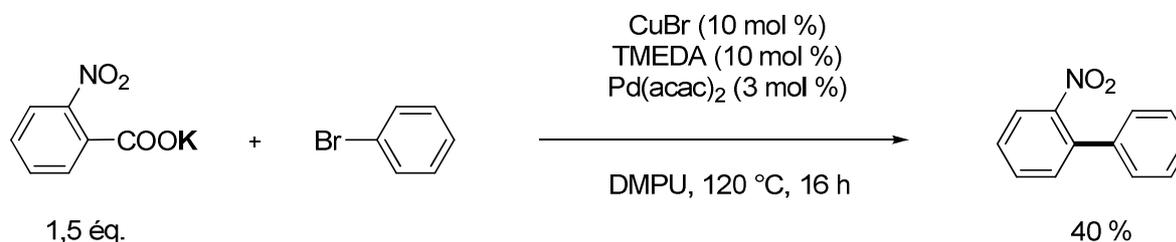


Figure 64

II.3.1. Influence de la température

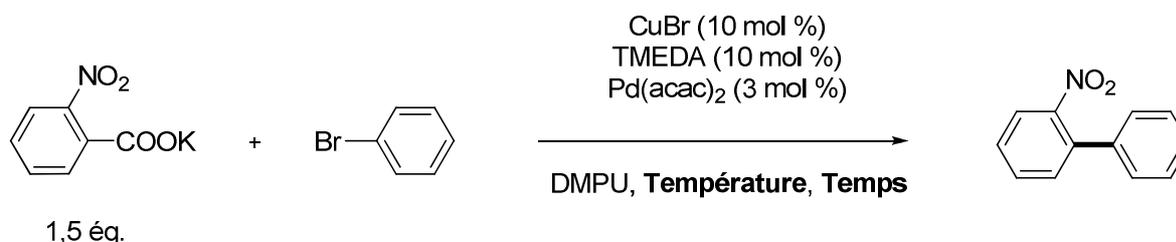
Afin de pouvoir améliorer ce rendement, il nous a été nécessaire de modifier le dernier paramètre de la réaction, à savoir la température. Il est en effet raisonnable de penser que la

solubilité du carboxylate de potassium dans le solvant de la réaction sera meilleure à des températures plus élevées.

Par conséquent, l'effet sur le rendement de la réaction devrait être bénéfique.

Les résultats de cette étude sont présentés dans le tableau 16.

Tableau 16. Influence de la température



Entrée	Température (°C)	Temps (h)	Rendement (%)
1	120	16	40
2	130	16	51
3	140	16	62
4	160	6	73
5	170	3	90

Les résultats montrent de nouveau que la température joue un rôle crucial sur la réaction de couplage décarboxylatif. Ainsi, le rendement devient excellent à une température de 170 °C (Tableau 16, entrée 5). De plus, le temps de réaction est considérablement diminué (3 heures au lieu de 16 heures).

A cette température, nous avons effectivement constaté que le carboxylate de potassium était nettement plus soluble dans la DMPU. Par la suite, nous avons essayé de refaire la réaction dans la NMP, qui est plus avantageuse économiquement que la DMPU (Figure 65).

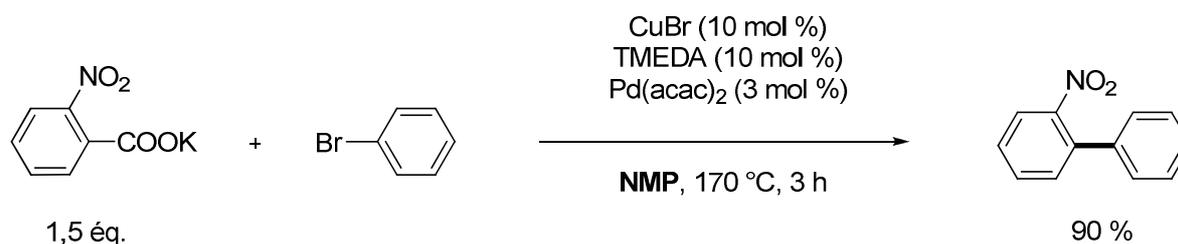


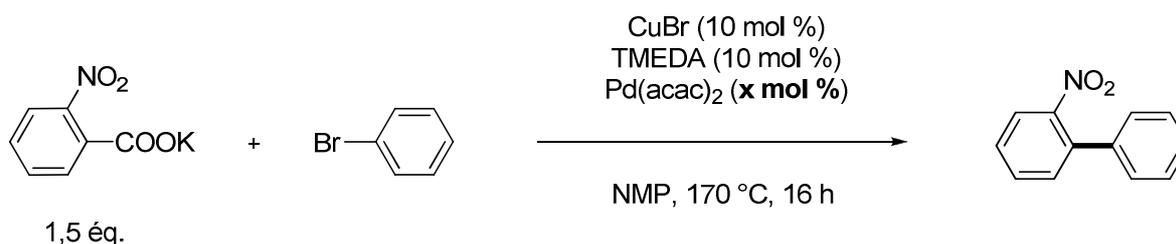
Figure 65

Le rendement en produit d'hétérocouplage est identique en utilisant la NMP donc nous avons choisi de poursuivre avec ce solvant pour la suite de notre étude.

II.3.2. Influence du pourcentage de palladium

Nous avons essayé de diminuer le pourcentage de catalyseur, notamment celui du sel de palladium qui est un composé relativement coûteux (Tableau 17).

Tableau 17. Influence du pourcentage de palladium



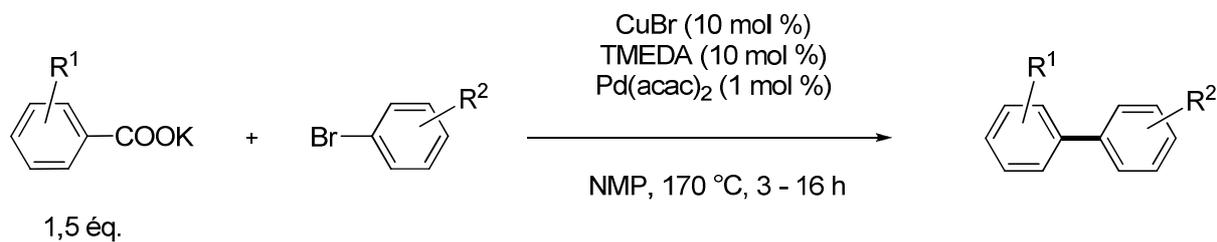
Entrée	x	Temps (h)	Rendement (%)
1	3	3	90
2	1	6	90
3	0,5	6	71

Comme indiqué dans le tableau 17, la charge en catalyseur peut être réduite jusqu'à 1 % tout en conservant un très bon rendement de 90 % (Tableau 17, entrée 2). Par contre, une chute du rendement est observée lorsque la quantité de catalyseur est inférieure à 1 % (Tableau 17, entrée 3).

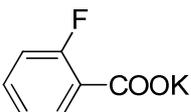
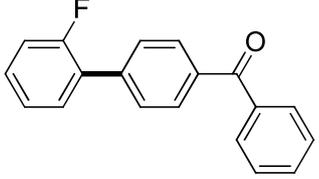
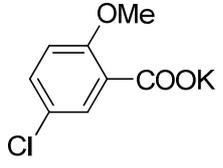
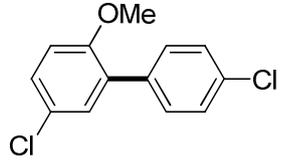
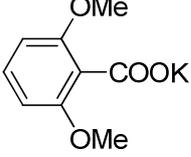
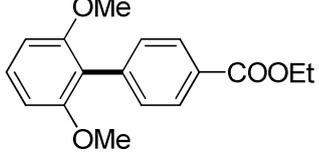
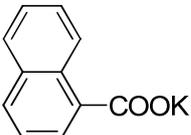
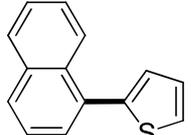
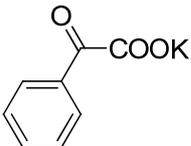
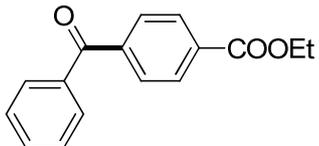
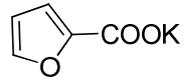
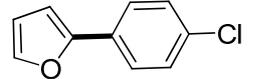
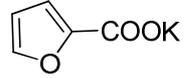
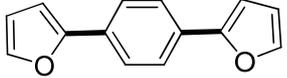
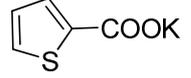
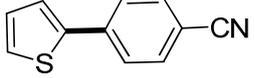
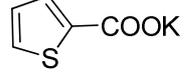
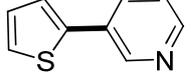
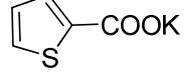
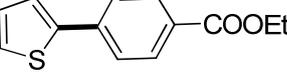
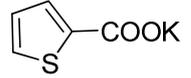
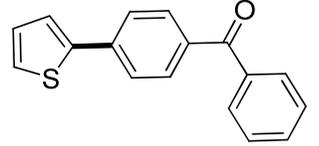
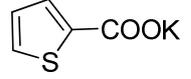
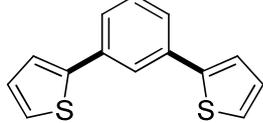
II.3.3. Utilisation en synthèse

Après avoir déterminé les conditions réactionnelles optimales pour la réaction de couplage décarboxylatif à partir de carboxylates de potassium, nous avons ensuite examiné le champ d'application de la réaction (Tableau 18).

Tableau 18. Couplage décarboxylatif entre des carboxylates de potassium et des bromures aromatiques en présence de TMEDA



Entrée		Produit de couplage	Temps (h)	Rendement (%)
1			6	90
2			6	80
3			3	91
4			3	88
5			3	91 (70) ^[a]
6			3	96
7			4	80
8			3	74 ^[b,c]

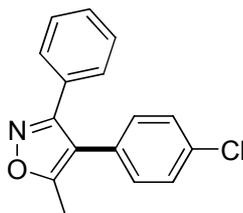
9			15	91 ^[d]
10			4	81 ^[b,d]
11			15	56
12			12	70
13			16	60 ^[d]
14			10	73
15			16	64 ^[e]
16			4	76
17			4	66
18			3	74
19			3	75
20			5	77 ^[e]

21



3

73



- [a] Rendement à partir du chlorure aromatique correspondant
 [b] La réaction a été effectuée avec 2 équivalents de carboxylate de potassium
 [c] La réaction a été effectuée en utilisant 5 % d'acétylacétonate de palladium
 [d] La réaction a été réalisée en présence de 20 % de CuBr et de 20 % de TMEDA
 [e] La réaction a été effectuée avec 2,5 équivalents de carboxylate de potassium

Comme dans le cas des carboxylates de césium, de nombreux acides carboxyliques aromatiques et hétéroaromatiques peuvent être couplés avec de très bons rendements.

De manière générale, les rendements obtenus sont légèrement supérieurs avec les carboxylates de potassium.

Le fait de travailler à 170 °C permet également de coupler certains acides qui ne réagissaient pas à 130 °C tel que l'acide 1-naphthoïque ou bien encore l'acide 2-oxo-2-phénylacétique qui permet de former une diarylcétone (Tableau 18, entrées 12 et 13).

La réaction est toujours chimiosélective à cette température puisque de nombreuses fonctions organiques sont tolérées (ester, nitrile, chlore, cétone aromatique et méthylée...).

Enfin, la synthèse de molécules polyaromatiques est possible comme le montre les synthèses du 1,4-bis(2-furyl)benzène et du 1,3-bis(2-thiényl)benzène (Tableau 18, entrées 15 et 20).

III. Conclusion

Pour terminer, nous avons effectué cette réaction de couplage décarboxylatif sur une plus grande échelle avec les deux méthodes décrites précédemment (Figure 66).

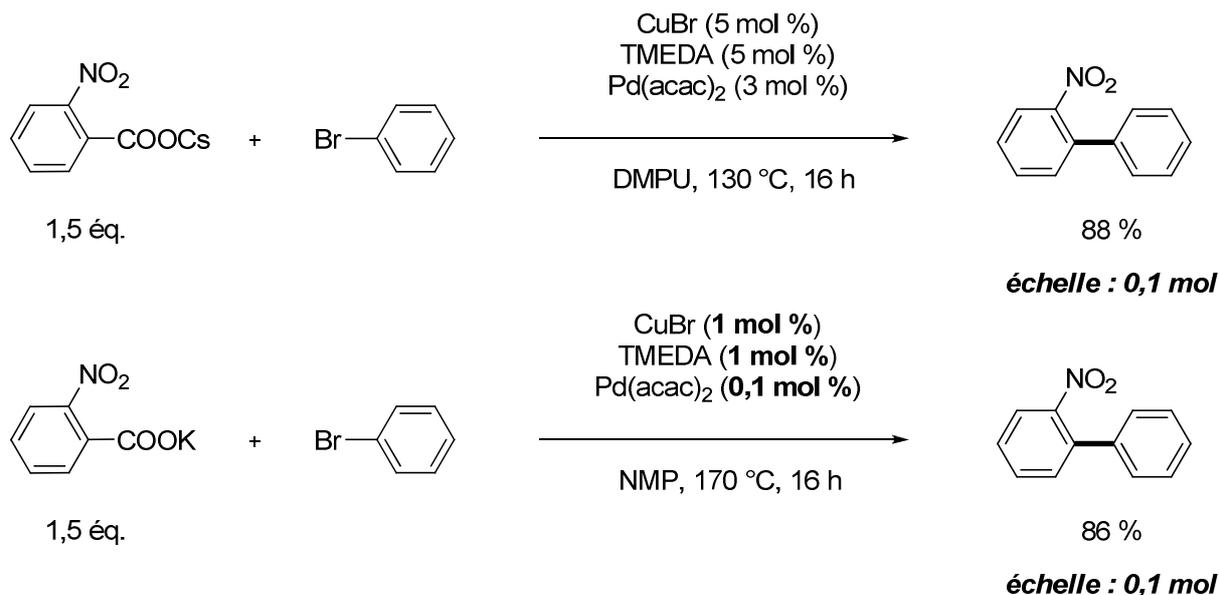


Figure 66

Le résultat présenté en figure 66 démontre que nos deux procédures sont efficaces pour réaliser la réaction sur une échelle préparative car de bons rendements sont obtenus en produit d'hétérocouplage dans les deux cas.

Il est également intéressant de constater qu'il est possible de diminuer la quantité de catalyseur par un facteur 2 pour le cuivre et 3 pour le palladium dans le cas du couplage à 130 °C. En ce qui concerne le couplage à 170 °C, la quantité de catalyseur peut être divisée par 10, ce qui conduit à des pourcentages en catalyseur très faibles : 1 % en cuivre et 0,1 % en palladium.

En conclusion, nous avons mis au point deux méthodes permettant de coupler de manière efficace des carboxylates aromatiques et hétéroaromatiques avec des bromures aromatiques en présence de sels de cuivre et de palladium.

La première fournit de très bons rendements en produit d'hétérocouplage et permet de travailler à une température de 130 °C grâce à l'utilisation de la TMEDA et de carboxylates de césium.

La seconde est efficace à 170 °C et conduit également à de très bons rendements en utilisant la TMEDA et des carboxylates de potassium.

Ces deux méthodes sont ainsi très avantageuses par rapport à celles précédemment décrites dans la littérature que ce soit d'un point de vue économique ou en termes d'efficacité.

Elles sont également très adaptées à une échelle préparative grâce à l'emploi d'une faible charge en catalyseur et de la TMEDA qui est nettement plus abordable que les précédents ligands utilisés pour effectuer cette réaction.

Chapitre 3 :

**Réaction de couplage
décarboxylatif entre des
acides α,β -éthyléniques et des
halogénures d'aryles
catalysée par des sels de
cuivre et de palladium**

I. Rappels bibliographiques

Les réactions de décarboxylation d'acides carboxyliques vinyliques en présence de sels de cuivre n'ont pas été beaucoup étudiées. Les seuls résultats qui ont été publiés jusqu'à présent concernent les acides de type cinnamique.

Dans un premier temps, l'étude bibliographique portera sur la décarboxylation d'acides de type cinnamique en présence de sels de cuivre. Puis, dans un second temps, nous nous intéresserons aux rares résultats publiés dans la littérature à propos de la réaction de couplage décarboxylatif entre des acides de type cinnamique et des halogénures aromatiques.

I.1. Réaction de décarboxylation d'acides de type cinnamique en présence de sels de cuivre

C'est en 1947 que Wolfstirn et Walling⁸² décrivent la première réaction de décarboxylation d'acides β -arylacryliques en présence de sels de cuivre afin de préparer des styrènes substitués. Les meilleurs résultats sont obtenus en employant une quantité substoechiométrique de cuivre métallique dans la quinoléine à 237 °C (Figure 67).

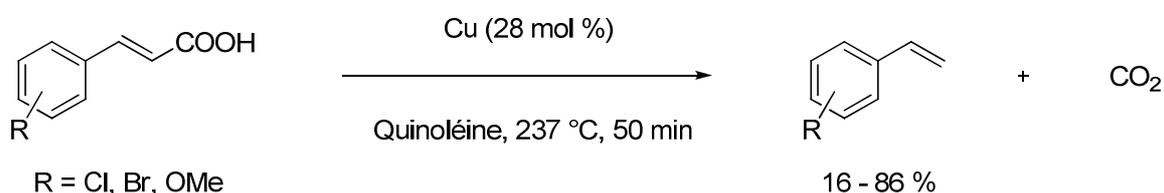


Figure 67

Dans l'ensemble, les dérivés monosubstitués conduisent à de bons rendements. En revanche, les dérivés bisubstitués donnent des rendements peu satisfaisants.

Comme nous l'avons vu précédemment (voir Chapitre I, § I.1.1.), Cohen¹¹ décrit en 1970 la décarboxylation des *cis*- et *trans*-2,3-diphénylpropénoates de cuivre (I). Ces réactions conduisent, avec des rétentions de configuration de 94 % et de 99 % respectivement, aux produits de protodécarboxylation correspondants (Figure 68).

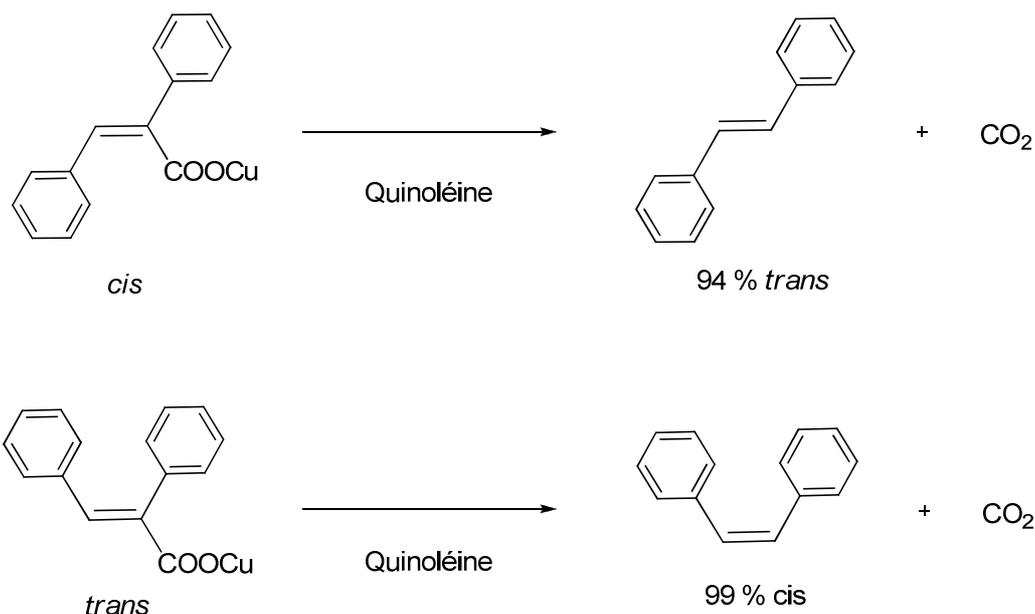


Figure 68

L'intérêt de ces exemples est d'apporter des éléments de réflexion à propos du mécanisme de la réaction. En effet, la rétention de configuration qui est observée permet à Cohen de proposer pour l'étape de décarboxylation un processus hétérolytique qui conduit à un intermédiaire de type vinylcuivre qui fournit ensuite le produit final par protonation. Malheureusement, aucune donnée concernant le rendement de la réaction n'est indiquée.

Dans une publication de 1975, l'équipe d'Horwell⁸³ décrit la synthèse de β -arylacrylonitriles par décarboxylation des acides α -cyano- β -arylacryliques correspondants (Figure 69).

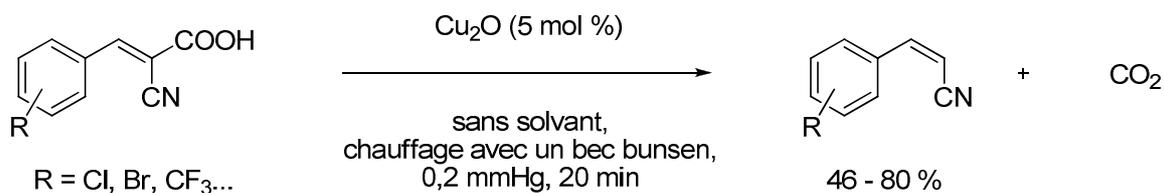


Figure 69

Les conditions opératoires sont assez inhabituelles puisque la réaction a lieu sans solvant, sous vide et la température de la réaction n'est pas indiquée (chauffage avec un bec bunsen). Cependant, les rendements en produit de protodécarboxylation sont plutôt bons et il faut remarquer que seuls 5 % d'oxyde de cuivre sont utilisés comme catalyseur.

Ensuite, en 2001, le groupe de Hadfield⁸⁴ synthétise la *cis*-Combretastatin A-4, un anticancéreux, par décarboxylation de l'acide cinnamique correspondant en présence d'une quantité sur-stoechiométrique de cuivre dans la quinoléine à 200 °C (Figure 70).

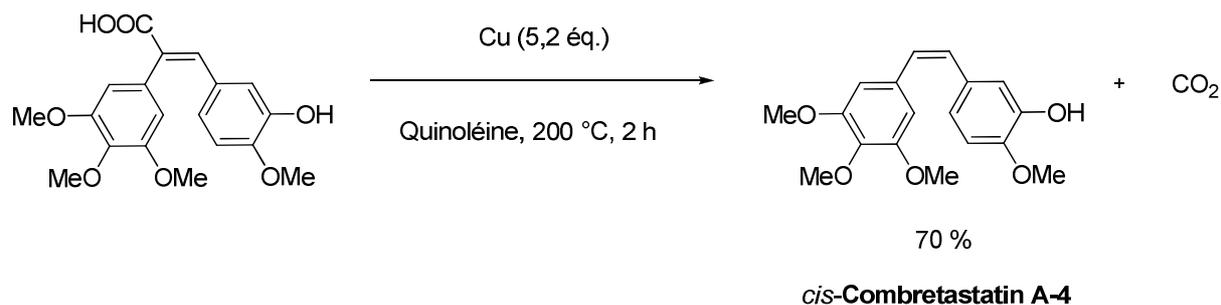


Figure 70

Dans ces conditions assez dures, le produit d'intérêt biologique est néanmoins obtenu avec un rendement correct de 70 %.

Avec une approche similaire, Solladié⁸⁵ décrit la synthèse totale du Resveratrol basé sur des études^{86,87,88} concernant la décarboxylation de dérivés du stilbène. L'un des intermédiaires de cette synthèse est obtenu par décarboxylation d'un acide de type cinnamique en utilisant le catalyseur d'Adkins CuCr₂O-BaCr₂O dans la quinoléine à 230 °C (Figure 71).

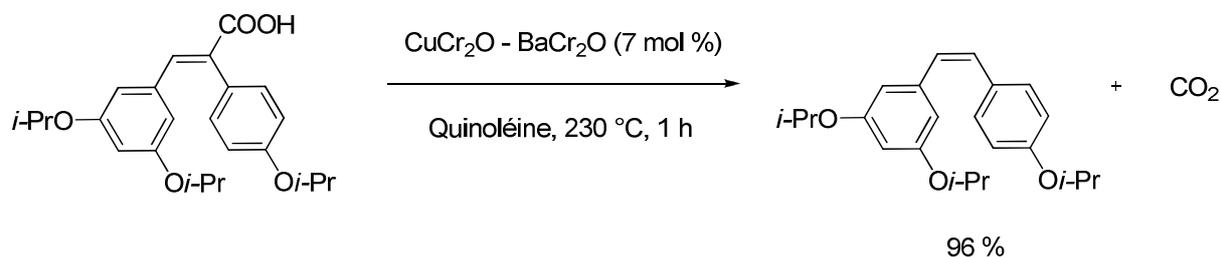


Figure 71

Le produit est ainsi obtenu avec un rendement de 96 %.

Enfin, le dernier exemple de protodécarboxylation a été publié par Goossen²⁷ en 2010. Il parvient à décarboxyler l'acide cinnamique en styrène avec un rendement de 43 % en présence d'un système catalytique composé de 5 % d'oxyde de cuivre et de 10 % de 1,10-phénanthroline (Figure 72).

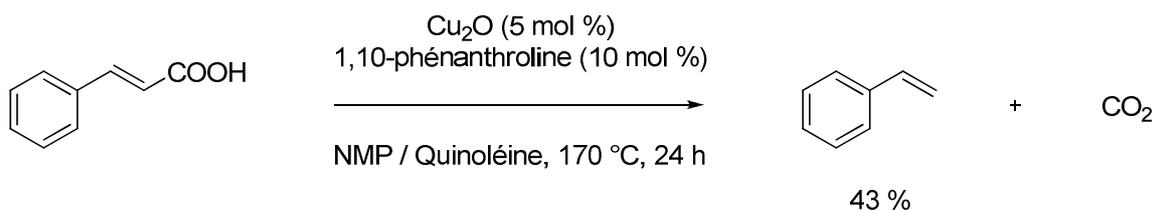


Figure 72

I.2. Réaction de couplage décarboxylatif d'acides de type cinnamique avec des halogénures aromatiques

Etant donné le peu de résultats existants à propos de la décarboxylation des acides cinnamiques, il n'est pas étonnant de ne trouver que deux publications sur le couplage décarboxylatif entre des acides cinnamiques et des halogénures aromatiques.

Le seul exemple utilisant une réaction de décarboxylation catalysée par des sels de cuivre pour effectuer ce type de couplage pallado-catalysé a été décrit par Goossen²⁶ en 2007 qui est parvenu à coupler le cinnamate de potassium avec le 4-bromotoluène pour former le produit d'hétérocouplage avec un bon rendement (79 %) (Figure 73).

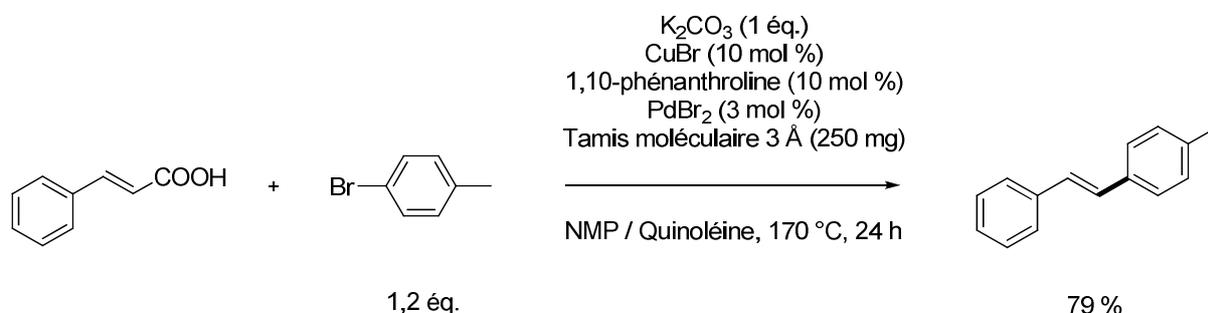


Figure 73

Néanmoins, cette réaction n'a pas été généralisée à d'autres cas.

La seconde étude a été publiée en 2009 par Wu⁸⁹, elle concerne le couplage décarboxylatif entre des cinnamates substitués sur le noyau aromatique et des iodures aromatiques substitués (Figure 74). La décarboxylation est effectuée grâce à 3 équivalents de carbonate d'argent (soit 6 équivalents d'argent au total) et le couplage est réalisé en présence de 10 % de chlorure de palladium et de 20 % de CyJohnPhos.

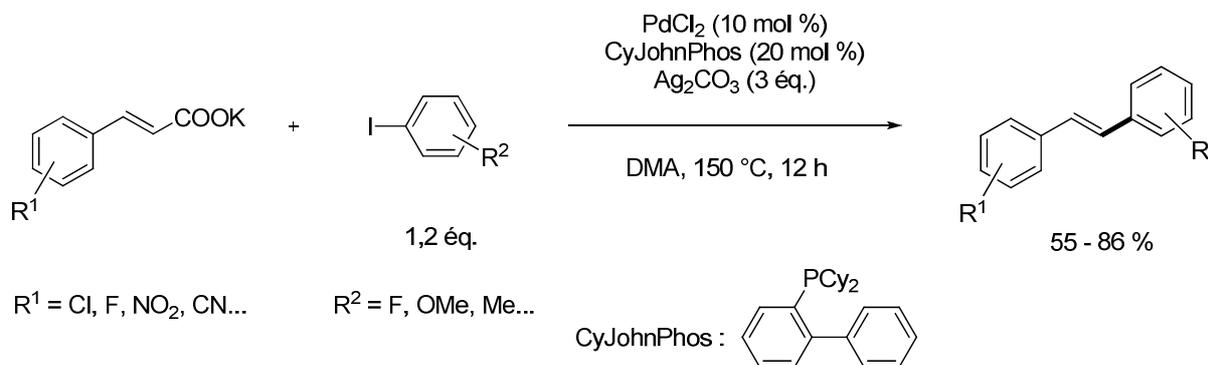


Figure 74

Les rendements obtenus en produits d'hétérocouplage sont satisfaisants et quelques fonctions sont tolérées telles que des groupes nitro, chloro, nitrile, méthoxy... Cependant, l'utilisation d'un système catalytique très onéreux (10 % de chlorure de palladium (II) et 20 % d'une phosphine sophistiquée) ainsi que l'emploi d'une très large quantité de sels d'argent restreint assez fortement l'intérêt de la méthode.

En conclusion, en raison de l'absence de méthode générale pour effectuer la réaction de couplage décarboxylatif entre des acides cinnamiques et des bromures aromatiques en présence de sels de cuivre, il nous a semblé intéressant d'évaluer l'efficacité de notre système catalytique à base de TMEDA dans cette réaction.

II. Résultats

II.1. Etude de la réaction

Grâce à notre système catalytique, nous avons précédemment montré qu'il était possible de décarboxyler l'acide cinnamique avec un rendement de 70 % (voir Chap. I, § II.3.2.5.) (Figure 75).

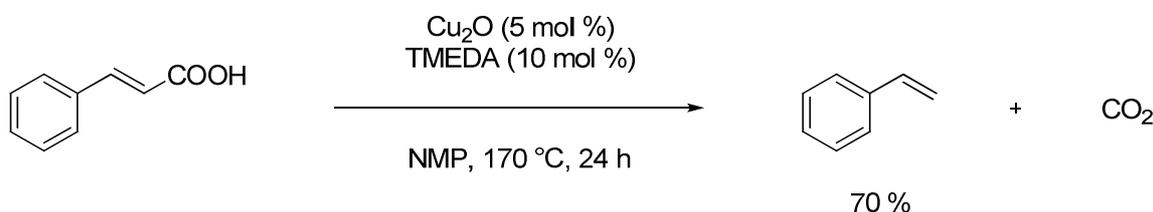


Figure 75

Etant donné la température nécessaire pour effectuer cette décarboxylation, nous avons décidé de tester le couplage décarboxylatif à 170 °C entre le cinnamate de potassium et le bromobenzène, le bromure aromatique le plus simple et le plus accessible.

La réaction a donc été conduite, à 170 °C, en présence de 10 % de bromure cuivreux, 10 % de TMEDA et 1 % d'acétylacétonate de palladium (Figure 76).

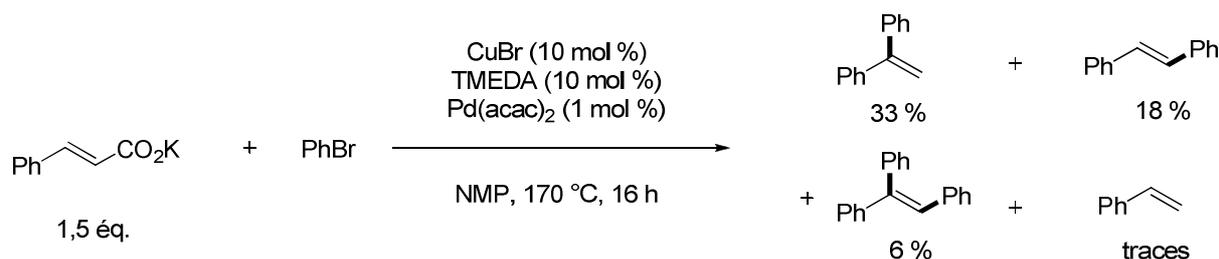


Figure 76

Les rendements ont été déterminés par chromatographie en phase gazeuse (étalon interne : hexadécane).

Comme indiqué dans la figure 76, nous obtenons malheureusement un mélange complexe de produits dans nos conditions opératoires. En particulier, le produit de couplage attendu, le (*E*)-1,2-diphényléthylène, n'est formé qu'avec un faible rendement (18 %). D'autres produits secondaires sont effectivement formés au cours de cette réaction comme le 1,1-diphényléthylène et le triphényléthylène avec des rendements respectifs de 33 % et 6 %.

Dans les mêmes conditions, nous avons essayé de coupler le 2-phénylacrylate de potassium avec le bromobenzène (Figure 77).

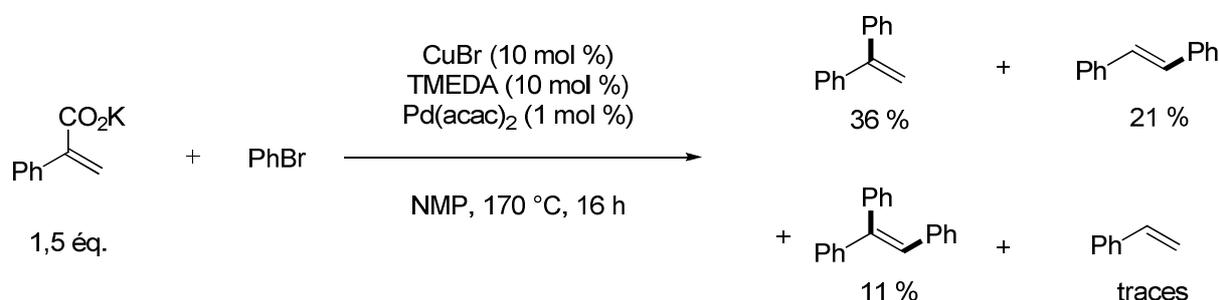


Figure 77

A nouveau, les mêmes produits sont obtenus dans des proportions assez semblables. Il faut remarquer que le produit de couplage attendu, ici le 1,1-diphényléthylène, est cette fois formé avec un rendement supérieur (36 % au lieu de 18 % précédemment).

Ce résultat peut être interprété par la plus grande réactivité du 2-phénylacrylate de potassium par rapport au cinnamate de potassium dans ces conditions. En effet, la réaction de protodécarboxylation de l'acide 2-phénylacrylique à 170 °C fournit le styrène avec un rendement de 87 % au lieu de 70 % avec l'acide cinnamique et dans un temps plus court (7 heures au lieu de 24 heures) (Figure 78).

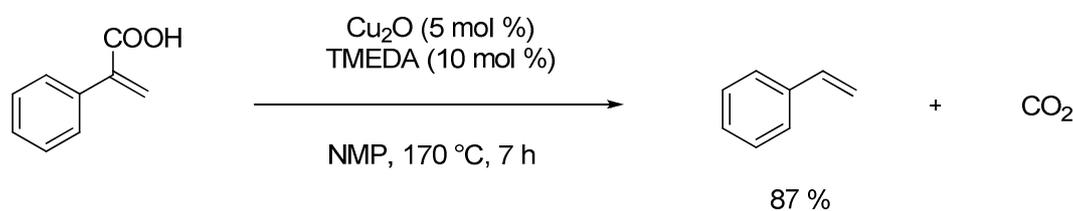


Figure 78

Le rendement en produit d'hétérocouplage est donc très peu satisfaisant.

Intrigués par ces résultats très différents de ceux publiés par Goossen²⁶ dans des conditions relativement proches, nous avons entrepris de réaliser la même réaction dans les conditions décrites par Goossen (Figure 79).

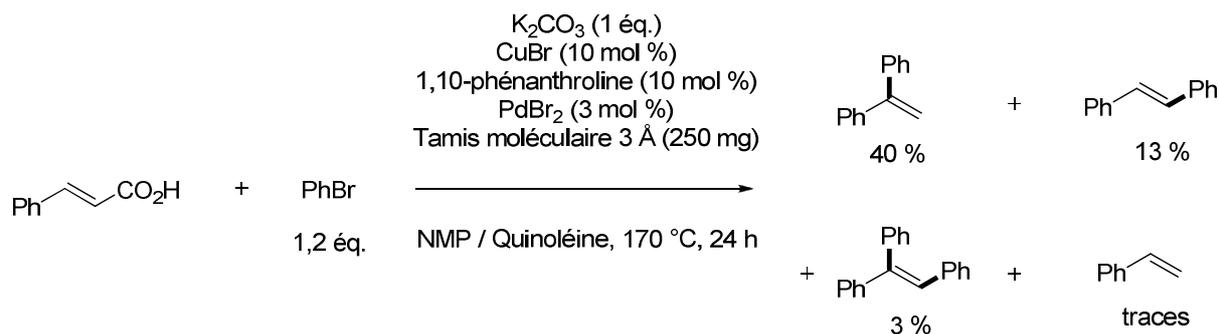


Figure 79

Les résultats de cet essai sont en fait très proches de ceux obtenus dans nos conditions. Le produit de couplage est ici obtenu avec un rendement de 13 % et le produit majoritaire est le 1,1-diphényléthylène avec 40 % de rendement. Afin d'être certain, nous avons également effectué cette réaction avec le même bromure aromatique que celui utilisé par Goossen, à savoir le 4-bromotoluène (Figure 80).

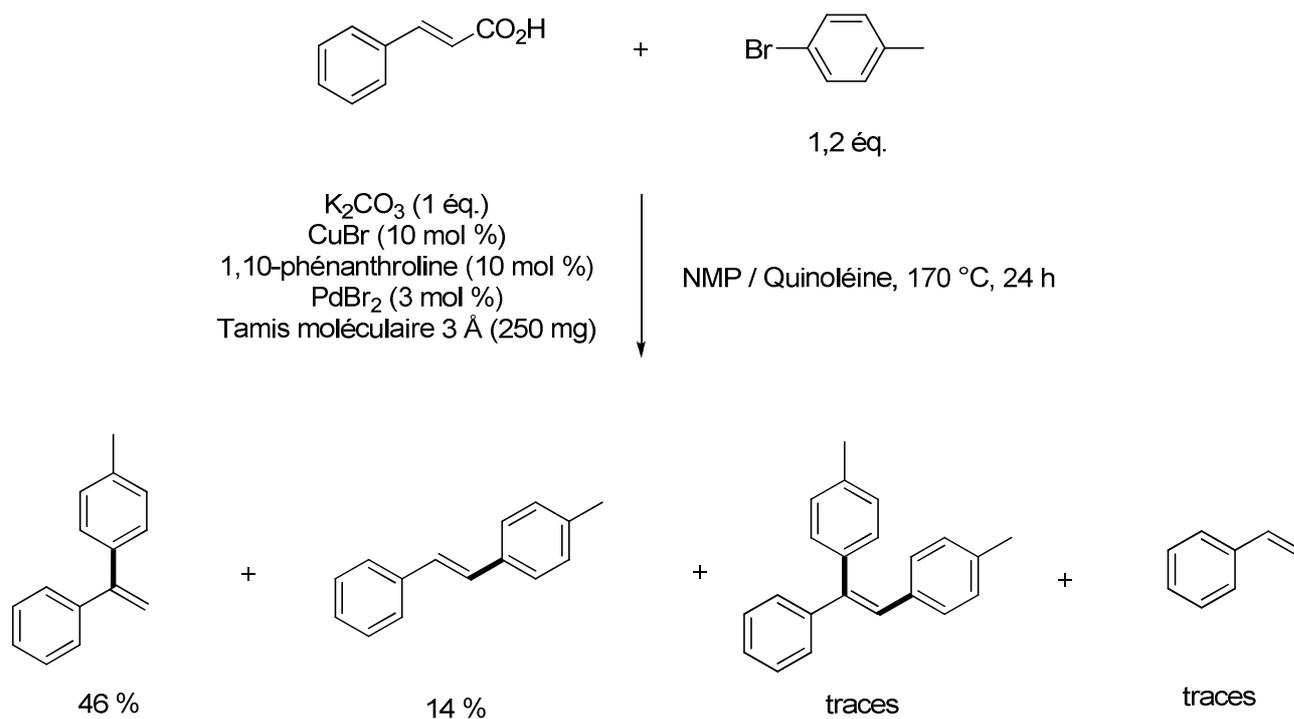


Figure 80

Les produits sont obtenus dans des proportions quasiment identiques.

D'après la nature des produits récupérés en fin de réaction, nous avons pensé que leurs formations étaient le résultat de différentes réactions en compétition. Ces différentes voies réactionnelles postulées sont représentées Figure 81.

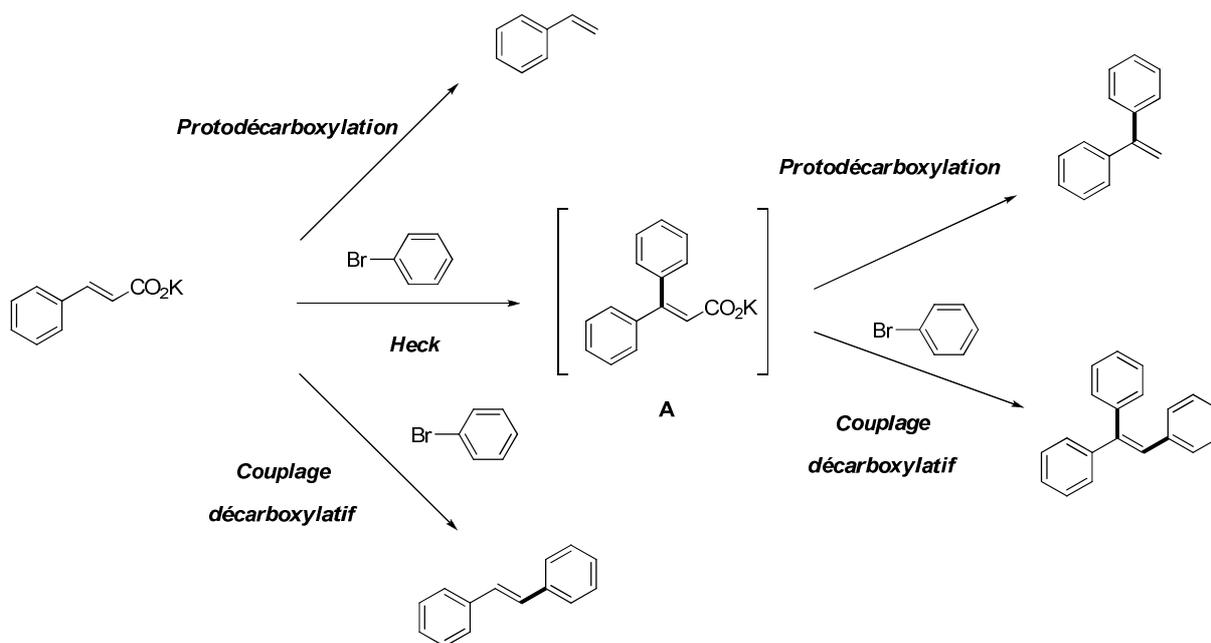


Figure 81

La formation du styrène et du (*E*)-1,2-diphényléthylène provient respectivement d'une réaction de protodécarboxylation du cinnamate de potassium et du couplage décarboxylatif entre ce dernier et le bromobenzène.

En revanche, la formation de 1,1-diphényléthylène et du triphényléthylène est moins aisée à appréhender. Cependant, il nous semble raisonnable d'envisager qu'une réaction de Heck⁹⁰ a lieu entre les deux substrats de départ pour conduire à l'intermédiaire **A**, observé par chromatographie en phase gazeuse en cours de réaction. Ce dernier est le précurseur des produits secondaires observés.

Il faut souligner ici que les acides de type cinnamique ont déjà été utilisés pour effectuer des réactions de Heck à des températures assez élevées.⁹¹

La protodécarboxylation de l'intermédiaire **A** conduit ensuite au 1,1-diphényléthylène.

Enfin, le triphényléthylène serait obtenu par une réaction de couplage décarboxylatif entre le bromobenzène et l'intermédiaire **A**.

A partir de ces résultats, il nous a semblé intéressant d'étudier le comportement d'acides β -diarylacryliques qui sont de moins bons substrats pour la réaction de Heck et devraient donc conduire à de meilleurs rendements en produit d'hétérocouplage. Il faut préciser que la décarboxylation ainsi que le couplage décarboxylatif d'acides β -diarylacryliques n'ont jamais été étudiés dans la littérature jusqu'à présent.

II.2. Etude de la réaction à partir de l'acide β -diphénylacrylique

II.2.1. Introduction

Afin d'étudier la réaction de couplage décarboxylatif d'acides β -diarylacryliques, nous avons sélectionné l'acide β -diphénylacrylique comme substrat modèle. Ce dernier est facilement accessible par une réaction de Horner-Wadsworth-Emmons⁹² entre la benzophénone et le phosphonoacétate de triéthyle suivie d'une réaction de saponification selon la procédure décrite par Thacher⁹³ (Figure 82).

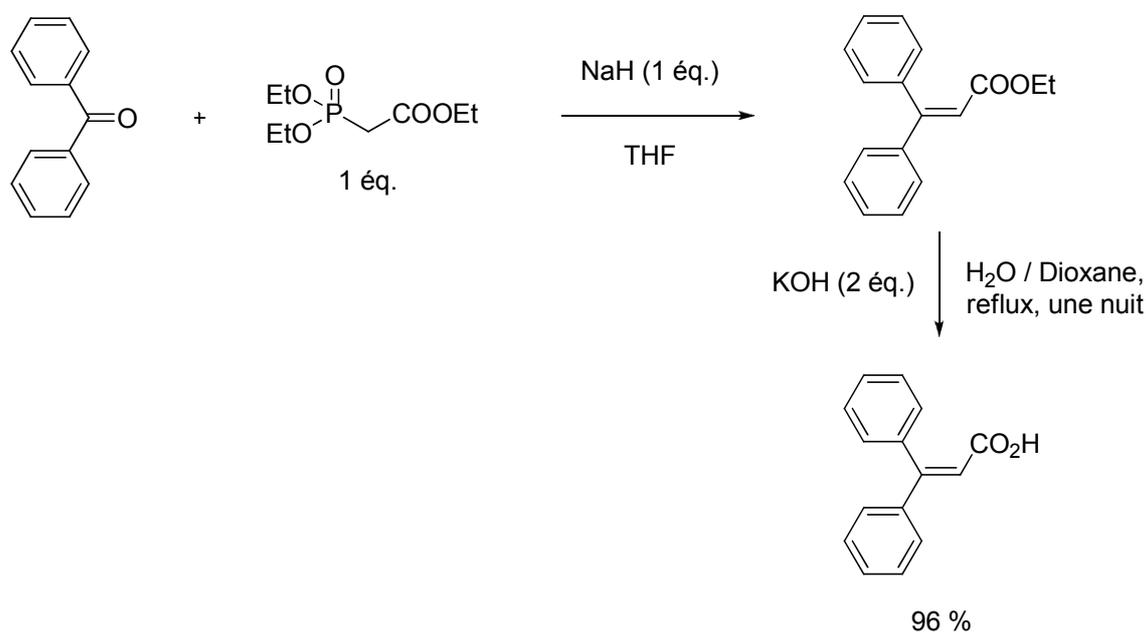


Figure 82

Dans ces conditions, l'acide β -diphénylacrylique est obtenu avec un rendement de 96 %. Nous avons ensuite essayé d'effectuer la protodécarboxylation de ce composé à 170 °C en présence de notre système catalytique constitué de 5 % d'oxyde de cuivre et 10 % de TMEDA (Figure 83).

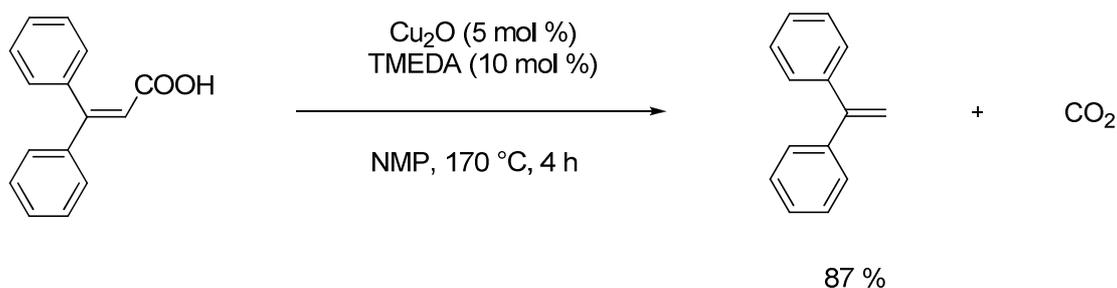


Figure 83

Le 1,1-diphényléthylène est formé avec un rendement de 87 % en 4 heures. Il faut remarquer que l'acide de départ est nettement plus réactif que l'acide cinnamique. En effet, celui-ci nécessite 24 heures de réaction et ne donne qu'un rendement de 70 %.

Etant donné la réactivité de ce substrat, il nous a semblé également intéressant d'étudier sa décarboxylation à 140 °C (Figure 84).

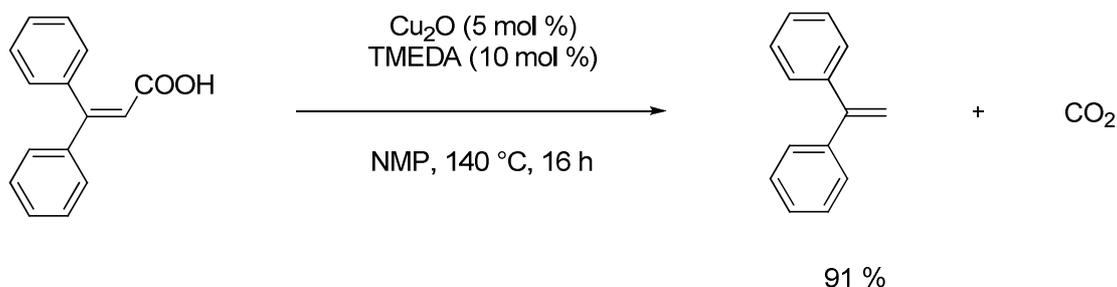


Figure 84

Le produit de protodécarboxylation est toujours obtenu avec un excellent rendement (91 %). A cette température, la durée de la réaction est de 16 heures au lieu de 4 heures. Il faut noter qu'à des températures inférieures, la conversion n'est plus satisfaisante.

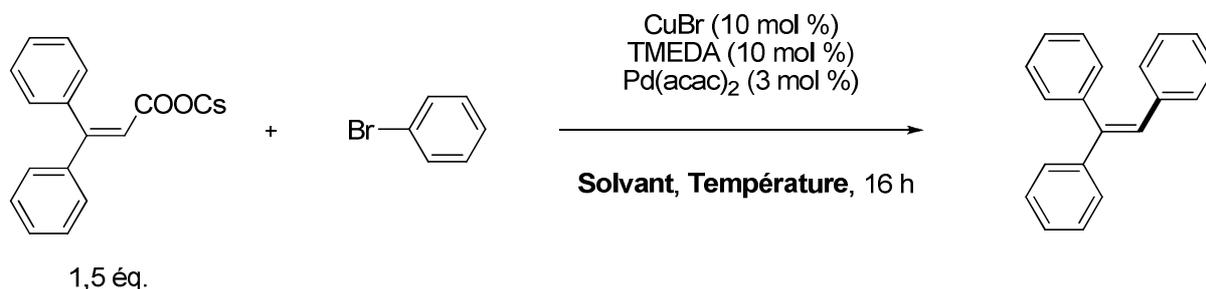
II.2.2. Etude de la réaction de couplage décarboxylatif à partir de l'acide β-diphénylacrylique

II.2.2.1. A partir du carboxylate de césium

Encouragés par nos résultats préliminaires, nous avons commencé l'étude de la réaction de couplage entre le bromobenzène et l'acide β-diphénylacrylique. Evidemment, afin d'éviter la protonation de l'intermédiaire vinylcuivre formé dans le milieu réactionnel, il est indispensable d'utiliser le carboxylate métallique correspondant. Dans un premier temps, nous avons choisi le carboxylate de césium afin de pouvoir travailler à basse température.

Les résultats sont présentés dans le tableau 19.

Tableau 19. Optimisation de la réaction de couplage décarboxylatif à partir du β -diphénylacrylate de césium et du bromobenzène



Entrée	Solvant	Température (°C)	Rendement (%)
1	DMPU	130	68
2	DMPU	140	92
3	NMP	130	53

En utilisant les conditions réactionnelles mises au point précédemment pour effectuer le couplage décarboxylatif à 130 °C (voir Chapitre 2, § II.1.7.), le produit d'hétérocouplage est obtenu avec un rendement de 68 % (Tableau 19, entrée 1). Une simple augmentation de la température de seulement 10 °C permet de former le triphényléthylène avec un excellent rendement (92 %, Tableau 19, entrée 2).

Par conséquent, l'emploi d'un acide β -diarylacrylique permet bien d'obtenir uniquement le produit d'hétérocouplage avec un très bon rendement comme nous l'espérons.

II.2.2.2. A partir du carboxylate de potassium

Après avoir développé ce premier procédé, nous avons également voulu tester le potentiel du β -diphénylacrylate de potassium dans les conditions précédemment décrites pour la réaction de couplage décarboxylatif à 170 °C avec les carboxylates de potassium (voir Chapitre 2, § II.2.3.) (Figure 85).

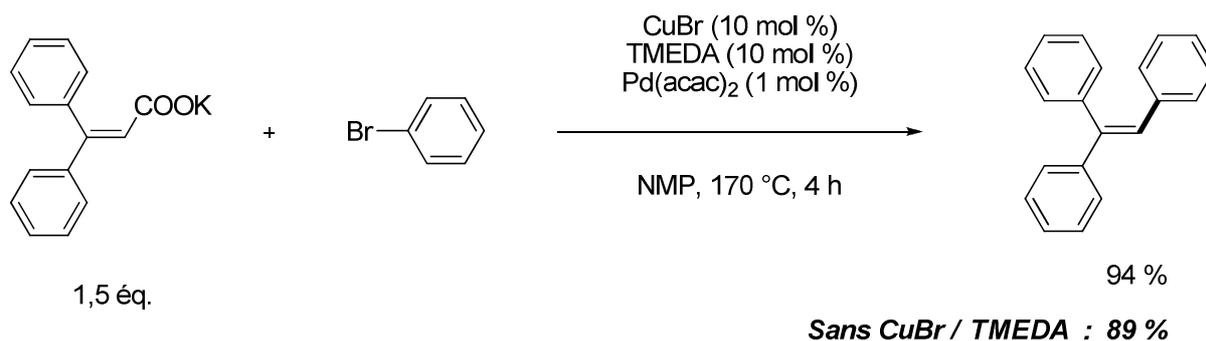


Figure 85

De manière très satisfaisante, le produit de couplage est obtenu avec un rendement de 94 % dans les conditions standard. De plus, il est important de remarquer qu'à cette température, la présence de cuivre n'est plus nécessaire car l'utilisation de l'acétylacétonate de palladium seul permet d'obtenir le triphényléthylène avec un très bon rendement (89 %). Cela signifie que le palladium est à la fois capable de catalyser la décarboxylation ainsi que le couplage dans ce cas présent. Il faut en effet préciser que ceci n'est pas possible dans le cas du couplage décarboxylatif à partir d'acides aromatiques (Chapitre 2).

Etonnés par ce résultat, nous avons effectué la réaction entre le β -diphénylacrylate de césium et le bromobenzène à 140 °C en l'absence de cuivre et de TMEDA (Figure 86).

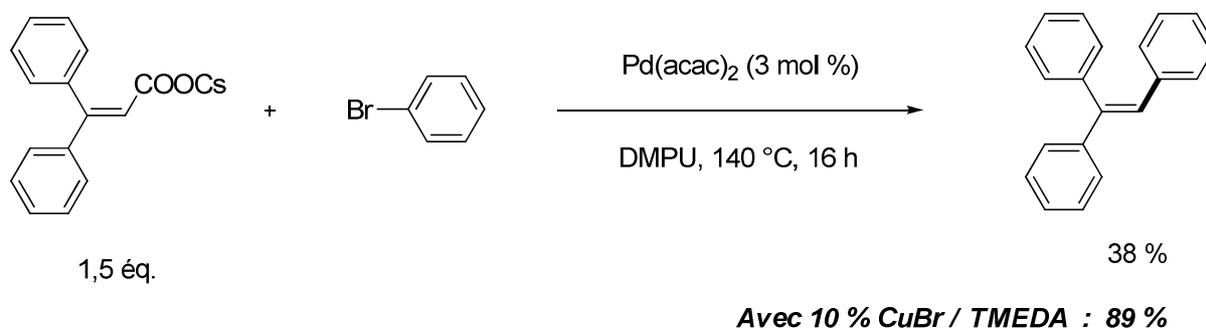


Figure 86

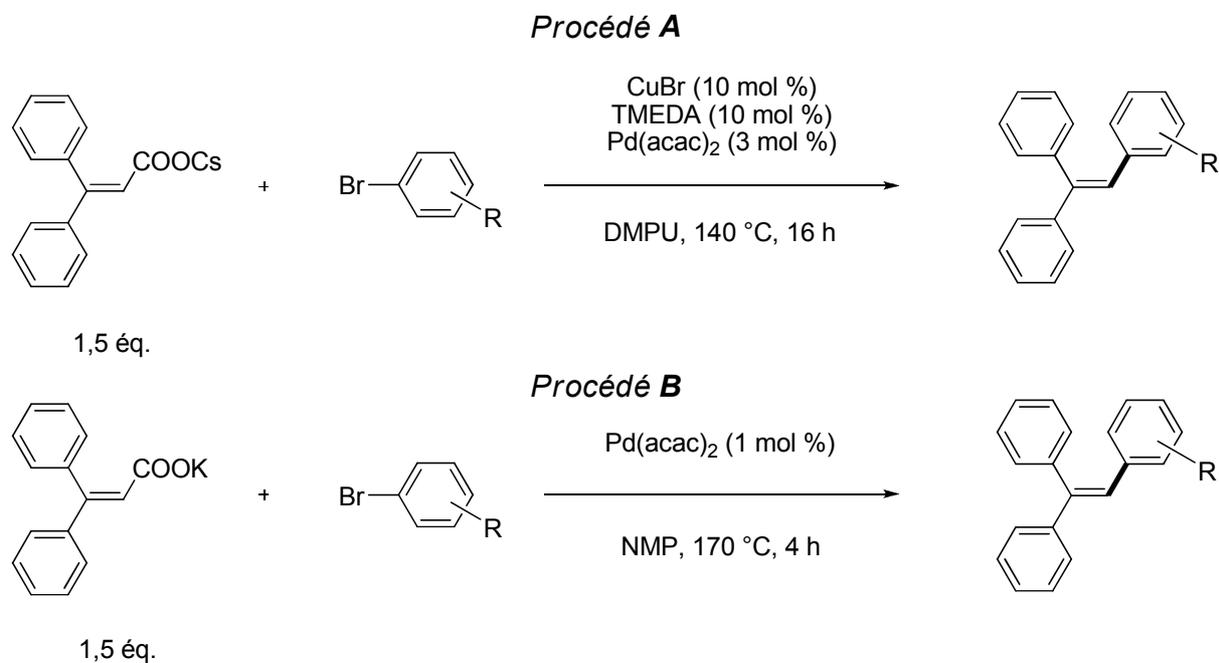
A cette température, la présence du bromure cuivreux et de la TMEDA est indispensable puisque l'emploi du palladium seul conduit à un rendement de seulement 38 % au lieu de 89 %.

II.2.3. Utilisation en synthèse

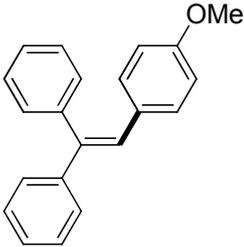
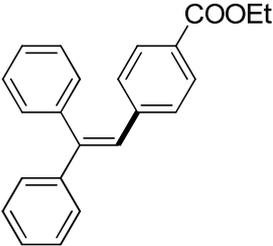
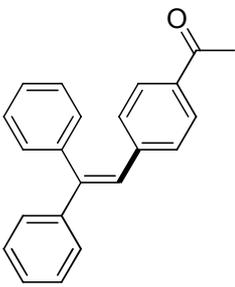
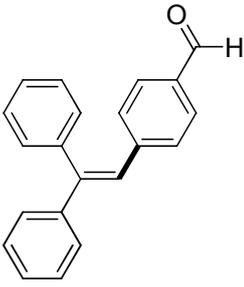
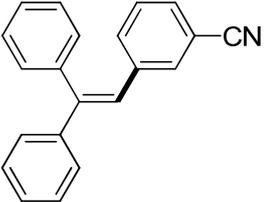
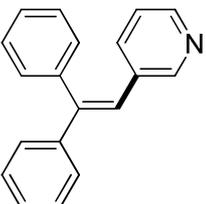
Après avoir déterminé les conditions optimales pour le couplage décarboxylatif du β -diphénylacrylate de césium ou de potassium avec le bromobenzène, nous avons étudié le

champ d'application de la réaction en faisant varier la nature du partenaire électrophile (Tableau 20).

Tableau 20. Couplage décarboxylatif entre le β -diphénylacrylate de césium (procédé A) et de potassium (procédé B) avec divers bromures aromatiques



Entrée	Produit	Rendement (%)	Rendement (%)
		<i>Procédé A</i> Carboxylates de césium	<i>Procédé B</i> Carboxylates de potassium
1		92	89
2		89	-

3		85	87
4		87	81
5		83 (69 ^[a] , 60 ^[b])	-
6		75	70
7		94	-
8		86	82

[a] Rendement obtenu en employant la 4-chloroacétophénone au lieu de la 4-bromoacétophénone

[b] Rendement obtenu en employant la 4-iodoacétophénone au lieu de la 4-bromoacétophénone

Comme indiqué dans le tableau 20, le couplage décarboxylatif entre le β -diphénylacrylate de césium et différents bromures aromatiques à 140 °C est très efficace et conduit à des rendements allant de 75 % à 94 %.

Le procédé employant uniquement le palladium et des carboxylates de potassium à 170 °C s'avère également efficace et donne des rendements allant de 70 % à 89 %. Toutefois, les rendements restent inférieurs à ceux obtenus précédemment à 140 °C.

Les bromures aromatiques semblent être les meilleurs substrats. Ainsi, la 4-bromoacétophénone donne un meilleur rendement (83 %) que le chlorure (69 %) ou l'iodure (60 %) correspondant (Tableau 20, entrée 5).

Les exemples présentés dans le tableau 20 montrent que la réaction est chimiosélective puisqu'elle tolère de nombreux groupements fonctionnels tels que des fonctions ester, cétone, nitrile, pyridyle. Une fonction aussi sensible qu'une fonction aldéhyde est également tolérée (Tableau 20, entrée 6).

Suite à ces résultats prometteurs, nous avons décidé d'étendre le champ d'application de la réaction en envisageant un couplage avec des acides β -diarylacryliques dissymétriques afin d'essayer de préparer des triaryléthylènes diversement substitués de manière stéréosélective.

II.3. Etude de la réaction à partir d'acides β -diarylacryliques dissymétriques

II.3.1. Préparation des acides β -diarylacryliques dissymétriques

II.3.1.1. Rappels bibliographiques

Avant de commencer notre étude, il nous a fallu sélectionner un substrat modèle pour notre réaction. Le modèle que nous avons choisi est l'acide β -anisyl, β -phénylacrylique (Figure 87).

Pour cela, nous avons envisagé de synthétiser en premier lieu le β -anisyl, β -phénylacrylate d'éthyle par une réaction de Heck stéréosélective entre le cinnamate d'éthyle et le 4-bromoanisole. En deuxième lieu, une simple saponification conduirait au produit attendu.

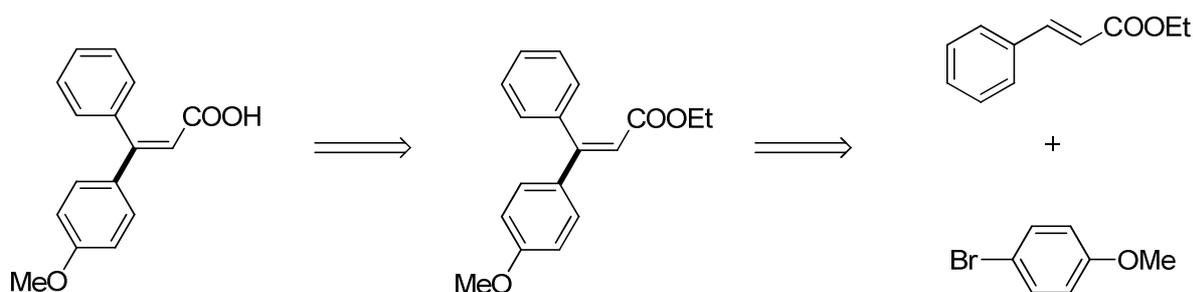


Figure 87

Dans la littérature, il existe d'autres méthodes pour synthétiser des β -diarylacrylates d'éthyle dissymétriques.⁹⁴ Elles nécessitent toutes l'emploi de 3-arylpropionate d'éthyle comme matière première. Or, ce type de produits n'est pas commercial et leur synthèse est relativement fastidieuse puisqu'elle nécessite une réaction de Corey-Fuchs⁹⁵ suivie d'une acylation de l'alcyne terminal obtenu par le chloroformiate d'éthyle. De plus, ces deux étapes requièrent du *n*-butyllithium, ce qui limite fortement la présence de groupements fonctionnels sur le produit désiré.

Par conséquent, l'emploi de cinnamates d'éthyle commerciaux comme matières premières pour effectuer une réaction de Heck apparaît comme plus simple et plus direct.

Malgré l'immense popularité de la réaction de Heck, il existe relativement peu d'exemples à partir de cinnamates d'éthyle car ce ne sont pas les substrats de départ les plus réactifs.^{91,96} Par ailleurs, le nombre de publications où la stéréosélectivité est excellente est encore plus restreint.

En 2001, Fu⁹⁷ a publié une méthode permettant de réaliser la réaction de Heck à température ambiante avec des bromures aromatiques et différentes oléfines. En particulier, il parvient à coupler la 4-bromodiméthylaniline avec le cinnamate d'éthyle avec une très bonne stéréosélectivité ($E/Z > 20 : 1$) et un bon rendement (80 %) (Figure 88).

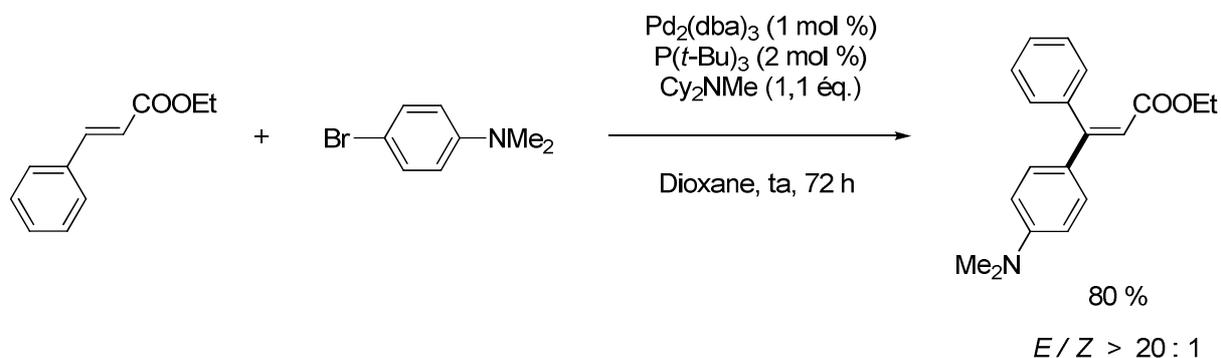


Figure 88

Ce très bon résultat est possible grâce à l'utilisation d'un complexe du palladium très riche en électrons et très encombré formé *in situ* à partir de tris(dibenzylidèneacétone)dipalladium et de tri-*t*-butylphosphine. Cependant, cette dernière s'avère extrêmement coûteuse et très délicate à manipuler. Par conséquent, nous n'avons pas sélectionné cette méthode pour préparer notre composé.

La méthode publiée par Cacchi⁹⁸ est en revanche plus attractive d'un point de vue pratique. En utilisant comme solvant un sel fondu constitué d'acétate de tétrabutylammonium

et de bromure de tétrabutylammonium à 100 °C, il parvient à coupler différents iodures aromatiques avec le cinnamate de méthyle et il obtient des rendements souvent satisfaisants (38 % à 91 %) et surtout d'excellentes stéréosélectivités ($E/Z = 99 : 1$) (Figure 89).

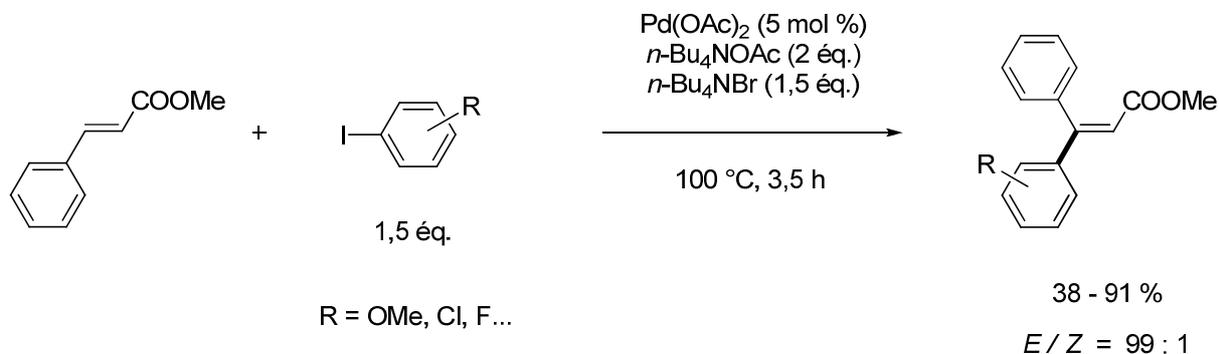


Figure 89

Avec un protocole identique mais à une température de 120 °C, Calo⁹⁹ utilise cette fois des chlorures aromatiques pour réaliser la réaction avec de très bons rendements et d'excellentes stéréosélectivités (Figure 90).

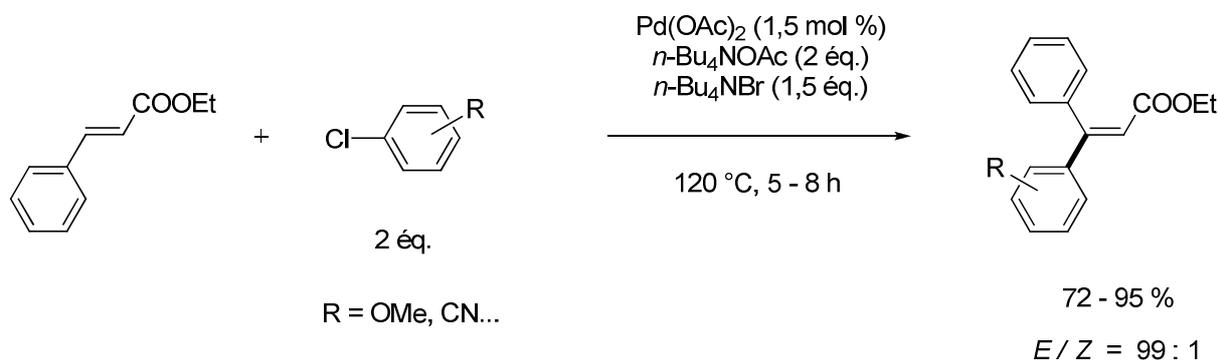


Figure 90

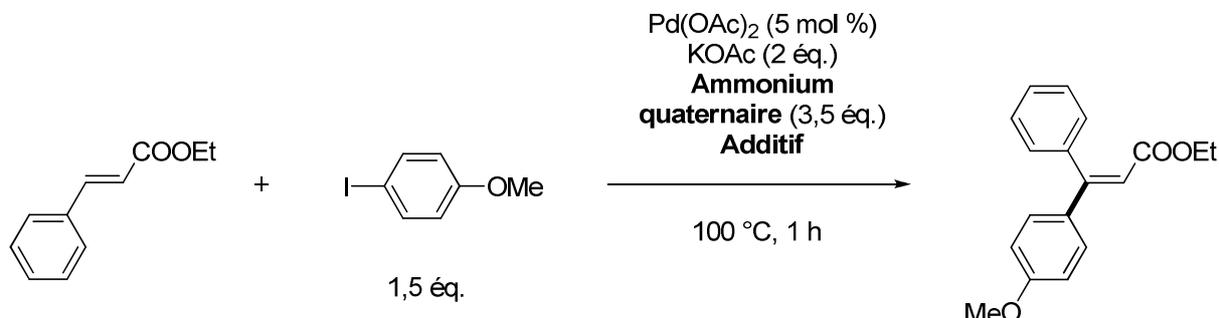
Malgré les bons résultats obtenus en utilisant ces deux protocoles, nous avons souhaité développer une réaction plus économique pour synthétiser nos β -diarylacrylates d'éthyle dissymétriques. En effet, les deux sels utilisés en quantité stoechiométrique sont coûteux, en particulier l'acétate de tétrabutylammonium. D'autre part, le protocole utilisant les chlorures aromatiques ne nous a pas permis d'obtenir des conversions satisfaisantes contrairement à celui employant les iodures aromatiques.

II.3.1.2. Etude de la réaction de Heck entre le cinnamate d'éthyle et des 4-halogénoanisoles

Dans un premier temps, nous avons donc décidé d'utiliser le 4-iodoanisole à 100 °C et de remplacer l'acétate de tétrabutylammonium par de l'acétate de potassium, qui a l'avantage d'être nettement moins onéreux.

Les résultats sont présentés dans le tableau 21.

Tableau 21. Optimisation de la réaction de Heck entre le cinnamate d'éthyle et le 4-iodoanisole

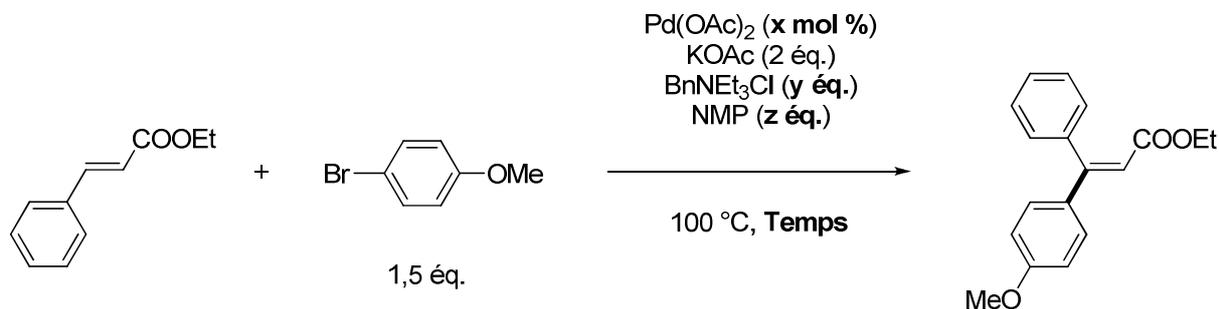


Entrée	Ammonium quaternaire	Additif	<i>E</i> / <i>Z</i>	Rendement (%)
1	<i>n</i> -Bu ₄ NBr	-	93 : 7	85
2	<i>n</i> -Bu ₄ NCl	-	98 : 2	92
3	BnNEt₃Cl	NMP (3,5 éq)	98,5 : 1,5	93

Nous avons tout d'abord constaté que l'utilisation de l'acétate de potassium permet également d'obtenir un bon rendement en produit désiré avec toutefois une stéréosélectivité inférieure à celle mentionnée dans la littérature (Tableau 21, entrée 1). Lorsque le chlorure de tétrabutylammonium est employé à la place du bromure, le rendement ainsi que la stéréosélectivité sont améliorés.

Enfin, le meilleur résultat est obtenu en présence du chlorure de triéthylbenzylammonium qui permet d'obtenir un excellent rendement (93 %) ainsi qu'une excellente stéréosélectivité (*E* / *Z* = 98,5 : 1,5, Tableau 21, entrée 3). Dans ce cas, il est cependant nécessaire d'ajouter 3,5 équivalents de NMP afin d'avoir un milieu homogène. Ce résultat est d'autant plus satisfaisant que ce sel d'ammonium est le plus avantageux d'un point de vue économique.

Il nous a semblé intéressant d'essayer de remplacer le 4-iodoanisole par le bromure correspondant, qui se révèle être un substrat moins coûteux (Tableau 22).

Tableau 22. Optimisation de la réaction de Heck entre le cinnamate d'éthyle et le 4-bromoanisole

Entrée	x	y	z	Temps (h)	<i>E</i> / <i>Z</i>	Rendement (%)
1	5	3,5	3,5	2	99 : 1	92
2	1	3,5	3,5	12	99 : 1	72
3	2	3,5	3,5	2	99 : 1	91
4	2	2	2	2	99 : 1	93

Dans des conditions similaires à celles employées pour l'iodure, le bromure correspondant donne également de très bons résultats puisqu'un rendement de 92 % est obtenu en 2 heures au lieu de 1 heure. De plus, la stéréosélectivité est excellente ($E/Z = 99 : 1$).

Nous avons ensuite tenté d'utiliser moins de catalyseur. Seulement 2 % de palladium sont suffisants pour obtenir un très bon rendement (Tableau 22, entrée 3). Par contre, une quantité plus faible conduit à une diminution du rendement (Tableau 22, entrée 2).

Enfin, nous avons également réussi à diminuer la quantité de sels d'ammonium quaternaire et de NMP (2 équivalents) sans modifier le rendement ou la stéréosélectivité.

Après avoir développé une méthode satisfaisante pour préparer le β -anisyl, β -phénylacrylate d'éthyle, nous sommes ensuite passés à l'étude de l'étape de saponification. Après quelques tests préliminaires, un rendement très satisfaisant en acide carboxylique a été obtenu en utilisant 2 équivalents de carbonate de potassium dans un mélange d'eau et de méthanol au reflux (Figure 91). Il faut remarquer que la stéréosélectivité du produit de départ est conservée.

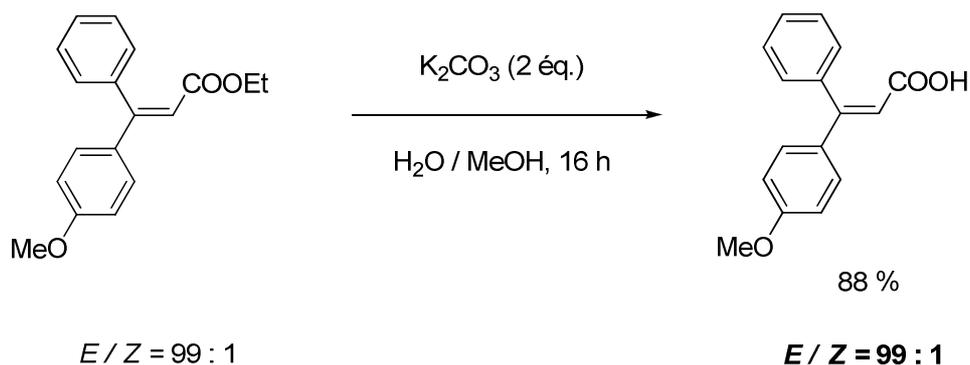


Figure 91

Il faut noter que la réaction de Heck puis l'étape de saponification peuvent être effectuées sans isoler l'ester intermédiaire, ce qui simplifie la préparation (Figure 92).

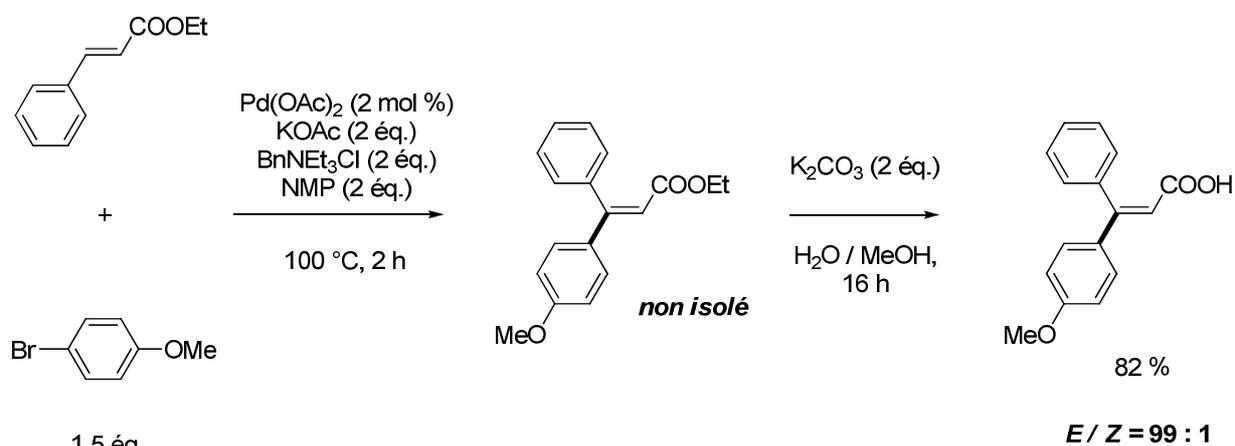


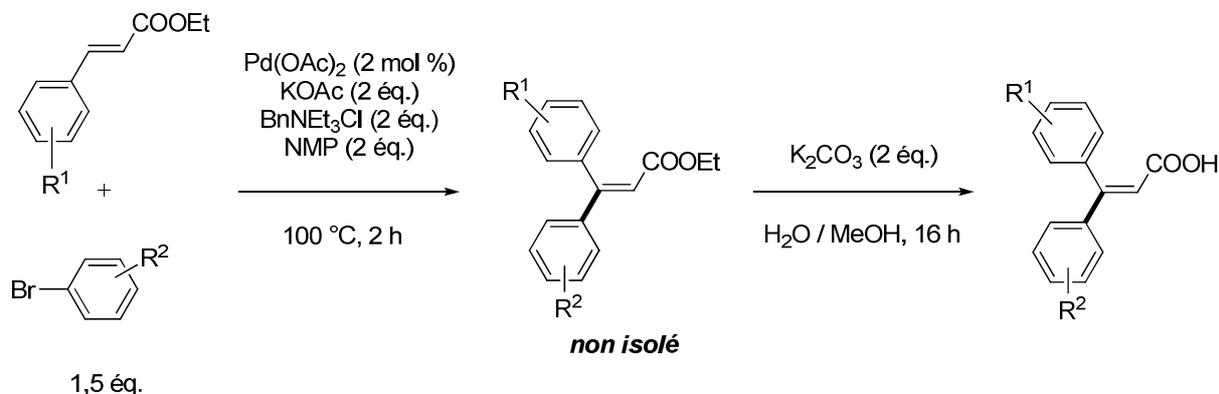
Figure 92

Cette méthode très pratique permet d'obtenir l'acide β -anisyl, β -phénylacrylique très rapidement avec un bon rendement.

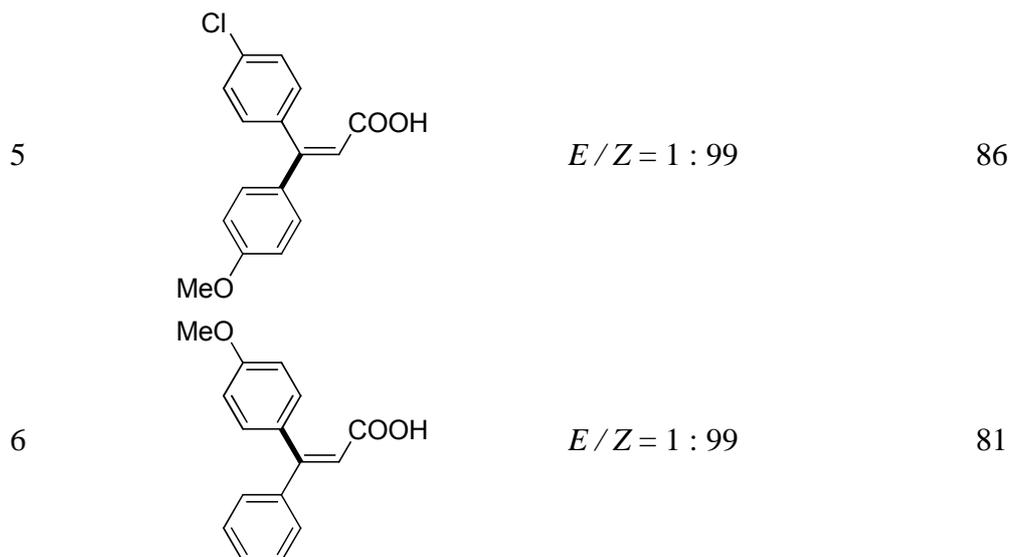
II.3.1.3. Utilisation en synthèse

Nous avons ensuite entrepris de développer le champ d'application de la réaction pour synthétiser d'autres acides β -diarylacryliques stéréochimiquement purs (Tableau 23).

Tableau 23. Synthèse stéréosélective d'acides β -diarylacryliques dissymétriques par une réaction de Heck / saponification



Entrée	Produit	Stéréochimie	Rendement (%)
1		$E / Z = 99 : 1$	82
2		$E / Z = 99 : 1$	83
3		$E / Z = 99 : 1$	85
4		$E / Z = 99 : 1$	79

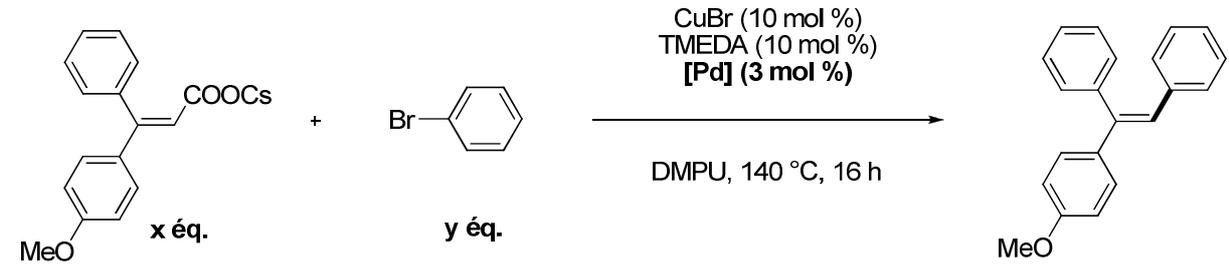


Le mode opératoire s'applique avec succès à différents β -arylacrylates d'éthyle ainsi qu'à divers bromures aromatiques avec de bons rendements (79 % à 86 %). Dans tous les cas, la stéréochimie est excellente que ce soit en faveur de l'isomère *E* ou de l'isomère *Z*.

II.3.2. Influence de divers paramètres

Une fois la réaction mise au point pour la synthèse stéréosélective des acides β -diarylacryliques, nous sommes passés à l'étude de la réaction de couplage décarboxylatif entre le β -anisyl, β -phénylacrylate de césium et le bromobenzène (Tableau 24).

Tableau 24. Optimisation du couplage décarboxylatif entre le β -anisyl, β -phénylacrylate de césium et le bromobenzène

					
Entrée	x	y	Source de Pd	<i>E</i> / <i>Z</i>	Rendement (%)
1	1,5	1	Pd(acac) ₂	90 : 10	87
2	1,5	1	Pd(OAc) ₂	94 : 6	90
3	1	2	Pd(OAc)₂	96 : 4	91

En utilisant les conditions précédentes (voir Tableau 20) pour effectuer le couplage décarboxylatif, le produit d'hétérocouplage est obtenu avec un rendement de 87 % et une stéréosélectivité déjà correcte en faveur de l'isomère *E* ($E/Z = 90 : 10$, Tableau 24, entrée 1).

Le simple remplacement de l'acétylacétonate de palladium par de l'acétate de palladium permet une légère augmentation du rendement ainsi qu'un gain significatif au niveau de la stéréosélectivité ($E/Z = 94 : 6$, Tableau 24, entrée 2).

Finalement, l'emploi de 2 équivalents de bromobenzène permet d'obtenir une très bonne stéréosélectivité ($E/Z = 96 : 4$) ainsi qu'un excellent rendement (91 %, Tableau 24, entrée 3).

En utilisant un carboxylate de potassium à 170 °C, les mêmes modifications s'avèrent efficaces puisque le produit de couplage est obtenu avec un rendement de 85 % et une bonne stéréosélectivité ($E/Z = 95 : 5$, Figure 93).

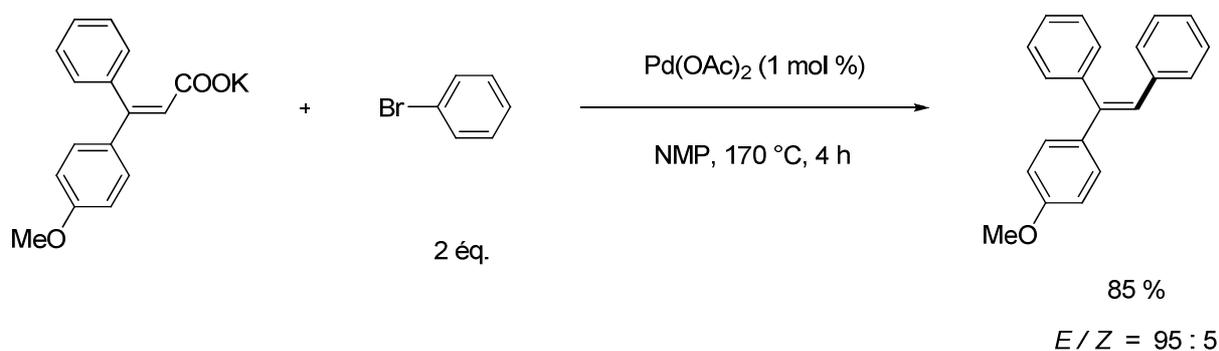


Figure 93

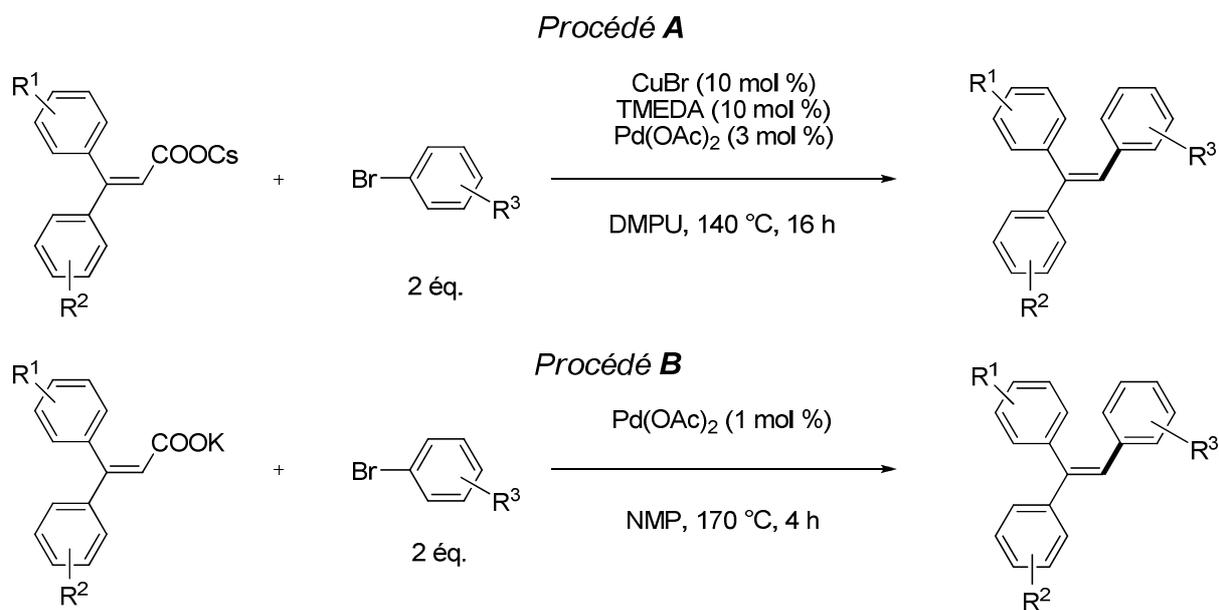
Ces résultats démontrent que l'intermédiaire vinylcuivre formé par décarboxylation et par la suite l'intermédiaire vinylpalladium formé par transmétallation (ou directement par décarboxylation à 170 °C) ne s'isomérisent presque pas dans ces conditions.

Cette réaction de couplage décarboxylatif est donc stéréosélective.

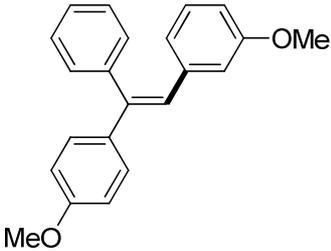
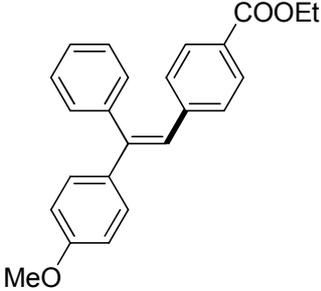
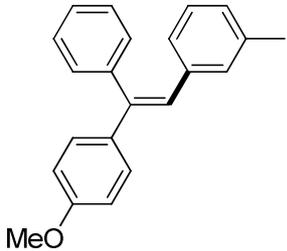
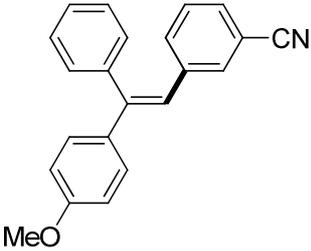
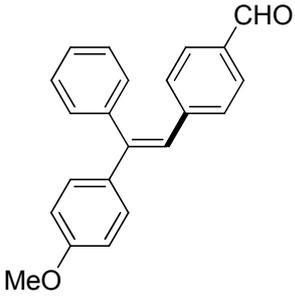
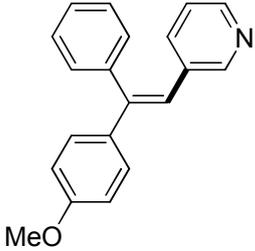
II.3.3. Utilisation en synthèse

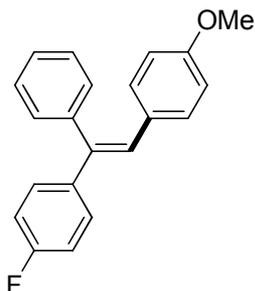
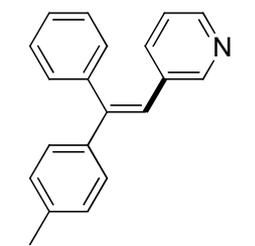
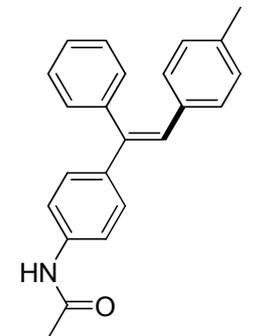
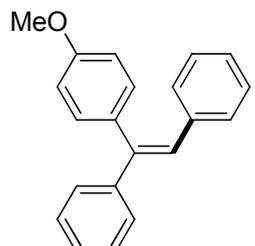
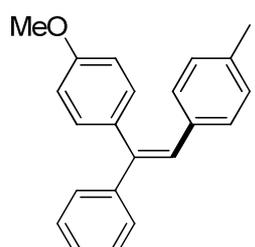
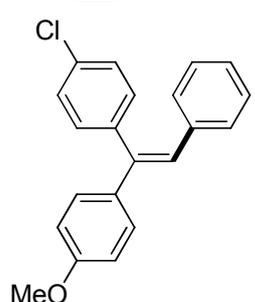
Une fois les conditions opératoires mises au point, nous avons décidé d'étudier le champ d'application de la réaction en l'appliquant à divers substrats afin de synthétiser différents triaryléthylènes (Tableau 25).

Tableau 25. Synthèse stéréosélective de triaryléthylènes par couplage décarboxylatif



Entrée	Produit	<i>Procédé A</i>	<i>Procédé B</i>
		Rendement (%) + Stéréochimie	Rendement (%) + Stéréochimie
1		91 <i>E/Z</i> = 96 : 4	85 <i>E/Z</i> = 95 : 5
2		87 <i>E/Z</i> = 96 : 4	-
3		87 <i>E/Z</i> = 95 : 5	88 <i>E/Z</i> = 95 : 5

4		<p>90 <i>E/Z</i> = 99 : 1</p>	-
5		<p>90 <i>E/Z</i> = 99 : 1</p>	<p>80 <i>E/Z</i> = 99 : 1</p>
6		<p>75 <i>E/Z</i> = 99 : 1</p>	-
7		<p>86 <i>E/Z</i> = 97 : 3</p>	<p>80 <i>E/Z</i> = 96 : 4</p>
8		<p>72 <i>E/Z</i> = 94 : 6</p>	-
9		<p>84 <i>E/Z</i> = 98 : 2</p>	<p>79 <i>E/Z</i> = 98 : 2</p>

10		79 $E/Z = 95 : 5$	-
11		80 $E/Z = 97 : 3$	73 $E/Z = 97 : 3$
12		77 $E/Z = 99 : 1$	-
13		83 $E/Z = 2 : 98$	83 $E/Z = 4 : 96$
14		76 $E/Z = 2 : 98$	-
15		83 $E/Z = 1 : 99$	79 $E/Z = 2 : 98$

Tout comme dans le cas du β -diphénylacrylate de césium, la réaction de couplage décarboxylatif avec d'autres β -diarylacrylates est également très efficace et conduit à des rendements allant de 72 % à 91 %. La chimiosélectivité de la réaction est excellente car de nombreux groupements fonctionnels sont tolérés (ester, nitrile, cétone, amide, aldéhyde...) que ce soit du côté du partenaire nucléophile ou électrophile. Des fonctionnalisations ultérieures sont ainsi envisageables.

Par ailleurs, de très bonnes stéréosélectivités sont observées dans la majorité des cas.

Dans certains exemples, il y a même rétention complète de la configuration du produit de départ ($E / Z = 99 : 1$ dans certains cas, Tableau 25, entrées 4, 5, 6, 12 et 15), ce qui signifie que les intermédiaires organométalliques formés dans la réaction n'ont subi aucune isomérisation.

Enfin, le second procédé employant uniquement le palladium et des carboxylates de potassium à 170 °C se révèle également très efficace même si les rendements et les stéréosélectivités sont très légèrement inférieurs.

Il faut noter que c'est la première fois que des triaryléthylènes sont synthétisés par couplage décarboxylatif. Grâce à la souplesse de cette méthode, il est possible d'introduire sélectivement chaque groupe aromatique. De plus, les rendements et les stéréosélectivités des produits d'hétérocouplage sont très satisfaisants. Jusqu'à présent, ces composés étaient obtenus par plusieurs voies réactionnelles le plus souvent catalysées au palladium.¹⁰⁰ En particulier, des réactions successives de Mizoroki-Heck ou de Suzuki-Miyaura ont été le plus souvent employées.¹⁰¹

II.3.4. Mécanisme de la réaction

Par analogie avec le mécanisme de la réaction entre les acides carboxyliques aromatiques et les halogénures aromatiques (voir Chapitre 2, § I.2.1. Figure 43), nous postulons le mécanisme suivant pour la synthèse de triaryléthylènes par couplage décarboxylatif avec les carboxylates de césium à 140 °C (Figure 94).

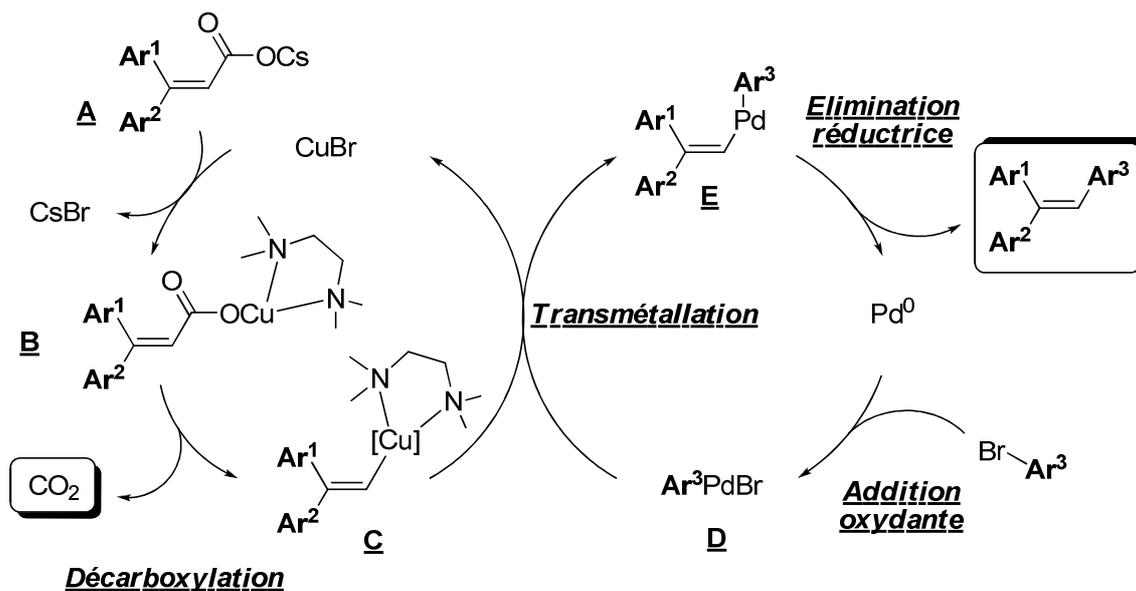


Figure 94

Ainsi, l'échange entre le carboxylate de césium **A** et le bromure cuivreux conduit à la formation du carboxylate de cuivre correspondant **B** qui se décarboxyle dans nos conditions pour conduire à l'intermédiaire vinylcuivre **C**.

En parallèle, l'addition oxydante du bromure aromatique sur le palladium produit l'intermédiaire arylpalladium **D**.

Ensuite, la transmétallation entre le vinylcuivre **C** et l'arylpalladium **D** donne le complexe de palladium **E** et régénère le bromure de cuivre.

Enfin, une dernière étape d'élimination réductrice permet d'obtenir le produit d'hétérocouplage et de régénérer le palladium à l'état d'oxydation (0) pour amorcer un nouveau cycle catalytique.

Le mécanisme postulé concernant le couplage des carboxylates de potassium à 170 °C en présence de palladium uniquement est très proche à l'exception de l'étape de décarboxylation qui est cette fois effectuée par le palladium pour former directement l'intermédiaire **3** à partir du carboxylate de palladium correspondant **2** (Figure 95).

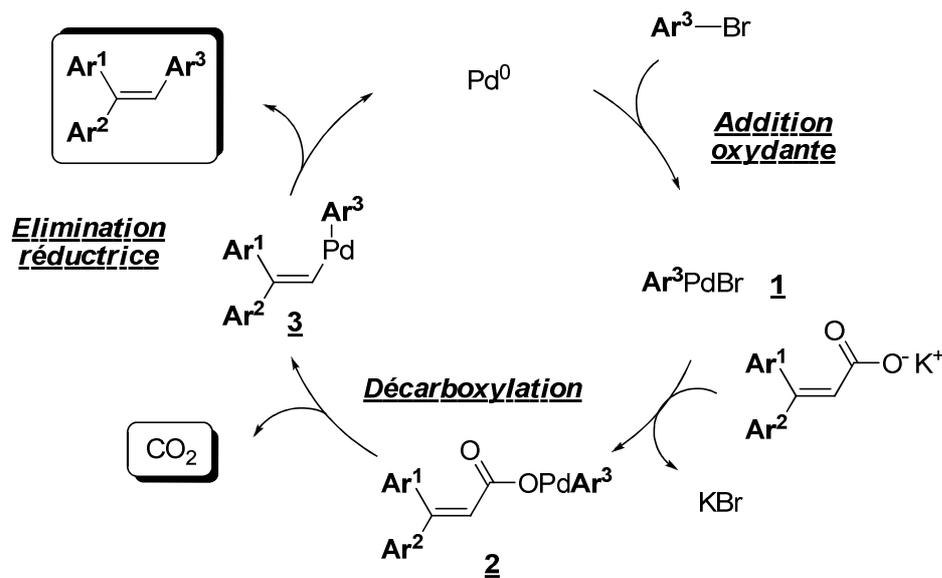


Figure 95

III. Conclusion

En conclusion, nous avons mis au point deux méthodes permettant de coupler de manière efficace des β -diarylacrylates symétriques et dissymétriques avec des bromures aromatiques en présence de sels de cuivre et de palladium, ou de palladium seul, afin de synthétiser stéréosélectivement des triaryléthylènes diversement substitués.

La première fournit de très bons rendements en produit d'hétérocouplage ainsi que d'excellentes stéréosélectivités et permet de travailler à une température de 140 °C grâce à l'utilisation de la TMEDA et des carboxylates de césium.

La seconde est efficace à 170 °C et conduit également à de très bons rendements et de très bonnes stéréosélectivités en utilisant uniquement un sel de palladium et des carboxylates de potassium.

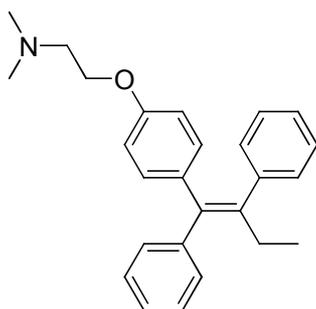
Ces deux procédés ne nécessitent par ailleurs pas de ligand spécifique pour le palladium.

Lors de cette étude, nous avons également été amené à développer une méthode de préparation stéréosélective d'acides β -diarylacryliques par une séquence réaction de Heck / saponification à partir de cinnamates d'éthyles et de bromures aromatiques.

Il faut ajouter que c'est la première fois que le couplage décarboxylatif de ces composés est décrit. De plus, ces méthodes se comparent avantageusement par rapport à celles décrites précédemment dans la littérature dans la mesure où aucun réactif organométallique stoechiométrique n'est employé.

Pour clore ce chapitre, nous avons souhaité valoriser notre méthode en l'appliquant à la synthèse d'une cible à haute valeur ajoutée. En effet, il est connu que de nombreux composés comportant un motif triaryléthylène dans leur structure possèdent des propriétés physiques¹⁰² ou biologiques¹⁰³ intéressantes.

C'est notamment le cas du (*Z*)-Tamoxifen, dont la structure est représentée Figure 96. C'est un antagoniste des récepteurs des œstrogènes utilisé dans le traitement contre les cancers du sein hormono-dépendants.¹⁰⁴



(Z)-Tamoxifen

Figure 96

De nombreuses synthèses du (*Z*)-Tamoxifen et de ses dérivés ont été publiées.

La réaction la plus couramment employée est la réaction de McMurry,¹⁰⁵ dans laquelle deux cétones fonctionnalisées sont couplées pour former un alcène grâce à l'utilisation de complexes de titane de basse valence. Cependant, la faible régio- et stéréosélectivité de la réaction ainsi que la présence de produits d'homocouplage limite beaucoup cette approche.¹⁰⁶

D'autres synthèses multi-étapes employant des réactions de déshydratation¹⁰⁷ et de migration de double liaison¹⁰⁸ ont été décrites mais le Tamoxifen est obtenu uniquement sous la forme d'un mélange d'isomères (*Z*/*E* ~ 1 : 1).

Les réactions pallado-catalysées ont très souvent été employées et la plupart des synthèses sélectives du (*Z*)-Tamoxifen comportent au moins une étape de couplage croisé catalysé par le palladium.¹⁰⁹

Par exemple, l'une des voies réactionnelles les plus étudiées est la carbométallation stéréosélective d'alcynes disubstitués suivie d'un piégeage électrophile par l'iode ou le brome moléculaire. Une dernière étape de couplage croisé pallado-catalysée est ensuite effectuée.¹¹⁰

D'autres approches comme le couplage multi-composants¹¹¹ ou le couplage oxydatif de Heck¹¹² ont également fait l'objet de récentes publications.

Enfin, en 2009, Nunes¹¹³ reporte la synthèse du (*Z*)-Tamoxifen à partir du (*E*)-1-(4-phénoxy-*N,N*-diméthyléthylamine)-1,2-diphényléthylène **A** par une réaction de bromation suivie d'une réaction de Negishi (Figure 97).

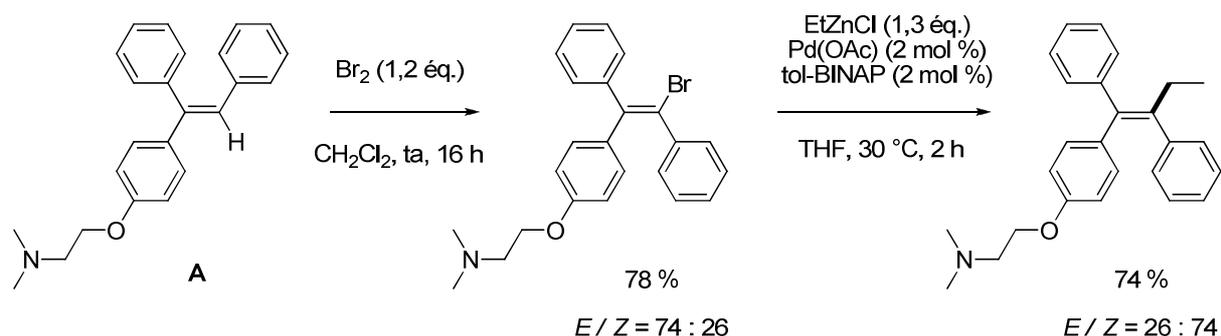


Figure 97

III.1. Analyse rétrosynthétique

C'est en nous inspirant de ces derniers travaux que nous avons entrepris la synthèse du (*Z*)-Tamoxifène en utilisant le couplage décarboxylatif comme étape clé. Afin d'obtenir ce composé, nous avons envisagé de synthétiser le triaryléthylène **A** précurseur du (*Z*)-Tamoxifène puis d'utiliser la séquence bromation / réaction de Negishi décrite par Nunes¹¹³ pour terminer la synthèse.

Nous avons en effet pensé que l'intermédiaire **A** pouvait être obtenu par un couplage décarboxylatif entre le carboxylate de césium de l'acide (*E*)-3-(4-phénoxy-*N,N*-diméthyléthylamine)-3-phénylacrylique et le bromobenzène (Figure 98).

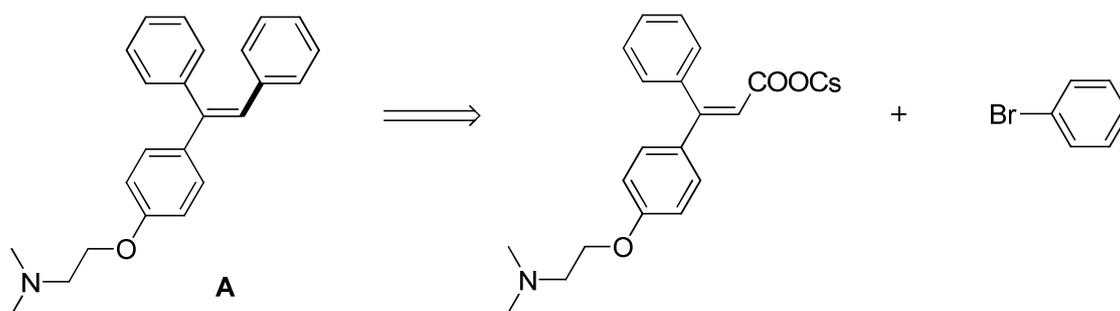


Figure 98

L'acide (*E*)-3-(4-phénoxy-*N,N*-diméthyléthylamine)-3-phénylacrylique **B** est obtenu grâce à une séquence réaction de Heck / saponification entre le cinnamate d'éthyle et la 4-bromophénoxy-*N,N*-diméthyléthylamine, elle-même obtenue par alkylation du 4-bromophénol par la 2-chloro-*N,N*-diméthyléthylamine (Figure 99).

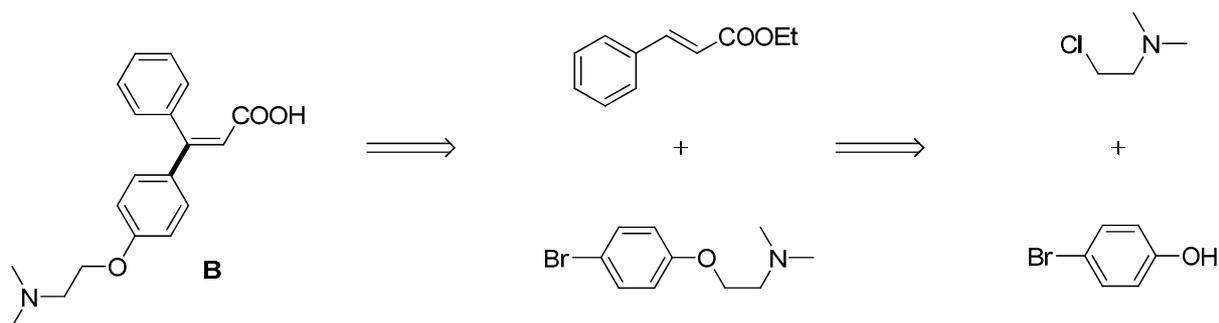


Figure 99

III.2. Résultats

Après avoir effectué notre analyse rétrosynthétique, nous avons alors débuté la synthèse totale du (Z)-Tamoxifen.

III.2.1. Synthèse de la 4-bromophénoxy-*N,N*-diméthyléthylamine

Selon un procédé développé par Ferrari et Bonaldi,¹¹⁴ le 4-bromophénol et la 2-chloro-*N,N*-diméthyléthylamine, préalablement préparée à partir du chlorhydrate de la 2-chloro-*N,N*-diméthyléthylamine et de la soude dans un mélange eau / toluène, sont couplés dans l'acétate d'éthyle en présence de carbonate de potassium et de bromure de tétrabutylammonium (Figure 100).

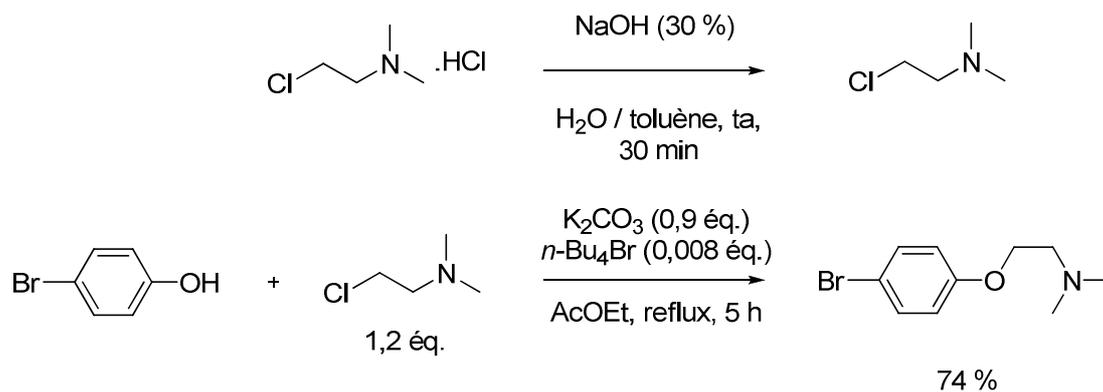
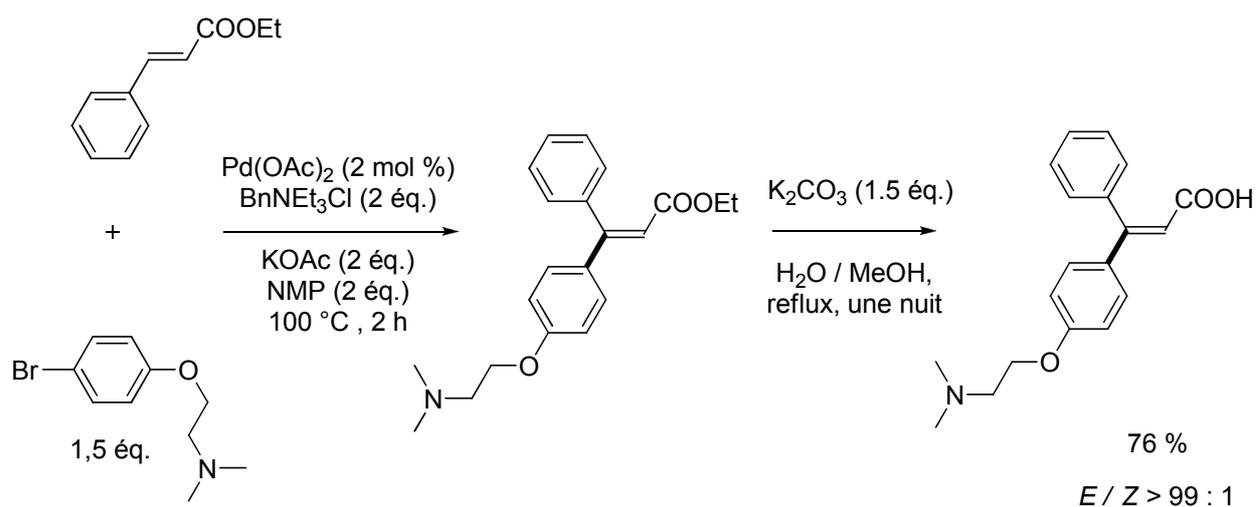


Figure 100

Le produit est ainsi obtenu avec un rendement de 74 %.

III.2.2. Synthèse de l'acide (*E*)-3-(4-phénoxy-*N,N*-diméthyléthylamine)-3-phénylacrylique

Nous avons alors effectué la séquence réaction de Heck / saponification à partir du cinnamate d'éthyle et du bromure aromatique préparé précédemment (Figure 101).



Les conditions décrites Figure 101 nous ont permis d'obtenir l'acide (*E*)-3-(4-phénoxy-*N,N*-diméthyléthylamine)-3-phénylacrylique avec un rendement de 76 % sur les deux étapes ainsi qu'une excellente stéréosélectivité (*E* / *Z* > 99 : 1).

III.2.3. Synthèse du (*E*)-1-(4-phénoxy-*N,N*-diméthyléthylamine)-1,2-diphényléthylène

Une fois le carboxylate de césium de l'acide (*E*)-3-(4-phénoxy-*N,N*-diméthyléthylamine)-3-phénylacrylique préparé à partir de ce dernier et de carbonate de césium, nous sommes passés à la réaction de couplage décarboxylatif avec le bromobenzène à 140 °C en utilisant notre système catalytique au cuivre (10 % de CuBr et 10 % de TMEDA) et 3 % d'acétate de palladium (Figure 102).

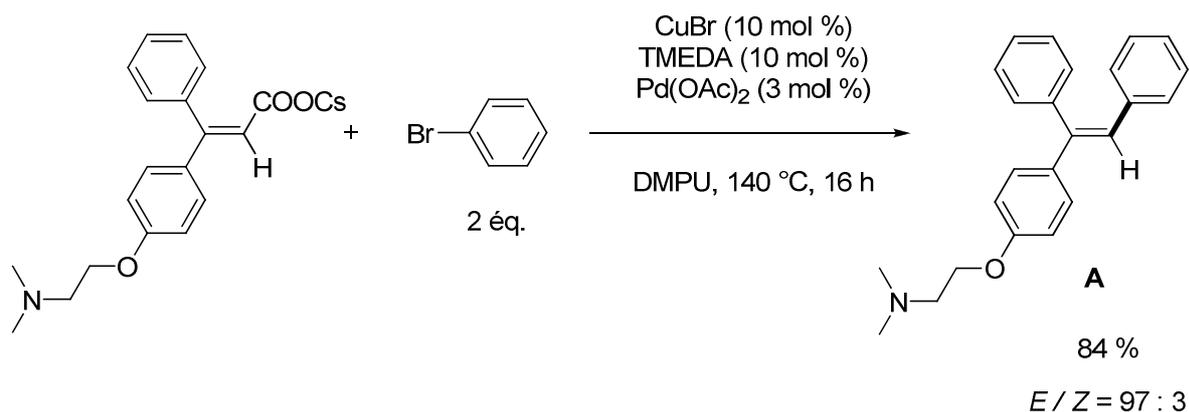


Figure 102

Nous avons pu constater que le triaryléthylène **A** désiré est obtenu avec un très bon rendement (84 %) dans ces conditions. Une fois de plus, il est important de souligner que la stéréosélectivité de la réaction est très bonne ($E / Z = 97 : 3$).

III.2.4. Synthèse du (*E*)-1-Bromo-2-4-[[2-(*N,N*-diméthylamino)éthoxy]phényl]-1,2-diphényléthylène

Nous sommes ensuite passés à la bromation de ce composé selon la procédure décrite par Nunes¹¹³ qui consiste à additionner lentement une solution de dibrome dans le dichlorométhane à une solution du composé **A** dans le dichlorométhane à température ambiante en présence d'un excès de triéthylamine (Figure 103).

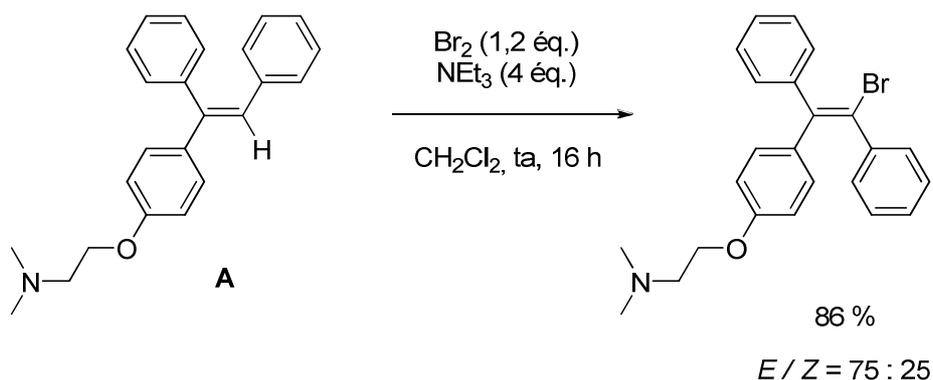


Figure 103

Le produit bromé est ainsi synthétisé avec un rendement de 86 % et une stéréosélectivité moyenne ($E / Z = 75 : 25$) identique à celle indiquée par les auteurs. Il faut remarquer que l'optimisation de cette réaction (amine, température...) n'a pas permis d'obtenir un meilleur résultat.

En revanche, il est possible d'améliorer la pureté stéréochimique du composé bromé en effectuant plusieurs recristallisations dans l'hexane. Il est ainsi possible d'obtenir un mélange $E/Z = 93 : 7$.

III.2.5. Synthèse du (*Z*)-Tamoxifen

III.2.5.1. Synthèse du (*Z*)-Tamoxifen par réaction de Negishi

La réaction développée par Negishi qui a obtenu le Prix Nobel en 2010 a été très largement utilisée en synthèse.¹¹⁵ Elle s'effectue dans des conditions douces et s'avère particulièrement chimio- et stéréosélective.

Dans ce cas présent, le chlorure d'éthylzinc, préparé par transmétallation du bromure d'éthylmagnésium sur le chlorure de zinc, réagit avec le (*E*)-1-Bromo-2-4-[[2-(*N,N*-diméthylamino)éthoxy]phényl]-1,2-diphényléthylène en présence d'acétate de palladium et du ligand Tol-BINAP pour former le (*Z*)-Tamoxifen avec un rendement de 72 % (Figure 104).

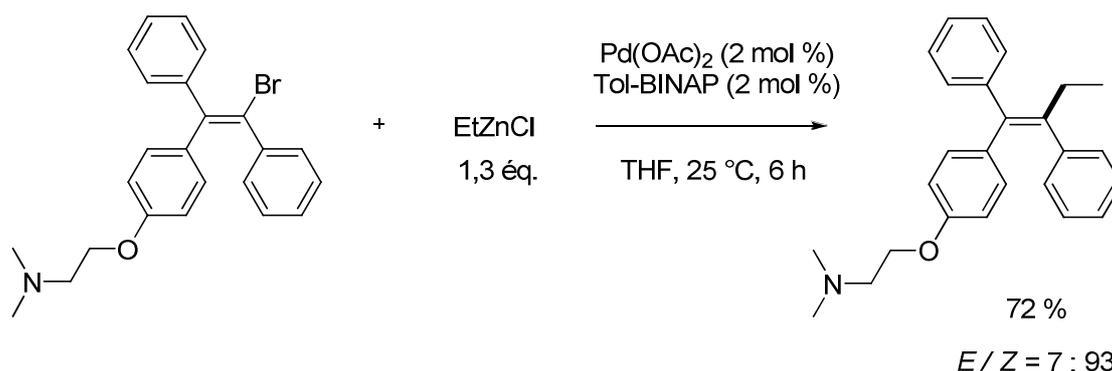


Figure 104

La réaction est stéréosélective puisque le produit de couplage est obtenu avec la même stéréochimie que le produit de départ ($E/Z = 7 : 93$). D'autre part, l'emploi du Tol-BINAP permet de diminuer la formation du produit réduit et de favoriser ainsi la formation du produit désiré.

III.2.5.2. Synthèse du (*Z*)-Tamoxifen par réaction d'échange halogène-métal

Enfin, nous avons souhaité développer une voie synthétique plus originale et plus simple pour la préparation du (*Z*)-Tamoxifen en employant une réaction d'échange halogène-métal. En effet, nous avons postulé que l'utilisation de l'éthyllithium comme réactif d'échange permettrait de former un intermédiaire de type vinylolithium et du bromure d'éthyle (Figure 105). Par la suite, le vinylolithium réagirait avec le bromure d'éthyle formé pour conduire au (*Z*)-Tamoxifen.

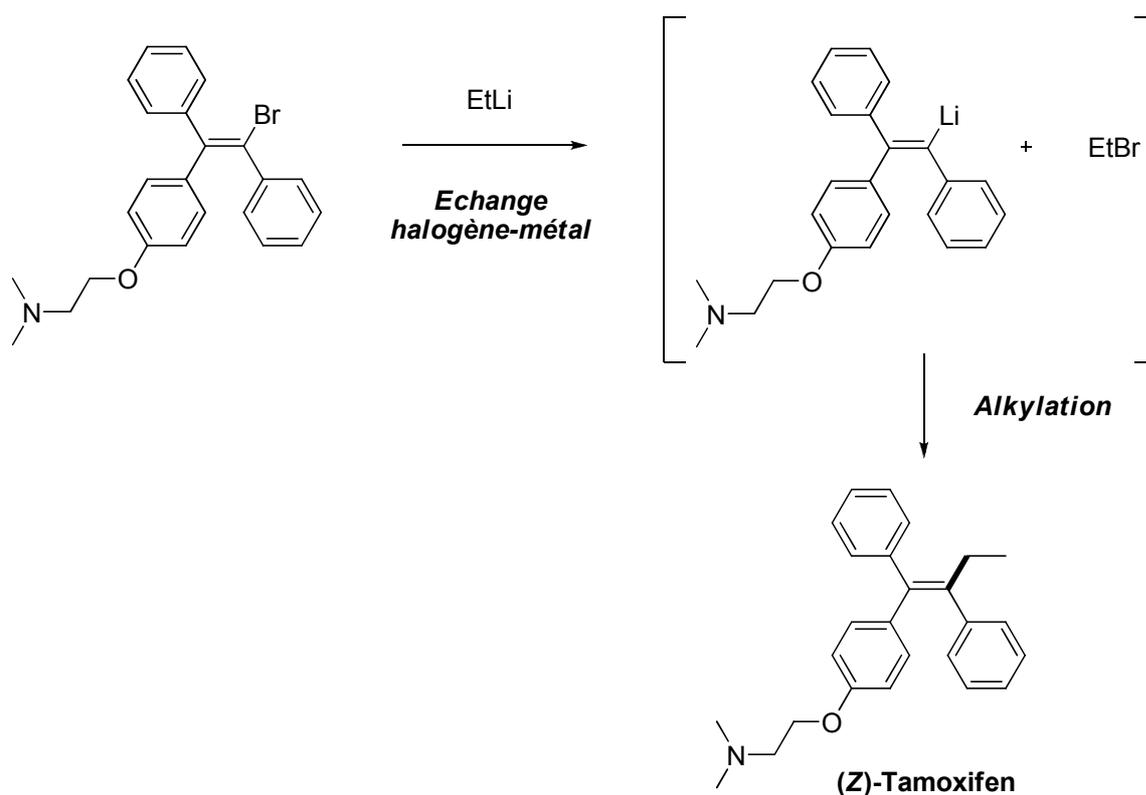


Figure 105

Pour réaliser cette réaction, nous nous sommes placés à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ et nous avons lentement ajouté une solution d'éthyllithium (1,05 éq.) dans le THF sur le produit bromé en solution également dans le THF. Après une heure de réaction à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ et lente remontée à température ambiante, nous avons eu la satisfaction d'obtenir le (Z)-Tamoxifen avec un rendement de 72 % et une stéréochimie de 7 : 93 (*E* / *Z*) (Figure 106).

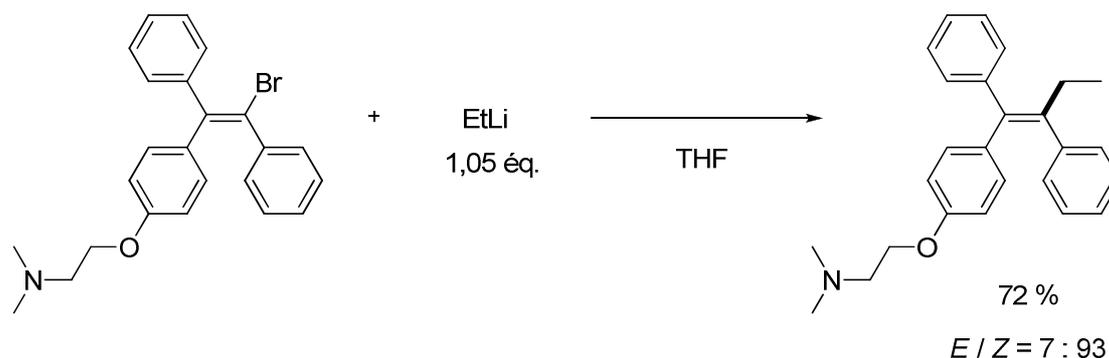


Figure 106

L'utilisation d'un excès plus important d'éthyllithium conduit à un rendement inférieur notamment à cause de la formation de produit réduit. De même, une température plus élevée conduit à un rendement et à une stéréosélectivité inférieurs.

Par conséquent, nous avons réussi à montrer que notre méthode est tout à fait adaptée à la synthèse de molécules d'intérêt biologique telles que le (*Z*)-Tamoxifen.

En effet, l'étape de couplage décarboxylatif nous a permis de préparer l'intermédiaire souhaité avec un très bon rendement ainsi qu'une excellente stéréosélectivité. Cette synthèse prouve que la réaction de couplage décarboxylatif peut être un outil puissant pour le chimiste organicien de synthèse.

De plus, nous avons mis au point une dernière étape employant une réaction inédite d'échange halogène-métal qui permet d'obtenir le (*Z*)-Tamoxifen sans isoler le réactif organométallique.

Chapitre 4 :

Réaction de décarboxylation- déméthylation d'acides aromatiques *ortho*- méthoxylés

I. Rappels bibliographiques

La réaction de clivage des éthers méthyliques aromatiques est une réaction connue depuis les années 1960 et a été beaucoup employée en chimie organique, notamment en synthèse totale comme réaction de déprotection.

Par conséquent, de nombreux travaux ont été publiés et nous allons nous intéresser aux plus importants.

L'une des premières publications est de Dean¹¹⁶ en 1966. Il décrit l'utilisation du trichlorure de bore pour déméthyliser sélectivement les groupements méthoxy positionnés en *ortho* d'un groupement carbonyle. Les rendements en phénols correspondants sont bons en général (de 50 % à 97 %).

Ensuite, en 1967, West¹¹⁷ développe un procédé efficace de déméthylation de différents composés méthoxylés grâce à l'utilisation du tribromure de bore (Figure 107). Grâce à ce nouveau réactif, la présence d'un groupement carbonyle en *ortho* n'est plus nécessaire. En conséquence, il est moins sélectif que le précédent. C'est pourquoi il est indispensable de travailler à basse température.

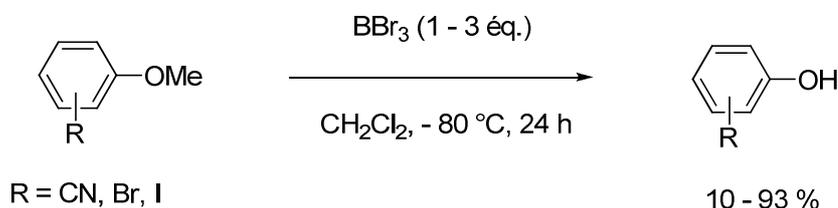


Figure 107

Les produits sont obtenus avec des rendements allant de 10 % à 93 %. Dans la majorité des cas, le tribromure de bore est utilisé en excès afin d'avoir une meilleure conversion. La présence de groupements bromo, iodo ou nitrile est tolérée.

Il faut souligner qu'à l'heure actuelle, cette méthode est probablement encore la plus utilisée par les chimistes de synthèse.

En 1970, l'équipe de Mirrington¹¹⁸ publie également un procédé toujours couramment utilisée dans les laboratoires. Celui-ci utilise un excès (2,5 à 7,6 équivalents) d'éthylthiolate de sodium dans le DMF à reflux comme agent de déméthylation (Figure 108).

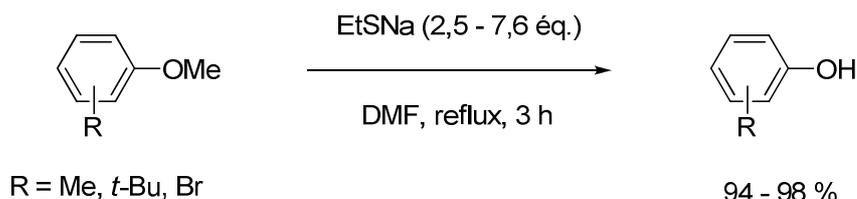


Figure 108

Dans ces conditions, les rendements en produit d\u00e9méthyl\u00e9 sont excellents (94 % \u00e0 98 %). N\u00e9anmoins, l'\u00e9thylthiolate de sodium est moins r\u00e9actif que le tribromure de bore puisqu'il est n\u00e9cessaire de travailler au reflux du DMF.

Les deux m\u00e9thodes cit\u00e9es pr\u00e9c\u00e9demment sont tr\u00e8s efficaces et ont \u00e9t\u00e9 largement employ\u00e9es m\u00eame si elles souffrent dans certains cas de probl\u00e8mes de r\u00e9gios\u00e9lectivit\u00e9. De plus, elles n\u00e9cessitent l'emploi de r\u00e9actifs d\u00e9licats \u00e0 manipuler en large quantit\u00e9. D'autres proc\u00e9dures plus marginales ont \u00e9galement vu le jour utilisant divers r\u00e9actifs comme l'iodure de trim\u00e9thylsilyle,¹¹⁹ le sel de sodium de la *N*-m\u00e9thylaniline en pr\u00e9sence de HMPT,¹²⁰ le chlorure d'aluminium en pr\u00e9sence d'\u00e9thanethiol,¹²¹ le L-s\u00e9lectride,¹²² l'iodocyclohexane¹²³ ou bien encore l'iodure de magn\u00e9sium.¹²⁴

En revanche, \u00e0 notre connaissance, il n'existe pas de m\u00e9thode qui permet \u00e0 la fois de d\u00e9prot\u00e9ger un \u00e9ther aromatique situ\u00e9 en *ortho* d'un acide carboxylique et de d\u00e9carboxyler ce dernier.

II. R\u00e9sultats

II.1. R\u00e9sultats pr\u00e9liminaires

Lors de nos essais concernant la d\u00e9carboxylation des acides carboxyliques aromatiques catalys\u00e9e par le cuivre (voir Chapitre 1), nous avons eu la surprise d'observer le r\u00e9sultat suivant (Figure 109) :

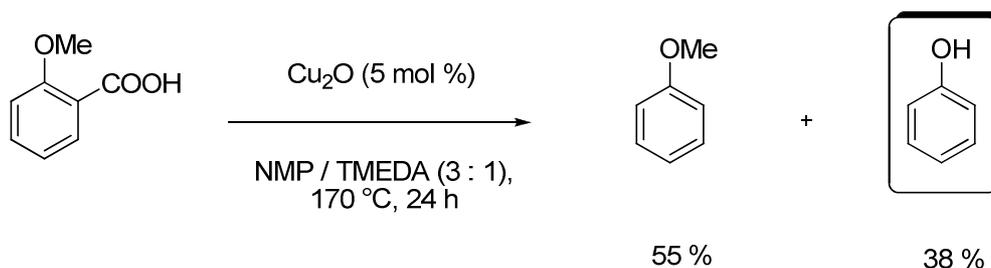


Figure 109

En présence d'une quantité catalytique de cuivre et d'un excès de TMEDA à une température de 170 °C, la décarboxylation de l'acide 2-méthoxybenzoïque conduit au produit attendu, à savoir l'anisole avec un rendement de 55 %, mais aussi à une quantité non négligeable de phénol. Celui-ci résulte formellement d'une déméthylation ainsi que d'une décarboxylation par rapport au réactif de départ.

Il faut rappeler que lorsque la TMEDA est utilisée en quantité catalytique (10 %) avec 5 % d'oxyde de cuivre à une température de 140 °C, l'anisole est obtenu avec un rendement de 75 % (voir Chapitre 1, § II.3.2.5.) tandis que le phénol n'est observé qu'à l'état de traces.

Intrigués par ce résultat assez surprenant, nous avons refait la réaction en l'absence de cuivre, c'est-à-dire seulement en présence de TMEDA (Figure 110).

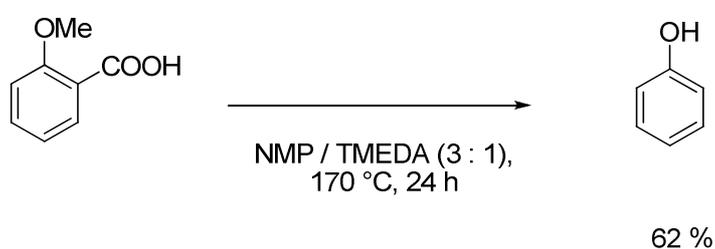


Figure 110

Dans ces conditions, le produit de protodécarboxylation n'est plus observé. Par contre, le phénol est cette fois obtenu avec un meilleur rendement (62 %). Afin de valider l'hypothèse selon laquelle la TMEDA est déterminante dans la formation du phénol, nous avons effectué à nouveau la réaction en l'absence de cette dernière (Figure 111).

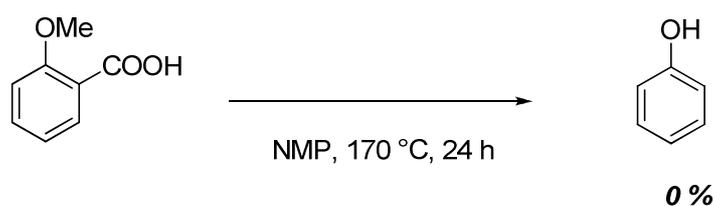


Figure 111

Au terme de la réaction, nous avons pu constater que la formation du phénol n'est plus observée. Cette expérience nous confirme ainsi le rôle jouée par la TMEDA dans cette réaction.

II.2. Etude de la réaction

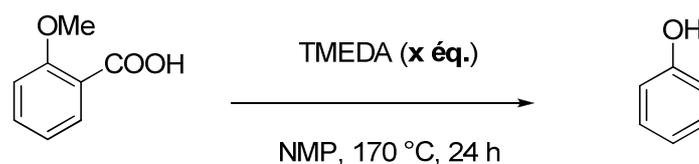
Par la suite, nous avons essayé d'améliorer le rendement en phénol.

II.2.1. Influence de la quantité de TMEDA

Le premier paramètre que nous avons désiré modifier est la quantité de TMEDA. En effet, jusqu'à présent la TMEDA a été utilisée en très large excès (supérieur à 30 équivalents), ce qui n'est pas avantageux d'un point de vue économique.

Les résultats sont présentés dans le tableau 26.

Tableau 26. Influence de la quantité de TMEDA sur le cours de la réaction

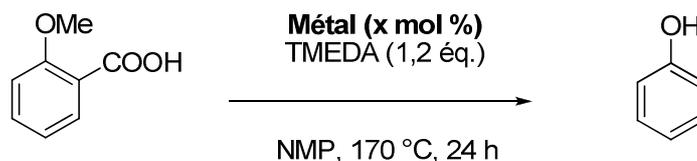


Entrée	x (éq.)	Rendement (%)
1	-	0
2	1	55
3	1,2	60
4	1,5	61
5	> 30	62

Nous avons pu observer que la quantité de TMEDA peut être réduite de manière considérable puisque l'utilisation de seulement 1,2 équivalents de TMEDA suffit à obtenir un rendement quasiment équivalent (60 %, Tableau 26, entrée 3). Par contre, l'emploi d'une quantité inférieure conduit à une diminution du rendement (Tableau 26, entrée 2).

II.2.2. Influence de divers métaux de transition

Ensuite, il nous a semblé intéressant d'examiner l'influence de différents métaux de transition peu coûteux comme le fer, le manganèse ou bien encore le cobalt sur le cours de la réaction (Tableau 27).

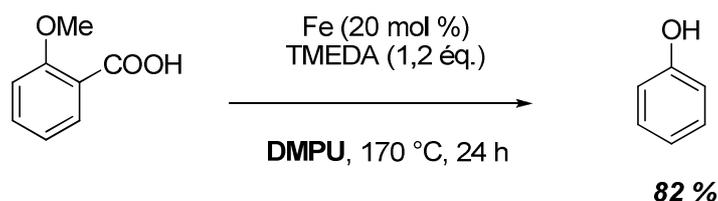
Tableau 27. Influence de différents métaux de transition

Entrée	Métal	x	Rendement (%)
1	-	-	60
2	Mn	10	63
3	Co	10	58
4	Fe	10	69
5	Fe	20	76
6	FeCl ₂	20	72
7	FeCl ₃	20	69

D'après les résultats rassemblés dans le tableau 27, le manganèse ainsi que le cobalt ne permettent pas d'améliorer les résultats (Tableau 27, entrées 2 et 3).

Par contre, il y a une amélioration significative du rendement lorsque le fer est utilisé. Effectivement, l'utilisation de 20 % de fer métallique permet d'obtenir le phénol avec un rendement de 76 % au lieu de 60 % (Tableau 27, entrée 5). Il faut noter que les chlorures de fers se révèlent également efficaces même si les rendements sont légèrement inférieurs (Tableau 27, entrée 6 et 7).

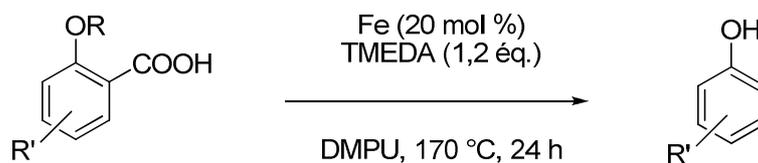
Enfin, nous avons observé qu'il est intéressant de remplacer la NMP par de la DMPU puisque le produit est alors formé avec un meilleur rendement (82 %, Figure 112).

**Figure 112**

II.3. Utilisation en synthèse

Une fois les conditions opérationnelles mises au point, nous avons examiné le champ d'application de la réaction (Tableau 28).

Tableau 28. Utilisation en synthèse



Entr\u00e9e	Acide carboxylique	Produit	Rendement (%)
1			82
2			79
3			71
4			76
5			70
6			70
7			64

8			60
9			79
10			70
11			69
12			5

La réaction conduit à des rendements corrects et s'applique à une large gamme de substrats. Il est intéressant de remarquer qu'elle est régiosélective et que seul l'éther positionné en *ortho* de l'acide carboxylique est clivé en présence d'autres groupements méthoxy (Tableau 28, entrée 2, 3 et 4). Cette caractéristique est particulièrement intéressante dans la mesure où les réactions de déprotection décrites dans la littérature présentent rarement une telle sélectivité.

La réaction s'applique également aux éthers éthyliques mais avec un moins bon rendement (Tableau 28, entrée 11).

Enfin, l'utilisation d'éthers isopropyliques ne conduit qu'à un très faible rendement (Tableau 28, entrée 12).

II.4. Mécanisme de la réaction

Afin d'avoir une meilleure compréhension du mécanisme de cette réaction, nous avons effectué une étude cinétique en utilisant l'acide 2-méthoxybenzoïque comme substrat de départ (Figure 113).

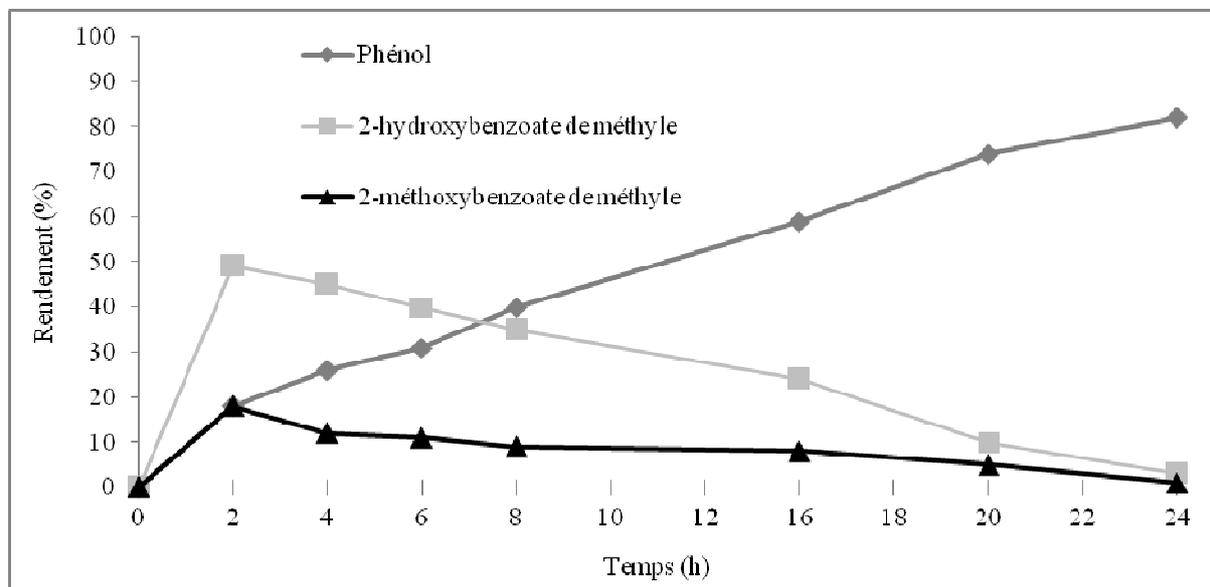
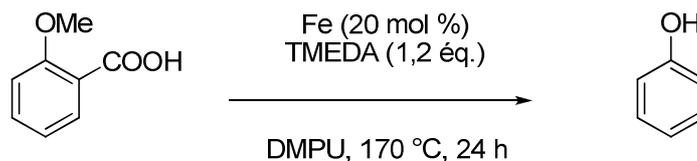


Figure 113

Comme repr\u00e9sent\u00e9 sur la figure 113, l'acide 2-m\u00e9thoxybenzo\u00efque est rapidement converti en diff\u00e9rents produits. En effet, nous avons pu observer la formation du produit de la r\u00e9action, le ph\u00e9nol, mais aussi de deux interm\u00e9diaires qui se r\u00e9v\u00e8lent \u00eatre le 2-hydroxybenzoate de m\u00e9thyle et le 2-m\u00e9thoxybenzoate de m\u00e9thyle.

Au bout de 2 heures de r\u00e9action, nous avons constat\u00e9 que le 2-hydroxybenzoate de m\u00e9thyle est le produit majoritaire (50 %) tandis que le 2-m\u00e9thoxybenzoate de m\u00e9thyle est form\u00e9 en plus faibles proportions (18 %).

Ensuite, apr\u00e8s 2 heures de r\u00e9action, ces deux produits sont consomm\u00e9s au cours du temps pour donner le ph\u00e9nol de mani\u00e8re relativement lin\u00e9aire.

Enfin, apr\u00e8s 24 heures de r\u00e9action, le ph\u00e9nol est finalement obtenu avec un rendement de 82 % et les deux interm\u00e9diaires n'existent plus qu'\u00e0 l'\u00e9tat de traces (3 % pour le 2-hydroxybenzoate de m\u00e9thyle et 1 % pour le 2-m\u00e9thoxybenzoate de m\u00e9thyle).

Gr\u00e2ce \u00e0 cette \u00e9tude cin\u00e9tique et aux diff\u00e9rentes observations effectu\u00e9es, nous proposons le m\u00e9canisme repr\u00e9sent\u00e9 en Figure 114 :

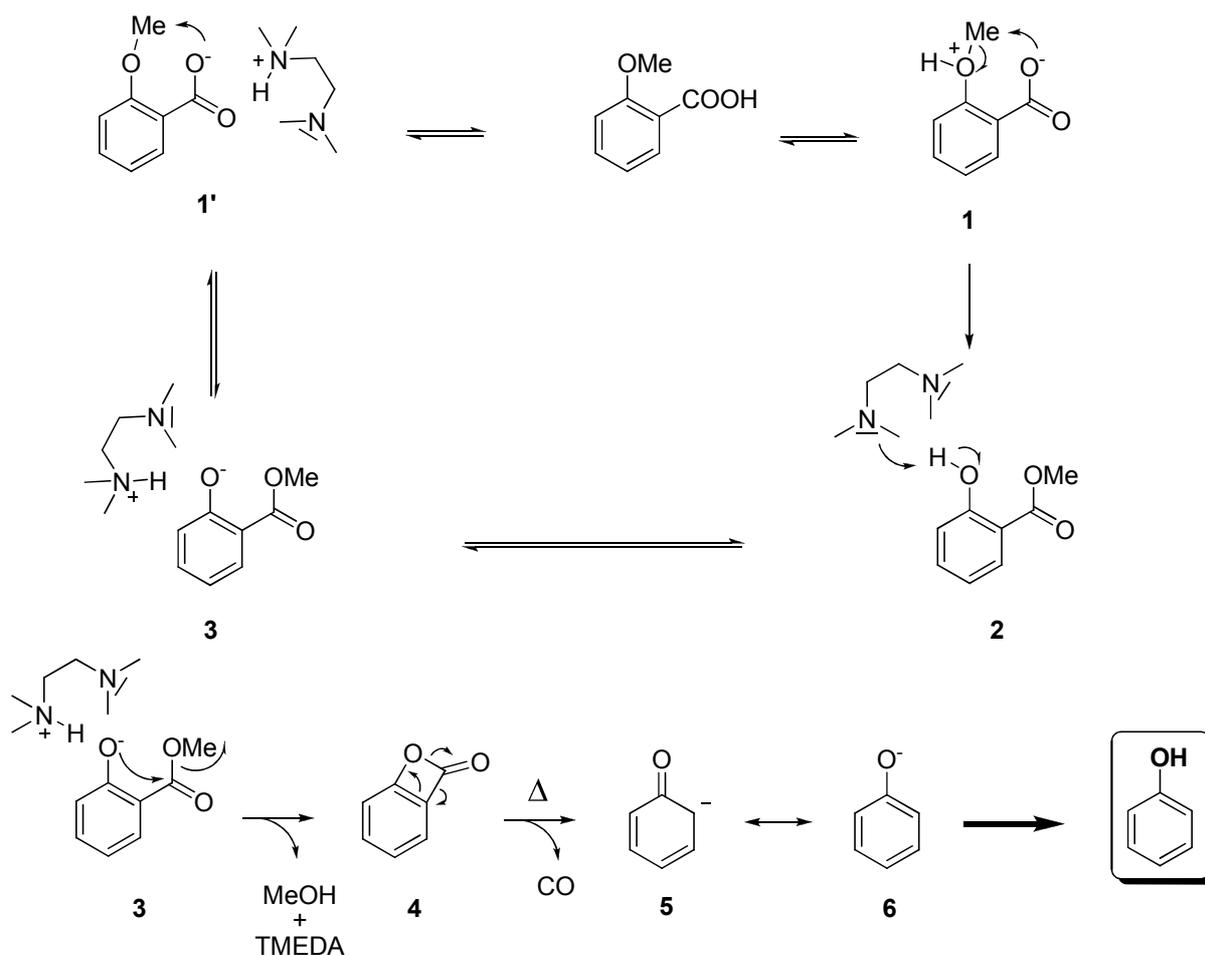


Figure 114

Dans un premier temps, nous pensons que le 2-hydroxybenzoate de méthyle **2** pourrait être obtenu par une substitution nucléophile du carboxylate sur le méthyle porté par l'oxonium en *ortho* dans l'intermédiaire **1**. Ce dernier étant en équilibre avec l'acide 2-méthoxybenzoïque et le carboxylate de trialkylammonium **1'**, obtenu par déprotonation de l'acide 2-méthoxybenzoïque et la TMEDA.

Dans un deuxième temps, le phénolate **3** serait formé soit par déprotonation du 2-hydroxybenzoate de méthyle **2** en présence de la TMEDA soit par une substitution nucléophile intramoléculaire à partir de l'intermédiaire **1'**.

Nous postulons que cette étape de substitution est très délicate (intermédiaires **1** et **1'**) dans le cas de l'acide 2-isopropoxybenzoïque du fait de l'encombrement du groupement isopropyle, ce qui expliquerait le très faible rendement obtenu avec ce substrat.

L'intermédiaire **3** évoluerait ensuite vers la β -lactone **4** par une réaction d'addition-élimination intramoléculaire avec formation de méthanol.

La β -lactone **4**, très contrainte d'un point de vue stérique, subirait une décarbonylation dans ces conditions thermiques (170 °C) pour conduire à l'espèce anionique **5**, qui est en équilibre avec le phénolate **6**.

Enfin, le phénol serait finalement obtenu par hydrolyse du phénolate **6**. Il faut également ajouter que le rôle de la TMEDA n'est pas complètement établi dans ce mécanisme et que celle-ci pourrait intervenir dans plusieurs des étapes décrites ci-dessus.

III. Conclusion

En conclusion, nous avons mis au point une réaction de décarboxylation-déméthylation à partir d'éthers méthyliques aromatiques substitués en *ortho* par un acide carboxylique. A notre connaissance, une telle réaction n'a pas encore été décrite dans la littérature.

Les rendements en composés phénoliques sont corrects et le champ d'application de la réaction est relativement large. Cette réaction est très régiosélective, ce qui permet de déprotéger sélectivement l'éther méthylique situé en *ortho* de l'acide carboxylique en présence d'autres éthers sur le cycle aromatique.

Cette méthode se compare ainsi avantageusement aux précédentes méthodes décrites dans la littérature et peut sans doute trouver une application dans le domaine de la synthèse.

Chapitre 5 :

**Réaction de couplage entre
des chlorures aromatiques
fonctionnalisés et des
composés organomagnésiens
aromatiques catalysée par
des sels de nickel et de
manganèse**

I. Rappels bibliographiques

Les réactions d'hétérocouplage catalysées par les métaux de transition sont de formidables outils pour former des liaisons carbone-carbone et en particulier entre deux groupements aromatiques (aryl-aryle) (Figure 115).⁴⁶

Parmi elles, les réactions de Stille (M = SnR₃),¹²⁵ Suzuki (M = BR₃)⁴⁷ et Negishi (M = ZnX)⁴⁸ ont été les plus étudiées, notamment en raison de leur grande tolérance envers les groupements fonctionnels grâce à l'emploi de réactifs organométalliques chimiosélectifs.¹²⁶

En revanche, la réaction de Kumada-Corriu (M = MgX), découverte en 1972,¹²⁷ a été un peu moins développée en partie à cause de la réactivité des composés organomagnésiens qui sont souvent incompatibles avec les substrats fonctionnalisés. Cependant, celle-ci offre un accès plus rapide au produit d'hétérocouplage grâce à l'emploi des composés organomagnésiens et représente ainsi un procédé plus économique.^{126,128} En effet, la majorité des réactifs organométalliques (organostannanes, acides boroniques, organozinciques..) utilisés dans les réactions citées précédemment sont issus du réactif organomagnésien correspondant par transmétallation, ce qui constitue une étape supplémentaire.

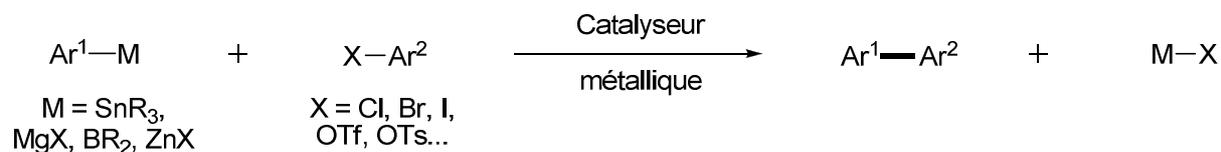


Figure 115

Pour développer un procédé économique, l'utilisation des chlorures aromatiques comme partenaire électrophile s'avère très avantageuse notamment en vue d'une application industrielle.¹²⁹

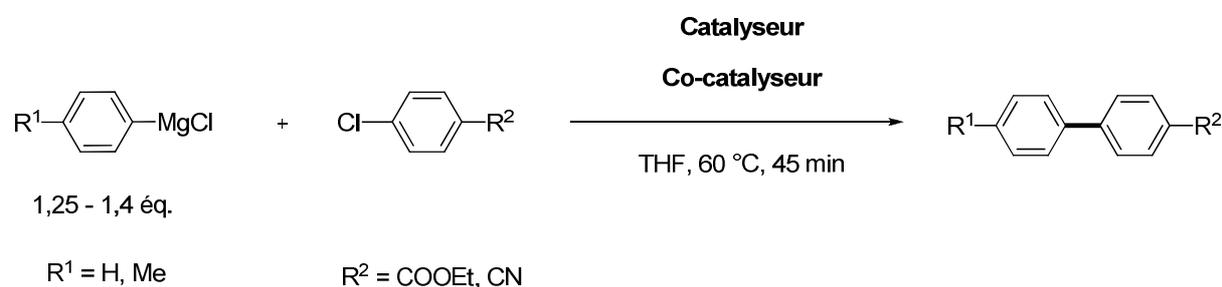
Pourtant, les réactions de couplage faisant intervenir des composés organomagnésiens ont été principalement limitées à l'emploi de chlorures aromatiques non-fonctionnalisés, notamment à cause de la réactivité de ces réactifs organométalliques.¹³⁰ Or, pour toute réaction chimique, la possibilité d'utiliser des substrats fonctionnalisés est un atout majeur puisque les groupements fonctionnels sont souvent essentiels pour effectuer des étapes ultérieures de synthèse. Par ailleurs, la plupart des molécules à haute valeur ajoutée sont généralement fonctionnalisées. Enfin, l'utilisation d'étapes de protection et de déprotection n'est plus nécessaire.

Par conséquent, le développement d'une réaction de couplage employant des chlorures aromatiques fonctionnalisés se révèle être un objectif très intéressant de par son potentiel en termes économiques et préparatifs.

Etant donné la difficulté de la tâche, il n'est pas très surprenant de ne trouver que quelques rares publications dans la littérature concernant l'étude de cette réaction.

Les premiers résultats ont été publiés par Miller¹³¹ en 1998 qui décrit un procédé employant une « double catalyse »¹³² avec les couples Ni-Zn et Pd-Zn (Tableau 29). L'utilisation de zinc en quantité catalytique permet de former *in situ* l'organozincique correspondant à partir du réactif de Grignard qui réagit ensuite avec l'arylnickel ou l'arylpalladium formé par addition oxydante à partir du dérivé chloré.

Tableau 29. Synthèse de biaryls dissymétriques fonctionnalisés par une réaction de couplage employant une « double catalyse »



Entrée	R ¹	R ²	Catalyseur	Co-catalyseur	Rendement (%)
1	Me	CN	[Ni] ^[a] (6 mol %)	ZnCl ₂ (6 mol %)	75
2	Me	CN	[Ni] ^[a] (6 mol %)	-	22
3	H	CN	Pd(dppf)Cl ₂ (5 mol %)	ZnCl ₂ (5 mol %)	88
4	H	CN	Pd(dppf)Cl ₂ (5 mol %)	-	8
5	Me	COOEt	[Ni] ^[b] (6 mol %)	ZnCl ₂ (6 mol %)	59

[a] Préparé à partir de Ni(acac)₂, P(O*i*-Pr)₃, H₂O et MeMgCl.

[b] Préparé à partir de Ni(acac)₂, PPh₃, H₂O et vitride.

L'utilisation de cette co-catalyse permet ainsi de tolérer des fonctions nitriles ou ester grâce à la formation d'espèces organométalliques intermédiaires moins réactives. En effet, en l'absence de zinc, les rendements en produits d'hétéro-couplage sont nettement moins bons en raison de la formation de produits secondaires (Tableau 29, entrées 1-2 et 3-4).

Il faut noter que si les rendements sont corrects dans le cas du nitrile, il n'en va pas de même dans le cas de l'ester pour lequel le rendement obtenu est moyen (59 %, Tableau 29, entrée 5).

En 2001, Knochel¹³³ réalise un couplage de Kumada-Corriu catalysé par le palladium avec une 2-chloropyridine fonctionnalisée par un groupement ester (Figure 116).

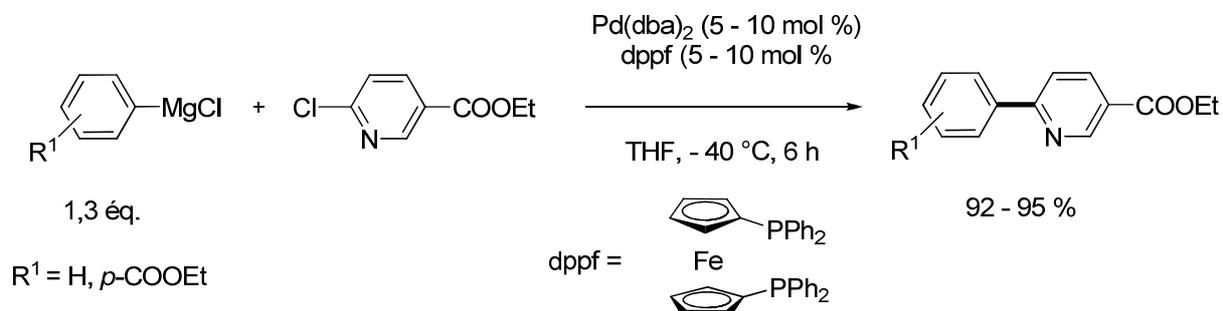


Figure 116

Les rendements en produit de couplage sont excellents. Le couplage est effectué à basse température (-40 °C), ce qui permet l'utilisation du composé organomagnésien fonctionnalisé *p*-EtO₂CC₆H₄MgCl. Il faut noter cependant que la réaction est limitée à l'usage des halogénopyridines.

L'équipe de Chen développe en 2008^{134,135} et 2009^{136,137} une série de complexes du nickel pour effectuer le couplage avec différents chlorures aromatiques à température ambiante. Les chlorures aromatiques fonctionnalisés sont des chlorobenzonitriles (dérivés *ortho*, *mé*ta et *para*) et sont couplés avec le bromure de *p*-tolylmagnésium. Les résultats obtenus pour cette réaction de couplage avec les différents complexes synthétisés par Chen sont présentés dans le tableau 30.

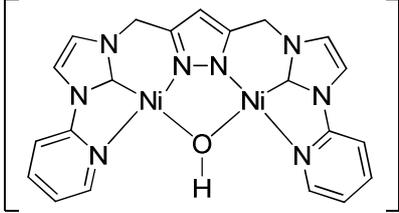
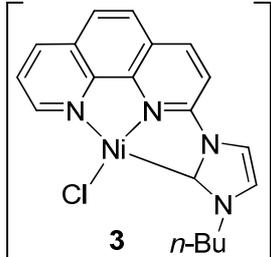
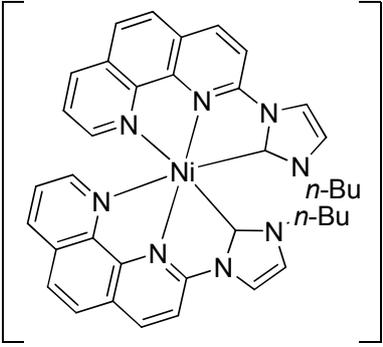
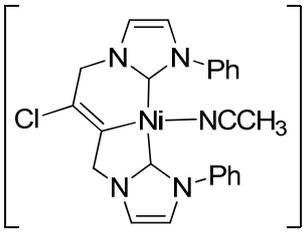
Tableau 30. Réaction de Kumada-Corriu catalysée par différents complexes du nickel

Catalyseur (x mol %)

THF, ta, 12 - 24 h

R² = *o*-CN, *m*-CN, *p*-CN...

Entrée	Catalyseur	x	Rdt (%)		
			R ² = <i>o</i> -CN	R ² = <i>m</i> -CN	R ² = <i>p</i> -CN
1		2	78	86	84

2	 2	2 PF ₆ ⁻	0,5	95	98	97
3	 3	PF ₆ ⁻	1	81	90	94
4	 4	2 PF ₆ ⁻	1	63	78	87
5	 5	PF ₆ ⁻	0,5	94	95	93

D'après les résultats présentés dans le tableau 30, les différents catalyseurs synthétisés par Chen sont tous efficaces pour coupler *p*-MeC₆H₄MgBr avec le chlorobenzonitrile. Les catalyseurs **2** et **5** sont les meilleurs candidats puisque les rendements sont quasiment quantitatifs et la charge en catalyseur est très basse (0,5 mol %) (Tableau 30, entrées 2 et 5).

Bien que ces systèmes soient très performants, les ligands utilisés sont très complexes et nécessitent de nombreuses étapes de synthèse ce qui représente un inconvénient majeur. De plus, seuls les chlorobenzonitriles ont été utilisés dans ces conditions. Les informations concernant la chimiosélectivité de ces systèmes sont donc assez restreintes.

Ensuite, le groupe de Liu¹³⁸ réalise un couplage de Kumada-Corriu à l'aide d'un catalyseur à base de nickel supporté sur silice **A** (Figure 117).

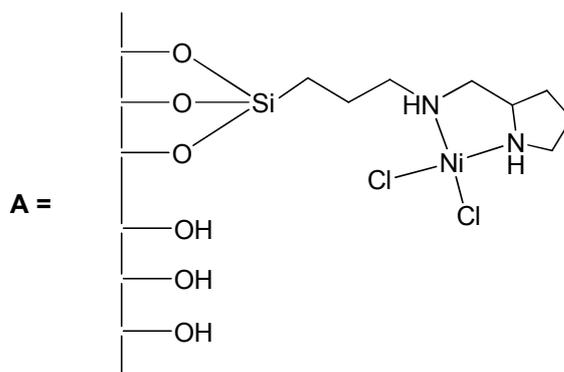
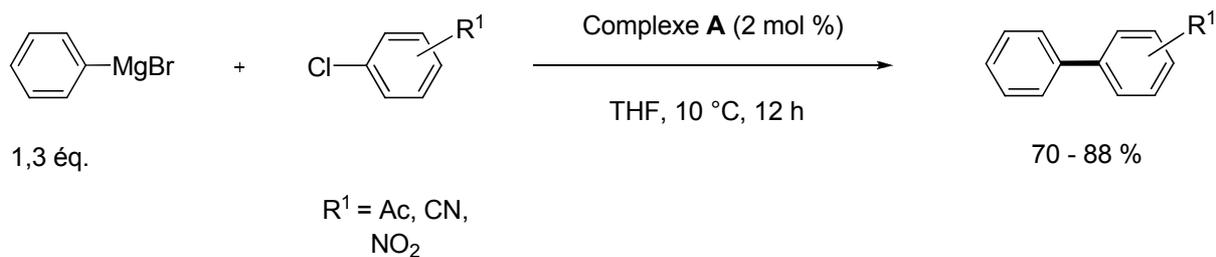


Figure 117

Des groupes acétyl, nitro ou bien nitrile sont tolérés et de bons rendements sont obtenus grâce à ce système. De plus, le catalyseur peut être recyclé cinq fois sans perte d'activité.

En 2010, Wu¹³⁹ décrit l'emploi d'un catalyseur à base de palladium complexé conjointement par un NHC (carbène N-hétérocyclique) et une ferrocénylimine pour exécuter le couplage entre PhMgBr et le 4-chlorobenzonitrile à 60 °C (Figure 118).

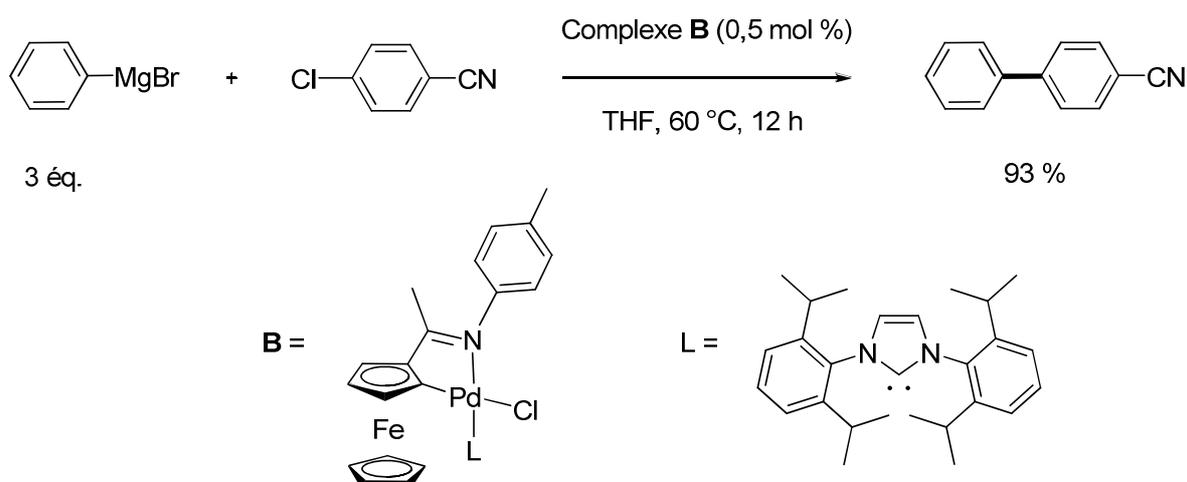


Figure 118

Dans ces conditions, le produit de la réaction est obtenu avec un excellent rendement (93 %). L'emploi de ce complexe du palladium très sophistiqué et très encombré permet

également d'accéder à des biaryles di-substitués voire tri-substitués en position *ortho*. Il faut remarquer que l'utilisation d'un large excès de composé organomagnésien (3 équivalents) et de chlorure de lithium (2 équivalents) n'est pas très avantageuse. De nouveau, seule la tolérance d'une fonction nitrile a été évaluée dans ces conditions.

La même année, l'équipe de Wang¹⁴⁰ décrit que l'utilisation de chlorure de nickel complexé par deux ligands P,N permet de coupler efficacement différents chlorures aromatiques fonctionnalisés dans un mélange de THF et de NMP (Figure 119). La présence d'une quantité catalytique de chlorure de zinc et d'eau et d'une quantité stoechiométrique de chlorure de lithium est indispensable pour avoir un bon rendement en produit d'hétéro-couplage.

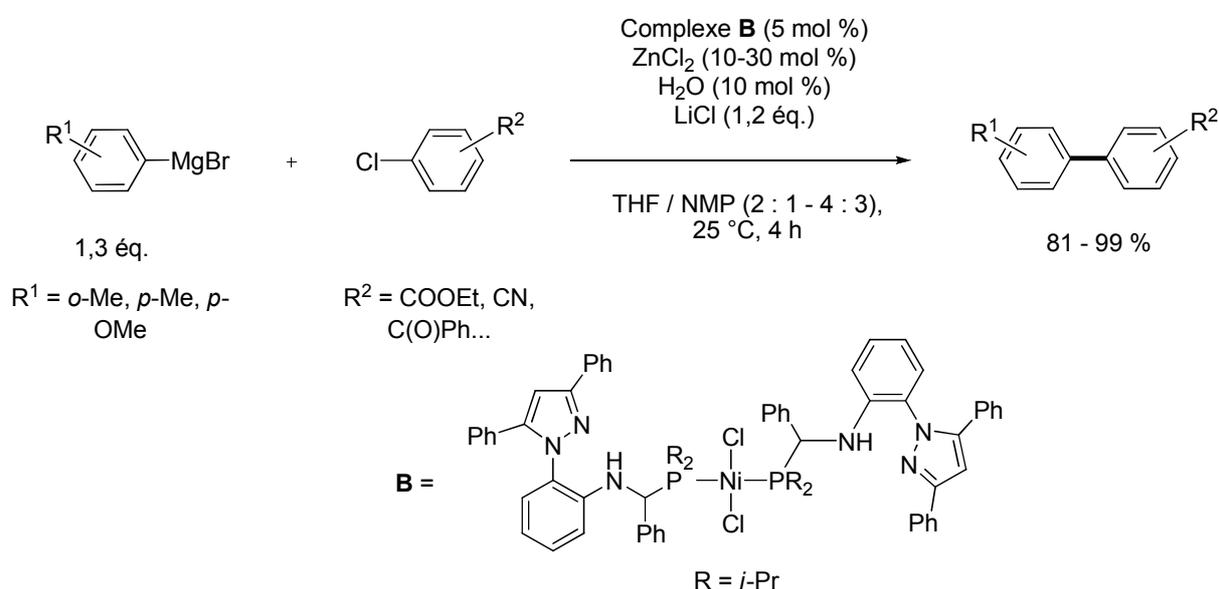


Figure 119

Les rendements obtenus sont très bons dans la majorité des cas et de nombreuses fonctionnalités sont tolérées (nitrile, ester, imine, cétone aromatique...). Les auteurs proposent que la complexation du groupement fonctionnel par le lithium permet d'éviter la complexation de l'adduit Ni/Mg¹⁴¹ et permet ainsi de maintenir l'activité catalytique de ce dernier. Enfin, ils suggèrent également que le chlorure de zinc et l'eau ont pour rôle de former un complexe de type Zn-O-Ni,¹⁴² qui est connu pour être un bon catalyseur dans les réactions faisant intervenir des chlorures aromatiques fonctionnalisés.

En 2011, la même équipe¹⁴³ décrit un système très similaire avec, cette fois, l'utilisation de complexes de nickel portant des ligands P,N,O (Figure 120). Grâce à ces complexes, seuls 2 % de chlorure de zinc sont utilisés et l'eau n'est plus nécessaire.

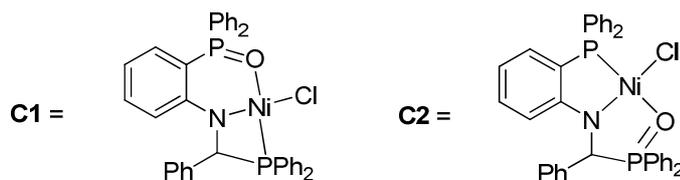
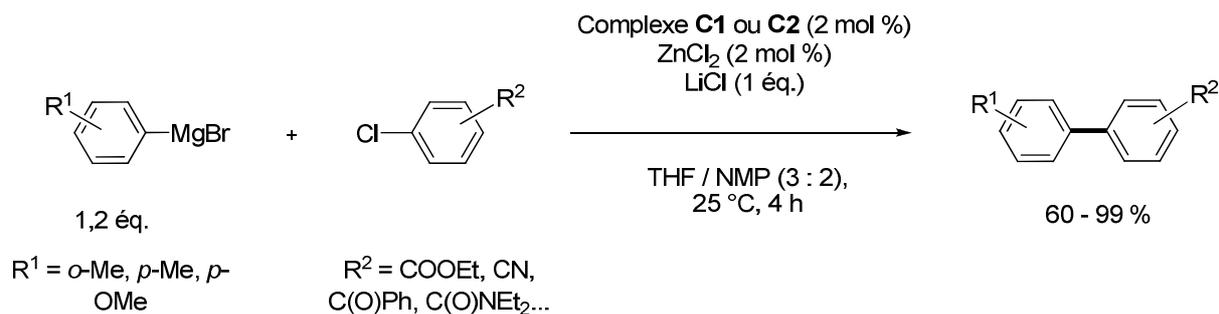
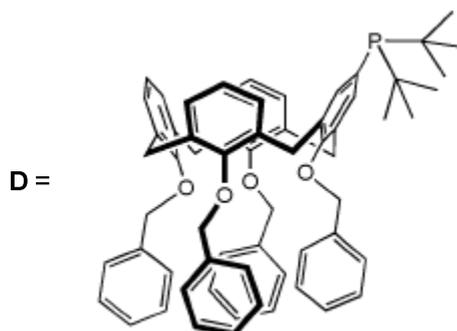
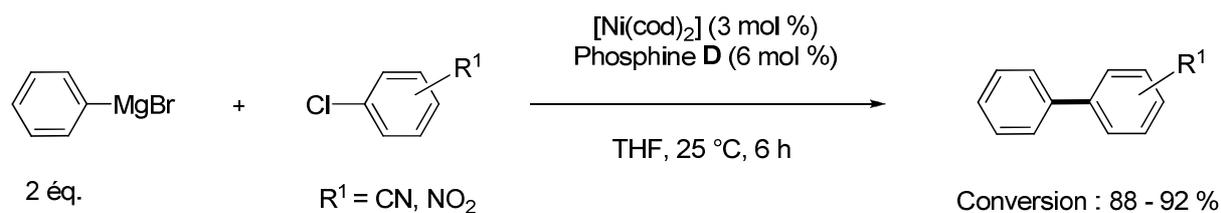


Figure 120

Dans ce cas également, les rendements en produit d'hétérocouplage sont très bons et la réaction est chimiosélective (nitrile, ester, amide tertiaire, cétone aromatique...). Il faut toutefois noter qu'avec le 4-chlorobenzonitrile, seul l'organomagnésien *p*-MeC₆H₄MgBr permet de former le produit d'hétérocouplage. Les autres composés organomagnésiens aromatiques testés conduisent aux produits d'addition sur le nitrile.

La même année, Matt¹⁴⁴ démontre que des monophosphines substituées par un motif calix[4]arène sont des ligands efficaces pour la réaction de Kumada-Corriu catalysée par [Ni(cod)₂] à 25 °C dans le THF (Figure 121).



L'utilisation de ces ligands permet d'utiliser une très faible charge en catalyseur et d'effectuer un nombre de cycles catalytiques impressionnant dans le cas des dérivés bromés

(TON > 300000). En revanche, le système est beaucoup moins actif pour les dérivés chlorés. De plus, seuls deux cas de chlorures aromatiques fonctionnalisés sont décrits avec respectivement une fonction nitrile et une fonction nitro. Les conversions obtenues en 6 heures sont très bonnes : 88 et 92 % respectivement. Malheureusement, les rendements en produit d'hétérocouplage ne sont pas indiqués.

Le groupe de Suga¹⁴⁵ a quant à lui entrepris d'évaluer l'efficacité d'un ligand carbénique NHC (carbène N-hétérocyclique) très peu encombré fonctionnalisé par des groupements coordinants afin d'éviter l'aggrégation du catalyseur (Figure 122).

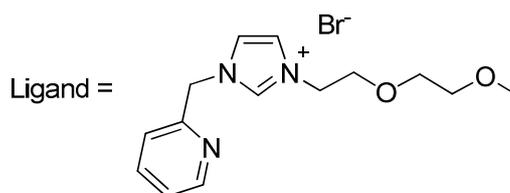
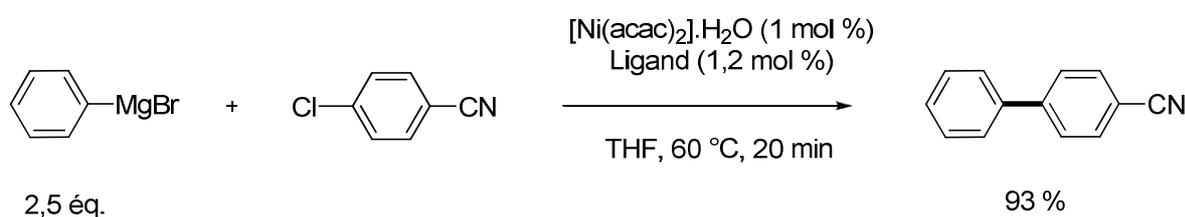


Figure 122

L'emploi de ce type de ligand est intéressant car le produit final est obtenu avec un bon rendement (82 %). De plus, la réaction est très rapide puisque tout le produit de départ est consommé en seulement 20 minutes. Par contre, il est nécessaire d'employer 2,5 équivalents de composé organomagnésien pour obtenir ce résultat. Comme dans certains cas précédents, le 4-chlorobenzonitrile est le seul chlorure aromatique fonctionnalisé qui a été utilisé.

Enfin, tout récemment, Wang¹⁴⁶ a décrit un troisième système toujours à base de nickel pour synthétiser des biaryles fonctionnalisés à partir de composés organomagnésiens et de chlorures aromatiques fonctionnalisés. Cette fois-ci, il utilise un catalyseur avec un ligand composé d'un motif carbénique de type NHC (carbène N-hétérocyclique) ainsi que d'un motif P,N,P (Figure 123). Par rapport aux deux systèmes précédents décrits par Wang (voir Figures 119 et 120), l'utilisation de chlorure de zinc, de chlorure de lithium ainsi que de NMP n'est plus nécessaire en présence de ce catalyseur, ce qui simplifie nettement la procédure.

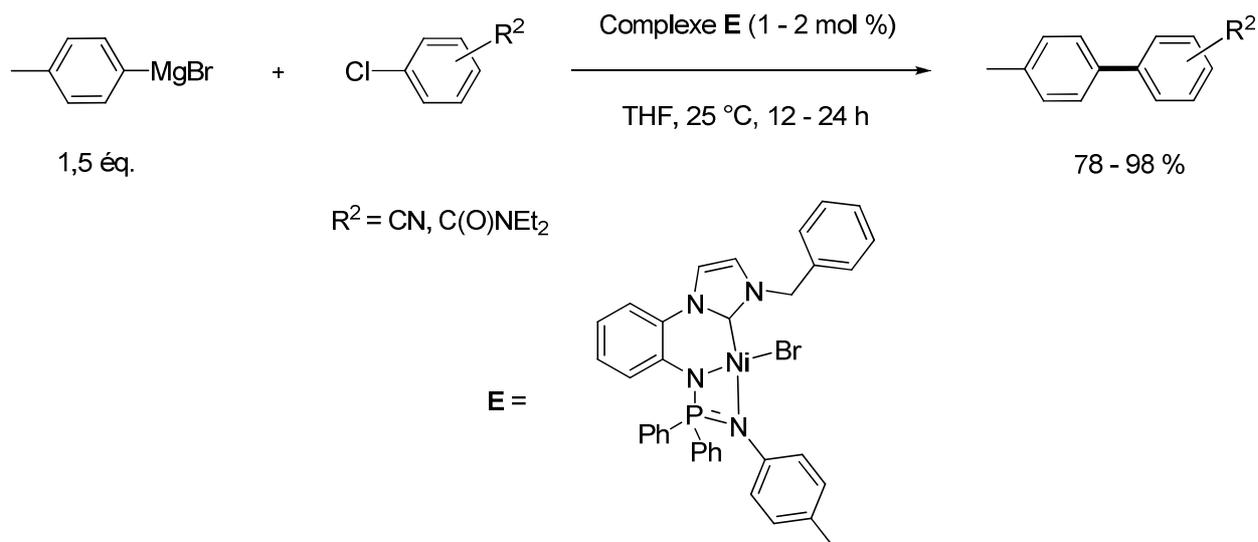
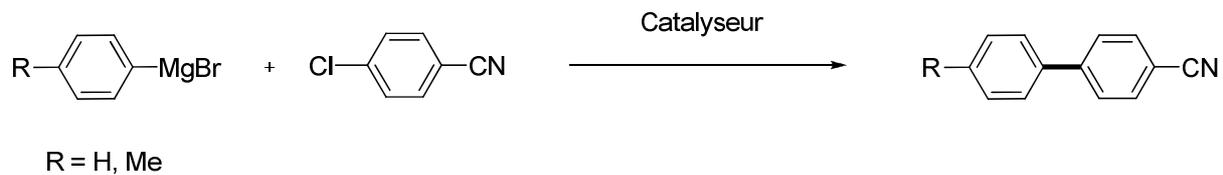


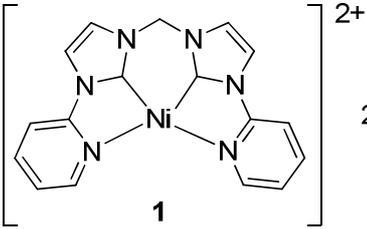
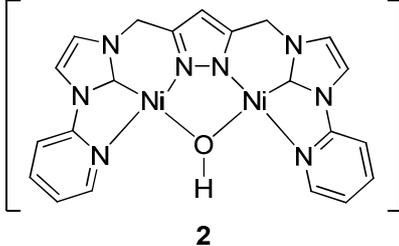
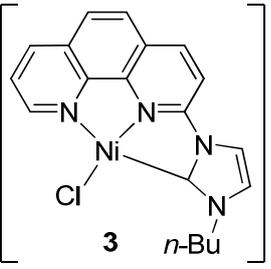
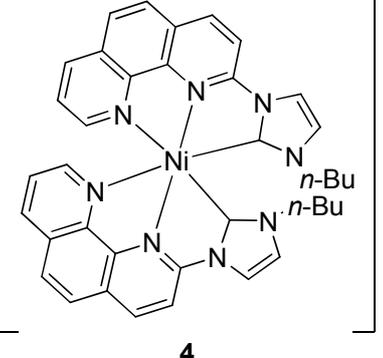
Figure 123

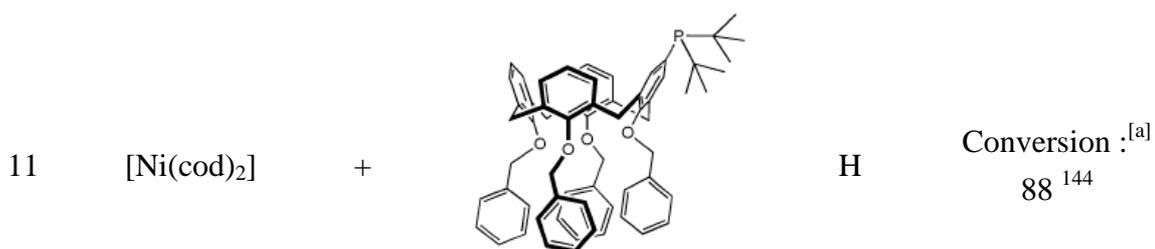
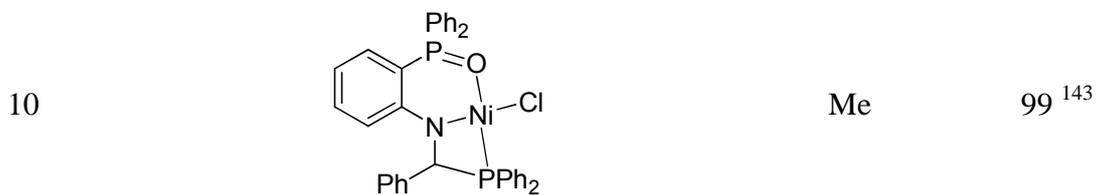
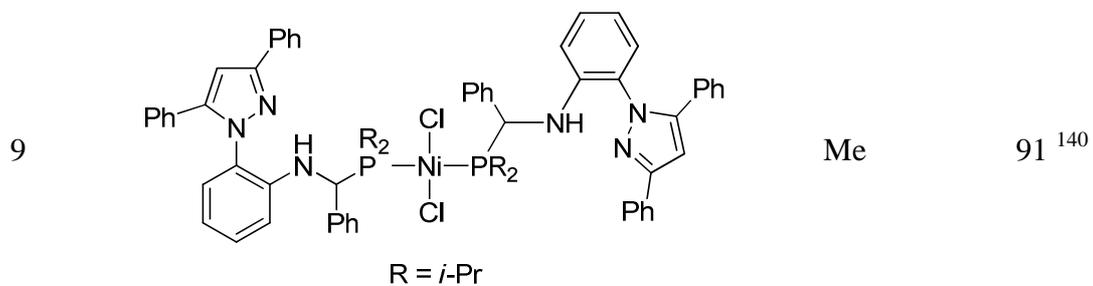
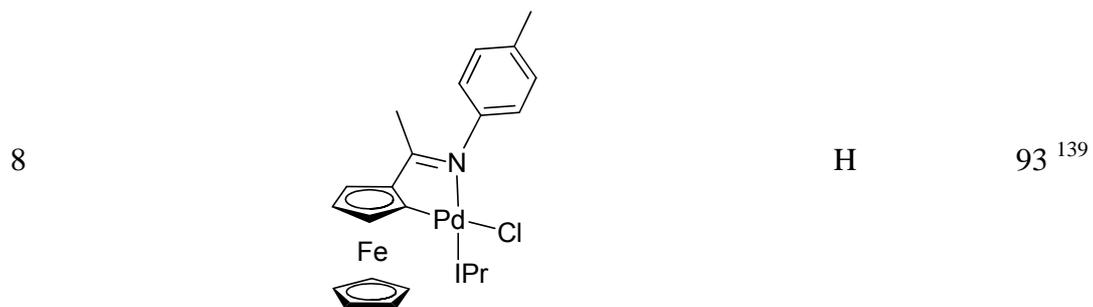
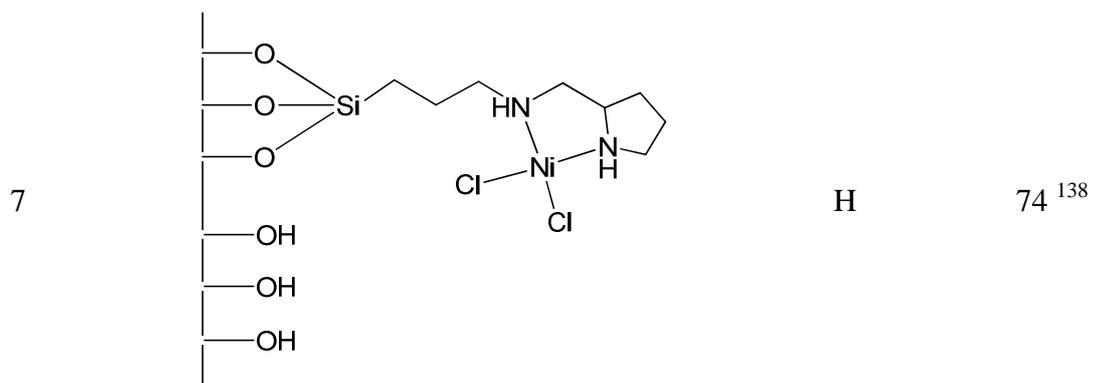
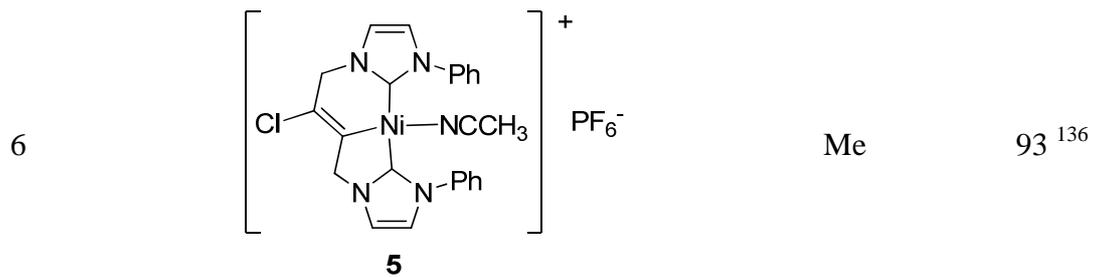
Les rendements en produit d'hétérocouplage sont également très bons (78 % à 98 %). Il faut toutefois remarquer qu'avec cette réaction, le nombre de groupements fonctionnels utilisables est plus restreint puisque seules les fonctions nitriles et amides tertiaires sont tolérées. De plus, seul les composés organomagnésiens aromatiques substitués par un groupe méthyle ($p\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{MgBr}$ ou $o\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{MgBr}$) sont utilisables en présence de la fonction nitrile. En effet, l'utilisation de $p\text{-MeOC}_6\text{H}_4\text{MgBr}$ ou $p\text{-Me}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{MgBr}$ s'avère infructueuse et conduit à des produits d'addition sur le groupe nitrile. Le champ d'application de la réaction est donc relativement limité.

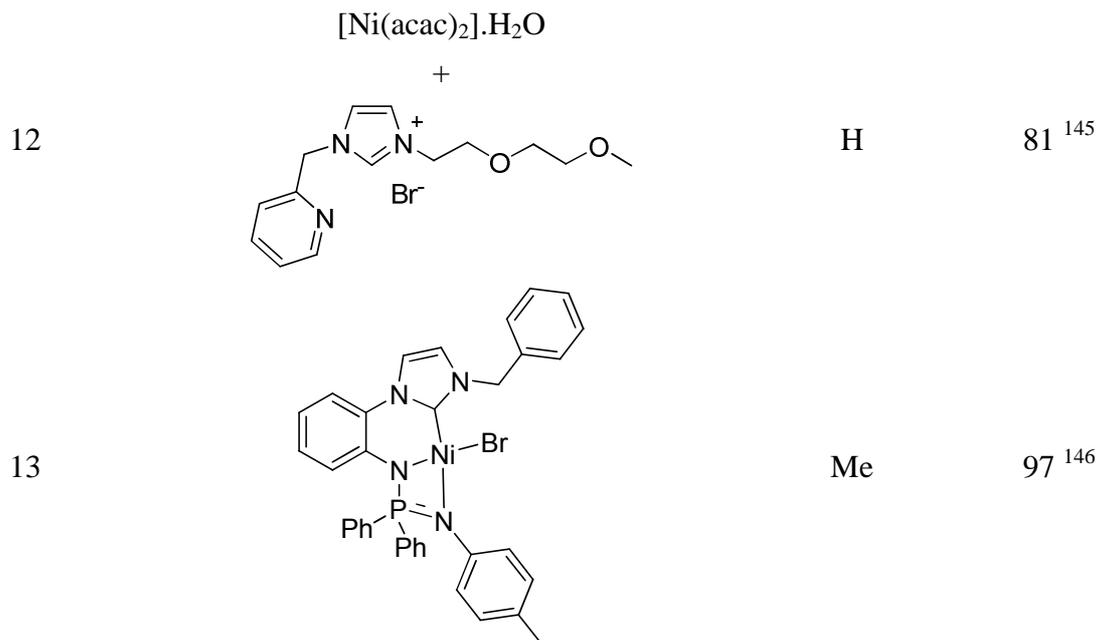
Afin de comparer l'ensemble des catalyseurs employés pour effectuer cette réaction, il nous a semblé judicieux de les regrouper dans un tableau (Tableau 31). Nous avons pris comme réaction de référence le couplage avec le 4-chlorobenzonitrile dans la mesure où ce substrat a été utilisé avec la plupart des systèmes catalytiques.

Tableau 31. Réaction de couplage entre un composé organomagnésien aromatique et le 4-chlorobenzonitrile en présence de différents systèmes catalytiques



Entrée	Catalyseur	R	Rendement (%)
1	Ni(acac) ₂ , P(Oi-Pr) ₃ , H ₂ O et MeMgCl	Me	75 ¹³¹
2	 1	Me	84 ¹³⁴
3	 2	Me	97 ¹³⁵
4	 3	Me	94 ¹³⁶
5	 4	Me	87 ¹³⁶





[a] Le rendement n'est pas indiqué

Pour résumer, il existe désormais quelques méthodes pour effectuer la réaction de couplage entre des composés organomagnésiens aromatiques et des chlorures aromatiques fonctionnalisés. Les composés biaryliques sont ainsi obtenus de manière simple et directe. Dans l'ensemble, les rendements obtenus sont bons et quelques fonctionnalités peuvent être tolérées selon les catalyseurs utilisés. Les systèmes les plus chimiosélectifs étant de loin ceux développés par Wang à condition de bien sélectionner le réactif de Grignard car la réaction n'est pas générale. Dans de nombreuses publications, le champ d'application de la réaction au niveau de la tolérance des groupements fonctionnels semble limité au groupe nitrile.

Dans les exemples de réaction cités précédemment, il est souvent nécessaire de préformer le catalyseur avant de pouvoir réaliser le couplage. D'autre part, les ligands employés dans ces réactions ne sont pas commerciaux et nécessitent de nombreuses étapes de préparation avant utilisation. Tous ces éléments ne sont donc pas en faveur d'un procédé économique et simple pour l'utilisateur. L'intérêt préparatif de ces divers procédés est par conséquent assez limité.

C'est dans ce contexte qu'il nous est apparu intéressant d'étudier cette réaction et d'essayer d'apporter une solution aux problèmes relevés ci-dessus. L'objectif final est de développer un protocole simple, efficace et peu onéreux permettant de coupler de nombreux chlorures aromatiques fonctionnalisés avec de bons rendements.

II. Résultats

II. 1. Introduction

Au laboratoire, nous avons précédemment décrit¹⁴⁷ une réaction de couplage entre un composé organomanganeux aromatique, obtenu par transmétallation du composé organomagnésien correspondant sur le chlorure de manganèse (II), et des bromures, iodures et triflates aromatiques fonctionnalisés en présence de palladium (Figure 124).

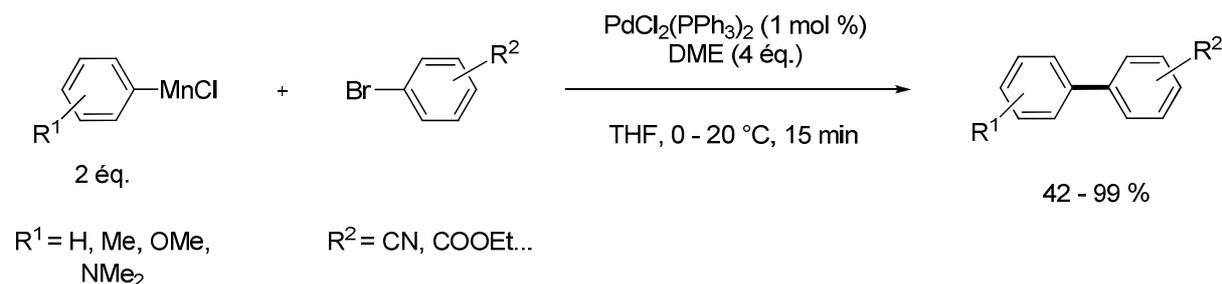


Figure 124

Dans l'ensemble des cas étudiés, les rendements obtenus sont très bons et des fonctions telles qu'une fonction nitrile ou ester sont très bien tolérées. Il faut toutefois ajouter que c'est l'utilisation du 1,2-diméthoxyéthane (DME) comme co-solvant qui permet d'obtenir de si bons résultats.

Cependant, ce système catalytique se révèle peu satisfaisant lors de l'emploi de chlorures aromatiques fonctionnalisés. Afin de remédier à cet inconvénient, nous avons donc envisagé de remplacer le palladium par le nickel.

II. 2. Etude de la réaction

Comme premier essai, nous avons choisi d'effectuer le couplage en utilisant 5 % du complexe $\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ et 4 équivalents de DME entre le chlorure de *p*-anisylmanganèse et le 4-chlorobenzonitrile (Figure 125). Ce dernier est un bon substrat modèle car c'est un composé commercial et il a été employé dans la plupart des cas décrits dans la littérature, ce qui permet une comparaison aisée.

Le chlorure de *p*-anisylmanganèse, quant à lui, est facilement préparé à partir du chlorure de *p*-anisylmagnésium (préalablement préparé dans le THF) et du chlorure de manganèse (II) en présence de chlorure de lithium dans le THF en 15 minutes. Il est ensuite introduit dans le mélange réactionnel sur une période de 15 minutes à l'aide d'un pousse-seringue.

Les rendements en produit d'hétérocouplage sont déterminés par chromatographie en phase gazeuse (étalon interne = hexadécane).

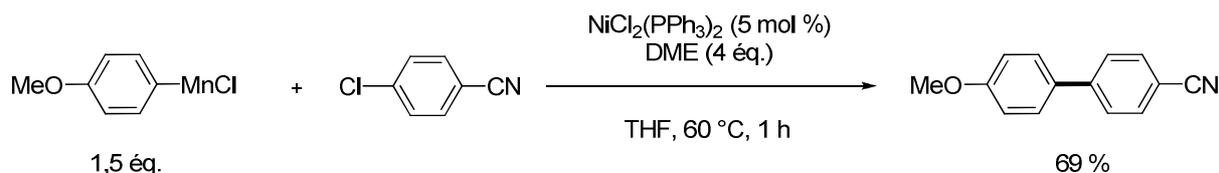


Figure 125

Le remplacement du palladium par le nickel s'avère bénéfique puisque le produit d'hétéro-couplage est obtenu avec un rendement de 69 %. Il faut préciser qu'il est nécessaire de réaliser la réaction à une température de 60 °C pour obtenir une conversion complète.

A partir de ce résultat encourageant, nous avons essayé d'améliorer le rendement en produit de couplage.

II.2.1. Influence d'un co-solvant sur le cours de la réaction

Nous avons d'abord décidé d'étudier le rôle du co-solvant dans cette réaction. Les résultats sont rassemblés dans le tableau 32.

Tableau 32. Influence d'un co-solvant sur le cours de la réaction

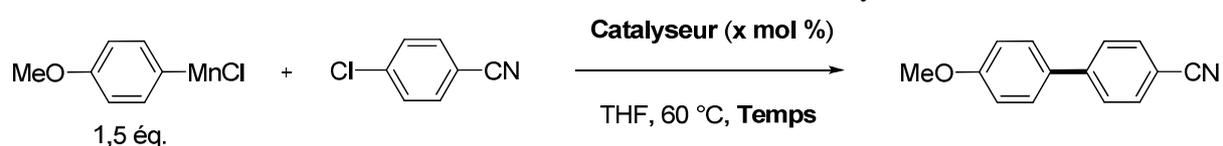
Entrée	Co-solvant	x	Rendement (%)
1	DME	4	69
2	DME	3	76
3	TMEDA	3	73
4	-	-	71

L'utilisation de 3 équivalents de DME au lieu de 4 permet d'améliorer légèrement le rendement en produit de la réaction (Tableau 32, entrée 2). L'emploi de la TMEDA permet d'obtenir un rendement quasiment similaire (Tableau 32, entrée 3).

Enfin, nous avons eu le plaisir de découvrir que l'usage d'un co-solvant n'est pas nécessaire avec un catalyseur à base de nickel puisque nous avons obtenu un bon rendement (71 %) sans aucun additif. (Tableau 32, entrée 4).

II.2.2. Influence de la nature du catalyseur

Satisfait par ce dernier résultat, nous avons ensuite entrepris d'étudier l'influence de la nature du catalyseur sur le cours de la réaction (Tableau 33).

Tableau 33. Influence de la nature du catalyseur

Entrée	Catalyseur	x	Temps (h)	Rendement (%)
1	Ni(acac) ₂	5	2	15
2	NiCl ₂ .6H ₂ O	5	1	10
3	NiCl₂	5	2	21
4	NiCl ₂ (PCy ₃) ₂	1	1	12
5	Ni(cod) ₂	1	1	5
6	Co(acac) ₃	5	0,5	< 1
7	Fe(acac) ₃	5	0,5	0
8	NiCl ₂ (PPh ₃) ₂	5	1	71
9	NiCl ₂ (PPh ₃) ₂	2,5	1	82
10	NiCl ₂ (PPh ₃) ₂	1	1	35
11	NiCl ₂ (dppf)	1	1	82
12	NiCl ₂ + dppf	1 + 1	1	6
13	NiCl₂(dppf)	0,5	1	88
14	NiCl ₂ (dppf)	0,25	1	43

Les complexes du nickel sans ligand phosphoré ne fournissent pas de rendements acceptables en produit de couplage (Tableau 33, entrées 1, 2 et 5), excepté le chlorure de nickel (II) qui permet d'obtenir un rendement encourageant de 21 % (Tableau 33, entrée 3).

D'autres métaux de transition comme le cobalt ou le fer sont totalement inefficaces dans cette réaction (Tableau 33, entrées 6 et 7).

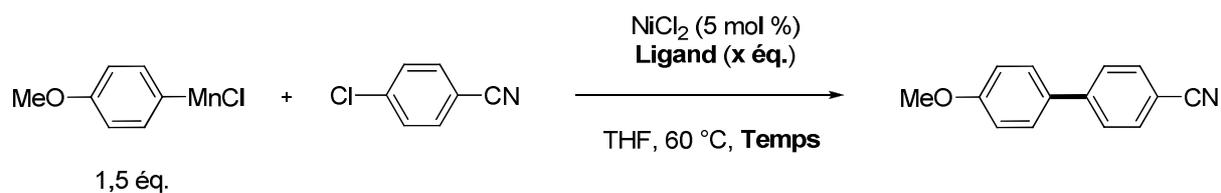
Le meilleur résultat est obtenu avec le catalyseur $\text{NiCl}_2(\text{dppf})$ ($\text{dppf} = 1,1'$ -bis(diphénylphosphino)ferrocène) qui possède un ligand dérivé du ferrocène. Grâce à ce catalyseur, la quantité de catalyseur peut être abaissée jusqu'à 0,5 % en obtenant un très bon rendement (88 %, Tableau 33, entrée 13).

L'emploi d'une charge en catalyseur plus faible conduit à une chute du rendement (Tableau 33, entrée 14). De plus, le catalyseur doit être préformé avant la réaction sinon le rendement en produit de couplage n'est que de 6 % (Tableau 33, entrée 12).

Grâce à cette étude, nous avons ainsi déterminé que le $\text{NiCl}_2(\text{dppf})$ était le meilleur catalyseur pour cette réaction. Cependant, étant donné le rendement encourageant obtenu avec le chlorure de nickel (II), nous avons tenté de simplifier encore davantage notre système catalytique et de réduire le coût de notre réaction en utilisant seulement un ligand simple et peu coûteux et du chlorure de nickel (II). Celui-ci présente en effet l'avantage d'être très bon marché.

II.2.3. Influence de divers ligands sur la réaction catalysée par le chlorure de nickel (II)

Pour cela, dans un premier temps, nous avons évalué le rôle de divers ligands sur la réaction de couplage en présence de chlorure de nickel (II) (Tableau 34).

Tableau 34. Influence de divers ligands sur la réaction en présence de chlorure de nickel (II)

Entrée	Ligand	x	Temps (h)	Rendement (%)
1	-	-	2	21
2	DME	3	1	11
3	TMEDA	3	1	5
4	P(OEt) ₃	0,2	1	5
5	<i>N</i> -méthylmorpholine	0,2	1	7
6	bipyridine	0,2	1	5
7	isoprène	1,5	1	8
8	DMPU ^[a]	2	1	14
9	DMPU ^[a]	6	2	25
10	Dioxane ^[a]	3	1	< 1

[a] Dans la solution contenant le composé organomanganeux

Les diverses tentatives que nous avons effectuées n'ont pas été fructueuses. En effet, l'usage de ligands classiques tels que la TMEDA, le triéthyl phosphite ou encore la bipyridine n'aboutit qu'à une détérioration du rendement. (Tableau 34, entrée 1 comparée aux entrées 3, 4 et 6).

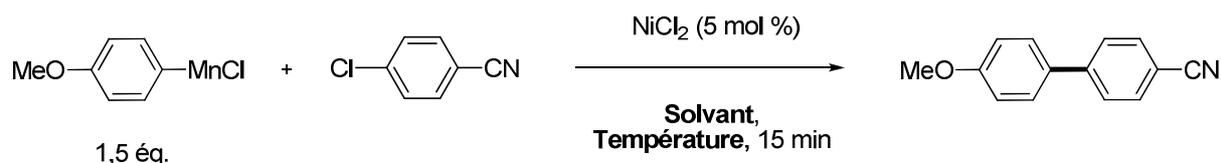
Nous avons toutefois constaté une très légère amélioration du rendement lorsque de la DMPU est introduite dans la solution contenant le chlorure de *p*-anisylmanganèse.

Intrigués par ce résultat, nous avons entrepris d'étudier l'influence de la DMPU sur cette réaction.

II.2.4. Influence de la DMPU sur le cours de la réaction

Afin d'évaluer le rôle de la DMPU, nous avons effectué quelques essais à différentes concentrations ainsi qu'à différentes températures. Les résultats sont rassemblés dans le tableau 35.

Tableau 35. Influence de la DMPU sur le rendement de la réaction



Entrée	Solvant (concentration en mol.L ⁻¹) ^[a]	Température (°C)	Rendement (%)
1	DMPU / THF (1 : 6)	60	14
2	DMPU (4)	60	15
3	DMPU (2,8)	60	35
4	DMPU (2)	60	40
5	DMPU (1)	60	72
6	DMPU (0,66)	60	75
7	DMPU (1)	40	69
8	DMPU (0,66)	40	64
9	DMPU (2)	ta	11

[a] Concentration initiale avant addition du réactif organométallique

Grâce à ces différents essais, nous avons observé que la concentration du 4-chlorobenzonitrile dans la DMPU est un élément déterminant. En effet, la quantité de DMPU doit être suffisante pour obtenir de bons résultats. Une faible quantité de DMPU conduit à des rendements très faibles (Tableau 35, entrées 1 et 2). En revanche, l'augmentation de la quantité de DMPU permet une amélioration du rendement et le meilleur résultat est obtenu avec une concentration de 0,66 M (Tableau 35, entrée 6). Le produit de couplage est ainsi obtenu avec un rendement de 75 % en seulement 15 minutes. La réaction doit être effectuée à

60 °C pour un maximum d'efficacité. Une température inférieure conduit à des rendements plus faibles en produit d'hétérocouplage.

Ce rendement de 75 % est très intéressant puisqu'il montre que la réaction peut être réalisée avec un catalyseur très simple et très abordable. Notons que la DMPU joue probablement le rôle de solvant ainsi que de ligand pour stabiliser les différentes espèces intermédiaires formées au cours du cycle catalytique. Il faut noter que l'utilisation d'un excès de composé organomanganeux (2 équivalents au lieu de 1,5 équivalents) ne permet pas d'améliorer le rendement.

Etant donné l'effet bénéfique de la DMPU sur le cours de la réaction, nous avons également envisagé de tester ce solvant en présence de $\text{NiCl}_2(\text{dppf})$ qui nous avait permis d'obtenir un très bon rendement (88 %) dans le THF (Figure 126).

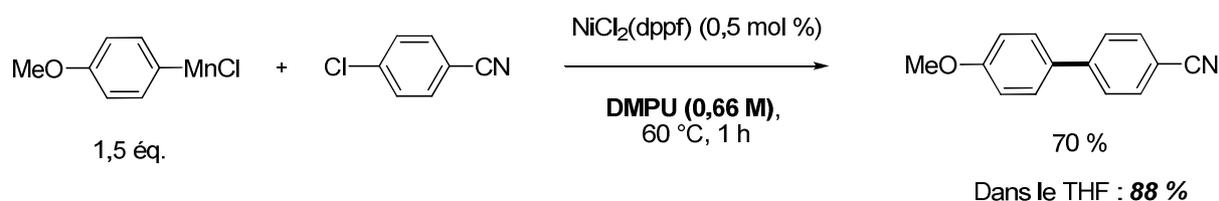


Figure 126

Avec $\text{NiCl}_2(\text{dppf})$ comme catalyseur, l'emploi de la DMPU (en présence du THF utilisé pour préparer le composé organométallique) au lieu du THF n'est pas justifiée puisque le rendement obtenu est moins bon (70 % au lieu de 88 %).

II.2.5. Préparation du composé organomanganeux dans le milieu réactionnel

Après avoir choisi la DMPU comme solvant pour cette réaction en présence de chlorure de nickel (II), nous avons décidé de tenter une réaction en utilisant directement le composé organomagnésien au lieu du composé organomanganeux. En effet, de cette façon, l'étape de transmétallation préalable n'est plus nécessaire. Comme mentionné auparavant, ceci présente plusieurs avantages, notamment en termes de coût et de facilité de mise en oeuvre.

Afin de vérifier que le composé organomanganeux est indispensable pour obtenir un bon rendement, nous avons réalisé le couplage dans les conditions opératoires mises au point avec le chlorure de nickel (II) en remplaçant le chlorure de *p*-anisylmanganèse par le bromure de *p*-anisylmagnésium (Figure 127).

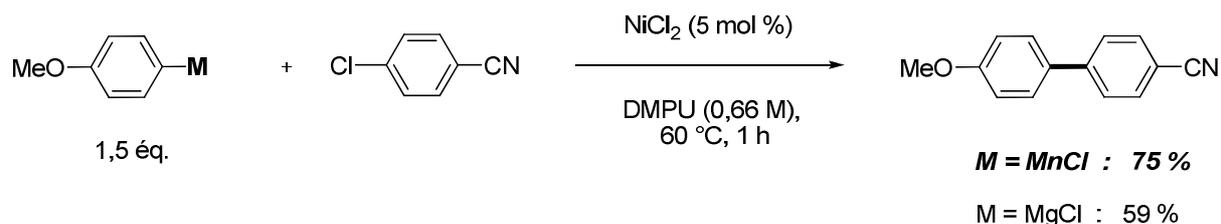
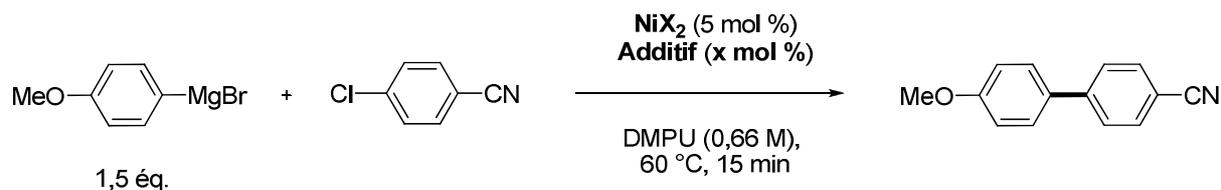


Figure 127

Comme nous l'avons pressenti, l'emploi du réactif de Grignard conduit à un rendement inférieur en produit d'hétérocouplage et conduit à des sous-produits résultant de l'addition sur la fonction nitrile.

Nous avons donc envisagé de former le composé organomanganeux *in situ* à partir du composé organomagnésien correspondant. Pour cela, nous avons donc effectué la réaction entre le bromure de *p*-anisylmagnésium et le 4-chlorobenzonitrile en présence d'halogénures de manganèse (Tableau 36).

Tableau 36. Effet de sels de manganèse sur le cours de la réaction



Entrée	NiX ₂	Additif	x	Rendement (%)
1	NiCl ₂	MnCl ₂ .2LiCl	150	94
2	"	"	75	97
3	"	MnCl ₂	75	55
4	"	MnCl ₂ .2LiCl	65	85
5	"	"	50	77
6	"	"	20	75
7	"	MnBr ₂ .2LiBr	50	26
8	NiBr ₂	MnCl ₂ .2LiCl	50	66

L'utilisation de 1,5 équivalents de chlorure de manganèse (II) et de chlorure de lithium par rapport au composé organomagnésien permet d'accéder au produit avec un excellent rendement (94 %, Tableau 36, entrée 1). Ce résultat est très satisfaisant et se compare très avantageusement avec celui obtenu lorsque le composé organomanganeux est formé au préalable (75 %, Tableau 35, entrée 6). La quantité de sels peut-être réduite de moitié (0,75 équivalents) tout en conservant un excellent rendement (97 %, Tableau 36, entrée 2). Il est important de souligner qu'il est nécessaire d'utiliser du chlorure de lithium (Tableau 36, entrée 2 et 3). Ce dernier est en effet indispensable car il permet de solubiliser le chlorure de manganèse (II) dans le solvant grâce à la formation d'un ate-complexe MnCl_4Li_2 ($\text{MnCl}_2 \cdot 2\text{LiCl}$).¹⁴⁸

L'emploi d'une quantité de $\text{MnCl}_2 \cdot 2\text{LiCl}$ inférieure à 0,75 équivalents conduit à des rendements inférieurs bien que ceux-ci soient satisfaisants et supérieurs au rendement obtenu lorsque le composé organomanganeux est préformé (Tableau 36, entrées 4,5 et 6).

Enfin, le remplacement du chlorure de manganèse par le bromure s'avère infructueux (Tableau 36, entrées 7 et 8).

Par ailleurs, il faut ajouter que l'utilisation de l'organomagnésien bromé *p*-anisylMgBr est essentielle. Effectivement, l'usage de *p*-anisylMgCl dans les mêmes conditions conduit à un rendement inférieur de 20 % (Figure 128). D'après tous les essais effectués, nous avons pu constater que cette réaction est très sensible aux effets de sels.

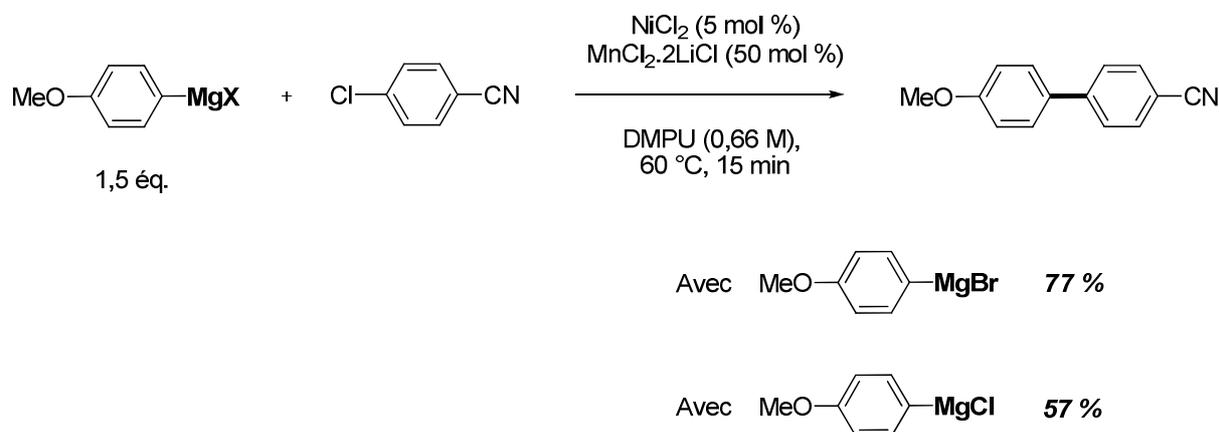


Figure 128

La formation du composé organomanganeux *in situ* étant un procédé très attractif et très efficace, nous avons également utilisé les conditions mises au point ci-dessus (Tableau 36, entrée 2) en utilisant le $\text{NiCl}_2(\text{dppf})$ comme catalyseur (Figure 129).

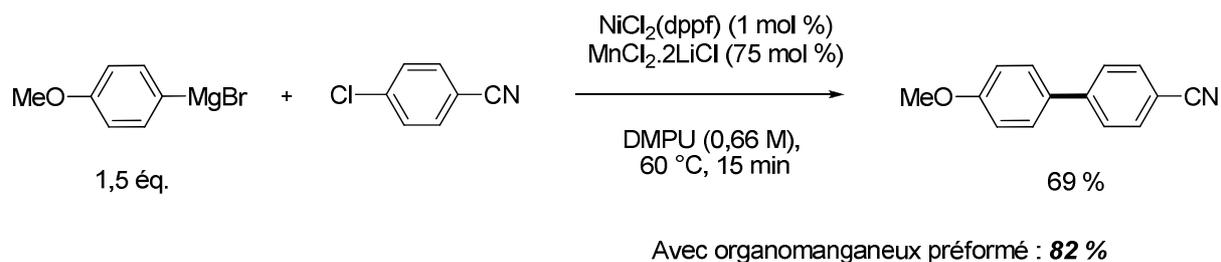


Figure 129

Malheureusement, ce mode opératoire ne conduit pas à de bons résultats dans ce cas. Contrairement au chlorure de nickel (II), le rendement est inférieur à celui obtenu lorsque le composé organomanganeux est préformé (69 % au lieu de 82 %).

Pour conclure l'étude sur la formation du composé organomanganeux dans le milieu réactionnel, nous avons effectué plusieurs expériences complémentaires (Tableau 37).

Tableau 37. Influence de la nature du composé organomanganeux formé dans la DMPU

Entrée	MeO--M	x	Rendement (%)
1	MeO--MgBr	1,5	59
2	MeO--MnCl	1,5	75
3	MeO--Mn	0,75	68
4	MeO--Mn.MgCl	0,5	74

Nous avons déjà démontré que l'utilisation du composé organomagnésien n'est pas efficace et conduit à un rendement de 59 % (Tableau 37, entrée 1). Nous avons également observé que l'usage du composé organomanganeux mixte de type ArMnCl conduit à un rendement de 75 %. Comme indiqué dans le tableau 37, l'emploi d'un diarylmanganèse (préparé par addition de deux équivalents de composé organomagnésien et d'un équivalent de $\text{MnCl}_2 \cdot 2\text{LiCl}$) ou d'un triarylmanganate (préparé par addition de trois équivalents de composé organomagnésien dans ce cas) fournit des rendements quasiment similaires (68 et 74 %

respectivement) en produit d'hétérocouplage (Tableau 37, entrées 3 et 4 comparées à l'entrée 2).

Par conséquent, ces trois espèces sont susceptibles d'intervenir comme espèce organométallique dans le cycle catalytique de la réaction. Cependant, aucune information ne nous permet de déterminer la forme prédominante parmi ces trois espèces.

D'autre part, l'ensemble de nos résultats montrent également la nécessité d'utiliser une quantité suffisante de sels de manganèse, afin de maintenir une concentration suffisante en composés organomanganeux dans le milieu réactionnel.

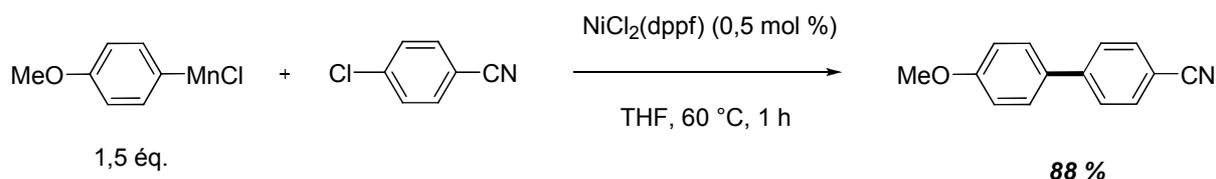
II.2.6. Utilisation en synthèse

A la suite de l'étude exposée précédemment, nous sommes parvenus à développer deux systèmes catalytiques très efficaces.

La première réaction a lieu en présence d'une très faible charge de $\text{NiCl}_2(\text{dppf})$ comme catalyseur (jusqu'à 0,5 %). Cependant, il est indispensable d'utiliser une quantité stoechiométrique de composé organomanganeux, nécessitant une étape de transmétallation au préalable. La réaction peut être réalisée dans le THF et conduit à un rendement de 88 % en produit de couplage (Figure 130, système A).

La deuxième réaction consiste à employer 5 % de chlorure de nickel (II) et 75 % de $\text{MnCl}_2 \cdot 2\text{LiCl}$ comme catalyseurs. Elle permet l'emploi direct du composé organomagnésien, par contre, la réaction doit être effectuée dans la DMPU. Dans ces conditions, le produit de couplage est obtenu avec un excellent rendement de 97 % (Figure 130, système B).

Systeme A :



Systeme B :

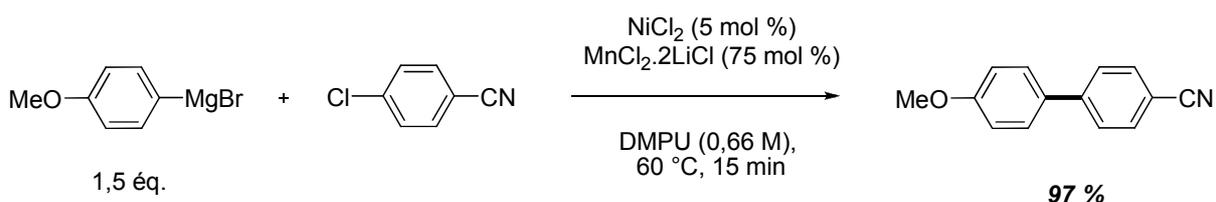


Figure 130

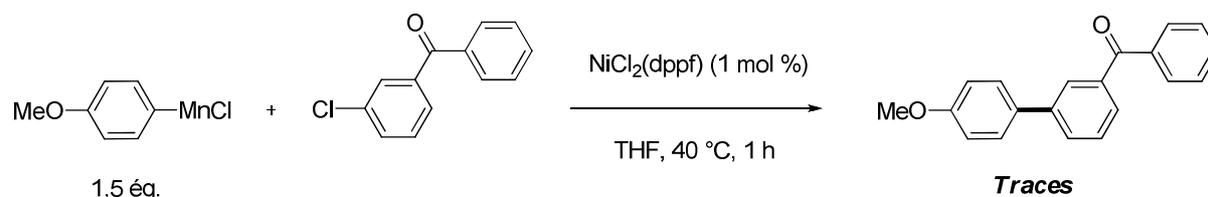
Avant d'étudier le champ d'application de la réaction, nous avons décidé de nous intéresser à la chimiosélectivité de ces deux systèmes catalytiques. Il a auparavant été observé que ces deux méthodes sont totalement compatibles avec une fonction nitrile (Figure 130).

En revanche, elles sont totalement inefficaces en présence d'une fonction très sensible comme une fonction aldéhyde. Effectivement, dans les deux cas, aucun produit de couplage n'est observé.

L'emploi d'une fonction possédant une réactivité intermédiaire telle qu'une fonction cétone nous a finalement permis de départager nos deux systèmes de manière très évidente.

Ainsi, avec la 3-chlorobenzophénone comme partenaire électrophile, le système B tolère la fonction cétone et permet de synthétiser le produit de couplage avec un bon rendement (76 %). En revanche, dans les conditions du système A, la fonction cétone est incompatible et le produit de couplage n'est formé qu'à l'état de traces (Figure 131).

Systeme A :



Systeme B :

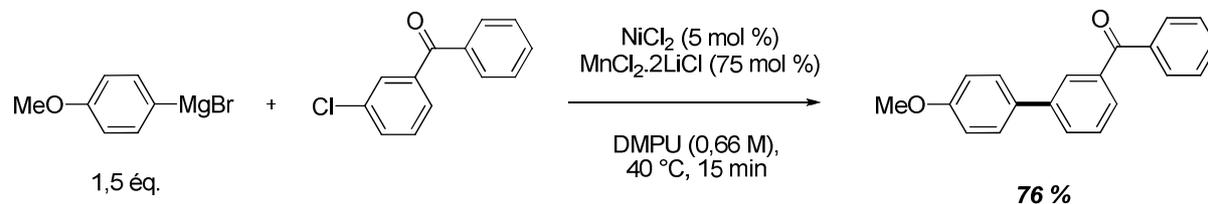
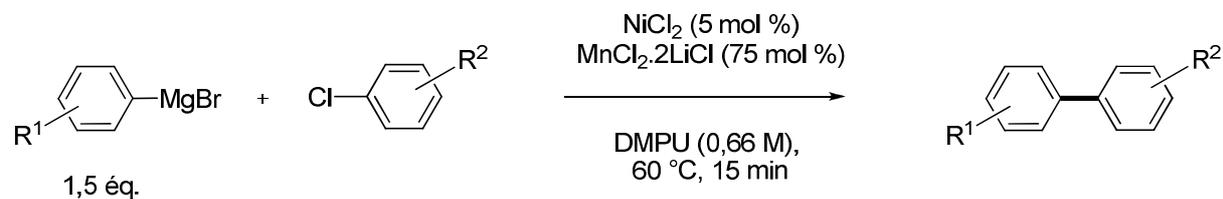


Figure 131

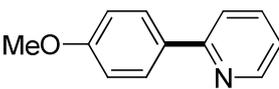
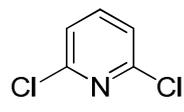
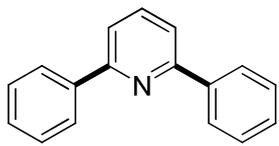
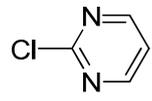
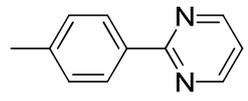
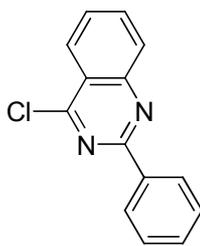
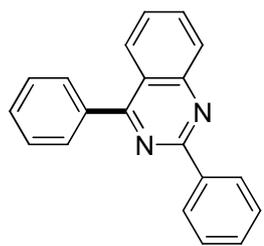
Après avoir sélectionné le système B comme le système catalytique le plus chimiosélectif, nous sommes donc passés à l'étude du champ d'application de la réaction (Tableau 38).

Tableau 38. Réaction de couplage aryl-aryle à partir d'un réactif de Grignard en présence de sels de nickel et de manganèse



Entrée		Produit	Rendement (%)
1			83 ^[a]
2			99
3	"		64
4			43 (80) ^[b]
5			84
6	"		89
7			97
8			54
9			84
10			85
11	"		88
12			57

13			79
14	"		85
15	"		5
16			90
17	"		39
18	"		77
19			62 (85) ^[a]
20			50 (76) ^[a]
21			0
22			< 5
23			0
24			0
25			0
26			79

27	"		77
28			78
29			0
30			0

[a] La réaction est effectuée à 40 °C

[b] La réaction est effectuée avec le bromure aromatique correspondant

Dans le cas de chlorures aromatiques non fonctionnalisés, les rendements en produit de couplage sont très bons de manière générale (54 % à 99 %) (Tableau 38, entrées 1 à 9). L'emploi de chlorures aromatiques *ortho*-substitués est toléré sauf dans le cas de l'*ortho*-fluorochlorobenzène qui conduit à un rendement moyen (54 %, Tableau 38, entrée 8). Pour synthétiser le 2-méthoxybiphényle, il est nécessaire d'effectuer la réaction à 40 °C avec le 2-bromoanisole comme substrat afin d'avoir un bon rendement (80 %, Tableau 38, entrée 4).

Du côté du composé organomagnésien, il est possible d'avoir comme substituant un groupe méthyl ou méthoxy. Même un réactif de Grignard encombré tel que l'*o*-tolylMgBr fournit le produit d'hétérocouplage avec un rendement correct (64 %, Tableau 38, entrée 2).

A partir de chlorures aromatiques fonctionnalisés (Tableau 38, entrées 10 à 25), les rendements obtenus sont bons en présence de nombreuses fonctions (nitrile, ester, cétone aromatique). Pour la fonction nitrile, celle-ci peut être positionnée en *para* ou en *ortho* sans chute notable du rendement (Tableau 38, entrées 11 et 14). En position *mé*ta, le rendement est cependant inférieur (Tableau 38, entrée 12). Dans le cas de la 2-chlorobenzophénone et la 3-chlorobenzophénone, le rendement en produit de couplage est supérieur lorsque le chlore est en *ortho* (85 % et 76 % respectivement, Tableau 38, entrées 19 et 20).

En revanche, dans ces conditions, la réaction ne tolère pas de fonctions très réactives telles que : aldéhyde, cétone méthyliée, amide non protégé, nitro. Cette observation est en accord avec les résultats précédemment décrits dans la littérature.

Les composés organomagnésiens possédant un groupement méthyle ou un groupement méthoxy sont d'excellents partenaires. Par contre, l'utilisation du réactif de Grignard

aromatique possédant un groupe diméthylamino conduit à un faible rendement (39 %) en produit de couplage (Tableau 38, entrée 17).

Il faut remarquer que l'emploi d'un réactif très encombré comme le bromure de méesitylmagnésium conduit à un rendement de 77 % (Tableau 38, entrée 18) sauf lorsque le chlorure aromatique est également encombré auquel cas le rendement est très faible (5 %, Tableau 38, entrée 15). Ce résultat peut être interprété en considérant que notre catalyseur est très peu encombré et ne défavorise donc pas l'approche du réactif de Grignard, contrairement aux catalyseurs décrits dans la littérature.

Notre méthode nous a également permis de préparer avec un excellent rendement (85 %) le 2-cyano-4'-méthylbiphényle, qui est un précurseur dans la synthèse de l'irbésartan®, un antihypertenseur antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (Tableau 38, entrée 14).

Enfin, l'utilisation de diverses chloropyridines fournit de bons rendements (77 % à 79 %, Tableau 38, entrées 26 à 28). Par contre, les pyrimidines se révèlent être de mauvais substrats dans nos conditions opératoires (Tableau 38, entrées 29 et 30).

III. Conclusion

En conclusion, nous avons mis au point un système très efficace pour coupler des composés organomagnésiens aromatiques avec des chlorures aromatiques simples ou fonctionnalisés.

Cette méthode utilise un système co-catalytique constitué de 5 % de chlorure de nickel (II) et de 75 % de $\text{MnCl}_2 \cdot 2\text{LiCl}$ qui sont des composés commerciaux très bon marché. Dans ces conditions, de nombreux biaryles diversement substitués ont pu être synthétisés avec de bons rendements.

Ce procédé se compare avantageusement à ceux précédemment décrits dans la littérature utilisant des composés organomagnésiens dans la mesure où il présente un champ d'application plus large, un coût nettement plus intéressant ainsi qu'une mise en œuvre aisée.

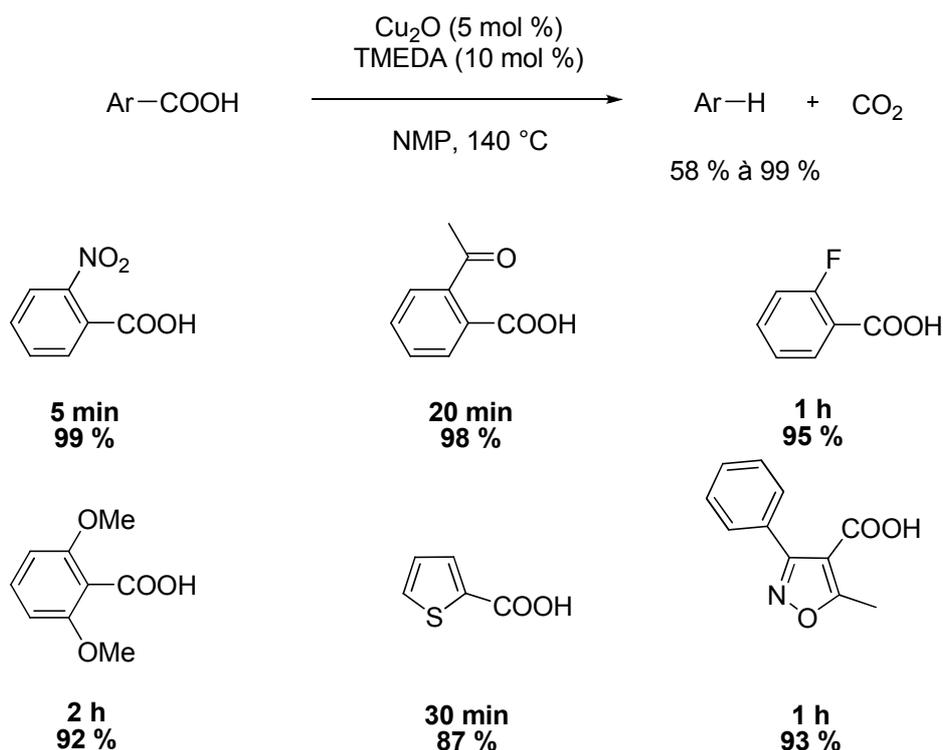
Par conséquent, il présente de nombreux avantages pour une application à grande échelle.

Conclusion générale

Ce travail de thèse a porté sur le développement de nouveaux systèmes catalytiques permettant d'effectuer des réactions de couplage. La première partie de ce manuscrit se focalise sur les réactions de couplage décarboxylatif qui présentent une nouvelle alternative moins coûteuse, plus pratique et plus respectueuse de l'environnement aux réactions de couplage traditionnellement employées. Ce type de réaction, le plus souvent effectuée en présence de deux catalyseurs, se compose d'une étape de décarboxylation et d'une étape de couplage. Afin de développer des conditions opératoires efficaces pour cette réaction, il nous a tout d'abord semblé indispensable d'étudier la réaction de décarboxylation seule.

Dans un premier temps, nous nous sommes donc intéressés à l'étude de la décarboxylation d'acides carboxyliques aromatiques catalysée par des sels de cuivre qui sont les catalyseurs présentant le meilleur rapport qualité / prix pour cette réaction.

Grâce à une étude mécanistique approfondie, nous avons mis au point un nouveau système catalytique qui permet de diminuer significativement la température de la réaction de décarboxylation des acides aromatiques activés.

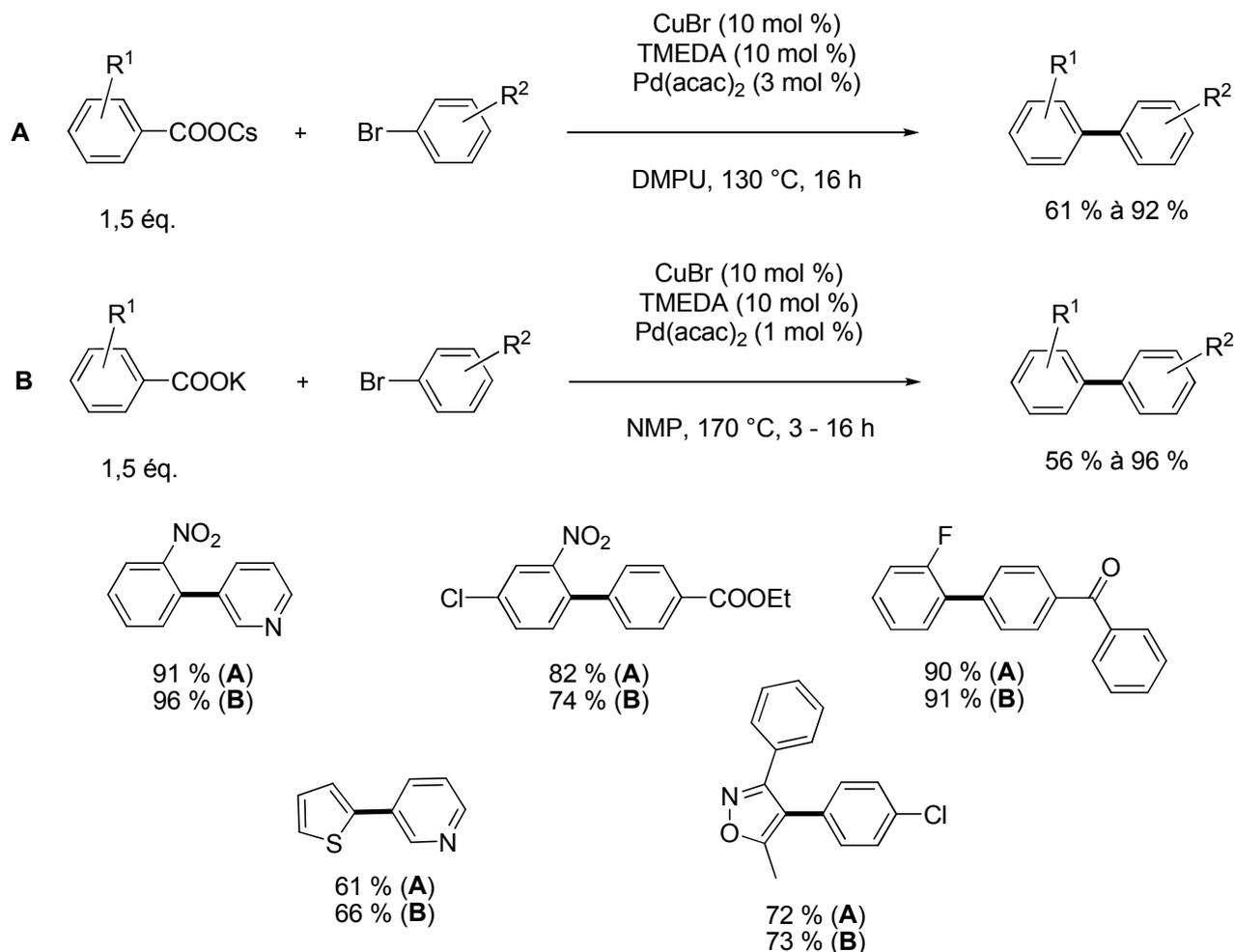


De manière générale, les rendements obtenus en produit de décarboxylation sont très bons et les températures de décarboxylation sont nettement plus basses que celles obtenues jusqu'à présent.

Le système catalytique que nous avons mis au point est actuellement l'un des plus efficaces pour ce type de réaction par rapport aux systèmes catalytiques décrits précédemment

dans la littérature. De plus, l'utilisation de la TMEDA comme ligand est très attractive d'un point de vue préparatif.

Nous avons par la suite utilisé nos conditions de décarboxylation pour développer deux procédés de couplage décarboxylatif entre des carboxylates aromatiques et des bromures aromatiques en présence de cuivre et de palladium.

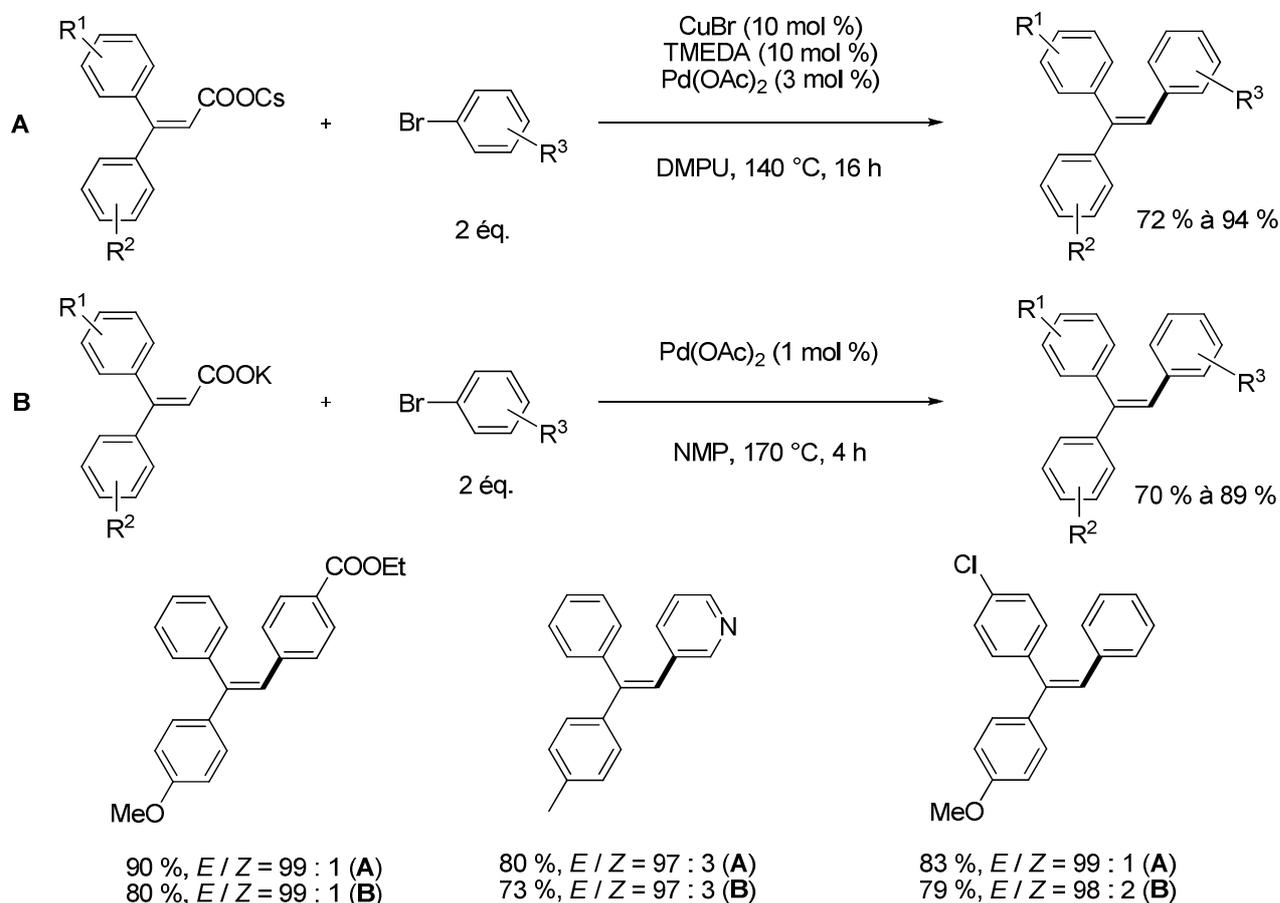


Le premier fournit de très bons rendements en produit d'hétérocouplage et permet de travailler à 130 °C grâce à l'utilisation de la TMEDA et de carboxylates de césium. Le second est efficace à 170 °C et conduit également à de très bons rendements en utilisant la TMEDA et des carboxylates de potassium.

De plus, ces deux méthodes s'avèrent particulièrement chimiosélective et tolèrent de nombreux groupes fonctionnels. Par ailleurs, la réaction procédant à 130 °C est actuellement la méthode qui permet d'effectuer des réactions de couplage décarboxylatif à la température la plus basse jamais décrite en présence de sels de cuivre.

Ces travaux ont été publiés dans *Advanced Synthesis and Catalysis* en 2013.¹⁴⁹

Nous avons également mis au point deux méthodes chimio- et stéréosélectives pour la synthèse de triaryléthylènes par réaction de couplage décarboxylatif entre des β -diarylacrylates et des bromures aromatiques.

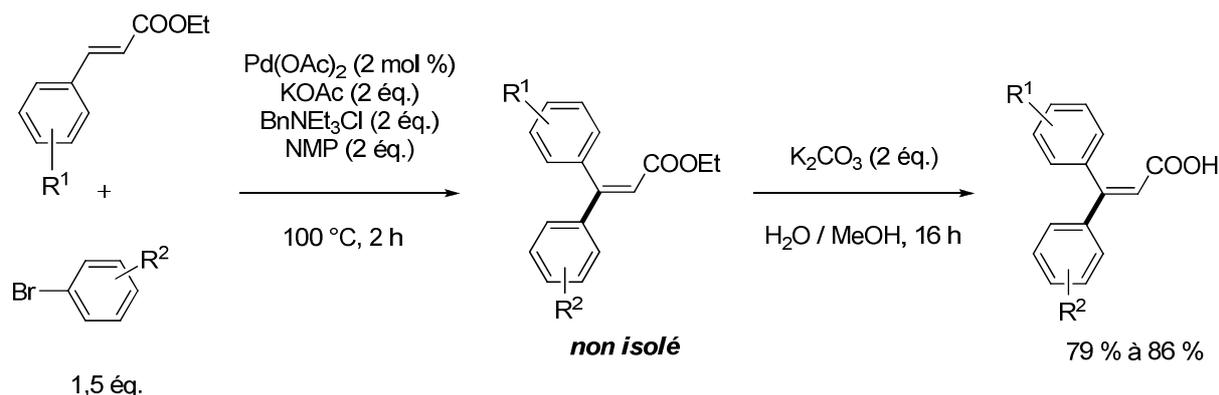


La première fournit de très bons rendements en produit d'hétérocouplage et permet de travailler à une température de 140 °C grâce à l'utilisation de la TMEDA et des carboxylates de césium.

La seconde est efficace à 170 °C et conduit également à de très bons rendements en utilisant uniquement un sel de palladium et des carboxylates de potassium.

Il faut noter que c'est la toute première fois que le couplage décarboxylatif de ce type de composés est décrit.

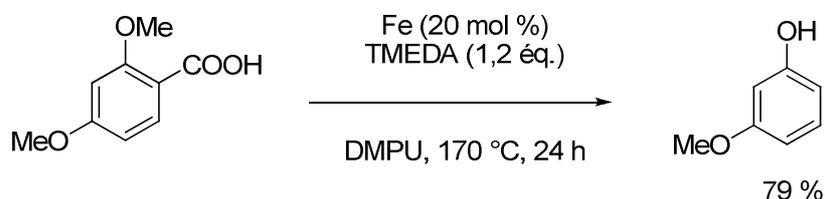
Pendant cette étude, nous avons aussi développé une méthode de préparation efficace et stéréosélective d'acides β -diarylacryliques grâce à l'utilisation d'une séquence réaction de Heck / saponification.



Enfin, grâce à ces travaux, la synthèse d'une molécule d'intérêt biologique comme le (Z)-Tamoxifen a été réalisée avec une réaction de couplage décarboxylatif comme étape clé. De plus, l'étape finale de cette synthèse est une réaction inédite d'échange halogène-métal qui permet d'obtenir le (Z)-Tamoxifen sans isoler le réactif organométallique.

Ces travaux sont actuellement soumis pour publication.

Par ailleurs, nous avons également mis au point une réaction originale de déméthylation-décarboxylation à partir d'éthers aromatiques substitués en *ortho* par un acide carboxylique.

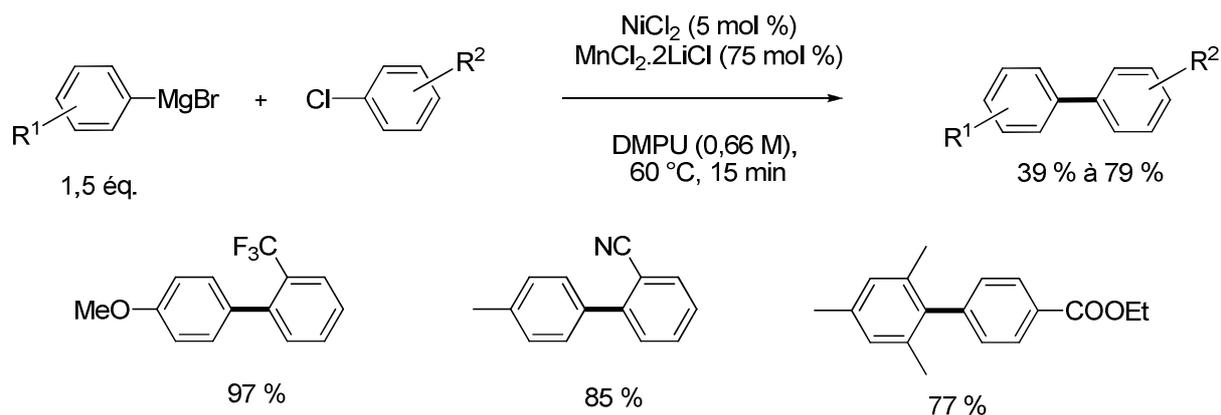


Les rendements obtenus sont corrects et il faut noter que la réaction est régiosélective. Effectivement, seul l'éther méthylique situé en *ortho* de l'acide carboxylique est clivé en présence d'autres éthers présents sur le cycle aromatique.

Ces travaux sont actuellement en cours de publication.

Pour terminer, nous avons également mis au point une méthode permettant d'effectuer le couplage entre des chlorures aromatiques simples ou fonctionnalisés et des composés organomagnésiens aromatiques en présence de sels de nickel et de manganèse.

Conclusion générale



Les rendements sont très bons et la réaction est chimiosélective puisqu'elle tolère la présence de nombreux groupes fonctionnels comme par exemple une fonction ester, nitrile ou cétone. De plus, l'utilisation de composés hétérocycliques comme des chloropyridines conduit également à des rendements satisfaisants.

Il est important de souligner que cette méthode est à l'heure actuelle l'une des plus efficaces et les moins onéreuses parmi les différentes méthodes de couplage aryl-aryle employant des composés organomagnésiens aromatiques.

Enfin, il faut noter que c'est la première fois qu'une co-catalyse nickel/manganèse est décrite.

Ces travaux sont actuellement en cours de publication.

Partie expérimentale

GENERALITES..... - 173 -

Chapitre 1 : Réaction de décarboxylation catalysée par des sels de cuivre..... - 176 -

I. Mode opératoire général pour la réaction de décarboxylation

..... - 177 -

I.1. Mode opératoire général (méthode de l'étalonnage interne)..... - 177 -

I.2. Exemple de la réaction de décarboxylation de l'acide 2,6-dimethoxybenzoïque - 177 -

II. Données spectroscopiques..... - 178 -

Chapitre 2 : Réaction de couplage décarboxylatif entre des acides aromatiques et des halogénures d'aryles catalysée par des sels de cuivre et de palladium..... - 180 -

I. Préparation des matières premières..... - 181 -

I.1. Préparation des carboxylates de potassium - 181 -

I.2. Préparation des carboxylates de césium - 181 -

II. Mode opératoire général pour la réaction de couplage - 182 -

II.1. Mode opératoire général pour la réaction de couplage avec les carboxylates de potassium : exemple du couplage entre le 2-nitrobenzoate de potassium et la 4-bromoacétophénone..... - 182 -

II.2. Mode opératoire général pour la réaction de couplage avec les carboxylates de césium : exemple du couplage entre le 2-nitrobenzoate de césium et la 4-bromoacétophénone..... - 182 -

III. Données spectroscopiques des produits de couplage - 183 -

Chapitre 3 : Réaction de couplage décarboxylatif entre des acides α,β -éthyléniques et des halogénures d'aryles catalysée par des sels de cuivre et de palladium..... - 195 -

I. Préparation des matières premières.....	- 196 -
<i>I.1. Préparation de l'acide 2-phénylacrylique</i>	<i>- 196 -</i>
I.1.1. Préparation de l' α -bromostyrène	- 196 -
I.1.2. Préparation de l'acide 2-phénylacrylique.....	- 196 -
I.1.3. Données spectroscopiques	- 197 -
<i>I.2. Préparation des cinnamates d'éthyle substitués.....</i>	<i>- 198 -</i>
I.2.1. Exemple de la synthèse du 4-chlorocinnamate d'éthyle	- 198 -
I.2.2. Données spectroscopiques	- 199 -
<i>I.3. Préparation des acides β-diarylacryliques.....</i>	<i>- 200 -</i>
I.3.1. Préparation de l'acide β -diphénylacrylique.....	- 200 -
I.3.2. Préparation des acides β -diarylacryliques dissymétriques	- 201 -
I.3.3. Données spectroscopiques.....	- 202 -
<i>I.4. Préparation des β-diarylacrylates métalliques.....</i>	<i>- 206 -</i>
I.4.1. Préparation des β -diarylacrylates de potassium	- 206 -
I.4.2. Préparation des β -diarylacrylates de césium	- 206 -
II. Mode opératoire général pour la réaction de couplage	- 207 -
<i>II.1. Réaction de couplage avec les acides cinnamiques</i>	<i>- 207 -</i>
II.1.1. Mode opératoire général pour la réaction de couplage avec les cinnamates de potassium : exemple du couplage entre le cinnamate de potassium et le bromobenzène	- 207 -
II.1.2. Mode opératoire de Goossen : exemple du couplage entre le cinnamate de potassium et le 4-bromotoluène.....	- 208 -
II.1.3. Données spectroscopiques.....	- 208 -
<i>II.2. Réaction de couplage avec l'acide β-diphénylacrylique.....</i>	<i>- 211 -</i>
II.2.1. Mode opératoire général pour la réaction de couplage avec le carboxylate de potassium : exemple du couplage entre le β -diphénylacrylate de potassium et le bromobenzène	- 211 -

II.2.2. Mode opératoire général pour la réaction de couplage avec le carboxylate de césium : exemple du couplage entre le 3,3-diphénylacrylate de césium et le bromobenzène	- 212 -
II.2.3. Données spectroscopiques.....	- 212 -
<i>II.3. Réaction de couplage avec les acides β-diarylacryliques dissubstitués..</i>	<i>- 217 -</i>
II.3.1. Mode opératoire général pour la réaction de couplage avec le carboxylate de potassium : exemple du couplage entre le (<i>E</i>)-3-(4-méthoxyphényl)-3-phénylacrylate de potassium et le bromobenzène-	217 -
II.3.2. Mode opératoire général pour la réaction de couplage avec le carboxylate de césium : exemple du couplage entre le (<i>E</i>)-3-(4-méthoxyphényl)-3-phénylacrylate de césium et le bromobenzène...	- 218 -
II.3.3. Données spectroscopiques.....	- 218 -
III. Synthèse du (<i>Z</i>)-Tamoxifen.....	- 228 -
<i>III.1. Préparation du 4-bromophénoxy-<i>N,N</i>-diméthyléthylamine.....</i>	<i>- 228 -</i>
III.1.1. Mode opératoire	- 229 -
III.1.2. Données spectroscopiques	- 229 -
<i>III.2. Préparation de l'acide (<i>E</i>)-3-(4-phénoxy-<i>N,N</i>-diméthyléthylamine)-3-phénylacrylique</i>	<i>- 230 -</i>
III.2.1. Mode opératoire	- 230 -
III.2.2. Données spectroscopiques	- 231 -
<i>III.3. Préparation du (<i>E</i>)-1-(4-phénoxy-<i>N,N</i>-diméthyléthylamine)-1,2-diphényléthylène</i>	<i>- 232 -</i>
III.3.1. Mode opératoire	- 232 -
III.3.2. Données spectroscopiques	- 232 -
<i>III.4. Préparation du (<i>E</i>)-1-Bromo-2-{4-[[2-(<i>N,N</i>-diméthylamino)éthoxy]phényl}-1,2-diphényléthylène</i>	<i>- 233 -</i>
III.4.1. Mode opératoire	- 233 -
III.4.2. Données spectroscopiques	- 234 -
<i>III.5. Préparation du (<i>Z</i>)-Tamoxifen</i>	<i>- 234 -</i>
III.5.1. Préparation du (<i>Z</i>)-Tamoxifen par une réaction de Négishi ..	- 235 -
III.5.1.1. Préparation du bromure d'éthylmagnésium	- 235 -

III.5.1.2. Mode opératoire pour la réaction de Negishi	- 235 -
III.5.2. Préparation du (Z)-Tamoxifen par une réaction d'échange halogène-métal	- 236 -
III.5.2.1. Préparation de l'éthyllithium.....	- 236 -
III.5.2.2. Mode opératoire pour la réaction d'échange halogène-métal	- 236 -
III.5.3. Données spectroscopiques	- 237 -

Chapitre 4 : Réaction de décarboxylation-déméthylation d'acides aromatiques *ortho*-méthoxylés..... - 238 -

I. Préparation des matières premières.....	- 239 -
<i>I.1. Préparation de l'acide 2-éthoxybenzoïque</i>	<i>- 239 -</i>
<i>I.2. Préparation de l'acide 2-isopropoxybenzoïque.....</i>	<i>- 239 -</i>
I.2.1. Préparation de l'isopropoxybenzène	- 239 -
I.2.2. Préparation de l'acide 2-isopropoxybenzoïque	- 240 -
<i>I.3. Données spectroscopiques</i>	<i>- 240 -</i>
II. Mode opératoire général pour la réaction de décarboxylation-déméthylation : exemple de la synthèse du phénol à partir de l'acide 2-méthoxybenzoïque	- 242 -
III. Données spectroscopiques	- 242 -

Chapitre 5 : Réaction de couplage entre des chlorures aromatiques fonctionnalisés et des composés organomagnésiens aromatiques catalysée par des sels de nickel et de manganèse

I. Mode opératoire général pour la réaction de couplage	- 248 -
<i>I.1. Mode opératoire général (méthode de l'étalonnage interne).....</i>	<i>- 248 -</i>
<i>I.2. Exemple de la réaction de couplage entre le chlorotoluène et le bromure de 4-méthoxyphénylmagnésium.....</i>	<i>- 248 -</i>

II. Données spectroscopiques - 249 -

Généralités

Données physico-chimiques et spectroscopiques

Les spectres RMN sont enregistrés à l'aide d'un spectromètre Bruker Advance III 400, à 400 MHz pour le proton et 101 MHz pour le carbone 13. Les déplacements chimiques δ sont exprimés en partie par million (ppm). Lorsque les produits sont dissous dans le CDCl_3 la référence est le tétraméthylsilane (0,00 ppm) pour le proton et le pic central du triplet de CDCl_3 (77,16 ppm) pour le carbone. Lorsque les produits sont dissous dans le $\text{DMSO-}d^6$ la référence est le pic central du $\text{DMSO-}d^6$ (2,50 ppm) pour le proton et le pic central du triplet de $\text{DMSO-}d^6$ (39,52 ppm) pour le carbone. Lorsque les produits sont dissous dans le MeOD la référence est le pic central de MeOD (3,31 ppm) pour le proton et le pic central du triplet de MeOD (49,00 ppm) pour le carbone.

Les abréviations utilisées pour la multiplicité des signaux sont les suivantes : s (singulet), d (doublet), dd (doublet de doublet), dt (doublet de triplet), dq (doublet de quadruplet), t (triplet), tt (triplet de triplet), tq (triplet de quadruplet), q (quadruplet), quint. (quintuplet), sext. (sextuplet), hept. (heptuplet), m (multiplet). Les constantes de couplage J sont exprimées en hertz (Hz).

Chromatographie

Les réactions sont contrôlées par chromatographie en phase gazeuse (CPG) à l'aide d'un appareil Agilent Technologies 7820A équipé d'une colonne 5 % phénylméthylpolysiloxane (HP 5) 30 m x 320 μm x 0.25 μm . Les temps de rétention sont obtenus avec la programmation en température suivante : palier à 70 °C (2 min) puis augmentation de 30 °C par min jusqu'à 250 °C et enfin palier à 250 °C (5 min).

Un appareil GC/MS Hewlett-Packard HP 6890/MSD 5973 est utilisé pour la combinaison de la chromatographie en phase gazeuse et de la détection par spectroscopie massique. La fragmentation est provoquée par impact électronique (EI, 70 eV).

Distillation des produits

Le THF et l'éther diéthylique sont achetés anhydre en bouteilles sous septum et prélevés sous atmosphère d'azote (fournisseurs Carlo Erba SDS et Acros).

Le dichlorométhane est utilisé sans manipulation préalable à partir des flacons commerciaux.

Le toluène est séché sur tamis moléculaire (4 Å).

La NMP et la DMPU sont distillées sous pression réduite (10 Torr).

Les amines sont traitées par la potasse puis distillées sous pression réduite (10 Torr).

Enfin, le séchage du chlorure de zinc est effectué par fusion au pistolet thermique (600 °C) puis resolidification dans un mortier et broyage rapide avant chaque utilisation.

Procédures usuelles

Toutes les réactions sensibles à l'air ou à l'humidité ont été effectuées sous atmosphère d'azote avec des solvants anhydres en utilisant les techniques classiques.

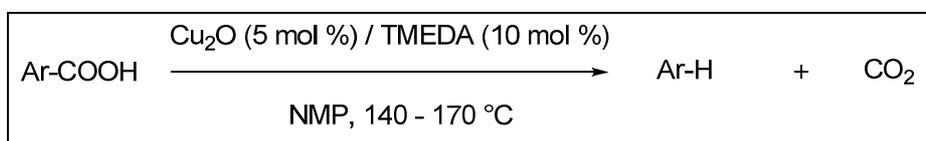
Les composés organomagnésiens et organolithiens sont dosés selon la méthode de Watson¹⁵⁰. Une solution (1N) de *sec*-butanol dans le toluène est ajoutée goutte à goutte à l'aide d'une ampoule d'addition graduée de 5mL, sous atmosphère inerte, dans un bicol de 25 mL contenant 1 mL de solution à doser et un cristal de 1,10-phénanthroline. L'addition est poursuivie jusqu'à décoloration.

Chapitre 1 :

Réaction de décarboxylation catalysée par des sels de cuivre

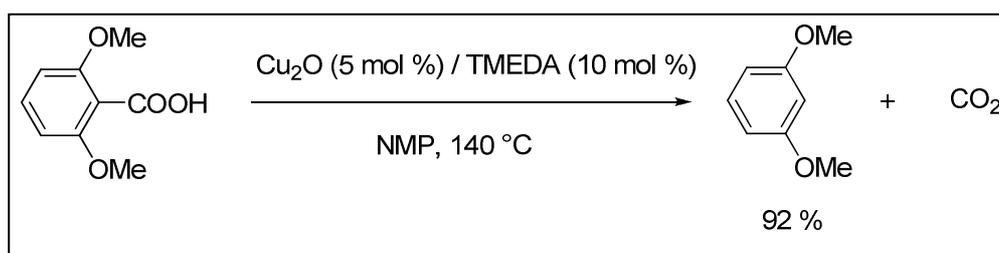
I. Mode opératoire général pour la réaction de décarboxylation

I.1. Mode opératoire général (méthode de l'étalonnage interne)



Dans un tétacol sec de 100 mL sous azote équipé d'une canne d'agitation mécanique, d'un réfrigérant et d'un thermomètre, l'acide carboxylique (5 mmol, 1 éq.), l'oxyde de cuivre(I) (0,25 mmol, 36 mg, 0,05 éq), la TMEDA (0,5 mmol, 58 mg, 0,1 éq.) et l'étalon interne (décane ou hexadécane) (5 mmol) sont mis en solution dans la NMP (10 mL). La solution est ensuite chauffée à 140 °C ou 170 °C selon les acides carboxyliques employés. La réaction est suivie par chromatographie en phase gazeuse : on prélève 1 mL du milieu réactionnel que l'on hydrolyse dans un volume équivalent de solution d'acide chlorhydrique 1M. La phase organique est ensuite diluée dans 2 mL d'acétate d'éthyle. On prélève enfin 2 µL de la phase organique que l'on injecte en GC. Le chromatogramme obtenu permet ensuite de déterminer le rendement en produit de décarboxylation.

I.2. Exemple de la réaction de décarboxylation de l'acide 2,6-diméthoxybenzoïque

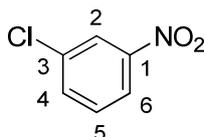


Dans un tétacol sec de 100 mL sous azote équipé d'une canne d'agitation mécanique, d'un réfrigérant et d'un thermomètre, l'acide 2,6-diméthoxybenzoïque (15 mmol, 2,73 g, 1 éq.), l'oxyde de cuivre (I) (0,75 mmol, 107 mg, 0,05 éq) et la TMEDA (1,5 mmol, 174 mg, 0,1 éq.) sont mis en solution dans la NMP (30 mL). La solution est ensuite chauffée à 140 °C pendant 2 heures. Après refroidissement de la solution à température ambiante, celle-ci est hydrolysée avec 60 mL d'une solution d'acide chlorhydrique (1N). La phase organique est extraite avec de l'acétate d'éthyle (3 x 50 mL) et les phases organiques réunies sont lavées une fois avec 50 mL d'eau et une fois avec une solution saturée de chlorure de sodium (50 mL). La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et les solvants sont évaporés *in vacuo*. Le produit est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : éther

de pétrole / acétate d'éthyle : 95/5). On obtient 1,9 g (92 %) de 1,3-diméthoxybenzène sous la forme d'une huile incolore.

II. Données spectroscopiques

3-chloronitrobenzène



Eluant : éther de pétrole / acétate d'éthyle : 95/5.

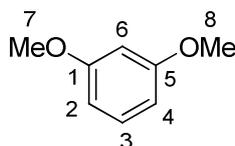
Solide orange.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.22 (t, J = 2.1 Hz, 1H, H₂), 8.12 (ddd, J = 8.1, 2.1, 1.0 Hz, 1H, H₆), 7.68 (ddd, J = 8.1, 2.1, 1.0 Hz, 1H, H₄), 7.51 (t, J = 8.1 Hz, 1H, H₅).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 148.91 (C₁), 135.54 (C₄), 134.81 (C₃), 130.50 (C₅), 124.00 (C₂), 121.80 (C₆).

MS (EI, 70 eV) m/z [M+H]⁺ = 157

1,3-diméthoxybenzène



Eluant : éther de pétrole / acétate d'éthyle : 95/5.

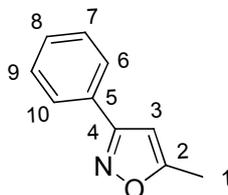
Huile incolore.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.08 (t, J = 8.2 Hz, 1H, H₃), 6.41 (dd, J = 8.2, 2.4 Hz, 2H, H₂+H₄), 6.37 (t, J = 2.4 Hz, 1H, H₆), 3.68 (s, 6H, H₇+H₈).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 161.62 (C₁+C₅), 130.75 (C₃), 106.68 (C₂+C₄), 100.41 (C₆), 55.85 (C₇+C₈).

MS (EI, 70 eV) m/z [M+H]⁺ = 138

5-méthyl-3-phénylisoxazole



Eluant : éther de pétrole / acétate d'éthyle : 95/5.

Solide blanc.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.79 – 7.77 (m, 2H, H6+H10), 7.44 – 7.42 (m, 3H, H7+H8+H9), 6.28 (s, 1H, H3), 2.45 (s, 3H, H1).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 169.96 (C4), 162.59 (C2), 129.86 (C8), 129.38 (C5), 128.91 (C6+C10), 126.77 (C7+C9), 99.77 (C3), 12.39 (C1).

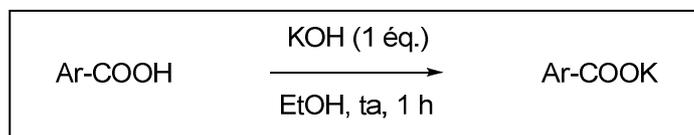
MS (EI, 70 eV) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 159$

Chapitre 2 :

**Réaction de couplage
décarboxylatif entre des
acides aromatiques et des
halogénures d'aryles
catalysée par des sels de
cuivre et de palladium**

I. Préparation des matières premières

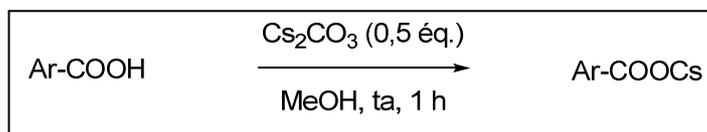
I.1. Préparation des carboxylates de potassium



Dans un t\u00e9tracol sec de 500 mL \u00e9quip\u00e9 d'une canne d'agitation m\u00e9canique, l'acide carboxylique (100 mmol, 1 \u00e9q.) est mis en solution dans l'\u00e9thanol (100 mL). Une solution d'hydroxyde de potassium (100 mmol, 5,6 g, 1 \u00e9q.) dans 100 mL d'\u00e9thanol est ensuite ajout\u00e9e au goutte \u00e0 goutte \u00e0 temp\u00e9rature ambiante. Une fois l'addition termin\u00e9e, la solution est agit\u00e9e pendant 1 heure. La formation d'un pr\u00e9cipit\u00e9 blanc est observ\u00e9e. Si aucun pr\u00e9cipit\u00e9 ne se forme, le solvant est \u00e9vapor\u00e9 *in vacuo*. Le pr\u00e9cipit\u00e9 est filtr\u00e9 puis lav\u00e9 avec de l'\u00e9thanol froid (2 x 50 mL) et de l'\u00e9ther di\u00e9thylique (2 x 50 mL). Le pr\u00e9cipit\u00e9 est enfin s\u00e9ch\u00e9 sous vide (10^{-2} Torr, une nuit).

Le pr\u00e9cipit\u00e9 obtenu est alors stockable sans pr\u00e9cautions particuli\u00e8res et utilisable directement.

I.2. Préparation des carboxylates de c\u00e9sium

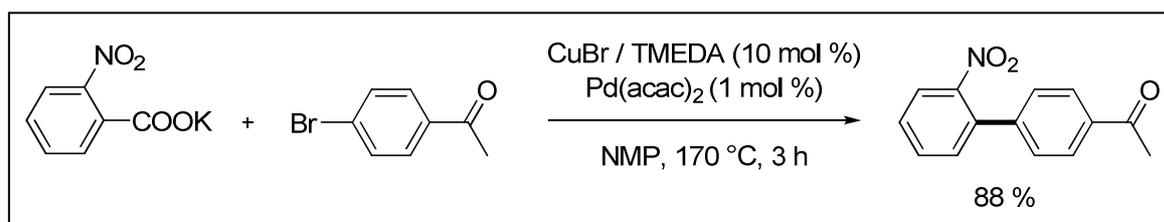


Dans un t\u00e9tracol sec de 500 mL \u00e9quip\u00e9 d'une canne d'agitation m\u00e9canique, l'acide carboxylique (100 mmol, 1 \u00e9q.) est mis en solution dans le m\u00e9thanol (200 mL). Le carbonate de c\u00e9sium (50 mmol, 16,29 g, 0,5 \u00e9q.) est introduit par petites portions \u00e0 temp\u00e9rature ambiante. Un l\u00e9ger d\u00e9gagement gazeux est observ\u00e9. Une fois l'addition termin\u00e9e, la solution est agit\u00e9e pendant une heure \u00e0 temp\u00e9rature ambiante puis le solvant est \u00e9vapor\u00e9 *in vacuo*. Le solide obtenu est broy\u00e9 et enfin s\u00e9ch\u00e9 sous vide (10^{-2} Torr, une nuit).

Le pr\u00e9cipit\u00e9 obtenu est alors stockable sans pr\u00e9cautions particuli\u00e8res et utilisable directement.

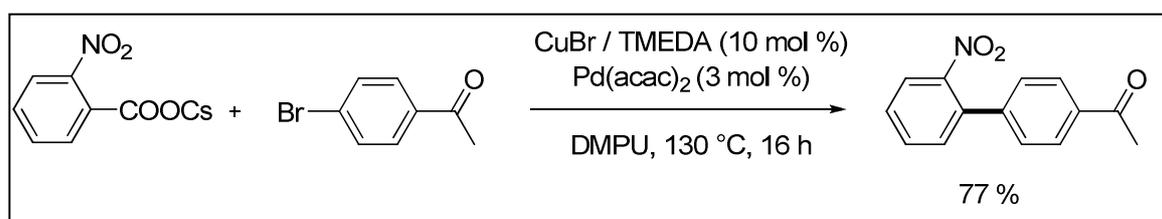
II. Mode opératoire général pour la réaction de couplage

II.1. Mode opératoire général pour la réaction de couplage avec les carboxylates de potassium : exemple du couplage entre le 2-nitrobenzoate de potassium et la 4-bromoacétophénone



Dans un bicol sec de 25 mL sous azote équipé d'un barreau aimanté, d'un réfrigérant et d'un thermomètre, le 2-nitrobenzoate de potassium (3 mmol, 615 mg, 1,5 éq.), le bromure cuivreux (0,2 mmol, 29 mg, 0,1 éq.), la TMEDA (0,2 mmol, 24 mg, 0,1 éq.), l'acétylacétonate de palladium (0,02 mmol, 6 mg, 0,01 éq.) et la 4-bromoacétophénone (2 mmol, 398 mg, 1 éq.) sont mis en solution dans la NMP (3 mL). La solution est ensuite chauffée à 170 °C pendant 3 heures. Après refroidissement de la solution à température ambiante, celle-ci est hydrolysée avec 20 mL d'une solution d'acide chlorhydrique (1N). La phase organique est extraite avec de l'acétate d'éthyle (3 x 50 mL) et les phases organiques réunies sont lavées une fois avec 50 mL d'eau et une fois avec une solution saturée de chlorure de sodium (50 mL). La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et les solvants sont évaporés *in vacuo*. Le produit est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : gradient éther de pétrole / éther diéthylique : 98/2 jusque 95/5). On obtient 424 mg (88 %) de 4'-acétyl-2-nitrobiphényle sous la forme d'un solide jaune.

II.2. Mode opératoire général pour la réaction de couplage avec les carboxylates de césium : exemple du couplage entre le 2-nitrobenzoate de césium et la 4-bromoacétophénone

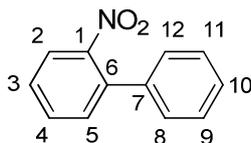


Dans un bicol sec de 25 mL sous azote équipé d'un barreau aimanté, d'un réfrigérant et d'un thermomètre, le 2-nitrobenzoate de césium (3 mmol, 897 mg, 1,5 éq.), le bromure cuivreux (0,2 mmol, 29 mg, 0,1 éq.), la TMEDA (0,2 mmol, 24 mg, 0,1 éq.), l'acétylacétonate

de palladium (0,06 mmol, 18 mg, 0,03 éq.) et la 4-bromoacétophénone (2 mmol, 398 mg, 1 éq.) sont mis en solution dans la DMPU (3 mL). La solution est ensuite chauffée à 130 °C pendant 16 heures. Après refroidissement de la solution à température ambiante, celle-ci est hydrolysée avec 20 mL d'une solution d'acide chlorhydrique (1N). La phase organique est extraite avec de l'acétate d'éthyle (3 x 50 mL) et les phases organiques réunies sont lavées une fois avec 50 mL d'eau et une fois avec une solution saturée de chlorure de sodium (50 mL). La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et les solvants sont évaporés *in vacuo*. Le produit est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : gradient éther de pétrole / éther diéthylique : 98/2 jusque 95/5). On obtient 371 mg (77 %) de 4'-acétyl-2-nitrobiphényle sous la forme d'un solide jaune.

III. Données spectroscopiques des produits de couplage

2-nitrobiphényle



Eluant : gradient éther de pétrole / éther diéthylique : 98/2 jusque 95/5.

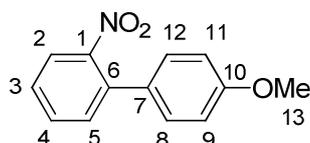
Solide jaune.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.86 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H, H2), 7.62 (td, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H, H4), 7.50 – 7.42 (m, 5H, H3+H5+H9+H10+H11), 7.34 – 7.32 (m, 2H, H8+H12).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 149.42 (C1), 137.50 (C7), 136.45 (C6), 132.41 (C4), 132.08 (C3), 128.81 (C9+C11), 128.35 (C5), 128.29 (C10), 128.00 (C8+C12), 124.20 (C2).

MS (EI, 70 eV) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 199$

4'-méthoxy-2-nitrobiphényle



Eluant : gradient éther de pétrole / éther diéthylique : 98/2 jusque 95/5.

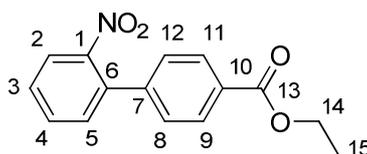
Huile jaune.

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ = 7.92 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H2), 7.75-7.71 (m, 1H, H4), 7.60-7.52 (m, 2H, H3+H5), 7.27 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H8+H12), 7.02 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H9+H11), 3.80 (s, 3H, H13).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ = 159.32 (C10), 149.04 (C1), 134.55 (C6), 132.69 (C4), 131.74 (C3), 129.04 (C8+C12), 128.88 (C7), 128.34 (C5), 123.90 (C2), 114.29 (C9+C11), 55.20 (C13).

MS (EI, 70 eV) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 229$

4-(2-nitrobiphényl)benzoate d'éthyle



Eluant : gradient éther de pétrole / éther diéthylique : 98/2.

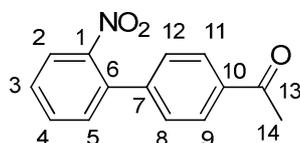
Solide jaune.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.11 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H9+H11), 7.92 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H, H2), 7.65 (ddd, J = 7.6, 7.6, 1.3 Hz, 1H, H4), 7.53 (ddd, J = 7.6, 7.6, 1.3 Hz, 1H, H3), 7.44 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H, H5), 7.39 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H8+H12), 4.40 (q, J = 7.1 Hz, 2H, H14), 1.41 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H15).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 166.30 (C13), 149.09 (C10), 142.18 (C1), 135.76 (C7), 132.72 (C6), 131.92 (C4), 130.40 (C3), 130.04 (C9+C11), 128.95 (C5), 128.09 (C8+C12), 124.52 (C2), 61.28 (C14), 14.49 (C15).

MS (EI, 70 eV) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 271$

4-acétyl-2'-nitrobiphényle



Eluant : gradient éther de pétrole / éther diéthylique : 98/2 jusque 95/5.

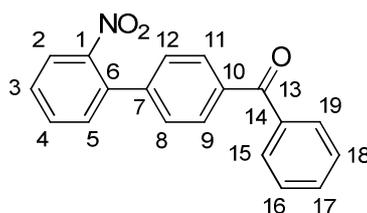
Solide jaune.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.02 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H9+H11), 7.93 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H, H2), 7.66 (td, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H, H4), 7.56 – 7.52 (m, 1H, H3), 7.45 – 7.40 (m, 3H, H5+H8+H12), 2.64 (s, 3H, H14).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 197.65 (C13), 149.01 (C10), 142.45 (C1), 136.71 (C7), 135.59 (C6), 132.78 (C4), 131.85 (C3), 129.04 (C5), 128.79 (C9+C11), 128.34 (C8+C12), 124.54 (C2), 26.82 (C14).

MS (EI, 70 eV) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 241$

4-(2-nitrophényl)benzophénone



Eluant : gradient éther de pétrole / éther diéthylique : 95/5.

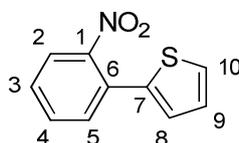
Solide jaune.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.94 (dd, J = 8.1, 1.1 Hz, 1H, H2), 7.88 – 7.83 (m, 4H, H9+H11+H15+H19), 7.67 (td, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H, H4), 7.63 – 7.59 (m, 1H, H3), 7.57 – 7.43 (m, 6H, H5+H8+H12+H16+H17+H18).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 196.24 (C13), 149.06 (C1), 141.80 (C14), 137.48 (C10), 137.24 (C7), 135.65 (C6), 132.78 (C4), 132.72 (C3), 131.95 (C17), 130.52 (C9+C11), 130.19 (C15+C19), 129.00 (C5), 128.50 (C8+C12), 128.06 (C16+C18), 124.53 (C2).

MS (EI, 70 eV) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 303.0895$

2-(2-nitrophényl)thiophène



Eluant : éther de pétrole / éther diéthylique : 99/1.

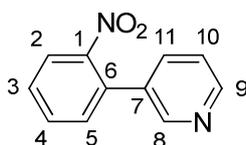
Huile jaune.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.80 – 7.69 (m, 1H, H2), 7.62 – 7.52 (m, 2H, H4+H5), 7.47 (ddd, J = 8.0, 6.5, 2.4 Hz, 1H, H3), 7.42 (dd, J = 4.7, 1.6 Hz, 1H, H10), 7.13 – 7.03 (m, 2H, H8+H9).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 149.56 (C1), 137.23 (C7), 132.39 (C4), 132.02 (C3), 128.72 (C5), 128.47 (C6), 127.89 (C10), 127.26 (C8+C9), 123.96 (C2).

MS (EI, 70 eV) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 205$

3-(2-nitrophényl)pyridine



Eluant : éther de pétrole / éther diéthylique / triéthylamine : 94/5/1.

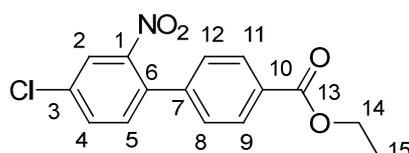
Huile jaune/orange.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.66 (d, J = 3.6 Hz, 1H, H9), 8.59 (d, J = 1.6 Hz, 1H, H8), 7.99 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H, H2), 7.69 (td, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H, H4), 7.65 – 7.62 (m, 1H, H11), 7.59 – 7.55 (m, 1H, H3), 7.43 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H, H5), 7.38 – 7.35 (m, 1H, H10).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 149.51 (C8), 149.03 (C9), 148.63 (C1), 135.58 (C11), 133.78 (C7), 133.23 (C6), 132.99 (C4), 132.25 (C3), 129.29 (C5), 124.77 (C2), 123.36 (C10).

MS (EI, 70 eV) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 200$

4-(2-nitro-4-chlorophényl)benzoate d'éthyle



Eluant : gradient éther de pétrole / éther diéthylique : 98/2 jusque 95/5.

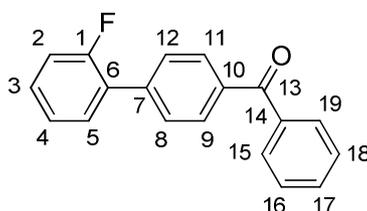
Solide jaune.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.11 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H₉+H₁₁), 7.93 (d, J = 2.1 Hz, 1H, H₂), 7.63 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H, H₄), 7.39 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H₅), 7.36 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H₈+H₁₂), 4.40 (q, J = 7.1 Hz, 2H, H₁₄), 1.41 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H₁₅).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 166.15 (C₁₃), 149.27 (C₁₀), 140.99 (C₁), 134.84 (C₇), 134.16 (C₆), 132.97 (C₄) 132.84 (C₅), 130.72 (C₃), 130.14 (C₉+C₁₁), 128.05 (C₈+C₁₂), 124.69 (C₂), 61.36 (C₁₄), 14.47 (C₁₅).

MS (EI, 70 eV) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 305$

4-(2-fluorophényl)benzophénone



Eluant : éther de pétrole / éther diéthylique : 98/2.

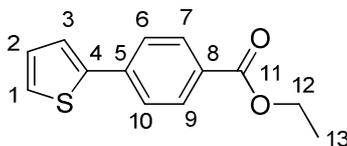
Solide blanc.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.90 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H₉+H₁₁), 7.86 (dd, J = 8.3, 1.3 Hz, 2H, H₁₅+H₁₉), 7.68 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 2H, H₈+H₁₂), 7.63 – 7.59 (m, 1H, H₅), 7.53 – 7.49 (m, 3H, H₁₆+H₁₇+H₁₈), 7.41 – 7.35 (m, 1H, H₃), 7.26 (td, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H, H₄), 7.22 – 7.17 (m, 1H, H₂).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 196.42 (C₁₃), 159.93 (d, J = 249.5 Hz, C₁), 140.10 (C₁₄), 137.78 (C₁₀), 136.75 (C₇), 132.58 (C₁₇), 130.82 (d, J = 3.0 Hz, C₅), 130.38 (C₉+C₁₁), 130.17 (C₁₅+C₁₉), 129.98 (d, J = 8.1 Hz, C₃), 129.07 (d, J = 3.0 Hz, C₈+C₁₂), 128.46 (C₁₆+C₁₈), 128.13 (d, J = 13.1 Hz, C₆), 124.70 (d, J = 3.0 Hz, C₄), 116.44 (d, J = 23.2 Hz, C₂).

MS (EI, 70 eV) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 276$

4-(2-thiophényl)benzoate d'éthyle



Eluant : éther de pétrole / éther diéthylique : 95/5.

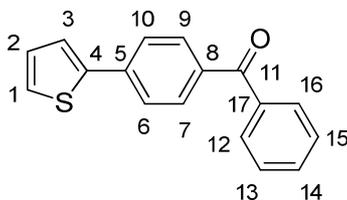
Solide blanc.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.05 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H7+H9), 7.67 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H6+H10), 7.42 (dd, J = 3.6, 1.1 Hz, 1H, H1), 7.36 (dd, J = 5.1, 1.1 Hz, 1H, H3), 7.11 (dd, J = 5.1, 3.6 Hz, 1H, H2), 4.39 (q, J = 7.1 Hz, 2H, H12), 1.41 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H13).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ = 166.42 (C11), 143.25 (C8), 138.65 (C4), 130.36 (C7+C9), 129.25 (C5), 128.44 (C1), 126.36 (C2), 125.61 (C6+C10), 124.57 (C3), 61.13 (C12), 14.49 (C13).

MS (EI, 70 eV) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 232$

4-(2-thiophényl)benzophénone



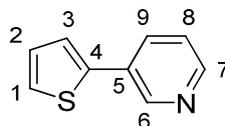
Eluant : éther de pétrole / éther diéthylique : 95/5.

Solide blanc.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.86 – 7.80 (m, 4H, H7+H9+H12+H16), 7.72 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H6+H10), 7.63 – 7.58 (m, 1H, H14), 7.50 (t, J = 7.5 Hz, 2H, H13+H15), 7.45 (dd, J = 3.6, 1.1 Hz, 1H, H1), 7.38 (dd, J = 5.1, 1.1 Hz, 1H, H3), 7.14 (dd, J = 5.1, 3.6 Hz, 1H, H2).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ = 196.12 (C11), 143.16 (C17), 138.42 (C4), 137.83 (C8), 136.22 (C5), 132.52 (C14), 131.11 (C7+C9), 130.09 (C12+C16), 128.52 (C1), 128.45 (C6+C10), 126.54 (C2), 125.58 (C13+C15), 124.70 (C3).

MS (EI, 70 eV) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 264$

3-(2-thiophényl)pyridine

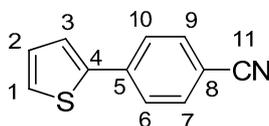
Eluant : éther de pétrole / éther diéthylique / triéthylamine : 94/5/1.

Huile orange.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.88 (d, J = 1.8 Hz, 1H, H6), 8.51 (dd, J = 4.8, 1.5 Hz, 1H, H7), 7.88 – 7.85 (m, 1H, H9), 7.37 – 7.35 (m, 2H, H1+H8), 7.32 – 7.29 (m, 1H, H3), 7.12 (dd, J = 4.9, 3.8 Hz, 1H, H2).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 148.53 (C6), 147.08 (C7), 140.49 (C4), 133.17 (C9), 130.53 (C5), 128.42 (C1), 126.18 (C2), 124.36 (C3), 123.78 (C8).

MS (EI, 70 eV) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 161$

4-(2-thiophényl)benzonitrile

Eluant : éther de pétrole / éther diéthylique : 95/5.

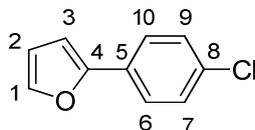
Solide blanc.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.71 – 7.64 (m, 4H, H6+H7+H9+H10), 7.43 – 7.39 (m, 2H, H1+H3), 7.13 (dd, J = 5.1, 3.7 Hz, 1H, H2).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 142.23 (C4), 138.82 (C5), 132.89 (C7+C9), 128.67 (C1), 127.21 (C2), 126.25 (C6+C10), 125.25 (C3), 118.97 (C11), 110.74 (C8).

MS (EI, 70 eV) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 185$

2-(4-chlorophényl)furanne



Eluant : éther de pétrole / éther diéthylique : 99/1.

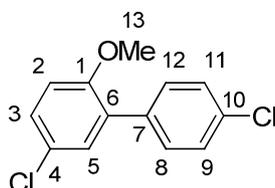
Solide blanc.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.60 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H6+H10), 7.47 (dd, J = 1.8, 0.6 Hz, 1H, H1), 7.35 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H7+H9), 6.64 (dd, J = 3.4, 0.6 Hz, 1H, H3), 6.48 (dd, J = 3.4, 1.8 Hz, 1H, H2).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 153.07 (C4), 142.47 (C1), 133.09 (C8), 129.50 (C5), 129.01 (C7+C9), 125.15 (C6+C10), 111.92 (C2), 105.56 (C3).

MS (EI, 70 eV) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 178$

4',5-dichloro-2-méthoxybiphényle



Eluant : éther de pétrole / éther diéthylique : 98/2.

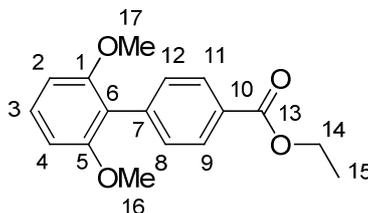
Solide blanc.

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ = 7.50 – 7.44 (m, 4H, H8+H9+H11+H12), 7.41 – 7.38 (m, 1H, H3), 7.31 (d, J = 2.6 Hz, 1H, H5), 7.13 (d, J = 8.9 Hz, 1H, H2), 3.76 (s, 3H, H13).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ = 154.94 (C1), 135.46 (C10), 132.26 (C4), 131.06 (C9+C11), 130.19 (C7), 129.59 (C3), 128.68 (C5), 128.11 (C8+C12), 124.54 (C6), 113.58 (C2), 55.95 (C13).

MS (EI, 70 eV) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 252$

4-(2,6-diméthoxybiphényl)benzoate d'éthyle



Eluant : gradient éther de pétrole / éther diéthylique : 98/2 jusque 95/5.

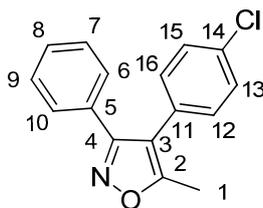
Solide blanc.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.08 (d, J = 8.1 Hz, 2H, H₉+H₁₁), 7.43 (d, J = 8.1 Hz, 2H, H₈+H₁₂), 7.31 (t, J = 8.4 Hz, 1H, H₃), 6.66 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H₂+H₄), 4.39 (q, J = 7.1 Hz, 2H, H₁₄), 3.73 (s, 6H, H₁₆+H₁₇), 1.40 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H₁₅).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 166.88 (C₁₃), 157.63 (C₁+C₅), 139.43 (C₁₀), 131.17 (C₈+C₁₂), 129.40 (C₃), 129.03 (C₉+C₁₁), 128.85 (C₇), 118.65 (C₆), 104.30 (C₂+C₄), 60.87 (C₁₄), 56.02 (C₁₆+C₁₇), 14.54 (C₁₅).

MS (EI, 70 eV) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 286$

4-(4-chlorophényl)-5-méthyl-3-phénylisoxazole



Eluant : gradient éther de pétrole / éther diéthylique : 98/2 jusque 95/5.

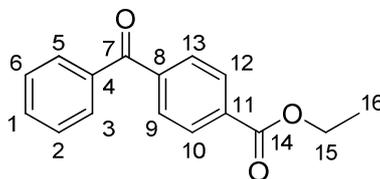
Solide blanc.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.43 – 7.31 (m, 7H, H₆+H₇+H₈+H₉+H₁₀+H₁₂+H₁₆), 7.11 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H₁₃+H₁₅), 2.45 (s, 3H, H₁).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 166.86 (C₂), 161.19 (C₄), 133.87 (C₁₄), 131.19 (C₁₃+C₁₅), 129.65 (C₈), 129.15 (C₇+C₉), 129.00 (C₁₁), 128.94 (C₅), 128.71 (C₁₂+C₁₆), 128.54 (C₆+C₁₀), 114.86 (C₃), 11.74 (C₁).

MS (EI, 70 eV) m/z $[M+H]^+ = 269$

4-benzoylbenzoate d'éthyle



Eluant : gradient éther de pétrole / éther diéthylique : 98/2 jusque 95/5.

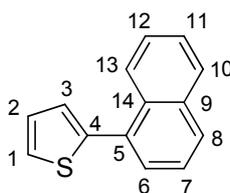
Huile jaune.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 8.15$ (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H9+H13), 7.83 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H10+H12), 7.80 (dd, $J = 8.3, 1.3$ Hz, 2H, H3+H5), 7.64 – 7.59 (m, 1H, H1), 7.49 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, H2+H6), 4.42 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, H15), 1.42 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H16).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 196.20$ (C7), 165.96 (C14), 141.33 (C8), 137.10 (C4), 133.70 (C11), 133.06 (C1), 130.23 (C9+C13), 129.87 (C3+C5), 129.58 (C10+C12), 128.58 (C2+C6), 61.56 (C15), 14.43 (C16).

MS (EI, 70 eV) m/z $[M+H]^+ = 254$

1-(2-thiophényl)naphthalène



Eluant : éther de pétrole / éther diéthylique : 98/2.

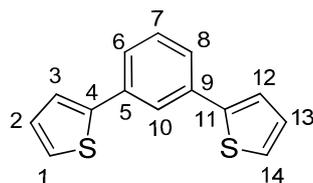
Huile incolore.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 8.25 - 8.23$ (m, 1H, H13), 7.92 – 7.86 (m, 2H, H8+H10), 7.59 (dd, $J = 7.1, 1.3$ Hz, 1H, H6), 7.54 – 7.49 (m, 3H, H7+H11+H12), 7.45 (dd, $J = 5.1, 1.2$ Hz, 1H, H1), 7.27 (dd, $J = 3.5, 1.2$ Hz, 1H, H3), 7.20 (dd, $J = 5.1, 3.5$ Hz, 1H, H2).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 141.81 (C4), 133.89 (C9), 132.48 (C5), 131.93 (C14), 128.42 (C6), 128.35 (C8), 128.23 (C10), 127.41 (C2), 127.29 (C3), 126.46 (C1), 126.03 (C13), 125.79 (C11), 125.65 (C12), 125.26 (C7).

MS (EI, 70 eV) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 210$

1,3-di-(2-thiophényl)benzène



Eluant : éther de pétrole / éther diéthylique : 98/2.

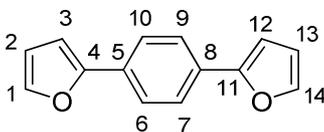
Solide blanc.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.85 (t, $J = 1.6$ Hz, 1H, H10), 7.54 (dd, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 2H, H6+H8), 7.42 – 7.37 (m, 3H, H1+H7+H14), 7.32 (dd, $J = 5.1, 1.0$ Hz, 2H, H3+H12), 7.11 (dd, $J = 5.1, 3.6$ Hz, 2H, H2+H13).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 144.08 (C4+C11), 135.18 (C5+C9), 129.58 (C7), 128.20 (C1+C14), 125.25 (C2+C3+C12+C13), 123.66 (C6+C8), 123.62 (C10).

MS (EI, 70 eV) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 242$

1,4-di-(2-furyl)benzène



Eluant : éther de pétrole / éther diéthylique : 98/2.

Solide blanc.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.69 (s, 4H, H6+H7+H9+H10), 7.48 (dd, $J = 1.8, 0.6$ Hz, 2H, H1+H14), 6.67 (dd, $J = 3.4, 0.6$ Hz, 2H, H3+H12), 6.49 (dd, $J = 3.4, 1.8$ Hz, 2H, H2+H13).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 153.86 (C4+C11), 142.29 (C1+C14), 129.82 (C5+C8), 124.17 (C6+C7+C9+C10), 111.91 (C3+C12), 105.27 (C2+C13).

MS (EI, 70 eV) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 210$

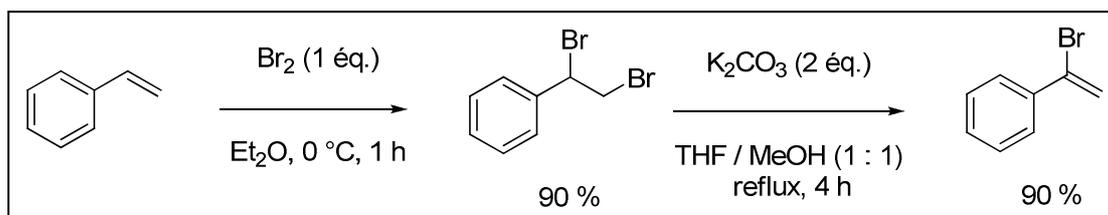
Chapitre 3 :

**Réaction de couplage
décarboxylatif entre des
acides α,β -éthyléniques et des
halogénures d'aryles
catalysée par des sels de
cuivre et de palladium**

I. Préparation des matières premières

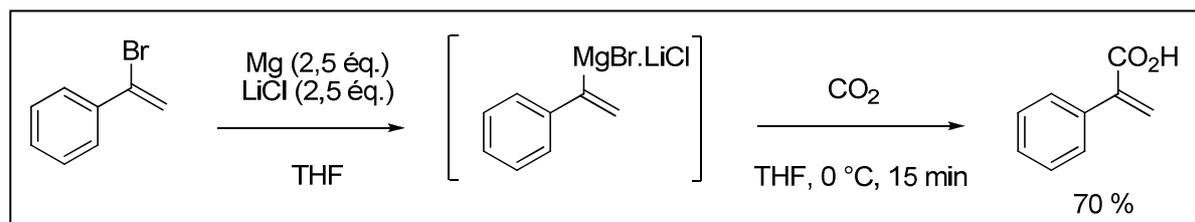
I.1. Préparation de l'acide 2-phénylacrylique

I.1.1. Préparation de l' α -bromostyrène



Dans un tétacol sec de 500 mL équipé d'une canne d'agitation mécanique et d'un thermomètre, le styrène (100 mmol, 10,4 g, 1 éq.) est mis en solution dans l'éther diéthylique (100 mL). La solution est refroidie à 0 °C puis le dibrome (100 mmol, 16 g, 1 éq.) est ajouté au goutte à goutte. Une fois l'addition terminée, la solution est agitée pendant une heure à température ambiante. La phase organique est lavée avec une solution d'hydrogénosulfite de sodium (100 mL), séchée sur sulfate de magnésium puis évaporée *in vacuo*. Le solide obtenu (90 mmol, 23,75 g) et du carbonate de potassium (180 mmol, 24,88 g, 2 éq.) sont ensuite introduits dans un ballon sec de 500 mL avec un barreau aimanté et mis en solution dans un mélange de THF et de MeOH (1 : 1) (180 mL). La solution est portée au reflux pendant 4 heures. Après refroidissement de la solution à température ambiante, celle-ci est hydrolysée avec 100 mL d'une solution d'acide chlorhydrique (1N). La phase organique est extraite avec de l'éther diéthylique (3 x 50 mL) et les phases organiques réunies sont lavées une fois avec 50 mL d'eau et une fois avec une solution saturée de chlorure de sodium (50 mL). La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et les solvants sont évaporés *in vacuo*. Le produit est distillé sous pression réduite (96 °C, 15 Torr). On obtient 14,74 g (90 %) d' α -bromostyrène sous la forme d'une huile incolore.

I.1.2. Préparation de l'acide 2-phénylacrylique

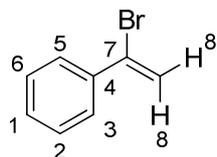


Dans un tétacol sec de 100 mL sous azote équipé d'une canne d'agitation mécanique, d'un réfrigérant et d'une ampoule d'addition isobare de 100 mL, des copeaux de magnésium

(75 mmol, 1,8 g, 2,5 éq.) et du chlorure de lithium (75 mmol, 3,18 g, 2,5 éq.) sont recouverts par environ 5 mL de THF. Quelques gouttes d' α -bromostyrène pur sont introduites dans le ballon pour amorcer la réaction. Dès que la réaction a démarré (trouble de la solution, exothermie), la solution d' α -bromostyrène (30 mmol, 5,49 g, 1 éq.) dans le THF (55 mL) est additionnée au goutte à goutte, de façon à ce que la température du milieu soit d'environ 50 °C. A la fin de l'addition, le milieu est agité pendant 1h. La solution est refroidie à 0 °C puis est carbonatée par du dioxyde de carbone gazeux pendant 15 minutes. La solution est hydrolysée avec 60 mL d'une solution d'acide chlorhydrique (1N). La phase organique est extraite avec de l'éther diéthylique (3 x 50 mL) puis traitée par une solution de carbonate de potassium à 10 % (50 mL). La phase aqueuse est lavée avec de l'éther diéthylique (2 x 50 mL) puis acidifiée par 100 mL d'une solution d'acide chlorhydrique (1N) et la phase organique est extraite avec de l'éther diéthylique (3 x 50 mL). Les phases organiques réunies sont lavées une fois avec 50 mL d'eau et une fois avec une solution saturée de chlorure de sodium (50 mL). La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et les solvants sont évaporés *in vacuo*. On obtient 3,1 g (70 %) d'acide 2-phénylacrylique sous la forme d'un solide blanc.

I.1.3. Données spectroscopiques

α -bromostyrène



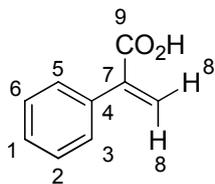
Huile incolore.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.62 – 7.59 (m, 2H, H3+H5), 7.38 – 7.33 (m, 3H, H1+H2+H6), 6.13 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H8), 5.79 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H8').

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 138.67 (C4), 131.11 (C7), 129.23 (C1), 128.42 (C2+C6), 127.44 (C3+C5), 117.83 (C8).

MS (EI, 70 eV) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 182$

Acide 2-phénylacrylique



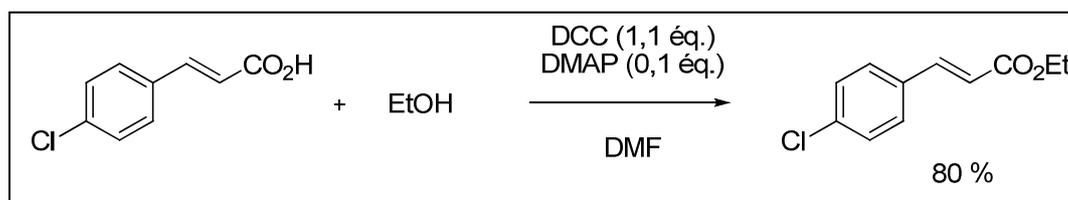
Solide blanc.

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ = 7.43 – 7.41 (m, 2H, H₃+H₅), 7.36 – 7.29 (m, 3H, H₁+H₂+H₆), 6.33 (d, J = 1.3 Hz, 1H, H_{8'}), 5.91 (d, J = 1.3 Hz, 1H, H₈).

^{13}C NMR (101 MHz, MeOD) δ = 170.09 (C₉), 143.39 (C₄), 138.35 (C₇), 129.32 (C₃+C₅), 129.05 (C₁), 129.03 (C₂+C₆), 126.94 (C₈).

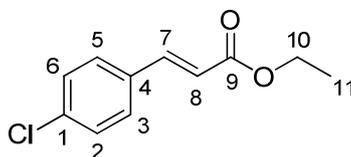
MS (EI, 70 eV) m/z [M+H]⁺ = 148

I.2. Préparation des cinnamates d'éthyle substitués

I.2.1. Exemple de la synthèse du 4-chlorocinnamate d'éthyle¹⁵¹

Dans un tétracol sec de 100 mL équipé d'une canne d'agitation mécanique, l'acide 4-chlorocinnamique (10 mmol, 1,83 g, 1 éq.), l'éthanol (40 mmol, 1,84 g, 4 éq.) et la 4-diméthylaminopyridine (1 mmol, 122 mg, 0,1 éq.) sont mis en solution dans le DMF (10 mL). La solution est refroidie à 0 °C puis le *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide (11 mmol, 2,13 g, 1,1 éq.) est introduit. La solution est agitée pendant 5 minutes à 0 °C puis 3 heures à température ambiante. Le précipité est filtré et le filtrat est lavé avec une solution d'acide chlorhydrique (1N) (2 x 20 mL) et une solution d'hydrogénocarbonate de sodium saturée (50 mL). La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et les solvants sont évaporés *in vacuo*. Le produit est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : éther de pétrole / éther diéthylique : 90/10). On obtient 1,68 g (80 %) de 4-chlorocinnamate d'éthyle sous la forme d'une huile incolore.

I.2.2. Données spectroscopiques

4-chlorocinnamate d'éthyle

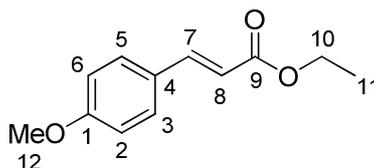
Eluant : éther de pétrole / éther diéthylique : 90/10.

Huile incolore.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.63 (d, J = 16.0 Hz, 1H, H7), 7.45 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H3+H5), 7.35 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H2+H6), 6.40 (d, J = 16.0 Hz, 1H, H8), 4.27 (q, J = 7.1 Hz, 2H, H10), 1.34 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H11).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 166.83 (C9), 143.22 (C7), 136.21 (C1), 133.05 (C4), 129.30 (C3+C5), 129.26 (C2+C6), 118.96 (C8), 60.73 (C10), 14.42 (C11).

MS (EI, 70 eV) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 210$

4-méthoxycinnamate d'éthyle

Eluant : éther de pétrole / éther diéthylique : 90/10.

Solide blanc.

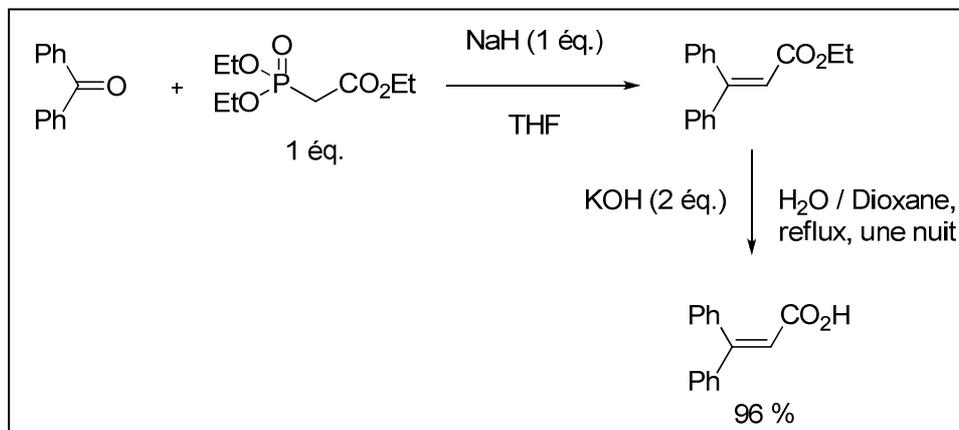
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.54 (d, J = 16.0 Hz, 1H, H7), 7.37 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H3+H5), 6.80 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H2+H6), 6.21 (d, J = 16.0 Hz, 1H, H8), 4.16 (q, J = 7.1 Hz, 2H, H10), 3.72 (s, 3H, H12), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H11).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 167.31 (C9), 161.48 (C1), 144.26 (C7), 129.73 (C3+C5), 127.38 (C4), 115.96 (C8), 114.44 (C2+C6), 60.32 (C10), 55.40 (C12), 14.42 (C11).

MS (EI, 70 eV) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 206$

I.3. Préparation des acides β -diarylacryliques

I.3.1. Préparation de l'acide β -diphénylacrylique⁹³

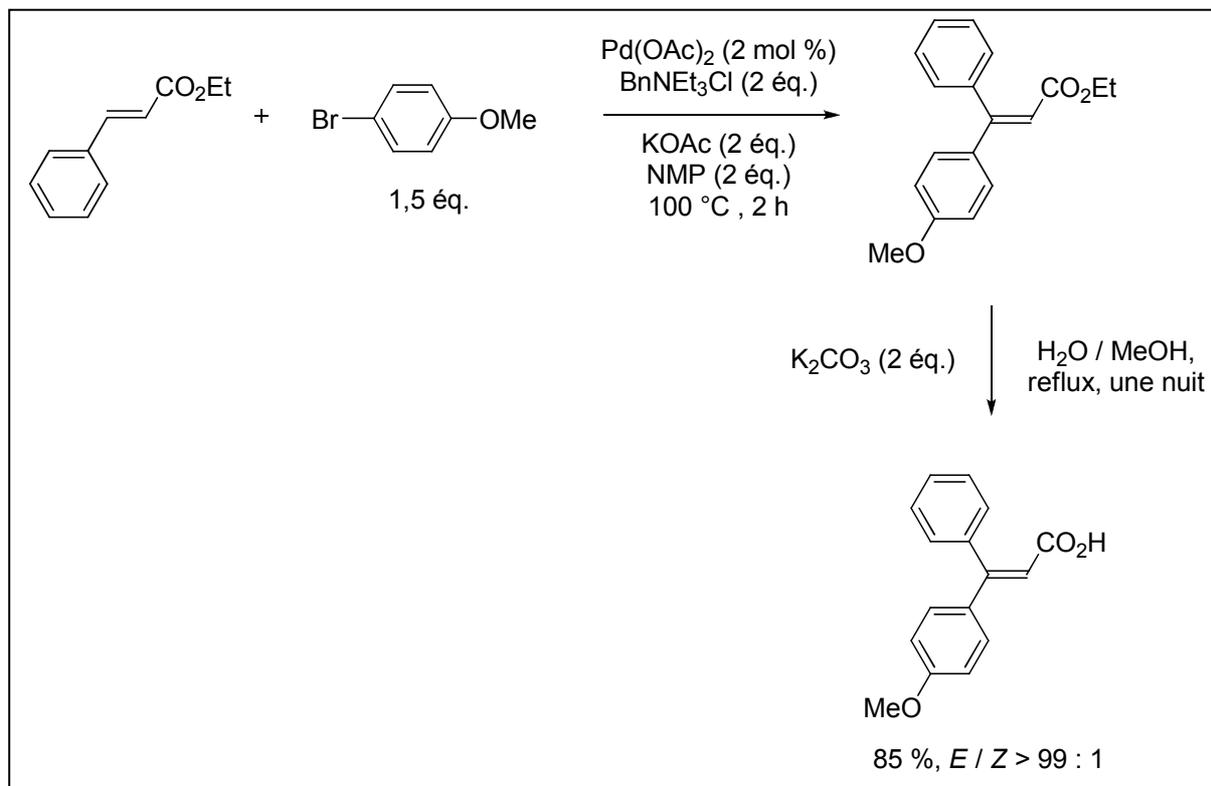


1^{ère} étape :

Dans un tétracol sec de 250 mL sous azote équipé d'une canne d'agitation mécanique, d'un réfrigérant et d'une ampoule d'addition isobare de 100 mL, l'hydrure de sodium à 57 % (100 mmol, 4,2 g, 1 éq.) est mis en solution dans 100 mL de THF. La solution est refroidie à 0 °C puis le phosphonoacétate de triéthyle (100 mmol, 22,42 g, 1 éq.) est ajouté au goutte à goutte. Une fois l'addition terminée, la solution est agitée à température ambiante pendant 30 minutes et la benzophénone (100 mmol, 18,22 g, 1 éq.) est ajoutée en une seule fois. La solution est ensuite chauffée au reflux du THF pendant une nuit. La solution est refroidie à température ambiante et 100 mL d'eau sont ajoutés. La phase organique est extraite avec de l'éther diéthylique (3 x 100 mL). Les phases organiques réunies sont lavées une fois avec 100 mL d'eau et une fois avec une solution saturée de chlorure de sodium (100 mL). La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et les solvants sont évaporés *in vacuo*.

2^{ème} étape :

Dans un ballon de 250 mL équipé d'un barreau aimanté et d'un réfrigérant, l'ester et l'hydroxyde de potassium (200 mmol, 13,2 g, 2 éq.) sont mis en solution dans un mélange de dioxane (25 mL) et d'eau (70 mL) et la solution est chauffée au reflux pendant une nuit. La solution est ensuite refroidie et la phase organique est extraite avec de l'éther diéthylique (50 mL) pour retirer la benzophénone qui n'a pas réagi. La phase aqueuse est acidifiée avec une solution concentrée d'acide chlorhydrique (12N) et le précipité formé est filtré puis lavé avec de l'eau (2 x 50 mL). Le solide est enfin séché sous vide (10^{-2} Torr, une nuit). On obtient 21,5 g (96 %) d'acide β -diphénylacrylique sous la forme d'un solide blanc.

I.3.2. Préparation des acides β -diarylacryliques dissymétriques1^{ère} étape :

Dans un tétracol sec de 100 mL sous azote équipé d'une canne d'agitation mécanique et d'un réfrigérant, le cinnamate d'éthyle (20 mmol, 3,52 g, 1 éq.), le 4-bromoanisole (30 mmol, 5,13 g, 1,5 éq.), l'acétate de palladium (0,4 mmol, 90 mg, 0,02 éq.), le chlorure de benzyltriéthylammonium (40 mmol, 9,1 g, 2 éq.) et l'acétate de potassium (40 mmol, 3,9 g, 2 éq.) sont mis en solution dans la NMP (40 mmol, 3,96 g, 2 éq.). La solution est ensuite agitée vigoureusement à $100\text{ }^\circ\text{C}$ pendant 2 heures. Une fois la réaction terminée, 20 mL d'acétate d'éthyle sont lentement ajoutés. La solution est refroidie à température ambiante puis hydrolysée avec 40 mL d'une solution d'acide chlorhydrique (1N). La phase organique est extraite avec de l'acétate d'éthyle (3 x 50 mL). Les phases organiques réunies sont lavées une fois avec 100 mL d'eau et une fois avec une solution saturée de chlorure de sodium (100 mL). La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et les solvants sont évaporés *in vacuo*.

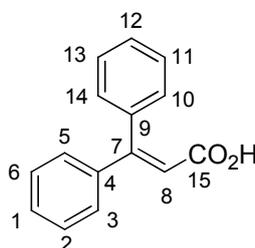
2^{ème} étape :

Dans un ballon de 100 mL équipé d'un barreau aimanté et d'un réfrigérant, l'ester et du carbonate de potassium (40 mmol, 5,53 g, 2 éq.) sont mis en solution dans un mélange de

d'eau (18 mL) et de méthanol (37 mL) et la solution est chauffée au reflux pendant une nuit. La solution est ensuite refroidie et la phase organique est extraite avec de l'éther diéthylique (2 x 50 mL). La phase aqueuse est acidifiée avec une solution concentrée d'acide chlorhydrique (12N) et le précipité formé est filtré puis lavé avec de l'eau (2 x 50 mL). Enfin, le solide est séché sous vide (10^{-2} Torr, une nuit). On obtient 4,32 g (85 %, *E* / *Z* > 99 : 1) de l'acide (*E*)-3-(4-méthoxyphényl)-3-phénylacrylique sous la forme d'un solide blanc.

I.3.3. Données spectroscopiques

Acide β -diphénylacrylique



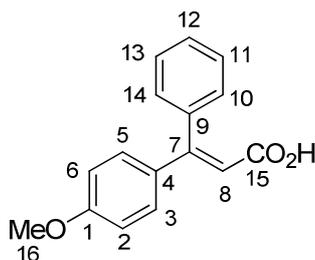
Solide blanc.

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ = 7.38 – 7.24 (m, 8H, H2+H3+H5+H6+H10+H11+H13+H14), 7.20 – 7.14 (m, 2H, H1+H12), 6.36 (s, 1H, H8).

^{13}C NMR (101 MHz, MeOD) δ = 169.62 (C15), 157.80 (C7), 142.38 (C4), 140.40 (C9), 130.43 (C1), 130.35 (C2+C6), 129.47 (C11+C13), 129.29 (C3+C5), 129.13 (C12), 128.91 (C10+C14), 118.69 (C8).

MS (EI, 70 eV) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 224$

Acide (*E*)-3-(4-méthoxyphényl)-3-phénylacrylique



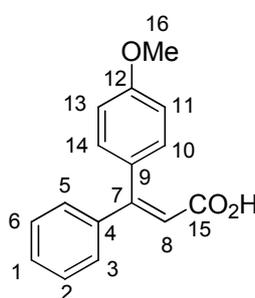
Solide blanc. *E* / *Z* > 99 : 1.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.39 – 7.34 (m, 3H, H11+H12+H13), 7.24 – 7.18 (m, 4H, H3+H5+H10+H14), 6.84 (d, J = 9.0 Hz, 2H, H2+H6), 6.27 (s, 1H, H8), 3.81 (s, 3H, H16).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 170.56 (C15), 161.20 (C1), 158.79 (C7), 138.79 (C9), 133.23 (C4), 130.18 (C3+C5), 129.35 (C11+C13), 128.48 (C12), 128.05 (C10+C14), 114.36 (C8), 113.95 (C2+C6), 55.51 (C16).

MS (EI, 70 eV) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 254$

Acide (Z)-3-(4-méthoxyphényl)-3-phénylacrylique



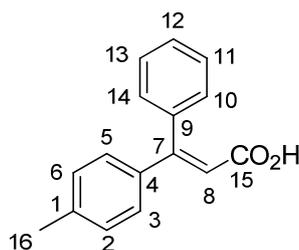
Solide blanc. $E/Z > 1 : 99$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.38 – 7.25 (m, 5H, H1+H2+H3+H5+H6), 7.16 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H10+H14), 6.88 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H11+H13), 6.23 (s, 1H, H8), 3.84 (s, 3H, H16).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 171.27 (C15), 160.13 (C12), 159.22 (C7), 141.66 (C4), 131.34 (C10+C14), 130.60 (C9), 129.82 (C1), 128.95 (C2+C6), 128.47 (C3+C5), 115.87 (C8), 113.44 (C11+C13), 55.36 (C16).

MS (EI, 70 eV) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 254$

Acide (E)-3-(4-méthylphényl)-3-phénylacrylique



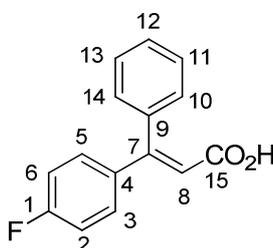
Solide blanc. $E/Z > 99 : 1$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.37 – 7.34 (m, 3H, H11+H12+H13), 7.21 – 7.10 (m, 6H, H2+H3+H5+H6), 6.30 (s, 1H, H8), 2.35 (s, 4H, H16).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 171.05 (C15), 159.19 (C7), 140.26 (C1), 138.69 (C9), 138.09 (C4), 129.37 (C2+C6), 129.27 (C11+C13), 128.62 (C10+C14), 128.50 (C12), 128.02 (C3+C5), 115.55 (C8), 21.41 (C16).

MS (EI, 70 eV) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 238$

Acide (*E*)-3-(4-fluorophényl)-3-phénylacrylique



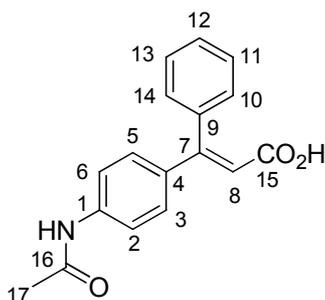
Solide blanc. *E* / *Z* > 99 : 1.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.40 – 7.35 (m, 3H, H11+H12+H13), 7.29 – 7.16 (m, 4H, H3+H5+H10+H14), 7.01 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H, H2+H6), 6.27 (s, 1H, H8) ppm.

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 170.63 (C15), 163.84 (d, $J = 252.5$ Hz, C1), 157.96 (C7), 138.35 (C9), 137.03 (d, $J = 3.0$ Hz, C4), 130.56 (d, $J = 8.1$ Hz, C3+C5), 129.32 (C11+C13), 128.75 (C12), 128.16 (C10+C14), 116.31 (C8), 115.60 (d, $J = 21.2$ Hz, C2+C6).

MS (EI, 70 eV) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 242$

Acide (*E*)-3-(4-acétamidophényl)-3-phénylacrylique



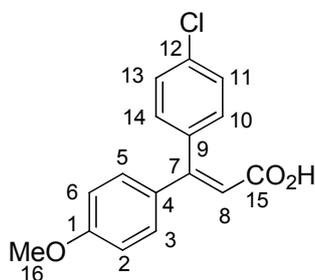
Solide orange. *E* / *Z* > 99 : 1.

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ = 7.54 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H2+H6), 7.38 – 7.36 (m, 3H, H11+H12+H13), 7.23 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H3+H5), 7.19 – 7.15 (m, 2H, H10+H14), 6.35 (s, 1H, H8), 2.12 (s, 3H, H17).

^{13}C NMR (101 MHz, MeOD) δ = 171.77 (C15), 169.71 (C16), 157.41 (C7), 141.23 (C9), 140.42 (C4), 137.63 (C1), 130.34 (C11+C13), 129.91 (C10+C14), 129.12 (C12), 128.94 (C3+C5), 120.59 (C2+C6), 117.54 (C8), 23.88 (C17).

MS (EI, 70 eV) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 281$

Acide (Z)-3-(4-chlorophényl)-3-(4-méthoxyphényl)acrylique

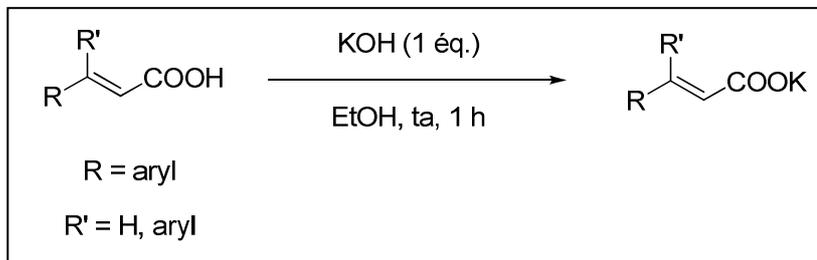


Solide blanc. $E/Z > 1 : 99$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H11+H13), 7.20 (d, J = 8.9 Hz, 2H, H3+H5), 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H10+H14), 6.85 (d, J = 8.9 Hz, 2H, H2+H6), 6.27 (s, 1H, H8), 3.82 (s, 3H, H16).

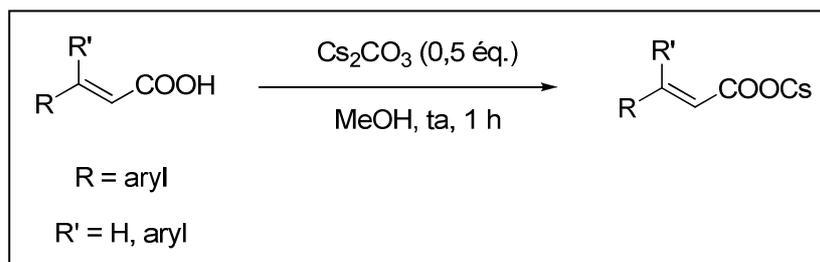
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 170.50 (C15), 161.35 (C1), 157.74 (C7), 137.21 (C9), 134.48 (C4), 132.75 (C12), 130.79 (C3+C5), 130.16 (C11+C13), 128.32 (C10+C14), 114.63 (C8), 114.05 (C2+C6), 55.53 (C16).

MS (EI, 70 eV) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 288$

I.4. Préparation des β -diarylacrylates métalliquesI.4.1. Préparation des β -diarylacrylates de potassium

Dans un t\u00e9tracol sec de 100 mL \u00e9quip\u00e9 d'une canne d'agitation m\u00e9canique, l'acide carboxylique (20 mmol, 1 \u00e9q.) est mis en solution dans l'\u00e9thanol (20 mL). Une solution d'hydroxyde de potassium (20 mmol, 1,12 g, 1 \u00e9q.) dans 20 mL d'\u00e9thanol est ensuite ajout\u00e9e au goutte \u00e0 goutte \u00e0 temp\u00e9rature ambiante. Une fois l'addition termin\u00e9e, la solution est agit\u00e9e pendant 1 heure. La formation d'un pr\u00e9cipit\u00e9 blanc est observ\u00e9e. Si aucun pr\u00e9cipit\u00e9 ne se forme, le solvant est \u00e9vapor\u00e9 *in vacuo*. Le pr\u00e9cipit\u00e9 est filtr\u00e9 puis lav\u00e9 avec de l'\u00e9thanol froid (2 x 50 mL) et de l'\u00e9ther di\u00e9thylique (2 x 50 mL). Le pr\u00e9cipit\u00e9 est enfin s\u00e9ch\u00e9 sous vide (10^{-2} Torr, une nuit).

Le pr\u00e9cipit\u00e9 obtenu est alors stockable sans pr\u00e9cautions particuli\u00e8res et utilisable directement.

I.4.2. Préparation des β -diarylacrylates de c\u00e9sium

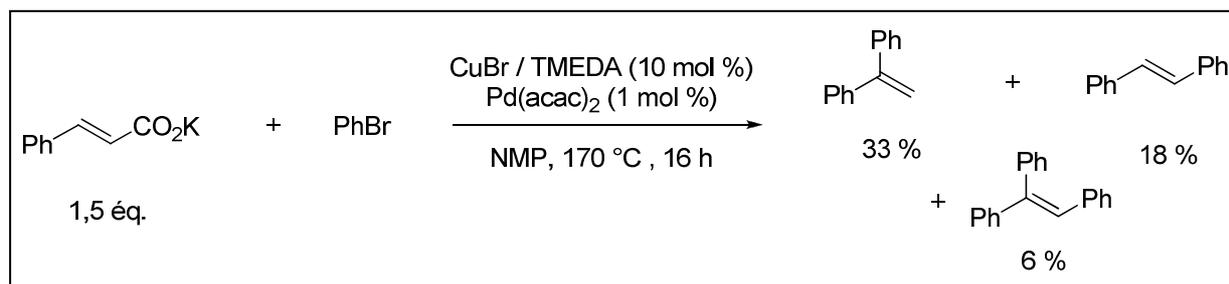
Dans un t\u00e9tracol sec de 100 mL \u00e9quip\u00e9 d'une canne d'agitation m\u00e9canique, l'acide carboxylique (20 mmol, 1 \u00e9q.) est mis en solution dans le m\u00e9thanol (200 mL). Le carbonate de c\u00e9sium (10 mmol, 3,26 g, 0,5 \u00e9q.) est introduit par petites portions \u00e0 temp\u00e9rature ambiante. Un l\u00e9ger d\u00e9gagement gazeux est observ\u00e9. Une fois l'addition termin\u00e9e, la solution est agit\u00e9e pendant 1 heure \u00e0 temp\u00e9rature ambiante puis le solvant est \u00e9vapor\u00e9 *in vacuo*. Le solide obtenu est broy\u00e9 et s\u00e9ch\u00e9 sous vide (10^{-2} Torr, une nuit).

Le pr\u00e9cipit\u00e9 obtenu est alors stockable sans pr\u00e9cautions particuli\u00e8res et utilisable directement.

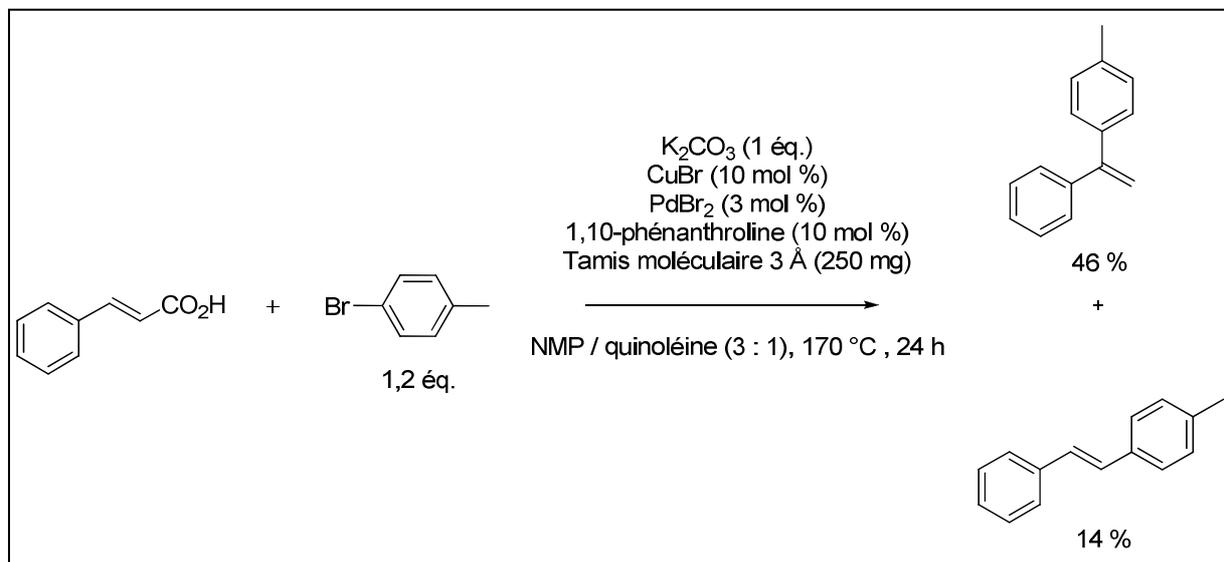
II. Mode opératoire général pour la réaction de couplage

II.1. Réaction de couplage avec les acides cinnamiques

II.1.1. Mode opératoire général pour la réaction de couplage avec les cinnamates de potassium : exemple du couplage entre le cinnamate de potassium et le bromobenzène

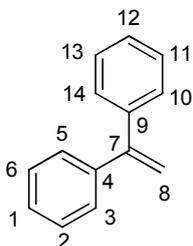


Dans un bicol sec de 25 mL sous azote équipé d'un barreau aimanté, d'un réfrigérant et d'un thermomètre, le cinnamate de potassium (3 mmol, 559 mg, 1,5 éq.), le bromure cuivreux (0,2 mmol, 29 mg, 0,1 éq.), la TMEDA (0,2 mmol, 24 mg, 0,1 éq.), l'acétylacétonate de palladium (0,02 mmol, 6 mg, 0,01 éq.) et le bromobenzène (2 mmol, 314 mg, 1 éq.) sont mis en solution dans la NMP (3 mL). La solution est ensuite chauffée à 170 °C pendant 16 heures. Après refroidissement de la solution à température ambiante, celle-ci est hydrolysée avec 20 mL d'une solution d'acide chlorhydrique (1N). La phase organique est extraite avec de l'acétate d'éthyle (3 x 50 mL) et les phases organiques réunies sont lavées une fois avec 50 mL d'eau et une fois avec une solution saturée de chlorure de sodium (50 mL). La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et les solvants sont évaporés *in vacuo*. Les produits obtenus sont ensuite purifiés par chromatographie sur colonne de silice (éluant : éther de pétrole / éther diéthylique : 99/1). On obtient 119 mg (33 %) de 1,1-diphényléthylène sous la forme d'une huile incolore, 65 mg (18 %) de (*E*)-1,2-diphényléthylène et 31 mg (6 %) de triphényléthylène sous la forme de solides blancs.

II.1.2. Mode opératoire de Goossen : exemple du couplage entre le cinnamate de potassium et le 4-bromotoluène²⁶

Dans un bicol sec de 25 mL équipé d'un barreau aimanté, d'un réfrigérant et d'un thermomètre, l'acide cinnamique (1 mmol, 148 mg, 1 éq.) et le carbonate de potassium (1 mmol, 138 mg, 1 éq.) sont mis en solution dans la NMP (1 mL). La solution est ensuite agitée à 120 °C pendant 30 minutes puis le solvant est évaporé *in vacuo* pour retirer l'eau. Le bromure cuivreux (0,1 mmol, 14,3 mg, 0,1 éq.), le bromure de palladium (0,03 mmol, 8 mg, 0,03 éq.), la 1,10-phénanthroline (0,1 mmol, 18 mg, 0,1 éq.), le 4-bromotoluène (1,2 mmol, 205 mg, 1,2 éq.) et du tamis moléculaire 3 Å broyé (250 mg) sont ajoutés ainsi que 1,5 mL de NMP et 0,5 mL de quinoléine. La solution est ensuite chauffée à 170 °C pendant 24 heures. Après refroidissement de la solution à température ambiante, celle-ci est hydrolysée avec 20 mL d'une solution d'acide chlorhydrique (1N). La phase organique est extraite avec de l'acétate d'éthyle (3 x 50 mL) et les phases organiques réunies sont lavées une fois avec 50 mL d'eau et une fois avec une solution saturée de chlorure de sodium (50 mL). La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et les solvants sont évaporés *in vacuo*. Les produits obtenus sont ensuite purifiés par chromatographie sur colonne de silice (éluant : éther de pétrole / éther diéthylique : 99/1). On obtient 89 mg (46 %) de 1-(4-méthylphényl)-1-phényléthylène sous la forme d'une huile incolore et 27 mg (14 %) de (*E*)-1-(4-méthylphényl)-2-phényléthylène sous la forme d'un solide blanc.

II.1.3. Données spectroscopiques

1,1-diphényléthylène

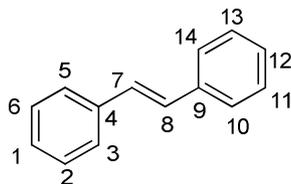
Eluant : éther de pétrole / éther diéthylique : 99/1.

Huile incolore.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.39 – 7.34 (m, 10H, H1+H2+H3+H5+H6+H10+H11+H12+H13+H14), 5.50 (s, 2H, H8).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 150.21 (C7), 141.64 (C4+C9), 128.41 (C2+C6+C11+C13), 128.30 (C3+C5+C10+C14) 127.84 (C1+C12), 114.42 (C8).

MS (EI, 70 eV) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 180$

(E)-1,2-diphényléthylène

Eluant : éther de pétrole / éther diéthylique : 99/1.

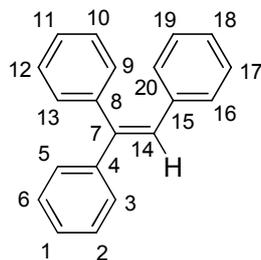
Solide blanc.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.53 – 7.51 (m, 4H, H3+H5+H10+H14), 7.36 (t, $J = 7.5$ Hz, 4H, H2+H6+H11+H13), 7.28 – 7.24 (m, 2H, H1+H12), 7.11 (s, 2H, H7+H8).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 137.45 (C4+C9), 128.82 (C2+C6+C7+C8+C11+C13), 127.76 (C1+C12), 126.65 (C3+C5+C10+C14).

MS (EI, 70 eV) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 180$

Triphényléthylène



Eluant : éther de pétrole / éther diéthylique : 99/1.

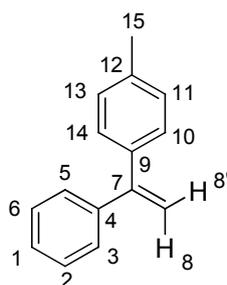
Solide blanc.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.33 – 7.26 (m, 8H, H₂+H₃+H₅+H₆+H₉+H₁₀+H₁₂+H₁₃), 7.21 – 7.19 (m, 2H, H₁+H₁₁), 7.12 – 7.09 (m, 3H, H₁₇+H₁₈+H₁₉), 7.02 (d, J = 7.5, 2H, H₁₆+H₂₀), 6.96 (s, 1H, H₁₄).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 143.58 (C₄), 142.74 (C₈), 140.51 (C₁₅), 137.53 (C₇), 130.53 (C₂+C₆), 129.69 (C₁₇+C₁₉), 128.77 (C₁₀+C₁₂), 128.34 (C₃+C₅), 128.31 (C₁), 128.10 (C₁₆+C₂₀), 127.75 (C₉+C₁₃), 127.64 (C₁₈), 127.54 (C₁₁), 126.88 (C₁₄).

MS (EI, 70 eV) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 256$

1-(4-méthylphényl)-1-phényléthylène



Eluant : éther de pétrole / éther diéthylique : 99/1.

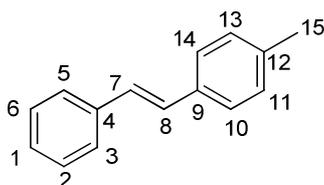
Huile incolore.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35 – 7.32 (m, 5H, H₁+H₂+H₃+H₅+H₆), 7.24 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H₁₀+H₁₄), 7.15 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H₁₁+H₁₃), 5.44 (d, J = 1.3 Hz, 1H, H₈), 5.41 (d, J = 1.3 Hz, 1H, H_{8'}), 2.38 (s, 3H, H₁₅).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 150.06 (C7), 141.85 (C4), 138.76 (C9), 137.66 (C12), 129.00 (C10+C14), 128.44 (C11+C13), 128.30 (C2+C6), 128.26 (C3+C5), 127.77 (C1), 113.77 (C8), 21.31 (C15).

MS (EI, 70 eV) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 194$

(E)-1-(4-méthylphényl)-2-phényléthylène



Eluant : éther de pétrole / éther diéthylique : 99/1.

Solide blanc.

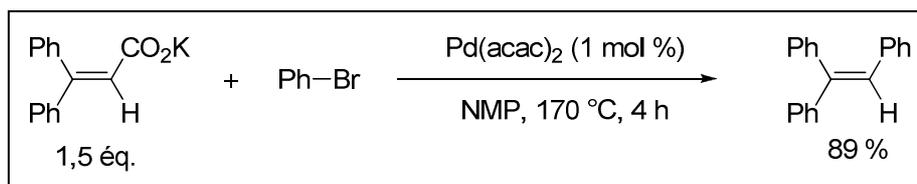
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.49 – 7.47 (m, 2H, H3+H5), 7.41 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H10+H14), 7.35 – 7.33 (m, 2H, H3+H5), 7.24 (m, 1H, H1), 7.16 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H11+H13), 7.08 (d, J = 16.1 Hz, 1H, H8), 7.06 (d, J = 16.1 Hz, 1H, H7), 2.36 (s, 3H, H15).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 137.55 (C12), 137.51 (C4), 134.59 (C9), 129.39 (C11+C13), 128.65 (C2+C6+C8), 127.73 (C7), 127.40 (C1), 126.43 (C10+C14), 126.40 (C3+C5), 21.24 (C15).

MS (EI, 70 eV) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 194$

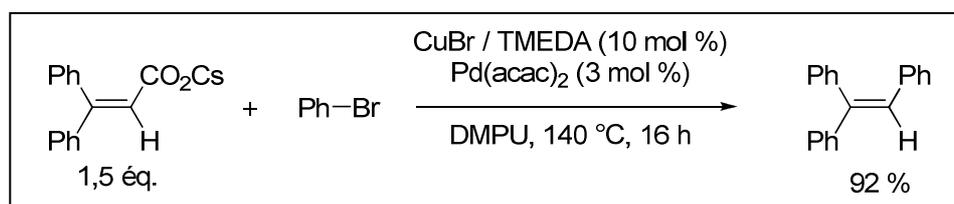
II.2. Réaction de couplage avec l'acide β -diphénylacrylique

II.2.1. Mode opératoire général pour la réaction de couplage avec le carboxylate de potassium : exemple du couplage entre le β -diphénylacrylate de potassium et le bromobenzène



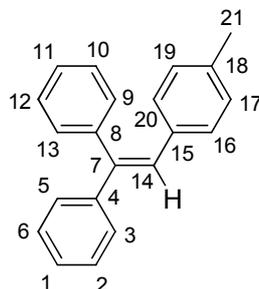
Dans un bicol sec de 25 mL sous azote équipé d'un barreau aimanté, d'un réfrigérant et d'un thermomètre, le 3,3-diarylacrylate de potassium (3 mmol, 787 mg, 1,5 éq.), l'acétylacétonate de palladium (0,02 mmol, 6 mg, 0,01 éq.) et le bromobenzène (2 mmol, 314 mg, 1 éq.) sont mis en solution dans la NMP (3 mL). La solution est ensuite chauffée à 170 °C pendant 4 heures. Après refroidissement de la solution à température ambiante, celle-ci est hydrolysée avec 20 mL d'une solution d'acide chlorhydrique (1N). La phase organique est extraite avec de l'acétate d'éthyle (3 x 50 mL) et les phases organiques réunies sont lavées une fois avec 50 mL d'eau et une fois avec une solution saturée de chlorure de sodium (50 mL). La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et les solvants sont évaporés *in vacuo*. Le produit est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : éther de pétrole / éther diéthylique : 99/1). On obtient 456 mg (89 %) de triphényléthylène sous la forme d'un solide blanc.

II.2.2. Mode opératoire général pour la réaction de couplage avec le carboxylate de césium : exemple du couplage entre le 3,3-diphénylacrylate de césium et le bromobenzène



Dans un bicol sec de 25 mL sous azote équipé d'un barreau aimanté, d'un réfrigérant et d'un thermomètre, le 3,3-diarylacrylate de césium (3 mmol, 1,068 g, 1,5 éq.), le bromure cuivreux (0,2 mmol, 29 mg, 0,1 éq.), la TMEDA (0,2 mmol, 24 mg, 0,1 éq.), l'acétylacétonate de palladium (0,06 mmol, 18 mg, 0,03 éq.) et le bromobenzène (2 mmol, 398 mg, 1 éq.) sont mis en solution dans la DMPU (3 mL). La solution est ensuite chauffée à 140 °C pendant 16 heures. Après refroidissement de la solution à température ambiante, celle-ci est hydrolysée avec 20 mL d'une solution d'acide chlorhydrique (1N). La phase organique est extraite avec de l'acétate d'éthyle (3 x 50 mL) et les phases organiques réunies sont lavées une fois avec 50 mL d'eau et une fois avec une solution saturée de chlorure de sodium (50 mL). La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et les solvants sont évaporés *in vacuo*. Le produit est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : éther de pétrole / éther diéthylique : 99/1). On obtient 471 mg (92 %) de triphényléthylène sous la forme d'un solide blanc.

II.2.3. Données spectroscopiques

1,1-diphényl-2-(4-méthylphényl)éthylène

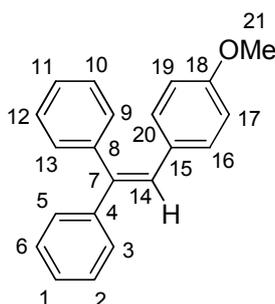
Eluant : éther de pétrole / éther diéthylique : 99/1.

Solide blanc.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.33 – 7.26 (m, 8H, H2+H3+H5+H6+H9+H10+H12+H13), 7.22 – 7.19 (m, 2H, H1+H11), 6.94 – 6.92 (m, 5H, H14+H16+H17+H19+H20), 2.25 (s, 3H, H21).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 143.66 (C4), 141.79 (C8), 140.71 (C18), 136.71 (C7), 134.63 (C15), 130.51 (C17+C19), 129.59 (C2+C6), 128.84 (C10+C12), 128.78 (C16+C20), 128.31 (C3+C5), 128.23 (C1), 127.64 (C9+C13), 127.47 (C11), 127.44 (C14), 21.31 (C21).

MS (EI, 70 eV) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 270$

1,1-diphényl-2-(4-méthoxyphényl)éthylène

Eluant : éther de pétrole / éther diéthylique : 98/2.

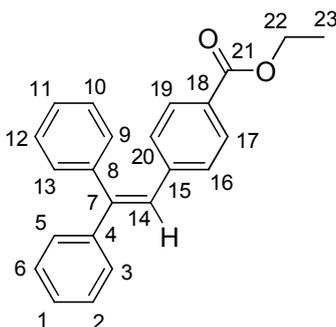
Solide blanc.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.31 – 7.26 (m, 8H, H2+H3+H5+H6+H9+H10+H12+H13), 7.19 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 2H, H1+H11), 6.93 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H16+H20), 6.89 (s, 1H, H14), 6.64 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H17+H19), 3.70 (s, 3H, H21).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 158.52 (C18), 143.73 (C4), 140.79 (C8), 140.73 (C7), 130.93 (C16+C20), 130.55 (C2+C6), 130.20 (C15), 128.84 (C10+C12), 128.30 (C3+C5), 127.80 (C1), 127.53 (C9+C13), 127.41 (C11), 127.33 (C14), 113.56 (C17+C19), 55.27 (C21).

MS (EI, 70 eV) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 286$

4-(2,2-diphénylvinyl)benzoate d'éthyle



Eluant : éther de pétrole / éther diéthylique : 95/5.

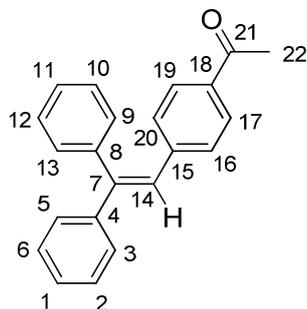
Huile jaune.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H17+H19), 7.34 – 7.31 (m, 8H, H2+H3+H5+H6+H9+H10+H12+H13), 7.19 – 7.17 (m, 2H, H1+H11), 7.07 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H16+H20), 6.98 (s, 1H, H14), 4.32 (q, J = 7.1 Hz, 2H, H22), 1.35 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H23).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 166.56 (C21), 145.08 (C15), 143.09 (C4), 142.17 (C8), 140.00 (C7), 130.43 (C17+C19), 129.50 (C16+C20), 129.35 (C2+C6), 128.89 (C10+C12), 128.49 (C18), 128.42 (C3+C5), 128.10 (C1), 127.92 (C11), 127.89 (C9+C13), 127.27 (C14), 60.95 (C22), 14.46 (C23).

MS (EI, 70 eV) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 328$

1,1-diphényl-2-(4-acétylphényl)éthylène



Eluant : gradient éther de pétrole / éther diéthylique : 99/1 jusque 95/5.

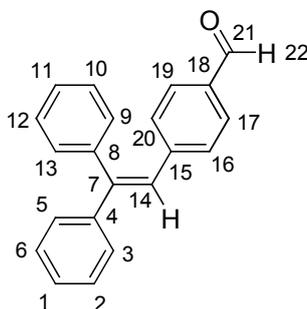
Solide jaune.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.71 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H17+H19), 7.34 – 7.30 (m, 8H, H2+H3+H5+H6+H9+H10+H12+H13), 7.19 – 7.17 (m, 2H, H1+H11), 7.09 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H16+H20), 6.98 (s, 1H, H14), 2.51 (s, 3H, H22).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 197.53 (C21), 145.49 (C15), 143.09 (C4), 142.54 (C8), 140.08 (C7), 135.38 (C18), 130.44 (C16+C20), 129.73 (C17+C19), 128.94 (C2+C6), 128.47 (C10+C12), 128.23 (C3+C5), 128.18 (C1), 128.00 (C11), 127.92 (C9+C13), 127.15 (C14), 26.55 (C22).

MS (EI, 70 eV) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 298$

1,1-diphényl-2-(4-formylphényl)éthylène



Eluant : gradient éther de pétrole / éther diéthylique : 99/1 jusque 95/5.

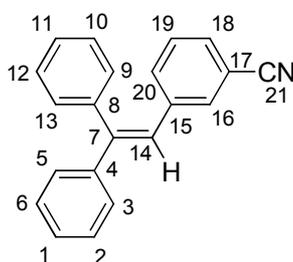
Huile jaune.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 9.89 (s, 1H, H22), 7.64 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H17+H19), 7.35 – 7.33 (m, 8H, H2+H3+H5+H6+H9+H10+H12+H13), 7.18 – 7.17 (m, 4H, H1+H11+H16+H20), 7.00 (s, 1H, H14).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 191.75 (C21), 145.96 (C15), 143.86 (C4), 142.77 (C8), 139.69 (C7), 134.38 (C18), 130.28 (C17+C19), 130.01 (C16+C20), 129.48 (C2+C6), 128.85 (C10+C12), 128.37 (C3+C5), 128.23 (C1), 128.02 (C11), 127.85 (C9+C13), 126.87 (C14).

MS (EI, 70 eV) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 284$

1,1-diphényl-2-(3-cyanophényl)éthylène



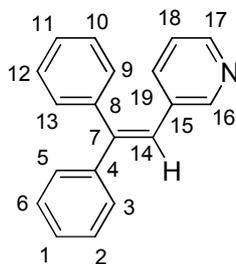
Eluant : éther de pétrole / éther diéthylique : 95/5.

Solide blanc.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.35 – 7.31 (m, 9H, H2+H3+H5+H6+H9+H10+H12+H13+H20), 7.27 (s, 1H, H16), 7.21 – 7.19 (m, 2H, H1+H11), 7.16 – 7.14 (m, 2H, H18+H19), 6.91 (s, 1H, H14).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 145.71 (C4), 142.69 (C8), 139.52 (C7), 138.99 (C15), 133.71 (C20), 133.11 (C18), 130.29 (C2+C6), 130.11 (C16), 129.08 (C10+C12), 128.86 (C19), 128.52 (C3+C5), 128.33 (C1), 128.26 (C11), 127.85 (C9+C13), 125.64 (C14), 118.83 (C21), 112.50 (C17).

MS (EI, 70 eV) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 281$

1,1-diphényl-2-(3-pyridyl)éthylène

Eluant : éther de pétrole / éther diéthylique / triéthylamine : 94/5/1.

Huile orange.

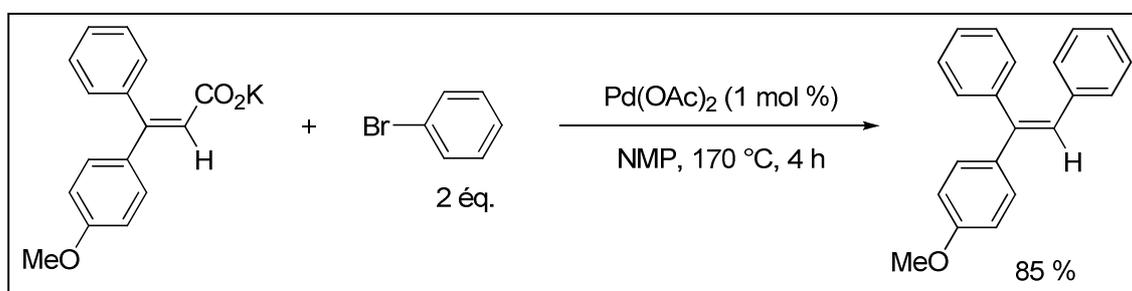
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.36 (d, J = 2.2 Hz, 1H, H16), 8.32 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H, H17), 7.36 – 7.33 (m, 8H, H2+H3+H5+H6+H9+H10+H12+H13), 7.20 – 7.17 (m, 3H, H1+H11+H19), 7.01 (dd, J = 8.0, 4.8 Hz, 1H, H18), 6.93 (s, 1H, H14).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 151.06 (C17), 147.56 (C16), 145.27 (C7), 142.76 (C4), 139.69 (C8), 135.98 (C19), 133.43 (C15), 130.27 (C2+C6), 129.07 (C10+C12), 128.46 (C3+C5), 128.17 (C1), 128.06 (C11), 127.74 (C9+C13), 124.21 (C14), 122.93 (C18).

MS (EI, 70 eV) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 257$

II.3. Réaction de couplage avec les acides β -diarylacryliques dissubstitués

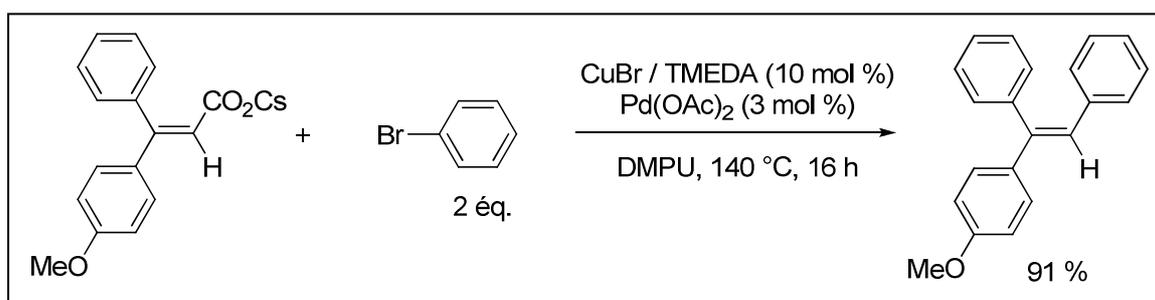
II.3.1. Mode opératoire général pour la réaction de couplage avec le carboxylate de potassium : exemple du couplage entre le (*E*)-3-(4-méthoxyphényl)-3-phénylacrylate de potassium et le bromobenzène



Dans un bicol sec de 25 mL sous azote équipé d'un barreau aimanté, d'un réfrigérant et d'un thermomètre, le (*E*)-3-(4-méthoxyphényl)-3-phénylacrylate de potassium (1 mmol, 292 mg, 1 éq.), l'acétate de palladium (0,01 mmol, 2,2 mg, 0,01 éq.) et le bromobenzène (2

mmol, 314 mg, 2 éq.) sont mis en solution dans la NMP (3 mL). La solution est ensuite chauffée à 170 °C pendant 4 heures. Après refroidissement de la solution à température ambiante, celle-ci est hydrolysée avec 20 mL d'une solution d'acide chlorhydrique (1N). La phase organique est extraite avec de l'acétate d'éthyle (3 x 50 mL) et les phases organiques réunies sont lavées une fois avec 50 mL d'eau et une fois avec une solution saturée de chlorure de sodium (50 mL). La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et les solvants sont évaporés *in vacuo*. Le produit est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : éther de pétrole / éther diéthylique : 98/2). On obtient 243 mg (85 %) de (*E*)-1-(4-méthoxyphényl)-1,2-diphényléthylène sous la forme d'un solide blanc.

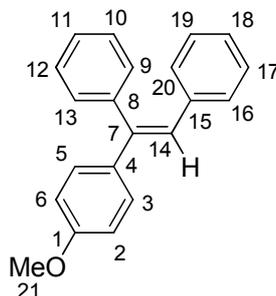
II.3.2. Mode opératoire général pour la réaction de couplage avec le carboxylate de césium : exemple du couplage entre le (*E*)-3-(4-méthoxyphényl)-3-phénylacrylate de césium et le bromobenzène



Dans un bicol sec de 25 mL sous azote équipé d'un barreau aimanté, d'un réfrigérant et d'un thermomètre, le (*E*)-3-(4-méthoxyphényl)-3-phénylacrylate de césium (1 mmol, 386 mg, 1 éq.), le bromure cuivreux (0,1 mmol, 15 mg, 0,1 éq.), la TMEDA (0,1 mmol, 12 mg, 0,1 éq.), l'acétate de palladium (0,03 mmol, 6,6 mg, 0,03 éq.) et le bromobenzène (2 mmol, 398 mg, 2 éq.) sont mis en solution dans la DMPU (3 mL). La solution est ensuite chauffée à 140 °C pendant 16 heures. Après refroidissement de la solution à température ambiante, celle-ci est hydrolysée avec 20 mL d'une solution d'acide chlorhydrique (1N). La phase organique est extraite avec de l'acétate d'éthyle (3 x 50 mL) et les phases organiques réunies sont lavées une fois avec 50 mL d'eau et une fois avec une solution saturée de chlorure de sodium (50 mL). La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et les solvants sont évaporés *in vacuo*. Le produit est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : éther de pétrole / éther diéthylique : 98/2). On obtient 286 mg (91 %) de (*E*)-1-(4-méthoxyphényl)-1,2-diphényléthylène sous la forme d'un solide blanc.

II.3.3. Données spectroscopiques

(E)-1-(4-méthoxyphényl)-1,2-diphényléthylène



Eluant : éther de pétrole / éther diéthylique : 98/2.

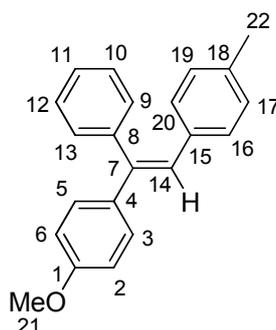
Solide blanc. *E* / *Z* = 96 : 4.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.31 – 7.29 (m, 3H, H10+H11+H12), 7.24 (d, J = 8.9 Hz, 2H, H3+H5), 7.20 – 7.18 (m, 2H, H9+H13), 7.12 – 7.05 (m, 3H, H17+H18+H19), 7.02 – 6.97 (m, 2H, H16+H20), 6.88 (s, 1H, H14), 6.83 (d, J = 8.9 Hz, 2H, H2+H6), 3.79 (s, 3H, H21).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 159.52 (C1), 142.37 (C8), 140.80 (C15), 137.84 (C7), 136.29 (C4), 130.57 (C3+C5), 129.60 (C10+C12), 128.92 (C17+C19), 128.73 (C9+C13), 128.07 (C16+C20), 127.48 (C11), 126.74 (C18), 126.61 (C14), 113.85 (C2+C6), 55.47 (C21).

MS (EI, 70 eV) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 286$

(E)-1-(4-méthoxyphényl)-1-phényl-2-(4-méthylphényl)éthylène



Eluant : éther de pétrole / éther diéthylique : 98/2.

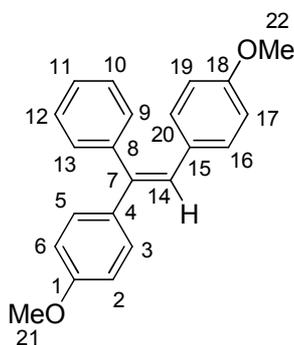
Solide blanc. *E* / *Z* = 96 : 4.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.32 – 7.28 (m, 3H, H10+H11+H12), 7.25 – 7.22 (m, 2H, H3+H5), 7.21 – 7.19 (m, 2H, H9+H13), 6.90 – 6.82 (m, 7H, H2+H6+H14+H16+H17+H19+H20), 3.80 (s, 3H, H21), 2.24 (s, 3H, H22).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 159.40 (C1), 141.48 (C8), 141.02 (C15), 136.45 (C7), 136.40 (C4), 134.98 (C18), 130.57 (C3+C5), 129.51 (C10+C12), 128.83 (C16+C17+C19+C20), 128.75 (C9+C13), 127.39 (C11), 126.70 (C14), 113.83 (C2+C6), 55.48 (C21), 21.24 (C22).

MS (EI, 70 eV) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 300$

(E)-1,2-(4-méthoxyphényl)-1-phényléthylène



Eluant : éther de pétrole / éther diéthylique : 98/2.

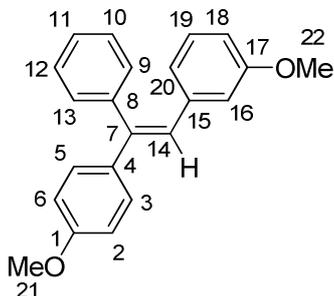
Solide blanc. $E/Z = 95 : 5$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.34 – 7.28 (m, 3H, H10+H11+H12), 7.24 – 7.19 (m, 4H, H3+H5+H9+H13), 6.92 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, H16+H20), 6.83 – 6.81 (m, 3H, H2+H6+H14), 6.64 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, H17+H19), 3.79 (s, 3H, H21), 3.72 (s, 3H, H22).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 159.30 (C1), 158.46 (C18), 141.08 (C8), 140.44 (C7), 136.50 (C4), 130.80 (C16+C20), 130.60 (C3+C5), 130.56 (C15), 128.80 (C10+C12), 128.70 (C9+C13), 127.35 (C11), 126.25 (C14), 113.82 (C2+C6), 113.63 (C17+C19), 55.46 (C21), 55.29 (C22).

MS (EI, 70 eV) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 316$

(E)-1-(4-méthoxyphényl)-1-phényl-2-(3-méthoxyphényl)éthylène



Eluant : éther de pétrole / éther diéthylique : 98/2.

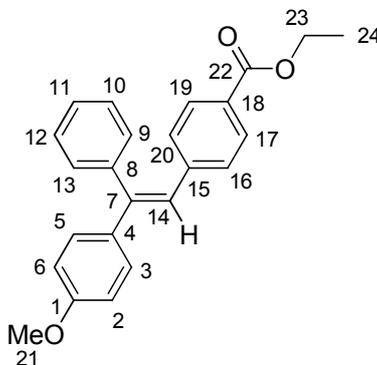
Solide blanc. *E* / *Z* = 99 : 1.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.33 – 7.29 (m, 3H, H10+H11+H12), 7.25 (d, J = 9.0 Hz, 2H, H3+H5), 7.22 – 7.20 (m, 2H, H9+H13), 7.04 (t, J = 7.9 Hz, 1H, H19), 6.88 (s, 1H, H14), 6.84 (d, J = 9.0 Hz, 2H, H2+H6), 6.67 – 6.62 (m, 2H, H18+H20), 6.51 – 6.48 (m, 1H, H16), 3.80 (s, 3H, H21), 3.50 (s, 3H, H22) ppm.

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 159.56 (C1), 159.33 (C17), 142.54 (C8), 140.92 (C7), 139.09 (C15), 136.11 (C4), 130.55 (C3+C5), 129.02 (C19), 128.88 (C10+C12), 128.81 (C9+C13), 127.51 (C11), 126.58 (C14), 122.62 (C20), 113.95 (C18), 113.87 (C2+C6), 113.48 (C16), 55.49 (C21), 54.97 (C22) ppm.

MS (EI, 70 eV) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 316$

(E)-4-[(2-méthoxyphényl)-2-phénylviny]benzoate d'éthyle



Eluant : gradient éther de pétrole / éther diéthylique : 98/2 jusque 95/5.

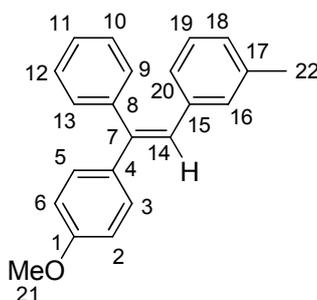
Huile jaune. *E* / *Z* = 99 : 1.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H17+H19), 7.33 – 7.31 (m, 3H, H10+H11+H12), 7.26 (d, J = 8.9 Hz, 2H, H3+H5), 7.18 – 7.16 (m, 2H, H9+H13), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H16+H20), 6.91 (s, 1H, H14), 6.85 (d, J = 8.9 Hz, 2H, H2+H6), 4.32 (q, J = 7.1 Hz, 2H, H23), 3.81 (s, 3H, H21), 1.34 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H24).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 166.60 (C22), 159.88 (C1), 144.74 (C15), 142.49 (C8), 140.31 (C7), 135.76 (C4), 130.46 (C17+C19), 129.39 (C3+C5), 129.36 (C16+C20), 129.12 (C10+C12), 128.88 (C9+C13), 128.35 (C18), 127.88 (C11), 125.66 (C14), 113.93 (C2+C6), 60.88 (C23), 55.50 (C21), 14.47 (C24).

MS (EI, 70 eV) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 358$

(*E*)-1-(4-méthoxyphényl)-1-phényl-2-(3-méthylphényl)éthylène



Eluant : éther de pétrole / éther diéthylique : 98/2.

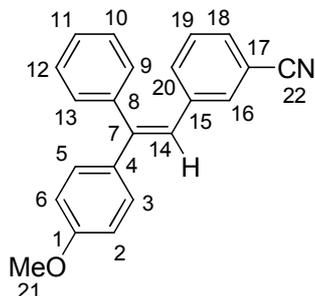
Solide blanc. *E* / *Z* = 99 : 1.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.32 (dd, J = 5.2, 2.0 Hz, 3H, H10+H11+H12), 7.27 – 7.24 (m, 2H, H3+H5), 7.21 – 7.19 (m, 2H, H9+H13), 6.99 (t, J = 7.6 Hz, 1H, H19), 6.90 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H20), 6.86 – 6.83 (m, 4H, H2+H6+H14+H16), 6.77 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H18), 3.81 (s, 3H, H21), 2.17 (s, 3H, H22).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 159.31 (C1), 142.03 (C8), 140.80 (C15), 137.60 (C7), 137.50 (C17), 136.22 (C4), 130.53 (C19), 130.48 (C3+C5), 128.86 (C10+C12), 128.69 (C9+C13), 127.90 (C18), 127.43 (C11), 127.38 (C16), 126.74 (C20), 126.51 (C14), 113.70 (C2+C6), 55.45 (C21), 21.49 (C22).

MS (EI, 70 eV) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 300$

(E)-3-[2-(4-méthoxyphényl)-2-phénylviny1]benzonitrile



Eluant : gradient éther de pétrole / éther diéthylique : 98/2 jusque 95/5.

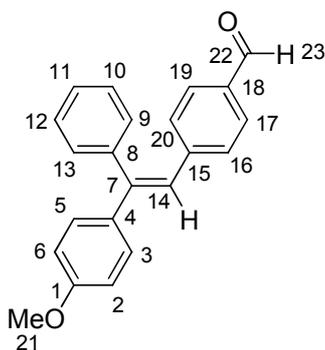
Solide jaune. *E* / *Z* = 97 : 3.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.36 – 7.34 (m, 4H, H10+H11+H12+H20), 7.27 – 7.24 (m, 3H, H3+H5+H16), 7.19 – 7.18 (m, 2H, H9+H13), 7.17 – 7.14 (m, 2H, H18+H19), 6.86 (d, J = 8.9 Hz, 2H, H2+H6), 6.83 (s, 1H, H14), 3.83 (s, 3H, H21).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 159.87 (C1), 145.03 (C8), 139.59 (C7), 139.07 (C15), 135.15 (C4), 133.63 (C20), 132.97 (C18), 130.25 (C3+C5), 129.80 (C16), 129.06 (C10+C12), 129.04 (C9+C13), 128.80 (C19), 128.18 (C11), 123.89 (C14), 118.99 (C22), 113.86 (C2+C6), 112.22 (C17), 55.49 (C21).

MS (EI, 70 eV) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 311$

(E)-1-(4-méthoxyphényl)-1-phényl-2-(4-formylphényl)éthylène



Eluant : éther de pétrole / éther diéthylique : 95/5.

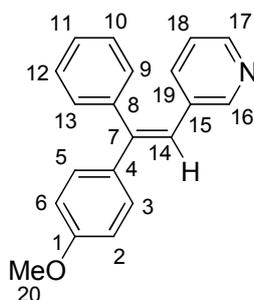
Solide jaune. *E* / *Z* = 94 : 6.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 9.88 (s, 1H, H23), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H17+H19), 7.36 – 7.33 (m, 3H, H10+H11+H12), 7.28 (d, J = 8.9 Hz, 2H, H3+H5), 7.20 – 7.17 (m, 2H, H9+H13), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H16+H20), 6.93 (s, 1H, H14), 6.87 (d, J = 8.9 Hz, 2H, H2+H6), 3.83 (s, 3H, H21).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 191.86 (C22), 159.90 (C1), 145.66 (C15), 144.25 (C8), 140.00 (C7), 135.42 (C18), 134.25 (C4), 130.38 (C3+C5), 129.98 (C17+C19), 129.58 (C10+C12), 129.20 (C16+C20), 128.94 (C9+C13), 128.08 (C11), 125.28 (C14), 113.85 (C2+C6), 55.49 (C21).

MS (EI, 70 eV) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 314$

(E)-1-(4-méthoxyphényl)-1-phényl-2-(3-pyridyl)éthylène



Eluant : éther de pétrole / éther diéthylique / triéthylamine : 94/5/1.

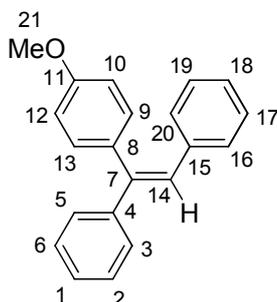
Huile orange. $E/Z = 98 : 2$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.34 (d, J = 2.2 Hz, 1H, H16), 8.30 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H, H17), 7.35 – 7.33 (m, 3H, H10+H11+H12), 7.23 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H3+H5), 7.19 – 7.17 (m, 2H, H9+H13), 7.15 – 7.13 (m, 3H, H2+H6+H19), 6.99 (dd, J = 8.0, 4.8 Hz, 1H, H18), 6.90 (s, 1H, H14), 2.36 (s, 3H, H20).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 151.12 (C17), 147.49 (C16), 145.08 (C7), 139.95 (C8), 139.85 (C1), 138.10 (C4), 135.81 (C19), 133.48 (C15), 130.24 (C3+C5), 129.15 (C2+C6), 129.00 (C10+C12), 127.95 (C11), 127.61 (C9+C13), 123.39 (C14), 122.85 (C18), 21.30 (C20).

MS (EI, 70 eV) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 287$

(Z)-1-(4-méthoxyphényl)-1,2-diphényléthylène



Eluant : éther de pétrole / éther diéthylique : 99/1.

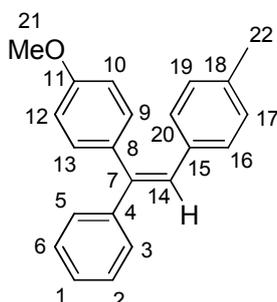
Solide blanc. *E* / *Z* = 2 : 98.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.34 – 7.27 (m, 5H, H1+H2+H3+H5+H6), 7.16 – 7.10 (m, 5H, H9+H13+H17+H18+H19), 7.07 – 7.05 (m, 2H, H16+H20), 6.90 (s, 1H, H14), 6.85 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H10+H12), 3.83 (s, 3H, H21).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 159.12 (C11), 144.00 (C4), 142.42 (C15), 137.83 (C7), 132.70 (C8), 131.78 (C9+C13), 129.66 (C2+C6), 128.30 (C17+C19), 128.12 (C3+C5), 127.97 (C1), 127.87 (C16+C20), 127.61 (C18), 126.75 (C14), 114.16 (C10+C12), 55.35 (C21).

MS (EI, 70 eV) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 286$

(Z)-1-(4-méthoxyphényl)-1-phényl-2-(4-méthylphényl)éthylène



Eluant : éther de pétrole / éther diéthylique : 99/1.

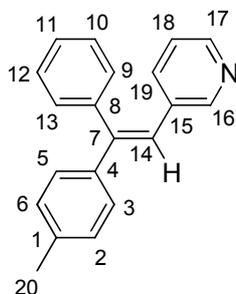
Solide blanc. *E* / *Z* = 2 : 98.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.26 – 7.20 (m, 5H, H1+H2+H3+H5+H6), 7.05 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H9+H13), 6.88 (m, 4H, H16+H17+H19+H20), 6.81 – 6.78 (m, 3H, H10+H12+H14), 3.77 (s, 3H, H21), 2.20 (s, 3H, H22).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 159.01 (C11), 144.08 (C4), 141.47 (C18), 136.57 (C7), 134.90 (C15), 132.89 (C8), 131.73 (C9+C13), 129.55 (C2+C6), 128.87 (C17+C19), 128.27 (C3+C5), 127.93 (C1), 127.76 (C16+C20), 127.45 (C14), 114.15 (C10+C12), 55.35 (C21), 21.33 (C22).

MS (EI, 70 eV) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 300$

(E)-1-(4-méthylphényl)-1-phényl-2-(3-pyridyl)éthylène



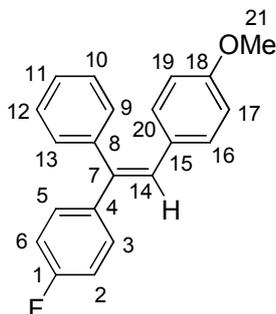
Eluant : éther de pétrole / éther diéthylique / triéthylamine : 94/5/1.

Huile jaune. $E/Z = 97 : 3$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.34 (d, J = 2.2 Hz, 1H, H16), 8.30 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H, H17), 7.35 – 7.33 (m, 3H, H10+H11+H12), 7.23 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H3+H5), 7.19 – 7.17 (m, 2H, H9+H13), 7.15 – 7.13 (m, 3H, H2+H6+H19), 6.99 (dd, J = 8.0, 4.8 Hz, 1H, H18), 6.90 (s, 1H, H14), 2.36 (s, 3H, H20).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 151.12 (C17), 147.49 (C16), 145.08 (C7), 139.95 (C8), 139.85 (C1), 138.10 (C4), 135.81 (C19), 133.48 (C15), 130.24 (C3+C5), 129.15 (C2+C6), 129.00 (C10+C12), 127.95 (C11), 127.61 (C9+C13), 123.39 (C14), 122.85 (C18), 21.30 (C20).

MS (EI, 70 eV) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 271$

(E)-1-(4-fluorophényl)-1-phényl-2-(4-méthoxyphényl)éthylène

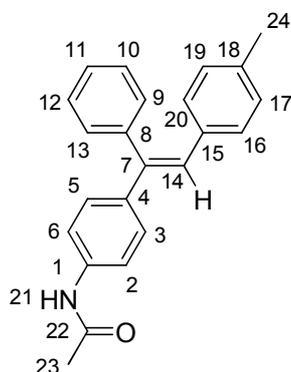
Eluant : gradient éther de pétrole / éther diéthylique : 98/2 jusque 95/5.

Solide blanc. *E* / *Z* = 95 : 5.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.35 – 7.33 (m, 3H, H10+H11+H12), 7.28 – 7.24 (m, 2H, H3+H5), 7.21 – 7.18 (m, 2H, H9+H13), 7.00 – 6.93 (m, 4H, H2+H6+H16+H20), 6.85 (s, 1H, H14), 6.67 (d, J = 8.9 Hz, 2H, H17+H19), 3.75 (s, 3H, H21).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 162.20 (d, J = 247.5, C1), 158.38 (C18), 140.43 (C8), 139.73 (d, J = 4.0 Hz, C4), 139.55 (C7), 130.73 (C16+C20), 130.32 (C10+C12), 129.87 (C15), 128.96 (d, J = 8.0 Hz, C3+C5), 128.77 (C9+C13), 127.46 (C14), 127.40 (C11), 114.98 (d, J = 21.2 Hz, C2+C6), 113.41 (C17+C19), 55.14 (C21).

MS (EI, 70 eV) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 304$

(E)-1-(4-acétamidophényl)-1-phényl-2-(4-méthylphényl)éthylène

Eluant : gradient éther de pétrole / éther diéthylique / triéthylamine : 97/2/1 jusque 94/5/1.

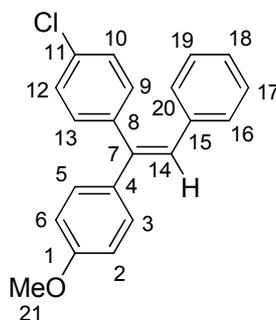
Solide orange. *E* / *Z* = 99 : 1.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.44 – 7.42 (m, 3H, H2+H6+H21), 7.33 – 7.31 (m, 3H, H10+H11+H12), 7.26 – 7.24 (m, 2H, H3+H5), 7.20 – 7.17 (m, 2H, H9+H13), 6.94 – 6.88 (m, 5H, H14+H16+H17+H19+H20), 2.25 (s, 3H, H24), 2.16 (s, 3H, H23).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 168.46 (C22), 141.08 (C8), 140.55 (C15), 139.66 (C1), 137.23 (C4), 136.64 (C7), 134.60 (C18), 130.47 (C3+C5), 129.54 (C10+C12), 128.82 (C17+C19), 128.79 (C16+C20), 128.19 (C9+C13), 127.57 (C11), 127.48 (C14), 119.67 (C2+C6), 24.73 (C23), 21.29 (C24).

MS (EI, 70 eV) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 327$

(Z)-1-(4-chlorophényl)-1-(4-méthoxyphényl)-2-phényléthylène



Eluant : gradient éther de pétrole / éther diéthylique : 98/2 jusque 95/5.

Solide blanc. $E/Z = 1 : 99$.

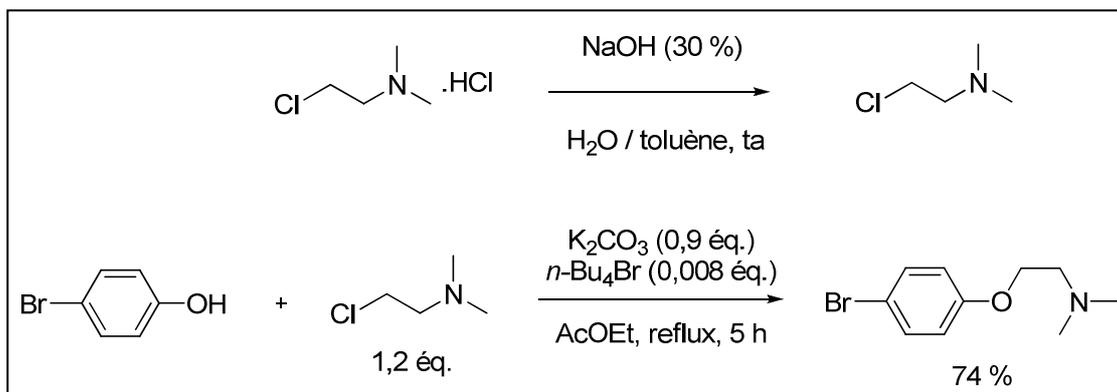
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.28 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H10+H12), 7.22 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, H3+H5), 7.15 – 7.11 (m, 5H, H9+H13+H17+H18+H19), 7.03 – 6.98 (m, 2H, H16+H20), 6.88 (s, 1H, H14), 6.84 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, H2+H6), 3.81 (s, 3H, H21).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 159.50 (C1), 141.01 (C15), 139.13 (C8), 137.40 (C7), 135.76 (C4), 133.35 (C11), 132.02 (C3+C5), 129.55 (C10+C12), 128.97 (C17+C19), 128.94 (C9+C13), 128.21 (C16+C20), 127.24 (C18), 126.82 (C14), 113.80 (C2+C6), 55.45 (C21).

MS (EI, 70 eV) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 320$

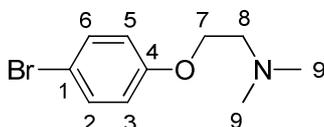
III. Synthèse du (Z)-Tamoxifène

III.1. Préparation du 4-bromophénoxy-*N,N*-diméthyléthylamine

III.1.1. Mode opératoire¹¹⁴

Dans un tétracol sec de 100 mL équipé d'une canne d'agitation mécanique, l'hydrochlorure de 2-chloro-*N,N*-diméthyléthylamine (35 mmol, 5 g, 1,2 éq.) est mis en solution dans un mélange d'eau (20 mL) et de toluène (10 mL). Une solution de NaOH à 30 % (10 mL) est ajoutée au goutte à goutte à la solution précédente. Une fois l'addition terminée, la solution est agitée pendant 30 minutes puis la phase organique est séparée. Dans un tétracol sec de 100 mL équipé d'une agitation mécanique, le 4-bromophénol (30 mmol, 5,3 g, 1 éq.), le carbonate de potassium (26 mmol, 3,57 g, 0,9 éq.) et le bromure de tétrabutylammonium (0,24 mmol, 77 mg, 0,008 éq.) sont mis en solution dans l'acétate d'éthyle (20 mL) puis la phase organique contenant le 2-chloro-*N,N*-diméthyléthylamine est ajoutée au goutte à goutte. Une fois l'addition terminée, le mélange est chauffé au reflux pendant 5 heures. Quand la solution est revenue à température ambiante, 15 mL d'eau est ajoutée. La phase organique est extraite avec de l'acétate d'éthyle (2 x 20 mL) et les phases organiques réunies sont lavées une fois avec 50 mL d'eau et une fois avec une solution saturée de chlorure de sodium (50 mL). La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et les solvants sont évaporés *in vacuo*. Le produit est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : éther de pétrole / acétone / triéthylamine (10 / 1 / 1)). On obtient 5,42 g (74 %) de 4-bromophénoxy-*N,N*-diméthyléthylamine sous la forme d'une huile jaune.

III.1.2. Données spectroscopiques

4-bromophénoxy-*N,N*-diméthyléthylamine

Eluant : éther de pétrole / acétone / triéthylamine (10 / 1 / 1).

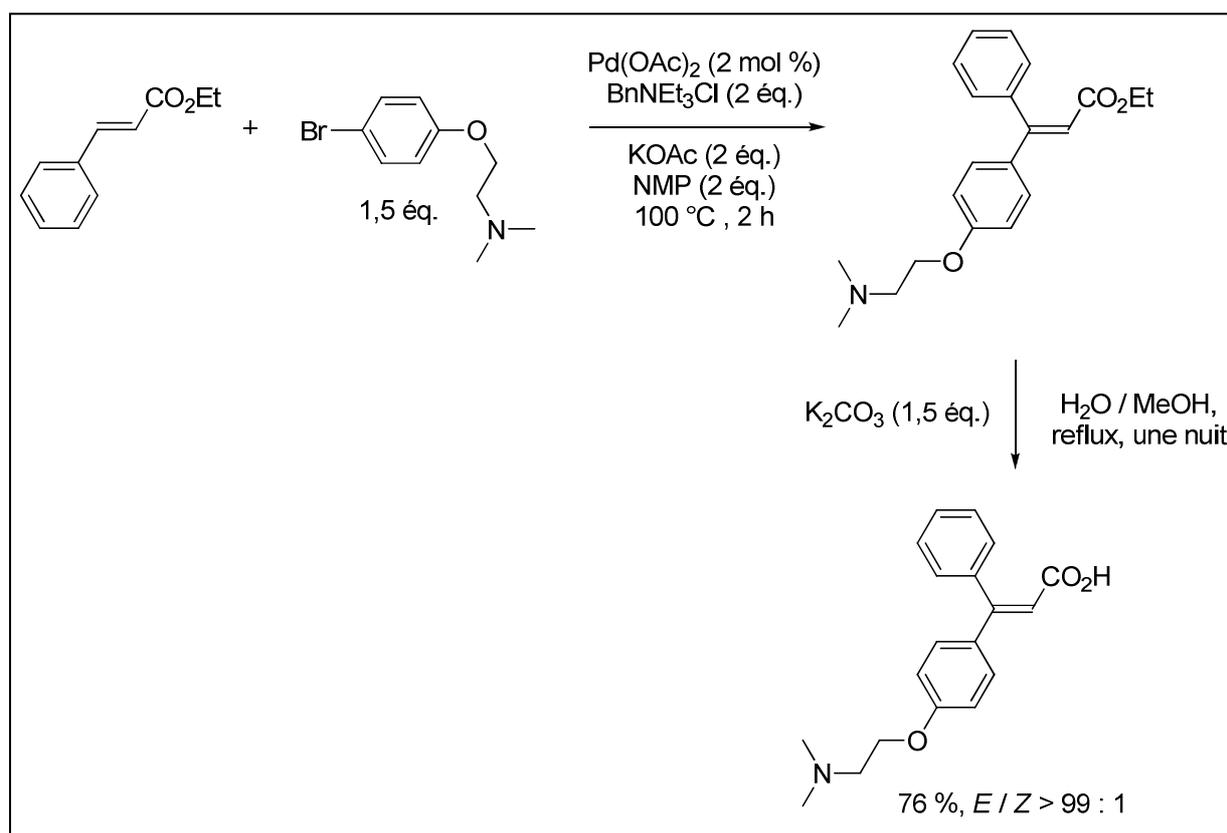
Huile jaune.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.27 (d, J = 9.0 Hz, 2H, H2+H6), 6.71 (d, J = 9.0 Hz, 2H, H3+H5), 3.92 (t, J = 5.7 Hz, 2H, H7), 2.62 (t, J = 5.7 Hz, 2H, H8), 2.24 (s, 6H, H9).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 157.91 (C4), 132.17 (C2+C6), 116.35 (C3+C5), 112.85 (C1), 66.15 (C7), 58.15 (C8), 45.87 (C9).

III.2. Préparation de l'acide (*E*)-3-(4-phénoxy-*N,N*-diméthyléthylamine)-3-phénylacrylique

III.2.1. Mode opératoire



1^{ère} étape :

Dans un tétacol sec de 500 mL sous azote équipé d'une canne d'agitation mécanique et d'un réfrigérant, le cinnamate d'éthyle (100 mmol, 17,6 g, 1 éq.), le 4-bromophénoxy-*N,N*-diméthyléthylamine (150 mmol, 25,6 g, 1,5 éq.), l'acétate de palladium (2 mmol, 450 mg, 0,02 éq.), le chlorure de benzyltriéthylammonium (200 mmol, 45,5 g, 2 éq.) et l'acétate de

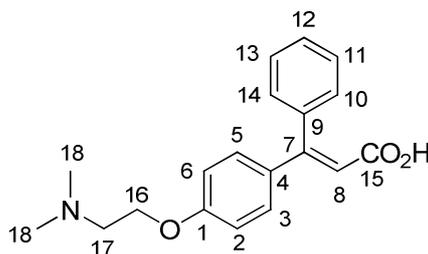
potassium (200 mmol, 19,5 g, 2 éq.) sont mis en solution dans la NMP (200 mmol, 19,8 g, 2 éq.). La solution est ensuite agitée vigoureusement à 100 °C pendant 2 heures. Une fois la réaction terminée, 50 mL d'acétate d'éthyle sont lentement ajoutés. La solution est refroidie à température ambiante puis hydrolysée avec 100 mL d'une solution d'acide chlorhydrique (1N). La phase organique est extraite avec de l'acétate d'éthyle (3 x 50 mL). Les phases organiques réunies sont lavées une fois avec 100 mL d'eau et une fois avec une solution saturée de chlorure de sodium (100 mL). La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et les solvants sont évaporés *in vacuo*.

2^{ème} étape :

Dans un ballon de 100 mL équipé d'un barreau aimanté et d'un réfrigérant, l'ester et du carbonate de potassium (200 mmol, 27,66 g, 2 éq.) sont mis en solution dans un mélange d'eau (90 mL) et de méthanol (180 mL) et la solution est chauffée au reflux pendant une nuit. La solution est ensuite refroidie et la phase organique est extraite avec de l'éther diéthylique (2 x 100 mL). La phase aqueuse est acidifiée avec une solution concentrée d'acide chlorhydrique (12N) et le précipité formé est filtré puis lavé avec de l'eau (2 x 50 mL). Le solide est enfin séché sous vide (10^{-2} Torr, une nuit). On obtient 24 g (76 %, *E/Z* > 99 : 1) de l'acide (*E*)-3-(4-phénoxy-*N,N*-diméthyléthylamine)-3-phénylacrylique sous la forme d'un solide blanc.

III.2.2. Données spectroscopiques

Acide (*E*)-3-(4-phénoxy-*N,N*-diméthyléthylamine)-3-phénylacrylique



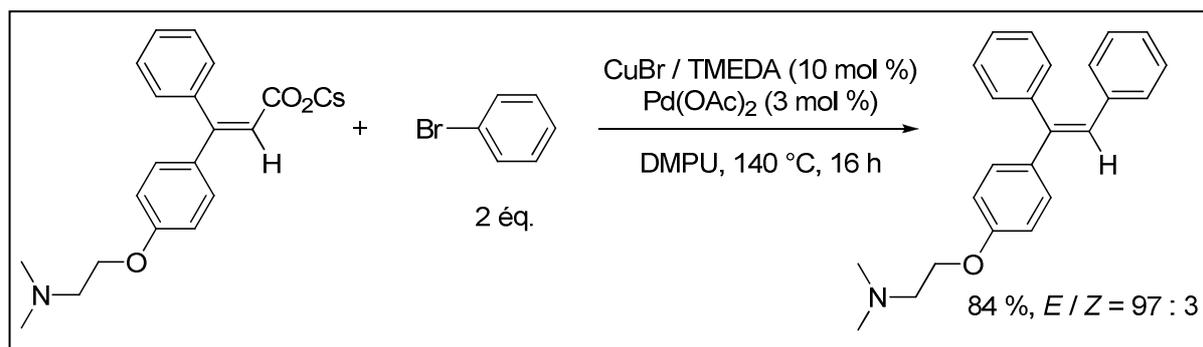
Solide blanc. *E/Z* > 99 : 1.

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ = 7.39 – 7.34 (m, 3H, H11+H12+H13), 7.27 (d, J = 9.0 Hz, 2H, H3+H5), 7.18 – 7.13 (m, 2H, H10+H14), 7.01 (d, J = 9.0 Hz, 2H, H2+H6), 6.33 (s, 1H, H8), 4.38 (t, J = 5.7 Hz, 2H, H16), 3.61 (t, J = 5.7 Hz, 2H, H17), 2.98 (s, 6H, H18).

^{13}C NMR (101 MHz, MeOD) δ = 169.64 (C15), 160.15 (C1), 157.37 (C7), 140.52 (C9), 135.89 (C4), 130.96 (C3+C5), 130.31 (C11+C13), 129.14 (C12), 128.95 (C10+C14), 117.24 (C8), 115.63 (C2+C6), 63.19 (C16), 57.61 (C17), 43.88 (C18).

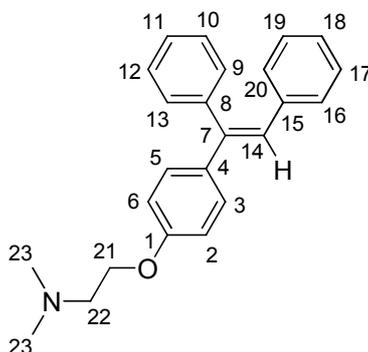
III.3. Préparation du (*E*)-1-(4-phénoxy-*N,N*-diméthyléthylamine)-1,2-diphényléthylène

III.3.1. Mode opératoire



Dans un tétracol sec de 100 mL sous azote équipé d'une canne d'agitation mécanique, d'un réfrigérant et d'un thermomètre, le (*E*)-3-(4-phénoxy-*N,N*-diméthyléthylamine)-3-phénylacrylate de césium (40 mmol, 17,72 g, 1 éq.), le bromure cuivreux (4 mmol, 600 mg, 0,1 éq.), la TMEDA (4 mmol, 480 mg, 0,1 éq.), l'acétate de palladium (1,2 mmol, 264 mg, 0,03 éq.) et le bromobenzène (80 mmol, 15,72 g, 2 éq.) sont mis en solution dans la DMPU (120 mL). La solution est ensuite chauffée à 140 °C pendant 16 heures. Après refroidissement de la solution à température ambiante, celle-ci est hydrolysée avec 50 mL d'une solution d'acide chlorhydrique (1N). La phase organique est extraite avec de l'acétate d'éthyle (3 x 50 mL) et les phases organiques réunies sont lavées une fois avec 50 mL d'eau et une fois avec une solution saturée de chlorure de sodium (50 mL). La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et les solvants sont évaporés *in vacuo*. Le produit est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : éther de pétrole / acétone / triéthylamine (10 / 1 / 1)). On obtient 11,54 g (84 %, *E* / *Z* = 97 : 3) de (*E*)-1-(4-phénoxy-*N,N*-diméthyléthylamine)-1,2-diphényléthylène sous la forme d'une huile jaune.

III.3.2. Données spectroscopiques

(E)-1-(4-phénoxy-*N,N*-diméthyléthylamine)-1,2-diphényléthylène

Eluant : éther de pétrole / acétone / triéthylamine (10 / 1 / 1).

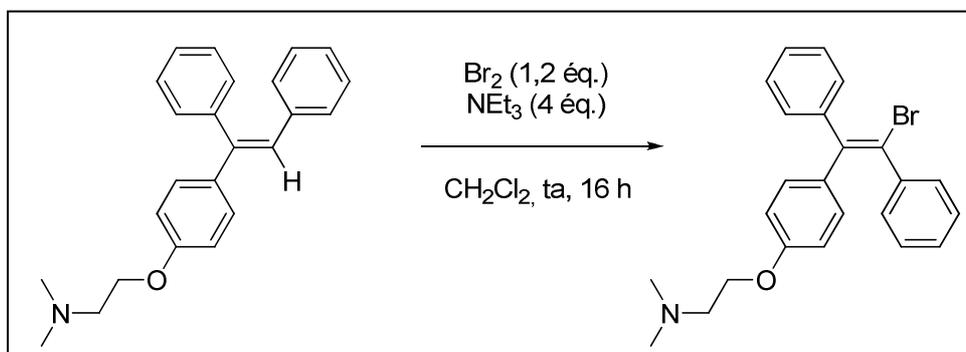
Huile jaune. *E* / *Z* = 97 : 3.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.33 – 7.30 (m, 3H, H10+H11+H12), 7.24 (d, J = 8.9 Hz, 2H, H3+H5), 7.21 – 7.18 (m, 2H, H9+H13), 7.14 – 7.07 (m, 3H, H17+H18+H19), 7.01 – 6.98 (m, 2H, H16+H20), 6.89 (s, 1H, H14), 6.87 (d, J = 8.9 Hz, 2H, H2+H6), 4.07 (t, J = 5.8 Hz, 2H, H21), 2.73 (t, J = 5.8 Hz, 2H, H22), 2.33 (s, 6H, H23).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 158.65 (C1), 142.22 (C8), 140.67 (C15), 137.72 (C7), 136.19 (C4), 130.51 (C3+C5), 129.56 (C10+C12), 128.84 (C17+C19), 128.73 (C9+C13), 128.05 (C16+C20), 127.47 (C11), 126.63 (C18), 126.57 (C14), 114.35 (C2+C6), 66.13 (C21), 58.43 (C22), 46.06 (C23).

III.4. Préparation du (E)-1-Bromo-2-{4-[[2-(*N,N*-diméthylamino)éthoxy]phényl]-1,2-diphényléthylène

III.4.1. Mode opératoire¹¹³

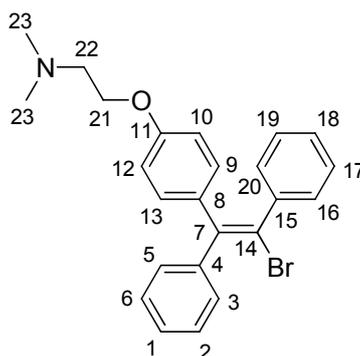


Dans un tétracol sec de 100 mL sous azote équipé d'une agitation mécanique, le (E)-1-(4-phénoxy-*N,N*-diméthyléthylamine)-1,2-diphényléthylène (3 mmol, 1,03 g, 1 éq.) et la

triéthylamine (12 mmol, 1,21 g, 4 éq.) sont mis en solution dans le dichlorométhane (10 mL). Une solution de dibrome (3,6 mmol, 575 mg, 1,2 éq.) diluée dans le dichlorométhane (10 mL) est ensuite ajoutée au goutte à goutte. Une fois l'addition terminée, la solution est agitée à l'abri de la lumière pendant une nuit. La solution est ensuite traitée par une solution saturée d'hydrosulfite de sodium et la phase organique est lavée avec une solution aqueuse de potasse à 10 % (20 mL). La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis le solvant est évaporé *in vacuo*. On obtient 1,11 g (86 %, *E* / *Z* = 75 : 25) de (*E*)-1-Bromo-2-{4-[[2-(*N,N*-diméthylamino)éthoxy]phényl]-1,2-diphényléthylène} sous la forme d'un solide blanc. Après plusieurs recristallisations dans l'hexane, le produit est obtenu avec une stéréochimie *E* / *Z* = 93 : 7 avec un rendement de 60 %.

III.4.2. Données spectroscopiques

(*E*)-1-Bromo-2-{4-[[2-(*N,N*-diméthylamino)éthoxy]phényl]-1,2-diphényléthylène}



Solide blanc. *E* / *Z* = 93 : 7

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.37 – 7.35 (m, 2H, H3+H5), 7.34 – 7.31 (m, 3H, H1+H2+H6), 7.20 – 7.14 (m, 5H, H16+H20+H17+H18+H19), 6.84 (d, J = 8.9 Hz, 2H, H9+H13), 6.60 (d, J = 8.9 Hz, 2H, H10+H12), 3.94 (t, J = 5.7 Hz, 2H, H21), 2.66 (t, J = 5.7 Hz, 2H, H22), 2.29 (s, 6H, H23).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 157.75 (C11), 144.07 (C4), 143.09 (C15), 141.34 (C7), 133.47 (C8), 131.65 (C9+C13), 130.36 (C17+C19), 129.62 (C2+C6), 128.18 (C3+C5), 128.09 (C18), 127.98 (C1), 127.83 (C16+C20), 121.05 (C14), 113.86 (C10+C12), 65.76 (C21), 58.24 (C22), 45.93 (C23).

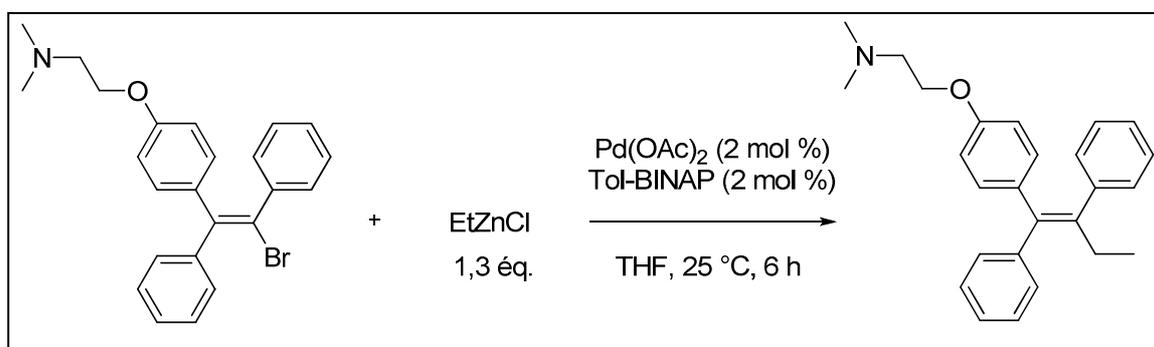
III.5. Préparation du (*Z*)-Tamoxifen

III.5.1. Préparation du (Z)-Tamoxifène par une réaction de Négishi

III.5.1.1. Préparation du bromure d'éthylmagnésium

Dans un tétacol sec de 100 mL sous azote équipé d'une canne d'agitation mécanique, d'un réfrigérant et d'une ampoule d'addition isobare de 100 mL, des copeaux de magnésium (33 mmol, 1,8 g, 1,1 éq.) sont recouverts par environ 5 mL de THF. Quelques gouttes de bromure d'éthyle pur sont introduites dans le ballon pour amorcer la réaction. Dès que la réaction a démarré (trouble de la solution, exothermie), la solution de bromure d'éthyle (30 mmol, 3,27 g, 1 éq.) dans le THF (30 mL) est additionnée au goutte à goutte, de façon à ce que la température du milieu soit d'environ 50 °C. A la fin de l'addition, le milieu est agité pendant 1 heure. La solution marron obtenue est ensuite transférée à l'aide d'une canule de téflon vers un flacon de 100 mL sous azote muni d'un bouchon avec septum. La concentration en bromure d'éthylmagnésium est ensuite déterminée selon la méthode de Watson¹⁴⁷ ; la concentration ainsi déterminée est d'environ 0,9 mol/L.

III.5.1.2. Mode opératoire pour la réaction de Negishi¹¹³



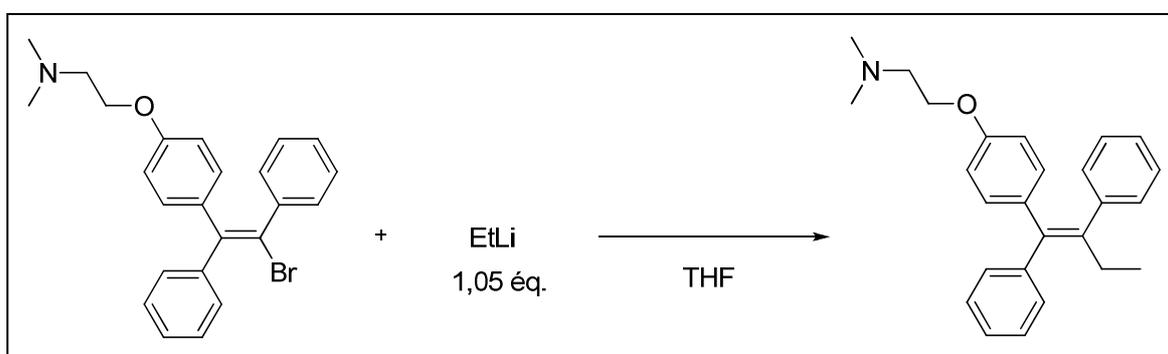
Dans un bicol sec de 25 mL sous azote équipé d'un barreau aimanté, le chlorure de zinc (4 mmol, 546 mg, 1,3 éq.) est mis en solution dans le THF (6 mL). Une solution de bromure d'éthylmagnésium (4 mmol, 4,4 mL, 1,3 éq.) est ensuite ajoutée au goutte à goutte. Une fois l'addition terminée, la solution est agitée 1 heure à température ambiante puis est transférée dans un bicol sec de 25 mL sous azote équipé d'un barreau aimanté contenant le (E)-1-Bromo-2-{4-[[2-(N,N-diméthylamino)éthoxy]phényl]-1,2-diphényléthylène (3 mmol, 1,26 g, 1 éq.) en solution dans le THF (10 mL). Enfin, l'acétate de palladium (0,08 mmol, 18 mg, 0,02 éq.) et le Tol-BINAP (0,08 mmol, 54 mg, 0,02 éq.) sont ajoutés et la solution est agitée à température ambiante pendant 6 heures. Après évaporation du solvant *in vacuo*, le produit est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : éther de pétrole / acétone / triéthylamine (10 / 1 / 1)). On obtient 803 mg (72 %, E/Z = 93 : 7) de (Z)-Tamoxifène sous la forme d'un solide blanc.

III.5.2. Préparation du (Z)-Tamoxifène par une réaction d'échange halogène-métal

III.5.2.1. Préparation de l'éthyllithium

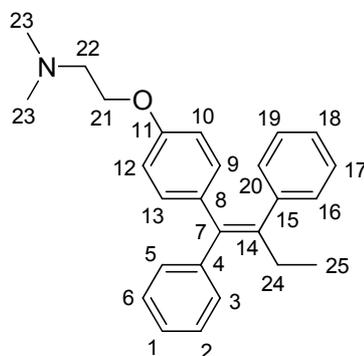
Dans un tétrahydrofur sec de 100 mL sous azote équipé d'une canne d'agitation mécanique, d'un réfrigérant, d'un thermomètre et d'une ampoule d'addition isobare de 100 mL, des copeaux de lithium (22 mmol, 153 mg, 2.2 éq.) sont recouverts par environ 2 mL de THF. La solution est refroidie à -15 °C puis quelques gouttes de bromure d'éthyle pur sont introduites dans le ballon pour amorcer la réaction. Dès que la réaction a démarré (trouble de la solution, exothermie), la solution de bromure d'éthyle (10 mmol, 3,27 g, 1 éq.) dans le THF (10 mL) est additionnée au goutte à goutte, de façon à ce que la température du milieu soit d'environ -15 °C. A la fin de l'addition, le milieu est agité pendant 1 heure à -15 °C. La concentration en éthyllithium est ensuite déterminée selon la méthode de Watson^{réf} ; la concentration ainsi déterminée est d'environ 0,9 mol/L. La solution obtenue est ensuite directement utilisée.

III.5.2.2. Mode opératoire pour la réaction d'échange halogène-métal



Dans un tétrahydrofur sec de 50 mL sous azote équipé d'une canne d'agitation mécanique et d'un thermomètre, le (*E*)-1-Bromo-2-{4-[[2-(*N,N*-diméthylamino)éthoxy]phényl]-1,2-diphényléthylène (3 mmol, 1,26 g, 1 éq.) est mis en solution dans le THF (10 mL) puis la solution est refroidie à -78 °C. Ensuite, la solution d'éthyllithium (3,15 mmol, 3,4 mL, 1,05 éq.) est lentement ajoutée au goutte à goutte de manière à rester en dessous de -70 °C. La solution est agitée pendant 1 heure à -78 °C puis on laisse lentement remonter le mélange à température ambiante. Après évaporation du solvant *in vacuo*, le produit est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : éther de pétrole / acétone / triéthylamine (10 / 1 / 1)). On obtient 780 mg (72 %, *E* / *Z* = 93 : 7) de (*Z*)-Tamoxifène sous la forme d'un solide blanc.

III.5.3. Données spectroscopiques

(Z)-Tamoxifen

Eluant : éther de pétrole / acétone / triéthylamine (10 / 1 / 1).

Solide blanc. *E* / *Z* = 3 : 97

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.40 – 7.37 (m, 2H, H3+H5), 7.33 – 7.27 (m, 3H, H1+H2+H6), 7.22 – 7.15 (m, 5H, H9+H13+H17+H18+H19), 6.81 (d, J = 8.9 Hz, 2H, H9+H13), 6.59 (d, J = 8.9 Hz, 2H, H10+H12), 3.98 (t, J = 5.7 Hz, 2H, H21), 2.73 (t, J = 5.7 Hz, 2H, H22), 2.48 (q, J = 7.4 Hz, 2H, H24), 2.33 (s, 6H, H23), 0.96 (t, J = 7.4 Hz, 3H, H25).

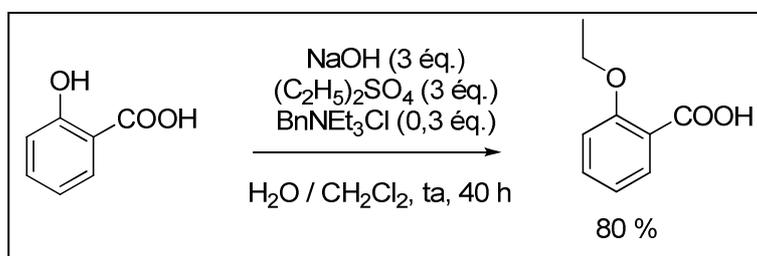
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 156.95 (C11), 144.02 (C4), 142.70 (C15), 141.26 (C7), 138.49 (C14), 135.71 (C8), 131.94 (C9+C13), 129.72 (C17+C19), 129.63 (C2+C6), 128.04 (C3+C5), 127.96 (C18), 126.49 (C1), 126.09 (C16+C20), 113.55 (C10+C12), 65.75 (C21), 58.23 (C22), 45.96 (C23), 29.04 (C24), 13.59 (C25).

Chapitre 4 :

Réaction de décarboxylation- déméthylation d'acides aromatiques *ortho*- méthoxylés

I. Préparation des matières premières

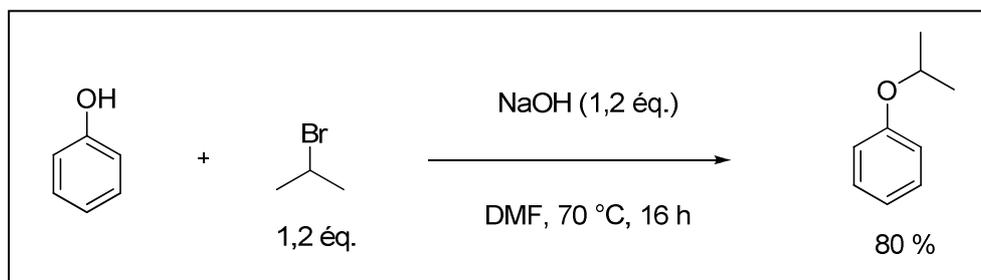
I.1. Préparation de l'acide 2-éthoxybenzoïque¹⁵²



Dans un ballon sec de 250 mL équipé d'une canne d'agitation mécanique, l'acide 2-hydroxybenzoïque (20 mmol, 2,75 g, 1 éq.), l'hydroxyde de sodium (60 mmol, 2,4 g, 3 éq.), le sulfate de diéthyle (60 mmol, 9,24 g, 3 éq.) et le chlorure de benzyltriéthylammonium (3 mmol, 0,7 g, 0,3 éq.) sont mis en solution dans un mélange d'eau (50 mL) et de dichlorométhane (50 mL). La solution est ensuite agitée à température ambiante pendant 40 heures. La phase organique est extraite avec du dichlorométhane (2 x 50 mL). La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et le solvant est évaporé *in vacuo*. Le produit brut est mis en solution dans une solution d'hydroxyde de sodium à 10 % et la solution est agitée pendant une nuit. La phase aqueuse est lavée avec de l'éther diéthylique (2 x 50 mL) et acidifiée avec une solution d'acide chlorhydrique (1N). Le produit est extrait avec de l'éther diéthylique. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et le solvant est évaporé *in vacuo*. On obtient 2,66 g (80 %) d'acide 2-éthoxybenzoïque sous la forme d'un solide blanc.

I.2. Préparation de l'acide 2-isopropoxybenzoïque

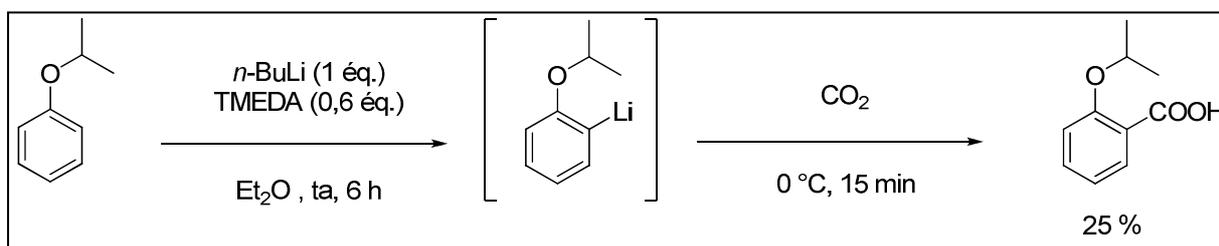
I.2.1. Préparation de l'isopropoxybenzène¹⁵³



Dans un tétracol sec de 250 mL équipé d'un thermomètre et d'une canne d'agitation mécanique, le phénol (100 mmol, 9,4 g, 1 éq.), le 2-bromopropane (120 mmol, 14,75 g, 1,2 éq.) et la soude (120 mmol, 4,8 g, 1,2 éq.) sont mis en solution dans le DMF (30 mL) et la

solution est portée à reflux pendant une nuit. Après refroidissement de la solution à température ambiante, la phase organique est extraite avec de l'acétate d'éthyle (3 x 100 mL) et les phases organiques réunies sont lavées une fois avec 100 mL d'eau, une fois avec une solution saturée de carbonate de sodium (100 mL) et une fois avec une solution saturée de chlorure de sodium (100 mL). La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et les solvants sont évaporés *in vacuo*. On obtient 10,9 g (80 %) d'isopropoxybenzène sous la forme d'une huile jaune.

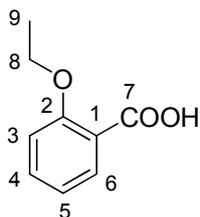
I.2.2. Préparation de l'acide 2-isopropoxybenzoïque¹⁵⁴



Dans un tétracol sec de 100 mL sous azote équipé d'une canne d'agitation mécanique, l'isopropoxybenzène (30 mmol, 4,08 g, 1 éq.) et la TMEDA (18 mmol, 2,09 g, 0,6 éq.) sont mis en solution dans l'éther diéthylique (125 mL). Une solution de *n*-butyllithium (1N) (30 mmol, 30 mL, 1 éq.) est ensuite lentement ajouté à température ambiante puis le mélange est agité pendant 6 heures. La solution est refroidie à $0\text{ }^\circ\text{C}$ puis carbonatée par du dioxyde de carbone gazeux pendant 15 minutes. La solution est hydrolysée avec 100 mL d'une solution d'acide chlorhydrique (1N). La phase organique est extraite avec de l'éther diéthylique (3 x 50 mL) puis traitée par une solution de carbonate de potassium à 10 % (50 mL). La phase aqueuse est lavée avec de l'éther diéthylique (2 x 50 mL) puis acidifiée par 100 mL d'une solution d'acide chlorhydrique (1N) et la phase organique est extraite avec de l'éther diéthylique (3 x 50 mL). Les phases organiques réunies sont lavées une fois avec 50 mL d'eau et une fois avec une solution saturée de chlorure de sodium (50 mL). La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et les solvants sont évaporés *in vacuo*. On obtient 1,35 g (25 %) d'acide 2-isopropoxybenzoïque sous la forme d'un solide blanc.

I.3. Données spectroscopiques

Acide 2-éthoxybenzoïque



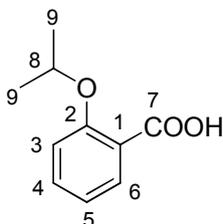
Solide blanc.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.19 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H, H6), 7.56 (ddd, J = 8.2, 7.6, 1.8 Hz, 1H, H4), 7.13 (t, J = 7.6 Hz, 1H, H5), 7.05 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H3), 4.34 (q, J = 7.0 Hz, 2H, H8), 1.57 (t, J = 7.0 Hz, 3H, H9).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ = 165.75 (C7), 157.57 (C2), 135.18 (C4), 133.84 (C6), 122.26 (C5), 117.78 (C1), 112.71 (C3), 66.07 (C8), 14.75 (C9).

MS (EI, 70 eV) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 166$

Acide 2-isopropybenzoïque



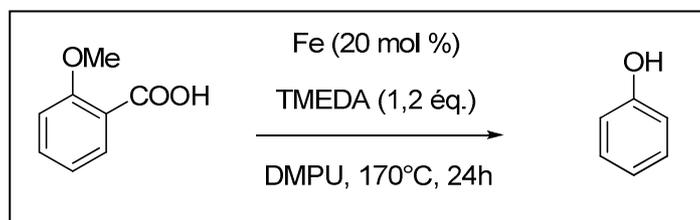
Solide blanc.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.20 (dd, J = 7.6, 1.9 Hz, 1H, H6), 7.55 (ddd, J = 8.4, 7.6, 1.9 Hz, 1H, H4), 7.13 (t, J = 7.6 Hz, 1H, H5), 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H3), 4.89 (hept, J = 6.1 Hz, 1H, H8), 1.50 (d, J = 6.1 Hz, 6H, H9).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ = 165.64 (C7), 156.54 (C2), 135.02 (C4), 133.95 (C6), 122.32 (C5), 118.69 (C1), 114.16 (C3), 74.08 (C8), 22.13 (C9).

MS (EI, 70 eV) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 180$

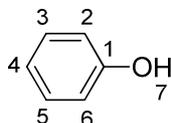
II. Mode opératoire général pour la réaction de décarboxylation-déméthylation : exemple de la synthèse du phénol à partir de l'acide 2-méthoxybenzoïque



Dans un bicol sec de 25 mL sous azote équipé d'un barreau aimanté, d'un réfrigérant et d'un thermomètre, l'acide 2-méthoxybenzoïque (5 mmol, 761 mg, 1 éq.), le fer métallique (1 mmol, 56 mg, 0,2 éq) et la TMEDA (6 mmol, 696 mg, 1,2 éq.) sont mis en solution dans la DMPU (2,5 mL). La solution est ensuite chauffée à 170°C pendant 24 heures. Après refroidissement de la solution à température ambiante, celle-ci est hydrolysée avec 20 mL d'une solution d'acide chlorhydrique (1N). La phase organique est extraite avec de l'acétate d'éthyle (3 x 50 mL), filtrée sur célite et les phases organiques réunies sont lavées une fois avec 50 mL d'eau et une fois avec une solution saturée de chlorure de sodium (50 mL). La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et les solvants sont évaporés *in vacuo*. Le produit est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : dichlorométhane / acétate d'éthyle / triéthylamine (20 / 1 / 1)). On obtient 385 mg (82 %) de phénol sous la forme d'un solide blanc.

III. Données spectroscopiques

Phénol



Eluant : dichlorométhane / acétate d'éthyle / triéthylamine (10 / 1 / 1).

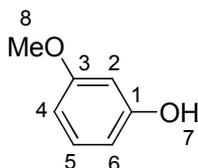
Solide blanc.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.24 (dd, J = 8.6, 7.6 Hz, 2H, H3+H5), 6.93 (tt, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H, H4), 6.83 (dd, J = 8.6, 1.0 Hz, 2H, H2+H6), 5.13 (s, 1H, H7).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 155.47$ (C1), 129.83 (C3+C5), 120.98 (C4), 115.43 (C2+C6).

MS (EI, 70 eV) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 94$

3-méthoxyphénol



Eluant : dichlorométhane / acétate d'éthyle / triéthylamine (10 / 1 / 1).

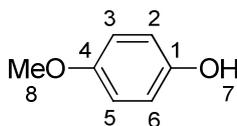
Huile jaune.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.11$ (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, H5), 6.53 – 6.38 (m, 3H, H2+H4+H6), 3.74 (s, 3H, H8).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 160.82$ (C3), 156.74 (C1), 130.36 (C5), 108.14 (C6), 106.61 (C4), 101.71 (C2), 55.42 (C8).

HR-MS (EI, 70 eV) calc: $m/z = 124$

4-méthoxyphénol



Eluant : dichlorométhane / acétate d'éthyle / triéthylamine (10 / 1 / 1).

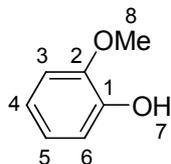
Solide blanc.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 6.78 - 6.77$ (m, 4H, H2+H3+H5+H6), 4.84 (s, 1H, H7), 3.76 (s, 3H, H8).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 153.81$ (C4), 149.59 (C1), 116.19 (C2+C6), 115.01 (C3+C5), 55.96 (C8).

MS (EI, 70 eV) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 124$

2-méthoxyphénol



Eluant : dichlorométhane / acétate d'éthyle / triéthylamine (10 / 1 / 1).

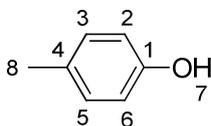
Huile incolore.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 6.95 – 6.84 (m, 4H, H3+H4+H5+H6), 5.61 (s, 1H, H7), 3.89 (s, 3H, H8).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ = 146.68 (C2), 145.78 (C1), 121.58 (C5), 120.27 (C4), 114.64 (C6), 110.81 (C3), 56.00 (C8).

MS (EI, 70 eV) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 124$

4-hydroxytoluène



Eluant : dichlorométhane / acétate d'éthyle / triéthylamine (10 / 1 / 1).

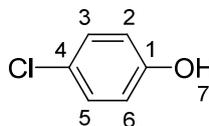
Solide blanc.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.03 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H3+H5), 6.73 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H2+H6), 4.84 (s, 1H, H7), 2.27 (s, 3H, H8).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ = 153.27 (C1), 130.21 (C3+C5), 130.14 (C4), 115.20 (C2+C6), 20.59 (C8).

MS (EI, 70 eV) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 108$

4-chlorophénol



Eluant : dichlorométhane / acétate d'éthyle / triéthylamine (10 / 1 / 1).

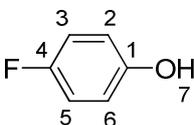
Solide blanc.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.19 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H3+H5), 6.77 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H2+H6), 4.86 (s, 1H, H7).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 154.19 (C1), 129.67 (C3+C5), 125.82 (C4), 116.78 (C2+C6).

MS (EI, 70 eV) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 128$

4-fluorophénol



Eluant : dichlorométhane / acétate d'éthyle / triéthylamine (10 / 1 / 1).

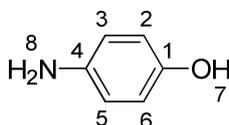
Solide blanc.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 6.96 – 6.89 (m, 2H, H3+H5), 6.80 – 6.74 (m, 2H, H2+H6), 5.02 (s, 1H, H7).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 157.44 (d, J = 238.4 Hz, C4), 151.47 (d, J = 2 Hz, C1), 116.37 (d, J = 8.1 Hz, C2+C6), 116.15 (d, J = 23.2 Hz, C3+C5).

MS (EI, 70 eV) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 112$

4-aminophénol



Eluant : dichlorométhane / acétate d'éthyle / triéthylamine (10 / 1 / 1).

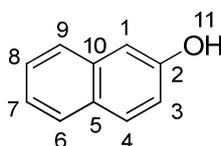
Solide blanc.

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ = 6.48 (d, J = 8.9 Hz, 2H, H2+H6), 6.42 (d, J = 8.9 Hz, 2H, H3+H5), 4.40 (s, 1H, H7).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ = 148.28 (C1), 140.64 (C4), 115.58 (C2+C6), 115.31 (C3+C5).

MS (EI, 70 eV) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 109$

Naphthalèn-2-ol



Eluant : dichlorométhane / acétate d'éthyle / triéthylamine (10 / 1 / 1).

Solide blanc.

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ = 9.73 (s, 1H, H11), 7.78 – 7.73 (m, 2H, H4+H6), 7.70 – 7.65 (m, 1H, H9), 7.38 (ddd, J = 8.2, 6.8, 1.2 Hz, 1H, H7), 7.25 (ddd, J = 8.2, 6.8, 1.2 Hz, 1H, H8), 7.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H, H1), 7.11 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H, H3).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ = 155.35 (C2), 134.65 (C10), 129.34 (C4), 127.77 (C5), 127.58 (C6), 126.14 (C8), 126.03 (C9), 122.67 (C7), 118.66 (C3), 108.70 (C1).

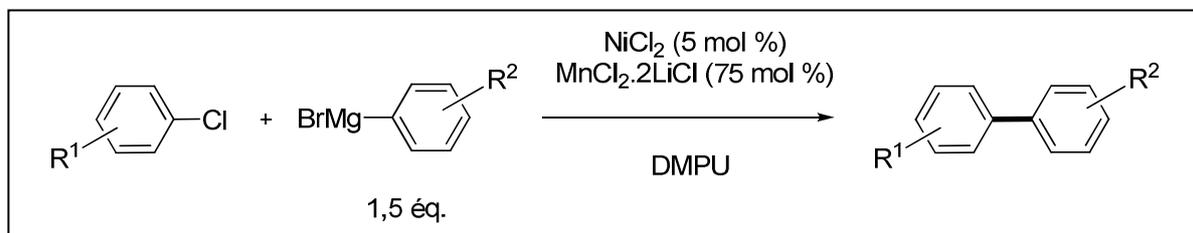
MS (EI, 70 eV) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 144$

Chapitre 5 :

**Réaction de couplage entre
des chlorures aromatiques
fonctionnalisés et des
composés organomagnésiens
aromatiques catalysée par
des sels de nickel et de
manganèse**

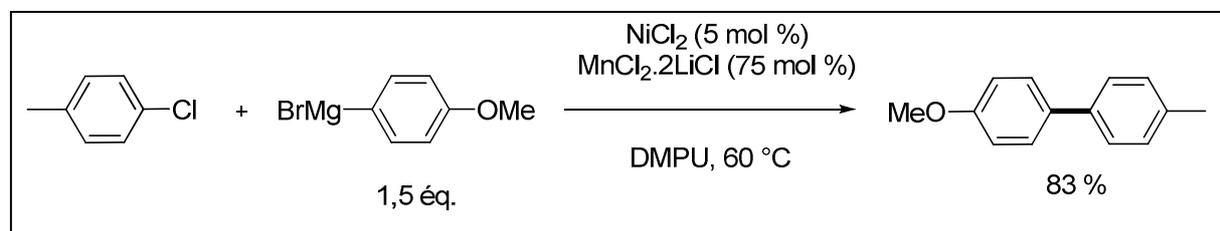
I. Mode opératoire général pour la réaction de couplage

I.1. Mode opératoire général (méthode de l'étalonnage interne)



Dans un tétracol sec de 100 mL sous azote équipé d'une canne d'agitation mécanique, d'un réfrigérant et d'un thermomètre, le chlorure de manganèse (3,75 mmol, 0,75 éq.), le chlorure de lithium (7,5 mmol, 1,5 éq.) et le chlorure de nickel (0,25 mmol, 0,05 éq.) sont mis en solution dans la DMPU (7,5 mL). Après dissolution totale des sels métalliques (solution jaune-orange), le chlorure aromatique (5 mmol, 1 éq.) est ajouté et le milieu réactionnel est ensuite porté à la température adéquate (40 °C ou 60 °C) selon le chlorure aromatique employé. Le composé organomagnésien aromatique (7,5 mmol en solution dans le THF, 1,5 éq.) est ensuite ajouté en quinze minutes au goutte à goutte à l'aide d'un pousse-seringue. La réaction est suivie par chromatographie en phase gazeuse : on prélève 1 mL du milieu réactionnel que l'on hydrolyse dans un volume équivalent de solution d'acide chlorhydrique 1N. La phase organique est ensuite diluée dans 2 mL d'acétate d'éthyle. On prélève enfin 2 μL de la phase organique que l'on injecte en GC. Le chromatogramme obtenu permet ensuite de déterminer le rendement en produit de couplage.

I.2. Exemple de la réaction de couplage entre le chlorotoluène et le bromure de 4-méthoxyphénylmagnésium

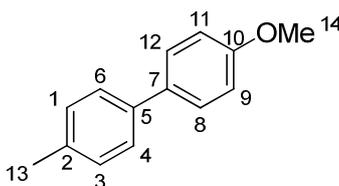


Dans un tétracol sec de 100 mL sous azote équipé d'une canne d'agitation mécanique, d'un réfrigérant et d'un thermomètre, le chlorure de manganèse (3,75 mmol, 0,75 éq.), le chlorure de lithium (7,5 mmol, 1,5 éq.) et le chlorure de nickel (0,25 mmol, 0,05 éq.) sont mis en solution dans la DMPU (7,5 mL). Après dissolution totale des sels métalliques (solution jaune-orange), le chlorure aromatique (5 mmol, 1 éq.) est ajouté et le milieu réactionnel est ensuite porté à 40 °C grâce à un bain d'huile. Le composé organomagnésien aromatique (7,5

mmol en solution dans le THF, 1,5 éq.) est ensuite ajouté en quinze minutes au goutte à goutte à l'aide d'un pousse-seringue. Après la fin de l'addition, le milieu réactionnel est agité pendant quinze minutes puis le bain d'huile est retiré. Après refroidissement de la solution jusqu'à température ambiante, celle-ci est hydrolysée avec 15 mL d'une solution d'acide chlorhydrique (1N). La phase organique est extraite avec de l'acétate d'éthyle (3 x 15 mL) et les phases organiques réunies sont lavées une fois avec 50 mL d'eau et une fois avec une solution saturée de chlorure de sodium (50 mL). La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et les solvants sont évaporés *in vacuo*. Le produit est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : éther de pétrole / acétate d'éthyle : 90/10). On obtient 0,82 g (83 %) de 4-méthoxy-4'-méthylbiphényle sous la forme d'un solide blanc.

II. Données spectroscopiques

4-méthoxy-4'-méthylbiphényle



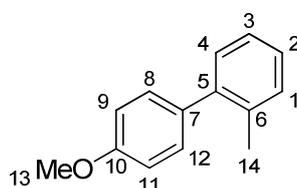
Eluant : éther de pétrole / acétate d'éthyle : 90/10.

Solide blanc.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.52 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H8+H12), 7.46 (d, J = 8.1 Hz, 2H, H4+H6), 7.24 (d, J = 7.9 Hz, 2H, H1+H3), 6.98 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H9+H11), 3.86 (s, 3H, H14), 2.40 (s, 3H, H13).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 159.05 (C10), 138.10 (C5), 136.49 (C7), 133.87 (C2), 129.57 (C8+C12), 128.09 (C1+C3), 126.72 (C4+C6), 114.28 (C9+C11), 55.47 (C14), 21.19 (C13).

4'-méthoxy-2-méthylbiphényle



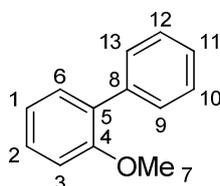
Eluant : éther de pétrole / dichlorométhane : 90/10.

Huile jaunâtre.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.31 – 7.15 (m, 6H, H1, H2, H3, H4, H8+H12), 6.97 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H9+H11), 3.87 (s, 3H, H13), 2.30 (s, 3H, H14).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 158.62 (C10), 141.67 (C6), 135.62 (C5), 134.49 (C7), 130.43 (C8+C12), 130.38 (C1), 130.04 (C2), 127.10 (C3), 125.89 (C4), 113.60 (C9+C11), 55.41 (C13), 20.69 (C14).

2-méthoxybiphényle



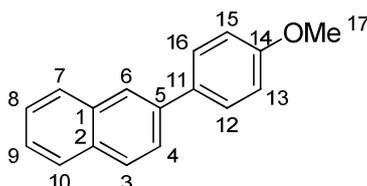
Eluant : éther de pétrole / dichlorométhane : 90/10.

Huile incolore.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.58 – 7.51 (m, 2H, H10+H12), 7.43 (dt, J = 13.7, 4.4 Hz, 2H, H9+H13), 7.37 – 7.30 (m, 3H, H2, H6+H11), 7.09 – 6.97 (m, 2H, H1+H3), 3.83 (s, 3H, H7).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 156.58 (C4), 138.66 (C8), 131.02 (C6), 130.83 (C5), 129.67 (C9+C13), 128.74 (C2), 128.11 (C10+C12), 127.04 (C1), 120.95 (C11), 111.33 (C3), 55.67 (C7).

2-(4-méthoxyphényl)naphthalène



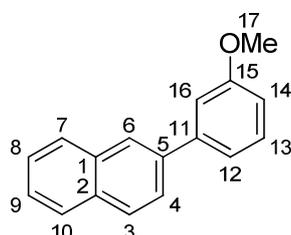
Eluant : éther de pétrole / dichlorométhane : 85/15.

Solide blanc.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.00 (s, 1H, H6), 7.94 – 7.82 (m, 3H, H3, H7+H10), 7.73 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H, H4), 7.69 – 7.64 (m, 2H, H12+H16), 7.49 (m, 2H, H8+H9), 7.09 – 6.97 (m, 2H, H13+H15), 3.88 (s, 3H, H17).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 159.38 (C14), 138.28 (C11), 133.88 (C1), 133.76 (C5), 132.44 (C2), 128.57 (C12+C16), 128.48 (C4), 128.19 (C7 ou C10), 127.76 (C7 ou C10), 126.37 (C3), 125.79 (C8 ou C9), 125.58 (C8 ou C9), 125.17 (C6), 114.45 (C13+C15), 55.53 (C17).

2-(3-méthoxyphényl)naphthalène



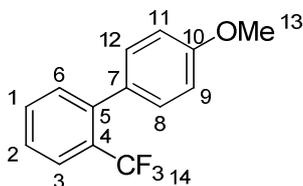
Eluant : éther de pétrole / dichlorométhane : 85/15.

Solide blanc.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.05 (d, J = 1.2 Hz, 1H, H6), 7.90 (m, 3H, H3, H7+H10), 7.75 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H, H4), 7.57 – 7.46 (m, 2H, H8+H9), 7.42 (t, J = 7.9 Hz, 1H, H13), 7.35 – 7.29 (m, 1H, H16), 7.29 – 7.24 (m, 1H, H14), 6.94 (ddd, J = 8.2, 2.5, 0.9 Hz, 1H, H12), 3.91 (s, 3H, H17).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 160.15 (C15), 142.80 (C11), 138.55 (C1, C2 ou C5), 133.75 (C1, C2 ou C5), 132.83 (C1, C2 ou C5), 129.99 (C13), 128.53 (C4, C7 ou C10), 128.35 (C4, C7 ou C10), 127.78 (C4, C7 ou C10), 126.45 (C3, C6, C8 ou C9), 126.12 (C3, C6, C8 ou C9), 126.01 (C3, C6, C8 ou C9), 125.74 (C3, C6, C8 ou C9), 120.09 (C12), 113.29 (C14 ou C16), 112.89 (C14 ou C16), 55.50 (C17).

4'-méthoxy-2-(trifluorométhyl)biphényle



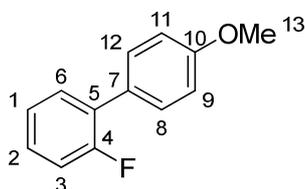
Eluant : éther de pétrole / dichlorométhane : 85/15.

Huile jaunâtre.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.74 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H6), 7.54 (t, J = 7.3 Hz, 1H, H1), 7.44 (t, J = 7.6 Hz, 1H, H2), 7.33 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H3), 7.29 – 7.20 (m, 2H, H8+H12), 6.94 (dd, J = 9.8, 1.6 Hz, 2H, H9+H11), 3.86 (s, 3H, H13).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 159.26 (C10), 141.32 (q, J = 1.8 Hz, C5), 132.44 (C1), 131.41 (C7), 130.23 (C8+C12), 128.70 (q, J = 29.6 Hz, C4), 128.49 (C2), 127.20 (C6), 126.20 (q, J = 5.4 Hz, C3), 124.37 (q, J = 273.9 Hz, C14), 113.32 (C9+C11), 55.37 (C13).

2-fluoro-4'-méthoxybiphényle



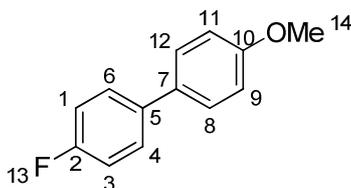
Eluant : éther de pétrole / dichlorométhane : 90/10.

Huile jaunâtre.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.55 – 7.46 (m, 2H, H8+H12), 7.42 (td, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H, H2), 7.34 – 7.25 (m, 1H, H6), 7.19 (td, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H, H1), 7.14 (td, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H, H3), 7.04 – 6.94 (m, 2H, H9+H11), 3.86 (s, 3H, H13).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 159.88 (d, J = 247 Hz, C4), 159.35 (C10), 130.64 (d, J = 3.6 Hz, C6), 130.28 (d, J = 3.0 Hz, C8+C12), 128.82 (d, J = 13.3 Hz, C5), 128.54 (d, J = 8.2 Hz, C2), 128.31 (C7), 124.43 (d, J = 3.7 Hz, C1), 116.19 (d, J = 22.9 Hz, C3), 114.05 (C9+C11), 55.45 (C13).

4-fluoro-4'-méthoxybiphényle



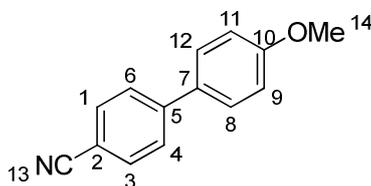
Eluant : éther de pétrole / dichlorométhane : 90/10.

Solide blanc.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.52 – 7.46 (m, 4H, H4, H6, H8+H12), 7.11 (t, J = 8.7 Hz, 2H, H1+H3), 6.97 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H9+H11), 3.86 (s, 3H, H14).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 162.22 (d, J = 245 Hz, C2), 159.23 (C10), 137.10 (d, J = 3.2 Hz, C5), 132.96 (C7), 128.35 (d, J = 7.9 Hz, C4+C6), 128.17 (C8+C12), 115.67 (d, J = 21.4 Hz, C1+C3), 114.37 (C9+C11), 55.49 (C14).

4-(4-méthoxyphényl)benzonitrile



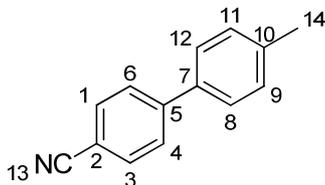
Eluant : éther de pétrole / acétate d'éthyle : 96/4.

Solide blanc.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.70 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H1+H3), 7.64 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H4+H6), 7.54 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H8+H12), 7.01 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H9+H11), 3.87 (s, 3H, H14).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 160.33 (C10), 145.34 (C5), 132.70 (C1+C3), 131.63 (C7), 128.49 (C8+C12), 127.24 (C4+C6), 119.24 (C13), 114.67 (C9+C11), 110.22 (C2), 55.53 (C14).

4-(4-méthylphényl)benzonitrile



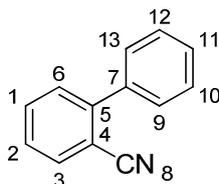
Eluant : éther de pétrole / dichlorométhane : 80/20.

Solide blanc.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.69 (m, 4H, H1, H3, H4+H6), 7.50 (d, J = 7.9 Hz, 2H, H8+H12), 7.29 (d, J = 7.9 Hz, 2H, H9+H11), 2.42 (s, 3H, H14).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 145.71 (C5), 138.87 (C7), 136.37 (C10), 132.68 (C1+C3), 129.96 (C9+C11), 127.58 (C8+C12), 127.17 (C4+C6), 119.17 (C13), 110.64 (C2), 21.31 (C14).

2-phénylbenzonitrile



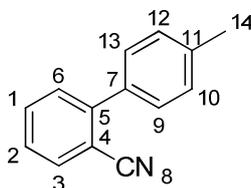
Eluant : éther de pétrole / acétate d'éthyle : 98/2.

Huile jaunâtre.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.77 (dd, J = 7.7, 0.9 Hz, 1H, H6), 7.65 (td, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H, H1), 7.61 – 7.40 (m, 7H, H2, H3, H9, H10, H11, H12+H13).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 145.62 (C5), 138.25 (C7), 133.88 (C1), 132.95 (C3), 130.21 (C6), 128.88 (C10+C12), 128.86 (C2), 128.85 (C9+C13), 127.67 (C11), 118.86 (C8), 111.40 (C4).

2-(4-méthylphényl)benzonitrile



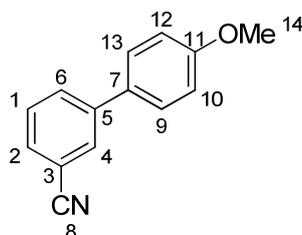
Eluant : éther de pétrole / dichlorométhane : 85/15.

Solide blanc.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.76 – 7.62 (m, 4H, H1, H2, H3+H6), 7.52 – 7.45 (m, 2H, H9+H13), 7.31 – 7.25 (m, 2H, H10+H12), 2.41 (s, 3H, H14).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 145.73 (C5), 138.88 (C7), 136.39 (C1), 132.70 (C3+C11), 129.97 (C10+C12), 127.59 (C2+C6), 127.19 (C9+C13), 119.18 (C8), 110.65 (C4), 21.32 (C14).

2-(4-méthoxyphényl)benzonitrile



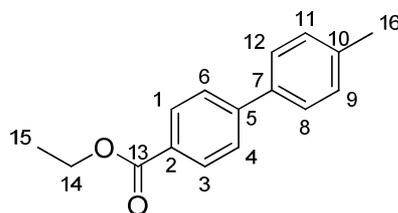
Eluant : gradient éther de pétrole / acétate d'éthyle : 97/3 jusque 95/5

Huile jaune

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.82 (t, J = 1.5 Hz, 1H, H4), 7.79 – 7.73 (m, 1H, H2), 7.58 (dt, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H, H1), 7.53 – 7.46 (m, 3H, H6, H9+H13), 7.04 – 6.97 (m, 2H, H10+H12), 3.86 (s, 3H, H14).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 160.12 (C11), 142.17 (C5), 132.68 (C7), 131.43 (C6), 131.12 (C2), 130.33 (C4), 130.17 (C1), 128.30 (C9+C13), 119.09 (C8), 114.71 (C10+C12), 113.04 (C3), 55.53 (C14).

4-(4-méthylphényl)benzoate d'éthyle



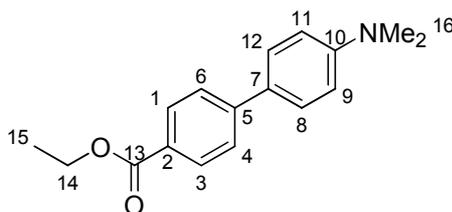
Eluant : éther de pétrole / dichlorométhane : 75/25.

Solide blanc.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.10 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H1+H3), 7.70 – 7.58 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H4+H6), 7.53 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H8+H12), 7.28 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H9+H11), 4.40 (q, J = 7.1 Hz, 2H, H14), 2.41 (s, 3H, H16), 1.42 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H15).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 166.60 (C13), 145.48 (C2), 138.09 (C5), 137.16 (C7), 130.05 (C9+C11), 129.66 (C8+C12), 128.95 (C10), 127.12 (C4+C6), 126.77 (C1+C3), 60.95 (C14), 21.18 (C16), 14.39 (C15).

4-(4-(*N,N*-diméthylamino)phényl)benzoate d'éthyle



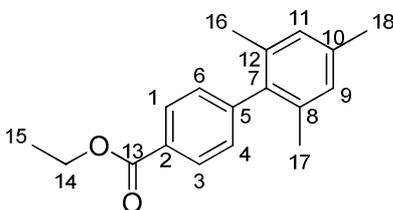
Eluant : éther de pétrole / acétate d'éthyle : 95/5.

Solide blanc.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.06 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H1+H3), 7.62 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H4+H6), 7.56 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H8+H12), 6.81 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H9+H11), 4.39 (q, J = 7.1 Hz, 2H, H14), 3.02 (s, 6H, H16), 1.41 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H15).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 166.89 (C13), 150.59 (C10), 145.63 (C2+C5), 130.17 (C8+C12), 128.04 (C4+C6), 127.89 (C7), 125.88 (C1+C3), 112.75 (C9+C11), 60.92 (C14), 40.60 (C16), 14.53 (C15).

4-(2,4,6-triméthylphényl)benzoate d'éthyle



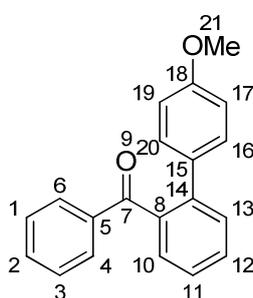
Eluant : éther de pétrole / acétate d'éthyle : 98/2.

Solide blanc.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.10 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H1+H3), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H4+H6), 6.95 (s, 2H, H9+H11), 4.41 (q, J = 7.1 Hz, 2H, H14), 2.34 (s, 3H, H18), 1.99 (s, 6H, H16+H17), 1.42 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H15).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 166.80 (C13), 146.31 (C2), 138.19 (C5), 137.20 (C7), 135.66 (C8+C12), 129.85 (C9+C11), 129.59 (C4+C6), 128.99 (C10), 128.31 (C1+C3), 61.07 (C14), 21.16 (C18), 20.76 (C16+C17), 14.52 (C15).

(2-(4-méthoxyphényl)benzophénone



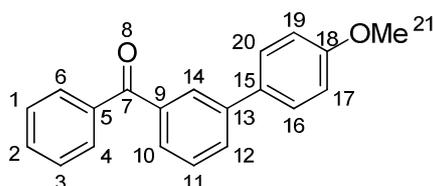
Eluant : éther de pétrole / acétate d'éthyle : 98/2.

Huile jaunâtre.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.69 – 7.62 (m, 2H, H10+H13), 7.60 – 7.52 (m, 1H, H2), 7.47 (m, 2H, H1 ou H3 ou H11 ou H12), 7.42 (m, 2H, H1 ou H3 ou H11 ou H12), 7.28 (t, J = 8.8 Hz, 2H, H16+H20), 7.18 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H4+H6), 6.74 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H17+H19), 3.72 (s, 3H, H21).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 199.16 (C7), 159.06 (C18), 140.82 (C14), 138.95 (C15), 137.48 (C8), 132.97 (C2 ou C12), 132.78 (C2 ou C12), 130.43 (C5), 130.24 (C4+C6), 130.09 (C11), 130.04 (C16+C20), 128.81 (C10), 128.23 (C1+C3), 126.76 (C13), 113.88 (C17+C19), 55.30 (C21).

(3-(4-méthoxyphényl)benzophénone



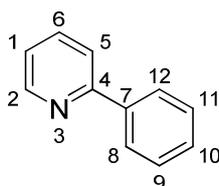
Eluant : éther de pétrole / acétate d'éthyle : 96/4.

Solide blanc.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.99 (t, J = 1.7 Hz, 1H, H14), 7.85 (dt, J = 8.4, 1.6 Hz, 2H, H4+H6), 7.78 (ddd, J = 7.9, 1.8, 1.7 Hz, 1H, H10), 7.72 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H12), 7.61 (m, 1H, H2), 7.53 (m, 5H, H1, H3, H11, H16+H20), 6.99 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H17+H19), 3.86 (s, 3H, H21).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 196.82 (C7), 159.51 (C18), 140.98 (C13), 138.12 (C9), 137.62 (C5), 132.61 (C15), 132.49 (C2), 130.60 (C12), 130.11 (C4+C6), 128.68 (C14), 128.35 (C10), 128.33 (C16+C20), 128.25 (C1+C3), 128.13 (C11), 114.34 (C17+C19), 55.37 (C21).

2-phénylpyridine



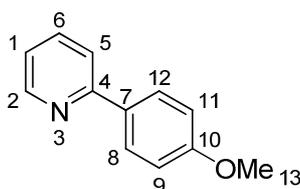
Eluant : éther de pétrole / acétate d'éthyle : 95/5.

Huile jaunâtre.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.70 (dt, J = 4.5, 1.4 Hz, 1H, H2), 7.99 (dt, J = 7.3, 1.8 Hz, 2H, H8+H12), 7.80 – 7.66 (m, 2H, H6+H10), 7.48 (tt, J = 7.3, 1.5 Hz, 2H, H9+H11), 7.42 (m, 1H, H5), 7.23 (ddd, J = 6.8, 4.9, 2.2 Hz, 1H, H1).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 157.60 (C4), 149.80 (C2), 139.53 (C7), 136.87 (C6), 129.07 (C10), 128.87 (C9+C11), 127.04 (C8+C12), 122.22 (C1), 120.70 (C5).

2-(4-méthoxyphényl)pyridine



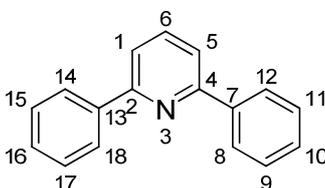
Eluant : éther de pétrole / acétate d'éthyle : 93/7.

Solide blanc.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.65 (d, J = 4.4 Hz, 1H, H2), 7.95 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H8+H12), 7.71 (m, 2H, H5+H6), 7.24 – 7.11 (m, 1H, H1), 7.00 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H9+H11), 3.87 (s, 3H, H13).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 160.59 (C10), 157.19 (C4), 149.59 (C2), 136.90 (C6), 132.04 (C7), 128.31 (C8+C12), 121.57 (C1), 120.00 (C5), 114.25 (C9+C11), 55.49 (C13).

2,6-diphénylpyridine



Eluant : éther de pétrole / dichlorométhane : 80/20.

Solide blanc.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.18 (d, J = 7.3 Hz, 4H, H8, H12, H14+H18), 7.82 (dd, J = 8.3, 7.3 Hz, 1H, H6), 7.71 (d, J = 7.7 Hz, 2H, H1+H5), 7.52 (t, J = 7.3 Hz, 4H, H9, H11, H15+H17), 7.45 (td, J = 7.3, 1.2 Hz, 2H, H10+H16).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 156.94 (C2+C4), 139.60 (C6), 137.62 (C7+C13), 129.11 (C10+C16), 128.82 (C9+C11+C15+C17), 127.12 (C8+C12+C14+C18), 118.77 (C1+C5).

Références bibliographiques

- ¹ *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, F. Diederich, P. J. Stang, Eds, Wiley-VCH : Weinheim, **1998**.
- ² J.P. Corbet, G. Mignani, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2651-2710.
- ³ A. F. Shepard, N. R. Winslow, J. R. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **1930**, *52*, 2083-2090.
- ⁴ E. W. Fager, *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, *67*, 2217-2218.
- ⁵ R. Connor, K. Folkers, H. Adkins, *J. Am. Chem. Soc.* **1932**, *54*, 1138-1145.
- ⁶ M. Nilsson, *Acta Chem. Scand.* **1966**, *20*, 423-426.
- ⁷ J. N. Chodowska-Palicka, M. Nilsson, *Acta Chem. Scand.* **1970**, *24*, 3353-3361.
- ⁸ J. Hassan, M. Sevignon, C. Gozzi, E. Schulz, M. Lemaire, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359-1470.
- ⁹ G. M. Whitesides, W. F. Fischer, J. San Filippo, R. W. Bashe, H. O. House, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 4871.
- ¹⁰ A. Cairncross, J. R. Roland, R. M. Henderson, W. A. Sheppard, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 3187-3189.
- ¹¹ T. Cohen, R. A. Schambach, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 3189-3190.
- ¹² J. N. Chodowska-Palicka, M. Nilsson, *Acta Chem. Scand.* **1971**, *25*, 3451-3456.
- ¹³ La quinoléine est convertie principalement en 2-oxyquinoléine. Observations non-publiées de F. J. Rattay.
- ¹⁴ G. M. Whitesides, C. P. Casey, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 4541.
- ¹⁵ T. Cohen, R. W. Berninger, J. T. Wood, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 837-848.
- ¹⁶ T. Cohen, K. W. Smith, M. D. Swerdlof, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 4303.
- ¹⁷ P. E. Fanta, *Chem. Rev.* **1946**, *38*, 139-196.
- ¹⁸ T. Cohen, J. Wood, A. G. Dietz, *Tetrahedron Lett.* **1974**, 3555-3558.
- ¹⁹ T. Cohen, I. Cristea, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 748-753.
- ²⁰ R. Crabtree, *The Organometallic Chemistry of the Transition Metals*. Wiley-Interscience, 159-180. G. W. Parshall, *Acc. Chem. Res.* **1975**, *8*, 113-117.
- ²¹ T. Cohen, I. H. Song, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 3058.
- ²² P. Fitton, E. A. Rick, *J. Organomet. Chem.* **1971**, *28*, 287.
- ²³ G. B. Jones, B. J. Chapman, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5558-5559.
- ²⁴ L. J. Goossen, W. R. Thiel, N. Rodríguez, C. Linder, B. Melzer, *Adv. Synth. Cat.* **2007**, *349*, 2241-2246.
- ²⁵ L. J. Goossen, G. Deng, L. M. Levy, *Science* **2006**, *313*, 662-664.
- ²⁶ L. J. Goossen, N. Rodríguez, B. Melzer, C. Linder, G. Deng, L. M. Levy, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4824-4833.
- ²⁷ L. J. Goossen, N. Rodríguez, C. Linder, P. P. Lange, A. Fromm, *ChemCatChem* **2010**, *2*, 430-442.
- ²⁸ L. Xue, W. Su, Z. Lin, *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 11926-11936.

- ²⁹ L. J. Goossen, F. Manjolinho, B. A. Khan, N. Rodríguez, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2620-2623.
- ³⁰ P. H. Leake, *Chem. Rev.* **1956**, *56*, 27-48.
- ³¹ E. M. Beccalli, F. Clerici, A. Marchesini, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 11675-11682.
- ³² N. Selvakumar, G. G. Rajulu, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4429-4432.
- ³³ L. J. Goossen, C. Linder, N. Rodriguez, P. P. Lange, A. Fromm, *Chem. Comm.* **2009**, 7173-7175.
- ³⁴ J. Cornella, C. Sanchez, D. Banawa, I. Larrosa, *Chem. Comm.* **2009**, 7176-7178.
- ³⁵ P. Lu, C. Sanchez, J. Cornella, I. Larrosa, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5710-5713.
- ³⁶ R. Grainger, A. Nikmal, J. Cornella, I. Larrosa, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 3172-3174.
- ³⁷ S. Dupuy, F. Lazreg, A. M. Z. Slawin, C. S. J. Cazin, S. P. Nolan, *Chem. Comm.* **2011**, *47*, 5455-5457.
- ³⁸ J. Cornella, M. Rosillo-Lopez, I. Larrosa, *Adv. Synth. Cat.* **2011**, *353*, 1359-1366.
- ³⁹ J. S. Dickstein, C. A. Mulrooney, E. M. O'Brien, B. J. Morgan, M. C. Kozlowski, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2441-2444.
- ⁴⁰ J. S. Dickstein, J. M. Curto, O. Gutierrez, C. A. Mulrooney, M. C. Kozlowski, *J Org Chem* **2013**, *78*, 4744-4761.
- ⁴¹ A. A. Nunez Magro, G. R. Eastham, D. J. Cole-Hamilton, *Dalton Trans* **2009**, 4683-4688.
- ⁴² La TMEDA a été principalement utilisée pour complexer des composés organolithiens. Voir par exemple : a) B. Qu, D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9355. b) D. B. Collum, *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 448 et les références citées dans ces articles. La TMEDA a également été utilisée avec le cuivre. Voir par exemple : a) A. Commerçon, J. F. Normant, J. Villieras, *Tetrahedron* **1980**, *36*, 1215-1221. b) A. S. Sigeev, I. P. Beletskaya, P. V. Petrovskii, A. S. Peregudov, *Russian J. Org. Chem.* **2012**, *48*, 1055-1058.
- ⁴³ G. Cahiez, V. Habiak, C. Duplais, A. Moyeux, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4364-4366.
- ⁴⁴ D. A. Horton, G. T. Bourne, M. L. Smythe, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 893-930.
- ⁴⁵ P. J. Hajduk, M. Bures, J. Praestgaard, S. W. Fesik, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 3443-3447.
- ⁴⁶ a) *Cross-Coupling Reactions. A practical guide*, N. Miyaura, Ed, *Topics in Current Chemistry*, Springer: Berlin, **2002**, Vol. 219. b) D. W. Knight, dans *Comprehensive Organic Synthesis*, B. M. Trost, I. Fleming, Eds, Pergamon : Oxford, **1991**, Vol. 3, pp 481.
- ⁴⁷ N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483.
- ⁴⁸ E.-I. Negishi, Z. Huang, G. Wang, S. Mohan, C. Wang, H. Hattori, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1474-1485.
- ⁴⁹ a) A. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6722-6737. b) E.-I. Negishi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6738-6764.
- ⁵⁰ O. Baudoin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1373-1375.
- ⁵¹ S. M. Bonesi, M. Fagnoni, A. Albini, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 10022-10025.
- ⁵² N. Rodriguez, L. J. Goossen, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5030-5048.

- ⁵³ L. J. Goossen, N. Rodríguez, K. Goossen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3100-3120.
- ⁵⁴ L. J. Goossen, K. Goossen, N. Rodríguez, M. Blanchot, C. Linder, B. Zimmermann, *Pure Appl. Chem.* **2008**, *80*, 1725-1733.
- ⁵⁵ *The Chemistry of Carboxylic Acids and Esters Part. 1*, S. Patai, Interscience-Publishers, **1969**.
- ⁵⁶ C. Björklund, M. Nilsson, *Acta Chem. Scand.* **1968**, *22*, 2585-2588.
- ⁵⁷ M. Nilsson, C. Ullenius, *Acta Chem. Scand.* **1968**, *22*, 1998-2002.
- ⁵⁸ M. Nilsson, C. Ullenius, *Acta Chem. Scand.* **1971**, *25*, 2428-2434.
- ⁵⁹ L. J. Goossen, B. Melzer, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7473-7476.
- ⁶⁰ L. J. Goossen, F. Rudolphi, C. Oppel, N. Rodríguez, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3043-3045.
- ⁶¹ L. J. Goossen, B. Zimmermann, T. Knauber, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7103-7106.
- ⁶² L. J. Goossen, T. Knauber, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8631-8634.
- ⁶³ L. J. Goossen, B. Zimmermann, C. Linder, N. Rodríguez, P. P. Lange, J. Hartung, *Adv. Synth. Cat.* **2009**, *351*, 2667-2674.
- ⁶⁴ R. Shang, Y. Fu, Y. Wang, Q. Xu, H.-Z. Yu, L. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9350-9354.
- ⁶⁵ A. Cairncross, W. A. Sheppard, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2186-2187.
- ⁶⁶ J. Luo, Y. Lu, S. Liu, J. Liu, G.-J. Deng, *Adv. Synth. Cat.* **2011**, *353*, 2604-2608.
- ⁶⁷ X. Li, D. Zou, F. Leng, C. Sun, J. Li, Y. Wu, Y. Wu, *Chem. Comm.* **2013**, *49*, 312-314.
- ⁶⁸ R. Shang, Q. Xu, Y.-Y. Jiang, Y. Wang, L. Liu, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1000-1003.
- ⁶⁹ A. Heim, A. Terpin, W. Steglich, *Angew. Chem. Int. Ed. in English* **1997**, *36*, 155-156.
- ⁷⁰ P. Forgione, M.-C. Brochu, M. St-Onge, K. H. Thesen, M. D. Bailey, F. Bilodeau, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11350-11351.
- ⁷¹ F. Bilodeau, M. C. Brochu, N. Guimond, K. H. Thesen, P. Forgione, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1550-1560.
- ⁷² J.-M. Becht, C. Catala, C. Le Drian, A. Wagner, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1781-1783.
- ⁷³ J.-M. Becht, C. L. Drian, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3161-3164.
- ⁷⁴ A. Voutchkova, A. Coplin, N. E. Leadbeater, R. H. Crabtree, *Chem. Comm.* **2008**, 6312-6314.
- ⁷⁵ Z. Wang, Q. Ding, X. He, J. Wu, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4635-4638.
- ⁷⁶ S. Messaoudi, J.-D. Brion, M. Alami, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1496-1499.
- ⁷⁷ L. J. Goossen, N. Rodríguez, C. Linder, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15248-15249.
- ⁷⁸ L. J. Goossen, C. Linder, N. Rodríguez, P. P. Lange, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 9336-9349.
- ⁷⁹ L. J. Goossen, N. Rodríguez, P. P. Lange, C. Linder, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1111-1114.
- ⁸⁰ B. Song, T. Knauber, L. J. Goossen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2954-2958.
- ⁸¹ L. J. Goossen, P. P. Lange, N. Rodríguez, C. Linder, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 3906-3909.

- ⁸² C. Walling, K. B. Wolfstirn, *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 852-854.
- ⁸³ J. Fairhurst, D. C. Horwell, G. H. Timms, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 3843-3844.
- ⁸⁴ K. Gaukroger, J. A. Hadfield, L. A. Hepworth, N. J. Lawrence, A. T. McGown, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8135-8138.
- ⁸⁵ G. Solladie, Y. Pasturel-Jacopé, J. Maignan, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 3315-3321.
- ⁸⁶ E. Späth, K. Kromp, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1941**, *74*, 189-192.
- ⁸⁷ M. J. Takaoka, *J. Fac. Sci. Hokkaido Imp. Univ, III*, **1940**, *Bd III(1)*, 13.
- ⁸⁸ R. E. Buckles, K. Bremer, *Org. Synth.* **1963**, Coll. Vol. 4, 777-779.
- ⁸⁹ Z. Wang, Q. Ding, X. He, J. Wu, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 863-865.
- ⁹⁰ a) R. F. Heck, J. P. Nolley, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320-2322. b) R. F. Heck, *Org. Reactions* **1982**, *27*, 345-390. c) R. F. Heck, *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 146-151.
- ⁹¹ L. Botella, C. Najera, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4360-4369.
- ⁹² a) W. Wadsworth, *Org. Reactions* **1977**, *25*, 73. b) W. S. Wadsworth, W. D. Emmons, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1733-1738.
- ⁹³ M. J. Jorgenson, A.F. Thacher, *Org. Synth.* **1968**, *48*, 75.
- ⁹⁴ a) Y. Yamamoto, N. Kirai, Y. Harada, *Chem. Comm.* **2008**, 2010-2012. b) O. Saku, H. Ishida, E. Atsumi, Y. Sugimoto, H. Kodaira, Y. Kato, S. Shirakura, Y. Nakasato, *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 3436-3451.
- ⁹⁵ E. J. Corey, P. L. Fuchs, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 3769-3772.
- ⁹⁶ a) I. Kondolff, H. Doucet, M. Santelli, *Organometallics* **2006**, *25*, 5219-5222. b) M. Moreno-Manas, M. Pérez, R. Pleixats, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7449-7452. c) R. G. Kalkhambkar, K. K. Laali, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1733-1737. d) V. Calo, A. Nacci, A. Monopoli, S. Laera, N. Cioffi, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2929-2933.
- ⁹⁷ A. F. Littke, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6989-7000.
- ⁹⁸ G. Battistuzzi, S. Cacchi, G. Fabrizi, *Synlett* **2002**, *3*, 439-442.
- ⁹⁹ V. Calo, A. Nacci, A. Monopoli, P. Cotugno, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6101-6103.
- ¹⁰⁰ a) A. Bauer, M. W. Miller, S. F. Vice, S. W. McCombie, *Synlett* **2001**, 254-256. b) G. W. Kabalka, G. Dong, B. Venkataiah, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 763-765. c) S. Gu, H. Xu, N. Zhang, W. Chen, *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 1677-1686.
- ¹⁰¹ a) K. Itami, K. Tonogaki, T. Nokami, Y. Ohashi, J.-I. Yoshida, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2404-2409. b) M. Shimizu, C. Nakamaki, K. Shimono, M. Schelper, T. Kurahashi, T. Hiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12506-12507.
- ¹⁰² a) J. H. Burroughes, D. D. C. Bradley, A. R. Brown, R. N. Marks, K. Mackay, R. H. Friend, P. L. Burns, A. B. Holmes, *Nature* **1990**, *347*, 539-541; b) Y.-H. Kim, H.-C. Jeong, S.-H. Kim, K. Yang, S.-K. Kwon, *Adv. Funct. Mater.* **2005**, *15*, 1799-1808.
- ¹⁰³ a) N. Shigetaka, A. Katsumi, K. Makoto, I. Kiyotaka, WO Pat. 2011055756, **2011**. b) R. E. Allen, E. R. Andrews, E. L. Schumann, C. H. Tilford, U.S. Pat. 3031449, **1962**. c) A. J.

- Bitonti, U.S. Pat. 005693674A, **1997**. d) D. P. Matthews, A. J. Bitonti, W. A. V. Sickie, D. A. Kaplan, U.S. Pat. 005525633A, **1994**. e) S. Ray, *Drugs of the Future* **2004**, *29*, 185-203.
- ¹⁰⁴ a) *The Lancet* **1998**, *351*, 1451-1467. b) B. Fisher, J. P. Costantino, D. L. Wickerham, C. K. Redmond, M. Kavanah, W. M. Cronin, V. Vogel, A. Robidoux, N. Dimitrov, J. Atkins, M. Daly, S. Wieand, E. Tan-Chiu, L. Ford, N. Wolmark, o. N. S. A. Breast, B. P. Investigators, *J. Natl. Cancer Inst.* **1998**, *90*, 1371-1388. c) V. C. Jordan, *Nat. Rev. Drug. Discov.* **2003**, *2*, 205. d) V. C. Jordan, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 883.
- ¹⁰⁵ J. E. McMurry, M. P. Fleming, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 4708-4709.
- ¹⁰⁶ P. L. Coe, C. E. Scriven, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1986**, 475-477.
- ¹⁰⁷ M. Yus, D. J. Ramón, I. Gómez, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 3219-3225.
- ¹⁰⁸ a) I. Shiina, Y. Sano, K. Nakata, T. Kikuchi, A. Sasaki, M. Ikekita, Y. Hasome, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 2421-2424. b) I. Shiina, M. Suzuki, K. Yokoyama, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 965-967.
- ¹⁰⁹ a) S. D. Brown, R. W. Armstrong, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7076. b) R. A. Pilli, L. G. Robello, *J. Braz. Chem. Soc.* **2004**, *15*, 938. c) M. Shindo, K. Matsumoto, K. Shishido, *Synlett* **2005**, 176.
- ¹¹⁰ a) N. F. McKinley, D. F. O'Shea, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9552. b) Y. Nishihara, M. Miyasaka, M. Okamoto, H. Takahashi, E. Inoue, K. Tanemura, K. Takegi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12634. c) R. B. Miller, M. I. Al-Hassan, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2121. d) T. Stüdemann, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 93.
- ¹¹¹ C. Zhou, R. C. Larock, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3765.
- ¹¹² Z. He, S. Kirchberg, R. Fröhlich, A. Studer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3699-3702.
- ¹¹³ A. L. Monteiro, M. C. Nunes, J. Limberger, S. Poersch, M. Seferin, *Synthesis* **2009**, *16*, 2761-2765.
- ¹¹⁴ M. Ferrari, M. Bonaldi, WO Pat. 2006051079A1, **2006**.
- ¹¹⁵ a) E.-I. Negishi, *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 340-348. b) C. Dai, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2719-2724. c) J. E. Milne, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13028-13032.
- ¹¹⁶ F. M. Dean, J. Goodchild, L. E. Houghton, J. A. Martin, R. B. Morton, B. Parton, A. W. Price, N. Somvichien, *Tetrahedron Lett.* **1966**, *7*, 4153-4159.
- ¹¹⁷ J. F. W. McOmie, M. L. Watts, D. E. West, *Tetrahedron* **1968**, *24*, 2289-2292.
- ¹¹⁸ G. I. Feutrill, R. N. Mirrington, *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 1327-1328.
- ¹¹⁹ a) T. Morita, Y. Okamoto, H. Sakurai, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1978**, 874-875. b) G. A. Olah, S. C. Narang, B. G. Balaram Gupta, R. Malhotra, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1247-1251. c) E. H. Vickery, L. F. Pahler, E. J. Eisenbraun, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4444-4446.
- ¹²⁰ B. Loubinoux, G. Coudert, G. Guillaumet, *Synthesis* **1980**, 638-640.
- ¹²¹ M. Node, K. Nishide, K. Fuji, E. Fujita, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4275-4277.
- ¹²² G. Majetich, Y. Zhang, K. Wheless, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8727-8730.

- ¹²³ L. Zuo, S. Yao, W. Wang, W. Duan, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 4054-4056.
- ¹²⁴ K. Bao, A. Fan, Y. Dai, L. Zhang, W. Zhang, M. Cheng, X. Yao, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 5084-5090.
- ¹²⁵ D. Milstein, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 3636.
- ¹²⁶ a) M. R. Netherton, G. C. Fu, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1525. b) A. F. Littke, G. C. Fu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 4176.
- ¹²⁷ a) K. Tamao, K. Sumitani, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 4374. b) R. J. P. Corriu, J. P. Masse, *Chem. Commun.* **1972**, 144.
- ¹²⁸ a) J. Huang, S. P. Nolan, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 9889. b) G. Manolikakes, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 205. c) J. Quintin, X. Franck, R. Hocquemiller, B. Figadère, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 3547-3549.
- ¹²⁹ a) B. Cornils, W. A. Herrmann, *Applied Homogeneous catalysis with Organometallic Compounds*, VCH, Weinheim, **1996**.
- ¹³⁰ a) V. P. W. Böhm, T. Weskamp, C. W. K. Gstöttmayr, W. A. Herrmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 1602-1604. b) L. Ackermann, R. Born, J. H. Spatz, D. Meyer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 7216-7219. c) M. J. Iglesias, A. Prieto, M. C. Nicasio, *Org. Lett.* **2012**, 14, 4318-4321. d) K. Sun, L. Wang, Z.-X. Wang, *Organometallics* **2008**, 27, 5649-5656. e) C. Zhang, Z.-X. Wang, *Organometallics* **2009**, 28, 6507-6514.
- ¹³¹ J. A. Miller, R. P. Farrell, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7275-7278.
- ¹³² E.-I. Negishi, N. Okukado, A. O. King, D. E. Van Horn, B. I. Spiegel, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 2254-2256.
- ¹³³ V. Bonnet, F. Mongin, F. Trécourt, G. Quéguiner, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 5717-5719.
- ¹³⁴ Z. Xi, B. Liu, W. Chen, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 3954-3957.
- ¹³⁵ Y. Zhou, Z. Xi, W. Chen, D. Wang, *Organometallics* **2008**, 27, 5911-5920.
- ¹³⁶ S. Gu, W. Chen, *Organometallics* **2009**, 28, 909-914.
- ¹³⁷ A. Liu, X. Zhang, W. Chen, *Organometallics* **2009**, 28, 4868-4871.
- ¹³⁸ X. Chen, L. Wang, J. Liu, *Synthesis* **2009**, 14, 2408-2412.
- ¹³⁹ G. Ren, X. Cui, Y. Wu, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2372-2378.
- ¹⁴⁰ L.-G. Xie, Z.-X. Wang, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 10332-10336.
- ¹⁴¹ N. Yoshikai, H. Mashima, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 17978-17979.
- ¹⁴² C. E. Tucker, J. G. de Vries, *Top. Catal.* **2002**, 19, 111.
- ¹⁴³ N. Liu, Z. X.-Wang, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 10031-10038.
- ¹⁴⁴ L. Monnereau, D. Sémeril, D. Matt, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 6626-6628.
- ¹⁴⁵ K. Mitsudo, Y. Doi, S. Sakamoto, H. Murakami, H. Mandai, S. Suga, *Chem. Lett.* **2011**, 40, 936-938.
- ¹⁴⁶ W.-J. Guo, Z.-X. Wang, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 1054-1061.
- ¹⁴⁷ E. Riguet, M. Alami, G. Cahiez, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 4397-4400.

- ¹⁴⁸ G. Cahiez, *Manganese chloride (II)* **1995**, Wiley – EROS, Computaprint folio 1, 1-3.
- ¹⁴⁹ G. Cahiez, A. Moyeux, O. Gager, M. Poizat, *Adv. Synth. Cat.* **2013**, 355, 790-796.
- ¹⁵⁰ S. C. Watson, J. F. Eastham, *J. Organomet. Chem.* **1967**, 9, 165.
- ¹⁵¹ B. Neises, W. Steglich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1978**, 17, 522-524.
- ¹⁵² M. V. Perkins, W. Kitching, R. Drew, C. Moore, W. A. König, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1990**, 4, 1111-1117.
- ¹⁵³ D. L. Morgan, N. Martínez-Castro, R. F. Storey, *Macromolecules* **2010**, 43, 8724-8740.
- ¹⁵⁴ B. Neuwald, L. Caporaso, L. Cavallo, S. Mecking, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 1026-1036.