

Thèse de Doctorat

Nicolas OGER

*Mémoire présenté en vue de l'obtention du
grade de Docteur de l'Université de Nantes
sous le label de L'Université Nantes Angers Le Mans*

École doctorale : Matière, Molécules, Matériaux en Pays de la Loire

Discipline : Chimie Organique, Minérale, Industrielle (Section 32)

Spécialité : Chimie Organique

Unité de recherche : *Laboratoire CEISAM*

Soutenue le 02 octobre 2015

**Utilisation des sels de diazonium en catalyse
palladiée homogène et hétérogène**

**Préparation de graphènes et applications en
catalyse hétérogène**

JURY

Président du jury : **Christophe LEN**, Professeur, Université Technologique de Compiègne

Rapporteurs : **Mouâd ALAMI**, Directeur de recherche, CNRS, Université Paris Sud
Christophe LEN, Professeur, Université Technologique de Compiègne

Directeur de Thèse : **François-Xavier FELPIN**, Professeur, Université de Nantes

Co-encadrant de Thèse : **Erwan LE GROGNEC**, Chargé de recherche, CNRS, Université de Nantes

Thèse de Doctorat

Nicolas OGER

*Mémoire présenté en vue de l'obtention du
grade de Docteur de l'Université de Nantes
sous le label de L'Université Nantes Angers Le Mans*

École doctorale : Matière, Molécules, Matériaux en Pays de la Loire

Discipline : Chimie Organique, Minérale, Industrielle (Section 32)

Spécialité : Chimie Organique

Unité de recherche : *Laboratoire CEISAM*

Soutenue le 02 octobre 2015

Utilisation des sels de diazonium en catalyse palladiée homogène et hétérogène

Préparation de graphènes et applications en catalyse hétérogène

JURY

Président du jury : **Christophe LEN**, Professeur, Université Technologique de Compiègne

Rapporteurs : **Mouâd ALAMI**, Directeur de recherche, CNRS, Université Paris Sud
Christophe LEN, Professeur, Université Technologique de Compiègne

Directeur de Thèse : **François-Xavier FELPIN**, Professeur, Université de Nantes

Co-encadrant de Thèse : **Erwan LE GROGNEC**, Chargé de recherche, CNRS, Université de Nantes

Remerciements

Ce travail a été réalisé au Laboratoire CEISAM (Chimie Et Interdisciplinarité : Synthèse, Analyse, Modélisation ; UMR CNRS 6230) de l'Université de Nantes au sein de l'équipe CORAIL (Catalysis, ORGANOMETALLIC chemistry AND syntheses OF Ligands). Mes remerciements s'adressent en premier lieu à Bruno BUJOLI, Directeur du laboratoire CEISAM, pour m'avoir accueilli au sein de son unité.

Je souhaiterais remercier Messieurs Mouâd ALAMI de l'Université de Paris Sud et Christophe LEN de l'Université de Technologie de Compiègne pour m'avoir fait l'honneur d'être rapporteurs de ce travail de thèse.

Je tiens également à remercier Monsieur François-Xavier FELPIN pour la confiance qu'il m'a accordée depuis mon arrivée en stage de M2 au laboratoire. Ses nombreux conseils, son enthousiasme et sa transmission du goût de la recherche en chimie organique ont été autant de facteurs essentiels qui m'ont permis de passer ces trois années de thèse dans un cadre de travail si agréable. Merci F.-X. pour ta grande disponibilité !

Merci aussi à Monsieur Erwan LE GROGNEC pour avoir partagé son savoir, sa disponibilité et sa bonne humeur. Merci aussi de m'avoir convaincu de faire mon stage au sein de l'équipe de catalyse organométallique sur un bout de quai de gare, je ne regrette vraiment pas !

Je tiens à remercier toutes les personnes qui ont pris part à la réalisation de ces travaux : Monsieur Franck RATABOUL de l'Université de Lyon I pour les analyses en RMN du solide et thermogravimétriques ; Madame Christine LABRUGERE du laboratoire PLACAMAT à Pessac pour sa grande disponibilité et son expertise en XPS ; Madame Chantal DOUCHET, de l'Université de Montpellier, pour les analyses ICP-MS.

J'adresse aussi tous mes remerciements pour le personnel de la plateforme d'analyses du laboratoire CEISAM : Madame Julie HEMEZ pour les analyses de masse haute résolution ainsi que pour les clichés de microscopie électronique à transmission ; Monsieur Denis LOQUET pour les analyses élémentaires des graphènes sulfonés ; Madame Isabelle LOUVET pour les analyses de chromatographie ; Madame Virginie SILVESTRE pour ses conseils en RMN.

Je tiens aussi à remercier Monsieur Nicolas STEPHANT de l'Institut des Matériaux de Nantes, pour les clichés de microscopie électronique à balayage.

Je remercie également tous les membres de l'équipe pour la bonne humeur quotidienne : Mireia RODRIGUEZ (pour avoir partagé notre bureau pendant plus d'un an), Françoise ZAMMATTIO et Isabelle BEAUDET. Bien sûr, l'autre partie de CORAIL n'est pas oubliée : merci Sébastien et David pour les bons moments passés ensemble.

J'aimerais aussi remercier tous les doctorants et post-doctorants du laboratoire qui font que venir travailler tous les jours a été pour moi un réel plaisir : Romain, Thibaut, Sami, Dimitri, Didier, M'baye, Kashia, Maxime, Florent, Antoine, Yoann, David, Pauline, Kristen, Adrien, Gabriel, Daniel... Qu'Aurélien, Thibaud, Jordi, Alexandre, Yuting, Cécile, Morgane, Simon et Yohann trouvent ici l'expression de ma reconnaissance pour avoir partagé au cours de ces trois ans le bureau (pour certains) et le labo avec moi. Martin, merci pour tous les bons moments partagés, ce fut très agréable de « collaborer » avec toi.

Un grand merci aussi aux amis tourangeaux (Peter, Sophie, Lise, Marion, Guillaume, Grégoire, Anne, Léa, Pierre, Vincent et Pierre) pour les bons mais trop rares moments passés en votre compagnie durant ces années. Que les poitevins - néo-toulousains - sachent que c'est toujours un plaisir de se retrouver autour d'un petit café.

J'ai aussi eu la chance de faire la rencontre de collègues de travail qui sont devenus de très bons amis. Bien sûr, j'aimerais rappeler à Yoan que le KGB n'est pas qu'une police secrète. J'espère qu'il sera redevable de mon amitié à son égard encore longtemps...Bisou Alix ! Max et Kévin, où comment rencontrer la thèse et l'anti-thèse dans une même pièce ? Merci pour tous les gars, ça aura été un plaisir de passer rue des écachoirs ! Romy, l'homme qui a fait tomber la blouse... pour s'adonner à de nouvelles activités. En espérant que toute la petite troupe se porte bien. Olivier, dommage que ton séjour nantais se soit réalisé si tard !

Enfin, je souhaiterais adresser mes plus profonds remerciements à mes parents pour leur soutien sans faille depuis toujours. Merci aussi à Emmanuelle, Anthony, Yann, Anaëlle, François et Amel.

Ces remerciements ne seraient pas complets sans les adresser à Johanna. Je te remercie pour ta présence, ton écoute et ta patience. Le fait que tu partes Aucard de Tours dans

notre projet coréen m'a conforté encore plus dans ce choix. Trouve en ces quelques lignes mon infinie reconnaissance pour ton soutien à mon égard. Merci ma Jo !

Abréviations

% mass	Pourcentage massique
% mol	Pourcentage molaire
)))	Ultrasons
[c]	Concentration
°C	Degré Celsius
μ	Potentiel chimique
μL	Microlitre
δ	Déplacement chimique (en ppm)
ν	Nombre d'onde (en cm ⁻¹)
ω	Electrophilie
Å	Ångström
Alk	Alkyle
app. d	Doublet apparent
app. t	Triplet apparent
ATG	Analyse thermogravimétrique
atm	Atmosphère
Bn	Benzyle
CI	Ionisation chimique
cm	Centimètre
conv	Conversion
D	Dextrogyre
d	Doublet
DBMP	2,6-di- <i>tert</i> -butyl-4-méthylpyridine
DCM	Dichlorométhane
dd	Doublet de doublet
DFT	Théorie de la fonctionnelle de la densité
dm	Doublet de multiplet
DMC	Carbonate de diméthyle
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
dppf	1,1'-Bis(diphénylphosphino)ferrocène
DRX	Diffraction des rayons X
équiv	Equivalent
ESI	Ionisation par électrospray
eV	Electronvolt
GEA	Groupe électro-attracteur
GED	Groupe électro-donneur
GO	Oxyde de graphène
GR	Graphène
GR-SO ₃ H	Graphène sulfoné
h	Heure
HRC	Heck-Réduction-Cyclisation
HRMS	Spectrométrie de masse haute résolution
ICP-AES	Spectroscopie d'émission atomique par torche à plasma
ICP-MS	Spectroscopie de masse par torche à plasma
IR	Infrarouge
J	Constant de couplage

K	Kelvin
L	Lévogyre
LRMS	Spectrométrie de masse basse résolution
m	Mètre
M	Mole par litre
m ²	Mètre carré
MALDI-TOF	Spectrométrie de masse à temps de vol pour la désorption/ionisation laser assistée par une matrice
MEB	Microscopie électronique à balayage
MET	Microscopie électronique à transmission
mg	Milligramme
MHz	MégaHertz
min	Minute
mL	Millilitre
mmol	Millimole
mp	Point de fusion
MS	Spectrométrie de masse
NHC	Carbène N-hétérocyclique
nm	Nanomètre
OTf	Groupement triflate
OTs	Groupement tosylate
PANI	Polyaniline
Pd/C	Palladium sur charbon
Pd-SO ₃ H/SiO ₂	Palladium sur silice Tosic
PEEK	Polyétheréthercétone
PFA	Polyperfluoroalkoxy
ppb	Partie par milliard
ppm	Partie par million
PS	Polystyrène
rpm	Rotation par minute
s	Seconde
T	Température
t	Temps
t.a	Température ambiante
TFA	Acide trifluoroacétique
TFP	Tri(2-furyl)phosphine
THF	Tétrahydrofurane
TIPS	Tri- <i>iso</i> -propylsilyle
TsOH	Acide <i>p</i> -toluènesulfonique
XPS	Spectroscopie photoélectronique X

Table des matières

INTRODUCTION	1
CHAPITRE 1 UTILISATION DES SELS DE DIAZONIUM EN CATALYSE PALLADIÉE	5
I. Généralités sur les sels de diazonium	7
II. Utilisation des sels d'aryle diazonium en catalyse palladiée	9
II.1. Réaction de Suzuki avec un catalyseur homogène	9
II.2. Réaction de Sonogashira	15
II.3. Divers	19
III. Conclusion	25
CHAPITRE 2 REACTION DE HECK-MATSUDA ET STRATEGIE DE CATALYSE COOPERATIVE	27
I. Réaction de Heck-Mizoroki	29
II. La réaction de Heck-Matsuda	30
II.1. Découverte de la réaction	30
II.2. Généralités et spécificités de la réaction de Heck-Matsuda	31
II.3. Réaction de Heck-Matsuda avec formation <i>in situ</i> du diazonium en catalyse homogène	34
II.4. Exemples choisis d'applications de la réaction de Heck-Matsuda	40
III. Stratégie de catalyse coopérative	43
III.1. Contexte de l'étude	43
III.2. Etude des conditions réactionnelles pour la stratégie de catalyse coopérative	45
III.3. Portée de la réaction et étude mécanistique	47
III.4. Cas des anilines riches en électrons	50
IV. Conclusion	59
V. Partie expérimentale	59
CHAPITRE 3 UTILISATION DE PROCÉDES DE CHIMIE EN FLUX APPLIQUÉS À LA REACTION DE HECK-MATSUDA	69
I. Etat de l'art de la réaction de Heck-Matsuda en flux continu	71
I.1. Premiers travaux réalisés par le groupe de T. Wirth	72
I.2. Amélioration apportées par le groupe de M. G. Organ	73
II. Nouvelle méthode de couplage de Heck-Matsuda en flux continu par catalyse homogène	74
II.1. Etude cinétique par RMN ¹ H de la formation du diazonium	74

II.2.	Optimisation des solvants selon un montage deux voies	78
II.3.	Optimisation des conditions opératoires avec la 4-bromoaniline selon un montage trois voies	80
II.4.	Portée de la réaction	82
III.	Nouvelle méthode de couplage de Heck-Matsuda en flux en catalyse hétérogène	84
III.1.	Choix du catalyseur	84
III.2.	Optimisation des conditions réactionnelles	85
III.3.	Portée de la réaction	86
IV.	Conclusion	88
V.	Partie expérimentale	88
 CHAPITRE 4 PREPARATION ET UTILISATION DE MATERIAUX MULTIFONCTIONNELS POUR DES APPLICATIONS EN CATALYSE HETEROGENE		 95
I.	Etat de l'art des réactions de Heck-Matsuda et Suzuki en catalyse hétérogène	97
I.1.	Réaction de Heck-Matsuda	97
I.2.	Réaction de Suzuki	104
II.	Utilisation de catalyseurs multifonctionnels hétérogènes	109
II.1.	Définitions	109
II.2.	Utilisation de catalyseurs multifonctionnels hétérogènes pour la réaction de Heck-Matsuda	111
II.3.	Utilisation de catalyseurs multifonctionnels hétérogènes pour la réaction de Suzuki	117
III.	Vers une hétérogénéisation multiple : préparation et utilisation de catalyseurs multifonctionnels	119
III.1.	Contexte de l'étude	119
III.2.	Choix du support	120
III.3.	Dépôt des nanoparticules de palladium sur le support pour la préparation du matériau trifonctionnel	122
III.4.	Analyses structurales des catalyseurs multifonctionnels	123
IV.	Utilisation du catalyseur multitâche pour la réaction de Heck-Matsuda	125
IV.1.	Optimisation des conditions opératoires	125
IV.2.	Portée de la réaction	127
V.	Utilisation du catalyseur multifonctionnel pour la réaction de Suzuki	128
V.1.	Optimisation des conditions opératoires	128
V.2.	Portée de la réaction	129
V.3.	Application à la synthèse du Boscalid®	130
VI.	Tests de recyclabilité du catalyseur multifonctionnel Pd-SO₃H/SiO₂	131
VII.	Conclusion	134
VIII.	Partie expérimentale	134

CHAPITRE 5	PREPARATION CHIMIQUE DE GRAPHENES SULFONES : VERS DE NOUVELLES ESPECES HYBRIDES ORGANIQUE/INORGANIQUE	145
I.	Contexte de l'étude	147
II.	Etat de l'art de la modification de surface du graphite	147
II.1.	Introduction	147
II.2.	Les réactions d'oxydation	149
II.3.	Les réactions de réduction	150
II.4.	Fonctionnalisation de matériaux carbonés dérivés du graphite	152
II.5.	Conclusion	158
III.	Vers une production rationalisée de graphènes sulfonés	159
III.1.	Etat de l'art des réactions catalysées par du graphène sulfoné	159
III.2.	Rationalisation du taux de greffage en fonction de la voie de synthèse empruntée	165
IV.	Analyse du graphène sulfoné GR-SO₃H-5 et de ses intermédiaires de synthèse	169
IV.1.	Analyse par microscopie électronique à transmission (MET)	169
IV.2.	Analyse par microscopie électronique à balayage (MEB)	170
IV.3.	Analyse par spectroscopie photoélectronique X (XPS)	171
IV.4.	Analyse par spectroscopie infrarouge (IR)	173
IV.5.	Analyse par diffraction des rayons X (DRX)	174
IV.6.	Analyse par résonance magnétique nucléaire (RMN) du solide	175
IV.7.	Analyse dispersive en énergie (EDX) de GR-SO₃H-5	177
IV.8.	Détermination de la surface spécifique de GR-SO₃H-5 et étude de la dispersion dans l'eau	177
IV.9.	Analyse thermogravimétrique (ATG) de GR-SO₃H-5	178
V.	Conclusion	179
VI.	Partie expérimentale	179
	CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES	183
	BIBLIOGRAPHIE	189
	TABLES DES ILLUSTRATIONS	I
I.	Liste des schémas	III
II.	Liste des figures	VIII
III.	Liste des tableaux	IX

Introduction

La chimie organique est une discipline aux frontières de la biologie, la médecine, la chimie des matériaux ou bien encore la physique. A ce titre, cela en fait une science centrale en perpétuelle innovation. Parmi tous les procédés de chimie organique, la catalyse organométallique a connu un essor considérable depuis le début des années 1970. Cette forte influence a été récompensée ces dix dernières années par l'attribution de deux prix Nobel.¹ On considère aujourd'hui qu'environ 80% des réactions de chimie organique dans l'industrie sont réalisées grâce à l'intervention de catalyseurs (organique ou métallique).

Depuis l'apparition des premières réactions catalysées par des métaux de transition, de nombreuses méthodologies ont été développées pour la création de liaisons carbone-carbone et carbone-hétéroatome (oxygène, azote, soufre, bore...). La plupart de ces études ont été réalisées selon des processus de catalyse homogène. Malgré la bonne efficacité et les bonnes sélectivités obtenues avec ces catalyseurs, leur utilisation apparaît problématique. En effet, ils nécessitent bien souvent l'emploi de ligands ou d'additifs. La plupart sont fortement sensibles à l'oxygène et leurs coûts d'achat sont parfois très élevés. De plus, il est impossible de les recycler en fin de réaction. Cela s'avère être très préoccupant notamment lorsqu'un produit à visée thérapeutique est contaminé par des résidus toxiques issus d'un complexe métallique.

Afin de s'affranchir de toutes ces contraintes liées à l'utilisation de complexes métalliques, de nombreuses recherches sont conduites afin d'« hétérogénéiser » les métaux de transitions tout en gardant leurs propriétés catalytiques. Ainsi, un métal supporté pourra être recyclé par simple filtration en fin de réaction. A défaut d'être directement réutilisé, il pourra être facilement ôté du milieu réactionnel et retraité afin de ne pas contaminer le solvant et le produit final. Dans certains cas, le support peut venir stabiliser les particules métalliques à sa surface ce qui limite ainsi l'utilisation de ligand et/ou d'additif.

L'« hétérogénéisation » de métaux de transition permet de prendre en compte l'impact environnemental de la chimie. A cet effet, de nombreuses équipes de recherches travaillent dans le sens d'une chimie plus durable. Cela passe notamment par 1) l'utilisation de catalyseurs (hétérogènes si possible) en faible quantité, 2) l'étude de réactions où un catalyseur peut réaliser plusieurs transformations, 3) la considération de nouvelles techniques pour la synthèse organique, 4) l'emploi de solvants pouvant être

facilement produits et/ou récupérés et 5) la valorisation de réactifs issus de la biomasse. C'est dans ce cadre que s'inscrivent mes travaux réalisés au cours de ces trois années passées au sein de l'équipe du Prof. F.-X. Felpin.

La première partie de ce manuscrit est consacrée au développement de couplages croisés pallado-catalysés faisant intervenir des sels d'aryle diazonium comme partenaires de couplage à la place des conventionnels aryales halogénés. Ces réactions sont largement décrites dans le premier chapitre. Dans le deuxième chapitre, nous nous intéressons à la réaction de Heck-Matsuda qui est un couplage pallado-catalysé entre un sel d'aryle diazonium et une oléfine. La stratégie dite de catalyse coopérative que nous avons mise en place dans le but de former *in situ* des sels de diazonium en petites quantités y est décrite. La compréhension des phénomènes gouvernant la réaction de Heck-Matsuda dans ces conditions est discutée.

Dans un troisième chapitre, nous décrivons le transfert de notre stratégie de catalyse coopérative à des processus en flux continu. Ainsi, nous pouvons comparer notre méthodologie pour la réaction de Heck-Matsuda catalysée par une source de palladium homogène avec les précédents issus de la littérature. De plus, la première réaction de Heck-Matsuda catalysée par une source de métal hétérogène en flux continu y est développée. Les avantages/inconvénients entre les versions homogènes et hétérogènes sont alors discutés.

Enfin, le dernier chapitre de la première partie, concerne la préparation de catalyseurs trifonctionnels hétérogènes possédant un acide organique et des particules métalliques à leurs surfaces. Les performances catalytiques de ces matériaux pour les réactions de Heck-Matsuda et de Suzuki sont évaluées et discutées.

La deuxième partie de ce manuscrit s'attache à 1) décrire l'état de l'art des réactions de modifications de surface du graphite, 2) discuter de réactions catalysées par du graphène sulfoné et 3) décrire la synthèse d'un matériau hybride organique/inorganique à base de graphène fonctionnalisé par des fonctions acides sulfoniques. La synthèse ainsi que les différentes analyses pratiquées sur ce matériau sont décrites.

NB : seules les molécules utilisées au cours de ce travail seront numérotées. Ainsi, les molécules apparaissant dans les parties bibliographiques ne porteront pas de numéros.

Chapitre 1 Utilisation des sels de diazonium en catalyse palladiée

I. Généralités sur les sels de diazonium

Le premier sel de diazonium a été synthétisé par le chimiste allemand P. Griess en 1858 (Schéma 1).² Les sels de diazonium possèdent une formule générale de type $R-N_2^+X^-$. R peut être soit un aryle, soit un alkyle. Cependant, ces derniers sont fortement instables ce qui limite leur utilisation en synthèse.

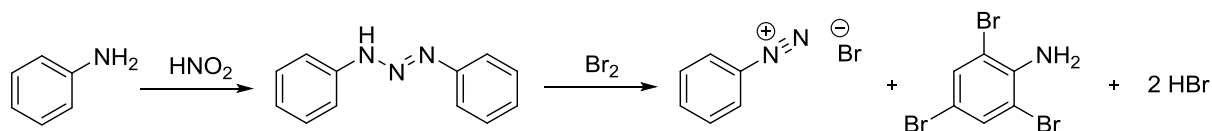


Schéma 1: Synthèse du premier sel d'aryle diazonium par P. Griess.

Les sels d'aryle diazonium sont facilement préparés à partir de l'aniline correspondante (Schéma 2) par diazotation de la fonction amine en présence d'une source de nitrite (NaNO₂, *t*-BuONO, *i*-AmONO) et d'un acide inorganique ou organique (HCl, BF₃.Et₂O, HBF₄, H₂SO₄, AcOH, RSO₃H, etc).³ Les sels de diazonium peuvent aussi être obtenus par décomposition en milieu acide à partir des triazènes correspondants.⁴ Une méthode alternative de diazotation pour les anilines peu réactives est l'utilisation d'ions nitrosonium (NOCl, NOBF₄, NOPF₆, NOHSO₄, NOOCOCF₃).⁵ Cette méthode est peu utilisée car ces ions sont à manier avec précaution du fait de leur forte réactivité.

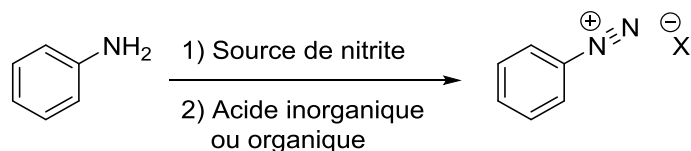


Schéma 2 : Préparation traditionnelle des sels d'aryle diazonium.

Malgré leur très grande réactivité, les sels d'aryle diazonium sont encore sous-utilisés en synthèse organique. En effet, ils ont la réputation d'être des espèces fortement instables surtout à grande échelle. Cependant, leur stabilité (ou instabilité) dépend très fortement : 1) du contre-ion X⁻ et 2) du ou des substituant(s) présent(s) sur le cycle aromatique. Par le passé, de nombreuses méthodologies utilisaient des sels de chlorure de diazonium.⁶ Ces derniers sont fortement instables lorsque la température de réaction est supérieure à 0 °C. Cependant, certains exemples de la littérature montrent par analyse DSC des sels de chlorure de diazonium stables jusqu'à 160 °C⁷ soulignant ainsi l'importance de bien choisir les substituants présents sur le cycle aromatique. Afin de moduler la réactivité des

sels de diazonium, il est possible de faire varier le contre-ion. Pour cela, il suffit de choisir un acide menant à un contre-ion stabilisant mieux le sel de diazonium. Ainsi, les sels de tétrafluoroborate et de sulfonate de diazonium sont de très bonnes alternatives puisqu'ils coordonnent mieux la fonction diazonium. En effet, la distance inter-atomique entre la fonction diazote et le contre-ion est de 2,7 Å pour un tosylate contre une distance de l'ordre de 3,22-3,56 Å pour l'ion chlorure. Le groupe de V. D. Filimonov a observé une bonne stabilité thermique des sels de tosylate de diazonium dans une gamme de température allant de 114 à 246 °C.⁸

Récemment, nous avons pu assister à un nouvel engouement pour les sels d'aryle diazonium dans la communauté chimique aussi bien dans le milieu académique qu'industriel du fait de leur grand potentiel synthétique et d'une meilleure compréhension de leurs propriétés.⁹ Ils sont considérés comme de super-électrophiles à cause du caractère fortement nucléofuge de la molécule de diazote. Les sels d'aryle diazonium peuvent subir trois types principaux de transformations (Schéma 3) : A) ils peuvent être réduits en hydrazines correspondantes,¹⁰ B) ils peuvent être attaqués par une espèce nucléophile¹¹ (cette transformation a largement été utilisée dans l'industrie des pigments et des colorants) et C) ils peuvent être substitués par un atome afin de créer une nouvelle liaison suivant un mécanisme de type radicalaire ou ionique.¹² Il est à noter qu'un milieu réactionnel plutôt basique favorisera un mécanisme radicalaire alors qu'au contraire, un milieu acide aura tendance à favoriser une transformation de type ionique.

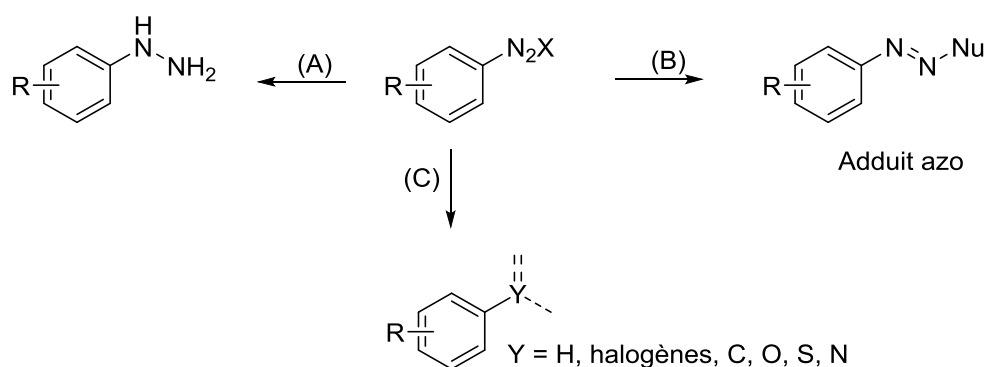


Schéma 3 : Réactivité générale des sels d'aryle diazonium.

Depuis la fin des années 70 et l'utilisation de métaux de transition, les sels de diazonium ont été largement utilisés. Plus précisément, les réactions pallado-catalysées ont permis de développer de nouvelles méthodologies de synthèse pour lesquelles les sels d'aryle diazonium jouent le rôle d'électrophiles en lieu et place des traditionnels aryles halogénés

ou aryles sulfonés. Cela permet notamment d'opérer souvent sans base, à température ambiante et dans des solvants protiques (H₂O, MeOH, EtOH, *i*-PrOH). L'utilisation de ligands permettant de stabiliser le palladium n'est pas indispensable d'autant que la présence de phosphines peut entraîner une réduction du sel d'aryle diazonium en radical aryle par transfert monoélectronique.¹³ Le radical aryle généré réagit alors rapidement avec le solvant par abstraction d'hydrogène pour conduire à l'arène correspondant.

II. Utilisation des sels d'aryle diazonium en catalyse palladiée

Au cours du prochain paragraphe seront abordés les différents travaux de catalyse palladiée faisant intervenir des sels de diazonium. La réaction de Heck-Matsuda fera l'objet d'un paragraphe plus spécifique au Chapitre 2. La différence entre les méthodologies utilisant des sels de diazonium isolés, c'est-à-dire préparés préalablement, et celles où les sels sont produits *in situ* sera faite.

II.1. Réaction de Suzuki avec un catalyseur homogène

L'utilisation de catalyseurs hétérogènes pour la réaction de Suzuki sera traitée au Chapitre 4.

II.1.A. A partir de diazonium isolés

A la fin des années 1990, le groupe de J.-P. Genêt a été pionnier dans l'utilisation des sels d'aryle diazonium pour la réaction de Suzuki.¹⁴ Dans leur étude, les auteurs ont utilisé comme électrophiles des sels de tétrafluoroborate de diazonium cristallins de grande variété électronique contrairement aux acides boroniques (Schéma 4).

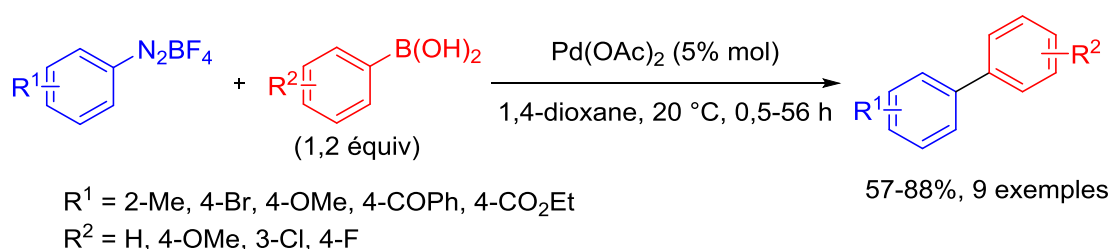


Schéma 4 : Premier couplage de Suzuki par J.-P. Genêt et al.

Dans un deuxième temps, et dans le but d'étendre leur méthodologie à une plus grande variété de substrats, les auteurs ont réalisé le couplage entre un sel de tétrafluoroborate de diazonium et un sel d'aryle/alcényle trifluoroborate de potassium en présence de Pd₂(μ-

$\text{OAc})_2(\text{P}(o\text{-tolyl})_3)_2$ dans du MeOH (Schéma 5).¹⁵ Malheureusement, l'utilisation de sel d'alcyne trifluoroborate de potassium n'a pas donné de résultats probants.

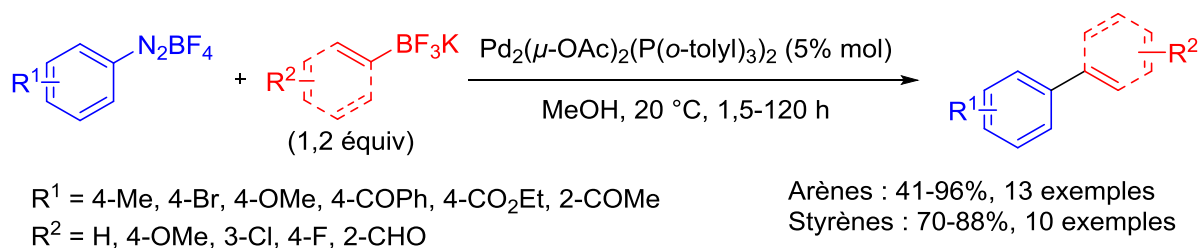


Schéma 5 : Couplage de Suzuki en présence de sels de trifluoroborate de potassium par J.-P. Genêt et al.

Cette dernière méthode a permis de montrer que les sels de trifluoroborate de potassium pouvaient être une bonne alternative aux acides boroniques pour des couplages dont les rendements étaient moyens (Schéma 6).

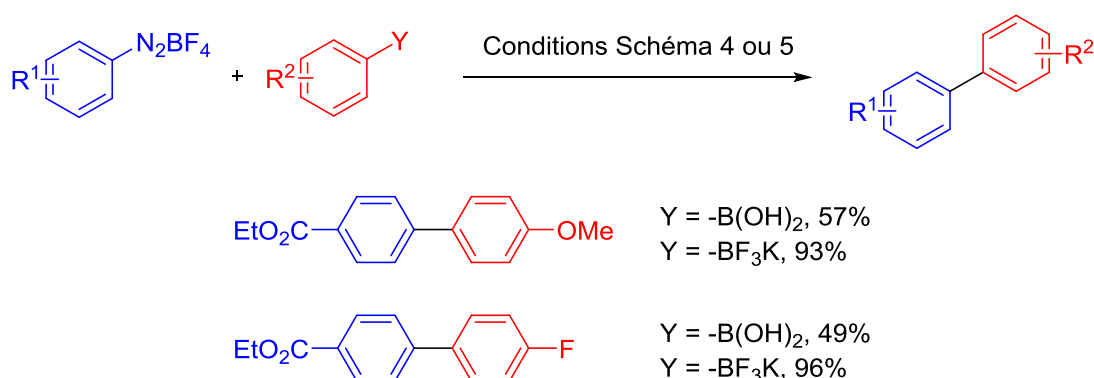


Schéma 6 : Comparaisons pour le couplage de Suzuki entre des acides boroniques et des sels de trifluoroborate de potassium.

Par la suite, M. B. Andrus *et al.* ont développé une méthodologie selon laquelle un sel de tétrafluoroborate de diazonium est mis en présence de composés de type R-B(OH)_2 ($\text{R} =$ vinyle, aryle), d'acétate de palladium et de chlorure de *N,N*-Bis-(2,6-diisopropylphényl)dihydroimidazolium dans du THF (Schéma 7) menant à de bons rendements (61-95%).¹⁶ Néanmoins, la nécessité de l'utilisation de ligand n'a pas été démontrée en réalisant une réaction de contrôle sans imidazolium.

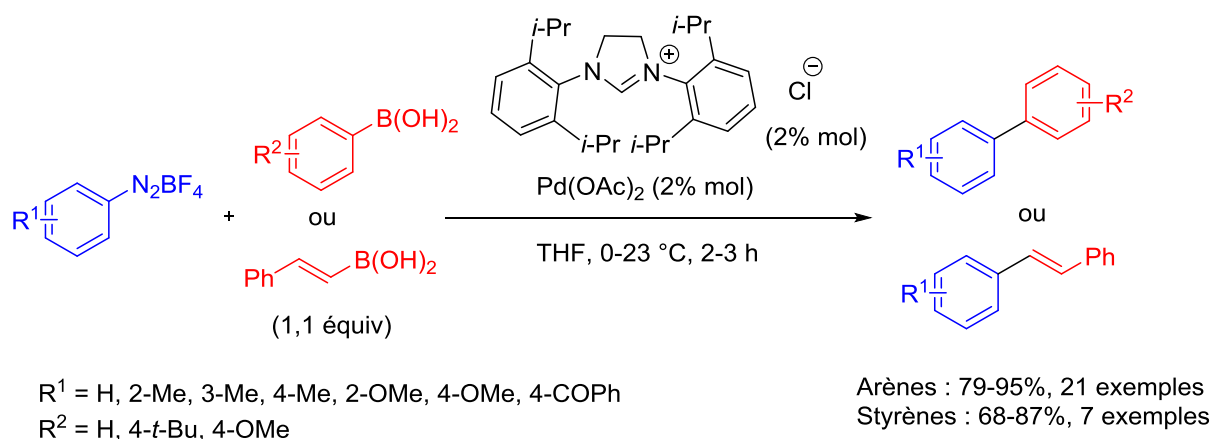


Schéma 7 : Couplage de Suzuki selon les conditions de M. B. Andrus et al.

Il est à noter que ce couplage a été réalisé dans les mêmes conditions avec un catéchol borane portant une chaîne alkyle (61-81%, 3 exemples).

Ce groupe a aussi réalisé la même réaction sous atmosphère de monoxyde de carbone dans le dioxane (Schéma 8) conduisant à des cétones asymétriques avec de bons rendements (49-90%).¹⁷

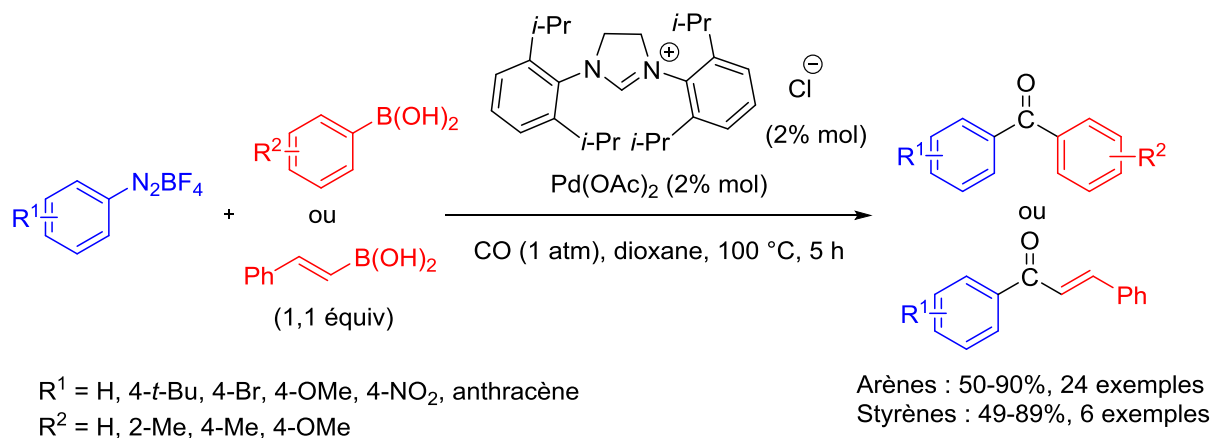
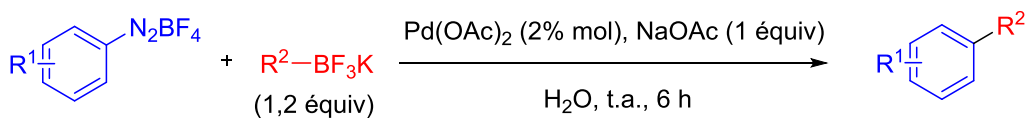


Schéma 8 : Formation de cétones asymétriques par une réaction de Suzuki carbonylante.

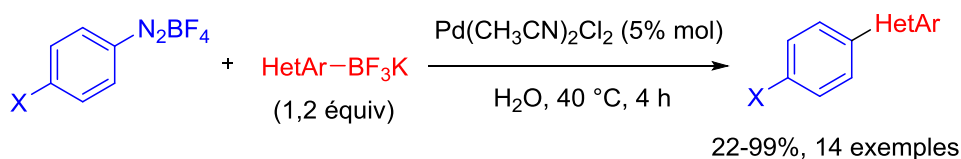
Le groupe de C. Qi a développé une méthode de couplage entre un sel de tétrafluoroborate de diazonium et un sel de trifluoroborate de potassium dans l'eau à température ambiante en présence de base et d'acétate de palladium (Schéma 9).¹⁸ Si les rendements obtenus sont corrects (61-85%), il faut cependant faire remarquer qu'aucun sel de diazonium portant des groupes électroattracteurs n'a été utilisé dans cette étude.



$R^1 = \text{H, 2-Me, 3-Me, 4-Me, 3-F, 4-F, 2-Cl, 4-OMe}$ 61-85%, 18 exemples
 $R^2 = \text{C}_6\text{H}_5, 4\text{-Me-C}_6\text{H}_4, 2\text{-OMe-C}_6\text{H}_4, 3\text{-OMe-C}_6\text{H}_4, 4\text{-OMe-C}_6\text{H}_4$
 $4\text{-Ac-C}_6\text{H}_4, 2\text{-Naphthyl, Quinolin-2-yl, Pyridin-2-yl}$

Schéma 9 : Réaction de Suzuki en présence de sels de trifluoroborate de potassium dans l'eau.

L'équipe de A. Roglans a quant à elle mis au point une réaction de Suzuki permettant le couplage entre un sel de diazonium isolé et des sels de trifluoroborates de potassium hétéroaromatiques en présence de bis(acétonitrile)dichlorure de palladium dans l'eau (Schéma 10).¹⁹ Les rendements obtenus sont très variables puisqu'ils dépendent très fortement de la structure hétéroaromatique du sel de trifluoroborate de potassium (22-99%).



$X = 4\text{-COMe, 4-Me, 2-Me, 4-NO}_2, 4\text{-OMe, 4-F}$

HetAr :

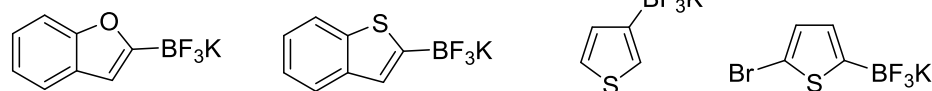
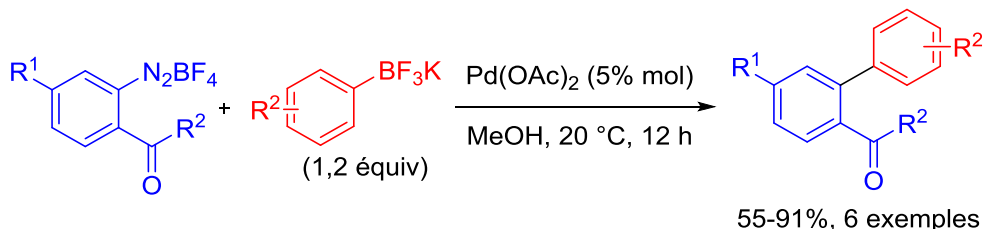


Schéma 10 : Réaction de Suzuki en présence de sels de trifluoroborate de potassium hétéroaromatiques.

Le groupe de B. Schmidt a décrit l'arylation entre des sels de tétrafluoroborate de diazonium et le phényltrifluoroborate de potassium (Schéma 11).²⁰



$R^1 = \text{H, 4-OMe, 4-Cl}$
 $R^2 = \text{Ph, 4-OMe-Ph, 4-Cl-Ph, Pr}$

55-91%, 6 exemples

Schéma 11 : Réaction de Suzuki en présence d'aryltrifluoroborate de potassium.

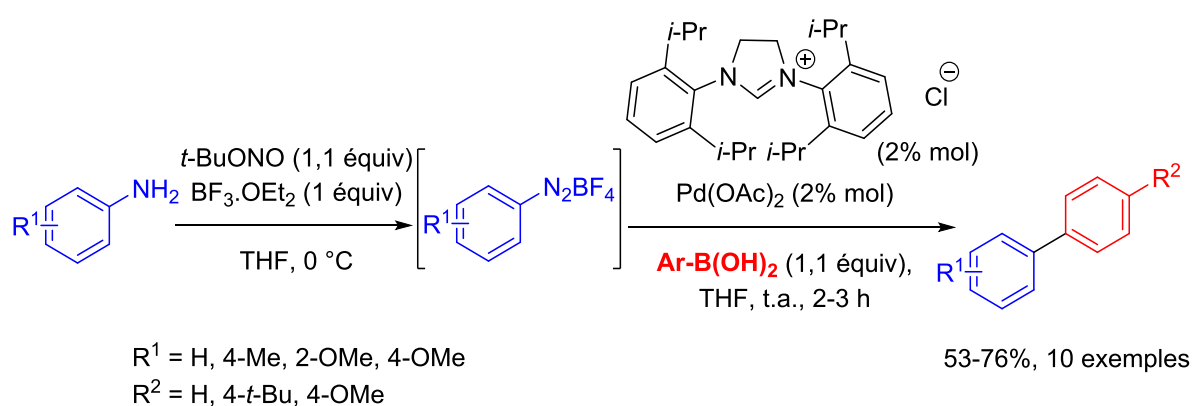
Les auteurs ont préféré utiliser ce composé car en présence de l'acide phénylboronique, une réaction de dédiazotation en quantité non négligeable a lieu et conduit à un rapport produit de couplage/arène de 2/1. Avec cette méthode, de bons rendements ont été obtenus (55-91%).

II.1.B. Avec formation *in situ* du sel de diazonium

La formation *in situ* d'un diazonium permet de limiter l'instabilité de cette espèce lors de sa manipulation. En effet, certains diazoniums sont fortement sensibles aux chocs, aux phénomènes de friction et pour les plus instables à des phénomènes électrostatiques. L'idée est donc de les préparer *in situ* afin d'éviter des étapes de purification lors desquelles les diazoniums pourraient se dégrader.

II.1.B.1 *A partir de l'aniline correspondante*

La première description de formation *in situ* d'un diazonium appliquée à la réaction de Suzuki a été rapportée par le groupe de M. B. Andrus selon les conditions de M. P. Doyle.²¹ L'aniline a été mise en présence de *t*-BuONO et de BF₃.OEt₂ dans du THF (Schéma 12).¹⁶ Sont ensuite ajoutés l'acide boronique, le complexe de palladium et l'imidazolium précédemment décrit (Schémas 7 et 8). De bons rendements compris entre 53 et 76% ont été obtenus mais sont néanmoins systématiquement plus faibles que ceux obtenus lorsque les auteurs ont utilisés des sels de diazonium préalablement isolés (Schéma 7).



*Schéma 12 : Réaction de Suzuki avec formation *in situ* du diazonium par M. B. Andrusl.*

Des conditions similaires (*t*-BuONO + AcOH) ont été utilisée par J. Wang *et al.* en présence de tri(2-furyl)phosphine (TFP), de Pd₂dba₃ dans du DMF (Schéma 13).²²

Systématiquement, des anilines pauvres en électrons et des acides boroniques riches en électrons ont été utilisés afin d'obtenir des rendements corrects (31-81%, moyenne 57%).

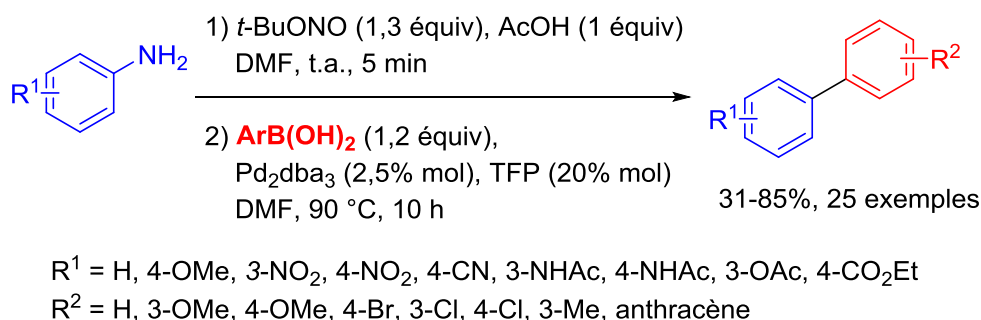


Schéma 13 : Réaction de Suzuki avec formation in situ du sel de diazonium par J. Wang et al.

Afin de réduire la quantité de sous-produits générés lors de la réaction de Suzuki, F.-X. Felpin *et al.* ont développé une méthode de formation *in situ* du diazonium sans acide.²³ L'aniline, en présence de *t*-BuONO, forme intermédiairement un sel de *t*-butanolate de diazonium qui réagit ensuite avec l'acétate de palladium et un acide boronique dans du MeOH (Schéma 14). Aucun ligand n'a été utilisé dans cette étude ce qui a conduit les auteurs à n'utiliser que des anilines portant des groupements coordinant (R¹) en position *ortho* afin de stabiliser les différents intermédiaires palladiés. Des anilines portant aussi bien des groupements riches que pauvres en électrons ont été évaluées menant à de bons rendements (58-83%).

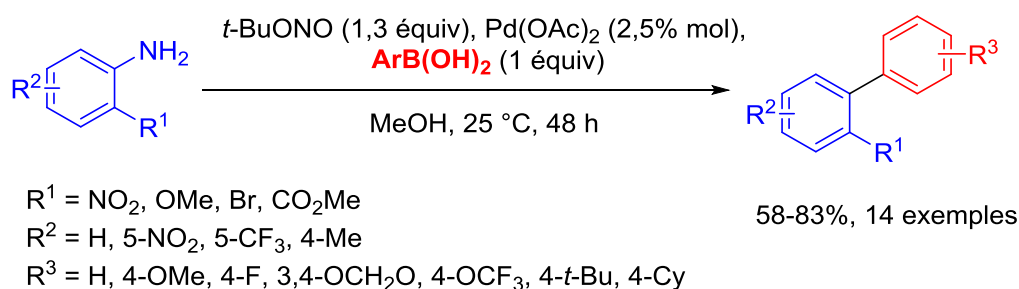
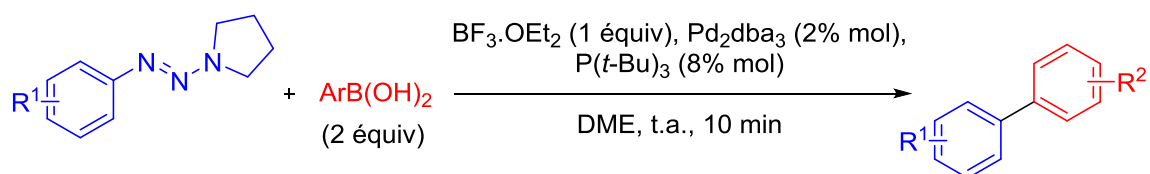


Schéma 14 : Réaction de Suzuki sans acide avec formation in situ du sel de diazonium.

II.1.B.2 A partir du triazène correspondant

K. Tamao *et coll.* ont développé une méthode de formation *in situ* du diazonium non pas à partir de l'aniline, mais du triazène correspondant (Schéma 15).²⁴



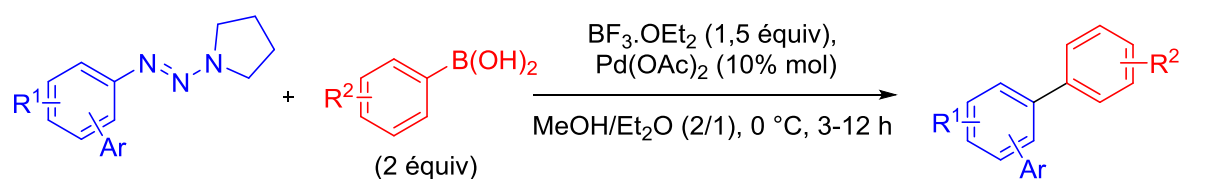
R¹ = 2-Me, 3-Me, 4-Me, 2,4,6-Me, 4-Hal, 4-OTf, 4-COMe, 4-NMe₂ 35-98%, 14 exemples
 Ar = 4-OMe-C₆H₄, 4-Me-C₆H₄, 1-naphthyl, 2-thienyl, 2-furyl

Schéma 15 : Réaction de Suzuki à partir d'un triazène par K. Tamao et al.

En présence de BF₃.OEt₂, de Pd₂dba₃ et de P(*t*-Bu)₃ dans du DME, les auteurs obtiennent de très bons rendements (jusqu'à 98%). La réaction est rapide (10 min) et procède à température ambiante.

Une version carbonylante de la réaction a aussi été étudiée par le même groupe entre le 1(*p*-tolyl)triazène et l'acide 4-méthoxyphénylboronique sous atmosphère de monoxyde de carbone. La cétone dissymétrique correspondante a été obtenue avec un rendement de 70%.

Le groupe de P. Knochel a lui aussi utilisé la formation *in situ* du diazonium à partir de la dégradation de triazène (Schéma 16).²⁵ Pour ce faire, les auteurs ont aussi eu recours à du BF₃.OEt₂ pour initier la décomposition du triazène engendrant la formation du sel de tétrafluoroborate de diazonium correspondant. Ainsi, en présence d'acétate de palladium et d'un acide boronique dans un mélange MeOH/Et₂O, les produits de couplage sont formés avec de bons rendements (63-80%).



R¹ = H, 2-CO₂Et, 2-CN, 4-CN 63-80%, 8 exemples
 R² = 3-OMe, 4-CHO
 Ar = 4-(4-CHO-C₆H₄), 4-(4-OMe-C₆H₄), 2-(4-OMe-C₆H₄), 3-(2,4,6-Me-C₆H₄), 4-(2,4,6-Me-C₆H₄)

Schéma 16 : Réaction de Suzuki à partir d'un triazène sans utilisation de ligand.

II.2. Réaction de Sonogashira

La réaction de Sonogashira impliquant des diazoniums comme partenaires électrophiles de couplage n'a été étudiée qu'à partir des années 2010.

II.2.A. A partir de diazoniums isolés

Le groupe de T. K. Sarkar a été pionnier dans le couplage entre un sel de diazonium et des alcynes vrais (Schéma 17).²⁶ Pour ce faire, les auteurs ont utilisé un système catalytique palladium-or en présence d'un ligand carbénique et d'une base organique dans l'acétonitrile (rendements = 51-80%).

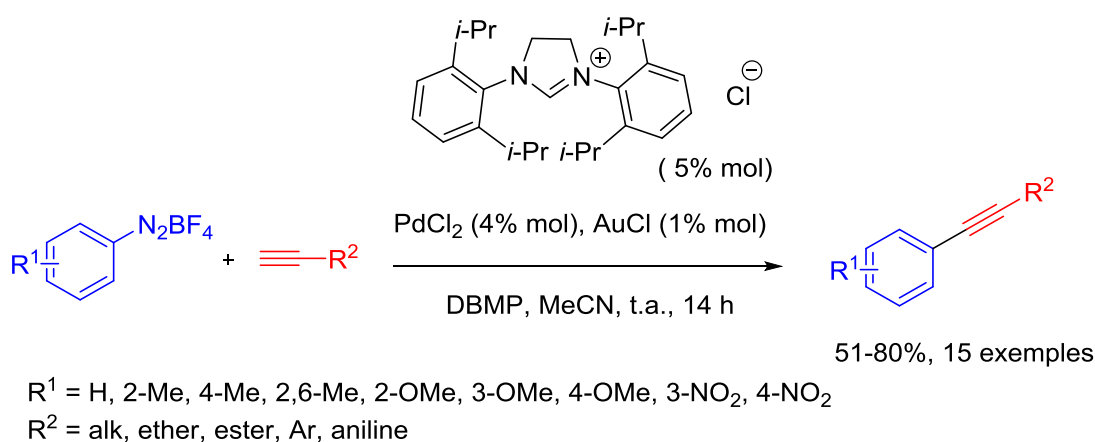


Schéma 17 : Premier couplage de Sonogashira par T. K. Sarkar et al.

Au même moment, l'équipe de S. Cacchi a décrit une méthodologie similaire à celle de T. K. Sarkar (Schéma 18) à partir du sel de diazonium isolé et d'alcynes vrais en présence de palladium, d'iodure de cuivre, d'iodure de tétrabutylammonium et de diéthylamine dans l'acétonitrile (rendements = 63-92%).²⁷

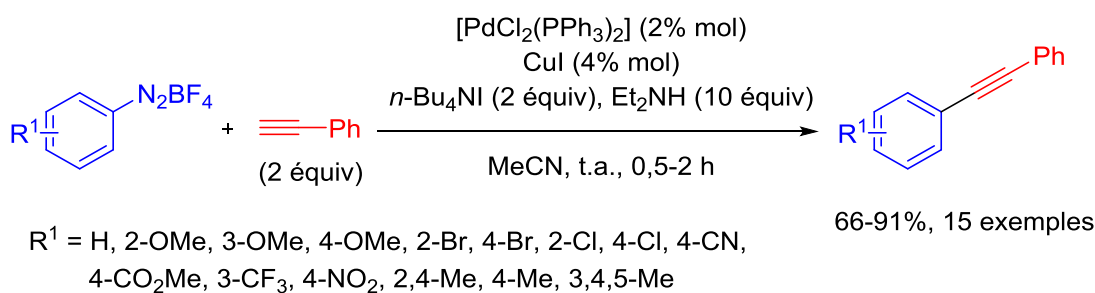
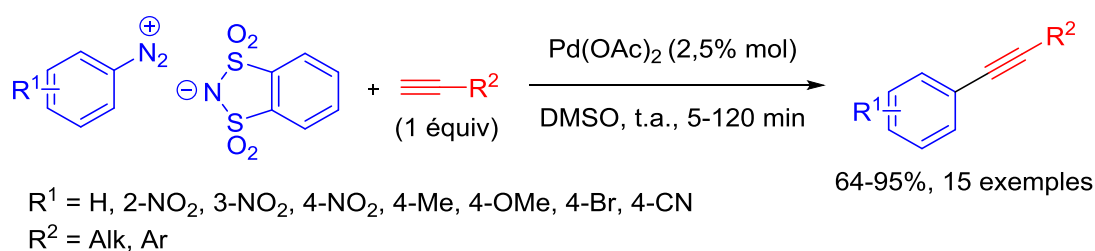


Schéma 18 : Couplage de Sonogashira par S. Cacchi et al.

Les auteurs ont aussi fait varier l'alcyne terminal en remplaçant le groupement phényle par des alkyles, des aromatiques substitués, des hétéroaromatiques, un groupement triméthylsilane et même un dérivé de l'anthracène. Un doute subsiste cependant quant à la réelle nature de l'électrophile impliquée dans le couplage puisque la présence de deux équivalents d'iodure de tétrabutylammonium laisse penser que les sels de diazonium sont

transformés en iodures aromatiques posant ainsi la question d'une réelle utilité des sels de diazonium dans ce travail.

Les deux précédentes méthodes ont été décrites avec des sels de tétrafluoroborate de diazonium. Par la suite, le groupe de S. Dughera a décrit une réaction de Sonogashira à partir des sels d'*o*-benzènedisulfonimide de diazonium (Schéma 19).²⁸ Le couplage entre ces derniers et des alcynes vrais en présence d'acétate de palladium, sans base et sans ligand dans du DMSO a conduit à l'obtention des produits avec de bons rendements (64-95%).



*Schéma 19 : Couplage de Sonogashira en présence de sels d'*o*-benzènedisulfonimide de diazonium.*

L'utilisation des sels d'*o*-benzènedisulfonimide de diazonium permet à la réaction d'atteindre de très bons rendements sans utiliser de ligand. En effet, dans les mêmes conditions réactionnelles, le couplage entre le phényle acétylène et le sel de benzènetétrafluoroborate de diazonium fournit un rendement de 15% contre 88% lorsque le sel d'*o*-benzènedisulfonimide correspondant est utilisé.

Le groupe de J. M. Nagarkar a quant à lui publié l'unique méthode connue jusqu'à aujourd'hui de catalyse hétérogène avec des diazoniums pour une application à la réaction de Sonogashira. Pour leur étude, les auteurs ont utilisé des sels de tétrafluoroborate de diazonium et des alcynes non-terminaux (Schéma 20).²⁹ En effet, ces derniers sont conjugués à une fonction acide carboxylique dans le but de minimiser des réactions secondaires de dimérisation. La source de métal est du palladium supporté sur de la ferrite de manganèse préparée par une méthode de co-précipitation aux ultrasons. Pour la réaction de couplage, les auteurs ont utilisé une base inorganique (K_2CO_3) et de l'iodure de tétrabutylammonium dans du DMF conduisant à de très bons rendements (84-93%). La recyclabilité du catalyseur a été étudiée et il a pu être montré par microscopie électronique à balayage (MEB) que sa désactivation après la cinquième utilisation était

liée à un phénomène d'aggrégation des nanoparticules métalliques et non à une possible lixiviation de celles-ci (dosées par ICP-AES).

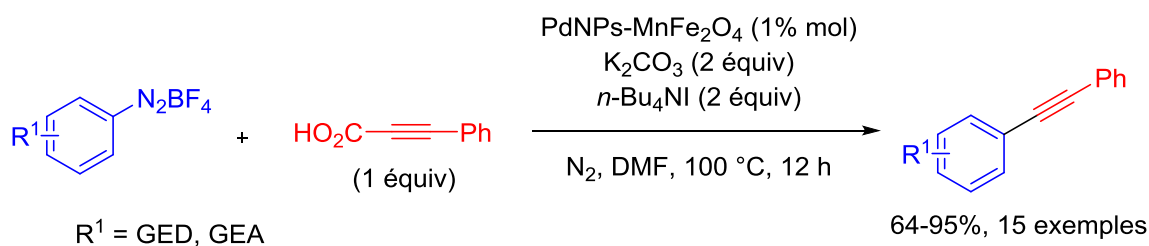


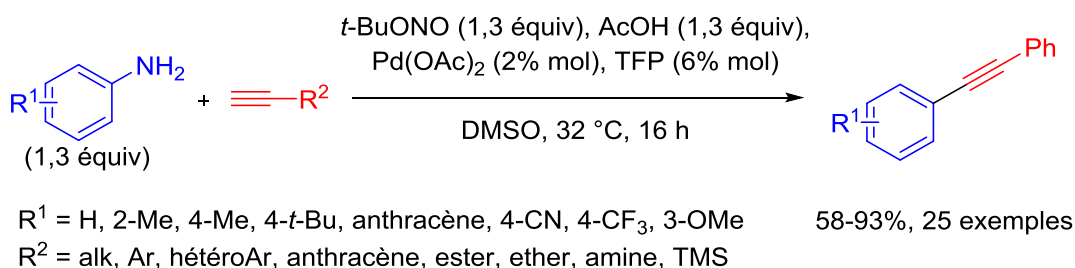
Schéma 20 : Couplage décarboxylant entre des sels de diazonium et des alcynes non-terminaux.

Dans cette étude, les auteurs envisagent la dédiazotation du sel de diazonium par l'iodure d'ammonium conduisant à la formation du composé halogéné correspondant. Dans ce cas aussi, l'utilité des sels d'aryle diazonium dans la réaction de couplage est fortement discutable.

II.2.B. Avec formation *in situ* du diazonium

II.2.B.1 *A partir de l'aniline correspondante*

Le groupe de M. Beller a étudié la possibilité de réaliser *in situ* la formation du diazonium suivie par un couplage de Sonogashira (Schéma 21).³⁰ Tout d'abord, la diazotation de l'aniline a lieu grâce à l'action de *t*-BuONO et d'acide acétique menant à un sel d'acétate de diazonium. Ce dernier, réagit en présence d'acétate de palladium et de tri(2-furyl)phosphine avec un alcyne vrai conduisant aux produits de couplages avec de bons rendements (58-93%).



*Schéma 21 : Couplage de Sonogashira avec formation *in situ* du diazonium.*

Une version carbonylante a été décrite par le même groupe.³¹ Les conditions opératoires sont identiques à celles décrites ci-dessus hormis la présence du monoxyde de carbone

(10 bars) et d'un mélange de solvants THF/DMSO (1/1). Là aussi, les rendements annoncés sont bons (55-93%).

II.2.B.2 A partir de triazène

Une version carbonylante de la réaction de Sonogashira avec des diazoniums a récemment été décrite par le groupe de X.-F. Wu (Schéma 22).³² Il est à noter que ce couplage supporte mal la présence d'alcynes terminaux portant une chaîne alkyle. Les rendements les plus faibles ont été obtenus dans ces conditions (31-62%, 45% en moyenne) alors qu'en présence d'alcynes portant des aromatiques, des rendements moyens ont été obtenus (42-87%, 65% en moyenne).

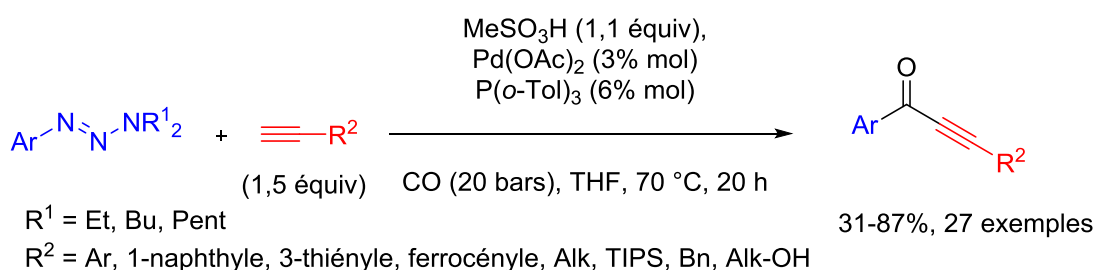


Schéma 22 : Réaction de Sonogashira en présence de triazènes comme sources de diazonium.

II.3. Divers

II.3.A. Couplage de Hiyama

Le groupe de C. Qi a décrit deux versions du couplage de Hiyama avec des sels de tétrafluoroborate de diazonium comme électrophiles. La première étude que les auteurs ont menée fait intervenir le sel de diazonium, un alkoxy silane, de l'acétate de palladium dans du MeOH et conduit à de bons rendements (Schéma 23).³³ La deuxième étude se déroule toujours en présence d'un sel de tétrafluoroborate de diazonium cristallin, d'un alkoxy silane et d'acétate de palladium.¹⁸ En revanche, les auteurs ont travaillé dans l'eau et ont utilisé du fluorure de tétrabutylammonium (1 équiv) pour activer le silane afin que le couplage puisse avoir lieu. Ces deux méthodes conduisent à des rendements similaires. Un exemple de formation *in situ* du chlorure de diazonium a été réalisé à partir de la 4-méthylaniline conduisant au 4-méthylbiphényle avec un rendement de 76% avec cette méthodologie dans l'eau.

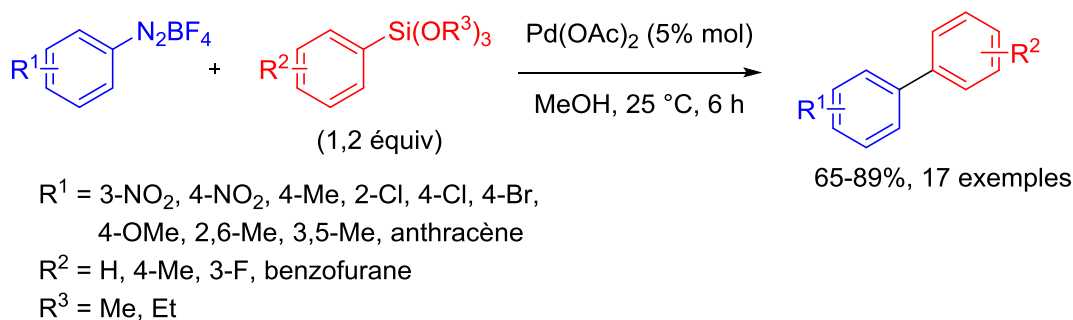
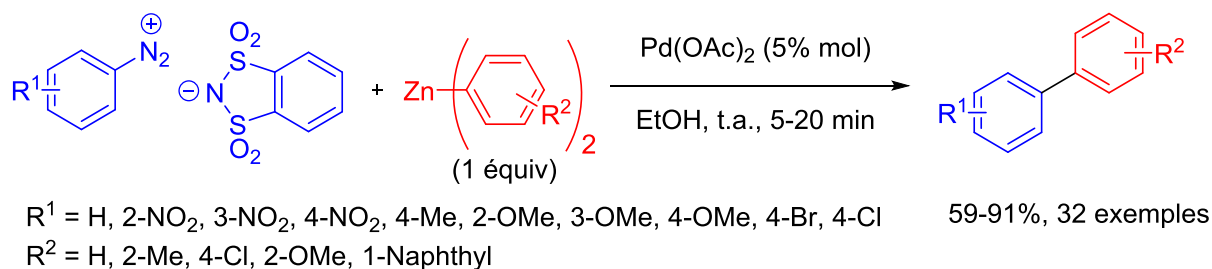


Schéma 23 : Couplage d'Hiyama par C. Qi et al.

II.3.B. Couplage de Negishi

Un seul exemple a été décrit par le groupe de S. Dughera pour ce couplage. Pour ce faire, les auteurs ont utilisé des sels d'*o*-benzènedisulfonimide de diazonium et des diarylzincs symétriques (Schéma 24).³⁴ La réaction a lieu dans l'éthanol à température ambiante en présence d'acétate de palladium (5% mol).



*Schéma 24 : Couplage de Negishi en présence de sels d'*o*-benzènedisulfonimide de diazonium.*

L'utilisation du palladium est d'autant plus importante pour la formation du biphenyle que l'addition d'organozinciques sur un sel de diazonium conduit à la formation de l'adduit azo correspondant.³⁵

II.3.C. Couplage de Stille

La première étude portant sur le couplage entre des sels de diazonium et des organostanniques a été réalisée par T. Matsuda et K. Kikukawa.³⁶ Les auteurs ont utilisé du tétraméthylétain comme nucléophile en présence d'acétate de palladium dans de l'acétonitrile (Schéma 25).



Schéma 25 : Réaction de Stille par T. Matsuda et al.

La formation de styrène à partir de vinyltributylétain a été envisagée sur un seul exemple (Schéma 26).

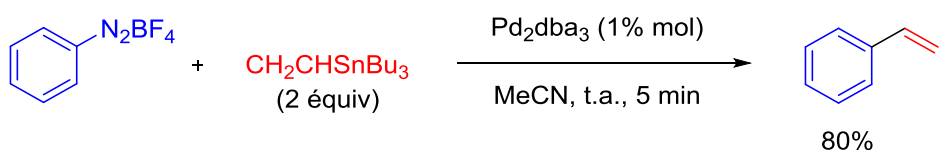


Schéma 26 : Réaction de Stille pour la formation du styrène.

Une version carbonylante de la réaction a été développée par K. Kikukawa et T. Matsuda en présence d'acétate de palladium, de monoxyde de carbone et de tétraalkylétain ou de tétraphénylétain dans l'acétonitrile (Schéma 27).³⁷

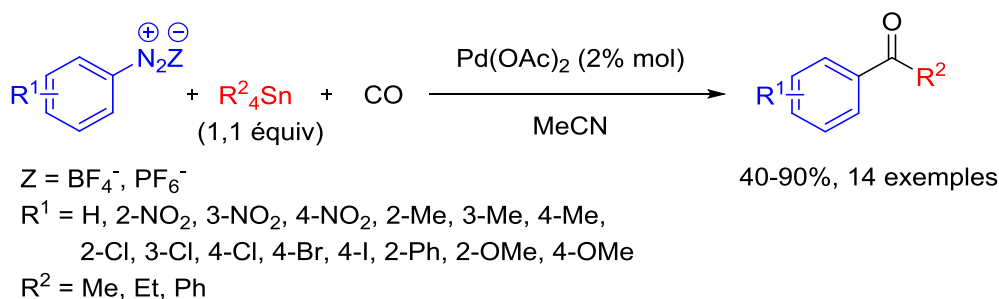


Schéma 27 : Réaction de Stille carbonylante.

Cette méthodologie a été étendue aux trialkylarylétaïns par les mêmes auteurs dans les mêmes conditions afin de réaliser un transfert d'aryle.³⁸

S. Dughera a développé une méthode de couplage basée sur l'utilisation de sels d'*o*-benzènedisulfonimide³⁹ en présence d'aryltributylétain et d'acétate de palladium dans du THF (Schéma 28). Dans cette étude, la nature électronique des substituants portés par les sels de diazonium ou les dérivés stanniques est très vaste.

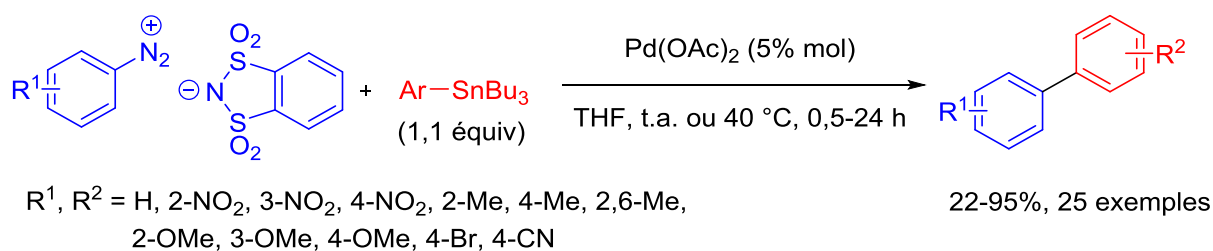


Schéma 28 : Couplage de Stille en présence de sels d'*o*-benzènedisulfonimide de diazonium.

II.3.D. Préparation de dérivés de type ArCOY (Y = OCOR, NR₂, OH, H)

II.3.D.1 Préparation d'anhydrides et d'amides (Y = OCOR, NR₂)

La préparation d'anhydrides a été réalisée en présence de sels de tétrafluoroborate de diazonium, d'acétate de palladium, de monoxyde de carbone et d'acétate de sodium par le groupe de T. Matsuda (Schéma 29).⁴⁰ Lors de cette transformation, les auteurs suggèrent la formation d'un intermédiaire aroylpalladié, qui après action de la base, conduit aux anhydrides souhaités.

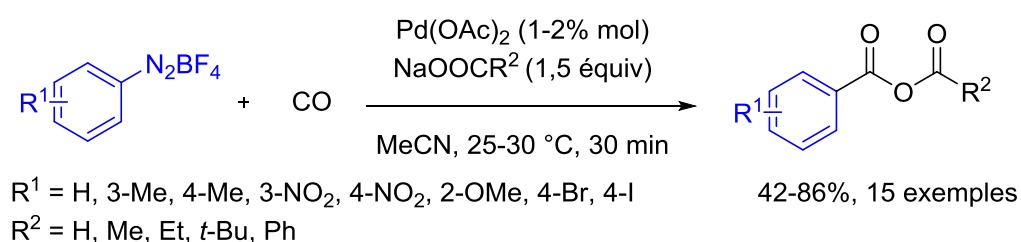


Schéma 29 : Préparation d'anhydrides à partir de sels de diazonium.

Une extension de cette méthode conduisant à des amides a aussi été décrite.^{40b} Après avoir formé *in situ* l'anhydride, les auteurs ont ajouté une amine secondaire conduisant aux amides correspondants.

II.3.D.2 Préparation d'acides carboxyliques (Y = OH)

Après avoir préparé les anhydrides *in situ*, il est possible de les hydrolyser aussitôt avec une solution de soude afin de conduire aux acides carboxyliques correspondants (28-86%, 14 exemples).⁴¹

Une alternative pour la préparation d'acides carboxyliques a été développée plus récemment lors de la synthèse d'un intermédiaire de l'herbicide CGA 308 956.⁷ Pour ce faire, les auteurs ont préparé *in situ* le sel de sulfonate de diazonium puis ont utilisé de

l'eau comme nucléophile après carbonylation avec du monoxyde de carbone en présence de chlorure de palladium à 60 °C (Schéma 30). Il est à noter que cette préparation a été réalisée sur 100 grammes de diazonium.

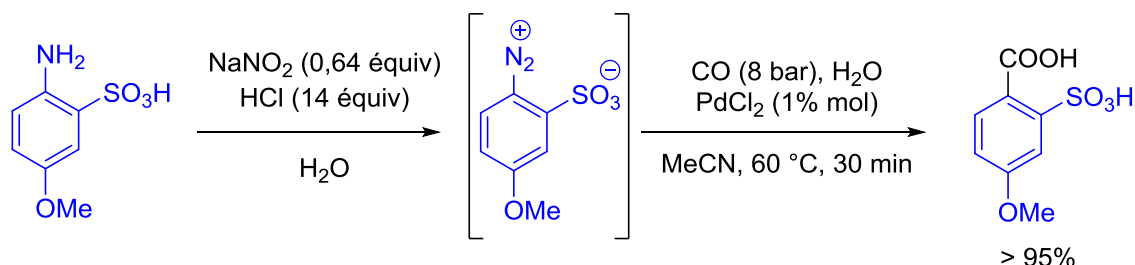


Schéma 30 : Synthèse d'un intermédiaire clé de l'herbicide CGA 308 956.

II.3.D.3 Préparation d'aldéhydes (Y = H)

Toujours au début des années 1980, K. Kikukawa et T. Matsuda ont mis au point la préparation d'aldéhydes à partir des sels de tétrafluoroborate correspondant.⁴² Cette transformation a lieu en présence d'acétate de palladium, de monoxyde de carbone et d'un donneur d'hydrure qui peut être soit de l'hydrure de triéthylsilane, soit du polyméthylhydroxysilane (PMHS) dans un mélange de solvant MeCN/Et₂O (Schéma 31).

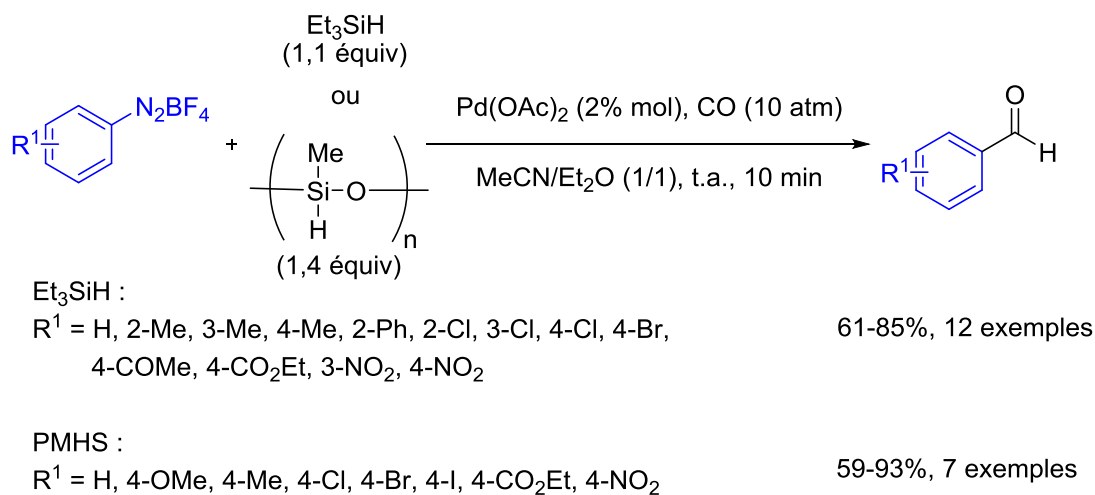


Schéma 31 : Préparation d'aldéhydes à partir de sels de diazonium.

Ce procédé de formylation a été appliqué avec succès à la synthèse d'un intermédiaire d'un candidat médicament luttant contre l'hépatite C. Le VX-397 Merimepodib a été préparé à partir du sel de 2-méthoxy-4-nitrophényltétrafluoroborate de diazonium.⁴³ Les conditions opératoires utilisées sont strictement celles décrites par K. Kikukawa et T.

Matsuda (en présence d'hydruure de triéthylsilane) sur une échelle de 25 grammes. Le rendement de la réaction est de 78%.

II.3.E. Couplage avec un hétéroatome

II.3.E.1 *Avec un atome de soufre*

Historiquement, la préparation d'acides sulfoniques à partir de sels d'aryle diazonium est connue depuis la fin des années 1890 en faisant réagir des sels de diazonium avec de la poudre de cuivre ou des complexes de cuivre (en quantité sur-stœchiométrique) et du SO₂.⁴⁴ Le mécanisme de la réaction procède *via* une dédiazotation radicalaire pour conduire aux produits désirés. Par analogie avec les différents travaux portant sur les réactions de carbonylation, une méthode de préparation d'acides sulfoniques a été décrite par le groupe de W. Keim.⁴⁵ La réaction a lieu en présence de sels de tétrafluoroborate de diazonium isolés, de SO₂ et de Pd/C dans un mélange de solvants MeOH/Et₂O (Schéma 32). Contrairement à K. Kikukawa et T. Matsuda lors des réactions de carbonylation, les auteurs ont utilisé du dihydrogène comme source d'atome d'hydrogène au lieu de l'hydruure de triéthylsilane car de moins bons rendements ont été observés avec ce dernier.

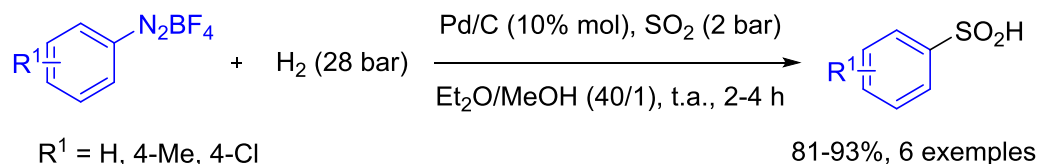
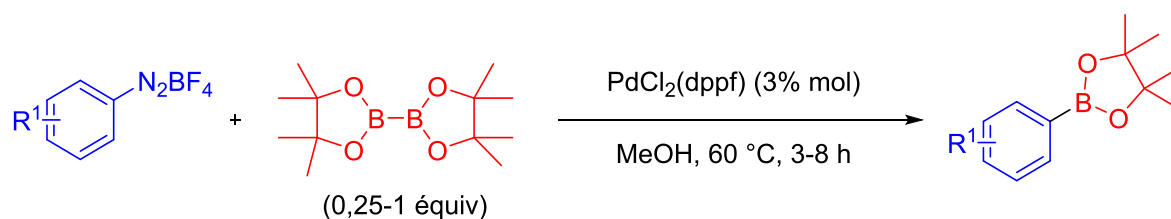


Schéma 32 : Préparation d'acides sulfoniques à partir de sels de diazonium.

II.3.E.2 *Avec un atome de bore*

La première borylation catalysée au palladium a été décrite par R. M. Strongin.⁴⁶ Lors de cette étude, les auteurs ont utilisé des sels de tétrafluoroborate de diazonium, du bis(pinacol)diborane, du PdCl₂(dppf) comme catalyseur dans du MeOH (Schéma 33). Il est à noter que le diazonium est utilisé en large excès.



R¹ = H, 4-Me, 4-I, 4Br, 4-OMe, 4-CO₂Me, 4-NO₂, 4-Br-2-Me

42-96%, 8 exemples

Schéma 33 : Préparation de pinacole boranes fonctionnalisés à partir de sels de diazonium.

Un travail similaire a été rapporté par le groupe de M. B. Andrus en utilisant de l'acétate de palladium et du chlorure de 1,3-Bis(2,4,6-triméthylphényl)imidazolium dans du THF.⁴⁷

III. Conclusion

Depuis le retour sur le devant de la scène des sels de diazonium, en partie grâce à l'utilisation de métaux de transition, des réactions de couplage palladié classiquement réalisées avec des composés halogénés ou sulfonylés ont pu être conduites avec des sels de diazonium comme partenaires électrophiles de couplage. En général, ces réactions procèdent selon des conditions réactionnelles plus douces et de très bonnes chimiosélectivités sont observées lorsque le sel de diazonium porte un halogène ou un groupement tosylate sur le cycle aromatique. Cette propriété a été utilisée par différents groupes afin de réaliser une séquence de doubles couplages palladiés.⁴⁸

Chapitre 2 Réaction de Heck-Matsuda et stratégie de catalyse coopérative

I. Réaction de Heck-Mizoroki

Le couplage entre un dérivé halogéné de type R-X et une oléfine catalysé par du palladium compte parmi les transformations les plus utilisées tant au niveau académique qu'industriel pour la formation de liaisons carbone-carbone (Schéma 34).⁴⁹

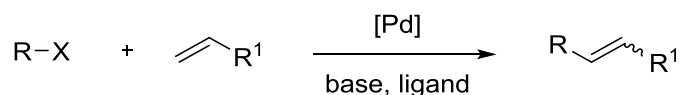


Schéma 34 : Schéma réactionnel de la réaction de Heck-Mizoroki.

Historiquement, cette transformation a été étudiée à partir d'aryles iodés.⁵⁰ Après de nombreuses années de recherches, il a été possible de réaliser la réaction de Heck-Mizoroki en présence de composés bromés, chlorés ou sulfonyles⁵¹ où le groupement R peut être un groupement aryle, vinyle, benzyle ou allyle. Les sources de palladium peuvent être de nature homogène ou hétérogène. Cependant, la plupart des transformations sont réalisées à partir de pré-catalyseurs homogènes de palladium (II) qui sont réduits *in situ* en palladium (0). Afin de stabiliser ces espèces de palladium (0) formées dans le milieu réactionnel, il est très courant d'ajouter des ligands (phosphines, carbènes) afin d'éviter que les entités métalliques ne s'agglomèrent et se désactivent. Dans ce cas, elles se transforment en une espèce communément appelée « palladium black ». Dans un rôle similaire à celui des ligands, des sels d'ammonium sont parfois ajoutés afin de venir stabiliser de possibles nanoparticules qui pourraient se former dans le milieu conduisant ensuite à une désactivation de l'espèce catalytique.⁵²

Le mécanisme de cette réaction (Schéma 35, cycle neutre) implique l'addition d'une espèce palladiée électro-enrichie dans la liaison carbone-halogène de l'électrophile. Après l'étape de carbopalladation, l'oléfine s'insère dans la liaison carbone-palladium. L'intermédiaire ainsi formé subit une réaction de *syn*-β-H-élimination conduisant à un hydru de palladium et fournissant le produit désiré. Sous l'action d'une base, l'espèce active est régénérée et le cycle catalytique peut à nouveau prendre place.

Les composés sulfonyles de type tosylate ou triflate peuvent être employés à la place des traditionnels composés halogénés.⁵³ Dans ce cas, une considération mécanistique importante est à prendre en compte puisqu'après l'étape d'addition oxydante, la liaison oxygène-palladium est affaiblie ce qui conduit à une espèce intermédiaire ionique

(Schéma 35, cycle cationique). Par la suite, toutes les autres étapes de ce cycle catalytique ionique sont identiques à celles du cycle catalytique neutre. La seule différence est la formation d'espèces ioniques pour chaque intermédiaire.

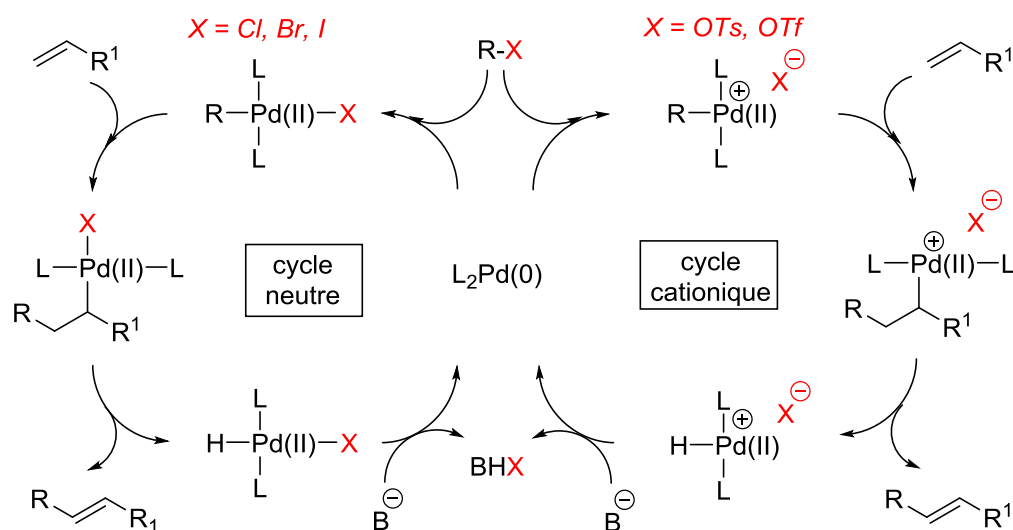


Schéma 35 : Cycles catalytiques de la réaction de Heck selon des mécanismes neutre et ionique.

Une variante du couplage de Heck-Mizoroki a été décrite par T. Matsuda et K. Kikukawa. Dans leur étude, les auteurs ont remplacé les composés halogénés ou sulfonyles par des sels d'aryle diazonium. Cette réaction est appelée réaction de Heck-Matsuda.

II. La réaction de Heck-Matsuda

Le couplage de Heck-Matsuda est la réaction pallado-catalysée faisant intervenir des sels de diazonium qui a trouvé le plus d'applications en synthèse organique. La partie suivante de ce manuscrit ne correspondra pas à une liste exhaustive de travaux relatifs à la réaction de Heck-Matsuda. Seules certaines caractéristiques choisies pour cette transformation y seront abordées.

II.1. Découverte de la réaction

La première description du couplage palladié entre un sel de diazonium et une oléfine est intervenue à la fin des années 1970 par K. Kikukawa et T. Matsuda.⁵⁴ Dans ces travaux, les auteurs ont réalisé l'arylation de différentes oléfines (styrène, éthylène, acrylate d'éthyle, cyclopentène, alcool allylique) en présence de sels de chlorure de diazonium et d'une quantité sous-stœchiométrique de palladium (Schéma 36). Historiquement, les

auteurs ont utilisé comme source de palladium soit du LiPdCl_3 en présence d'acétate de sodium, soit du Pd_2dba_3 . Grâce à cette nouvelle découverte, les produits de réaction obtenus avec le couplage de Heck-Mizoroki ont pu être préparés avec des temps de réaction beaucoup plus courts et des températures moins élevées.

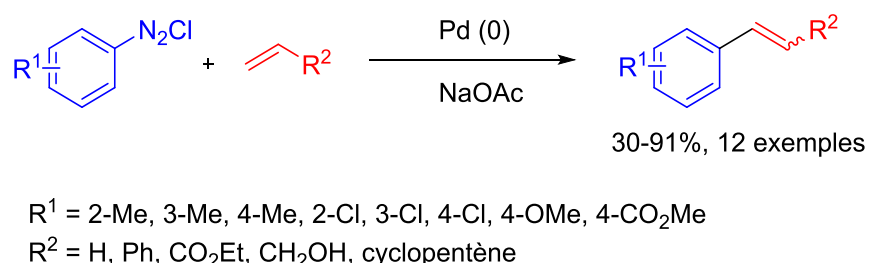


Schéma 36 : Premier couplage de Heck en présence de sels de diazonium.

Par la suite, en raison du caractère dangereux des sels de chlorure de diazonium, K. Kikukawa et T. Matsuda ont mis au point une méthode de couplage à partir de sels de tétrafluoroborate de diazonium⁵⁵ puis une méthode avec formation *in situ* du sel de diazonium.⁵⁶

II.2. Généralités et spécificités de la réaction de Heck-Matsuda

II.2.A. Cycle catalytique de la réaction

Lors de leurs premières études, K. Kikukawa et T. Matsuda ont établi un mécanisme basé sur celui de la réaction de Heck-Mizoroki. Cependant, la présence de la fonction diazonium a amené les auteurs à considérer son départ et la formation d'espèces actives palladiées cationiques (Schéma 37).⁵⁷

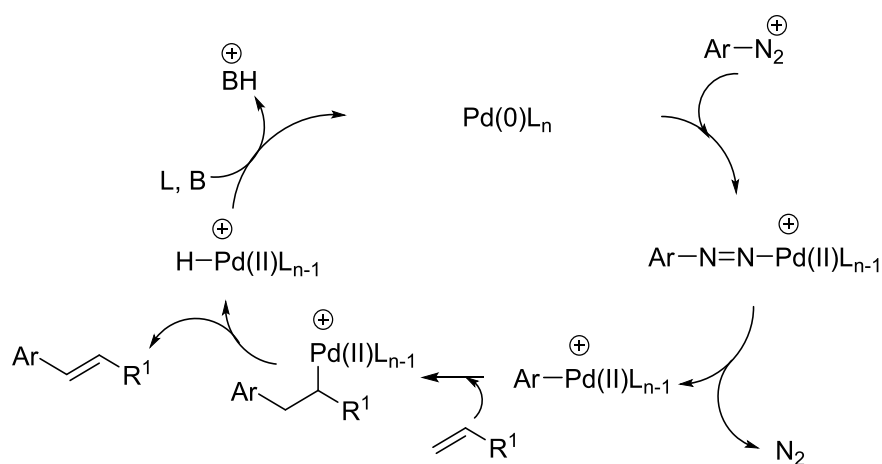


Schéma 37 : Cycle catalytique de la réaction de Heck-Matsuda selon K. Kikukawa et T. Matsuda.

Ce n'est que plus récemment que des preuves expérimentales de ce mécanisme ont pu être apportées grâce à de la spectrométrie de masse utilisant une source d'ionisation par électrospray. En effet, C. R. D. Correia et M. N. Eberlin ont démontré l'existence d'espèces palladiées cationiques qui, dans les conditions de type MeCN/Pd₂dba₃, sont stabilisées par des molécules de solvant et des ligands dibenzylidèneacétones.⁵⁸

Ainsi, le cycle catalytique de la réaction postulé au début des années 1980 a pu être confirmé presque 25 ans après !

II.2.B. Influence du contre-ion sur la cinétique de la réaction

Le groupe de S. Sengupta a étudié l'effet du contre-ion porté par des sels de diazonium pour la réaction de Heck-Matsuda.⁵⁹ Pour ce faire, les auteurs ont procédé à la décomposition d'un triazène par l'action de différents acides. Le diazonium ainsi formé n'est pas isolé et est directement transformé en oléfine après une réaction de Heck-Matsuda en présence d'acétate de palladium et d'acrylate d'éthyle. Ainsi, les sels de diazonium portant des contre-ions tétrafluoroborates, sulfonates et perchlorates apparaissent comme étant ceux menant à de bons rendements.

Plus récemment, des sels d'*o*-benzenedisulfonimide de diazonium ont été préparés. Ces derniers sont facilement préparés et surtout très stables et conduisent à d'excellents rendements.⁶⁰

II.2.C. Considérations générales sur les conditions réactionnelles de la réaction de Heck-Matsuda

II.2.C.1 *Choix du solvant*

La réaction de Heck-Matsuda a largement été décrite avec des solvants alcooliques (MeOH, EtOH, *i*-PrOH) ou dans des mélanges eau/alcool. Ces solvants permettent à la réaction de fonctionner avec une cinétique réactionnelle plus rapide. En effet, dans le MeOH, une meilleure dissociation du complexe PhPd⁺(MeOH)_n lors de l'étape d'insertion-1,2 de l'oléfine a été calculée menant à des conversions plus élevées dans des temps plus courts.⁶¹ Cependant, des travaux ultérieurs ont montré que des solvants tels que l'acétonitrile,⁶² le benzonitrile,⁶³ le THF,⁶⁴ ou des liquides ioniques⁶⁵ pouvaient aussi être utilisés. Cela permet d'éviter des réactions secondaires de dédiazotation dans certains solvants (DMF, alcools) en présence d'anilines portant des groupes très électroattracteurs.

II.2.C.2 Choix de la base

L'utilisation d'une base dans la réaction de Heck-Matsuda est intimement liée au choix du solvant. Alors que l'utilisation d'acétonitrile nécessite l'utilisation d'acétate de sodium ou de carbonate de sodium pour obtenir des rendements en produits de couplages élevés, ces bases n'ont que peu d'effet sur la conversion en milieu alcoolique. Néanmoins, lorsque du méthanol ou de l'éthanol sont utilisés et que l'oléfine porte une fonction ester, il peut se poser le problème de transestérification. Il a été alors montré que l'utilisation de carbonate de calcium était judicieuse afin de neutraliser l'excès d'acide tétrafluoroborique.⁶⁶

Le groupe de M. Beller a cependant utilisé cette propriété afin d'estérifier l'oléfine issue du couplage entre un sel d'aryle diazonium et l'acide acrylique (Schéma 38).⁶⁷

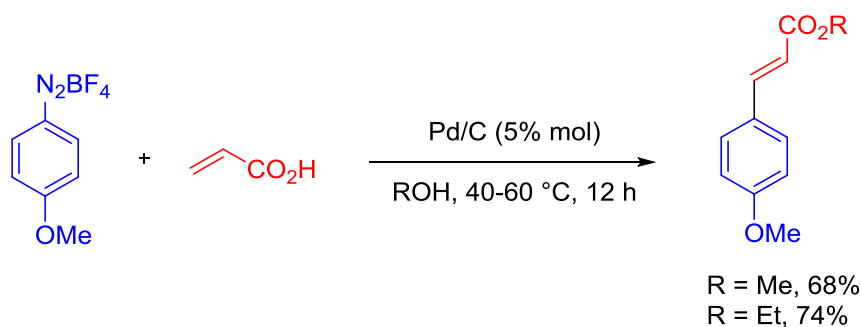


Schéma 38 : Séquence de type couplage de Heck-Matsuda/estérification.

II.2.C.3 Utilisation de ligands

Lors de couplages organométalliques, l'utilisation de ligands permet de mieux stabiliser les complexes organométalliques et ainsi d'en diminuer le pourcentage molaire à utiliser. En présence de sel de diazonium, les ligands phosphorés trivalents classiquement utilisés conduisent à des réactions de dédiazotation (Cf. Chapitre 1, § I). Il a alors été rapporté que des complexes moléculaires étaient compatibles avec la présence de sels de diazonium (des carbènes,^{63a, 68} une thiourée⁶⁹ et un système trioléfinique⁷⁰) (Schéma 39).

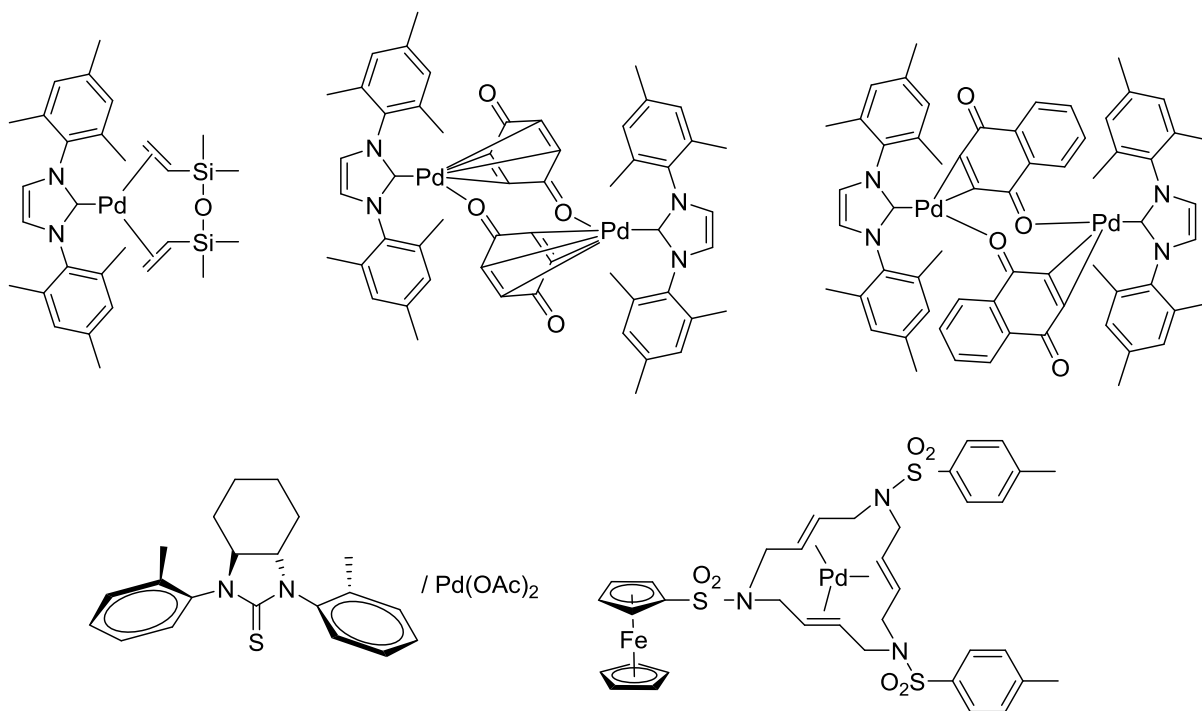


Schéma 39 : Ligands développés pour la réaction de Heck-Matsuda.

Cependant, il faut faire remarquer que malgré l'utilisation de ces ligands, des quantités de palladium assez élevées (jusqu'à 5% mol) ont été nécessaires.

II.3. Réaction de Heck-Matsuda avec formation *in situ* du diazonium en catalyse homogène

Les sels d'aryle diazonium pouvant être instables à large échelle, de nombreuses méthodologies avec formation *in situ* du diazonium ont vu le jour.⁷¹ Le diazonium peut être préparé à partir de l'aniline correspondante ou à partir de la décomposition en milieu acide soit d'acétanilines, soit de triazènes.

II.3.A. A partir de l'aniline correspondante

Dès leurs premières études de couplage entre un sel de diazonium et une oléfine en présence de palladium, K. Kikukawa et T. Matsuda ont très vite déterminé le potentiel synthétique d'une méthode de formation *in situ* du diazonium pour de possibles applications industrielles. Dans ce cadre, les auteurs ont décrit la formation du sel de diazonium en présence de *t*-BuONO et d'acide acétique (Schéma 40). Ce diazonium réagit ensuite en présence de Pd₂dba₃ et d'oléfine dans un mélange de solvant AcOH/ClCH₂CO₂H (1/1) conduisant au produit de couplage avec de bons rendements

(43-97%).⁵⁶ L'acide acétique joue à la fois le rôle de solvant et d'acide nécessaire à la formation du diazonium.

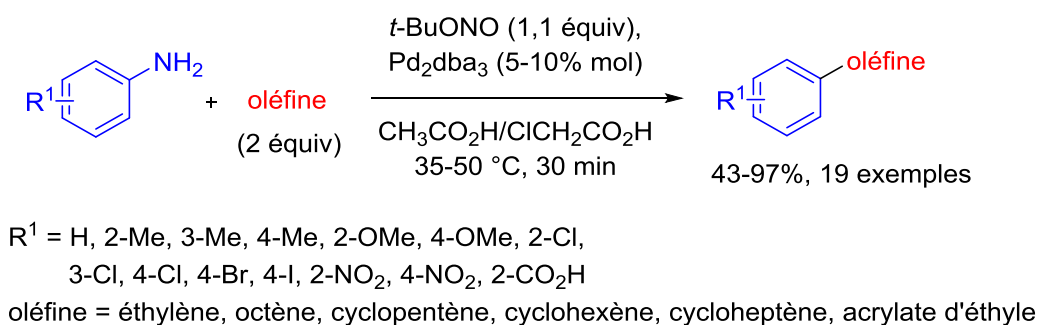


Schéma 40 : Premier exemple de séquence de type diazotation/couplage de Heck-Matsuda.

Par la suite, l'acide acétique a été beaucoup utilisé pour la formation *in situ* de diazoniums par d'autres groupes notamment en raison de son faible coût et de sa raisonnable acidité. Par exemple, l'équipe de M. Beller a procédé à l'arylation d'éthylène à partir d'aniline en présence de *t*-BuONO et d'acétate de palladium dans un mélange AcOH/DCM (1/1).⁷² La variété électronique des anilines est faible et les rendements annoncés sont bons (Schéma 41).

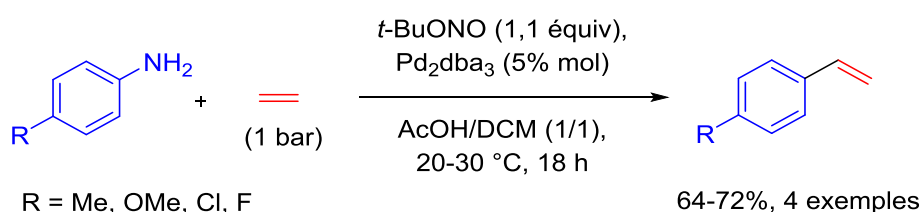
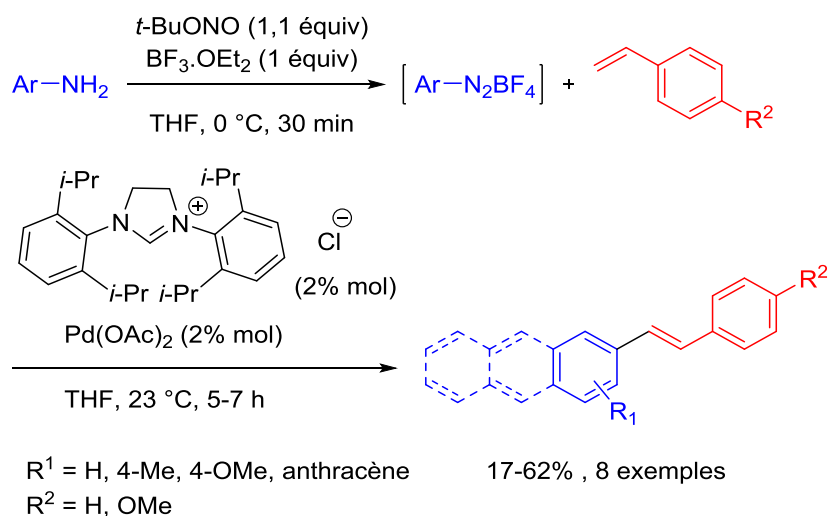


Schéma 41 : Diazotation/couplage de Heck-Matsuda en présence d'éthylène.

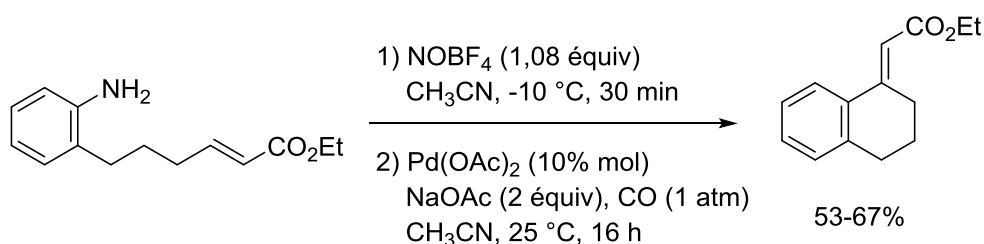
Malgré des résultats encourageants, la formation de diazoniums *in situ* avec de l'acide acétique possède quelques limites puisqu'elle nécessite un excès d'acide (2,2 équivalents) et le sel d'acétate de diazonium ainsi formé n'étant pas des plus stables, cela entraîne une chute du rendement avec certaines anilines. Afin de pallier à ce manque de réactivité, les conditions de diazotation décrites par M. P. Doyle⁵ ont été reprises afin d'être appliquées à une séquence de type diazotation/couplage de Heck-Matsuda par le groupe de M. B. Andrus.^{68a} Au cours de ce travail, les auteurs ont procédé à la diazotation d'anilines en présence de *t*-BuONO et de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ dans du THF (Schéma 42). Par la suite, de l'acétate de palladium, un ligand carbénique ainsi que l'oléfine sont ajoutés au milieu réactionnel afin de conduire au produit de couplage (17-62%). Il est à noter que les rendements

obtenus par la méthode *in situ* sont entre 20 et 30% inférieurs à ceux obtenus à partir des sels isolés de tétrafluoroborate de diazonium.



Sch\u00e9ma 42 : S\u00e9quence de type diazotation/couplage de Heck-Matsuda r\u00e9alis\u00e9e de mani\u00e8re multicomposante.

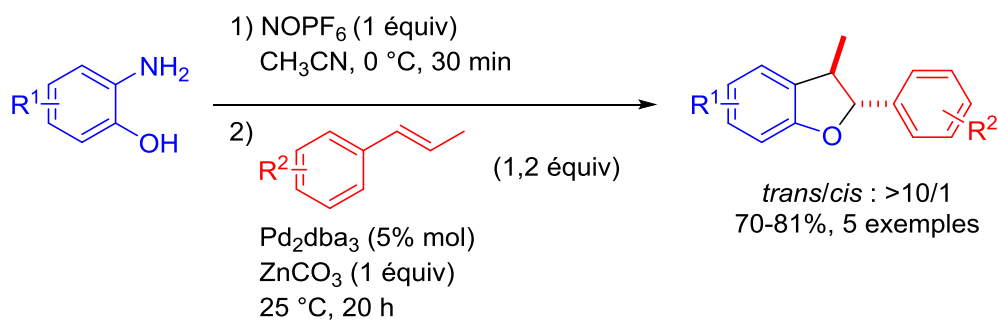
Cependant, certains compos\u00e9s peuvent \u00eatre sensibles aux conditions encore un peu trop acides issues de l'utilisation du trifluorure de bore en solution dans l'\u00e9ther. Afin de d\u00e9passer cette contrainte, l'utilisation de cations nitrosonium peut s'av\u00e9rer int\u00e9ressante. A ce titre, le groupe de C. R. D. Correia a d\u00e9crit l'utilisation d'une telle esp\u00e8ce (Sch\u00e9ma 43).⁷³ Apr\u00e8s la diazotation de l'aniline, l'ac\u00e9tate de palladium et de l'ac\u00e9tate de sodium sont ajout\u00e9s au milieu r\u00e9actionnel sous atmosph\u00e8re de monoxyde de carbone pour conduire \u00e0 l'ester α,β -insatur\u00e9 avec des rendements compris entre 53 et 67%. Le r\u00f4le du monoxyde de carbone dans cette transformation n'est cependant pas clairement \u00e9tabli.



Sch\u00e9ma 43 : Utilisation de cation nitrosonium pour une s\u00e9quence de type diazotation/couplage de Heck-Matsuda.

L'utilisation de cations nitrosyles a aussi \u00e9t\u00e9 consid\u00e9r\u00e9e par le groupe de M. Sefkow pour la synth\u00e8se diast\u00e9ros\u00e9lective de *trans*-dihydrobenzofuranes.⁷⁴ Leur strat\u00e9gie consiste en une s\u00e9quence diazotation/couplage de Heck/oxyarylation (Sch\u00e9ma 44). L'encha\u00eenement

réactionnel est réalisé en présence de NOPF_6 , de Pd_2dba_3 et de ZnCO_3 dans l'acétonitrile. Après la diazotation, l'oléfine, le palladium et la base nécessaire à l'oxyarylation sont ajoutés dans le milieu conduisant à de bons rendements et à de bons rapports diastéréosélectifs. Cette méthode a permis d'obtenir de bons rendements après chromatographie mais elle a été illustrée sur seulement cinq exemples.



$\text{R}^1 = \text{H}, 3\text{-Cl}, 4\text{-CO}_2\text{Me}$

$\text{R}^2 = 3\text{-OH-4-OMe}, 3,4,5\text{-OMe}, 4\text{-OMe}, 3,4\text{-OCH}_2\text{O-5-OMe}$

Schéma 44: Utilisation de cation nitrosonium pour une séquence de type diazotation/couplage de Heck-Matsuda/oxyarylation.

II.3.B. A partir de l'acétanilide correspondant

Bien que les méthodes de diazotation d'anilines libres soient efficaces, il se peut que dans certains cas leur utilisation soit problématique. D'une part, lorsque le substrat requiert une fonctionnalisation préalable à l'étape de formation du diazonium, la nucléophilie du groupement NH_2 peut parfois interagir avec les réactifs présents pour la ou les étape(s) de fonctionnalisation. D'autre part, l'amine peut parfois être sujette à l'oxydation ce qui nécessite ensuite de repurifier l'aniline. Afin de pallier à ces problèmes, le groupe de B. Schmidt a développé l'utilisation d'acétanilides comme fonction diazonium masquée.^{20, 75} En effet, en milieu acide, il est facile de déprotéger de tels composés qui, en présence d'une source de nitrite, conduisent aisément à la formation de sels de tétrafluoroborate de diazonium correspondants (Schéma 45).

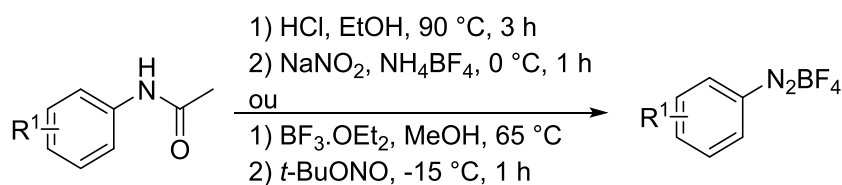


Schéma 45 : Formation de sels de diazonium à partir d'acétanilides.

Par la suite, les auteurs ont utilisé la méthode avec le $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ et le $t\text{-BuONO}$ pour réaliser la séquence déacétylation/diazotation (Schéma 46). Le diazonium ainsi formé, en présence d'acétate de palladium, réagit avec l'acrylate de méthyle pour conduire aux produits de couplage avec de bons rendements.

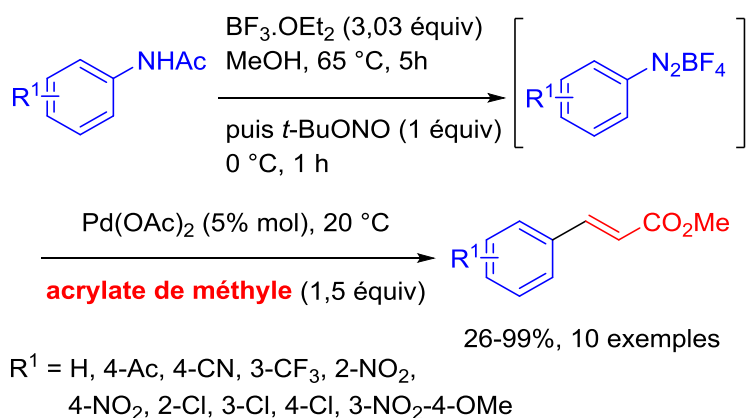


Schéma 46 : Couplages de Heck-Matsuda à partir d'acétanilides.

Cette méthodologie a aussi pu être appliquée à des styrènes mais la réaction est très défavorisée pour des acétanilides portant des groupements électro-donneurs.

II.3.C. A partir du triazène correspondant

Une autre stratégie pour préparer *in situ* des sels d'aryle diazonium consiste en l'utilisation de triazènes. Ces espèces peuvent être considérées comme une source latente de diazonium en agissant comme groupement protecteur de la fonction diazonium. En effet, la décomposition de triazène est dépendante du pH et ces composés sont stables vis-à-vis de nombreuses espèces chimiques telles que des bases aqueuses, des alkoxydes, des hydrures métalliques, des aryles lithiens et des organomagnésiens. En revanche, ils s'avèrent être instables en milieu acide ou en présence d'électrophiles comme le dibrome, l'iodure de méthyle et l'iodure de triméthylsilane.⁷⁶ Traditionnellement, les triazènes sont préparés par addition sur un sel de diazonium d'une amine secondaire comme la morpholine ou la pyrrolidine.⁷⁷

La stratégie employée par le groupe de S. Sengupta consiste à utiliser un acide de Brønsted en présence de triazènes dans l'éthanol.⁵⁹ Les diazoniums ainsi formés ne sont pas isolés et sont directement sujets à une réaction de Heck-Matsuda en présence d'acétate de palladium et d'acrylate d'éthyle (Schéma 47). Les produits de couplage ont ainsi pu être obtenus avec une large variété d'acides comme HBF_4 , HF, HClO_4 , TFA,

MeSO₃H. Cependant, seules des anilines portant des groupements donneurs d'électrons ont donné des résultats satisfaisants.

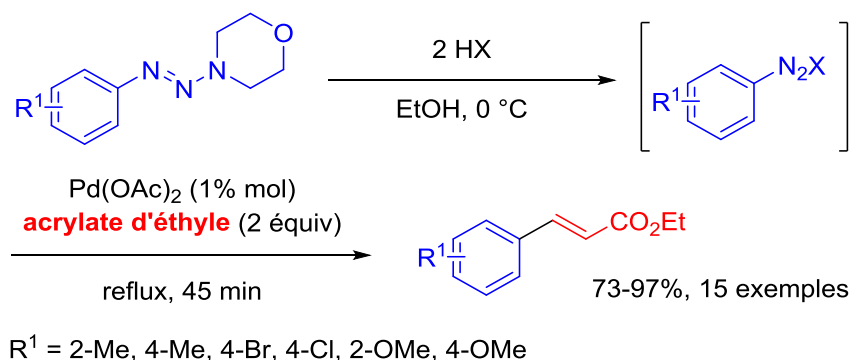


Schéma 47 : Etude de l'influence de la source d'acide pour la décomposition de triazènes.

Cette stratégie de décomposition de triazène a été appliquée pour une double réaction de Heck-Matsuda à partir de bis(triazène).

Les triazènes étant préparés à partir de sels de diazonium, leur intérêt majeur est d'être des réservoirs stables de sels de diazonium en synthèse multi-étape. A ce titre, le groupe de S. Sengupta a réalisé la séquence couplage de Sonogashira/couplage de Heck-Matsuda sur un seul exemple (Schéma 48).^{48a} Dans ce travail, la réaction de Sonogashira procède en premier lieu au niveau de l'atome d'iode et après ajout de deux équivalents d'acide, la fonction diazonium est déprotégée et le couplage entre cette dernière et l'acrylate de méthyle en présence d'acétate de palladium conduit au produit désiré avec un rendement de 40%.

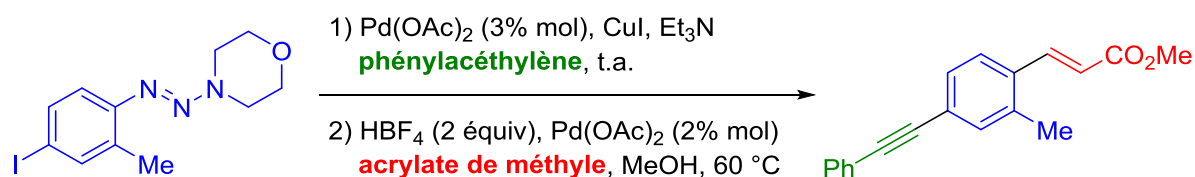


Schéma 48 : Exemple d'utilisation de triazène comme source latente de diazonium.

La dégradation de triazènes en milieu acide conduit à la formation d'une amine secondaire dans le milieu réactionnel pouvant contaminer le produit de couplage. Dans le but de simplifier l'étape de purification, une méthode utilisant un triazène supporté sur

une résine de Merrifield a été décrite afin de réaliser un couplage de Heck-Matsuda en présence d'acide trifluoroacétique (Schéma 49).⁷⁸

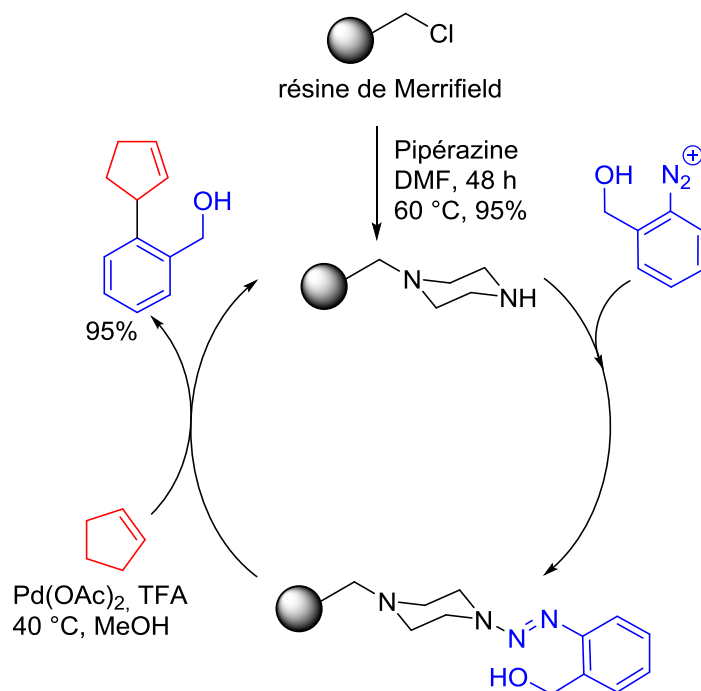


Schéma 49 : Exemple de triazène supporté utilisé comme source latente de diazonium.

II.4. Exemples choisis d'applications de la réaction de Heck-Matsuda

Ce paragraphe n'a pas vocation à énumérer toutes les applications en synthèse organique faisant intervenir la réaction de Heck-Matsuda comme étape clé. Seuls des exemples avec la formation *in situ* du diazonium seront discutés ci-après.

II.4.A. Applications en synthèse multi-étape

Le groupe de B. Schmidt a décrit la formation d'un intermédiaire de la synthèse d'un antipsychotique, l'Aripiprazole, grâce à une séquence réactionnelle de type déacétylation/diazotation/couplage/réduction/cyclisation.⁷⁹ Suite à la déacétylation conduisant au diazonium, les auteurs ont ajoutés au milieu réactionnel de l'acétate de palladium, de l'acétate de sodium et de l'acrylate de méthyle afin de former le produit de couplage (Schéma 50). Ce dernier n'est pas isolé et du charbon est ajouté au mélange sous atmosphère d'hydrogène afin de réaliser les étapes de réduction et de cyclisation. Le produit final est obtenu avec un rendement de 73% sur cinq étapes. Deux étapes sont ensuite nécessaires pour obtenir le produit d'intérêt.⁸⁰

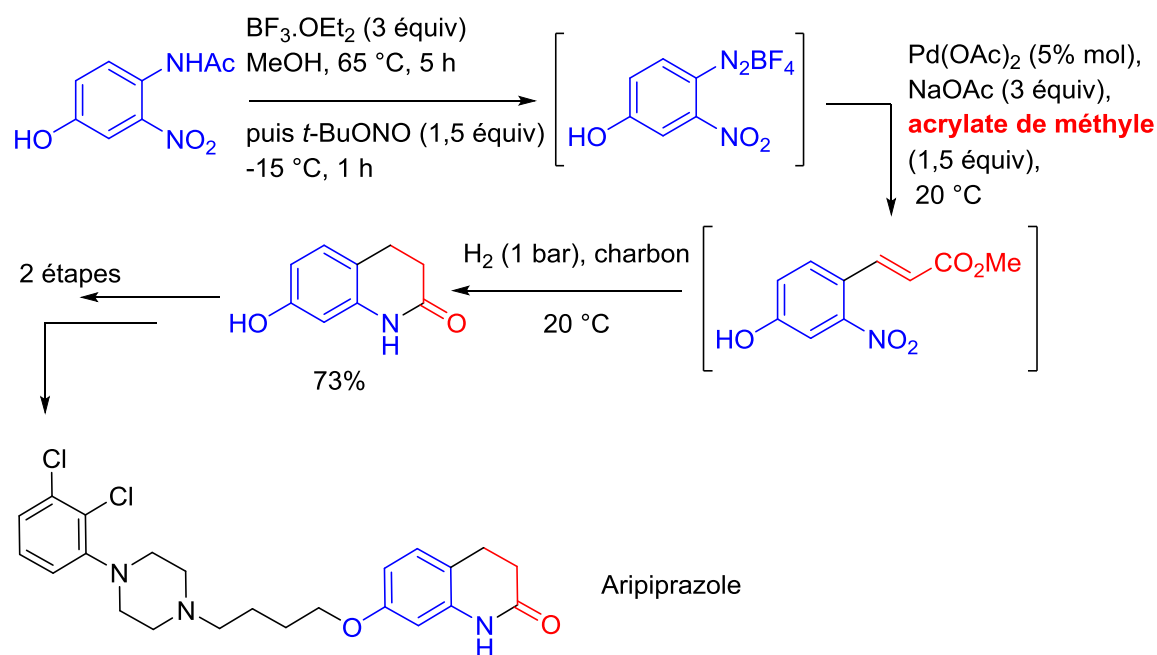


Schéma 50 : Séquence de type déacétylation/diazotation/couplage de Heck-Matsuda/réduction/cyclisation.

Une autre application en synthèse a été décrite par le groupe de T. Fukuyama pour la préparation d'un fragment clé de l'Ecteinascidin 743, un puissant anti-tumoral notamment très actif contre les tumeurs ovariennes.⁸¹ En présence de $t\text{-BuONO}$ et de trifluorure de bore en solution dans l'éther, les auteurs ont procédé à la formation *in situ* du diazonium (Schéma 51). Ce dernier réagit par la suite avec l'énamine en présence de Pd_2dba_3 et d'acétate de sodium pour conduire au produit de couplage avec un rendement supérieur à 90%. Dans cet exemple, les deux synthons de départ possèdent chacun de nombreuses fonctions chimiques sur leurs squelettes aromatiques. Cependant, le rendement de cette étape n'en est pas affecté et une bonne stéréosélectivité a été obtenue.

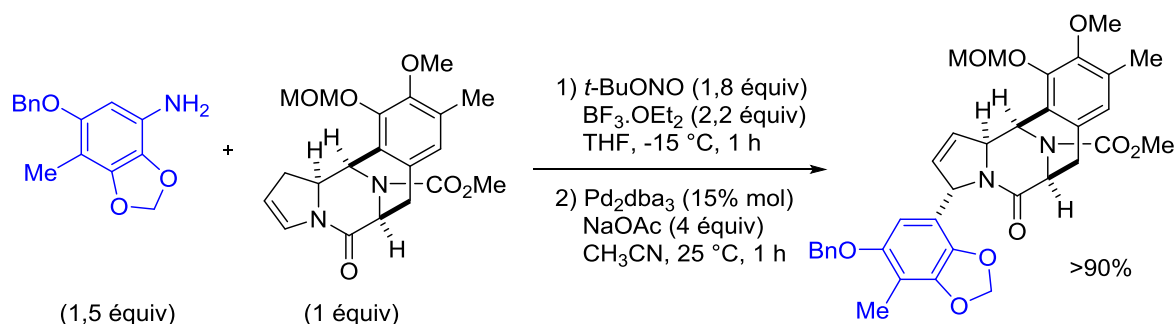


Schéma 51 : Préparation d'un fragment de l'Ecteinascidin 743 par un couplage de Heck-Matsuda.

II.4.B. Application à l'échelle industrielle

Les sels d'aryle diazonium (isolés ou non) ont fait l'objet de nombreuses applications industrielles, ou tout du moins à l'échelle du kilogramme, ces dernières années.^{7, 9a-c, 43, 82} Cependant, seul un exemple d'utilisation de la réaction de Heck-Matsuda avec formation *in situ* du diazonium a été rapporté dans la littérature à l'échelle de la tonne pour la synthèse du Prosulfuron, un herbicide produit chez Syngenta.⁸³ Initialement, une alkylation de Friedel-Craft avait été envisagée mais pour des raisons de coût de production et de coût environnemental, le recourt à la réaction de Heck-Matsuda a été préféré (Schéma 52). Pour ce faire, les auteurs ont développé une séquence diazotation/couplage de Heck/hydrogénation menant à un intermédiaire clé du produit final. D'un point de vue industriel, l'utilisation de charbon lors de l'étape d'hydrogénation s'avère être très intéressante car cela permet de déposer *in situ* le palladium à la surface du charbon et ainsi d'éviter toute contamination par le métal en le récupérant par simple filtration.

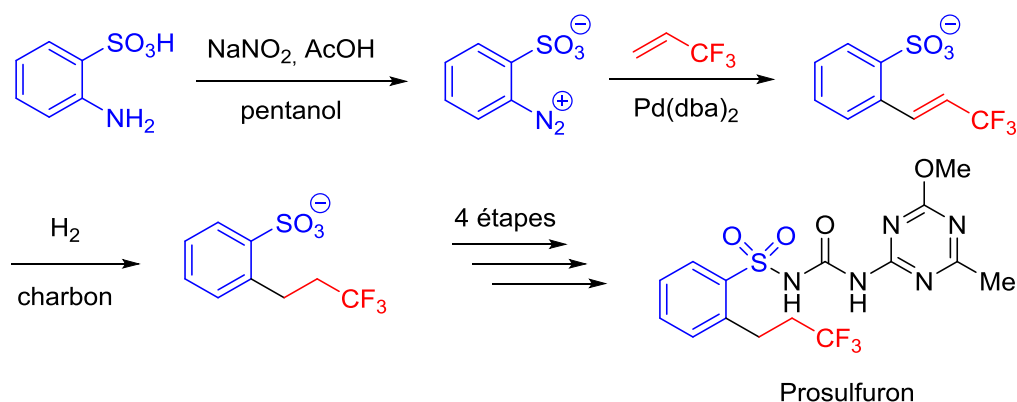


Schéma 52 : Séquence de type diazotation/couplage de Heck-Matsuda/hydrogénation pour la synthèse du Prosulfuron.

III. Stratégie de catalyse coopérative

III.1. Contexte de l'étude

Depuis l'établissement des principes de chimie verte au début des années 2000 par le chimiste américain P. Anastas,⁸⁴ le développement de nouvelles méthodologies en chimie organique ayant un impact environnemental moins important ont vu le jour. Afin d'appliquer ces différents principes, diverses stratégies ont été/sont mises en place par les chimistes. En effet, il est possible de travailler soit sur les réactifs (nouveaux réactifs, utilisation en quantité sous-stœchiométrique, hétérogénéisation de catalyseurs...), soit sur de nouvelles techniques émergentes (chimie en flux, irradiation micro-onde, conditions supercritiques...).

Malgré l'énonciation de principes pour une chimie plus durable, de nombreuses méthodologies en chimie organométallique utilisent encore d'importantes quantités de catalyseurs. Cela est notamment le cas des études portant sur la réaction de Heck-Matsuda où la quantité de palladium atteint parfois 10% molaire.^{63c, 85} Afin d'utiliser le moins possible de source métallique, notre groupe a développé une méthodologie à partir de sels de tétrafluoroborate de diazonium couplés à de l'acrylate de méthyle en présence d'acétate de palladium dans du MeOH (Schéma 53).⁶¹ Lors de ce travail, la quantité de catalyseur utilisé a pu être baissée jusqu'à 0,005% molaire.

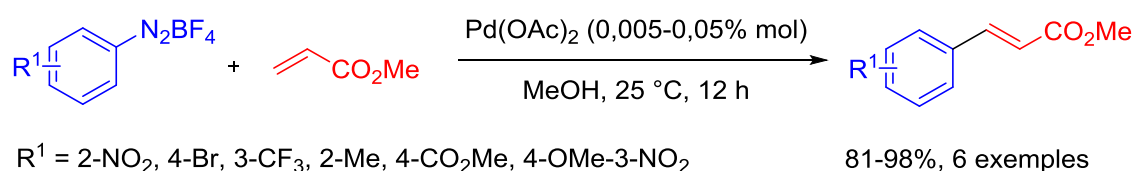


Schéma 53 : Couplage de Heck-Matsuda utilisant des charges de palladium très basses.

Malgré une baisse significative de la charge en palladium, l'utilisation de sels cristallins de diazonium pose toujours des problèmes d'exposition à des substances potentiellement instables. Afin de remédier à ce désagrément, notre groupe a développé une méthode de formation *in situ* en utilisant une quantité sous-stœchiométrique d'acide.⁸⁶ En effet, si l'on considère la formation d'un diazonium en présence d'un alkyle nitrite et d'un acide et que l'on analyse le cycle catalytique de la réaction de Heck-Matsuda, on s'aperçoit que l'acide servant à la diazotation de l'aniline est le même que celui généré après l'étape de *syn*-β-H-élimination (Schéma 54).

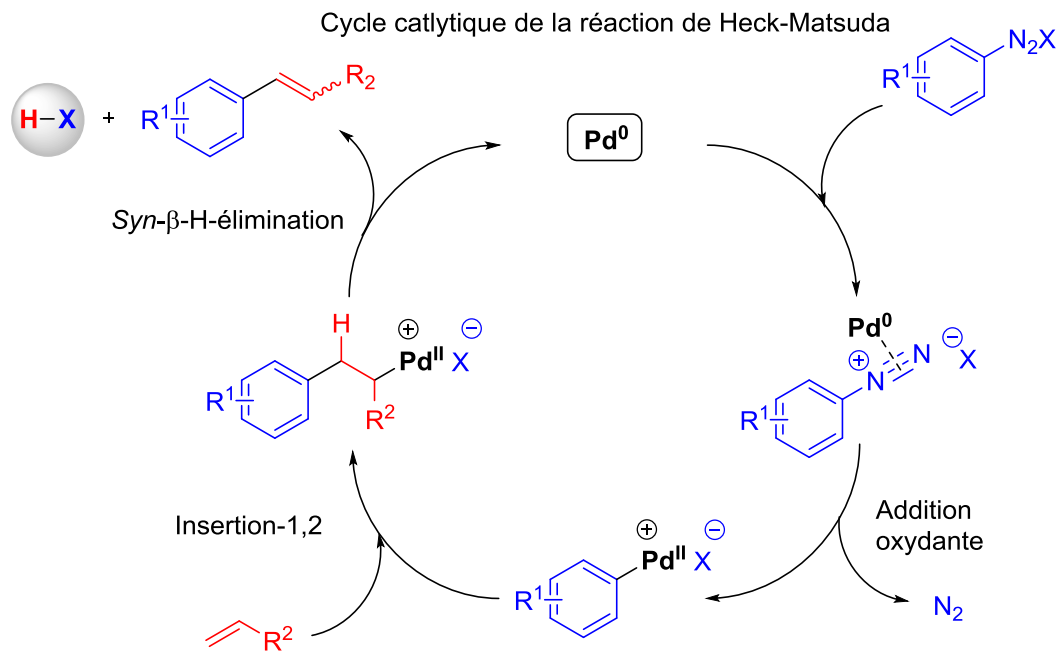
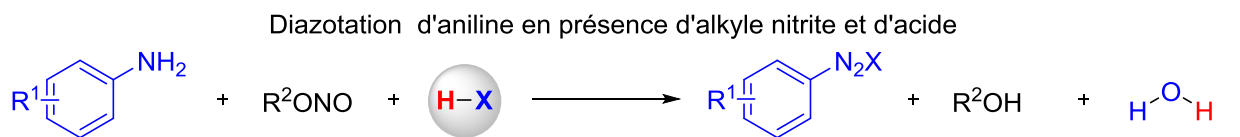


Schéma 54 : Diazotation d'anilines et cycle catalytique de la réaction de Heck-Matsuda.

Ainsi, si l'acide servant à la diazotation de l'aniline est utilisé en quantité sous-stœchiométrique, on ne forme qu'une quantité sous-stœchiométrique de sel de diazonium généré *in situ* ce qui réduit grandement la dangerosité de ces espèces et ce à double titre. A la fin du cycle catalytique, la molécule de couplage est formée et le palladium et l'acide sont régénérés. A ce titre, l'acide peut alors de nouveau interagir avec l'hydroxydiazène dans le but de former encore une quantité sous- stœchiométrique de sel de diazonium. De plus, les sous-produits sont relativement bénins puisque seuls du *t*-BuOH, de l'eau et de l'azote sont formés au cours de la réaction (Schéma 55).

Double cycle catalytique de la réaction de Heck-Matsuda

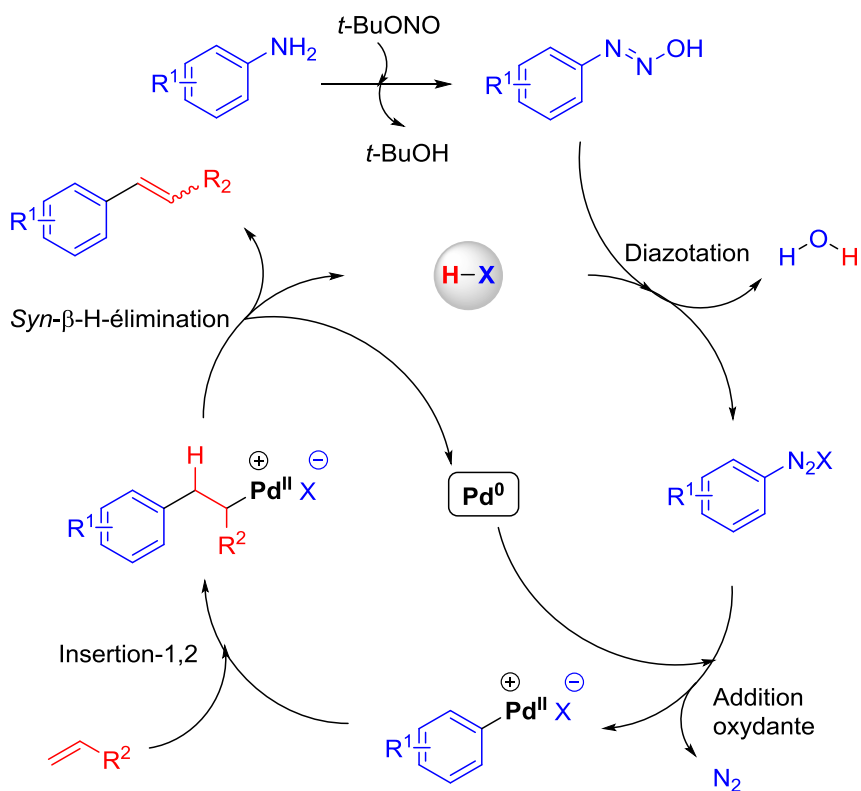


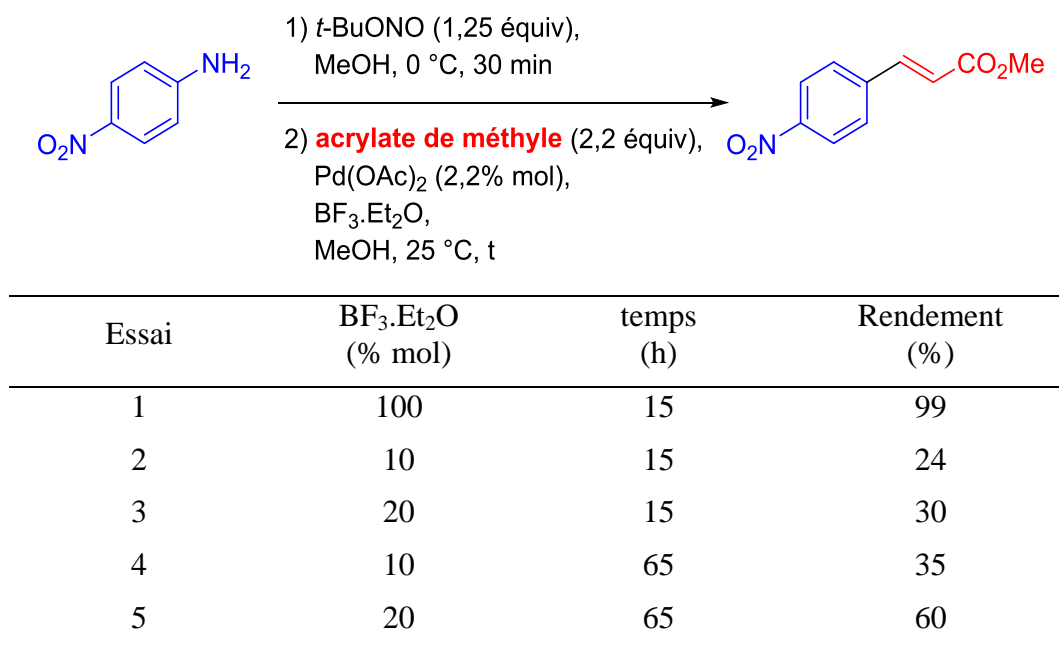
Schéma 55 : Stratégie de catalyse coopérative pour la réaction de Heck-Matsuda.

III.2. Etude des conditions réactionnelles pour la stratégie de catalyse coopérative

III.2.A. Détermination de la quantité minimale d'acide à utiliser

L'étude portant sur la quantité minimale d'acide à utiliser a été réalisée avec du trifluorure de bore en solution dans l'éther en présence de 4-nitroaniline, d'acrylate de méthyle, de *t*-BuONO et d'acétate de palladium dans du MeOH (Tableau 1). Un rendement acceptable de 60% a été obtenu en n'utilisant que 20% molaire d'acide. A première vue, la cinétique de la réaction paraît relativement lente. De plus, 20% molaire en acide paraît être la quantité minimale en dessous de laquelle les rendements chutent énormément.

Tableau 1 : Détermination de la quantité minimale de $BF_3 \cdot OEt_2$ pour réaliser le couplage de Heck-Matsuda selon la stratégie de catalyse coopérative.

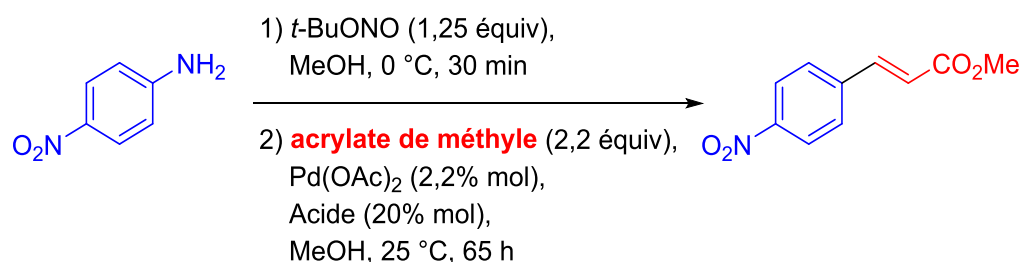


III.2.B. Considération de différentes sources d'acides

Par la suite, différentes sources d'acides ont été testées selon les conditions de l'entrée 5 du Tableau 1 (Tableau 2).

Etonnamment, les acides conduisant à des contre-ions BF_4^- (Essais 1 et 2) n'ont pas été les meilleures sources d'acide pour cette transformation bien qu'ils soient les plus utilisés dans la littérature pour des réactions de diazotations.⁸⁷ Les acides phosphoriques, l'acide sulfurique et l'acide acétique (Essais 3-6) n'ont pas donné de résultats très concluant. La légère augmentation du rendement observée pour l'acide sulfurique est probablement due à une meilleure coordination du groupement diazote par l'anion hydrogènesulfate. En revanche, de très bons résultats ont été obtenus avec les acides sulfoniques (Essais 7-9) quelles que soient leurs structures. Par la suite, l'acide méthane sulfonique a été retenu comme acide de choix pour cette transformation car 1) c'est le moins onéreux des trois, 2) il peut être distillé en fin de réaction, 3) la faible masse molaire de l'acide méthane sulfonique permet, à nombre de moles équivalents, d'utiliser moins de masse de composé ce qui est intéressant en terme d'économie d'atomes. Différents additifs ont été testés et l'anisole (50% molaire) a montré un effet bénéfique sur le rendement de la réaction puisqu'un rendement de 97% a été obtenu (vs. 84% sans anisole) (Essai 10 vs. 7).

Tableau 2 : Détermination de la source d'acide pour la stratégie de catalyse coopérative.



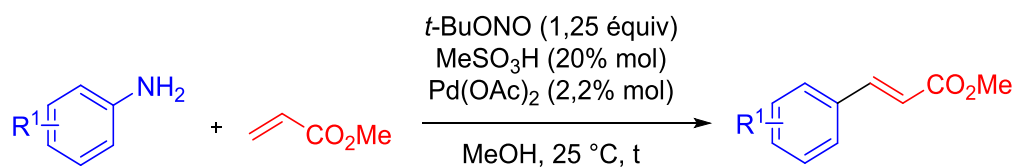
Essai	Acide	Rendement (%)
1	BF ₃ .Et ₂ O	60
2	HBF ₄	47
3	H ₃ PO ₄	12
4	Diphényle phosphate	20
5	H ₂ SO ₄	54
6	AcOH	13
7	MeSO ₃ H	84
8	Acide camphre sulfonique	90
9	TsOH	87
10 ^a	MeSO ₃ H	97

^a anisole (50% mol).

III.3. Portée de la réaction et étude mécanistique

Des anilines portant aussi bien des groupements électrodonneurs ou électroattracteurs ont pu être testées (Tableau 3). Pour la plupart, elles possèdent un groupement fortement coordinant en position *ortho* (NO₂ ou OMe) permettant ainsi de mieux stabiliser les espèces palladiées cationiques. Seules les anilines testées dans les essais 12 et 13 sont des anilines plutôt riches en électrons pour lesquelles les rendements obtenus sont plus faibles. Nous verrons au cours de ce chapitre quels sont les facteurs électroniques qui gouvernent la réaction et le comportement de ces deux anilines pourra ainsi être rationalisé.

Tableau 3 : Portée de la réaction pour des anilines électriquement plutôt pauvres en électrons.



Essai	R ¹	temps (h)	Anisole (% mol)	Rendement (%)
1		65	50	97 (84) ^a
2		65	--	98
3		65	--	97
4		65	--	96
5		48	--	99
6		65	--	98
7		65	50	97 (37) ^a
8		48	--	99
9		65	50	51
10		65	50	74

^a essais réalisés sans anisole.

A la vue de ce tableau, la présence de l'anisole pour certaines anilines (Essais 1, 2, 9 et 10) apparaît comme essentielle. En effet, lorsque les groupements ester méthylique et nitro sont situés en position *para* par rapport à la fonction amine, sans anisole, les rendements sont plus faibles que pour les anilines où ces deux groupements sont en position *ortho* (Essais 3 et 11). Ce comportement a été rationalisé au travers d'une étude théorique⁸⁸ montrant que pour ces deux anilines, après l'étape d'addition oxydante, des réactions secondaires conduisent à l'arène et à l'anisole substituée correspondants (Schéma 56). La désactivation de l'espèce catalytique en « palladium black » est alors d'autant plus rapide. Ainsi, l'anisole (utilisé comme additif) permet une meilleure stabilisation de l'intermédiaire issu de l'étape d'addition oxydante.

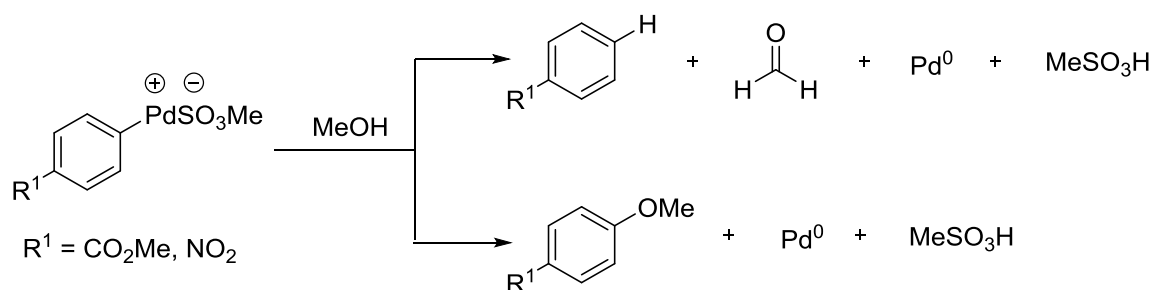


Schéma 56 : Exemples de désactivation de l'espèce palladiée cationique issu de l'étape d'addition oxydante.

D'autres acrylates ont aussi été testés et il a été remarqué que seul 5 à 10% de produit de transestérification était formé. Par exemple, dans les mêmes conditions opératoires que dans le Tableau 3, le couplage entre la 2-méthoxy-5-nitroaniline et l'acrylate de butyle conduit au produit de couplage avec un rendement de 90% (Schéma 57). Si la proportion de produit de transestérification est trop importante, il est alors possible de changer le solvant par un autre alcool judicieusement choisi.

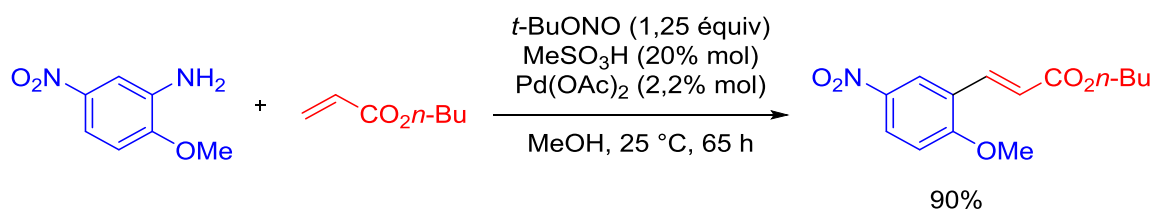


Schéma 57 : Couplage selon la stratégie de catalyse coopérative entre une aniline et l'acrylate de butyle.

III.4. Cas des anilines riches en électrons

Lorsque que je suis arrivé au sein de l'équipe de F.-X. Felpin, le travail sur la stratégie de catalyse coopérative avec des anilines plutôt pauvres électroniquement venait d'être achevé. L'ensemble des travaux relatifs à la réaction de Heck-Matsuda postérieurs à cette étude initiale et décrits à partir de ce paragraphe ont été réalisées par mes soins.

III.4.A. Contexte de l'étude

Au cours de ce travail, nous nous sommes aperçus que la méthodologie ne fonctionnait que pour des anilines plutôt pauvres en électrons et/ou pour des anilines possédant un groupement coordinant en position *ortho*.⁸⁹ Ce comportement est d'autant plus explicite avec les exemples de couplages décrits ci-dessus (Schéma 58).

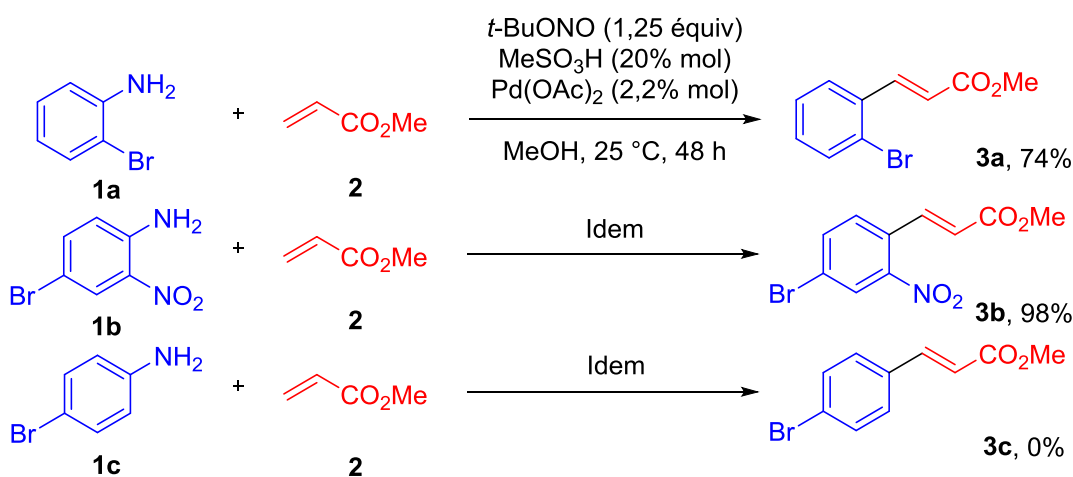
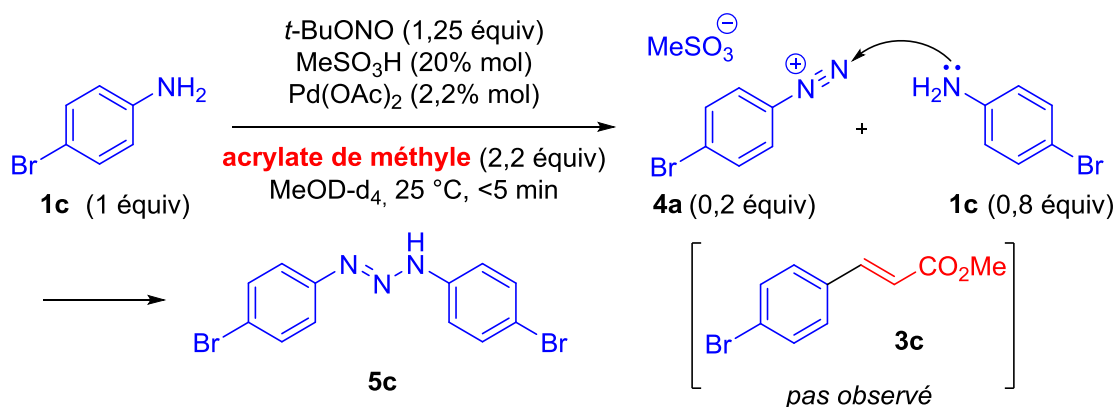


Schéma 58 : Réactivités de différentes anilines portant au moins un atome de brome.

Ces exemples démontrent que la stratégie de catalyse coopérative ne peut fonctionner que si l'aniline de départ possède un groupement coordinant en position *ortho* et/ou si elle possède des groupements électroattracteurs. En revanche, pour la 4-bromoaniline, le produit de couplage n'a pas été formé et une importante quantité d'un produit de dégradation majoritaire a été observée dans le brut réactionnel. Afin de déterminer le mécanisme concurrentiel du couplage de Heck-Matsuda, nous avons suivi la réaction par RMN du proton dans du méthanol deutéré (Schéma 59). Il a ainsi été possible d'observer la formation du triazène correspondant issu de l'addition de l'aniline libre sur une quantité sous-stœchiométrique de diazonium. Cette réaction est compétitive de l'addition oxydante du palladium si l'aniline ne porte pas de groupement coordinant en position *ortho* et que le doublet libre de l'azote est suffisamment nucléophile. Ce triazène se

dégrade en quelques heures après avoir été isolé. Il est à noter qu'avec les anilines présentées dans le Tableau 3, le triazène correspondant n'a jamais été observé même en quantité très faible.



Sch\u00e9ma 59 : Etude par RMN ^1H de la formation du diazonium pour l'aniline **1c**.

Ainsi, la formation de triaz\u00e8ne est le r\u00e9sultat de la pr\u00e9sence au m\u00eame moment dans le milieu r\u00e9actionnel du sel d'aryle diazonium form\u00e9 *in situ* et de l'aniline. En laissant le temps au diazonium d'interagir avec le palladium, c'est-\u00e0-dire en ajoutant l'aniline apr\u00e8s l'\u00e9tape d'addition oxydante, la formation du triaz\u00e8ne ne devrait pas intervenir. C'est ainsi qu'il nous est venu l'id\u00e9e d'ajouter tr\u00e8s lentement l'aniline avec un pousse-seringue de telle sorte qu'elle soit transform\u00e9e instantan\u00e9ment en sel de diazonium pour ensuite r\u00e9agir avec le palladium.

III.4.B. Optimisation de la m\u00e9thode avec pousse-seringue et \u00e9valuation de la port\u00e9e de la r\u00e9action

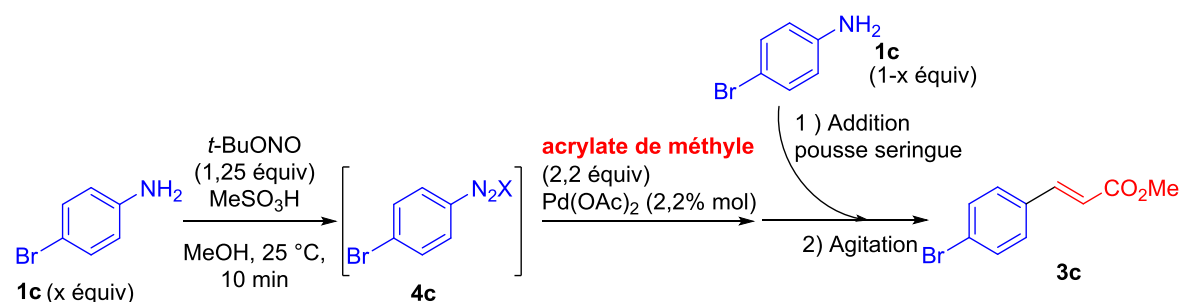
III.4.B.1 *Optimisation du proc\u00e9d\u00e9*

Le protocole que nous avons d\u00e9velopp\u00e9 est le suivant : une fraction de la quantit\u00e9 totale d'aniline (x \u00e9quiv) est m\u00e9lang\u00e9e avec du *t*-BuONO et de l'acide m\u00e9thane sulfonique pendant 10 minutes. Sont ensuite ajout\u00e9s l'acrylate de m\u00e9thyle et l'ac\u00e9tate de palladium. La fraction restante d'aniline ($1-x$ \u00e9quiv) est ajout\u00e9e lentement avec un pousse-seringue.

Nous avons choisi de d\u00e9marrer notre \u00e9tude (Tableau 4) avec le couplage entre la 4-bromoaniline et l'acrylate de m\u00e9thyle avec 20% molaire d'acide m\u00e9thane sulfonique et un temps de r\u00e9action de 48 heures (24 heures d'addition de l'aniline suivies de 24 heures d'agitation). Malheureusement, nous n'avons jamais \u00e9t\u00e9 en mesure de r\u00e9p\u00e9ter avec de bons rendements cette exp\u00e9rience (Essai 1). Le fait d'obtenir des rendements parfois bons

(jusqu'à 77%) démontre que 20% molaire en acide est une quantité limite pour laquelle le bon déroulement de la réaction est aléatoire. Ainsi, en augmentant légèrement la quantité d'acide à 30% molaire toujours dans les mêmes conditions, nous avons pu obtenir plusieurs fois le produit de couplage avec de bons rendements (Essai 2). Etrangement, lorsque toute l'aniline est ajoutée au pousse-seringue, nous avons obtenu le produit de couplage avec un rendement très faible (Essai 3). Par la suite, nous avons tenté de diminuer le temps d'addition au pousse-seringue (Essai 4) en gardant constant le temps d'agitation mais nous avons constaté une chute du rendement. Cela est logique puisque si l'aniline est ajoutée trop rapidement, alors elle se retrouve dans le milieu réactionnel en présence du sel de diazonium formant ainsi une quantité non négligeable de triazène (~20%). Nous avons aussi essayé de diminuer le temps d'agitation en gardant constant le temps d'addition au pousse-seringue (Essai 5) mais une légère chute du rendement indique que la réaction n'est pas complète.

Tableau 4 : Optimisation des conditions réactionnelles pour les anilines riches en électrons.



Essai	Aniline (x équiv)	MeSO ₃ H (% mol)	Temps d'addition (h)	Temps d'agitation (h)	Rendement (%)
1	0,2	20	24	24	39-77
2	0,2	30	24	24	80
3	0	30	24	24	32
4	0,2	30	12	24	59
5	0,2	30	24	12	75
6	1	100	--	48	82
7	1	0	--	48	0

Comme réaction témoin, nous avons réalisé la réaction de Heck-Matsuda avec les mêmes réactifs en utilisant 1 équivalent d'acide (Essai 6). Nous avons obtenu un rendement de

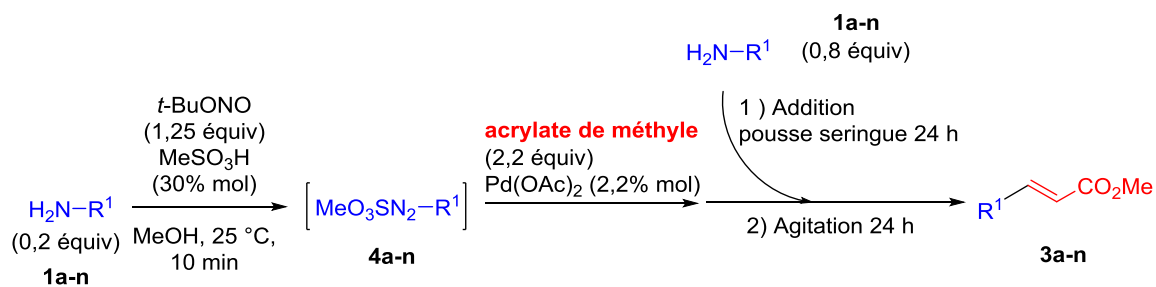
82% démontrant ainsi toute l'efficacité de notre méthode. Par ailleurs, nous avons évalué le rôle de l'anisole et il se trouve qu'avec l'utilisation du pousse-seringue, son impact est nul contrairement à ce qui avait été observé précédemment pour la 4-nitroaniline (Tableau 2). Sans acide, le produit de couplage n'a pas pu être obtenu (Essai 7). De même, sans palladium, il n'y a pas de réaction.

III.4.B.2 *Portée de la réaction*

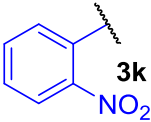
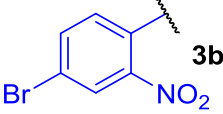
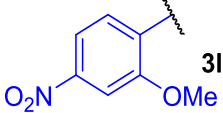
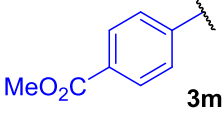
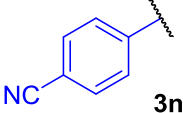
Une fois les conditions opératoires déterminées (Tableau 4, essai 2), nous avons étendu notre méthodologie à différentes anilines (Tableau 5). Cette nouvelle approche a aussi été appliquée à des anilines pour lesquelles l'utilisation du pousse-seringue n'était pas nécessaire.

Comme attendu, les anilines portant ou non des groupements électrodonneurs et pour lesquelles les produits de couplage n'étaient pas observés avec l'ancienne méthode ont conduit à de bons rendements (Essais 1, 3-6). L'aniline **1e**, bien que stériquement très encombrées, a conduit au produit de couplage avec un très bon rendement (Essai 4) si l'on considère les conditions opératoires pour ce type de composés décrites dans la littérature⁹⁰ (fortes pressions, T>120 °C) conduisant au produit final **3e** avec de moins bons rendements. Les anilines **1h** et **1i**, possédant des groupements électroattracteurs, jouissent de réactivités très surprenantes. Normalement, ces composés devraient réagir sans l'intervention de pousse-seringue or ce n'est pas le cas (Essais 7 et 8). Ces faibles rendements (sans pousse-seringue) ont été attribués à la formation des triazènes **4h** et **4i** qui ont pu être observés par RMN ¹H. La méthode utilisant le pousse-seringue a aussi été appliquée à certaines anilines décrites dans le Tableau 3. Des rendements plus faibles ont été obtenus (Essais 9-13). Cela est dû au fait qu'avec l'utilisation du pousse-seringue, le milieu réactionnel est deux fois moins concentré et que dans ces conditions, les anilines pauvres en électrons sont sujettes à des réactions secondaires de dégradation en présence de méthanol (Cf. Schéma 56).

Tableau 5 : Comparaison des procédures avec ou sans pousse-seringue pour la stratégie de catalyse coopérative.



Essai	R ¹	Sans pousse-seringue (%)	Avec pousse-seringue (%)
1		0	80
2		74	49
3		0	60
4		0	56
5		0	81
6		0	73
7		33	71
8		11	69
9		97 ^a	76

10		99	55
11		98	49
12		99	59
13		97 ^a	57
14		26	86

^a anisole : 50% mol.

Il est ainsi possible de décrire une règle empirique pour la stratégie de catalyse coopérative selon laquelle les anilines plutôt riches en électrons nécessitent l'usage d'un pousse-seringue contrairement aux anilines plutôt pauvres en électrons. Seule l'aniline **1n** ne confirme pas cette règle car bien qu'un groupement cyano soit en position *para* sur le cycle aromatique, le rendement est meilleur avec l'utilisation du pousse-seringue. Cela peut être la conséquence de la forte propriété de coordination du groupement cyano.^{9g} En effet, sans utilisation du pousse-seringue, la concentration de la solution est plus importante et il est fort probable que la sphère de coordination du palladium soit alors saturée réduisant les performances catalytiques du métal. Il est à noter que quelle que soit la procédure utilisée (avec ou sans pousse-seringue), la stéréosélectivité est totale en faveur de l'isomère *E* en présence d'acrylate de méthyle.

III.4.B.3 Portée de la réaction avec différentes oléfines

Le couplage entre des sels d'aryle diazonium et le carbocycle **6** a été considéré. Ce dernier est préparé en une étape avec un rendement de 86% sur une échelle de 15 grammes par une double alkylation du (*Z*)-1,4-dichlorobut-2-ène **7** en présence d'hydrure de lithium et de malonate de diméthyle **8** (Schéma 60).⁹¹

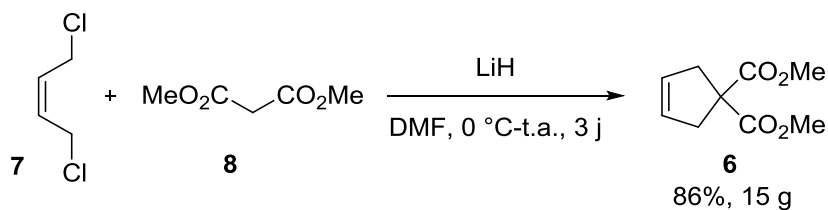


Schéma 60 : Préparation du carbocycle 6.

Le couplage de Heck-Matsuda, dans les conditions avec pousse-seringue, a été accompli à partir de la 4-méthoxyaniline **1f** et de la 4-nitroaniline **1j** (Schéma 61).

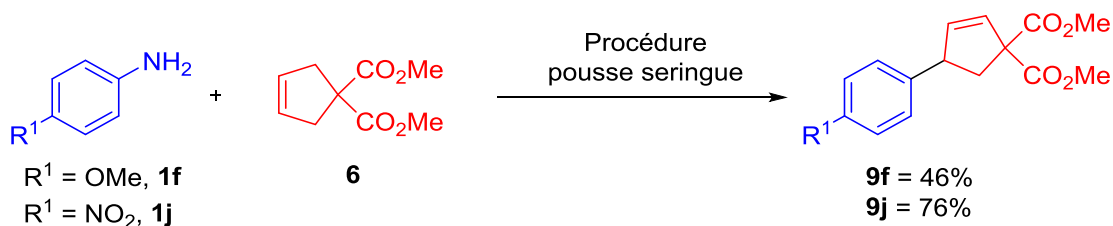


Schéma 61 : Catalyse coopérative réalisée avec pousse-seringue en présence du carbocycle 6.

Par la suite, nous avons aussi réalisé l'arylation d'acrylonitrile en présence de 4-méthoxyaniline **1f** selon les conditions de la procédure pousse-seringue (Schéma 62). Un bon rendement a été obtenu mais étrangement, la stéréosélectivité n'est pas totale. En effet, un mélange *E/Z* 78/22 a été observé.

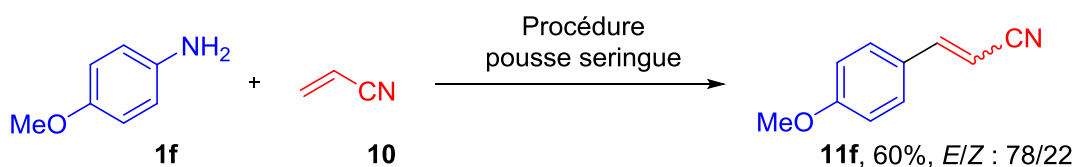
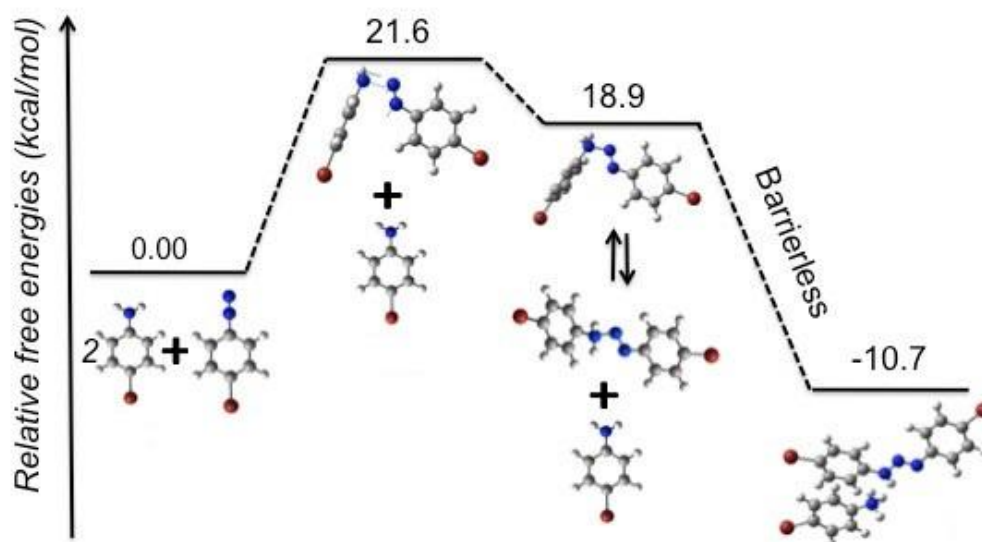


Schéma 62 : Catalyse coopérative réalisée avec pousse-seringue en présence d'acrylonitrile.

III.4.C. Rationalisation du comportement des anilines riches en électrons par calculs théoriques

Afin de rationaliser le comportement des anilines lors de la stratégie de catalyse coopérative et de confirmer la règle empirique permettant d'utiliser le protocole le plus adapté, des calculs théoriques ont été effectués par l'équipe de D. Jacquemin (Laboratoire CEISAM, Equipe ModES). Dans le but de mieux comprendre les facteurs gouvernant la formation de triazènes, des calculs DFT [SMD-M06-2X/6-311++G(d,p)] où les effets de

solvation sont pris en compte grâce à un modèle de type continuum ont été réalisés. Tout d'abord, la réaction entre l'aniline **1c** et le diazonium **4c** a été envisagée dans le but de déterminer le profil énergétique de cette réaction (Figure 1 : Profil énergétique (dans MeOH) menant à la formation du triazène **5c**).

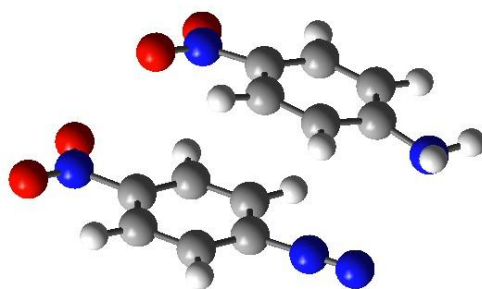


Reprinted with permission from reference [89], copyright 2014 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co.

*Figure 1 : Profil énergétique (dans MeOH) menant à la formation du triazène **5c**.*

Ainsi, un état de transition a pu être observé avec une barrière énergétique de 21,6 kcal.mol⁻¹ dans du méthanol. Cet état de transition peut exister sous différentes conformations d'énergies très proches. Pour la déprotonation de l'intermédiaire réactionnel (triazène protoné), l'action de l'aniline **1c** comme base a été envisagée. Cependant, l'intermédiaire réactionnel (triazène protoné) n'a pas pu être observé suggérant un processus spontané menant au triazène **5c** en présence d'ammonium.

La même étude a été menée à partir de l'aniline **1j** et du diazonium **4j**. Malgré nos efforts, la formation du triazène protoné correspondant n'a pu être observée. Quel que soit le niveau de théorie considérée ou la géométrie du triazène protoné envisagés, l'aniline **1j** et le diazonium **4j** forment une structure empilée due aux interactions π des cycles aromatiques (Figure 2). Cela confirme les observations faites lors des études expérimentales pour la stratégie de catalyse coopérative.



Reprinted with permission from reference [89], copyright 2014 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co.

Figure 2 : Représentation de la structure empilée entre l'aniline 1j et le diazonium 4j.

La formation de triazène étant liée à la nucléophilie de l'aniline considérée, il nous est apparu intéressant de classer les anilines en fonction de la nucléophilie de l'amine. De manière générale, lors de calculs DFT, il est courant de considérer que les molécules les plus nucléophiles possèdent les plus petits potentiels chimiques (μ) et la plus faible électrophilie (ω) (en valeurs absolues). Ces deux paramètres ont donc été calculés pour un panel de six anilines en utilisant le même niveau de théorie que précédemment (SMD-M06-2X/6-311++G(d,p)) (Tableau 6). Ainsi, pour les anilines les plus nucléophiles (4-Br, 4-OMe, 4-*t*-Bu), nous avons pu observer la formation des triazènes correspondants. Au contraire, pour les anilines les moins nucléophiles (4-CO₂Me, 4-NO₂), cette tendance n'a pas été observée.

Tableau 6: Potentiels chimiques et électrophilie calculés par DFT pour différentes anilines.

Substituant	μ	ω	Formation du triazène
4-NO ₂	-4,61	3,35	
4-CO ₂ Me	-3,78	1,59	
4-CN	-3,70	1,44	
4-Br	-3,43	1,17	
4-OMe	-3,16	1,06	
4- <i>t</i> -Bu	-3,18	1,01	

Même si les calculs théoriques s'avèrent être de très bons indicateurs, il est tout de même nécessaire de faire le lien entre ceux-ci et l'expérience. Par exemple, pour l'aniline **1n**, la théorie indique que le triazène **5n** correspondant ne devrait pas se former. Or, pour des raisons détaillées au paragraphe III.4.B.2., nous avons dû avoir recours à l'utilisation du protocole pousse-seringue afin de réaliser le couplage avec un bon rendement en oléfine **3n** (86%). De même, le couplage entre l'aniline **3a** et l'acrylate de méthyle devrait conduire à la formation de triazène. Cependant, lors de calculs DFT, les facteurs stériques ne sont pas pris en compte. Ainsi, le bon rendement obtenu (74%) pour ce couplage sans utilisation de pousse-seringue indique que la formation du triazène est aussi gouvernée par des facteurs stériques importants en plus des facteurs électroniques.

IV. Conclusion

Ce travail a permis de mettre au point une méthode de couplage palladié entre un sel d'aryle diazonium produit *in situ* et des oléfines. La formation *in situ* du diazonium ne nécessite qu'une quantité sous-stœchiométrique d'un acide organique peu corrosif, bon marché et pouvant être récupéré facilement en fin de réaction. Cela permet aussi d'opérer dans des conditions de sécurité optimales pour le manipulateur à double raison car le sel de diazonium est produit *in situ* et qu'il est présent qu'en quantité sous-stœchiométrique. De manière plus générale, il est possible d'utiliser toutes sortes d'anilines (riches ou pauvres en électrons) pour le couplage et ce grâce au développement de deux procédures bien distinctes. Ces dernières procèdent selon des conditions opératoires plutôt douces (température ambiante, pas de ligand, pas de base) et ne génèrent que des sous-produits bénins ou pouvant être récupérés en fin de réaction. Le seul bémol de cette méthodologie est le temps de réaction un peu trop élevé.

V. Partie expérimentale

General information

All commercial reagents were used as received. Silica gel (40-63 μm) was used in flash column chromatography. Analytical thin-layer chromatography (TLC) was performed on silica gel plates (TLC silica gel 60 F₂₅₄), visualized with a Spectroline UV254 lamp, and stained with a basic solution of KMnO₄. Solvent systems and flash column chromatography are reported as percent by volume values. ¹H and ¹³C NMR were recorded at 250 MHz or 300 MHz and 62.5 MHz or 75 MHz respectively. Proton

chemical shifts were internally referenced to the residual proton resonance in CDCl₃ (δ 7.26 ppm). Carbon chemical shifts were internally referenced to the deuterated solvent signals in CDCl₃ (δ 77.2 ppm). FT-IR spectra were recorded with samples loaded as KBr plates.

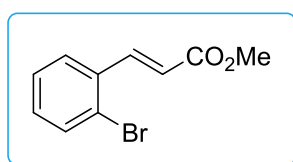
General procedure with the use of the syringe pump

To a solution of aniline (0.2 mmol) in MeOH (8 mL) was added *t*-BuONO (1.1 mmol) and methanesulfonic acid (30 mol %) at 25 °C. The resulting mixture was stirred for 10 min at 25 °C. Methyl acrylate (2.2 mmol) and palladium acetate (2.2 mol %) in MeOH (2 mL) were added to the solution. A solution of aniline (0.8 mmol) in MeOH (10 mL) was added to the mixture *via* a syringe pump (RazelScientific R99-E, index 01, flow rate 0.397 mL.h⁻¹) for 24 h at 25 °C. After addition, the solution was stirred for 24 h at 25 °C. Then the solvent was removed and the crude product was purified by flash chromatography to give the corresponding cross-coupled product.

Product characterizations

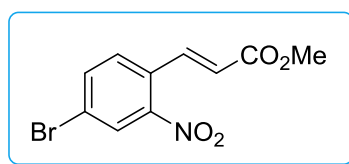
The procedure without the use of the syringe pump is called procedure A and the procedure with the use of the syringe pump is called procedure B.

(*E*)-Methyl 2-bromocinnamate (3a).



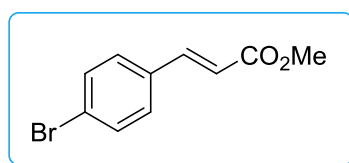
This compound was prepared according to the procedure A and the procedure B. Purification by flash chromatography (5% AcOEt-petroleum ether) gave a colorless oil (A: 357 mg, 74 %; B: 118 mg, 49%). IR: ν 1636, 1720 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ 3.82 (s, 3H), 6.38 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz), 7.17-7.36 (m, 2H), 7.57-7.63 (m, 2H), 8.05 (d, 1H, *J* = 15.9 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃, 62.5 MHz): δ 51.8, 120.6, 125.3, 127.7, 127.7, 131.2, 133.4, 134.5, 143.2, 166.8. HRMS (ESI) calcd for C₁₀H₉O₂BrNa [M+Na]⁺: 262.9684, found: 262.9688.

(E)-Methyl 4-bromo-2-nitrocinnamate (3b).



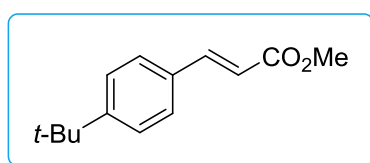
This compound was prepared according to the general procedure. Purification by flash chromatography (10% AcOEt-petroleum ether) gave a white solid (A: 566 mg, 99%; B: 139 mg, 49%). mp 84-85 °C. IR: ν 1523, 1638, 1722, 2857, 2956, 3103 cm^{-1} . ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 3.82 (s, 3H), 6.36 (d, 1H, $J = 15.8$ Hz), 7.51 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz), 7.77 (dd, 1H, $J = 2.1$ Hz, $J = 8.3$ Hz), 8.02 (d, 1H, $J = 15.8$ Hz), 8.17 (d, 1H, $J = 1.9$ Hz). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 52.1, 123.4, 123.7, 128.0, 129.3, 130.2, 136.6, 138.9, 148.5, 165.9. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{NO}_4\text{BrNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 307.9529, found: 307.9528.

(E)-Methyl-4-bromocinnamate (3c).



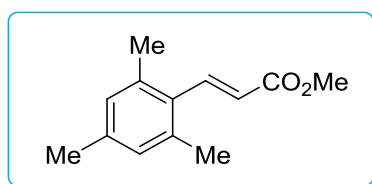
This compound was prepared according to the procedure A and the procedure B. Purification by flash chromatography (5% AcOEt-petroleum ether) gave a white solid (A: 0%; B: 193 mg, 80%). mp 89 °C [Lit.⁶¹ 88-93 °C]. IR: ν 1490, 1587, 1633, 1710, 2833, 2948, 2997, 3032, 3064 cm^{-1} . ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 3.81 (s, 3H), 6.43 (d, 1H, $J = 16.0$ Hz), 7.39 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.52 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz), 7.62 (d, 1H, $J = 16.0$ Hz). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 52.0, 118.7, 124.7, 129.6, 132.3, 133.5, 143.7, 167.4. MS (CI) m/z 240 (M, ^{79}Br), 242 (M, ^{81}Br), 258 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$, ^{79}Br), 260 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$, ^{81}Br).

(E)-Methyl-4-tert-butylcinnamate (3d).



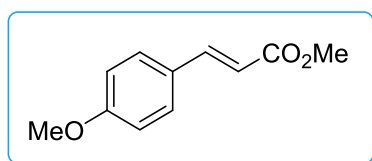
This compound was prepared according to the general procedure. Purification by flash chromatography (5% AcOEt-petroleum ether) gave a yellow solid (A: 0%; B: 131 mg, 60%). mp 34-36 °C [Lit.⁹² 34 °C]. IR: ν 1438, 1632, 1712, 2867, 2903, 2964 cm^{-1} . ¹H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1.33 (s, 9H), 3.80 (s, 3H), 6.41 (d, 1H, $J = 16.0$ Hz), 7.41 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz), 7.47 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz), 7.68 (d, 1H, $J = 16.0$ Hz). ¹³C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 31.1 (3C), 34.8, 51.6, 116.9, 125.8, 127.9, 131.6, 144.7, 153.8, 167.6. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 219.1380, found: 219.1374.

(E)-Methyl-2,4,6-trimethylcinnamate (3e).



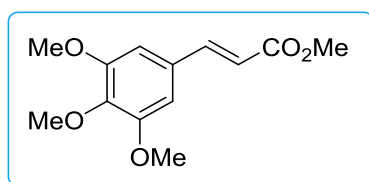
This compound was prepared according to the general procedure. Purification by flash chromatography (10% AcOEt-petroleum ether) gave a white solid (A: 0%; B: 94 mg, 46%). mp 48 °C [Lit.²⁷ 50 °C]. IR: ν 1641, 1706, 2861, 2917, 2950, 3067 cm^{-1} . ¹H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 2.29 (s, 3H), 2.34 (s, 6H), 3.82 (s, 3H), 6.08 (d, 1H, $J = 16.4$ Hz), 6.90 (s, 2H), 7.85 (d, 1H, $J = 16.3$ Hz). ¹³C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 21.0 (3C), 51.6, 122.8, 129.1, 130.9, 136.8, 138.3, 143.4, 167.4. HRMS (MALDI-TOF) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 205.1223, found: 205.1225.

(E)-Methyl-4-methoxycinnamate (3f).



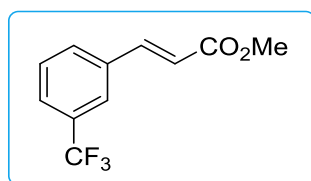
This compound was prepared according to the general procedure. Purification by flash chromatography (20% AcOEt-petroleum ether) gave a white solid (A: 0%; B: 156 mg, 81%). mp 86 °C [Lit.⁷⁹ 94 °C]. IR: ν 1513, 1603, 1637, 1718, 2843, 2948, 3000, 3031 cm^{-1} . ¹H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 3.79 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 6.32 (d, 1H, $J = 16.0$ Hz), 6.91 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 7.47 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.64 (d, 1H, $J = 16.0$ Hz). ¹³C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 51.8, 55.5, 114.5, 115.4, 127.3, 129.9, 144.7, 161.6, 167.. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 193.0862, found: 193.0860.

(E)-Methyl-3,4,5-trimethoxycinnamate (3g).



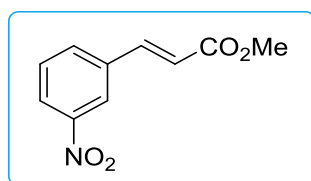
This compound was prepared according to the general procedure. Purification by flash chromatography (30% AcOEt-petroleum ether) gave a white solid (A: 0%; B: 184 mg, 73%). mp 95-96 °C [Lit.⁹³ 91-91.5 °C]. IR: ν 1506, 1583, 1632, 1696, 2837, 2943, 3003, 3062 cm^{-1} . ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 3.79 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.87 (s, 6H), 6.34 (d, 1H, $J = 15.9$ Hz), 6.73 (s, 2H), 7.58 (d, 1H, $J = 16.0$ Hz). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 51.6, 56.0, 60.9, 105.1, 116.9, 129.8, 140.0, 144.8, 153.3, 167.3. HRMS (MALDI-TOF) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_5$ $[\text{M}]^+$: 252.0992, found: 252.1004.

(E)-Methyl-3-trifluoromethylcinnamate (3h).



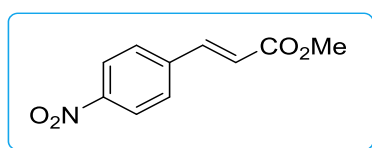
This compound was prepared according to the general procedure. Purification by flash chromatography (10% AcOEt-petroleum ether) gave a white-yellow solid (A: 77 mg, 33%; B: 162 mg, 71%). mp 36 °C [Lit.⁹⁴ 36.5 °C]. IR: ν 1444, 1642, 1710, 2946, 2959, 3032, 3049 cm^{-1} . ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 3.82 (s, 3H), 6.50 (d, 1H, $J = 16.0$ Hz), 7.51 (app. t, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.61-7.75 (m, 4H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 51.8, 119.8, 124.6, 126.7, 129.4, 131.0, 135.2, 143.0, 166.8. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{O}_2\text{F}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 253.0451, found: 253.0447.

(E)-Methyl-3-nitrocinnamate (3i).



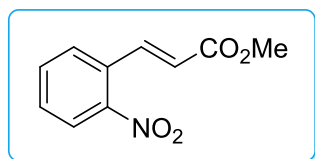
This compound was prepared according to the general procedure. Purification by flash chromatography (20% AcOEt-petroleum ether) gave a yellow solid (A: 22 mg, 11%; B: 143 mg, 69%). mp 122-123 °C [Lit.⁹⁵ 125-126 °C]. IR: ν 1525, 1616, 1638, 1708, 2956, 3009, 3071, 3092 cm^{-1} . ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 3.82 (s, 3H), 6.56 (d, 1H, $J = 16.0$ Hz), 7.58 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.70 (d, 1H, $J = 16.0$ Hz), 7.81 (app. d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 8.21 (dm, 1H, $J = 1.0$ Hz, $J = 8.2$ Hz), 8.36 (app. t, 1H, $J = 1.8$ Hz). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 52.2, 121.1, 122.6, 124.7, 130.1, 133.8, 136.2, 142.1, 148.8, 166.7. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{O}_4\text{NNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 230.0424, found: 230.0424.

(E)-Methyl 4-nitrocinnamate (3j).



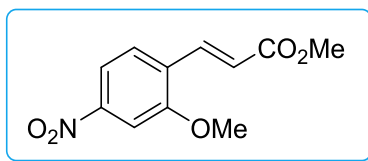
This compound was prepared according to the general procedure. Purification by flash chromatography (A and B: 60% CH_2Cl_2 -petroleum ether) gave a white solid (A: 402 mg, 97%; B: 174 mg, 84%). mp 161 °C [Lit.⁹⁶ 161 °C]. IR: ν 1638, 1721, 2958, 3041 cm^{-1} . ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 3.84 (s, 3H), 6.57 (d, 1H, $J = 16.1$ Hz), 7.68 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.71 (d, 1H, $J = 16.1$ Hz), 8.25 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 52.1, 122.1, 124.2, 128.6, 140.5, 141.9, 148.5, 166.5. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{O}_4\text{NNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 230.0424, found: 230.0422.

(E)-Methyl 2-nitrocinnamate (3k).



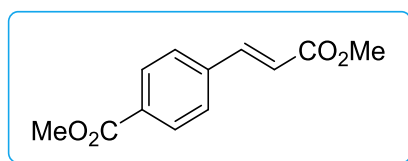
This compound was prepared according to the general procedure. Purification by flash chromatography (70% CH_2Cl_2 -petroleum ether) gave a yellow solid (A: 406 mg, 98%; B: 106 mg, 55%). mp 71-72 °C [Lit.⁹⁷ 71-72 °C]. IR: ν 1637, 1719, 2953, 3024 cm^{-1} . ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 3.83 (s, 3H), 6.37 (d, 1H, $J = 15.8$ Hz), 7.51-7.57 (m, 1H), 7.61-7.68 (m, 2H), 8.03 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 8.11 (d, 1H, $J = 15.8$ Hz). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 52.2, 123.0, 125.1, 129.3, 130.5, 130.75, 133.7, 140.3, 148.5, 166.4. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 230.0429, found: 230.0422.

(E)-Methyl 2-methoxy-4-nitrocinnamate (3l).



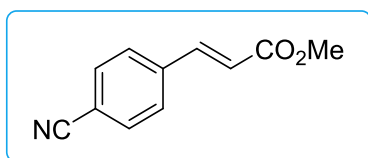
This compound was prepared according to the general procedure. Purification by flash chromatography (60% CH₂Cl₂-petroleum ether) gave a yellow solid (A: 464 mg, 98%; B: 140 mg, 59%). mp 108 °C. IR: ν 1635, 1719, 2957, 3098 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 3.83 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 6.64 (d, 1H, J = 16.2 Hz), 7.64 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.76 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 7.84 (dd, 1H, J = 8.5 Hz, J = 2.1 Hz), 7.95 (d, 1H, J = 16.2 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 52.1, 56.4, 106.4, 116.0, 122.5, 129.2, 129.9, 138.0, 149.6, 158.5, 167.2. HRMS (ESI) calcd for C₁₁H₁₂NO₅ [M+H]⁺: 238.0710, found: 238.0712.

(E)-Methyl 4-methoxycarbonylcinnamate (3m).



This compound was prepared according to the general procedure. Purification by flash chromatography (15% AcOEt- petroleum ether) gave a white solid (A: 427 mg, 97%; B: 125 mg, 57%). mp 124 °C [Lit.⁹⁴ 122-123 °C]. IR: ν 1641, 1720, 2958 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 3.82 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 6.52 (d, 1H, J = 16.1 Hz), 7.58 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.70 (d, 1H, J = 16.1 Hz), 8.04 (d, 1H, J = 8.4 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 52.1, 52.5, 120.4, 128.1, 130.3, 131.6, 138.8, 143.6, 166.6, 167.10. HRMS (ESI) calcd for C₁₂H₁₂O₄Na [M+Na]⁺: 243.0633, found: 243.0638.

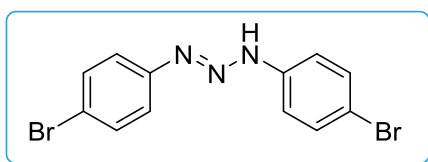
(E)-Methyl-4-cyanocinnamate (3n).



This compound was prepared according to the general procedure. Purification by flash chromatography (20% AcOEt-petroleum ether) gave a white solid (A: 96 mg, 26%; B:

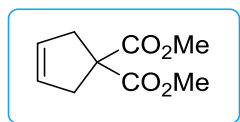
160 mg, 86%). mp 119-121 °C [Lit.⁹⁸ 119-121 °C]. IR: ν 1640, 1723, 2225, 2956, 3037 cm^{-1} . ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 3.81 (s, 3H), 6.51 (d, 1H, $J = 16.0$ Hz), 7.58-7.68 (m, 5H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 51.9, 113.3, 118.2, 121.3, 128.3, 132.6, 138.6, 142.3, 166.5. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 188.0712, found: 188.0708.

1,3-(4-bromophenyl)triazene (5c).⁹⁹



To a solution of 4-bromoaniline (181 mg, 1.05 mmol) in methanol (8mL) were added *tert*-butylnitrite (72 μL , 0.6 mmol) and methanesulfonic acid (33 μL , 0.5 mmol) in methanol (2 mL) at 25 °C. The resulting mixture was stirred for 1h and then concentrated under reduced pressure. The triazene was isolated by flash chromatography (30% AcOEt-petroleum ether) as a yellow solid. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.28 (dm, 4H, $J = 6.6$ Hz), 7.49 (dm, 4H, $J = 6.6$ Hz). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 118.7, 119.6, 132.5, 144.0. MS (CI) m/z 356 ($\text{M}+2\text{H}^+$, ^{79}Br), 358 ($\text{M}+2\text{H}^+$, ^{80}Br).

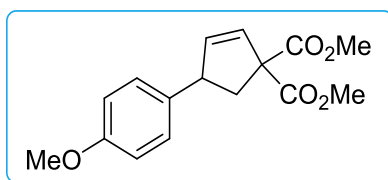
Dimethyl 3-cyclopentene-1,1-dicarboxylate (6).



This product was prepared according to a procedure from the literature.²² To a solution of methyl malonate **7** (100 mmol) in distilled DMF (150 mL) at 0 °C was added lithium hydride (250 mmol). The resulting mixture was stirred for 2 hours and kept at the same temperature and the (*Z*)-1,4-dichlorobut-2-ene **6** (114 mmol) was added. The solution was allowed to reach to room temperature and the reaction stirred for 3 days. Upon completion, the mixture was quenched with NH_4Cl (150 mL) at 0 °C and then extracted with Et_2O (3 x 200 mL). The organic layers were combined and washed with brine (3 x 200 mL). The resulting organic phase was dried over Na_2SO_4 and the solvent was evaporated under reduced pressure. The titled compound was purified by flash chromatography (15% AcOEt-petroleum ether) to give **8** as a white solid (15.4 g, 84 %). mp 54-57 °C [Lit.⁹¹ 52-54 °C]. IR: ν 1257, 1438, 1727, 2871, 2932, 2963, 3084 cm^{-1} . ^1H

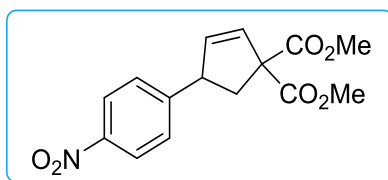
NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 3.02 (s, 4H), 3.74 (s, 6H), 5.61 (s, 2H). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 41.1, 53.0, 58.9, 128.0, 172.9. HRMS (ESI) calcd for C₉H₁₃O₄ [M+H]⁺: 185.0808, found 185.0809.

Dimethyl-4-(4-methoxyphenyl)cyclopent-2-ene-1,1-dicarboxylate (9f).



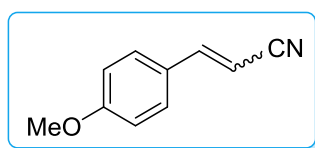
This compound was prepared according to the general procedure. Purification by flash chromatography (15% AcOEt-petroleum ether) gave a yellow oil (A: 0%; B: 134 mg, 46%). IR: ν 1249, 1435, 1541, 1612, 1735, 2839, 2954, 3000 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 2.17 (dd, 1H, J = 7.4, 14.0 Hz), 3.13 (dd, 1H, J = 8.2, 13.7 Hz), 3.77 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.09 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 6.01 (s, 2H), 6.87 (dm, 2H, J = 9.0 Hz), 7.12 (dm, 2H, J = 9.0 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 42.0, 50.0, 52.9, 53.1, 55.5, 66.8, 114.2, 128.5, 129.5, 136.1, 139.6, 158.6, 171.5, 171.9. HRMS (ESI) calcd for C₁₆H₁₈O₅Na [M+Na]⁺: 313.1052, found 313.1061.

Dimethyl-4-(4-nitrophenyl)cyclopent-2-ene-1,1-dicarboxylate (9j).



This compound was prepared according to the general procedure. Purification by flash chromatography (20% AcOEt-petroleum ether) gave a white solid (A: 230 mg, 67%; B: 205 mg, 76%). mp 117-118 °C. IR: ν 1343, 1485, 1516, 1607, 1737, 2848, 2891, 2958, 3081 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 2.20 (dd, 1H, J = 7.2, 13.8 Hz), 3.17 (dd, 1H, J = 8.5, 13.9), 3.76 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.19-4.26 (m, 1H), 5.99 (dd, 1H, J = 1.9, 5.5 Hz), 6.11 (dd, 1H, J = 2.5, 5.5 Hz), 7.35 (dm, 2H, J = 1.9, 8.7 Hz), 8.17 (dm, 2H, J = 1.9, 8.8 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 41.3, 50.5, 53.2, 53.3, 66.8, 124.1, 128.4, 131.4, 137.6, 147.1, 151.6, 171.0, 171.4. HRMS (ESI) calcd for C₁₅H₁₅O₆NNa [M+Na]⁺: 328.0792, found 328.0792.

3-(4-methoxyphenyl)-2-propenenitrile (11f).



This compound was prepared according to the general procedure. Purification by flash chromatography (20% AcOEt-petroleum ether) as a brown oil (96 mg, 60%). IR: ν 1175, 1254, 1512, 1603, 2213, 2936, 2964, 3010, 3061 cm^{-1} . ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 3.85 (s, 3H x 0.8), 3.86 (s, 3H x 0.2), 5.29 (d, 1H x 0.2, $J = 12.2$ Hz), 5.72 (d, 1H x 0.8, $J = 16.6$ Hz), 6.91 (dm, 2H x 0.8, $J = 8.8$ Hz), 6.94 (dm, 2H x 0.2, $J = 10.2$ Hz), 7.04 (d, 1H x 0.2, $J = 12.1$ Hz), 7.34 (d, 1H x 0.8, $J = 16.6$ Hz), 7.40 (dm, 2H x 0.8, $J = 8.8$ Hz), 7.80 (dm, 2H x 0.2, $J = 8.8$ Hz). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 55.6, 92.1, 93.6, 114.5, 114.7, 118.9, 126.5, 129.3, 131.1, 148.2, 150.2, 162.2. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{ON}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 160.0757, found 160.0755.

Quantum Method.

Quantum mechanical simulations have been performed with the Gaussian 09 program.¹⁰⁰ They consisted in geometry optimization and calculations of the vibrational spectrum in order to confirm the nature of the stationary points (minimum of transition state). Calculations have been performed using Truhlar's M06-2X functional that is known to accurately predict both transition state energies and weak interactions.¹⁰¹ A triple- ζ basis set, containing both polarization and diffuse orbitals, namely 6-311++G(d,p), was applied throughout. Note that tightened SCF (10^{-10} a.u) and force minimization (10^{-5} a.u.) thresholds have been used in order to reach numerically accurate values. Solvent effects (MeOH) have been accounted for through the SMD model that is designed to yield accurate solvation energies.¹⁰² An analysis of the reactivity parameters was also performed at the same level of theory using conceptual DFT.

Chapitre 3 Utilisation de procédés de chimie en flux appliqués à la réaction de Heck-Matsuda

La stratégie de catalyse coopérative a permis de diminuer le caractère dangereux des sels d'aryle diazonium puisque ces derniers sont formés *in situ* en quantité sous-stœchiométrique à chaque instant de la réaction. De plus, seuls des sous-produits réactionnels bénins pour l'environnement ont été générés. Cependant, la cinétique de la réaction est très lente (48-65 heures) ce qui limite l'utilisation de cette méthodologie en synthèse organique. L'objectif initial était donc de se tourner vers des procédés en flux continu, procédés étant connus comme jouissant généralement de bonnes cinétiques réactionnelles.

I. Etat de l'art de la réaction de Heck-Matsuda en flux continu

L'automatisation d'un appareillage de chimie en flux (permettant un contrôle précis des conditions réactionnelles et pouvant rendre l'optimisation de la réaction très rapide) combinée à un ratio surface/volume du réacteur élevé (menant à des transferts de chaleur meilleurs en flux qu'en batch) conduisent à un meilleur contrôle des conditions de sécurité d'une réaction, à des résultats bien mieux reproductibles ainsi qu'à des cinétiques réactionnelles plus rapides.¹⁰³ Cela se traduit souvent par de meilleurs rendements dans des temps plus courts pour une réaction en flux par rapport à la même réaction en batch. Le comportement parfois dangereux des diazoniums fait de la chimie en flux une technologie parfaitement adaptée à ce type de composés. En effet, la production peut être arrêtée à tout instant en éteignant les pompes. De plus, la faible taille du réacteur permet un meilleur contrôle de la température. De plus, la montée en échelle d'une réaction en flux est relativement aisée puisque cette opération nécessite une optimisation moins longue que pour des procédés réalisés dans des réacteurs classiques.¹⁰⁴ En effet, afin de produire sur plus grosses quantités un composé, deux méthodes sont utilisées : soit plusieurs réacteurs de la même taille que celui utilisé pour le développement de la transformation sont placés en parallèle, soit la taille de l'appareillage est augmentée (diamètre interne des tubulures, des chambres de mélange) par un facteur X et le débit des pompes est augmenté par ce même facteur X.

Ainsi, cette technologie s'applique parfaitement à des méthodologies requérant l'utilisation de sels de diazonium.¹⁰⁵ Dans ce paragraphe, seule l'utilisation de la chimie en flux continu appliquée à la réaction de Heck-Matsuda sera discutée.

I.1. Premiers travaux réalisés par le groupe de T. Wirth

Le groupe de T. Wirth a été pionnier dans l'utilisation de procédés de chimie en flux continu pour une application à la réaction de Heck-Matsuda. Dans leur étude, les auteurs ont couplé des anilines *para*-substituées avec différentes oléfines.¹⁰⁶ Lors d'une autre étude pour une réaction de Heck-Mizoroki en flux, ils ont observé que la présence d'une phase non-miscible augmentait l'efficacité du couplage. En effet, il est utile d'utiliser des appareillages à flux segmentés afin d'augmenter les rendements de certaines transformations. Cela est principalement dû à la création de mouvements générés par des forces à l'interface des deux liquides non-miscibles produites à cause d'une différence importante de propriétés physiques telles que la viscosité ou la tension de surface.¹⁰⁷ Ainsi, T. Wirth *et al.* ont utilisé différents alcanes (hexane, heptane, nonane et décane) comme phase non-miscible. Le montage final consiste en cinq voies permettant de réaliser une séquence de type diazotation/couplage de Heck-Matsuda (Schéma 64Schéma 63).

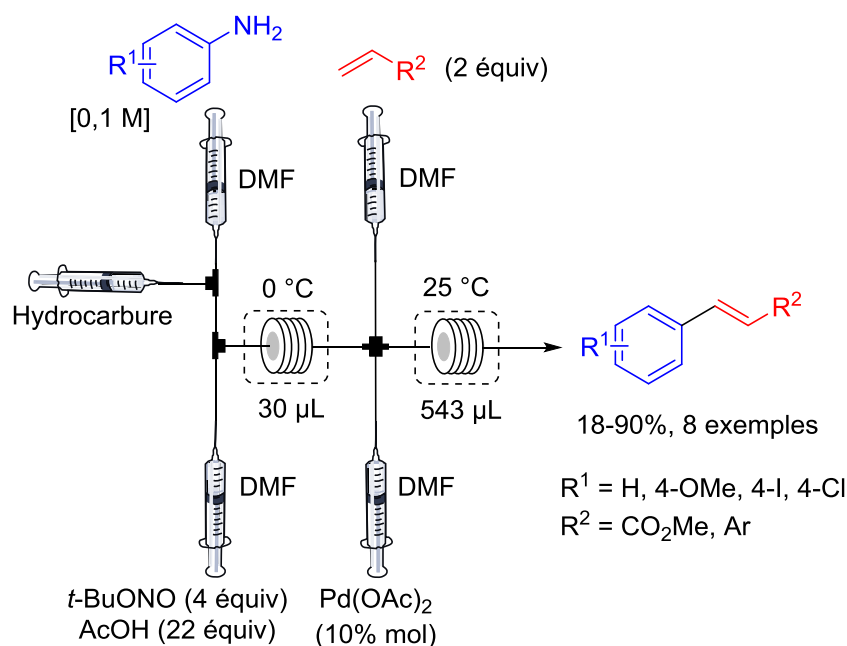


Schéma 63 : Séquence diazotation/couplage de Heck-Matsuda par T. Wirth *et al.*

Tout d'abord, la diazotation de l'aniline est réalisée dans une première chambre de mélange en présence de *t*-BuONO et d'acide acétique en large excès dans du DMF. La phase segmentée est placée juste avant cette chambre de mélange. La diazotation a lieu dans un réacteur de 30 µL. Par la suite, l'oléfine et le catalyseur sont apportés par deux voies différentes dans la même chambre de mélange dans du DMF et rentrent en contact

avec le flux résultant de la diazotation. Ainsi, la réaction de couplage a lieu dans ce deuxième réacteur de 543 μL . La séquence a pu être effectuée avec un temps de résidence de 27 minutes et une très bonne chimiosélectivité a été observée pour la transformation entre la 4-iodoaniline et l'acrylate de méthyle (90%). Les rendements sont corrects (rendement moyen de 53%).

Dans le but de mettre en lumière l'utilité de la formation *in situ* du diazonium en flux, les auteurs ont réalisé le couplage entre des sels de 4-nitrobenzène tétrafluoroborate de diazonium commerciaux et différentes oléfines en batch (Schéma 64). Les rendements obtenus pour cette transformation sont proches de ceux de la séquence diazotation/couplage de Heck-Matsuda réalisée selon des procédés en flux continu démontrant ainsi que cette dernière est plus judicieuse car elle a lieu dans des conditions réactionnelles plus sûres.

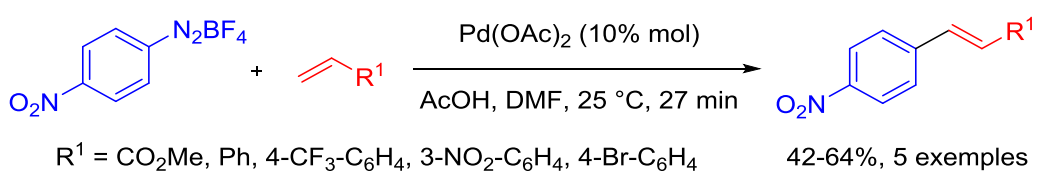


Schéma 64 : Couplage de Heck-Matsuda à partir de sels de 4-nitrobenzène tétrafluoroborate de diazonium.

I.2. Amélioration apportées par le groupe de M. G. Organ

Plus récemment, une nouvelle étude a été réalisée par le groupe de M. G. Organ¹⁰⁸ suite aux résultats moyens rapportés par T. Wirth *et al.* Le groupe de M. G. Organ a étudié par RMN ¹H la stabilité des sels de méthane sulfonate de diazonium dans différents solvants lors de la réaction de diazotation. Pour cela, M. G. Organ *et al.* ont procédé à cette transformation en présence de *t*-BuONO et d'acide méthane sulfonique soit dans du DMF-*d*₇ ou soit dans du MeOD-*d*₄ et ont montré qu'au bout de 30 minutes à 0 °C dans du DMF, 50% du 4-nitrométhane sulfonate de diazonium était réduit en arène correspondant. La même étude dans du MeOD-*d*₄ a démontré une bien meilleure stabilité puisqu'à température ambiante, le même diazonium est visible en RMN ¹H sans décomposition en arène jusqu'à 48 heures.

Avec ces considérations expérimentales en main, M. G. Organ *et al.* ont réalisé la séquence diazotation/couplage de Heck selon un procédé monotope multicomposant

(Schéma 65). Leur montage est formé de deux voies. La première étant composé d'un pousse-seringue chargé en aniline et en oléfine dans du MeOH et la deuxième est composé d'un autre pousse-seringue chargé en *t*-BuONO, en acide méthane sulfonique et en acétate de palladium dans du DMF. Les deux flux se rencontrent dans une chambre de mélange et se dirigent ensuite dans un réacteur tubulaire (1152 μ L). Les rendements sont excellents (51-98%, 87% en moyenne) mais les temps de résidences sont très longs (48-192 minutes).

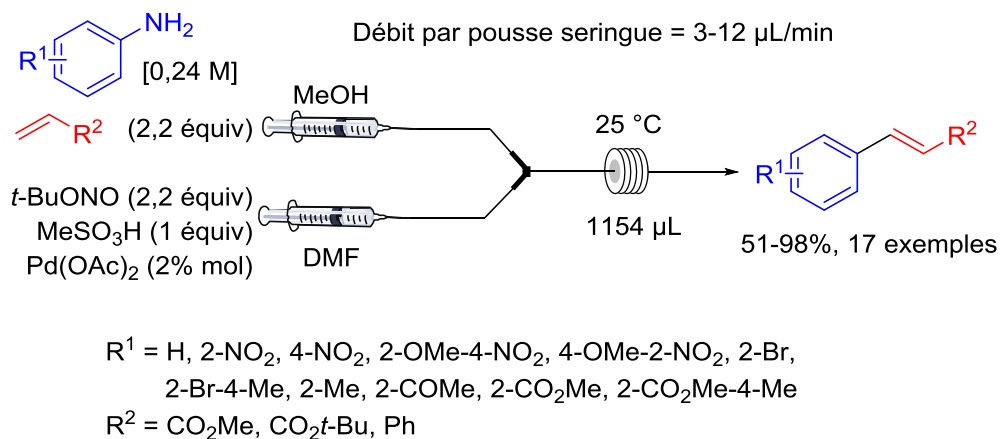


Schéma 65 : Couplage de Heck-Matsuda multicomposant par M. G. Organ.

II. Nouvelle méthode de couplage de Heck-Matsuda en flux continu par catalyse homogène

La stratégie de catalyse coopérative précédemment établie souffre cependant d'une limite : une cinétique réactionnelle très longue. Afin de pallier à cet inconvénient majeur pour de potentielles applications en synthèse, nous nous sommes tournés vers les procédés en flux continu. En utilisant cette technique, la formation *in situ* du diazonium était toujours possible. Afin de mieux comprendre les étapes cinétiquement déterminantes de la séquence diazotation/couplage de Heck-Matsuda, nous avons commencé notre travail par une étude RMN ¹H décrite ci-dessous.

II.1. Etude cinétique par RMN ¹H de la formation du diazonium

La première étape de notre travail a été de déterminer si la réaction de Heck-Matsuda avait lieu préférentiellement selon une séquence multi-étape de type diazotation/couplage de Heck (Cf. T. Wirth) ou selon un procédé monotope multicomposant (Cf. M. G.

Organ). Les cinétiques réactionnelles de ces deux approches ont été étudiées par RMN ^1H lors de réactions en batch.¹⁰⁹

Tout d'abord, le couplage multi-étape a été réalisé à partir de la 4-bromoaniline **1c** (Schéma 66). La première étape consiste à mettre l'aniline en présence de *t*-BuONO et d'acide méthane sulfonique dans du MeOD- d_4 à 25 °C.

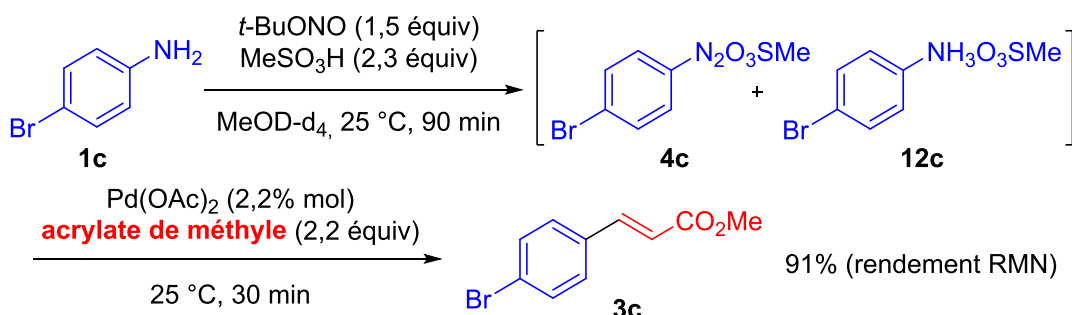


Schéma 66 : Etude par RMN ^1H de la cinétique réactionnelle du couplage de Heck-Matsuda multi-étape.

Comme attendu et en accord avec les résultats de M. G. Organ, la formation du diazonium procède sans réaction de d\u00e9diazotation. Au bout de 90 minutes, la formation du diazonium est maximale (91%) et la conversion de cette \u00e9tape est de 100% (Figure 3) (les 9% restant sont dus \u00e0 la formation du 4-bromoanilinium **12c**). Aucune \u00e9volution n'a \u00e9t\u00e9 observ\u00e9e pour un temps d'agitation plus long. Lorsque la formation du diazonium est maximale (apr\u00e8s 90 minutes), l'acrylate de m\u00e9thyle et l'ac\u00e9tate de palladium sont ajout\u00e9s au m\u00e9lange réactionnel. L'\u00e9tape de couplage organom\u00e9tallique a lieu en l'espace de 30 minutes menant \u00e0 un rendement RMN de 91%. L\u00e0 aussi, aucune \u00e9volution significative du rendement n'a \u00e9t\u00e9 observ\u00e9e pour des temps d'agitation plus longs. En conclusion, le proc\u00e9d\u00e9 multi-\u00e9tape conduit \u00e0 un rendement RMN de 91% en seulement 120 min.

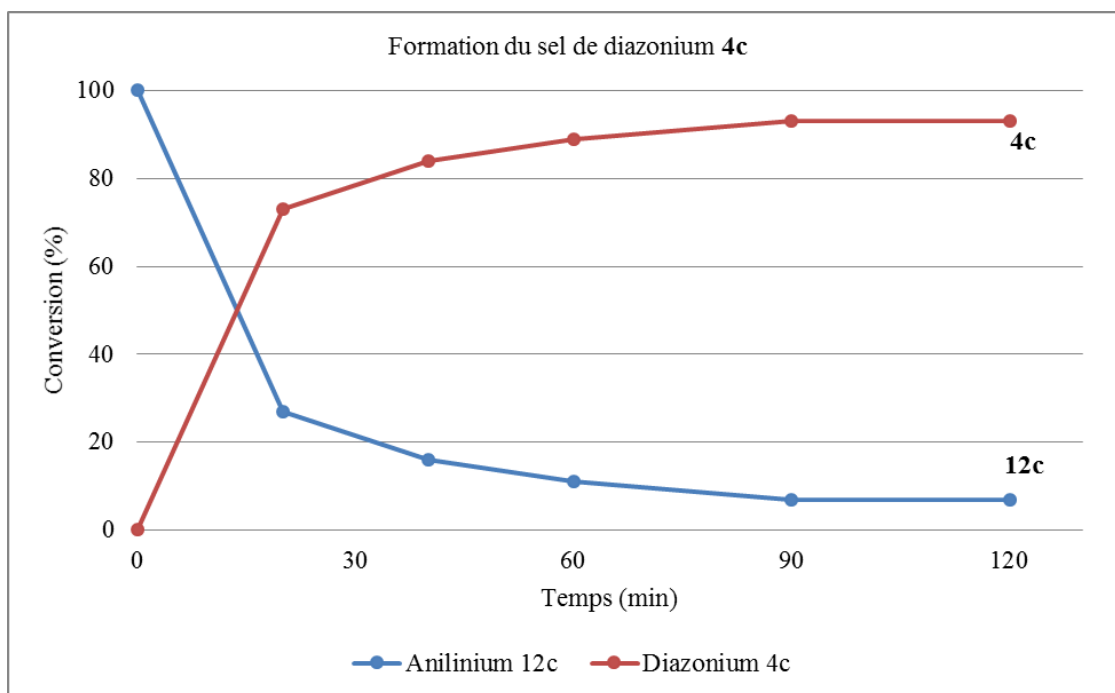


Figure 3 : Etude cinétique de la formation du diazonium 4c.

Le même couplage a été réalisé selon la procédure monotope multicomposant où tous les réactifs sont ajoutés dès le début de l'expérience (Schéma 67).

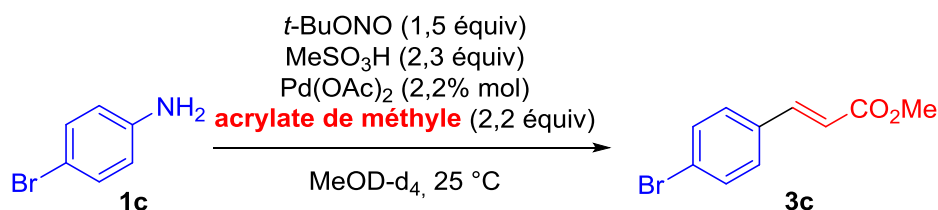


Schéma 67 : Réaction monotope multicomposant de Heck-Matsuda.

Des prélèvements du milieu réactionnel ont permis de montrer par RMN ^1H qu'après 90 minutes, il n'y a plus de diazonium mais que seuls 72% du produit de couplage ont été formés (Figure 4). 30 minutes plus tard ($t = 120$ minutes), un rendement RMN de 75% en produit de couplage a été observé. Il a fallu 1080 minutes (18 heures) pour retrouver un rendement RMN identique en produit de couplage (~90%) à celui obtenu dans les conditions précédentes (Schéma 66).

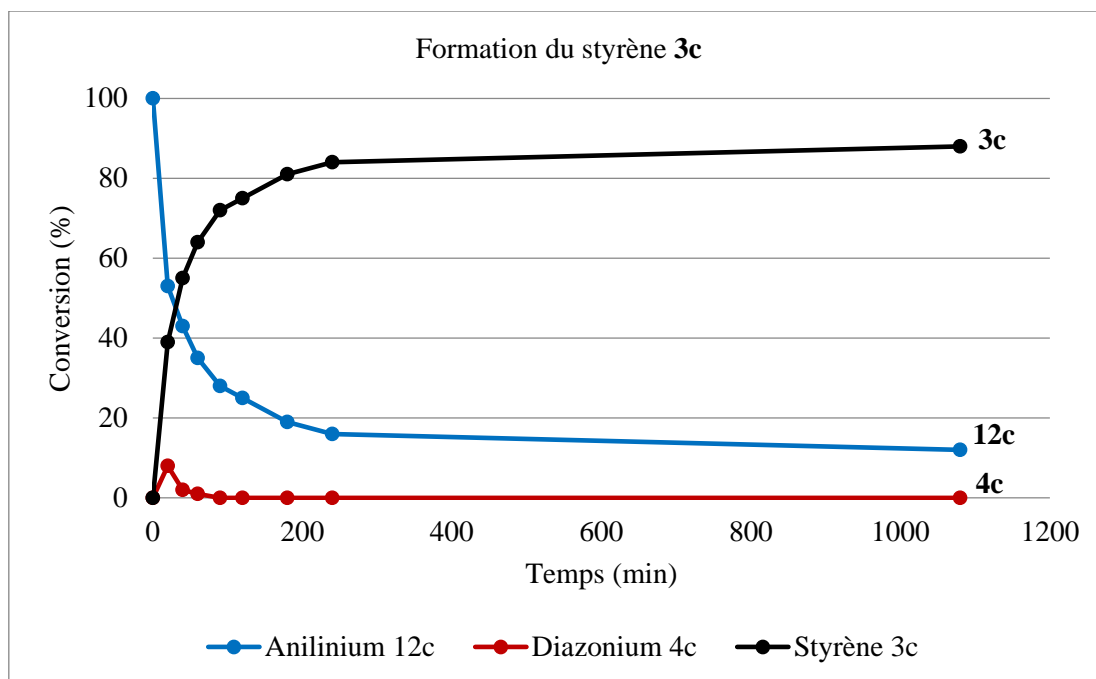


Figure 4 : Etude cinétique de la réaction monotope multicomposant.

L'expérience de formation du diazonium suivie par la réaction de couplage a aussi été réalisée avec la 4-nitroaniline **1j** (Schéma 68). La formation du sel de diazonium a lieu en 5 minutes seulement et lorsque l'acrylate de méthyle et l'acétate de palladium sont ajoutés à la solution, le couplage de Heck-Matsuda conduit au produit désiré en seulement 30 minutes pour un rendement RMN de 88%.

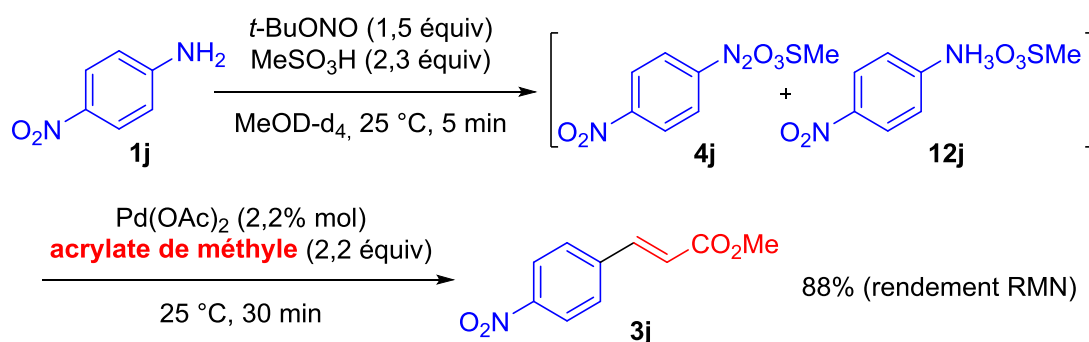


Schéma 68 : Réaction de Heck-Matsuda multi-étape à partir de l'aniline **1j**.

Plusieurs conclusions peuvent être tirées de ces trois expériences.

1) Etant donné que lors de l'expérience monotope multicomposant (Schéma 67) le diazonium n'a pas ou peu été observé par RMN ^1H , cela suggère qu'il est consommé instantanément et que l'étape limitante de la réaction n'est pas le cycle organométallique mais bien la formation du sel de diazonium. Au passage, cela explique en grande partie la

lente cinétique observée pour la stratégie de catalyse coopérative (Cf. Chapitre 2) d'autant que ce phénomène était accentué par le fait qu'une quantité sous-stœchiométrique d'acide était utilisée.

2) En conséquence, ces expériences suggèrent que notre montage pour une réaction en flux continu devrait être fabriqué en deux parties : une première partie servant à la formation du diazonium et une deuxième partie où pourrait avoir lieu le couplage de Heck-Matsuda.

3) La cinétique pour la séquence diazotation/couplage croisé est très dépendante de la nature électronique de l'aniline. L'appareillage de chimie en flux (plus particulièrement la taille des réacteurs) devra donc être adapté en fonction de l'aniline utilisée.

II.2. Optimisation des solvants selon un montage deux voies

A partir des résultats obtenus au paragraphe précédent, nous nous sommes fixés pour objectif de préparer un montage de chimie en flux afin de réaliser la séquence diazotation/couplage de Heck-Matsuda. Pour ce faire, un montage trois voies (Schéma 69) serait la solution car il serait possible de former le diazonium *in situ* dans un premier réacteur et d'apporter ensuite les réactifs utiles au couplage croisé dans un second réacteur.

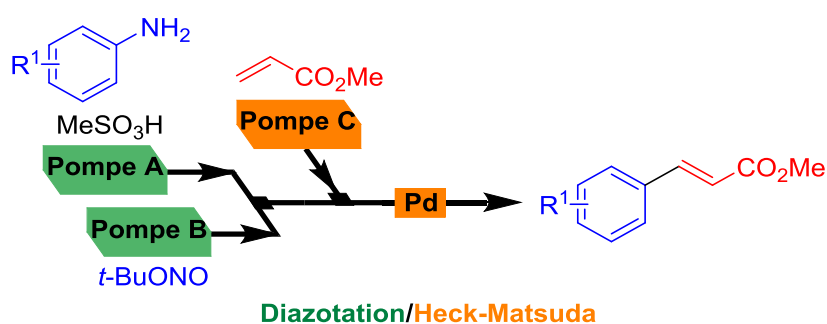


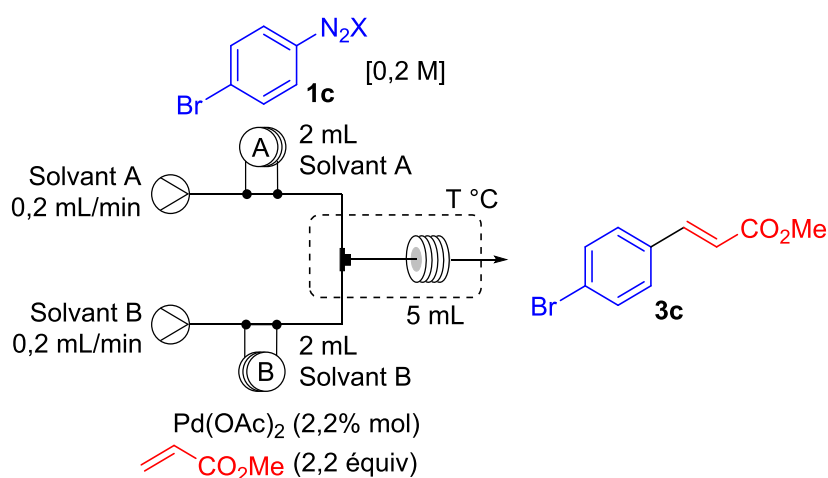
Schéma 69 : Appareillage envisagé de type trois voies pour le couplage de Heck-Matsuda.

Avant de développer une telle procédure, il nous a fallu déterminer le meilleur mélange de solvants selon un montage deux voies (Tableau 7). Etant donné que le diazonium est préparé dans du MeOH ou éventuellement dans de l'eau, il a fallu trouver un co-solvant pour la solution contenant l'oléfine et l'acétate de palladium afin d'éviter la formation de « palladium black ». Pour cela, nous avons utilisé un montage équipé de deux boucles

d'injection de 2 mL, d'une chambre de mélange ayant un volume interne de 150 μ L et d'un réacteur en PEEK de 5 mL placé dans un four pour un contrôle précis de la température.

Ainsi, le diazonium a été pré-formé (dans MeOH ou H₂O) en batch et injecté dans la boucle A et l'oléfine et l'acétate de palladium ont été injectés dans la boucle B en présence du co-solvant.

Tableau 7 : Détermination du co-solvant pour le couplage de Heck-Matsuda.



Essai	Solvant A	Solvant B	T (°C)	Rendement (%) ^a
1	MeOH	MeOH	25	60
2	MeOH	DMC	25	62
3 ^b	H ₂ O	DMC	25	0
4	MeOH	1,4-dioxane	25	63
5	MeOH	THF	25	78
6	MeOH	THF	40	90

^a rendement RMN. ^b diazonium préparé dans l'eau (20 min, conversion 100%).

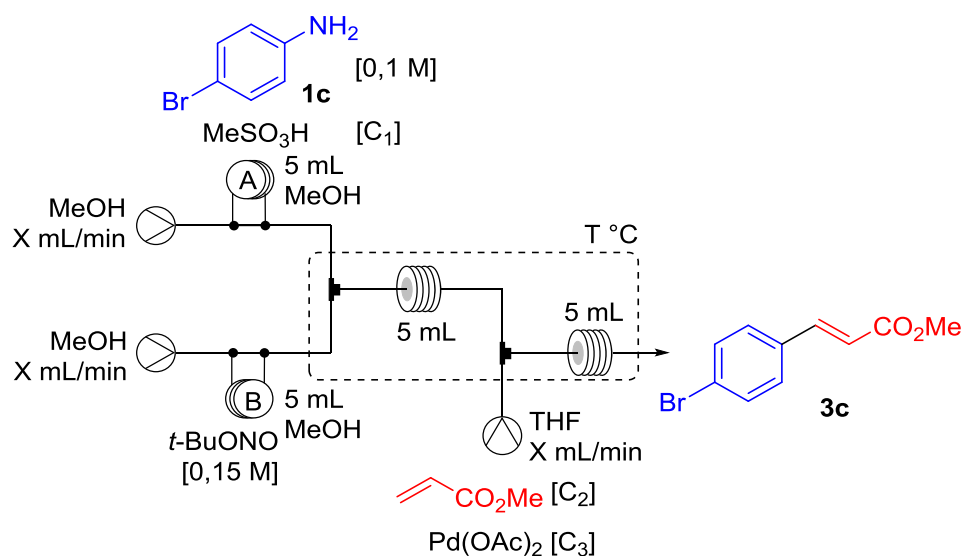
Tout d'abord, la réaction a été réalisée selon un montage tout méthanol (Essai 1). Un rendement RMN de 60% a été obtenu. Cependant, des traces noires résultant de la formation de « palladium black » ont été observées sur les tubulures. Afin d'éviter tout problème d'encrassement de ces dernières et de la chambre de mélange, nous avons testés d'autres solvants. L'utilisation du carbonate de diméthyle (DMC) a conduit à un rendement RMN similaire (Essai 2) à celui obtenu en présence de MeOH (Essai 1) sans pour autant avoir observé l'apparition de « palladium black » sur les tubulures. Nous

avons ensuite pré-formé le diazonium dans l'eau (Essai 3) mais aucune trace du produit de couplage n'a été observée probablement en raison de la faible solubilité du DMC dans l'eau. L'utilisation de 1,4-dioxane en présence de MeOH (Essai 4) n'a montrée aucune augmentation significative du rendement par rapport au DMC (Essai 2) alors que l'ajout de THF comme co-solvant a eu un fort impact sur le rendement RMN du couplage sans pour autant observer la formation de « palladium black » (Essai 5). Une légère augmentation de la température à 40 °C a permis d'obtenir un très bon rendement RMN de 90%.

II.3. Optimisation des conditions opératoires avec la 4-bromoaniline selon un montage trois voies

Après avoir déterminé la combinaison de solvants la plus appropriée pour le couplage de Heck-Matsuda, nous avons préparé un montage de chimie en flux de type trois voies (Tableau 8) afin de réaliser la séquence diazotation/couplage croisé. Ainsi, la 4-bromoaniline **1c** et l'acide méthane sulfonique ont été chargés dans la boucle A (5 mL) pendant que le *t*-BuONO était lui chargé dans la boucle B (5 mL). Les deux fluides se télescopent alors dans une première chambre de mélange (150 µL) et se dirigent vers le réacteur A en PEEK. Le fluide résultant de la formation du diazonium rentre dans une deuxième chambre de mélange (150 µL) où il est mis en contact avec une solution amenée par une troisième pompe contenant l'acrylate de méthyle et l'acétate de palladium. Ensuite, le couplage de Heck-Matsuda a lieu dans un réacteur tubulaire en PEEK de 5 mL. Le brut réactionnel est collecté à la sortie de ce réacteur où un dégagement gazeux dû à la libération de diazote peut être observé. Initialement, le débit de chaque pompe avait été fixé à 0,2 mL.min⁻¹ correspondant à des temps de résidence de 12,5 et 8,3 minutes respectivement pour les réacteurs A et B. Les deux chambres de mélange ainsi que les deux réacteurs ont été placés dans un four afin d'avoir un contrôle précis de la température.

Tableau 8 : Optimisation des conditions opératoires pour le couplage de Heck-Matsuda homogène en flux.



Essai	X ^a (mL.min ⁻¹)	T (°C)	[C ₁] (mol.L ⁻¹)	[C ₂] (mol.L ⁻¹)	[C ₃] (mol.L ⁻¹)	Rendement (%) ^b
1	0,2	25	0,23	0,44	4,4.10 ⁻³	22
2	0,1	25	0,23	0,44	4,4.10 ⁻³	40
3	0,1	40	0,23	0,44	4,4.10 ⁻³	65
4	0,1	60	0,23	0,44	4,4.10 ⁻³	90
5	0,1	60	0,23	0,44	1.10 ⁻³	92
6	0,1	60	0,23	0,44	5.10 ⁻⁴	92
7	0,1	60	0,23	0,44	1.10 ⁻⁴	85
8	0,1	60	0,23	0,22	5.10 ⁻⁴	80
9	0,1	60	0,1	0,44	5.10 ⁻⁴	88

^a débit total = 3X. ^b rendement RMN.

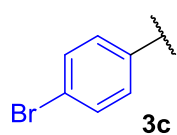
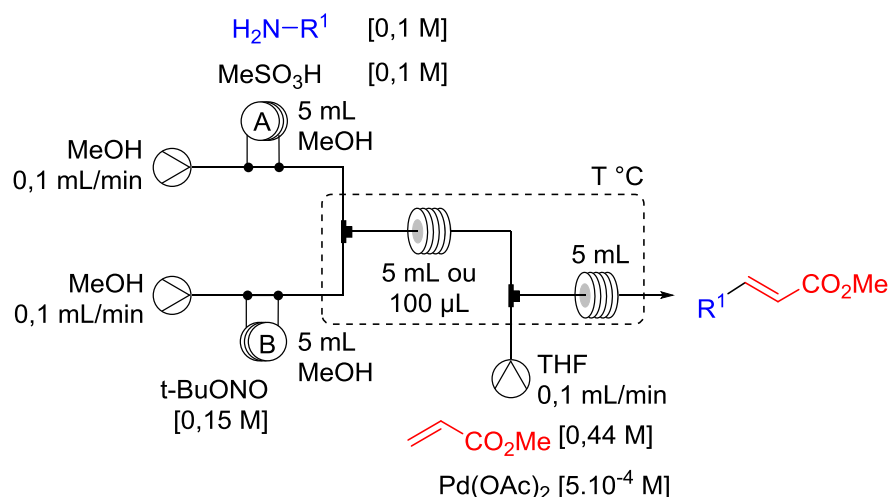
Le premier essai a été conduit à 25 °C et nous a permis d'obtenir le produit de couplage avec un faible mais néanmoins encourageant rendement RMN de 22% (Essai 1). En divisant le débit de chaque pompe par deux, une hausse significative du rendement a pu être observée (Essai 2). Par la suite, deux augmentations successives de la température à 40 et 60 °C ont permis d'atteindre des rendements RMN de 65 et 90% respectivement (Essais 3 et 4). Afin de diminuer le nombre d'équivalents molaires en palladium, nous avons abaissé pas à pas la concentration de la solution d'acétate de palladium (Essais 5-7). Un excellent rendement RMN de 92% a pu être obtenu pour une concentration minimale de 5.10⁻⁴ M, soit 0,5% molaire par rapport à l'aniline (Essai 6). De manière

remarquable, avec une concentration de 1.10^{-4} (0,1% molaire), le rendement diminue légèrement mais reste tout de même très bon (Essai 7). La baisse de la concentration en acrylate de méthyle a elle aussi été étudiée et en diminuant celle-ci par deux (0,22 vs. 0,44 M) une chute significative du rendement a été observée (80 vs. 92%) (Essais 6 et 8). Contrairement à l'acrylate, lorsque la concentration en acide est abaissée jusqu'à 0,1 M (1 équivalent par rapport à l'aniline), le rendement RMN n'est pas significativement altéré (Essai 9). Un excès d'acide pouvant endommager les têtes de pompe, nous avons gardé les conditions de l'essai 9 pour la suite de notre étude afin d'étudier la portée de la réaction.

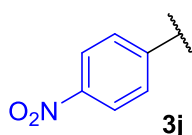
II.4. Portée de la réaction

Plusieurs anilines électroniquement riches ont pu être évaluées dans les conditions mises au point dans le Tableau 8 (Essai 9). Cependant, dans ces conditions, nous avons observé une importante chute du rendement en produits de couplage lorsque des anilines pauvres en électrons ont été utilisées comme réactifs de départ. En effet, ces anilines sont rapidement transformées en leurs sels de diazonium correspondant comme nous l'avons vu précédemment (Chapitre 3, § II.1). Ainsi, ces sels subissent probablement des réactions de dédiazotation en présence de méthanol lorsque le réacteur A est trop long (5 mL). Nous avons donc décidé de diminuer la taille de ce dernier à 100 μ L pour la formation de sels de diazonium pauvres en électrons. Ainsi, la séquence diazotation/couplage de Heck a pu être réalisée pour des anilines pauvres et moyennement riches en électrons avec de bons rendements isolés (Schéma 70).

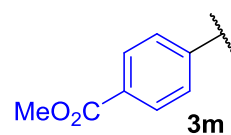
Les conditions opératoires plutôt douces de la réaction permettent l'utilisation d'anilines portant des groupements fonctionnels assez variés tels que des esters, des nitro, des méthoxy, des alkyles ou un atome de brome. Le couplage avec la 4-bromoaniline **1c** a été réalisé avec un bon rendement démontrant ainsi une bonne chimiosélectivité de la réaction. Cette transformation n'affectant pas les différentes fonctions chimiques portées par les anilines, de possibles réactions peuvent être envisagées par la suite en synthèse. Il est à noter que le couplage est aussi possible pour l'aniline **1q** laissant entrevoir des applications en synthèse avec des structures hétérocycliques pertinentes.



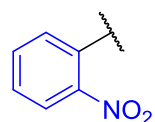
78%
t = 42 min, 60 °C



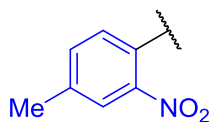
71%
t = 17 min, 40 °C



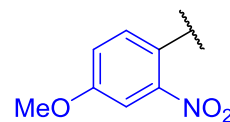
74%
t = 17 min, 40 °C



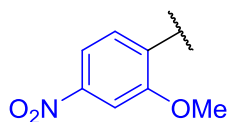
71%
t = 17 min, 60 °C



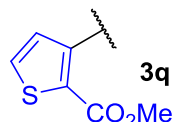
75%
t = 17 min, 40 °C



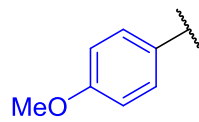
87%
t = 17 min, 40 °C



74%
t = 17 min, 40 °C



75%^a (84%)^b
t = 42 min, 40 °C



54%^c
t = 117 min^d, 60 °C

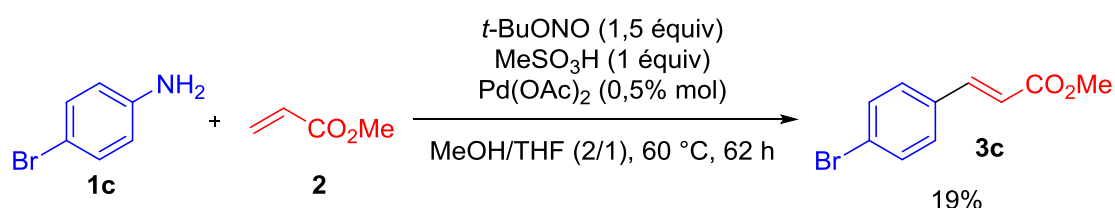
^a $1 \cdot 10^{-3}$ M $\text{Pd}(\text{OAc})_2$. ^b $2 \cdot 10^{-3}$ M $\text{Pd}(\text{OAc})_2$. ^c $4 \cdot 10^{-3}$ M $\text{Pd}(\text{OAc})_2$. ^d débit/pompe = 0,025 mL.min⁻¹.

Schéma 70 : Portée de la réaction de Heck-Matsuda en chimie en flux en version homogène.

En résumé, les anilines portant des groupements électroattracteurs sont couplées avec l'acrylate de méthyle avec un temps de résidence d'environ 17 minutes. Pour celles portant des groupements plutôt riches en électrons ou neutres, le couplage opère avec un temps de résidence d'environ 42 minutes. Le cas de la 4-méthoxyaniline **1f** est quelque peu différent puisqu'un temps de résidence plus long (environ 117 minutes) a été nécessaire pour réaliser le couplage. Malgré des rendements légèrement plus faibles que ceux observés par le groupe de M. G. Organ, les temps de résidence obtenus étant

raccourcis (pour l'aniline **1j** : 17 minutes vs. 192 minutes), la productivité de notre méthode est donc bien meilleure (pour l'aniline **1j** : 1.25 mmol.h⁻¹ vs. 0,1 mmol.h⁻¹).

Afin de comparer notre méthode avec une réaction en batch, le couplage entre la 4-bromoaniline **1c** et l'acrylate de méthyle (4,4 équiv) dans un mélange MeOH/THF (2/1) en présence d'acétate de palladium (0,5% mol) à 60 °C pendant 62 heures n'a conduit au produit de couplage qu'avec un rendement isolé de 19% (vs. 78% en flux en 42 minutes) (Schéma 71). Cela démontre l'intérêt d'utiliser un appareillage de chimie en flux dans les conditions précédemment énoncées.



*Schéma 71 : Réaction en batch entre l'aniline **1c** et l'acrylate de méthyle **2**.*

De plus, un essai avec une quantité sous-stœchiométrique en acide (50% mol) a été réalisé en flux pour le couplage entre la 4-nitroaniline **1j** et l'acrylate de méthyle dans les conditions du Schéma 70. Un rendement RMN de 42% a été obtenu bien loin du rendement isolé de 71% en utilisant 1 équivalent d'acide.

III. Nouvelle méthode de couplage de Heck-Matsuda en flux en catalyse hétérogène

Bien que la réaction de Heck-Matsuda catalysée par des sources de palladium hétérogènes ait fait l'objet de nombreuses études,¹¹⁰ aucun procédé de chimie en flux hétérogène n'a jusqu'alors été décrit.

III.1. Choix du catalyseur

Dans le but de développer une méthodologie plus durable, nous nous sommes attachés à adapter notre séquence diazotation/couplage de Heck-Matsuda en flux en utilisant un catalyseur métallique hétérogène. L'acétate de palladium étant le meilleur catalyseur pour des réactions de Heck-Matsuda réalisées dans du méthanol,¹¹¹ nous avons sélectionné le palladium EnCat[®]30 comme catalyseur. En effet, ce réactif supporté est en fait de l'acétate de palladium encapsulé dans une matrice de polyurée.¹¹² De plus, ce catalyseur a

déjà fait l'objet d'études pour des réactions de couplages croisés en flux¹¹³ et un faible leaching de l'espèce catalytique a été observé pour des réactions de Heck-Mizoroki dans un solvant alcoolique (*i*-PrOH).¹¹⁴

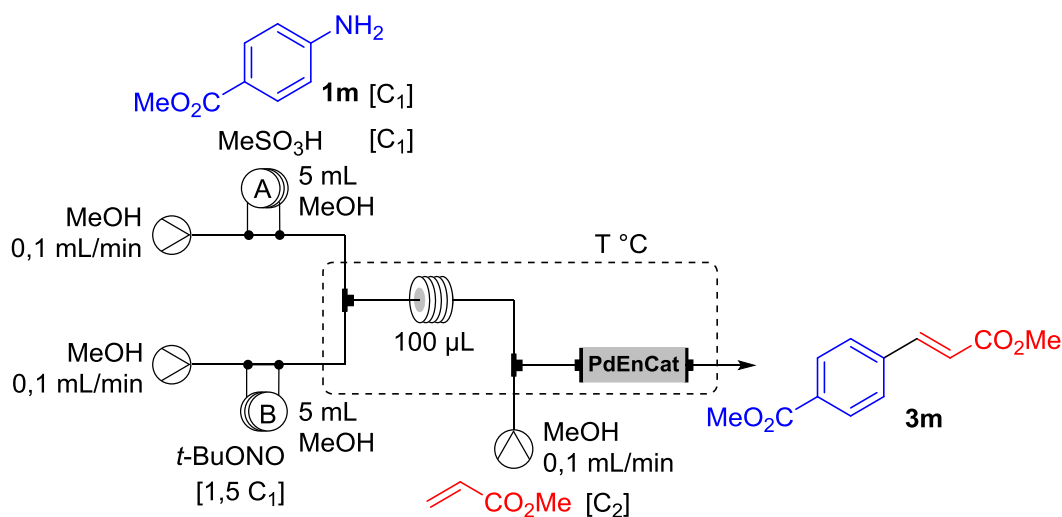
III.2. Optimisation des conditions réactionnelles

Un montage de type trois voies a été préparé comme précédemment (Tableau 9). La 4-carboxyméthylaniline **1m** est chargée dans la boucle d'injection A (5 mL) en présence d'acide méthane sulfonique dans du MeOH. Dans la boucle B, est placé le *t*-BuONO dans du MeOH. Les deux fluides se rencontrent dans une chambre de mélange (150 µL) et la formation *in situ* du diazonium procède dans un réacteur tubulaire en PEEK de 100 µL. Le fluide résultant entre alors dans une deuxième chambre de mélange où il est mis en contact avec une solution d'acrylate de méthyle dans du MeOH. L'utilisation d'un catalyseur supporté permet ainsi de s'affranchir de l'utilisation du THF qui est d'ailleurs un solvant moins apprécié par les industriels.¹¹⁵ Directement après la deuxième chambre de mélange, est placée une colonne de verre dans laquelle est disposé le PdEnCat[®]30 (950 mg, 0,38 mmol) et où le couplage de Heck-Matsuda se déroule. Le brut de réaction est collecté en sortie de colonne. La tubulure, le réacteur tubulaire, les deux chambres de mélange ainsi que la colonne en verre sont placés dans un four pour un contrôle précis de la température.

Pour réaliser l'optimisation des conditions en version hétérogène, nous nous sommes appuyés sur les résultats obtenus précédemment en version homogène. Nous avons donc commencé notre travail en opérant avec les conditions utilisées lors de l'étude de la portée de la réaction en version homogène à 25 °C (Essai 1). Cela nous a conduits au produit de couplage avec un rendement RMN de 8%. L'augmentation de la température jusqu'à 40 °C a eu un effet bénéfique sur le rendement (Essai 2). Nous avons aussi joué sur les concentrations des réactifs. Ainsi, l'augmentation par deux de la concentration de l'aniline, de l'acide et du *t*-BuONO permet d'obtenir une légère hausse du rendement (Essai 3). Cet effet est d'autant plus marqué lorsque nous avons augmenté la concentration de la solution en acrylate puisque nous avons atteint un rendement RMN tout à fait satisfaisant de 86% (Essai 4). En augmentant encore un peu plus la concentration de la solution d'anilinium, nous nous sommes heurtés à des problèmes d'encrassement des boucles d'injection. Enfin, l'influence d'un excès d'acrylate dans les

conditions de concentration de l'essai 4 a été évalué (Essai 5) en augmentant le débit de cette solution mais le rendement est resté constant.

Tableau 9 : Optimisation des conditions opératoires pour le couplage de Heck-Matsuda hétérogène en flux.

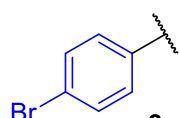
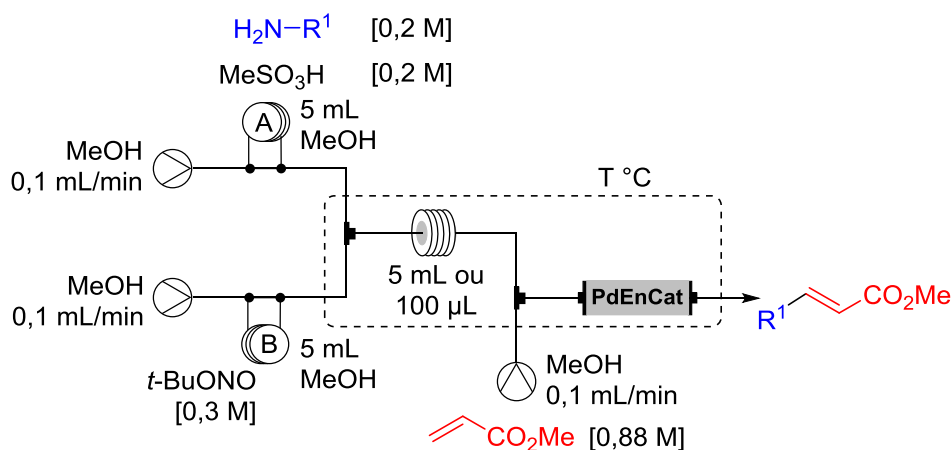


Essai	[C ₁] (mol.L ⁻¹)	[C ₂] (mol.L ⁻¹)	Acrylate (x équiv)	T (°C)	Rendement (%) ^a
1	0,1	0,44	4,4	25	8
2	0,1	0,44	4,4	40	28
3	0,2	0,44	2,2	40	38
4	0,2	0,88	4,4	40	86
5 ^b	0,2	0,88	8,8	40	86

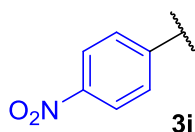
^a rendements RMN. ^b débit de la solution d'acrylate de méthyle = 0,2 mL.min⁻¹.

III.3. Portée de la réaction

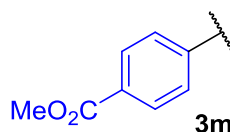
La portée de la réaction a été étudiée avec un montage de type trois voies identique à celui du Tableau 9 avec les conditions opératoires de l'essai 4. Seules la température et la taille du réacteur ont quelques fois variées pour les mêmes raisons que précédemment (Chapitre 3, § II.4.). Différentes anilines ont été testées et les rendements isolés sont généralement bons (Schéma 72). Cependant, avec la 4-méthoxyaniline **1f**, le rendement est moyen. Une diminution des débits des pompes n'a, dans ce cas, pas permis d'augmenter le rendement en produit de couplage. Plus généralement, les temps de résidences ont été grandement réduits par rapport à ceux de la version homogène (pour l'aniline **1j** : 225 secondes (= 3.75 minutes) vs. 17 minutes et pour l'aniline **1c** : 28 minutes vs. 42 minutes).



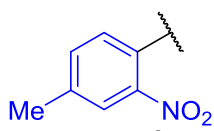
58%
 $t = 28 \text{ min}, 60\text{ }^\circ\text{C}$



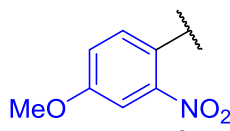
66%
 $t = 225 \text{ s}, 40\text{ }^\circ\text{C}$



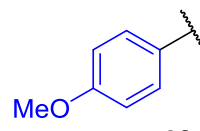
80%
 $t = 225 \text{ s}, 40\text{ }^\circ\text{C}$



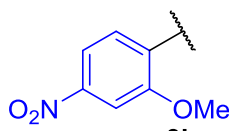
67%
 $t = 225 \text{ s}, 40\text{ }^\circ\text{C}$



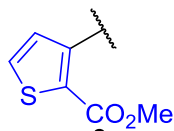
62%
 $t = 225 \text{ s}, 40\text{ }^\circ\text{C}$



51%
 $t = 28 \text{ min}, 50\text{ }^\circ\text{C}$



85%
 $t = 225 \text{ s}, 40\text{ }^\circ\text{C}$



69%
 $t = 28 \text{ min}, 60\text{ }^\circ\text{C}$

Schéma 72 : Portée de la réaction de Heck-Matsuda en chimie en flux en version hétérogène.

Les quantités de palladium ont été mesurées par ICP-MS pour les anilines **3j** et **3f** elles sont respectivement de 1 et 7 ppm. Lors de la version homogène, les quantités de palladium avaient aussi été mesurées pour ces deux anilines et étaient de 26,5 ppm pour **3j** et 212 ppm pour **3f**. Cela démontre ainsi l'importance de développer des méthodologies avec des catalyseurs hétérogènes puisque la contamination des produits synthétisés est environ 30 fois inférieure.

IV. Conclusion

Deux projets intimement liés ont été discutés dans ce chapitre. Tout d'abord, notre objectif premier était de mettre au point une méthodologie pour la réaction de Heck-Matsuda en version homogène par des procédés à flux continu afin d'améliorer la cinétique de réaction de la stratégie de catalyse coopérative exposée au Chapitre 2. Malheureusement, les résultats n'ont pas joué en notre faveur et il a été impossible de réaliser cette transformation avec de bons rendements. Néanmoins, en utilisant 1 équivalent d'acide, nous avons pu former les produits de couplage dans de bonnes proportions. En comparant nos résultats avec ceux de la littérature, trois éléments principaux ressortent : 1) nous nous sommes affranchis du DMF en le remplaçant par un mélange MeOH/THF (2/1), 2) une plus large variété de substrats a pu être testée et 3) une meilleure productivité a été atteinte avec notre procédé comparativement aux deux études précédentes dans la littérature.

Le deuxième projet était de développer la première réaction de Heck-Matsuda hétérogène réalisée par des procédés de chimie en flux. Cela a pu être possible grâce à l'utilisation de PdEnCat[®]30 comme source de palladium supporté. L'apport de la version hétérogène par rapport à la version homogène est triple : 1) l'utilisation du catalyseur hétérogène nous a permis de nous affranchir du THF qui est un solvant peu apprécié par les industriels, 2) les temps de résidence ont été considérablement diminués (225 secondes vs. 17 minutes pour les anilines pauvres en électrons et 28 minutes contre 42 minutes pour les anilines riches en électrons) et 3) les concentrations en palladium dans les bruts réactionnels ont été mesurées par ICP-MS et les concentrations obtenues sont dans une gamme comprise entre 1 et 7 ppm contre 26,5 et 212 ppm pour la version homogène.

En conclusion, ces deux projets ont permis de réaliser la séquence diazotation/couplage de Heck dans des conditions réactionnelles plutôt sûres puisque le diazonium n'est pas isolé tout en utilisant des conditions relativement douces.

V. Partie expérimentale

General methods

All commercial reagents were used as received. Silica gel (40-63 μm) was used in flash column chromatography. Analytical thin-layer chromatography (TLC) was performed on

silica gel plates (TLC silica gel 60 F₂₅₄), visualized with a UV lamp (254 nm), and stained with a basic solution of KMnO₄. Solvent systems and flash column chromatography are reported as percent by volume values. ¹H and ¹³C NMR were recorded at 300 MHz or 400 MHz and 75 MHz or 100 MHz respectively. Proton chemical shifts were internally referenced to the residual proton resonance in CDCl₃ (δ 7.26 ppm). Carbon chemical shifts were internally referenced to the deuterated solvent signals in CDCl₃ (δ 77.2 ppm). FT-IR spectra were recorded with samples loaded as KBr plates. Low resolution mass spectroscopy (LRMS) was performed using chemical ionization (CI). High resolution mass spectroscopy (HRMS) was recorded on an orbitrap spectrometer. Sample loops and reactors were made out of PEEK with a 0.75 mm internal diameter. T-mixers were made out of PEEK with an internal volume of 150 μL and connecting tubing was made out of PFA with a 0.75 mm internal diameter.

General procedure for the two-step one-pot coupling of 4-bromoaniline **1c** with methyl acrylate in batch

To a solution of aniline (1.0 mmol, 172 mg) in MeOD-d₄ (5 mL) were added methanesulfonic acid (2.3 mmol, 150 μL) and *t*-BuONO (1.5 mmol, 180 μL) at 25 °C. The resulting mixture was stirred for 90 minutes and then, methyl acrylate (2.2 mmol, 200 μL) and palladium acetate (2.2 mol%, 5 mg) were added and the reaction was conducted at 25 °C.

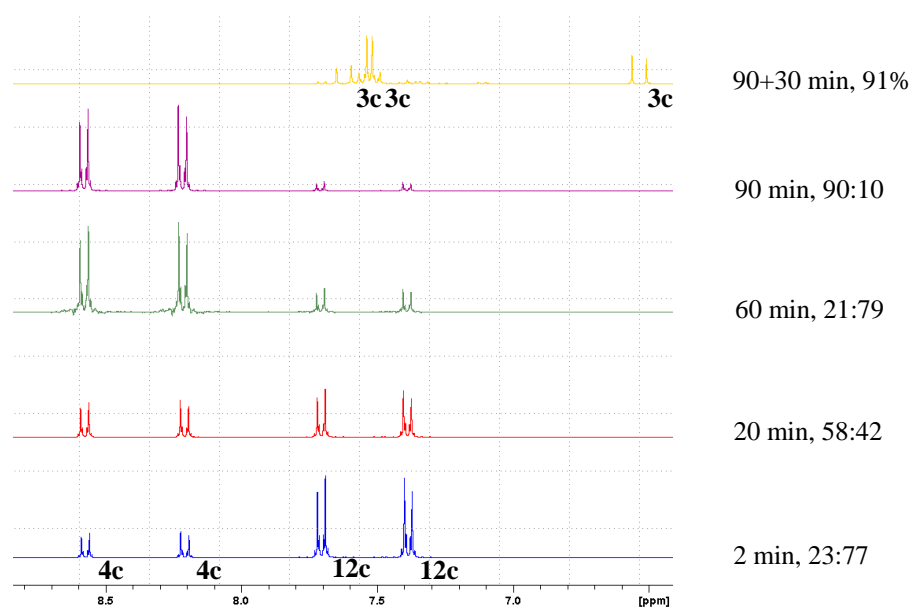


Figure 5: ¹H NMR monitoring for the two-step one-pot coupling of 4-bromoaniline **1c** with methyl acrylate in batch.

General procedure for the multicomponent coupling of 4-bromoaniline **1c** with methyl acrylate in batch

To a solution of aniline (1.0 mmol, 172 mg) in MeOD-d₄ (3 mL) were added methanesulfonic acid (2.3 mmol, 150 μ L) and *t*-BuONO (1.5 mmol, 180 μ L) at 25 °C. Then, methyl acrylate (2.2 mmol, 200 μ L) and palladium acetate (2.2 mol%, 5 mg) were added with MeOD-d₄ (2 mL). The reaction was conducted at 25 °C.

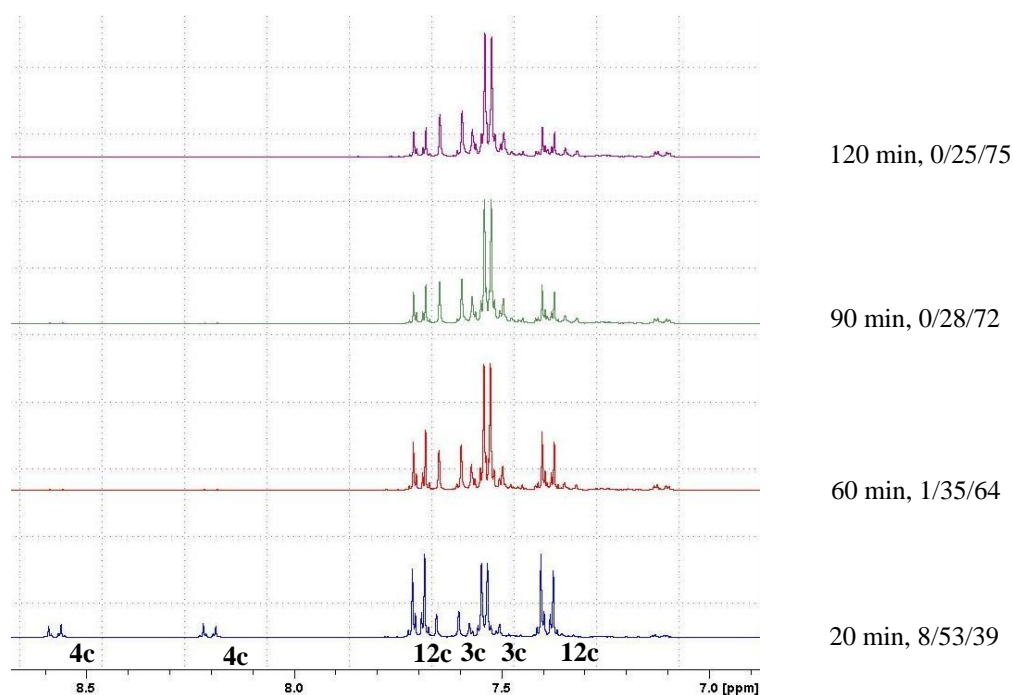


Figure 6: ¹H NMR monitoring for the multicomponent coupling of 4-bromoaniline **1c** with methyl acrylate in batch.

General procedure for the two-step one-pot coupling of 4-nitroaniline **1j** with methyl acrylate in batch

To a solution of aniline (1.0 mmol, 138 mg) in MeOD-d₄ (5 mL) were added methanesulfonic acid (2.3 mmol, 150 μ L) and *t*-BuONO (1.5 mmol, 180 μ L) at 25 °C. The resulting mixture was stirred for 90 minutes and then, methyl acrylate (2.2 mmol, 200 μ L) and palladium acetate (2.2 mol%, 5 mg) were added and the reaction was conducted at 25 °C.

General procedure for the solvent screening using a two-stream flow device

A solution of *p*-bromobenzene diazonium salt (0.2 M) was prepared using *p*-bromoaniline (2.0 mmol, 344 mg) with methanesulfonic acid (2.3 equiv., 300 μ L) and *t*-BuONO (1.5 equiv., 360 μ L) in MeOH (10 mL) at 25 °C. In another flask, a solution containing methyl acrylate (0.44 M, 400 μ L) and palladium acetate (0.0044 M, 10 mg) was prepared in solvent B (10 mL) at 25 °C. Then, each sample loops were filled with the solutions previously prepared and the reaction was conducted at the corresponding temperature. The collected product **4a** was analyzed by ^1H NMR.

General procedure for the optimization studies with a three-stream flow device

To a solution of *p*-bromoaniline (0.1 M, 172 mg) was added methanesulfonic acid ([C₁]) in MeOH (10 mL) at 25 °C. In another flask, a solution of *t*-BuONO (0.15 M, 180 μ L) was prepared in MeOH (10 mL) at 25 °C. Both of them were injected into two different sample loops (5 mL). A solution of methyle acrylate ([C₂]) and palladium acetate ([C₃]) prepared in THF at 25 °C was continuously added on a third pump. The reaction was conducted at the corresponding temperature. The collected product **4a** was analyzed by ^1H NMR.

General procedure for the homogeneous Heck-Matsuda cross-coupling using a flow device

A solution of aniline (0.1 M) and methanesulfonic acid (0.1 M, 65 μ L) in MeOH (10 mL) at 25 °C was loaded in *loop A* (5 mL). A solution of *t*-BuONO (0.15 M, 180 μ L) in MeOH (10 mL) at 25 °C was loaded in *loop B* (5 mL). A solution of methyle acrylate (0.44 M) and palladium acetate (0.0005 M, 0.5 mol%) prepared in THF at 25 °C was continuously added on a third pump. The reaction is conducted at the corresponding temperature. Na₂CO₃ (0.5 mmol) was added to the collected product and then, the solvent was removed. The crude product was purified by flash chromatography to give the corresponding coupling product.

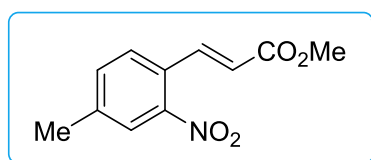
General procedure for the heterogeneous Heck-Matsuda cross-coupling using a flow device

A solution of aniline (0.2 M) and methanesulfonic acid (0.2 M, 130 μ L) in MeOH (10 mL) at 25 °C was loaded in *loop A* (5 mL). A solution of *t*-BuONO (0.3 M, 360 μ L) in

MeOH (10 mL) at 25 °C was loaded in *loop B* (5 mL). A solution of methyl acrylate (0.44 M) prepared in MeOH at 25 °C was continuously added on a third pump. The resulting flow stream went through the packed bed containing the heterogeneous catalyst (PdEnCat[®]30, 0.38 mmol). The reaction is conducted at the corresponding temperature. Na₂CO₃ (1.0 mmol) was added to the collected product and then, the solvent was removed. The crude product was purified by flash chromatography to give the corresponding coupling product.

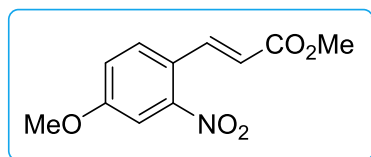
Product characterizations

(*E*)-Methyl 4-methyl-2-nitrocinnamate (3o).



This compound was prepared according to the general cross-coupling procedures. Purification by flash chromatography (20% AcOEt-petroleum ether) gave a yellow solid (homogeneous procedure: 83 mg, 75%; heterogeneous procedure: 147 mg, 67%). mp 73-75 °C [Lit.⁸⁶ 71-72 °C]. IR: ν 1527, 1635, 1716, 2952, 3012, 3070 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 2.47 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 6.35 (d, 1H, J = 15.8 Hz), 7.45 (app. d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.53 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.84 (s, 1H), 8.07 (d, 1H, J = 15.8 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 21.3, 52.1, 122.3, 125.4, 127.8, 129.0, 134.4, 140.2, 141.6, 148.6, 166.6. HRMS (ESI) calcd for C₁₁H₁₁NO₄Na [M+Na]⁺: 244.0586, found: 244.0584.

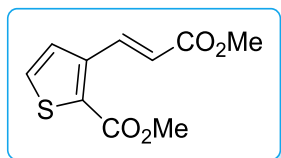
(*E*)-Methyl 4-methoxy-2-nitrocinnamate (3p).



This compound was prepared according to the general cross-coupling procedures. Purification by flash chromatography (15% AcOEt-petroleum ether) gave a yellow solid (homogeneous procedure: 103 mg, 87%). mp 90-91 °C [Lit.⁸⁶ 90-91 °C]. IR: ν 1639, 1725, 2957, 3005 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 3.82 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 6.32 (d, 1H, J = 15.8 Hz), 7.17 (dd, 1H, J = 2.7 Hz, J = 8.7 Hz), 7.50 (d, 1H, J = 2.6 Hz), 7.58 (d,

1H, J = 8.7 Hz), 8.04 (d, 1H, J = 15.8 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 52.1, 56.2, 109.6, 120.2, 121.2, 122.7, 130.2, 139.7, 149.6, 161.1, 166.7. HRMS (ESI) calcd for C₁₁H₁₁O₅NNa [M+Na]⁺: 260.0529, found: 260.0525.

(E)-Methyl (2-methoxycarbonyl-3thienyl)acrylate (3q).



This compound was prepared according to the general cross-coupling procedures. Purification by flash chromatography (20% AcOEt-petroleum ether) gave a white solid (homogeneous procedure: 85 mg, 75% and 95 mg, 84%; heterogeneous procedure: 157 mg, 69%). mp 89-91 °C. IR: ν 1525, 1628, 1702, 1726, 2955, 3007, 3103 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 3.80 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 6.37 (d, 1H, J = 16.2 Hz), 7.34 (dd, 1H, J = 0.3 Hz, J = 5.3 Hz), 7.46 (dd, 1H, J = 0.6 Hz, J = 5.3 Hz), 8.50 (d, 1H, J = 16.2 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 52.0, 52.5, 121.8, 126.8, 131.0, 131.3, 136.9, 142.0, 162.4, 167.3. HRMS (ESI) calcd for C₁₀H₁₀O₄NaS [M+Na]⁺: 249.0197, found: 249.0198.

Chapitre 4 Préparation et utilisation de matériaux multifonctionnels pour des applications en catalyse hétérogène

I. Etat de l'art des réactions de Heck-Matsuda et Suzuki en catalyse hétérogène

Avant-propos : les catalyseurs métalliques supportés peuvent être définis selon un pourcentage massique (W) présent devant le métal et un pourcentage molaire (Z) indiqué après le métal. Dans ce cas, le catalyseur est décrit de la manière suivante : W% métal/support (Z% mol).

I.1. Réaction de Heck-Matsuda

La réaction de Heck-Matsuda étant le couplage croisé utilisant des sels de diazonium ayant été le plus étudié en catalyse homogène, cette caractéristique a aussi été confirmée en catalyse hétérogène. De nombreuses méthodologies ont été décrites faisant référence à divers matériaux comme supports hétérogènes.

I.1.A. Réaction de Heck-Matsuda utilisant du palladium supporté sur un polymère

Comme nous venons de le voir au chapitre précédent, nous avons réalisé le couplage de Heck-Matsuda selon des procédés en flux continu avec une source de palladium encapsulée dans une matrice de polyurée.

Un exemple de palladium supporté sur un gel d'agarose a été décrit par le groupe de M. Gholinejad.¹¹⁶ L'agarose (Figure 7) est un polymère naturel linéaire polysaccharidique composé de motifs β -D-galactopyranose liés en position 1,3 et de motifs 3,6-anhydro- α -L-galactopyranose liés en position 1,4. Ce polymère est décrit comme un solide blanc et est soluble au reflux de l'eau. Il se reforme sous forme de gel lorsqu'il refroidit.

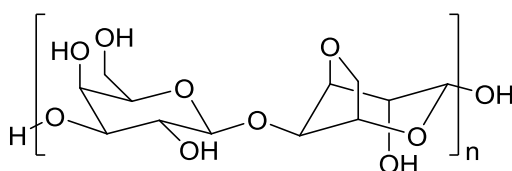


Figure 7 : Représentation de l'Agarose.

Les auteurs ont utilisé une méthode d'imprégnation de nanoparticules de palladium à la surface de l'agarose qu'ils avaient précédemment développée pour une application au couplage de Suzuki avec des aryles halogénés.¹¹⁷ Cette technique leur a permis d'obtenir

des nanoparticules de palladium avec une distribution en taille comprise entre 20 et 30 nanomètres après séchage. La portée de la réaction de Heck-Matsuda a été étudiée à partir de sels de tétrafluoroborate de diazonium en présence d'oléfine et des nanoparticules de palladium supportées sur agarose dans l'eau (Schéma 73). De bons rendements ont été obtenus (80-90%) sans être affectés par la nature électronique des sels de diazonium ou de l'oléfine. De plus, aucune base n'a été utilisée indiquant que l'hydrolyse de la fonction ester n'a pas (ou peu) eu lieu dans ces conditions.

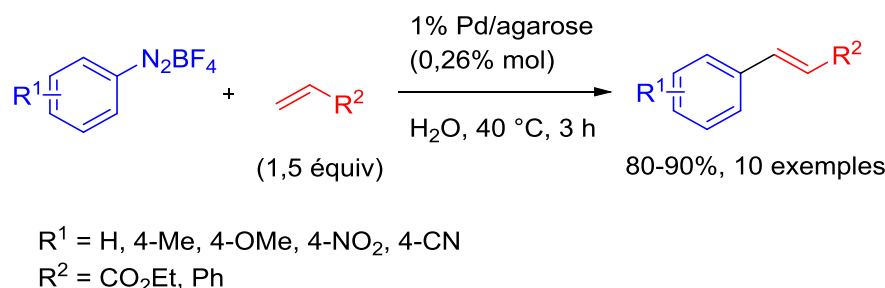


Schéma 73 : Réaction de Heck-Matsuda hétérogène en présence de palladium supporté sur agarose.

Après extraction à l'éther diéthylique, le catalyseur hétérogène peut être récupéré. Une étude de recyclabilité a été conduite en présence de 4-méthoxybenzène tétrafluoroborate de diazonium et d'acrylate d'éthyle. Le catalyseur a montré une activité pendant 3 cycles avec des rendements de 90, 87 et 87% pour chaque cycle.

I.1.B. Réaction de Heck-Matsuda utilisant du palladium supporté sur des oxydes métalliques

De nombreux couplages croisés faisant intervenir des sources de palladium supportées sur des oxydes métalliques ont été rapportés dans la littérature.¹¹⁸

Le groupe de W.-L. Wei a décrit le couplage entre des sels de tétrafluoroborate de diazonium et une oléfine (acrylates, styrène) catalysé par des nanoparticules de palladium supportées sur de l'oxyde d'aluminium ($\text{Al}(\text{OH})_3$).¹¹⁹ Le catalyseur a été préparé à partir de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ en présence de tétraéthylène glycol et de tri-*sec*-butoxyde aluminium dans le butanol suivi d'un traitement aqueux (Schéma 74). La charge en palladium à la surface du support a été déterminée par ICP-AES à 0,68% massique et la composition du support a pu être déterminée par diffraction des rayons X et par spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier.

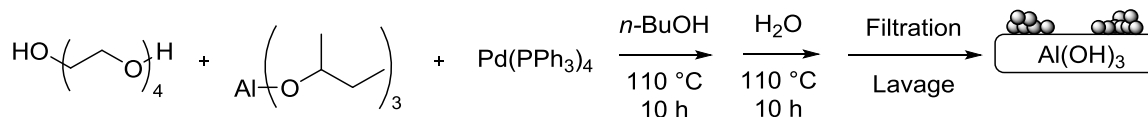
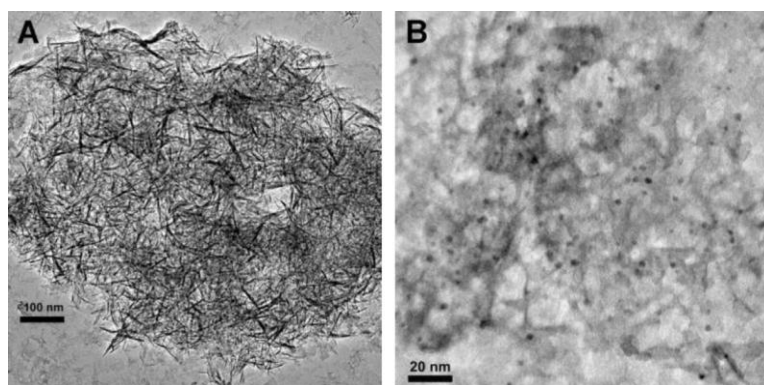


Schéma 74 : Préparation de nanoparticules de palladium supportées sur de l'oxyde d'aluminium.

La structure du catalyseur a été observée par microscopie électronique à transmission (MET) et le support est apparu comme un réseau fibreux (Figure 8A). Après grossissement de l'image, de petites nanoparticules de palladium (2-3 nm) uniformément dispersées à la surface du support ont pu être observées (Figure 8B).



Reprinted with permission from reference [119], copyright 2013 Elsevier Ltd.

Figure 8 : Clichés MET de nanoparticules de palladium supportées sur Al(OH)₃ à différents grossissements.

Par la suite, les auteurs ont utilisés leur catalyseur pour la réaction de Heck-Matsuda (Schéma 75) dans l'éthanol et de bons rendements ont été obtenus (23-99%, 81% de moyenne). Pour les réactions faisant intervenir des styrènes, les auteurs ont observé la formation du seul isomère *E*.

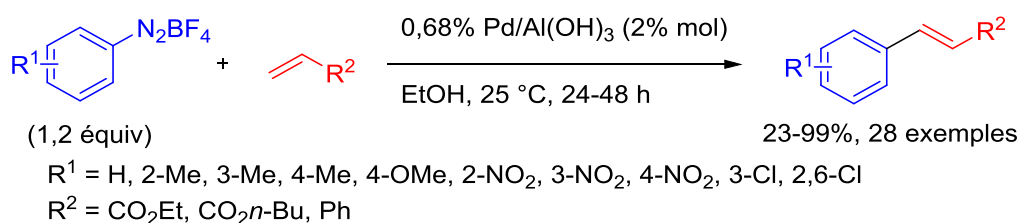


Schéma 75 : Réaction de Heck-Matsuda en présence de Pd/Al(OH)₃.

La recyclabilité du catalyseur a été évaluée (en présence du sel de benzène tétrafluoroborate de diazonium et du styrène) et après le troisième cycle, l'activité catalytique chute. Les auteurs ont pu montrer par MET la transformation des nanoparticules de palladium sous forme d'agrégats. La lixiviation du métal a aussi été considérée et il a été mis en évidence que 50% de la quantité initialement utilisée pour le premier cycle n'est plus présente sur le support.

Depuis quelques années, les matériaux magnétiques utilisés comme support de métal pour des réactions de couplage ont pris une importance significative du fait de la grande facilité à pouvoir les récupérer en fin de réaction.¹²⁰ A cet effet, le groupe de J. M. Nagarkar a mis au point une méthode de couplage entre des sels de tétrafluoroborate de diazonium et des oléfines en présence d'un catalyseur métallique supporté sur un matériau magnétique.¹²¹ Ce dernier a été préparé selon une procédure en trois étapes (Schéma 76) : 1) des nanoparticules de palladium sont formées en présence d'acétate de palladium et de polyéthylène glycole (PEG-600), 2) le support magnétique (de la ferrite de zinc) est préparé par une méthode de co-précipitation à l'aide de FeCl_3 et de ZnCl_2 dans l'eau et 3) la solution de nanoparticules est ensuite ajoutée à une solution éthanolique contenant le support permettant l'adsorption des nanoparticules de palladium à la surface du matériau. Aucune caractérisation précise du matériel catalytique n'a été réalisée (seul un cliché de MET a été effectué) et le taux de nanoparticules à la surface du matériau n'a pas été déterminé.

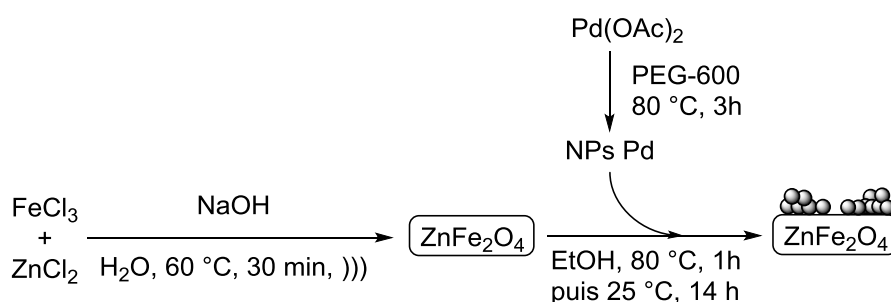
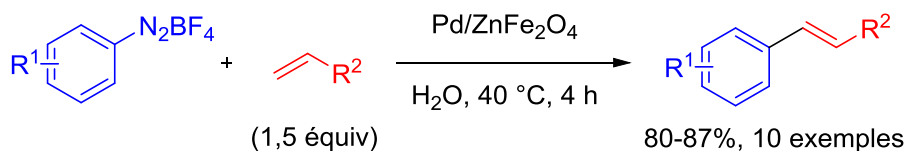


Schéma 76 : Préparation de nanoparticules de palladium supportées sur de la ferrite de zinc.

Les auteurs ont alors obtenus de bons rendements (80-87%) pour la réaction de Heck-Matsuda catalysée par leur matériau magnétique (Schéma 77). Cependant, seuls des diazoniums portant des groupes fonctionnels en position *para* ont été testés.



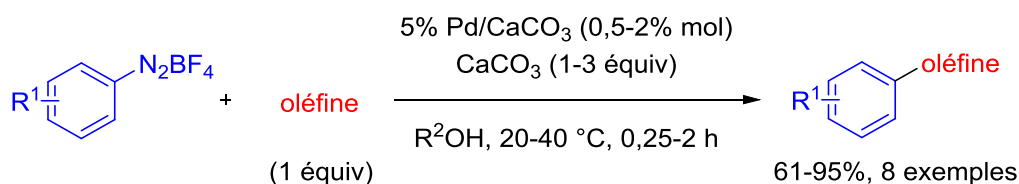
$\text{R}^1 = \text{H, 4-Me, 4-OMe, 4-NO}_2, \text{4-COMe, 4-OH, 4-CN}$
 $\text{R}^2 = \text{CO}_2\text{Et, Ph}$

Schéma 77 : Réaction de Heck-Matsuda en présence de Pd/ZnFe₂O₄.

Malgré des propriétés très intéressantes pouvant faciliter le recyclage, aucune étude de recyclabilité n'a été menée pour la réaction de Heck-Matsuda. En revanche, cela a été réalisé avec les couplages de Sonogashira et d'Ullmann et de bonnes recyclabilités ont été observées. Cependant, il est difficile de conclure pareil comportement pour la réaction de Heck-Matsuda en raison de mécanismes différents.

I.1.C. Réaction de Heck-Matsuda utilisant du palladium supporté sur du carbonate de calcium

Le groupe de J.-P. Genêt a réalisé la réaction de Heck-Matsuda en présence de sels de tétrafluoroborate de diazonium dans différents alcools en présence d'une source commerciale hétérogène de palladium, le Pd/CaCO₃.¹²² Dans cette étude, les auteurs ont réalisé le couplage avec différentes oléfines (acrylates, acroléine, oct-1-ène, α -méthylène- γ -butyrolactone) avec de bons rendements (61-95%) (Schéma 78). Il est à noter que pour l'oct-1-ène et la α -méthylène- γ -butyrolactone, l'isomère *Z* a aussi été produit. Afin d'éviter toute réaction ultérieure de transestérification due à la libération d'acide après l'étape de *syn*- β -H-élimination, du carbonate de calcium est ajouté au mélange réactionnel.



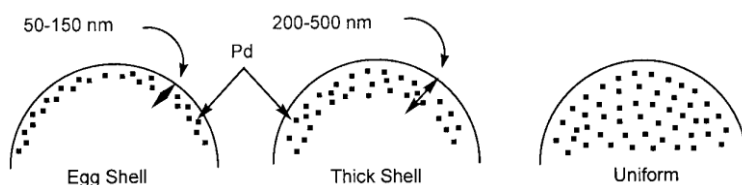
$\text{R}^1 = \text{H, 4-I, 4-OMe, 3,4,5-OMe, 2-Cl-4-OMe, 4-F-5-NO}_2, \text{3-CO}_2\text{Et,}$
 Oléfine = acrylates, oct-1-ène, acroléine, α -méthylène- γ -butyrolactone

Schéma 78 : Réaction de Heck-Matsuda en présence de Pd/CaCO₃.

I.1.D. Réaction de Heck-Matsuda utilisant du palladium supporté sur charbon

Le charbon est probablement le support le plus utilisé en catalyse palladiée puisqu'il est à la fois commercial et peu cher. Il existe différents types de palladium sur charbon (Pd/C).¹²³ Cette dénomination (Pd/C) ne tient compte ni des caractéristiques du métal, ni de celles du support. En effet, le métal peut être adsorbé à la surface du support sous forme de sels (Pd(OH)₂, PdCl₂) ou sous forme de nanoparticules (nanoparticules Pd/C). Quant au support, il s'agit en fait d'un enchaînement de carbone sp² replié sur lui-même sous forme d'une pelote. En fonction de sa provenance (bois, noix de coco ou matières fossiles), il possède des propriétés de porosité du réseau carboné différentes (microporeux <2 nanomètres ; mésoporeux 2-50 nanomètres ; macroporeux >50 nanomètres) et une pureté différente. A ce titre, il se peut que du charbon contienne des atomes d'oxygène, d'hydrogène ou de la matière minérale à sa surface. Généralement, la mention Pd/C est précédée de la charge massique en palladium à la surface du charbon. Certaines propriétés du palladium sur le charbon peuvent parfois influencer le rendement d'une réaction :

- 1) Le degré d'oxydation : les catalyseurs de type Pd/C possèdent généralement un mélange de Pd(II) et Pd(0) qui dépend fortement de la méthode de préparation du catalyseur.
- 2) La taille des particules : souvent, elle se situe dans une gamme allant de 2 à 20 nanomètres. Là encore, cette taille est dépendante du type de préparation envisagée.
- 3) La dispersion du palladium sur le support : il existe trois modes de distribution liés à la porosité du support et donc à sa provenance (Figure 9). Le palladium peut être dispersé à la surface du charbon (« *eggshell* »), au milieu du réseau macroporeux (« *thickshell* ») ou de manière homogène sur toute la surface du matériau (« *uniform* »).



Reprinted with permission from reference [123], copyright 2006 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co.

Figure 9 : Différents types de dispersion de nanoparticules de palladium supportées sur du charbon.

Cependant, trop peu d'études font l'objet d'un criblage de différents catalyseurs afin de réaliser des études structure/activité en tenant compte des différentes propriétés évoquées ci-dessus.

Le premier exemple de réaction de Heck-Matsuda catalysée par du palladium sur charbon (Pd/C) a été décrit par le groupe de M. Beller.⁶⁷ Dans leur étude, les auteurs ont fait réagir des sels de tétrafluoroborate de diazonium avec différents acrylates en présence de 5% Pd/C dans des alcools (Schéma 79). De bons rendements ont été obtenus (73-95%) ainsi qu'une très bonne chimiosélectivité.

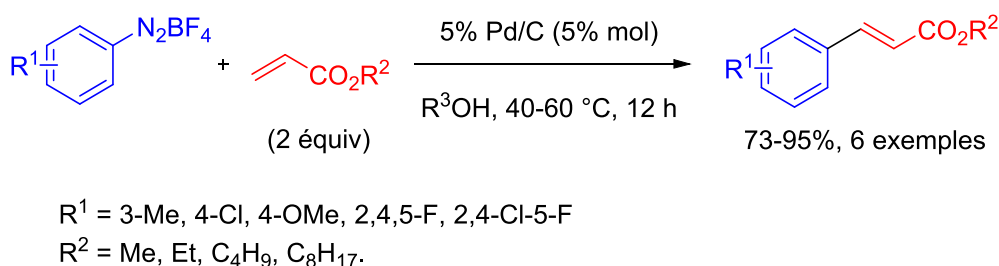


Schéma 79 : Réaction de Heck-Matsuda en présence de Pd/C par M. Beller et al.

Plus récemment, notre groupe s'est attaché à développer une méthode de couplage entre des sels de diazoniums et des acrylates en prenant en compte les différentes propriétés du palladium sur charbon énoncées au début de ce paragraphe.¹²⁴ Pour ce faire, quatre sources de Pd/C ont été testées : Pd(0)/C_{eggshell}, Pd(0)/C_{uniform}, Pd(II)/C_{eggshell} et Pd(II)/C_{uniform}. Les quatre catalyseurs possèdent des nanoparticules ayant une taille moyenne de 20 nanomètres et sont chargés à 5% massiques sur le support. Après optimisation des conditions réactionnelles, le Pd(II)/C_{eggshell} est apparu comme étant le catalyseur menant aux meilleurs rendements (43-98%, 86% de moyenne) dans du MeOH (Schéma 80).

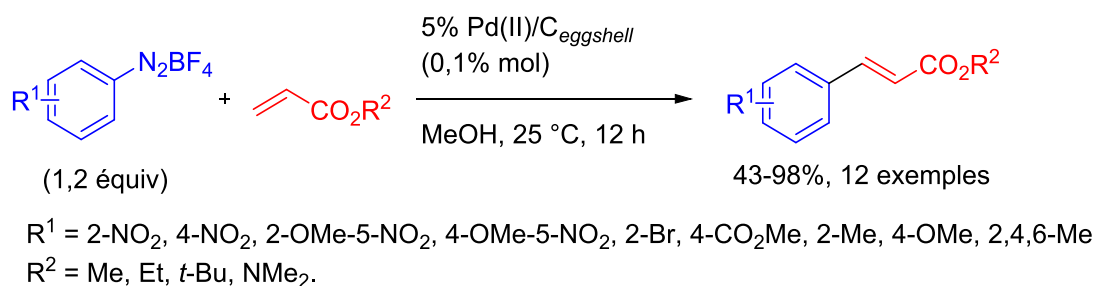
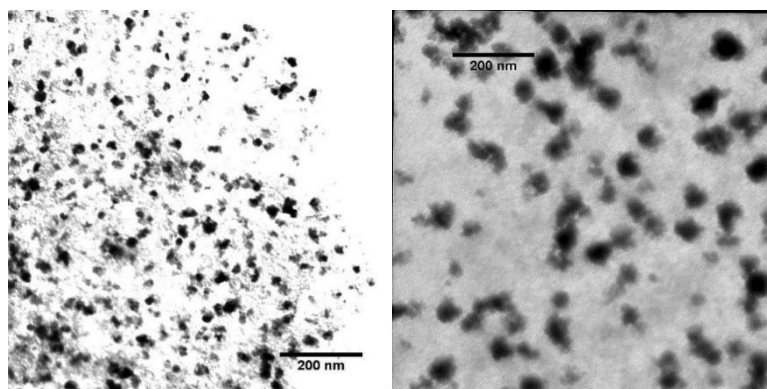


Schéma 80 : Etude structure/activité de différents Pd/C pour la réaction de Heck-Matsuda.

La recyclabilité du catalyseur a été étudiée en présence du sel de 2-méthylbenzène-tetrafluoroborate de diazonium et l'acrylate de méthyle. Malheureusement, lors du deuxième cycle, le rendement de la réaction est passé de 82% (après le premier cycle) à 41%. Des clichés de MET du catalyseur frais et du catalyseur après une utilisation ont été réalisés (Figure 10) et démontrent clairement une augmentation de la taille moyenne des nanoparticules passant de 20 à 60 nanomètres. Ce phénomène d'agrégation des nanoparticules de palladium (possédant une surface active plus faible après recyclage) suggère que le palladium a été lixivié du support après l'étape d'addition oxydante et a été re-précipité à la surface du charbon après l'étape de *syn*- β -H-élimination. Cet effet, mieux connu sous le terme « d'effet boomerang »,¹²⁵ signifie que la réaction procède selon un mécanisme pseudo-homogène malgré l'utilisation d'un catalyseur hétérogène.¹²⁶



Reprinted with permission from reference [124], copyright 2008 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co.

Figure 10 : Clichés MET de Pd(II)/C_{eggshell} avant (à gauche) et après (à droite) une utilisation lors de la réaction de Heck-Matsuda.

I.2. Réaction de Suzuki

Tout comme la réaction de Heck-Matsuda, la réaction de Suzuki réalisée en présence de sels de diazonium ne nécessite l'utilisation ni de ligand ni de base dans la plupart des cas.

I.2.A. Réaction de Suzuki utilisant du palladium supporté sur un polymère

I.2.A.1 De type polystyrène (PS)

Le groupe de M. Luo a développé deux méthodes de couplage de type Suzuki en présence de nanoparticules de palladium supportées sur du polystyrène fonctionnalisé. La préparation de ce matériau nécessite l'emploi de polystyrène modifié par des chaînes portant deux motifs carbéniques N-hétérocycliques et d'acétate de palladium en présence de carbonate de sodium (Schéma 81).¹²⁷ Malheureusement, peu de détails sur le catalyseur sont fournis dans ce travail.

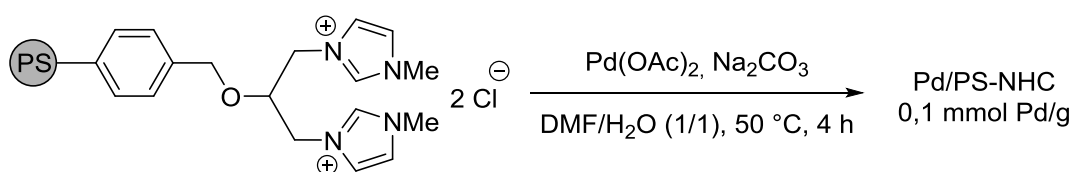


Schéma 81 : Préparation d'un catalyseur de palladium supporté sur du polystyrène modifié.

Leur première étude consistait à réaliser le couplage entre des sels de tétrafluoroborate de diazonium et des acides boroniques à l'aide du catalyseur Pd/PS-NHC dans de l'éthanol (Schéma 82). Les auteurs ont ainsi obtenu de bons rendements (60-96%).

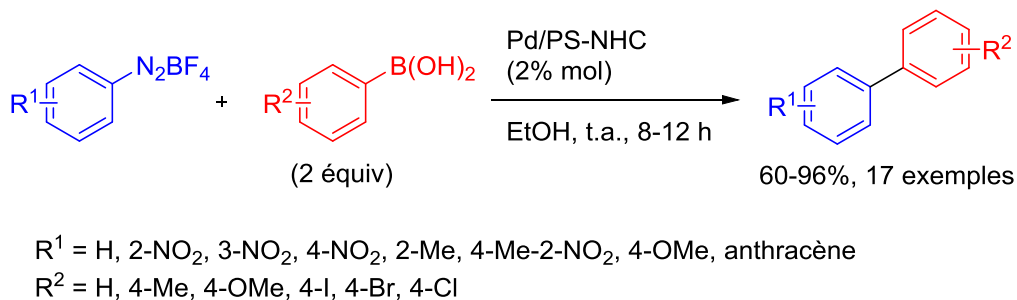


Schéma 82 : Réaction de Heck-Matsuda en présence de Pd/PS-NHC.

Le catalyseur a pu être réutilisé en présence du sel de 3-nitrobenzène-tétrafluoroborate de diazonium et l'acide 4-méthylbenzèneboronique afin de conduire à de bons rendements (86-94%) sur 10 cycles. Une légère lixiviation du palladium a été observée pouvant expliquer l'érosion du rendement après le dixième cycle (84%).

La deuxième méthode développée par le groupe de M. Luo consiste à utiliser des triazènes comme source latente de diazonium. Les auteurs ont réalisé le couplage entre

ces triazènes et des acides boroniques en présence de trifluorure de bore en solution dans l'éther et le catalyseur Pd/PS-NHC dans du dioxane à température ambiante.¹²⁸ Dans ces conditions, les rendements obtenus (66-96%) sont identiques à ceux observés lors de la diazotation de l'aniline. Le recyclage du catalyseur a été effectué sur 8 cycles.

I.2.A.2 De type polysaccharidique

Le groupe de M. Gholinejad a aussi utilisé son catalyseur de palladium supporté sur agarose pour la réaction de Suzuki (Schéma 83).¹¹⁶ Dans cette étude, les rendements sont très bons (80-90%). La recyclabilité du catalyseur n'a pas été étudiée.

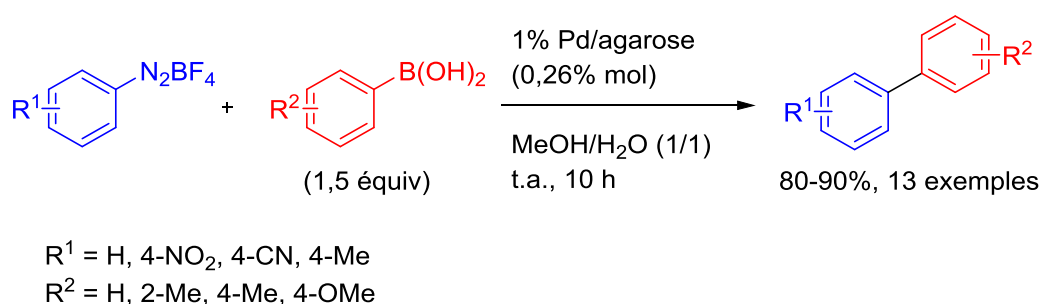


Schéma 83 : Réaction de Suzuki en présence de Pd/agarose.

I.2.B. Réaction de Suzuki utilisant du palladium supporté sur du carbonate de baryum

Le groupe de F.-X. Felpin a décrit le couplage de sels de tétrafluoroborate de diazonium avec des acides boroniques en présence de Pd(0)/BaCO₃ (Schéma 84).¹²⁹ Les auteurs ont obtenu de bons rendements (77-98%) et une bonne chimiosélectivité a pu être observée en présence de sels de diazonium portant des atomes de brome et d'iode. De plus, des électrophiles de couplage portant des groupes électrodonneurs (méthoxy, halogènes) ont pu être utilisés. Malheureusement, le recyclage du catalyseur n'a pu être réalisé car le support se dégrade partiellement en conditions acides. Il est à noter, qu'au cours de cette étude, différents types de supports ont été testés menant à des rendements inférieurs à charges catalytiques en palladium identiques (charbon, BaSO₄, Al₂O₃, CaCO₃).

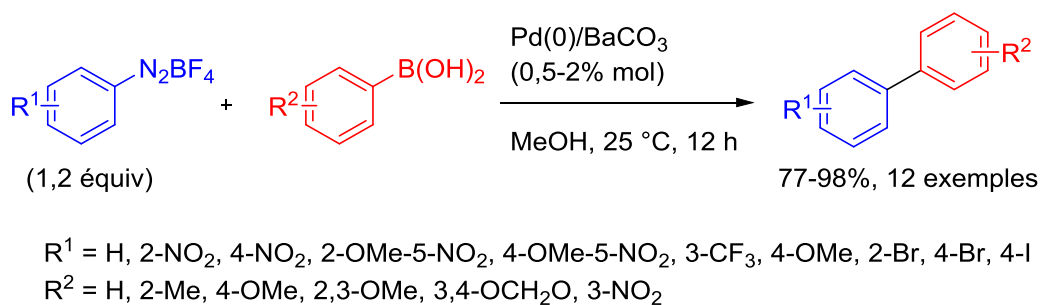


Schéma 84 : Réaction de Suzuki en présence de Pd/BaCO₃.

I.2.C. Réaction de Suzuki utilisant du palladium supporté sur du charbon

I.2.C.1 *Avec des acides boroniques*

Le premier exemple de réaction de Suzuki en présence de Pd/C a été décrit par le groupe de F.-X. Felpin (Schéma 85).^{48b} Dans cette étude, les auteurs ont utilisé une source commerciale de Pd(0)/C menant à de bons rendements (61-92%) sans être affectés par la nature électronique des substituents portés par les cycles aromatiques.

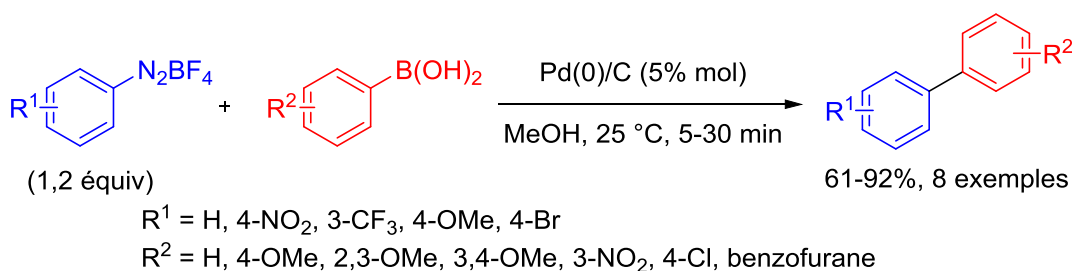


Schéma 85 : Réaction de Suzuki en présence de Pd/C par F.-X. Felpin et al.

Une deuxième étude a été réalisée par le même groupe de recherche en considérant la nature du catalyseur afin de mener une analyse structure-activité.¹³⁰ Les 4 catalyseurs précédemment utilisés pour la réaction de Heck-Matsuda (Chapitre 4, § I.1.C.) ont été testés pour la réaction de Suzuki et le catalyseur de type Pd(0)/C_{uniform} s'est avéré être le meilleur candidat pour le couplage (Schéma 86). Lors de l'optimisation de la réaction, un essai a été effectué en présence d'acétate de palladium et a mené au produit de couplage avec un rendement plus faible que lorsque le catalyseur hétérogène est utilisé dans les mêmes conditions opératoires (85 vs. 94%). Avec cette nouvelle méthode, F.-X. Felpin *et al.* ont obtenus de bons rendements (62-97%).

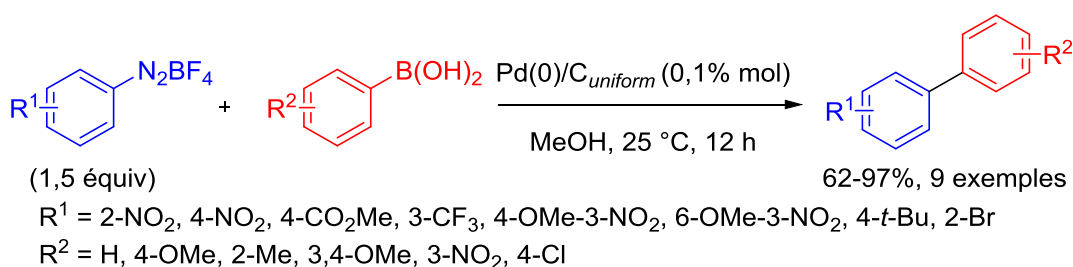


Schéma 86 : Etude structure/activité de différents Pd/C pour la réaction de Suzuki.

La recyclabilité du catalyseur a été étudiée en présence de 4-méthoxycarbonylbenzène tétrafluoroborate de diazonium et d'acide 3-nitrobenzèneboronique en présence de Pd(0)/C_{uniform} (0,9% mol). Le rendement est respectivement passé de 82 à 35% entre le premier et le deuxième cycle. Lors d'une troisième utilisation, il a encore chuté jusqu'à 16%. Cette forte désactivation n'a pas été attribuée à une lixiviation potentielle du palladium puisque seuls 3% de l'espèce catalytique initialement introduite a été retrouvée en solution après le premier cycle. En revanche, des images obtenues par MET ont montré la formation d'agglomérats de nanoparticules de palladium avec une distribution moyenne du diamètre des particules passant de 20 à 120 nm provoquant alors la diminution de la surface spécifique des nanoparticules conduisant à la désactivation de l'espèce catalytique.

I.2.C.2 Avec des sels de trifluoroborate de potassium

J. M. Hanna *et coll.* ont décrit une réaction de Suzuki non pas en présence d'acides boroniques, mais en présence de sels de trifluoroborate de potassium comme électrophiles de couplage (Schéma 87).¹³¹ Avec ces espèces, les auteurs ont dû pousser les conditions réactionnelles un peu plus car 5% molaire de palladium ont été utilisés au reflux du MeOH. Les rendements menant aux produits de couplage sont généralement bons (18-96%, 79% en moyenne) et une bonne chimiosélectivité a été observée.

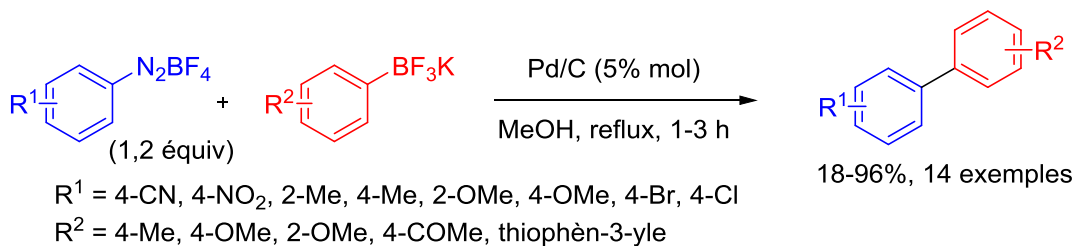


Schéma 87 : Réaction de Suzuki en présence de sels de trifluoroborate de potassium et de Pd/C.

I.2.C.3 Avec des esters boroniques

Le groupe de E. Gras a réalisé le couplage de Suzuki avec des sels de tétrafluoroborate de diazonium en présence d'esters boroniques.¹³² Dans cette étude, les auteurs ont utilisé une classe particulière d'esters boroniques, des dioxazaborocanes. Ces composés aromatiques sont préparés à partir du bromoarène correspondant en présence de *n*-butyllithium, d'*iso*-propoxyde de bore, de chlorure d'ammonium et de diéthanolamine (Schéma 88).

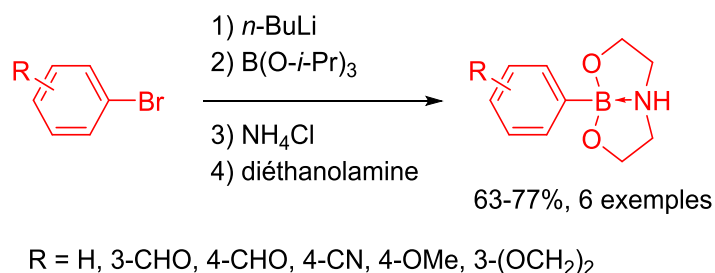


Schéma 88 : Synthèse de différents dioxazaborocanes par E. Gras et al.

Le couplage de Suzuki a été effectué en présence de Pd/C dans du MeOH (Schéma 89) et a fourni des rendements aléatoires en fonctions des différents partenaires de couplage (10-96%, 68% en moyenne).

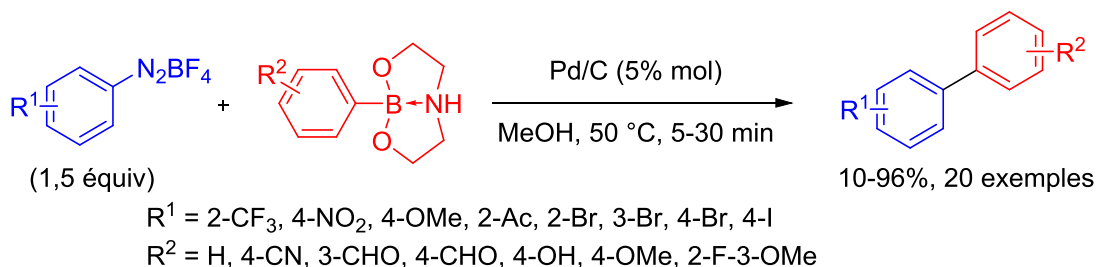


Schéma 89 : Réaction de Suzuki en présence de dioxazaborocanes et de Pd/C.

II. Utilisation de catalyseurs multifonctionnels hétérogènes

II.1. Définitions

Parmi les principes énoncés par P. Anastas,⁸⁴ les concepts d'économie d'atomes et d'efficacité des réactions sont devenus des points importants sur lesquels les chimistes ont beaucoup travaillé ces dernières années. Ainsi, de nombreuses méthodologies pour lesquelles plusieurs réactions intramoléculaires ont lieu les unes après les autres dans le même réacteur sans purification ont été mises au point. Ces réactions dites tandem,

cascade ou bien domino sont très avantageuses d'un point de vue industriel puisqu'elles permettent de diminuer les coûts de production en s'affranchissant de certaines étapes de purification et en limitant les quantités de solvant utilisées. En catalyse, il est courant d'utiliser un ou plusieurs catalyseurs pouvant réaliser ce type de transformations.¹³³ Les réactions requérant un seul catalyseur procèdent la plupart du temps avec des mécanismes réactionnels similaires alors que l'emploi d'un catalyseur possédant plusieurs sites actifs suggère des mécanismes réactionnels différents. Cette seconde option paraît être très avantageuse car elle permet d'effectuer des transformations complètement différentes mais des problèmes de sélectivité peuvent apparaître pour des applications en synthèse organique.

La plupart de ces réactions en cascade sont réalisées avec des catalyseurs homogènes réduisant de fait leur attractivité. En effet, leur recyclabilité est rendue impossible ce qui, à grande échelle, pose de sérieux problèmes en matière de coût de production et leur utilisation en synthèse de produits à visée thérapeutique est limitée afin d'éviter toute contamination par le ou les catalyseurs. Néanmoins, quelques procédures faisant intervenir des sels de diazonium dans au moins une étape ont fait état de catalyseurs multitâches soit purement hétérogène, soit avec une approche homogène/hétérogène.

Catalyseur multitâche purement hétérogène

Dans ce cas, un ou plusieurs catalyseurs sont soit déposés, soit greffés à la surface d'un matériau. D'un point de vue expérimental, cela engendre plusieurs conséquences bénéfiques à la réaction : 1) il est possible de récupérer le catalyseur afin d'éviter toute contamination croisée du produit de réaction, 2) dans le meilleur des cas, le catalyseur hétérogène pourra être réutilisé avec de bons rendements et 3) dans certains exemples, le support peut stabiliser un catalyseur déposé à sa surface et ainsi éviter l'utilisation de ligands parfois onéreux en le rendant insensible à l'air. Cependant, en présence d'un catalyseur hétérogène, les cinétiques réactionnelles sont généralement moins rapides et l'accessibilité au(x) catalyseur(s) est plus compliquée.

Catalyseur multitâche homogène/hétérogène

Certaines transformations réalisées avec un catalyseur purement hétérogène conduisent à des rendements faibles alors que ces mêmes réactions opèrent avec de bons rendements avec un catalyseur homogène. Afin de pallier ce manque de réactivité dû à

l'hétérogénéisation d'un catalyseur, il est possible de mettre en solution le catalyseur homogène en présence de support. Dans certains cas, le catalyseur peut se déposer sur le support lorsqu'il devient inactif et cela permet alors de le récupérer en fin de manipulation afin d'éviter toute contamination. Néanmoins, le recyclage du catalyseur est souvent impossible dans ces conditions.

II.2. Utilisation de catalyseurs multifonctionnels hétérogènes pour la réaction de Heck-Matsuda

II.2.A. Selon une approche purement hétérogène

II.2.A.1 *Palladium supporté sur du carbonate de calcium*

Le groupe de J.-P. Genêt a décrit la première utilisation de Pd/CaCO₃ permettant la formation d'une liaison carbone-carbone suivie de la réduction *in situ* de la double liaison sous atmosphère d'hydrogène (Schéma 90).⁶⁶ Cette transformation réalisée à partir de sels de tétrafluoroborate de diazonium a permis d'accéder à des réactifs de type Wadworth-Emmons originaux avec de très bons rendements. La nature électronique du groupement R¹ n'affecte pas la réaction.

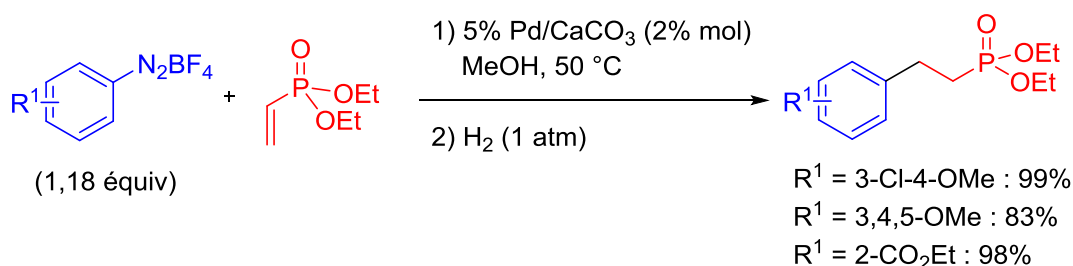


Schéma 90 : Préparation de réactifs de types Wadworth-Emmons via une séquence Heck-Matsuda/hydrogénation.

Etonnamment, bien que plusieurs méthodologies utilisant du Pd/C aient été rapportées pour le couplage de Heck-Matsuda, aucun exemple n'a été décrit de manière à utiliser ce catalyseur pour des réactions tandem selon une approche purement hétérogène.

II.2.B. Selon une approche homogène-hétérogène

Le principe de ce type de transformations est d'utiliser une source de palladium homogène, qui dans les conditions du couplage puisse se déposer sur un support. Ainsi,

on forme *in situ* une espèce Pd/support qui peut être utilisée pour une deuxième transformation.

II.2.B.1 Utilisation de Pd₂dba₃ et de charbon

Ce système catalytique a été décrit pour la synthèse du Prosulfuron.⁸³ Cette étude a déjà été discutée au cours du Chapitre 2 (§ II.4.B., Schéma 52).

II.2.B.2 Utilisation de Pd(OAc)₂ et de charbon

Application à la synthèse d'oxindoles

Une stratégie de type Heck-Réduction-Cyclisation (HRC) a été envisagée par le groupe de F.-X. Felpin pour la synthèse d'oxindoles (Schéma 91).¹³⁴ Le couplage de Heck-Matsuda a été réalisé à partir du sel de 4-méthoxycarbonylbenzène tétrafluoroborate de diazonium et d'un acrylate de méthyle substitué sur la position en *alpha* du carbonyle par un aromatique portant un groupement nitro en présence d'acétate de palladium et d'un support dans du méthanol. De nombreux supports ont été testés (PANI, CeO₂, MgO, zéolite, graphite, nanotubes de carbone) et il est apparu que le charbon était le meilleur support pour cette séquence réactionnelle car lors du couplage, des nanoparticules de palladium se forment à la surface du charbon permettant à l'étape de réduction d'être très efficace. De plus, la quasi-totalité du métal est retenue sur le charbon autorisant une séparation entre le brut réactionnel et le catalyseur plus aisée. L'intermédiaire ainsi formé cyclise spontanément en milieu acide pour conduire à l'oxindole final.

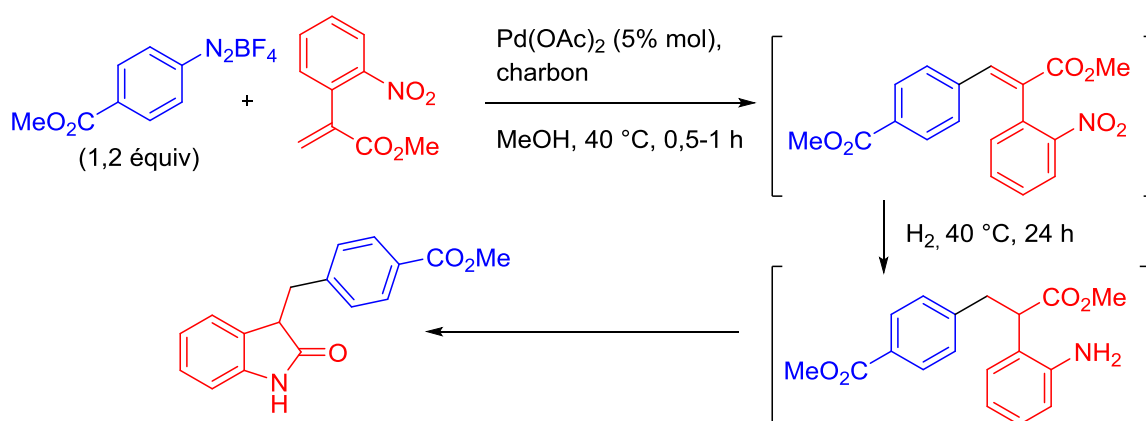


Schéma 91 : Détermination du meilleur système catalytique pour la stratégie HRC.

Les auteurs ont décrit le système catalytique Pd(OAc)₂-charbon pour la synthèse d'oxindoles différemment substitués (Schéma 92).¹³⁵ De bons rendements ont été obtenus (61-87%) sans être affectés par la nature électronique des substituants.

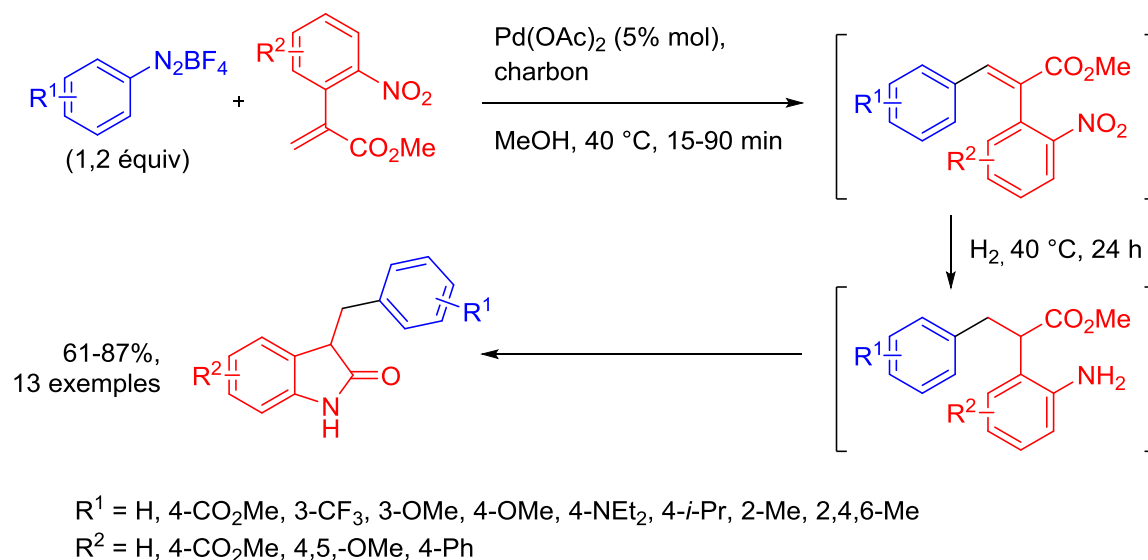


Schéma 92 : Synthèse d'oxindoles selon la stratégie HRC.

En fin de réaction, les nanoparticules Pd/C ont été filtrées et récupérées dans le but d'étudier leur recyclabilité (Schéma 93). Malheureusement, le deuxième cycle a conduit à l'oxindole avec un rendement de 42%. Afin de savoir quelle étape (couplage de Heck-Matsuda ou hydrogénation) était discriminante, les auteurs ont réalisé deux expériences complémentaires. La première consiste à conduire seulement le couplage de Heck-Matsuda en présence de diazonium, d'acrylate, d'acétate de palladium et de charbon. Le premier cycle a permis d'obtenir un excellent rendement de 98%. Lors de la deuxième utilisation avec le catalyseur Pd/C formé *in situ* au cours du premier cycle, le rendement a chuté à 53%. La deuxième expérience qui a été conduite consistait à réaliser seulement l'étape d'hydrogénation en présence du produit de couplage déjà formé, d'acétate de palladium et de charbon sous atmosphère d'hydrogène. Pour le premier cycle, le rendement de l'hydrogénation est de 75%. Ensuite, la même réaction a été réalisée avec le catalyseur Pd/C formé lors du premier cycle d'hydrogénation. Dans ce cas, les nanoparticules de palladium sont plus actives que l'acétate de palladium seul pour l'hydrogénation. Deux conclusions peuvent être tirées de ces expériences : 1) si le recyclage du catalyseur pour la stratégie HRC est compliqué, c'est que les nanoparticules de palladium ne sont pas très actives vis-à-vis de la réaction de Heck-Matsuda et 2) des

nanoparticules de palladium sont essentielles pour avoir un meilleur rendement lors de l'étape d'hydrogénation.

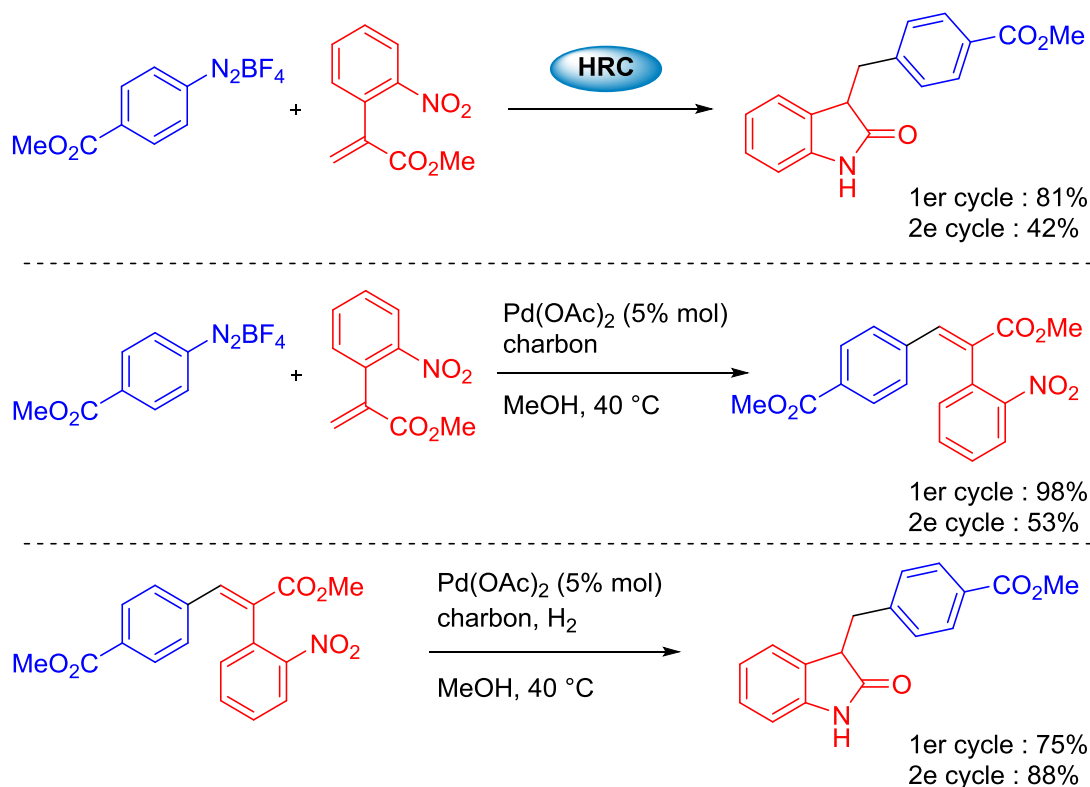


Schéma 93 : Détermination de l'étape discriminante pour la stratégie HRC lors du recyclage du catalyseur.

Application à la synthèse de 2-quinolones

La stratégie HRC a été appliquée à la synthèse de 2-quinolones par F.-X. Felpin *et al.* selon deux stratégies différentes.¹³⁶

1) L'acrylate a été décoré par un groupement de type benzylique en position *alpha* du carbonyle. Des sels de tétrafluoroborate de diazonium de natures électroniques différentes ont été utilisés. Les conditions opératoires pour cette étude sont les mêmes que celles mises en place pour la stratégie HRC appliquée à la synthèse d'oxindoles (Schéma 94).

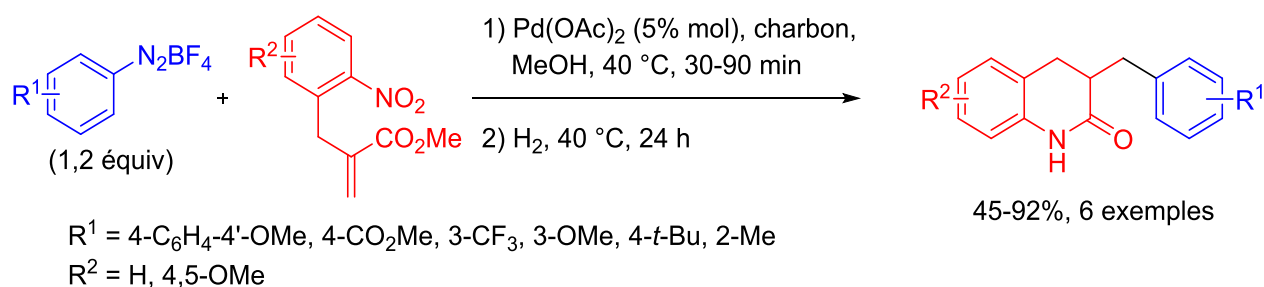


Schéma 94 : Synthèse de 2-quinolones substituées par un groupement benzylique en position 3 selon la stratégie HRC.

La recyclabilité du catalyseur pour cette transformation a été étudiée et un rendement inférieur à 10% a été obtenu.

2) La deuxième stratégie consiste à employer des sels de 2-nitrobenzène-tétrafluoroborate de diazonium. Cela permet de diversifier le substituant en position 2 de la quinolone (Schéma 95). Dans cette étude, les auteurs ont travaillé dans du dioxane afin d'éviter la décomposition du diazonium. En effet, le couplage de Heck-Matsuda sur un acrylate encombré est lent ce qui conduit à une réaction de dédiazotation. Le charbon est ajouté au milieu réactionnel dans un deuxième temps pour réaliser l'hydrogénation.

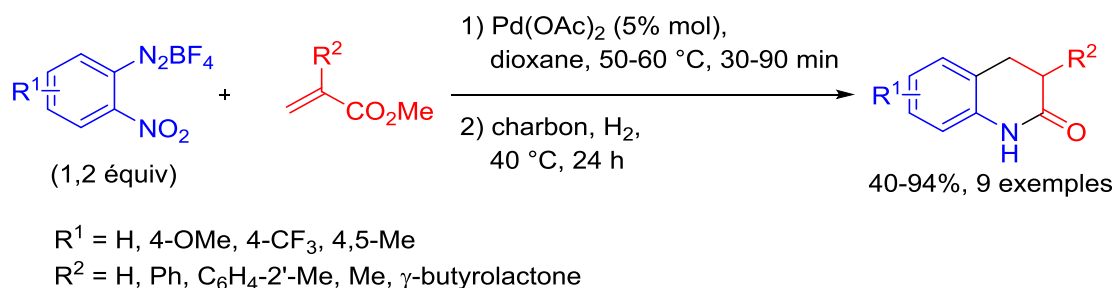


Schéma 95 : Synthèse de 2-quinolones à partir de sels de 2-nitrobenzène-tétrafluoroborate de diazonium selon la stratégie HRC.

Cette dernière stratégie a pu être testée avec les conditions de catalyse coopérative discutées au Chapitre 2 ce qui a conduit à la 2-quinolone finale avec un rendement de 80% (Schéma 96).

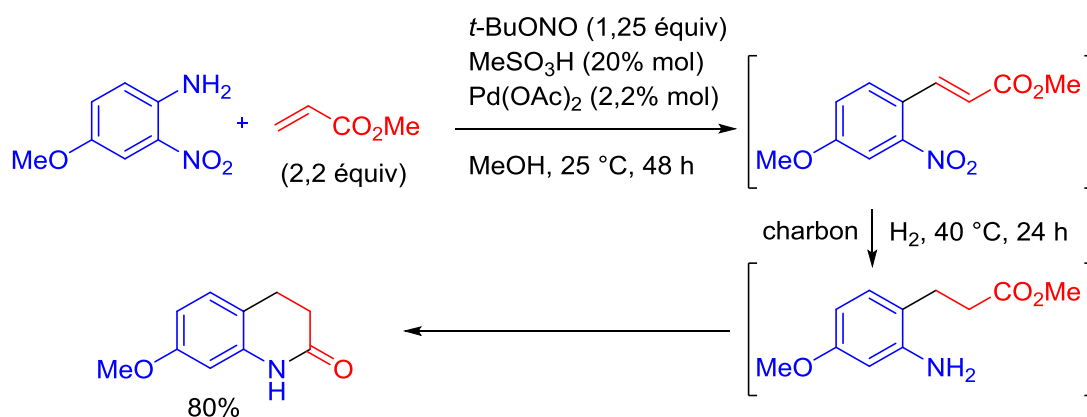


Schéma 96 : Synthèse de 2-quinolone selon la stratégie HRC avec formation *in situ* du sel de diazonium.

Malgré une mauvaise recyclabilité du catalyseur hétérogène formé *in situ* pour des réactions de types HRC, ce dernier a été testé dans d'autres transformations telles que l'hydrogénation d'acrylates et de stilbènes, d'hydrodéhalogénéation et de débenzylation. A ce titre, il a même été possible de réaliser une séquence de type HRC-débenzylation (HRCD) dans le but de fournir une 2-quinolone portant un alcool sur le cycle aromatique (Schéma 97).

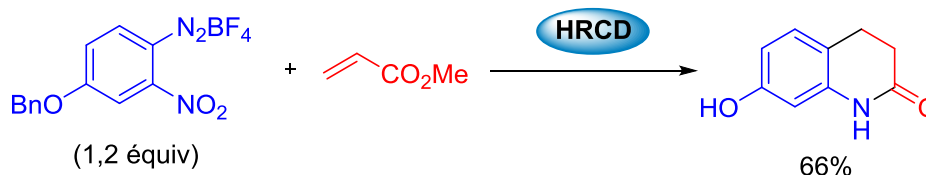


Schéma 97 : Synthèse de 2-quinolones selon la stratégie HRCD.

Le groupe de B. Schmidt a aussi exploité cette stratégie HRC.⁷⁹ Ce travail a déjà été discuté au cours du Chapitre 2 (§ II.4.A., Schéma 50).

Application à la synthèse de 1,2-dihydroisoquinolin-3-ones

La stratégie HRC a été appliquée à la synthèse de 1,2-dihydroisoquinolin-3-one par le groupe de F.-X. Felpin.¹³⁷

Dans cette étude, les auteurs ont réalisé le couplage de Heck-Matsuda en présence de sels de tétrafluoroborate de diazonium, d'acrylates de méthyle substitués en position *alpha* du carbonyle par un aromatique portant un groupement cyano en position *ortho* et d'acétate de palladium (Schéma 98). Du charbon est ajouté par la suite dans le but de réduire la

double liaison et la fonction cyano en ammonium. Du carbonate de potassium est ajouté au milieu réactionnel afin de fournir l'amine primaire et de réaliser la cyclisation.

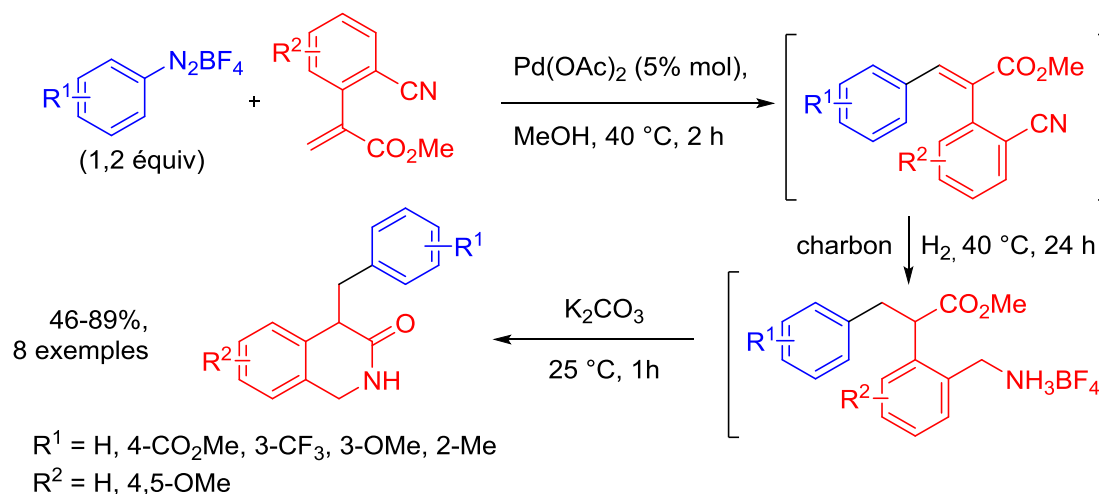


Schéma 98 : Synthèse de 1,2-dihydroisoquinolin-2-ones selon la stratégie HRC.

Seuls 12 ppb de palladium ont été dosés par ICP-MS dans le brut réactionnel après filtration démontrant ainsi la pertinence de cette méthode. Malheureusement, le recyclage du catalyseur n'a pas pu être réalisé sur cette séquence réactionnelle. Cependant, le catalyseur Pd/C a pu être utilisé dans des réactions : 1) de Suzuki entre un sel de diazonium et un acide boronique, 2) d'hydrogénation de triple liaison carbone-carbone en simple liaison et 3) d'hydrogénolyse.

II.3. Utilisation de catalyseurs multifonctionnels hétérogènes pour la réaction de Suzuki

II.3.A. Palladium supporté sur du carbonate de baryum

Le couplage entre un sel de tétrafluoroborate de diazonium et un acide boronique en présence de Pd(0)/BaCO₃ réalisé par le groupe de F.-X. Felpin a été discuté au § I.2.B.¹²⁹ Les exemples décrits ci-dessous concernent des enchaînements réactionnels dont une étape au moins fait intervenir le couplage de Suzuki précédemment décrit.

II.3.A.1 *Application à la synthèse d'un terphényle*

Pour cet exemple, les auteurs ont exploité la très bonne chimiosélectivité de la réaction. Après avoir réalisé le couplage de Suzuki en présence du sel de 4-iodobenzène-tétrafluoroborate de diazonium, un deuxième acide boronique est ajouté au

milieu réactionnel en présence de base afin de mener au terphényle asymétrique correspondant, la source de palladium servant ainsi pour les deux couplages palladiés (Schéma 99). Un rendement global de 92% sur deux étapes a été obtenu.

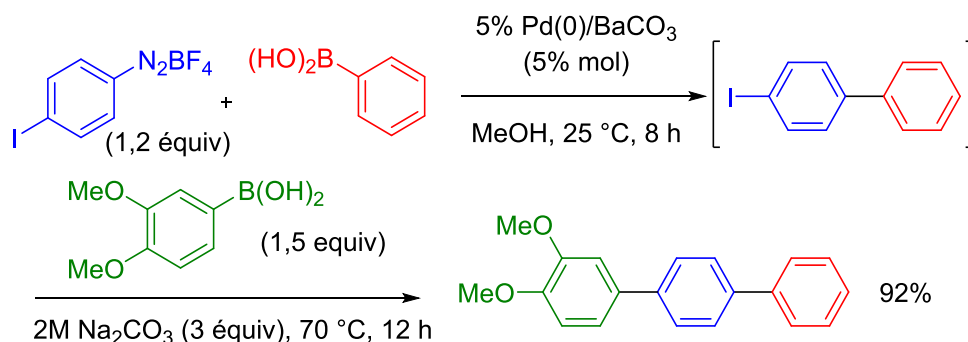


Schéma 99 : Synthèse de terphényle selon deux réactions de Suzuki utilisant du Pd/BaCO₃.

II.3.A.2 Application à la synthèse du bifénazate

Le bifénazate est un acaricide puissant notamment contre les mites rouges d'Europe mais inoffensif vis-à-vis de leurs prédateurs et d'autres arthropodes.¹³⁸ Le groupe de F.-X. Felpin a réalisé la synthèse de cet insecticide en présence de Pd(0)/BaCO₃ utilisé comme catalyseur multitâche (Schéma 100). Ce dernier a permis de réaliser d'une part le couplage de Suzuki entre un sel de tétrafluoroborate de diazonium et un acide boronique et d'autre part de réduire le groupement nitro sous atmosphère d'hydrogène en amine. L'aniline ainsi générée a ensuite pu conduire au bifénazate avec trois étapes de synthèse supplémentaires. Le rendement global sur cinq étapes est de 23%.

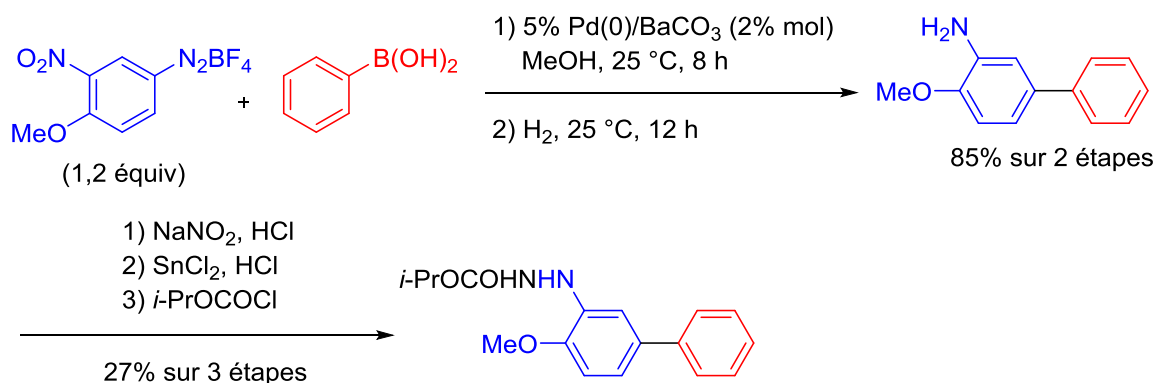


Schéma 100 : Synthèse du bifénazate selon une séquence de type couplage de Suzuki/réduction.

II.3.B. Palladium supporté sur du charbon

Le couplage entre un sel de tétrafluoroborate de diazonium et un acide boronique en présence de Pd(0)/C réalisé par le groupe de F.-X. Felpin a été discuté au § I.2.C.^{48b} Les exemples décrits ci-dessous concernent des enchaînements réactionnels dont une étape au moins fait intervenir le couplage de Suzuki précédemment décrit.

Au cours de cette nouvelle étude, la très bonne chimiosélectivité de la réaction de Suzuki en présence de sels de diazonium portant des atomes d'halogène a été exploitée. En effet, après le premier couplage, un deuxième acide boronique a pu être ajouté au milieu réactionnel dans le but de synthétiser des composés terphényles asymétriques (Schéma 101). Cette stratégie s'est avérée très efficace puisque de bons rendements (65-78%) similaires à ceux obtenus lors d'une séquence en deux étapes après isolation du premier produit de couplage ont été obtenus. Dans ce travail, le recyclage du catalyseur n'a pas été discuté.

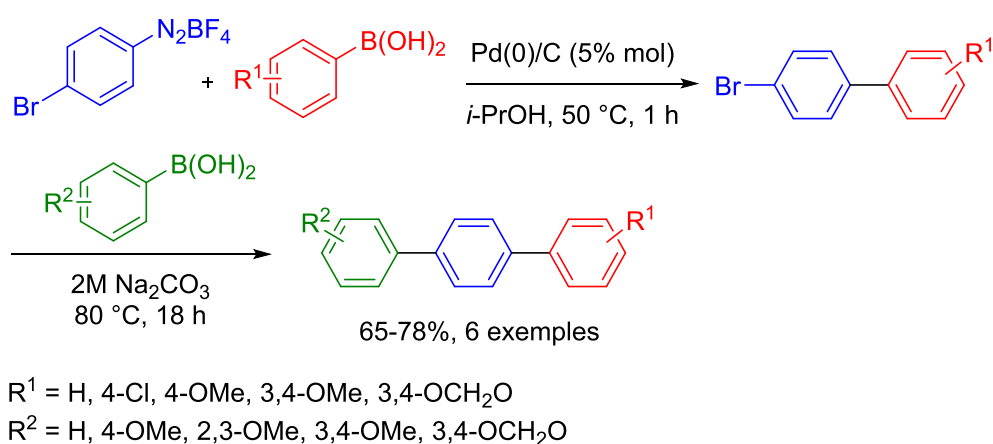


Schéma 101 : Synthèse de terphényles selon deux réactions de Suzuki utilisant du Pd/C.

III. Vers une hétérogénéisation multiple : préparation et utilisation de catalyseurs multifonctionnels

III.1. Contexte de l'étude

Nous venons de voir qu'il existe de nombreuses méthodologies faisant appel à des catalyseurs métalliques hétérogènes pour les réactions de Heck-Matsuda et Suzuki (en présence de sels de diazonium). Au cours des Chapitres 2 et 3, des procédés requérant la formation de sels de diazonium *in situ* ont permis d'en diminuer l'instabilité. L'utilisation

d'un acide hétérogène, conduisant alors à un contre-ion hétérogène pour le sel de diazonium, permettrait de s'affranchir de la manipulation d'un acide homogène qui peut être corrosif et difficile à traiter en fin de réaction notamment à l'échelle industrielle. C'est dans ce but que le groupe de recherche de A. Zarei a développé la préparation, à partir de silice et d'acide chlorosulfonique, d'une silice fonctionnalisée pour ensuite préparer des sels de diazonium hétérogènes. Les propriétés de ces derniers en synthèse ont été évaluées pour les réactions de Heck¹³⁹ et de Suzuki.¹⁴⁰ Dans leurs études, les auteurs ont travaillé sans ligand et sans base et ont décrit le palladium réduit au cours des réactions comme étant déposé au fur et à mesure sur la silice. Cet argument n'a pas été vérifié expérimentalement mais nous a permis d'envisager la préparation d'un catalyseur multifonctionnel dans le but de l'utiliser en catalyse organométallique. En effet, pour des réactions de couplage réalisées avec des sels de diazonium, il serait possible : 1) d'utiliser le matériau comme source d'acide pour la préparation du diazonium, 2) de s'en servir comme contre-ion du diazonium et 3) d'utiliser les propriétés de catalyseur du métal pour la création de liaisons carbone-carbone. Le matériau ainsi préparé posséderait deux sites actifs et pourrait être trifonctionnel (Schéma 102).

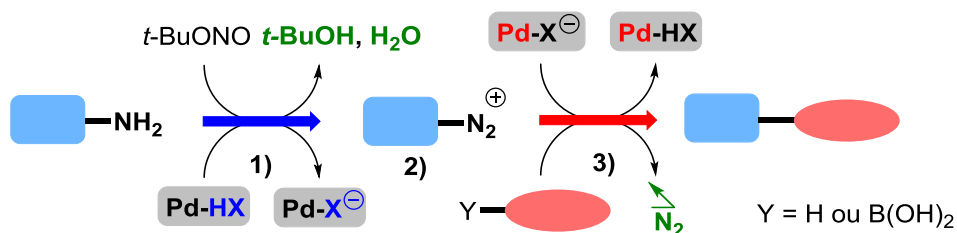


Schéma 102 : Stratégie envisagée pour l'utilisation d'un catalyseur trifonctionnel.

III.2. Choix du support

La première étape de ce travail a consisté à déterminer si une source d'acide hétérogène pouvait être compatible avec la formation *in situ* du diazonium.¹⁴¹ Pour cela, nous nous sommes orientés vers différentes silices acides fonctionnalisées commerciales. Le choix de ces matériaux a été fait en se basant sur les précédents résultats décrits par A. Zarei et sur la facilité à se procurer ce type d'acides. Deux silices fonctionnalisées par des acides carboxyliques et deux autres par des acides sulfoniques ont été étudiées pour leur capacité à agir comme donneurs de proton et comme contre-ions lors du couplage de Heck-Matsuda en présence de 4-bromoaniline **1c**, d'acrylate de méthyle et d'acétate de palladium dans du MeOH (Schéma 103).

Les silices portant des acides carboxyliques n'ont pas permis d'obtenir le produit de couplage **3c** alors que les silices fonctionnalisées par des acides sulfoniques ont montré des activités très encourageantes. Ces résultats démontrent l'importance de la nature du contre-ion dans sa capacité à venir stabiliser le diazonium. Cette observation avait déjà été réalisée pour la stratégie de catalyse coopérative (Chapitre 2, § III.2.B.). La silice greffée avec une chaîne alkyle a conduit à un rendement moins bon que celle greffée avec un phényle. Lorsque des acides sulfoniques homogènes ont été précédemment utilisés, cette observation n'a pas été relevée.⁸⁶ Cela suggère que la structure aromatique, dans le cas des acides hétérogènes, permettrait aux chaînes de s'orienter préférentiellement selon des phénomènes d'empilement π autorisant une meilleure disponibilité des fonctions acides sulfoniques. Les raisons de cette chute du rendement pour la silice portant la chaîne alkyle restent cependant peu claires. La structure portant un phényle et menant au meilleur rendement sera nommée SiTsSO₃H par la suite.

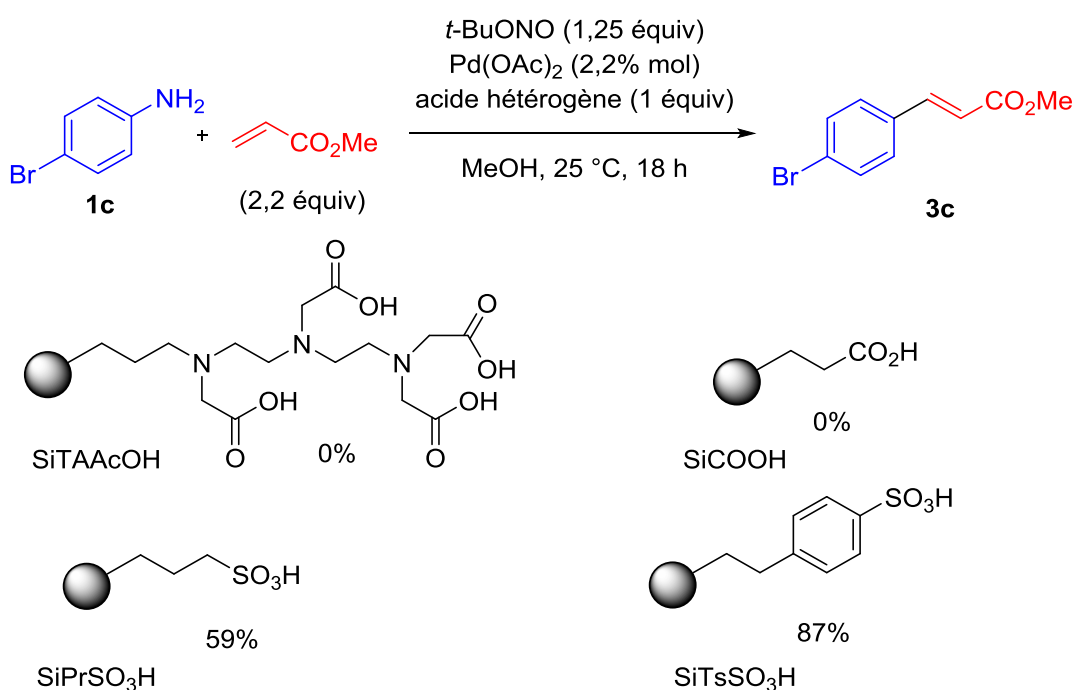


Schéma 103 : Détermination du meilleur acide hétérogène pour la formation du sel de diazonium.

III.3. Dépôt des nanoparticules de palladium sur le support pour la préparation du matériau trifonctionnel

Après avoir identifié l'acide SiTsSO₃H comme étant l'acide de choix pour la formation et la stabilisation du sel de diazonium, nous avons envisagé le dépôt de nanoparticules de palladium à la surface du support. Récemment, notre groupe a décrit l'adsorption de nanoparticules de palladium à la surface de charbon.¹⁴² Bien que la croissance de nanoparticules de palladium soit liée aux conditions expérimentales (température, concentration, pression...) et aux réactifs utilisés (source de palladium, solvant, réducteur, additif...), l'influence de la SiTsSO₃H est difficilement prévisible. Malgré cela, nous avons commencé notre étude en appliquant à l'acide SiTsSO₃H les conditions précédemment décrites pour la formation de nanoparticules de Pd/C.

Lorsqu'un catalyseur possédant plusieurs sites actifs est utilisé, il est nécessaire de déterminer par avance la charge et/ou le greffage de chacun des deux sites sur le support car cela conditionne les quantités de réactifs à utiliser. D'après les différentes études menées au sein de notre groupe pour la réaction de Heck-Matsuda, nous avons anticipé que la quantité d'acide serait comprise entre 30 et 100% molaire et celle en palladium ne devrait pas excéder 5% molaire. La silice SiTsSO₃H étant commerciale, le taux d'acide à sa surface est invariable. Pour ce matériau, il est de 0,64 mmol d'acide par gramme ce qui nous oblige à adapter la quantité de palladium en fonction des prérequis énoncés ci-dessus. Cela nous a conduits à préparer deux catalyseurs : le premier est chargé à 0,25% massique et le second à 0,5% massique. Par la suite, lorsque la SiTsSO₃H possèdera des nanoparticules de palladium à sa surface, elle sera nommée Pd-SO₃H/SiO₂. Pour la suite de ce travail, la charge massique en palladium précèdera cette dénomination alors que la charge molaire la suivra.

La préparation des catalyseurs que nous avons envisagée était basée sur la préparation des nanoparticules Pd/C et suit un protocole expérimental très simple (Schéma 104). La SiTsSO₃H (1 g) est mise sous atmosphère d'hydrogène dans du MeOH pendant 5 minutes. Ensuite, de l'acétate de palladium (5,3 mg pour le catalyseur à 0,25% massique et 10,6 mg pour celui à 0,5% massique) est ajouté à la solution. Le mélange réactionnel est agité pendant 14 heures sous atmosphère d'hydrogène. La solution est ensuite filtrée et une poudre grise est récupérée. Le filtrat de la solution a été analysé par ICP-MS afin d'observer si tout le palladium était bien adsorbé sur le support. Des quantités très faibles

de palladium ont été retrouvées (60-80 ppb) permettant de considérer que tout le métal a bien été déposé sur la silice SiTsSO₃H.

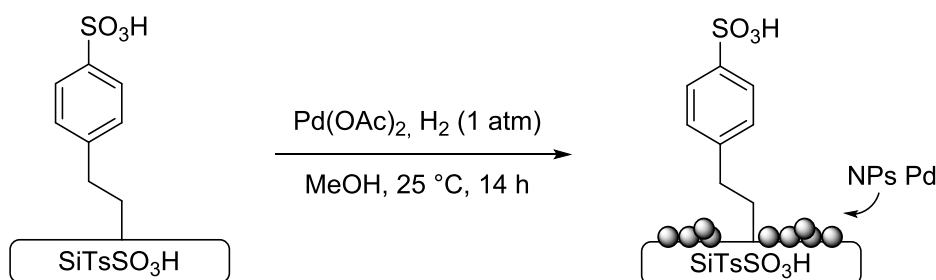


Schéma 104 : Méthode de préparation de catalyseurs multifonctionnels Pd-SO₃H/SiO₂.

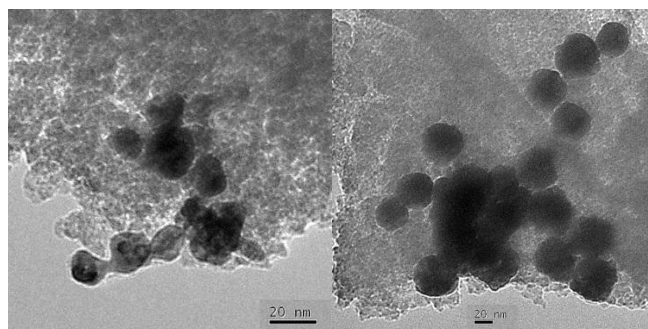
III.4. Analyses structurales des catalyseurs multifonctionnels

III.4.A. Analyse BET du support acide

Cette analyse consiste à déterminer la surface spécifique, le volume moyen des pores ainsi que le diamètre moyen de ces derniers pour un matériau par adsorption d'un gaz inerte. Dans notre cas, ces analyses ont été conduites par adsorption/désorption d'azote à basse température (77 K). La silice acide possède une surface spécifique relativement élevée de l'ordre de 500 m².g⁻¹, un volume de pore de l'ordre de 0,8 mL.g⁻¹ et un diamètre de 60 nm.

III.4.B. Analyse par microscopie électronique à transmission (MET) pour les catalyseurs Pd-SO₃H/SiO₂

Les catalyseurs 0,25% Pd-SO₃H/SiO₂ et 0,5% Pd-SO₃H/SiO₂ ont été étudiés par MET et des nanoparticules de palladium sphériques avec une bonne dispersion à la surface du matériau ont été observées (Figure 11). Quant à la dispersion en taille, en fonction du catalyseur considéré, cette dernière est différente. En effet, on observe des nanoparticules allant de 10 à 16 nanomètres pour 0,25% Pd-SO₃H/SiO₂ et de 37 à 45 nanomètres pour 0,5% Pd-SO₃H/SiO₂. Cette observation suggère que la concentration de la solution influence grandement la formation des nanoparticules. La concentration la plus faible conduit aux nanoparticules de palladium de plus petite taille.

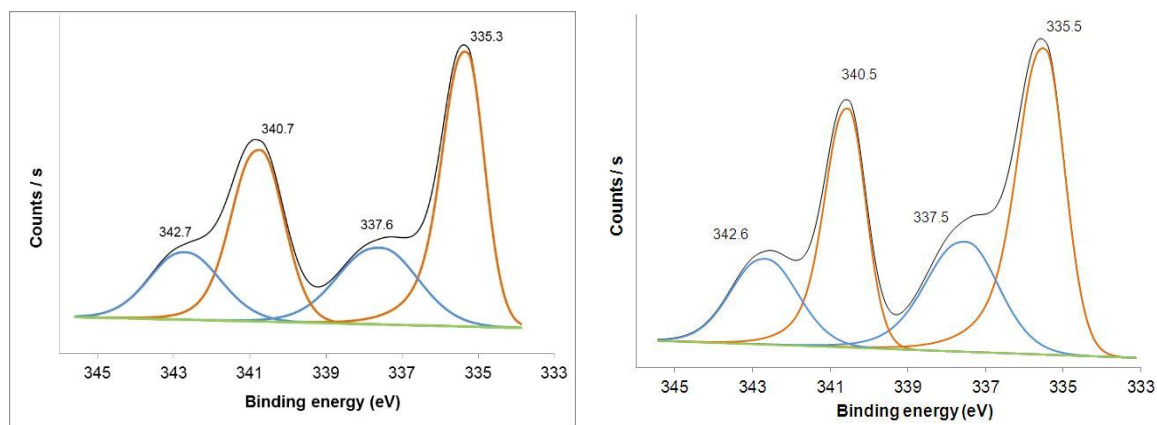


Reprinted with permission from reference [140], copyright 2015 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co.

Figure 11 : Clichés MET des catalyseurs 0,25% Pd-SO₃H/SiO₂ (à gauche) et 0,5% Pd-SO₃H/SiO₂ (à droite).

III.4.C. Analyse par spectroscopie photoélectronique X (XPS) pour les catalyseurs Pd-SO₃H/SiO₂

La spectroscopie photoélectronique X est une technique d'analyse de surface ayant de nombreuses applications en chimie des matériaux. Dans notre étude, elle nous a été utile pour la détermination des degrés d'oxydation des nanoparticules de palladium. En effet, le palladium possède deux pics caractéristiques liés aux orbitales atomiques 3d dus aux nombres quantiques magnétiques ($3d_{3/2}$ et $3d_{5/2}$). Après déconvolution de ces deux pics (Figure 12), il est possible de déterminer le ratio entre les nanoparticules au degré d'oxydation 0 (335,3 et 340,7 eV pour le catalyseur 0,25% Pd-SO₃H/SiO₂ ou 335,5 et 340,5 eV pour le catalyseur 0,5% Pd-SO₃H/SiO₂) et celles au degré d'oxydation +II (337,6 et 342,7 eV pour le catalyseur 0,25% Pd-SO₃H/SiO₂ et 337,5 et 342,6 eV pour le catalyseur 0,5% Pd-SO₃H/SiO₂). Pour chacun des deux catalyseurs, et contrairement à ce qui a été observé en MET, la concentration de la solution n'a pas d'influence sur le ratio Pd(0)/Pd(II). Les catalyseurs multifonctionnels sont composés à 65% de Pd(0) et à 35% de Pd(+II).



Reprinted with permission from reference [140], copyright 2015 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co.

Figure 12 : Spectres XPS de la région de l'orbitale atomique 3d du palladium pour les catalyseurs 0,25% Pd-SO₃H/SiO₂ (à gauche) et 0,5% Pd-SO₃H/SiO₂ (à droite).

IV. Utilisation du catalyseur multitâche pour la réaction de Heck-Matsuda

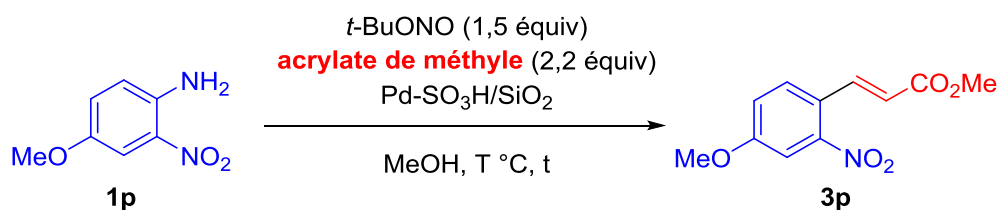
IV.1. Optimisation des conditions opératoires

Les deux catalyseurs précédemment préparés ont été testés comme catalyseurs multitâche pour la réaction de Heck-Matsuda en présence d'acrylate de méthyle (Tableau 10).

Tout d'abord, l'influence de la quantité d'acide et de palladium a été étudiée avec le catalyseur 0,5% Pd-SO₃H/SiO₂. Ce dernier a en premier lieu été utilisé de manière à réaliser la transformation avec 1 équivalent d'acide ; la quantité de palladium (7,4% molaire) étant fixée par la quantité d'acide (Essai 1). La réaction a été conduite pendant 18 heures à 25 °C. Un rendement de 81% a été atteint permettant 1) d'envisager une bonne efficacité du catalyseur pour la réaction de Heck-Matsuda avec formation *in situ* du diazonium et 2) de valider le concept de catalyse trifonctionnelle. Les quantités d'acide et de palladium ont été divisées par 2 ce qui a permis de garder un rendement similaire de 78% (Essai 2). L'augmentation de la température jusqu'à 40 °C n'a pas eu d'influence sur le rendement de la réaction (Essai 3). La diminution du taux d'acide à 40% molaire, engendrant une quantité de l'ordre de 3% molaire en palladium, a démontré une baisse du rendement à 73% (Essai 4). Cependant, en gardant ces conditions, il est possible d'augmenter le rendement jusqu'à 78% en allongeant le temps d'agitation jusqu'à 24 heures (Essai 5). Un temps d'agitation plus long (48 heures) n'a pas d'influence sur le

rendement de la réaction (Essai 6). Par la suite, nous avons voulu garder le taux d'acide constant (40%) tout en diminuant la quantité de palladium. Ces deux quantités étant liées l'une à l'autre, il nous a fallu utiliser le catalyseur 0,25% Pd-SO₃H/SiO₂. En effet, la charge massique en palladium étant divisée par deux, cela permet aussi de divisée la charge molaire en palladium par deux jusqu'à 1,5% molaire. Malheureusement, nous avons observé une forte chute du rendement pour la réaction (Essai 7). Un essai avec une silice non fonctionnalisée mais sur laquelle ont été préalablement déposées des nanoparticules de palladium (0,5% Pd/SiO₂) n'a pas montré d'activité catalytique (Essai 8). En concentrant par deux le milieu réactionnel (0,2 M), il a été possible d'augmenter le rendement jusqu'à 81% (Essai 9). De plus, ces conditions permettent d'utiliser moins de solvant, ce qui d'un point de vue industriel s'avère être plus intéressant. Nous avons alors décidé de garder ces conditions opératoires afin d'évaluer d'autres anilines pour la séquence diazotation/couplage de Heck-Matsuda réalisée avec l'aide d'un catalyseur multifonctionnel.

Tableau 10 : Optimisation des conditions opératoires pour la réaction de Heck-Matsuda.



Essai	Pd-SO ₃ H/SiO ₂ (% mass.)	H ⁺ (% mol)	[Pd] (% mol)	T (°C)	t (h)	Rendement (%)
1	0,5	100	7,4	25	18	81
2	0,5	50	3,7	25	18	78
3	0,5	50	3,7	40	18	76
4	0,5	40	3,0	25	18	73
5	0,5	40	3,0	25	24	78
6	0,5	40	3,0	25	48	78
7	0,25	40	1,5	25	24	23
8	0,5	0	3,0	25	24	0
9 ^a	0,5	40	3,0	25	24	81

^a augmentation de la concentration par 2 (0,2 M).

IV.2. Portée de la réaction

La portée de la réaction a été évaluée avec les conditions issues du Tableau 10 (Essai 9). Les résultats obtenus démontrent une bonne tolérance pour des anilines portant aussi bien des groupements électrodonneurs qu'électroattracteurs (Schéma 105).

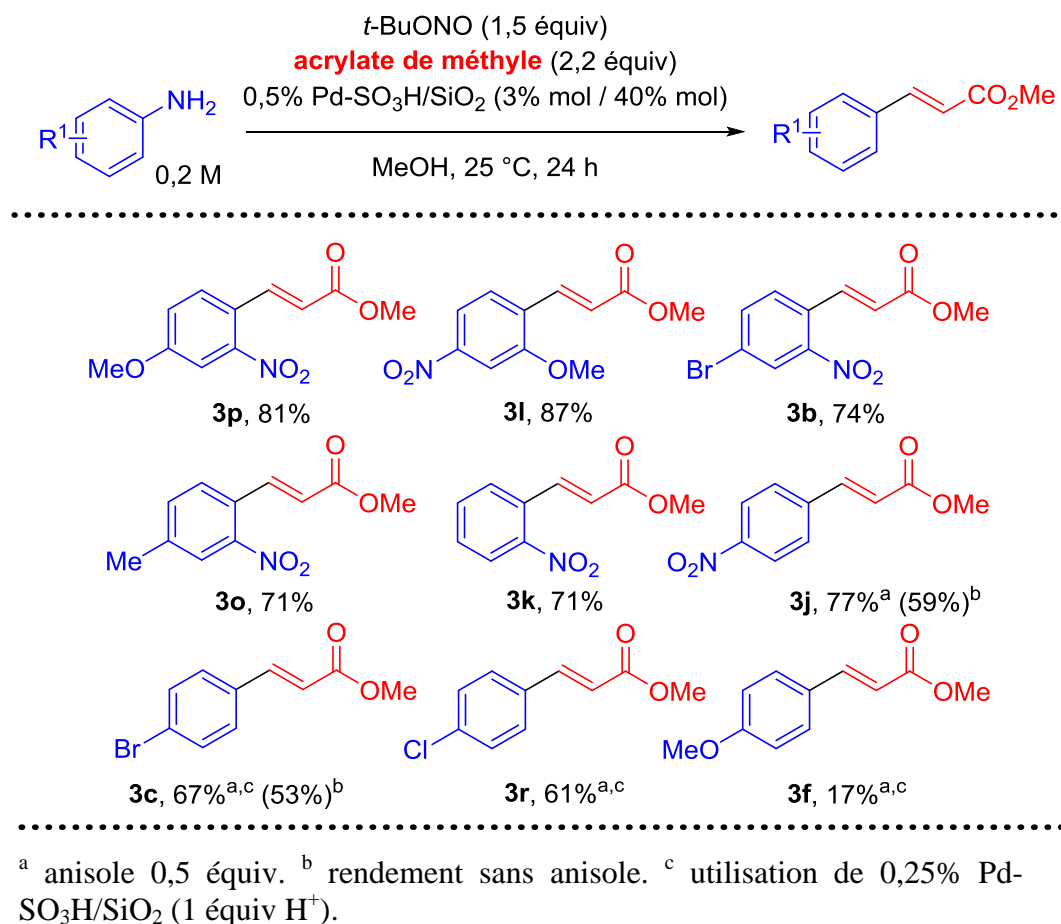


Schéma 105 : Evaluation de différentes anilines pour la réaction de Heck-Matsuda en présence d'un catalyseur trifonctionnel.

Les rendements obtenus s'échelonnent de 17 à 87%. Il est à noter que pour l'aniline **1f**, les conditions sont très défavorables puisqu'un rendement de 17% a été obtenu. De légères modifications ont été apportées pour les anilines *para*-substituées par rapport aux conditions décrites au paragraphe précédent. En effet, il a été observé un effet bénéfique pour le rendement lorsque les anilines portent un groupement coordinant sur leur position *ortho*. Ce phénomène avait déjà été remarqué lors du travail sur la catalyse coopérative (Chapitre 2). Nous avons alors utilisé 0,5 équivalents d'anisole afin de mieux stabiliser les intermédiaires cationiques du cycle catalytique. De plus, pour les anilines très riches en électrons (**1c** et **1r**), nous avons utilisé 1 équivalent d'acide afin d'éviter la formation

de triazène. L'utilisation dans ces deux cas du catalyseur 0,25% Pd-SO₃H/SiO₂ permet de garder une quantité de palladium identique (3,7% molaire). Une bonne chimiosélectivité a pu être observée puisque plusieurs anilines portent des fonctions halogénées sans engendrer de chute des rendements.

V. Utilisation du catalyseur multifonctionnel pour la réaction de Suzuki

Après avoir démontré l'utilité de notre catalyseur trifonctionnel pour la réaction de Heck-Matsuda entre une aniline et l'acrylate de méthyle, nous nous sommes attachés à démontrer qu'un tel procédé pouvait aussi être appliqué à la réaction de Suzuki.

V.1. Optimisation des conditions opératoires

Cette étude a été menée en présence de l'aniline **1p** et de l'acide 4-méthoxyphénylboronique (Tableau 11). Tout d'abord, nous avons souhaité savoir si le procédé avait des chances de réussite en utilisant des conditions opératoires très favorable en présence d'1 équivalent d'acide et 7,4% molaire de palladium (Essai 1). Un rendement très encourageant de 74% a été obtenu. En diminuant la quantité de palladium par deux, le rendement n'a pas été affecté (Essai 2). Une hausse significative de la température n'a aussi eu aucune influence sur l'évolution du rendement (Essai 3). En revanche, l'utilisation d'anisole comme additif a permis d'augmenter légèrement le rendement de la réaction jusqu'à 82% (Essai 4). Quelques années auparavant, notre groupe avait décrit une réaction de Suzuki sans acide en présence d'acétate de palladium avec de bons rendements.²³ Nous avons alors utilisé une silice sur laquelle nous avons déposé des nanoparticules de palladium (0,25% Pd/SiO₂) et de façon intéressante, un rendement correct de 56% a été obtenu (Essai 5). A partir de ce résultat, nous avons alors ajusté la quantité d'acide à 50% molaire (Essai 6). Dans ces conditions, un excellent rendement de 82% a été obtenu permettant de retrouver un rendement identique lorsque 1 équivalent d'acide est utilisé. Nous avons alors décidé de garder ces conditions opératoires afin d'étendre la séquence diazotation/couplage de Suzuki réalisée par un catalyseur multifonctionnel à d'autres anilines.

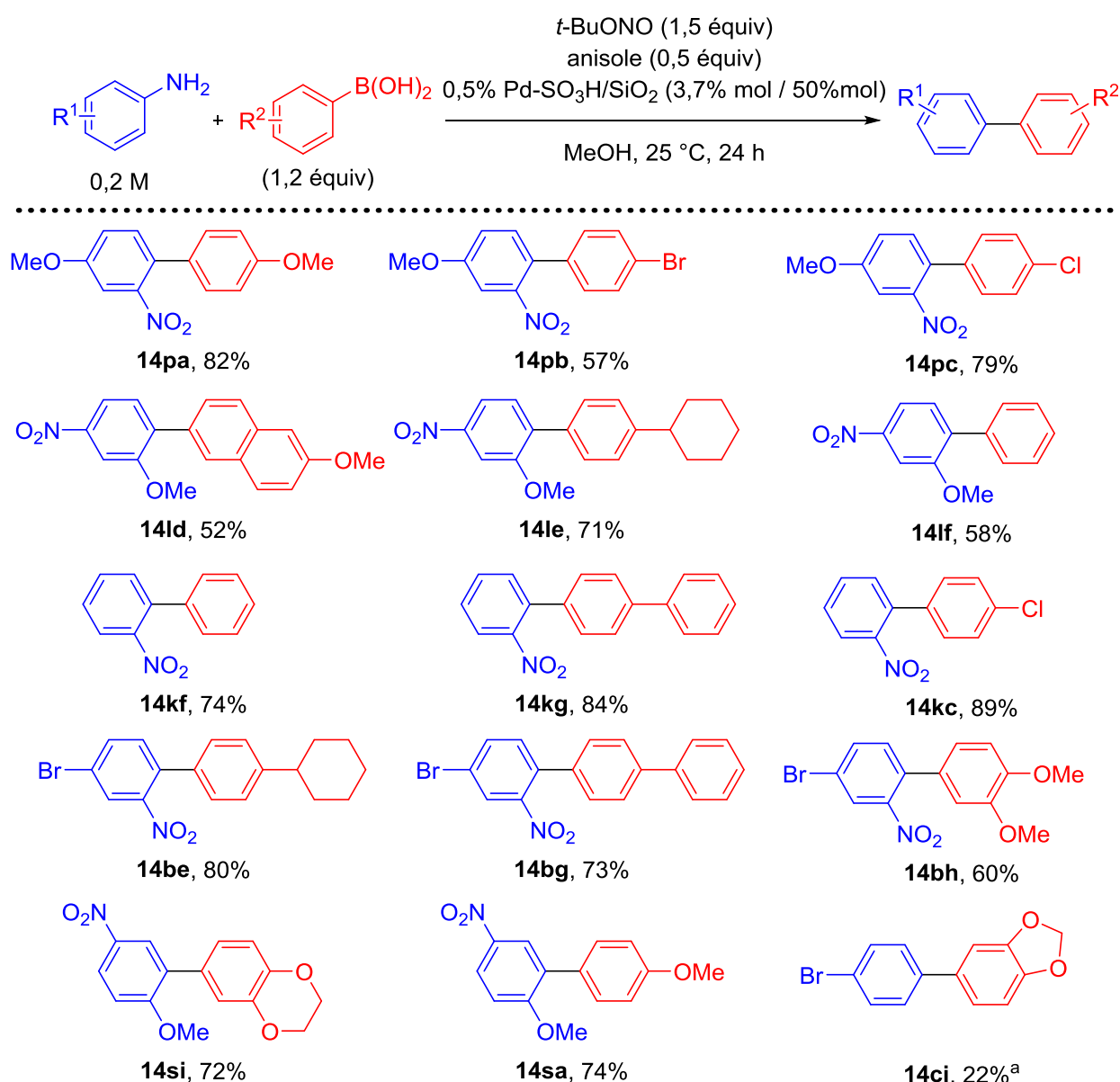
Tableau 11 : Optimisation des conditions opératoires pour la réaction de Suzuki.

Essai	Pd-SO ₃ H/SiO ₂ (% mass.)	H ⁺ (% mol)	[Pd] (% mol)	Température (°C)	Rendement (%)
1	0,25	100	7,4	25	74
2	0,25	100	3,7	25	77
3	0,25	100	3,7	50	76
4 ^a	0,25	100	3,7	25	82
5 ^a	0,25	0	3,7	25	56
6 ^a	0,5	50	3,7	25	82

^a anisole (50% mol).

V.2. Portée de la réaction

La portée de la réaction a été évaluée avec les conditions de l'essai 6 du Tableau 11. Les résultats obtenus démontrent une bonne tolérance pour des anilines portant aussi bien des groupements électrodonneurs qu'électroattracteurs (Schéma 106). Les rendements obtenus sont compris entre 52 et 89%. Une bonne régiosélectivité a été observée pour l'aniline **1b**. Il est à noter que le rendement en composé **14cj** est faible car les conditions opératoires sont très défavorables au couplage malgré l'utilisation d'un équivalent d'acide. En effet, dans ce cas, nous avons utilisé une aniline trop riche en électrons. De plus, une aniline ne portant pas de groupement coordinant en position *ortho* conduit à un produit de couplage avec un faible rendement. Cela s'explique par le fait que, sans ligand, les intermédiaires palladiés sont très peu stables et conduisent à des produits de dégradation.



^a 0,25% Pd-SO₃H/SiO₂ (3,7% mol / 100% mol).

Schéma 106 : Evaluation de différentes anilines pour la réaction de Suzuki en présence d'un catalyseur trifonctionnel.

V.3. Application à la synthèse du Boscalid[®]

Le Boscalid[®] est un herbicide produit chez la société BASF. Nous avons pu réaliser sa synthèse selon une stratégie inédite avec une séquence diazotation/couplage de Suzuki/réduction comme étape clef de la synthèse (Schéma 107). Cette procédure implique que le catalyseur 0,5% Pd-SO₃H/SiO₂ soit engagé dans quatre processus : 1) il servirait d'acide pour la formation du diazonium, 2) il permettrait de stabiliser le contre-ion du diazonium, 3) le palladium à la surface de la silice servirait à la formation de la

liaison carbone-carbone et 4) les nanoparticules de palladium serviraient alors de catalyseur hétérogène pour la réaction d'hydrogénation. Une telle stratégie n'a pas d'équivalent dans la littérature et serait le premier exemple d'utilisation d'un catalyseur hétérogène tétrafonctionnel. C'est dans ce contexte que nous avons réalisé le couplage entre l'aniline **1k** et l'acide boronique **13c**. Après 24 heures d'agitation, le milieu réactionnel est mis sous atmosphère d'hydrogène afin de réduire le groupement nitro et d'obtenir l'aniline **15**. Le rendement global sur trois étapes est de 55%. L'aniline ainsi formée est mise en présence de chlorure d'acide chloronicotinique **16** et de triéthylamine dans du dichlorométhane et conduit au Boscalid[®] **17** avec un rendement de 83%. Le rendement en Boscalid[®] est de 46% sur quatre étapes.

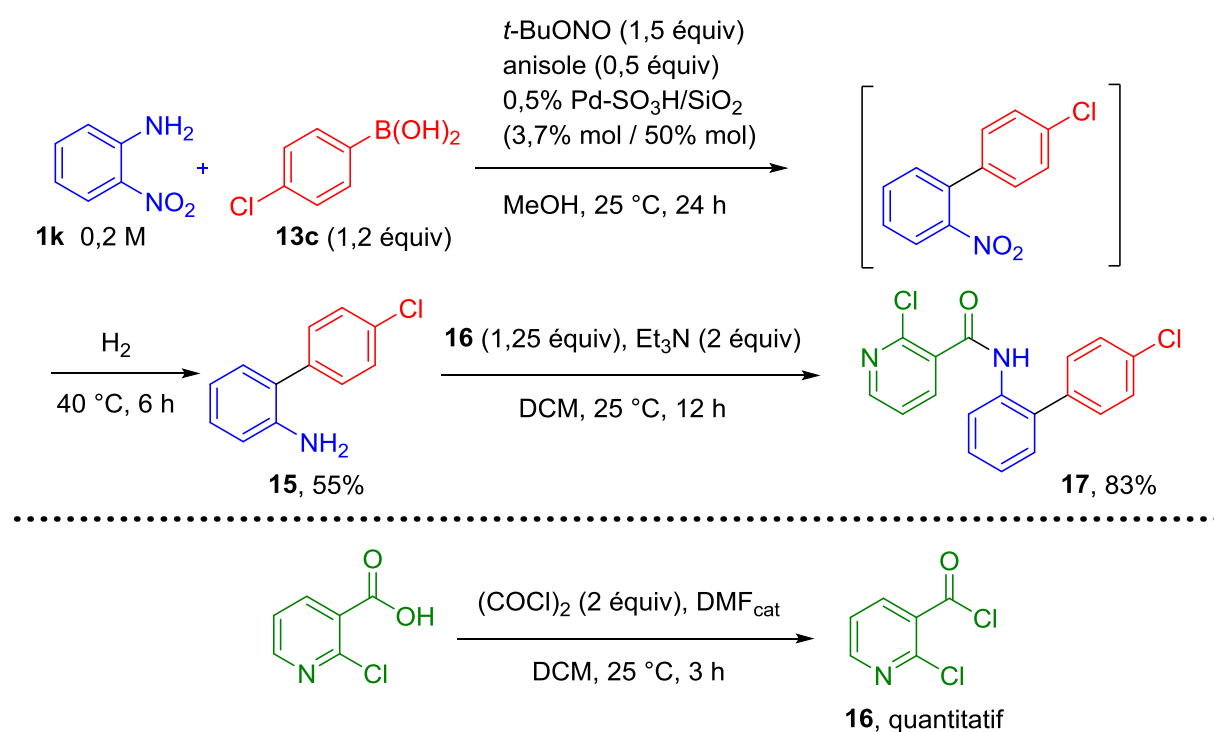


Schéma 107 : Utilisation d'un catalyseur hétérogène tétrafonctionnel pour la synthèse du Boscalid[®].

VI. Tests de recyclabilité du catalyseur multifonctionnel Pd-SO₃H/SiO₂

Le recyclage du catalyseur a été envisagé par la suite en présence de l'aniline **1p** et de l'acrylate de méthyle pour la réaction de Heck-Matsuda. Bien que la quantité de palladium retrouvé après le premier cycle soit très faible (47 ppb), le deuxième cycle a conduit à une baisse du rendement (de 81 à 60%). La concentration en palladium mesurées dans le brut réactionnel du cycle 2 est très faible (53 ppb). Un troisième cycle a

été réalisé et une complète désactivation du catalyseur a été observée (10% de rendement). La désactivation du catalyseur ne peut pas être attribuée à une possible lixiviation du palladium puisque les concentrations en palladium des solutions sont très faibles. Des images de MET n'ont pas montré d'évolution dans la morphologie des nanoparticules sous forme d'agglomérats pouvant les conduire à être bien moins actives. Une réactivation du catalyseur sous atmosphère d'hydrogène n'a pas donné de résultats satisfaisant bien que cette stratégie ait été payante pour la réactivation de nanoparticules de palladium supportées sur du charbon au cours d'un travail précédant.¹⁴³

Dans le but de déterminer quel(s) site(s) actif(s) pourrai(en)t être désactivé(s) après la première utilisation, nous avons réalisé des expériences complémentaires (Schéma 108). Lors du couplage de Heck-Matsuda réalisé avec l'aniline **1p** et l'acrylate de méthyle, le catalyseur 0,5% Pd-SO₃H/SiO₂ est filtré en fin de réaction et lavé avec du méthanol après le premier cycle. Ce lot a ensuite été divisé en deux afin de mener deux seconds cycles différents. Le cycle 2' est réalisé dans les conditions classiques de la réaction en présence de 0,5% Pd-SO₃H/SiO₂ recyclé auquel est ajouté de la silice acide (SiTsSO₃H 40% mol). L'activité catalytique a alors pu être retrouvée puisqu'un rendement de 79% a été obtenu. Quant au cycle 2'', nous avons additionné des nanoparticules de palladium supportées sur silice (3% mol) au milieu réactionnel ce qui a conduit à un rendement de 74%. Ces deux expériences suggèrent que les deux sites actifs du catalyseur 0,5% Pd-SO₃H/SiO₂ sont endommagés au cours de la réaction et que la restauration d'un seul des deux sites est suffisante pour retrouver une activité catalytique similaire à celle observée pour le cycle 1. Cela peut s'expliquer par le fait que les deux sites actifs sont utilisés avec des quantités molaires aussi basses que possibles. Il est probable que les nanoparticules de palladium s'enterrent dans les pores de la silice mésoporeuse. Quant aux fonctions acides, il serait intéressant de les titrer afin de savoir si tous les contre-ions sulfonates se réacidifient en fin de réaction.

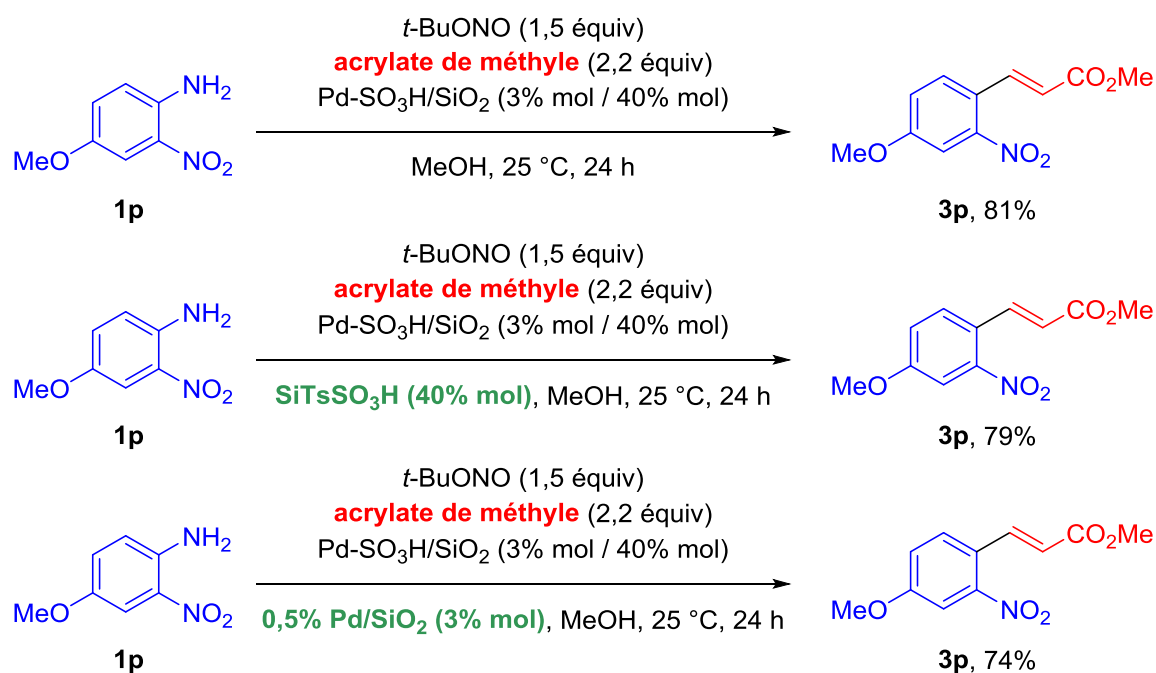


Schéma 108 : Expériences complémentaires pour la compréhension de mécanismes lors du recyclage du catalyseur.

Partant de cette constatation, nous avons décidé de réaliser le couplage de Heck-Matsuda avec des quantités d'acide et de palladium un peu plus élevées (60 et 4,5% mol respectivement) dans le but de pouvoir réaliser le recyclage du catalyseur sans ajout extérieur (Schéma 109). Dans ces conditions, l'activité catalytique est identique à celle observée précédemment car un rendement de 84% a été obtenu. Lors du deuxième cycle, un rendement de 95% a pu être obtenu vérifiant ainsi l'hypothèse que chaque site actif est endommagé lors du cycle 1 et qu'une quantité de catalyseur plus importante est nécessaire au bon déroulement de la réaction lors du deuxième cycle. Malheureusement le catalyseur a été endommagé et, lors du troisième cycle, un faible rendement de 17% a été obtenu.

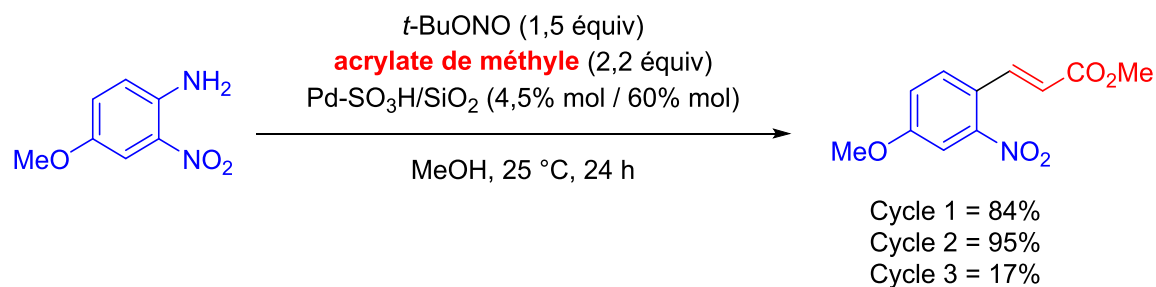


Schéma 109 : Etude de la recyclabilité du catalyseur en utilisant une quantité plus importante de 0,5% PdSO₃H/SiO₂.

VII. Conclusion

Dans le présent chapitre, la préparation d'un catalyseur trifonctionnel possédant deux sites actifs a été réalisée. Son utilisation dans des séquences de type diazotation/couplage-croisé (de Heck-Matsuda et de Suzuki) a montré de bons résultats pour l'obtention des produits de couplage. L'originalité de ce catalyseur réside dans le fait que les deux sites actifs sont de natures différentes (organique et métallique). Une application à la synthèse du Boscalid[®] a permis de démontrer que ce catalyseur pouvait aussi être actif pour des réactions de réduction. Cependant, la recyclabilité de ce catalyseur a montré des activités catalytiques décevantes. Néanmoins, la quasi-totalité du métal a pu être récupérée à la fin de la réaction. D'un point de vue industriel, cela s'avère très intéressant puisque pour leurs procédés, les industries ne réutilisent pas les catalyseurs hétérogènes, ils les récupèrent afin de les traiter et de les reconditionner.

VIII. Partie expérimentale

General methods.

All commercial reagents were used as received. Silica Tosic acid was purchased either from SiliCycle or Biotage with an acid loading of 0.64 mmol.g⁻¹. Silica gel (40-63 μm) was used in flash column chromatography. Analytical thin-layer chromatography (TLC) was performed on silica gel plates (TLC silica gel 60 F₂₅₄), visualized with a Spectroline UV254 lamp, and stained with a basic solution of KMnO₄. Solvent systems and flash column chromatography are reported as percent by volume values. ¹H and ¹³C NMR were recorded at 300 MHz or 400 MHz and 75 MHz or 100 MHz respectively. Proton chemical shifts were internally referenced to the residual proton resonance in CDCl₃ (δ 7.26 ppm). Carbon chemical shifts were internally referenced to the deuterated solvent signals in CDCl₃ (δ 77.2 ppm). FT-IR spectra were recorded with samples loaded as KBr plates.

Catalysts preparation

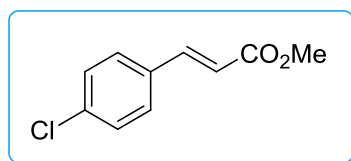
The 0.5% Pd-SO₃H/SiO₂ catalyst was prepared with the following procedure. Pd(OAc)₂ (10.6 mg, 0.05 mmol) and SiTsSO₃H (1 g, 99.5% wt./Pd) were dispersed in MeOH (50 mL). Then, hydrogen gas was bubbled through the solution for 5 min to remove oxygen. The resulting mixture was stirred over night at 25 °C under H₂ (1 atm., balloon). The

catalyst was filtered under Millipore membrane (filters nylon 0.45 μm , 47 mm), washed with MeOH (25 mL) and dried under vacuum. This procedure was adapted to prepare the 0.25% Pd-SO₃H/SiO₂ catalyst with 5.3 mg of Pd(OAc)₂ and 1 g of SiTsSO₃H.

General procedure for the Heck-Matsuda coupling

To a solution of aniline (0.25 mmol) in MeOH (0.5 mL) was added *t*-BuONO (0.38 mmol, 45 μL) and methyl acrylate (0.55 mmol, 50 μL) at 25 °C. With some substrates (see Table 3), anisole (50 mol%, 14 μL) was added. Then, the catalyst (156 mg for 40 mol% or 390 mg for 100 mol%) was added with MeOH (0.75 mL). The solution was stirred at 25 °C and then, the crude solution was filtered under Millipore membrane (filters nylon 0.45 μm , 47 mm) to remove the heterogeneous materials. The mixture was concentrated under reduce pressure and the crude product was purified by flash chromatography to give the corresponding cross-coupled product.

(*E*)-Methyl-4-chlorocinnamate (3r).



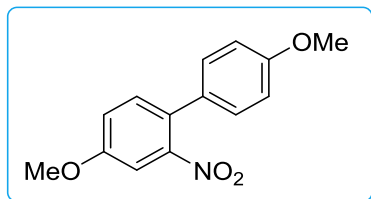
This compound was prepared according to the general procedure. Purification by flash chromatography (7.5% AcOEt-petroleum ether) gave a white solid (30 mg, 61%). mp 74-75 °C [Lit.¹⁴⁴ 76-76.5 °C]. IR: ν 1005, 1315, 1635, 1708, 2852, 2950, 3001, 3035 cm^{-1} . ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 3.81 (s, 3H), 6.41 (d, 1H, J = 16.0 Hz), 7.36 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.45 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.63 (d, 1H, J = 16.0 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 52.0, 118.6, 129.4, 129.4, 133.1, 136.4, 143.6, 167.4. HRMS (ESI) calcd for C₁₀H₉O₂ClNa [M+Na]⁺: 219.0183, found 219.0183.

General procedure for the Suzuki coupling

To a solution of aniline (0.25 mmol) in MeOH (0.5 mL) were added boronic acid (0.3 mmol) and *t*-BuONO (0.38 mmol, 45 μL) at 25 °C. Anisole (50 mol%, 14 μL) was then added. The catalyst (50 mol%, 195 mg) was added with MeOH (0.75 mL). The solution was stirred at 25 °C for 24 h and then, the crude solution was filtered under Millipore membrane (filters nylon 0.45 μm , 47 mm) to remove the heterogeneous materials. The

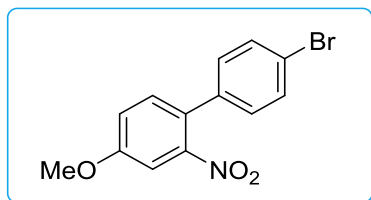
mixture was concentrated under reduce pressure and the crude product was purified by flash chromatography to give the corresponding cross-coupled product.

4,4'-Dimethoxy-2-nitrobiphenyl (14pa).



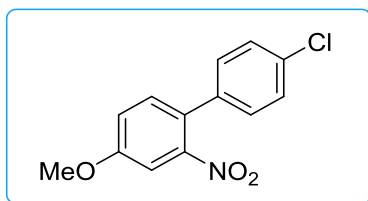
This compound was prepared according to the general procedure. Purification by flash chromatography (15% AcOEt-petroleum ether) gave a yellow solid (53 mg, 82%). mp 138-140 °C [Lit.¹⁴⁵ 137-138 °C]. IR: ν 1043, 1610, 1635, 1684, 2841, 2940, 2965, 3020, 3085 cm^{-1} . ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 3.84 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 6.95 (app. dt, 2H, $J = 2.2$ Hz, $J = 8.9$ Hz), 7.13 (dd, 1H, $J = 2.7$ Hz, $J = 8.6$ Hz), 7.21 (app. dt, 2H, $J = 2.2$ Hz, $J = 8.9$ Hz), 7.32 (dd, 1H, $J = 3.2$ Hz, $J = 5.9$ Hz). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 55.5, 56.1, 109.1, 114.3, 118.8, 128.4, 129.4, 129.6, 133.0, 149.9, 159.0, 159.6. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{O}_4\text{NNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 282.0737, found 282.0728.

4'-Bromo-4-methoxy-2-nitrobiphenyl (14pb).



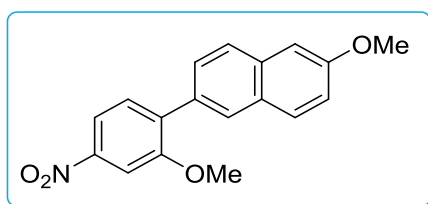
This compound was prepared according to the general procedure. Purification by flash chromatography (15% AcOEt-petroleum ether) gave a yellow solid (53 mg, 57%). mp 136-138 °C. IR: ν 822, 1357, 1532, 2840, 2855, 2935, 2975, 3025, 3075, 3104 cm^{-1} . ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 3.90 (s, 3H), 7.15 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz), 7.30 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz), 7.39 (d, 1H, $J = 2.6$ Hz), 7.53 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 56.2, 109.4, 119.1, 122.4, 127.7, 129.9, 132.0, 132.8, 136.5, 149.6, 159.6. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}_3\text{NBrNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 329.9736, found 329.9724.

4'-Chloro-4-methoxy-2-nitrobiphenyl (14pc).



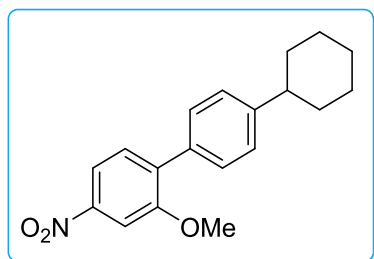
This compound was prepared according to the general procedure. Purification by flash chromatography (20% AcOEt-petroleum ether) gave a yellow solid (52 mg, 79%). mp 63-64 °C. IR: ν 810, 1042, 1352, 1532, 2839, 2934, 2965, 3035, 3084 cm^{-1} . ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 3.91 (s, 3H), 7.16 (dd, 1H, $J = 2.6$ Hz, $J = 8.6$ Hz), 7.21 (dt, 2H, $J = 2.0$ Hz, $J = 8.6$ Hz), 7.31 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz), 7.22-7.46 (m, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 56.2, 109.4, 119.0, 127.7, 129.0, 129.6, 132.9, 134.2, 136.0, 149.7, 159.6. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}_3\text{NClNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 286.0241, found 286.0233.

2'-Methoxynaphtalen-2-methoxy-4-nitrophenyl (14ld).



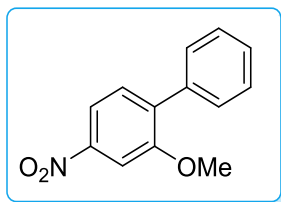
This compound was prepared according to the general procedure. Purification by flash chromatography (15% AcOEt-petroleum ether) gave an orange solid (40 mg, 52%). mp 162-163 °C. IR: ν 874, 1029, 1339, 1351, 1519, 2849, 2929, 2972, 3026, 3097 cm^{-1} . ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 7.17-7.21 (m, 2H), 7.56 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 7.63 (dd, 1H, $J = 1.8$ Hz, $J = 8.6$ Hz), 7.77 (app. d, 1H, $J = 4.0$ Hz), 7.81 (app. d, 1H, $J = 2.8$ Hz), 7.86 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz), 7.92-7.93 (m, 1H), 7.95 (dd, 1H, $J = 2.2$ Hz, $J = 8.3$ Hz). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 55.6, 56.3, 105.8, 106.4, 116.4, 119.4, 126.7, 127.8, 128.6, 128.9, 130.0, 131.3, 131.8, 134.4, 137.7, 148.0, 157.1, 158.5. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{NNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 332.0893, found 332.0883.

4'-Cyclohexyl-2-methoxy-4-nitrobiphenyl (14le).



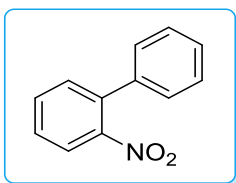
This compound was prepared according to the general procedure. Purification by flash chromatography (10% AcOEt-petroleum ether) gave a white solid (55 mg, 71%). mp 122-123 °C. IR: ν 803, 1030, 1256, 1343, 1517, 2849, 2926, 3020, 3087, 3111 cm^{-1} . ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1.25-1.35 (m, 1H), 1.39-1.53 (m, 4H), 1.85-1.94 (m, 4H), 2.51-2.61 (m, 1H), 7.30 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 7.44-7.50 (m, 3H), 7.82 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz), 7.90 (dd, 1H, $J = 2.2$ Hz, $J = 8.3$ Hz). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 26.3, 27.1, 34.6, 44.6, 56.3, 106.3, 116.3, 127.0, 129.5, 131.1, 133.9, 137.6, 148.0, 148.6, 157.0. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{NNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 334.1414, found 334.1408.

2-Methoxy-4-nitrobiphenyl (14lf).



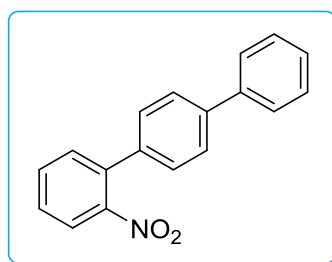
This compound was prepared according to the general procedure. Purification by flash chromatography (10% AcOEt-petroleum ether) gave a white solid (33 mg, 58%). mp 70-72 °C. IR: ν 1029, 1345, 1519, 2857, 2922, 2950, 2980, 3026, 3060, 3086, 3117 cm^{-1} . ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 3.92 (s, 3H), 7.42-7.49 (m, 4H), 7.53 (app. dd, 2H, $J = 1.8$ Hz, $J = 8.3$ Hz), 7.83 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz), 7.92 (dd, 1H, $J = 2.2$ Hz, $J = 8.4$ Hz). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 56.3, 106.4, 116.3, 127.3, 128.5, 129.6, 131.2, 136.6, 137.6, 148.2, 157.0. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{O}_3\text{NNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 252.0631, found 252.0625.

2-Nitrobiphenyl (14kf).



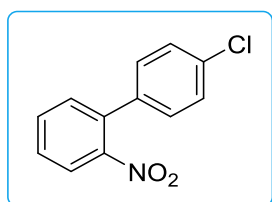
This compound was prepared according to the general procedure. Purification by flash chromatography (10% AcOEt-petroleum ether) gave a yellow oil (37 mg, 74%). IR: ν 699, 741, 1355, 1525, 2869, 2926, 3033, 3064 cm^{-1} . ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.30-7.35 (m, 2H), 7.40-7.43 (m, 2H), 7.43-7.47 (m, 2H), 7.50 (app. d, 1H, $J = 1.5$ Hz, $J = 7.9$ Hz), 7.62 (td, 1H, $J = 1.4$ Hz, $J = 7.6$ Hz), 7.86 (dd, 1H, $J = 1.1$ Hz, $J = 8.0$ Hz). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 124.2, 128.1, 128.3, 128.4, 128.9, 132.1, 132.4, 136.5, 137.6, 149.5. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{O}_2\text{NNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 222.0525, found 222.0520.

2-nitroterphenyl (14kg).



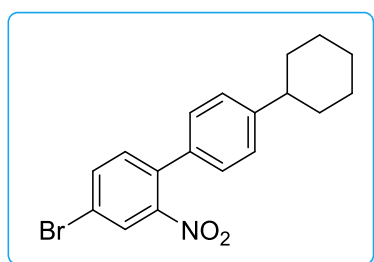
This compound was prepared according to the general procedure. Purification by flash chromatography (5% AcOEt-petroleum ether) gave a yellow solid (58 mg, 84%). mp 129-130 $^{\circ}\text{C}$ [Lit.¹⁴⁶ 128-129 $^{\circ}\text{C}$]. IR: ν 854, 1349, 1526, 1559, 2854, 2922, 3033, 3064, 3085 cm^{-1} . ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.35-7.53 (m, 7H), 7.62-7.69 (m, 5H), 7.88 (dd, 1H, $J = 1.5$ Hz, $J = 8.6$ Hz). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 124.3, 127.3, 127.6, 127.8, 128.4, 128.5, 129.0, 132.1, 132.5, 136.2, 136.5, 140.6, 141.3, 149.5. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{NNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 298.0838, found 298.0827.

4'-Chloro-2-nitrobiphenyl (14kc).



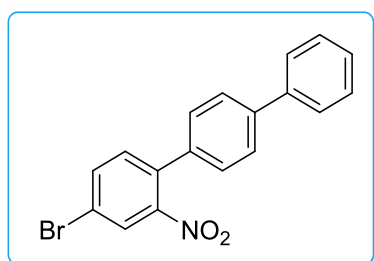
This compound was prepared according to the general procedure. Purification by flash chromatography (15% AcOEt-petroleum ether) gave a yellow oil (52 mg, 89%). IR: ν 1090, 1353, 1473, 1498, 1527, 2867, 2924, 3033, 3068 cm^{-1} . ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.11 (dt, 2H, $J = 2.1$ Hz, $J = 8.7$ Hz), 7.26 (dt, 3H, $J = 2.4$ Hz, $J = 8.7$ Hz), 7.37 (td, 1H, $J = 1.5$ Hz, $J = 7.7$ Hz), 7.49 (td, 1H, $J = 1.4$ Hz, $J = 7.6$ Hz), 7.74 (dd, 1H, $J = 1.3$ Hz, $J = 8.1$ Hz). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 175 MHz): δ 124.4, 128.7, 129.1, 129.4, 132.0, 132.6, 134.6, 135.4, 136.1, 149.2. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{O}_2\text{NCINa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 256.0136, found 256.0127.

4-Bromo-4'-cyclohexyl-2-nitrobiphenyl (14be).



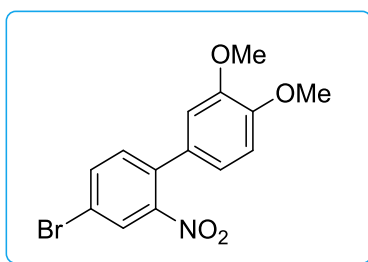
This compound was prepared according to the general procedure. Purification by flash chromatography (5% AcOEt-petroleum ether) gave a yellow oil (72 mg, 80%). IR: ν 821, 1005, 1263, 1354, 1448, 1470, 1533, 1551, 2851, 2925, 3027, 3065, 3092 cm^{-1} . ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1.19-1.35 (m, 1H), 1.39-1.46 (m, 4H), 1.84-1.93 (m, 4H), 2.50-2.56 (m, 1H), 7.21 (dt, 2H, $J = 2.0$ Hz, $J = 9.1$ Hz), 7.26 (dt, 2H, $J = 1.7$ Hz, $J = 8.3$ Hz), 7.33 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 7.72 (dd, 1H, $J = 2.0$ Hz, $J = 8.3$ Hz), 7.96 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 26.3, 27.0, 34.5, 44.4, 121.1, 127.1, 127.5, 127.9, 133.4, 133.7, 135.3, 135.4, 148.8, 149.9. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{NBrNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 382.0413, found 382.0418.

4-Bromo-2-nitroterphenyl (14bg).



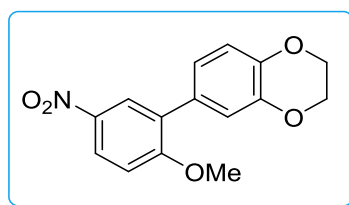
This compound was prepared according to the general procedure. Purification by flash chromatography (5% AcOEt-petroleum ether) gave a yellow solid (64 mg, 73%). mp 141-143 °C. IR: ν 761, 1351, 1470, 1530, 2870, 2924, 3031, 3093 cm^{-1} . ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.35-7.41 (m, 4H), 7.47 (tt, 2H, $J = 1.4$ Hz, $J = 7.6$ Hz), 7.60-7.68 (m, 4H), 7.77 (dd, 1H, $J = 2.0$ Hz, $J = 8.3$ Hz), 8.02 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 121.6, 127.3, 127.7, 127.9, 128.4, 129.1, 133.4, 135.1, 135.3, 135.6, 140.4, 141.7, 149.7. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{NBrNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 375.9944, found 375.9942.

4-Bromo-3',4'-dimethoxy-2-nitrobiphenyl (14bh).



This compound was prepared according to the general procedure. Purification by flash chromatography (20% AcOEt-petroleum ether) gave an orange solid (72 mg, 60%). mp 134-136 °C. IR: ν 1250, 1352, 1520, 2824, 2985, 3049 cm^{-1} . ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 3.87 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 6.78 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 6.85 (dd, 1H, $J = 2.0$ Hz, $J = 8.3$ Hz), 6.91 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 7.34 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 7.71 (dd, 1H, $J = 2.0$ Hz, $J = 8.3$ Hz), 7.93 (d, 1H, $J = 1.9$ Hz). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 56.1, 56.2, 111.1, 111.5, 120.5, 121.1, 127.0, 128.7, 133.3, 134.9, 135.3, 149.3, 149.7, 149.9. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_4\text{NBrNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 359.9842, found 359.9850.

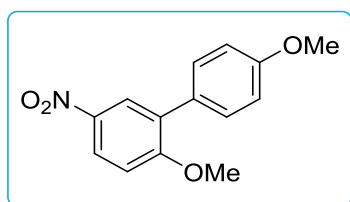
3',4'-Ethylenedioxy-2-methoxy-5-nitrobiphenyl (14si).



This compound was prepared according to the general procedure. Purification by flash chromatography (20% AcOEt-petroleum ether and then 40% AcOEt-petroleum ether) gave an orange solid (52 mg, 72%). mp 185-186 °C. IR: ν 1125, 1143, 1559, 1611, 1636, 2871, 2929, 2986, 3003, 3065 cm^{-1} . ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 3.93 (s, 3H), 4.31 (s,

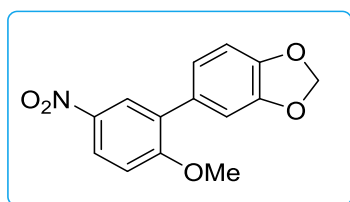
4H), 6.94 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 6.99-7.03 (m, 2H), 7.08 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 8.18-8.22 (m, 2H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 56.4, 64.6, 64.7, 110.9, 117.4, 118.6, 122.8, 124.6, 126.3, 129.5, 131.0, 141.7, 143.4, 143.8, 161.6. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{O}_5\text{NNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 310.0686, found 310.0677.

2,4'-Dimethoxy-5-nitrobiphenyl (14sa).



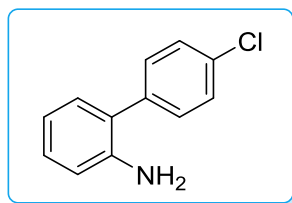
This compound was prepared according to the general procedure. Purification by flash chromatography (15% AcOEt-petroleum ether) gave a yellow solid (48 mg, 74%). mp 132-134 °C [Lit.¹⁴⁷ 134-135 °C]. IR: ν 824, 1013, 1266, 1487, 1517, 2842, 2920, 2992, 3027, 3081 cm^{-1} . ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 3.86 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 6.96-7.03 (m, 3H), 7.47 (app. dt, 2H, $J = 2.2$ Hz, $J = 8.9$ Hz), 8.19-8.23 (m, 2H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 55.5, 56.4, 110.8, 114.0, 124.5, 126.3, 128.6, 130.8, 131.3, 141.7, 159.6, 161.6. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{O}_4\text{NNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 282.0737, found 282.0727.

4-Bromo-3',4'-methylenedioxybiphenyl (14cj).



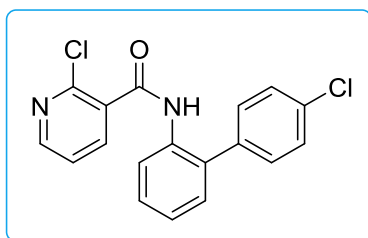
This compound was prepared according to the general procedure. Purification by flash chromatography (10% AcOEt-petroleum ether) gave a brown solid (15 mg, 22%). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 6.01 (s, 2H), 6.88 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz), 7.01-7.03 (m, 2H), 7.38 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 7.52 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 101.4, 107.6, 108.9, 120.7, 121.3, 128.6, 132.0, 134.5, 140.0, 147.6, 148.4.

2-Amino-4'-chlorobiphenyl (15).



This compound was prepared according to the general procedure. To the crude mixture, hydrogen gas was bubbled through the solution for 5 min to remove the oxygen. The resulting mixture was stirred for fourteen hours at 40 °C under H₂ (1 atm., balloon). The solution was filtered under Millipore membrane (filters nylon 0.45 μm, 47 mm), washed thoroughly with DCM (60 mL). Purification by flash chromatography (10% AcOEt-petroleum ether) gave a yellow oil (28 mg, 55%). IR: ν 1482, 1615, 2925, 3028, 3063, 3376, 3462 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 3.61 (br. s, 2H), 6.77 (dd, 1H, J = 1.0 Hz, J = 8.0 Hz), 6.83 (td, 1H, J = 1.2 Hz, J = 7.4 Hz), 7.10 (dd, 1H, J = 1.6 Hz, 7.6 Hz), 7.14-7.20 (m, 1H), 7.41 (s, 4H). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 115.9, 118.9, 126.5, 129.0, 129.2, 130.5, 130.6, 133.3, 138.1, 143.6. HRMS (ESI) calcd for C₁₂H₁₁NCl [M+H]⁺: 204.0574, found 204.0574.

Boscalid[®] (17).



A solution of chloronicotinic acid (39 mg, 0.25 mmol) in dry dichloromethane (2 mL) was treated with (COCl)₂ (43 μL, 0.5 mmol) and DMF (8 μL, 0.05 mmol) were added. The solution was stirred at 25 °C for 3 hours under Argon. The solvent was removed under reduced pressure. The crude mixture was dissolved in dry dichloromethane (3 mL). Then, Et₃N (27 μL, 0.2 mmol) followed by a solution of aniline **6** (21 mg, 0.1 mmol) in dry dichloromethane (1 mL) were added. After stirring 12 hours at 25 °C the reaction mixture was diluted with water (10 mL) and extracted with dichloromethane (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with NaHCO₃ (20 mL), dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (40 %

AcOEt-petroleum ether) gave Boscalid® **17** as a white solid (25 mg, 60%). mp 143 °C [Lit.¹³⁰ 143 °C]. IR: ν 1652, 2850, 3023, 3171, 3254 cm^{-1} . ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.28-7.49 (m, 8H), 8.15 (app. dd H aromatic + NH, 2H, J = 1.9 Hz, J = 7.7 Hz), 8.43 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 8.46 (dd, 1H, J = 2.0 Hz, J = 4.8 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 122.2, 123.1, 125.5, 129.1, 129.5, 130.4, 131.0, 131.2, 132.4, 134.5, 134.7, 136.4, 140.4, 146.9, 151.6, 162.6. HRMS (ESI) calcd for C₁₈H₁₂ON₂Cl₂Na [M+Na]⁺: 365.0219, found 365.0212.

Chapitre 5 Préparation chimique de graphènes sulfonés : vers de nouvelles espèces hybrides organique/inorganique

I. Contexte de l'étude

La deuxième partie de ce manuscrit n'est pas en lien direct avec la première.

De nombreuses transformations sont réalisées en industrie selon des processus requérant des catalyseurs acides. Si certains acides comme l'acide chlorhydrique ou l'acide sulfurique apparaissent comme étant de bons candidats tant pour leurs faibles coûts que pour leurs bonnes réactivités, une ou plusieurs étape(s) supplémentaire(s) de neutralisation est (sont) souvent nécessaire(s) en fin de réaction engendrant de nouveaux coûts de production. De plus, leurs corrosivité ainsi que l'impossibilité de les réutiliser sont autant de freins à leur utilisation par les industriels. Afin de pallier à ces désagréments, de nombreuses recherches sont menées dans le but de développer de nouveaux catalyseurs hétérogènes acides (silice, zéolite, polymère, nanofibres de carbone, charbon actif, ...).¹⁴⁸ C'est dans ce contexte que nous avons voulu préparer un matériau hétérogène acide afin de le tester par la suite dans des réactions de chimie organique. Pour cela, nous avons choisi de sélectionner un matériau abondant, peu cher et facilement modifiable. A ce titre, le graphite nous est apparu comme étant le meilleur candidat de par sa facilité à être modifié en surface puis fonctionnalisé. De plus, l'obtention de graphènes sulfonés permet de faciliter la compréhension des mécanismes réactionnels. En effet, seule une contribution acide de Brønsted est présente sur ce matériau contrairement à la plupart des catalyseurs acides hétérogènes où subsiste aussi une contribution acide de Lewis.

Au cours de ce travail, différentes voies de synthèse ont été étudiées et analysées afin de produire du graphène sulfoné ce qui nous a permis de rationaliser le taux d'acide à la surface du graphène en fonction des différentes voies de synthèse.

II. Etat de l'art de la modification de surface du graphite

II.1. Introduction

Le graphite est une des formes allotropiques du carbone.¹⁴⁹ Sa structure se compose d'un empilement de plans de graphène très fortement liés entre eux par des interactions électrostatiques (forces de van der Waals et empilement π). Un plan de graphène est quant à lui composé de cycles aromatiques liés les uns les autres et qui constituent un réseau de carbones sp^2 . Le graphite et le graphène ont attiré l'attention des chimistes des matériaux

car ils possèdent d'exceptionnelles propriétés de conductivité thermique et électrique et aussi de résistance mécanique (par exemple, le graphène est 100 fois plus résistant que l'acier). Dans une moindre mesure, les chimistes médicaux se sont aussi intéressés aux matériaux dérivés du graphène (graphite, oxyde de graphène, graphène fonctionnalisé) notamment pour l'évaluation biologique de tels composés.¹⁵⁰ En effet, ces composés pouvant être utilisés dans des applications grand public (matériau composite, outil électronique biomédicale, etc), ils ont été testés sur différentes lignées cellulaires. L'oxyde de graphène et certains graphènes fonctionnalisés apparaissent comme étant les plus toxiques car ils possèdent des groupes hydrophiles à la surface des plans pouvant s'intégrer dans la cellule. Cependant, il est difficile de généraliser ces comportements puisque cela dépend aussi du type de cellule considéré.

Le graphène peut être obtenu par différents procédés comme le dépôt chimique en phase vapeur de carbone sur un substrat,¹⁵¹ par exfoliation mécanique ou thermique du graphite,¹⁵² par ouverture de nanotubes de carbone¹⁵³ ou encore par croissance épitaxiale sur du carbure de silicium.¹⁵⁴ Cependant, la technique la plus utilisée (car ne nécessitant pas d'appareillage spécifique et coûteux) est la réduction d'oxyde de graphène (GO) obtenu par exfoliation d'oxyde de graphite (Schéma 110). Il est à noter que le graphène ainsi formé possède quelques défauts à sa surface. Un autre intérêt du graphène réside dans le fait qu'il peut être facilement fonctionnalisé dans le but de servir de plateforme chimique. En effet, du fait de sa structure 2D en nid d'abeille, le graphène est un support idéal sur lequel peuvent être accrochées des fonctions chimiques. C'est cet aspect qui nous a intéressé et amené à la synthèse d'un matériau hybride organique/inorganique.

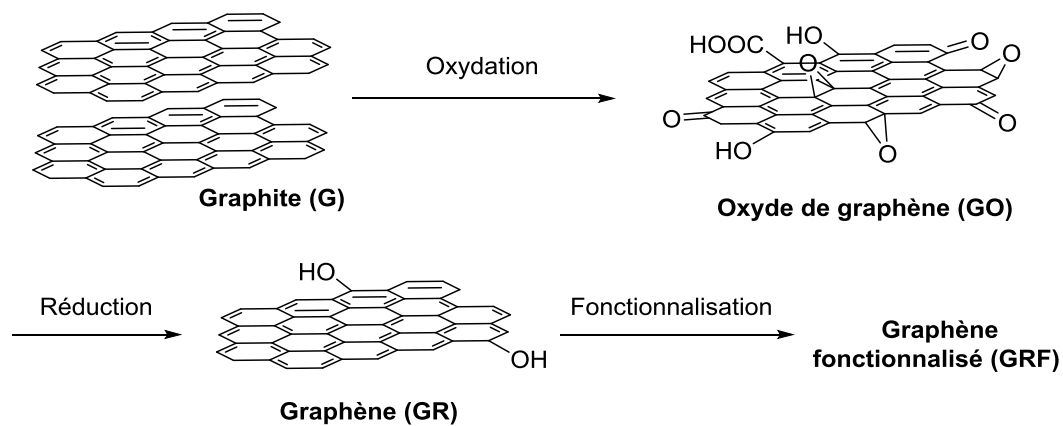


Schéma 110 : Stratégie classique pour la fonctionnalisation de plans de graphènes.

La suite de ce chapitre est organisée en deux parties : la première partie concerne la description de différentes méthodes pour la modification et la fonctionnalisation de matériaux carbonés dérivés du graphite et la deuxième partie s'intéresse aux stratégies envisagées au laboratoire pour la préparation de graphènes sulfonés.

II.2. Les réactions d'oxydation

Les réactions d'oxydations servent à créer des défauts à la surface des plans du graphite. Cela permet alors de casser l'aromaticité des plans de graphène et donc de diminuer grandement les interactions électrostatiques. Par la suite, le matériau peut être exfolié (avec des ultrasons par exemple) pour conduire à de l'oxyde de graphène (GO). Ce dernier possède alors des fonctions carbonyle, alcool, éther et époxyde à sa surface.

II.2.A. Selon la méthode de B. C. Brodie

Ces travaux sont les premiers à avoir reporté l'oxydation du graphite.¹⁵⁵ Dans cette étude, les auteurs ont utilisé du chlorate de potassium dans un mélange acide nitrique/acide sulfurique. Le ratio carbone/oxygène (ratio donnant une indication sur l'efficacité des réactions) n'a pas été déterminé par les auteurs. Dans le cas des réactions d'oxydation, plus ce ratio est petit, meilleure est l'efficacité de la réaction.

II.2.B. Selon la méthode de L. Staudenmaier

L. Staudenmaier a adapté les conditions de B. C. Brodie en remplaçant le mélange acide nitrique/acide sulfurique par de l'acide nitrique fumant.¹⁵⁶ Le ratio carbone/oxygène a été déterminé à 1,17.

II.2.C. Selon la méthode de U. Hofmann

Dans cette étude, les auteurs ont compilé les deux précédentes méthodes puisqu'ils ont travaillé en présence de graphite et de chlorate de potassium dans l'acide nitrique fumant.¹⁵⁷ Une amélioration du ratio carbone/oxygène a été observée puisqu'il est dans cet exemple de 1,15. Aujourd'hui, ces trois méthodes ont quasiment été abandonnées en raison du caractère instable du chlorate de potassium et aussi parce que de meilleurs ratio carbone/oxygène ont pu être atteints (voir ci-dessous).

II.2.D. Selon la méthode de W. S. Hummers

La méthode de W. S. Hummers est le protocole le plus utilisé pour la préparation du GO.¹⁵⁸ Ce procédé fait appel à du permanganate de potassium et de l'acide sulfurique formant ainsi de l'heptoxyde de dimanganèse Mn_2O_7 qui est un puissant oxydant (Schéma 111). La présence de nitrate de sodium permet la formation *in situ* d'acide nitrique. Avec ce procédé, un faible ratio carbone/oxygène de 0,85 peut être obtenu.

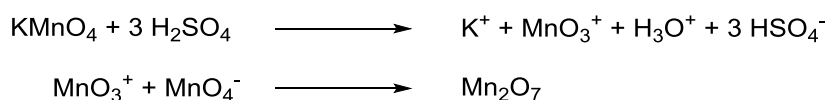


Schéma 111 : Formation de l'heptoxyde de manganèse en présence de permanganate de potassium et d'acide sulfurique.

Pour des raisons de sécurité, l'utilisation du nitrate de sodium a été arrêtée car l'heptoxyde de dimanganèse est assez puissant pour oxyder le graphite. Dans ce cas, on parle communément de méthode de W. S. Hummers modifiée. Cette dernière procédure permet de ne pas générer d'espèces hautement toxiques (NO_x).¹⁵⁹

II.2.E. Conclusion

De nos jours, la plupart des travaux relatifs au GO utilisent la méthode de W. S. Hummers modifiée comme oxydation de choix. Cependant, certains travaux font état de procédures plus douces (utilisation de HNO_3 2M) mais avec des ratios carbone/oxygène plus élevés ce qui ne permet pas de créer beaucoup de défauts à la surface du matériau et donc d'engendrer une bonne exfoliation des feuillets. Afin de diminuer ce ratio carbone/oxygène, il est possible d'oxyder du graphite en réalisant une étape de pré-oxydation avant l'oxydation.¹⁶⁰

II.3. Les réactions de réduction

La réduction de l'oxyde de graphène (GO) permet d'obtenir des feuillets de graphène avec peu de défauts à leurs surfaces. L'aromaticité des plans peut ainsi être retrouvée en partie. En effet, la réduction ne permet pas de récupérer un matériau totalement inerte puisque certaines fonctions oxygénées demeurent. La plupart des fonctions carbonyle, époxyde et éther peuvent être réduites alors que les fonctions alcool sont toujours présentes après réduction.

II.3.A. Réduction du GO par de l'hydrazine

La réduction du GO en graphène en présence d'hydrazine est la méthode la plus utilisée dans la littérature car elle est pratique à mettre en œuvre et ne nécessite pas de conditions opératoires strictes.¹⁶¹ Cette technique permet aussi une bonne montée en échelle par rapport à d'autres méthodologies. De plus, son efficacité est souvent supérieure à d'autres méthodes parfois énoncées.¹⁶² De ce fait, tout cela en fait la méthode de choix pour la réduction de GO en graphène. Il est aussi possible d'utiliser des dérivés de l'hydrazine comme la *N,N*-diméthylhydrazine¹⁶³ ou la phénylhydrazine¹⁶⁴ pour effectuer l'étape de réduction.

II.3.B. Autres réactions de réduction

D'autres méthodes de réduction du GO ont été mises au point ces dernières années dans le but de se passer de l'utilisation de l'hydrazine pour des raisons de sécurité et environnementale. Parmi toutes les méthodes disponibles, il en existe deux grandes classes : l'étape de réduction peut être réalisée soit par des sources métalliques (aluminium¹⁶⁵, magnésium^{160a} ou fer¹⁶⁶), soit par des composés organiques (borohydrure de sodium et ses dérivés,¹⁶⁷ acide iodhydrique,¹⁶⁸ des composés soufrés,¹⁶⁹ hydroxylamine,¹⁷⁰ dextrane¹⁷¹). Ces méthodologies sont fortement concurrentielles de la réduction à l'hydrazine sur plusieurs points comme l'utilisation de produits moins toxiques ou une meilleure efficacité traduite par un ratio carbone/oxygène plus élevé. Cependant, elles sont difficilement applicables à grande échelle et demande parfois l'utilisation de conditions réactionnelles très dures (très haute température) et/ou d'un matériel spécifique. Une dernière méthode de réduction de GO en graphène pouvant concurrencer la réduction à l'hydrazine (même échelle, bonne reproductibilité, haut ratio carbone/oxygène, faible toxicité) est possible grâce à l'utilisation d'acide ascorbique.¹⁷² De manière plus anecdotique, la réduction de GO en graphène a été effectuée grâce à l'utilisation de racines de carottes.¹⁷³

II.3.C. Conclusion

De nombreuses méthodologies de réduction du GO en graphène ont été rapportées dans la littérature ces dix dernières années. La méthode à l'hydrazine est la plus couramment utilisée et offre les avantages d'être applicable à grande échelle (comparativement aux autres méthodes) et d'être bien reproductible. Afin de retrouver au mieux l'aromaticité

des plans de graphène, il est possible de réaliser une pré-réduction avant l'étape de réduction ;¹⁷⁴ le risque étant toutefois de reformer partiellement du graphite.

II.4. Fonctionnalisation de matériaux carbonés dérivés du graphite

II.4.A. Fonctionnalisation par interactions électrostatiques

La fonctionnalisation par interactions électrostatiques n'est pas possible dans le cas du GO. L'aromaticité des plans étant en grande partie détruite, il ne peut pas y avoir la présence de force de van der Waals entre les deux dipôles ni même des empilements π . La plupart des fonctionnalisations de graphène sont réalisées par arrangements supramoléculaires. Le groupe fonctionnel est lié à une structure polyaromatique qui va pouvoir s'intercaler dans des plans du graphite et qui après exfoliation, permet d'obtenir un matériau de type graphène fonctionnalisé.¹⁷⁵ Des pyrènes,¹⁷⁶ du pérylène bisimide¹⁷⁷ ou des porphyrines démétallées ont été utilisées pour réaliser ce type de fonctionnalisation (Schéma 112).¹⁷⁸

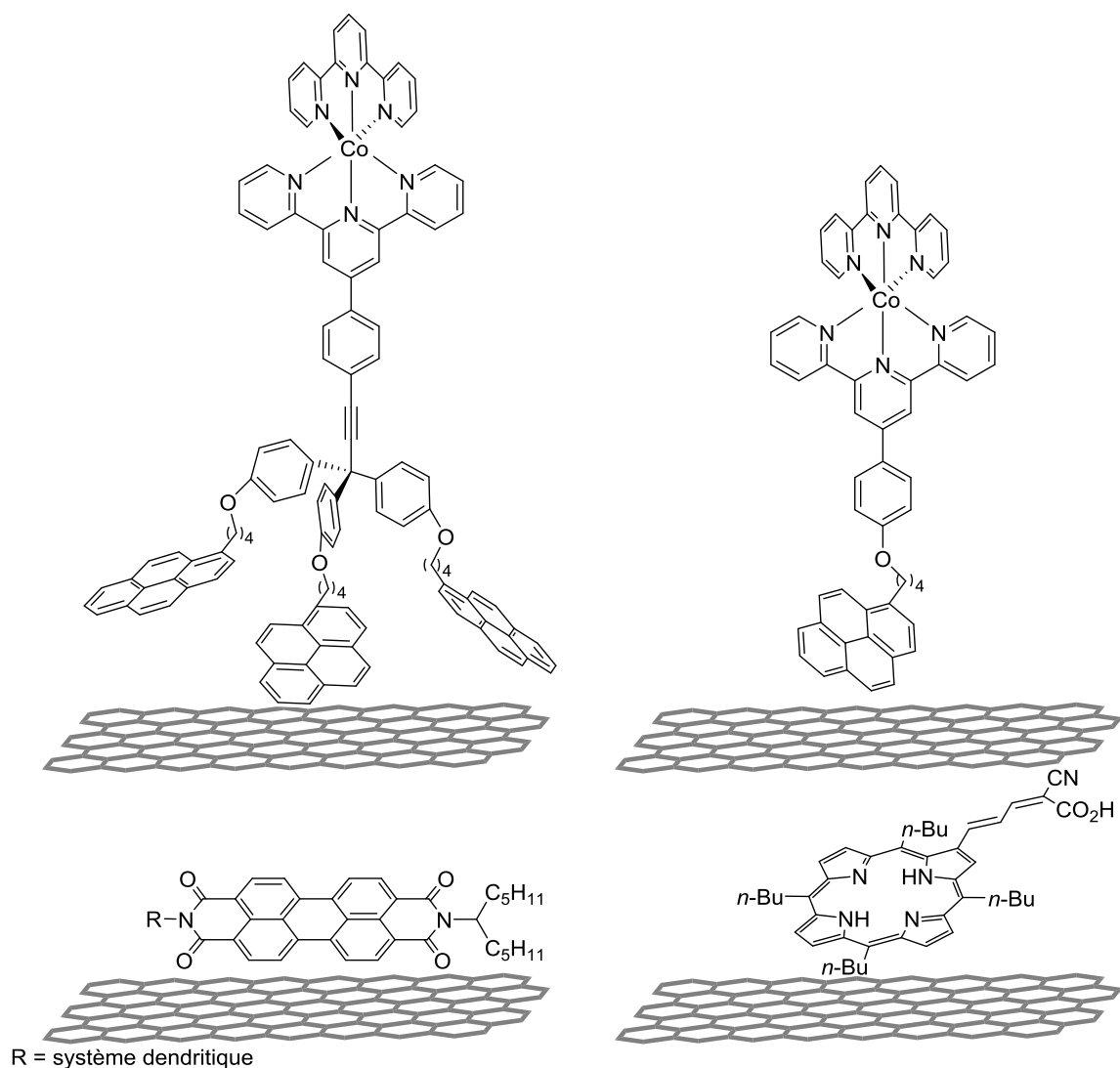


Schéma 112 : Exemples de fonctionnalisation de graphène par interactions électrostatiques

Contrairement à la fonctionnalisation par liaisons covalentes (paragraphe ci-après), dans le cas de la fonctionnalisation par interactions électrostatiques, l'aromaticité des plans de graphène reste inchangée.

II.4.B. Fonctionnalisation par des liens covalents

II.4.B.1 *Fonctionnalisation à partir de graphite*

Peu d'exemples dans la littérature font état de fonctionnalisation par liaisons covalentes directement sur du graphite. En effet, les interactions électrostatiques entre chaque plan sont trop importantes et ne permettent pas de fonctionnaliser le matériau avec un bon taux de greffage puisque seuls les bords des plans ainsi que le peu de surface disponible

peuvent être greffés. Peu de travaux rapportent ce type de fonctionnalisation dans la littérature. On peut tout de même noter que le groupe de J.-B. Baek a procédé à la fonctionnalisation de graphite en présence d'acide 4-aminobenzoïque, d'acide phosphorique et de pentoxyde de phosphore (Schéma 113).¹⁷⁹

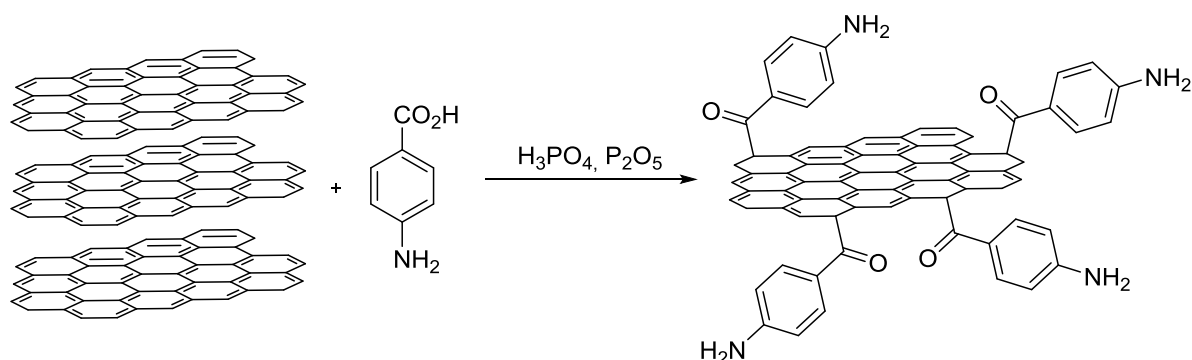


Schéma 113 : Fonctionnalisation directe de graphite par l'acide 4-aminobenzoïque.

De même, le groupe de J. M. Tour a utilisé des sels de diazonium comme précurseurs de radicaux aryyles afin de les greffer sur la structure aromatique du graphite.¹⁸⁰ Malheureusement, les auteurs n'indiquent pas clairement le taux de greffage obtenu.

Bien que les taux de fonctionnalisation ne soient pas très élevés lors du greffage direct de molécules organiques à la surface du graphite, ces techniques permettent d'obtenir des matériaux fonctionnalisés d'une grande pureté. En effet, dans les deux exemples ci-dessus, aucune modification de la surface des plans de graphène n'a été effectuée préalablement.

II.4.B.2 *Fonctionnalisation à partir de GO*

Comme nous l'avons vu au paragraphe I.2., le GO possède plusieurs sites intéressants pour des réactions de fonctionnalisation.

Fonctionnalisation des acides carboxyliques et des groupements hydroxyles

Les acides carboxyliques sur le GO ont la particularité de n'être situés que sur les bords des plans. Comparativement aux autres groupements, cela leur confère une bonne disponibilité pour de possibles réactions de fonctionnalisation. Comme pour des réactions mettant en jeu des composés organiques portant des fonctions acides carboxyliques, plusieurs routes sont envisageables (Schéma 114) : 1) il est ainsi possible d'activer l'acide en présence de SOCl_2 et de condenser ensuite un nucléophile sur le chlorure d'acide¹⁸¹ et

2) une activation de l'acide par des carbodiimides est une autre alternative pour la formation d'amide ou d'esters.¹⁸²

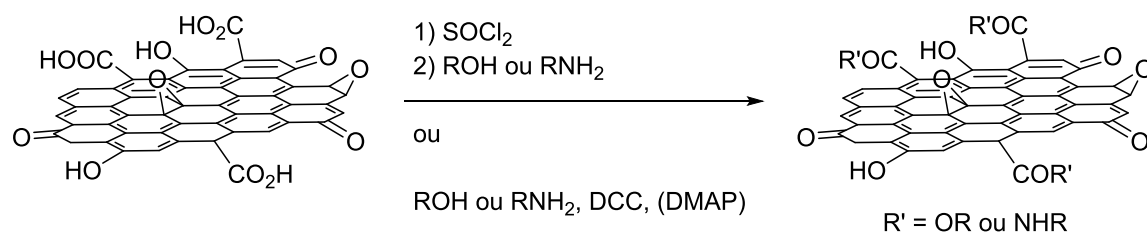


Schéma 114 : Fonctionnalisation d'acides carboxyliques à la surface du GO.

La condensation d'isocyanate avec les fonctions acides carboxyliques est aussi possible. Dans ce cas, l'amide correspondant est alors formé sur les bords des plans de GO. De plus, les fonctions alcools à la surface du matériau peuvent réagir avec les isocyanates dans le même temps pour former des carbamates.¹⁸³ Cela peut être intéressant car si le groupement R est d'importance, alors il se retrouve à la surface du matériau en plus grande quantité (Schéma 115).

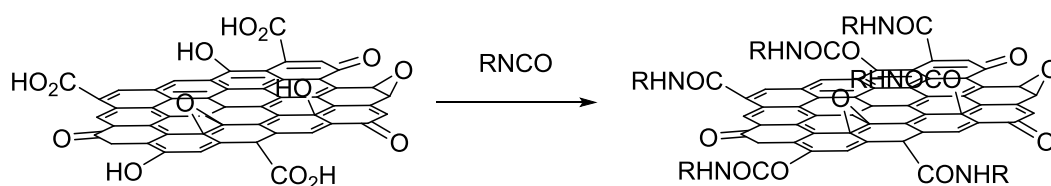


Schéma 115 : Fonctionnalisation d'acides carboxyliques et d'alcools par des isocyanates à la surface du GO.

Les groupements hydroxyles peuvent être aussi fonctionnalisés par des liens silyloxy.¹⁸⁴ En effet, en présence de trialkoxysilane ou d'alkoxytrichlorosilane, ces liens sont formés après une réaction de substitution.

Fonctionnalisation par ouverture d'époxydes

Nous avons vu précédemment que lorsqu'une amine est ajoutée sur du GO et que les groupements acides carboxyliques sont activés, l'amide correspondant est formé (Schéma 114). En revanche, lorsqu'il n'y a pas d'activation, il est alors possible d'ouvrir les époxydes présents sur le GO (Schéma 116).¹⁸⁵

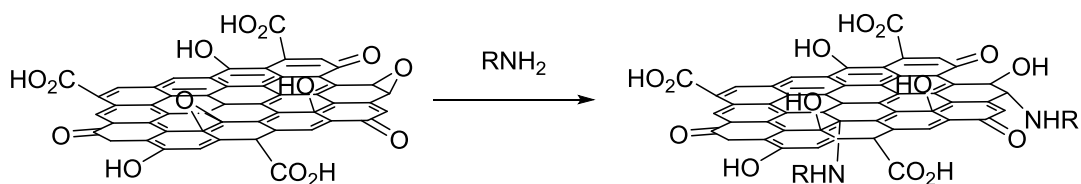


Schéma 116 : Ouverture d'époxydes par une amine primaire à la surface du GO.

Les époxydes peuvent aussi être ouverts soit par des sels de sodium dérivés du malonitrile ($\text{NaCH}(\text{CN})_2$),¹⁸⁶ soit par de l'azoture de sodium (Schéma 117).¹⁸⁷

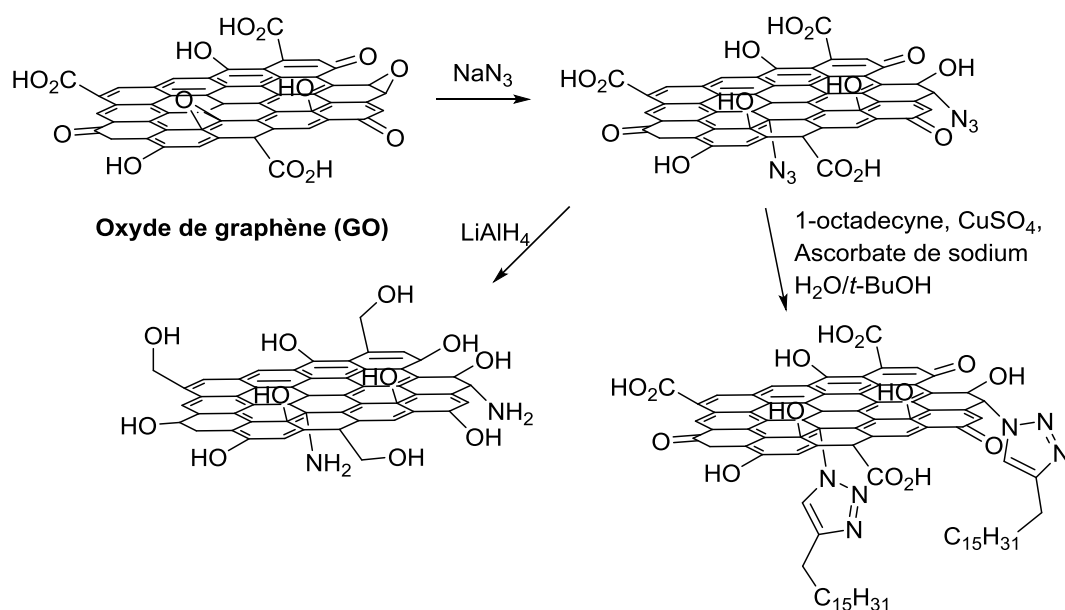


Schéma 117 : Ouverture d'époxydes en présence d'azotures à la surface du GO.

Le GO résiduel et les azotures peuvent alors être réduits respectivement en graphène et en amine par du LiAlH_4 ou alors, les azotures présents à la surface des plans peuvent être engagés dans une réaction de « chimie click » en présence d'un alcyne terminal et d'une source de $\text{Cu}(\text{II})$ afin de former des triazoles substitués en position 1,4.

Fonctionnalisation des doubles liaisons

La fonctionnalisation du GO peut aussi avoir lieu sur les doubles liaisons du GO par cyclopropanation à l'aide de diazos (Schéma 118).¹⁸⁸

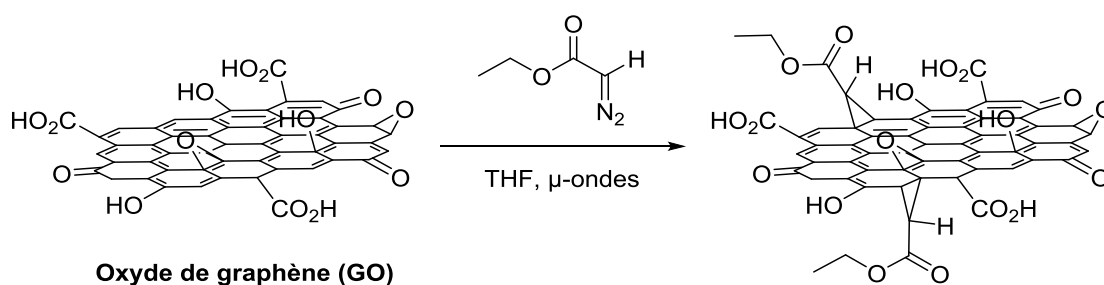


Schéma 118 : Formation de cyclopropanes à la surface du GO.

II.4.B.3 Fonctionnalisation à partir de graphène

Le graphène (GR) ne comporte pas ou peu de défauts à sa surface. Dans ce cas, il est nécessaire d'utiliser des espèces très réactives pouvant réagir avec les doubles liaisons. A ce titre, les sels d'aryle diazonium peuvent être greffés à la surface du graphène par un processus de transfert monoélectronique *via* un radical aryle.^{160b, 174, 189}

Différentes types de cycloadditions ont été utilisées pour la préparation de graphènes fonctionnalisés parmi lesquelles des cycloadditions de types [2+1], [2+2] et [4+2].

Cycloaddition de type [2+1]

Ce type de fonctionnalisation a été réalisé en présence d'azoture. Ce dernier est activé thermiquement afin de mener au nitrène correspondant. Cette espèce réagit alors avec les électrons des plans de graphène dans le but de former des motifs aziridines (Schéma 119).¹⁹⁰

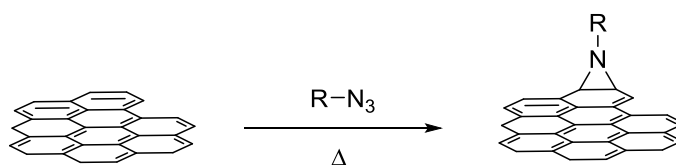


Schéma 119 : Formation d'aziridines à la surface de graphène.

Une stratégie similaire a été envisagée avec la formation *in situ* de carbènes formant alors des cyclopropanes. Seuls les modes de formation de ces carbènes diffèrent.¹⁹¹

Cycloaddition de type [2+2]

Cette cycloaddition a été réalisée en présence d'arynes formés *in situ* à partir de 2-(triméthylsilyl)aryl triflate et de fluorure de césium (Schéma 120).¹⁹²

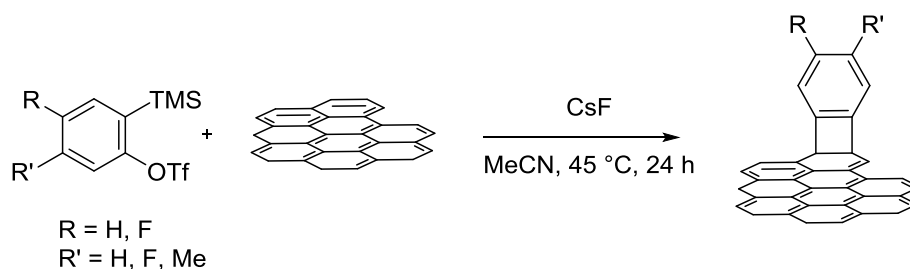


Schéma 120 : Fonctionnalisation de graphène par des aryènes formés *in situ*.

Cycloaddition de type [4+2]

Le graphène est un enchaînement de cycles aromatiques pouvant agir soit comme diènes, soit comme diénophiles en fonction de la forme de résonance du graphène (Schéma 121). La réaction de rétro Diels-Alder est envisageable dans les deux cas.¹⁹³

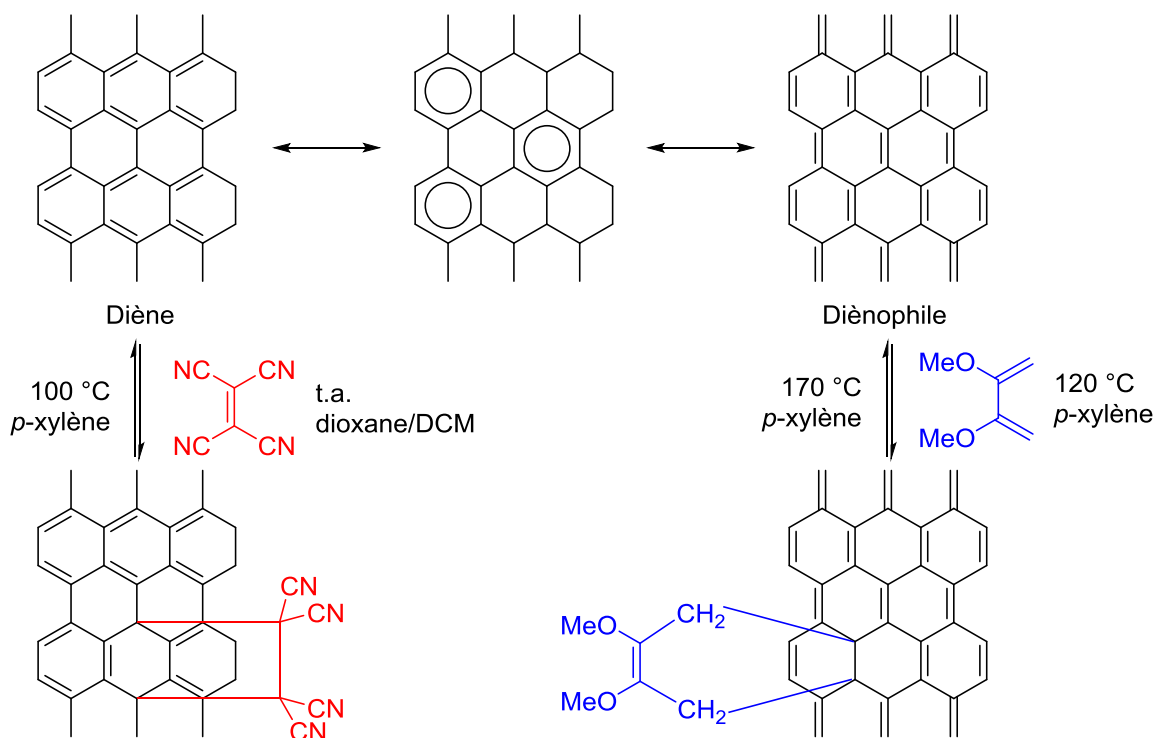


Schéma 121 : Réactions de Diels-Alder et rétro Diels-Alder en présence de graphène.

Il a aussi été possible de réaliser cette fonctionnalisation en présence de 9-méthylanthracène (diène) et d'anhydride maléique (diénophile).

II.5. Conclusion

L'obtention de graphènes fonctionnalisés n'est possible, en règle générale, qu'après exfoliation des plans de graphène composant le graphite. Afin d'y parvenir, la plupart des

études décrivent tout d'abord l'oxydation du graphite en GO. La méthode la plus courante étant la procédure de W. S. Hummers qui a depuis été modifiée. Ensuite, soit il est possible de fonctionnaliser le GO pour le réduire, soit le GO est d'abord réduit puis fonctionnalisé. De nombreux types de fonctionnalisation sont décrits dans la littérature rendant cette chimie très riche afin d'utiliser les graphènes fonctionnalisés comme des plateformes chimiques pouvant trouver des applications en biologie, en catalyse ou encore en chimie des matériaux.

III. Vers une production rationalisée de graphènes sulfonés

III.1. Etat de l'art des réactions catalysées par du graphène sulfoné

Le graphène sulfoné est un matériau plutôt récent et son utilisation dans des réactions de catalyse est peu courante. Le groupe de X. Fan a décrit la première application du graphène sulfoné comme acide hétérogène pour l'hydrolyse de l'acétate d'éthyle.¹⁹⁴ Dans cette étude, les auteurs ont préparé le graphène sulfoné à partir de graphite qui a été oxydé selon la méthode de W. S. Hummers modifiée en GO. Ce dernier a ensuite été réduit en graphène en présence d'hydrazine. Le graphène a été fonctionnalisé par l'action de l'acide sulfanilique, de nitrite de sodium et d'acide chlorhydrique menant au diazonium correspondant *in situ*. Le graphène sulfoné obtenu avec un taux de greffage de 1,55 mmol par gramme de matériau.

La réaction d'hydrolyse a lieu à 70 °C dans l'eau (Schéma 122). D'autres acides (Nafion[®] et H₂SO₄) ont été testés et l'acide sulfurique a permis d'obtenir la meilleure conversion (85%). Le graphène sulfoné a montré une activité catalytique constante pendant 5 cycles.

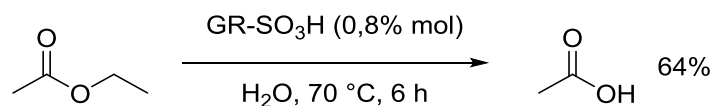
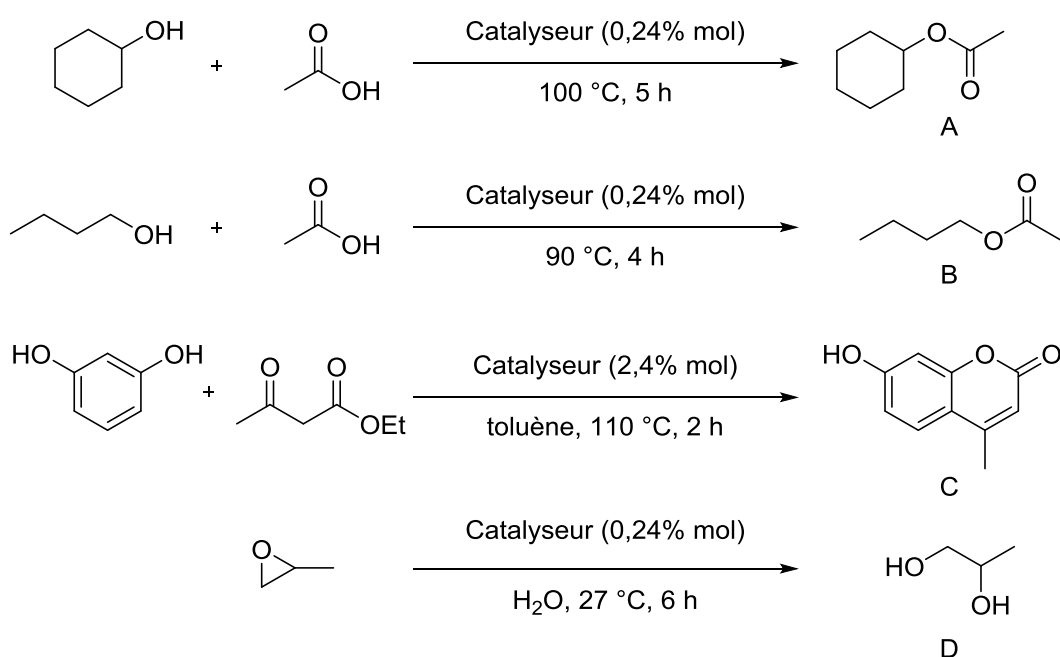


Schéma 122 : Hydrolyse de l'acétate d'éthyle en présence de graphène sulfoné.

Le groupe de F.-S. Xiao a utilisé le graphène sulfoné pour des réactions d'estérification, la condensation de Pechmann et l'ouverture d'époxyde.¹⁹⁵ Le graphène sulfoné a été préparé selon une stratégie de type oxydation/réduction/fonctionnalisation. L'oxydation a été réalisée selon la méthode de W. S. Hummers modifiée et la réduction avec du tétrahydroborate de sodium. Le graphène ainsi formé a été mis en présence d'acide

sulfurique et chauffé à 180 °C pendant 24 heures. Cette méthode de fonctionnalisation (sulfonation hydrothermale) a permis d'obtenir un graphène sulfoné avec un taux de greffage de 1,2 mmol d'acide par gramme de matériau.

Les auteurs ont aussi réalisé les réactions de chimie organique avec de l'oxyde de graphène et du graphène afin de contrôler si l'activité catalytique n'était due qu'au graphène sulfoné (Schéma 123). Avec ces deux derniers matériaux, les rendements obtenus étaient bien plus faibles.



	A (% conv)	B (% conv)	C (% conv)	D (%)
GR-SO ₃ H	79,5	89,1	82,1	66,8
GO	11,5	21,9	12,3	--
GR	10,2	18,2	11,1	--

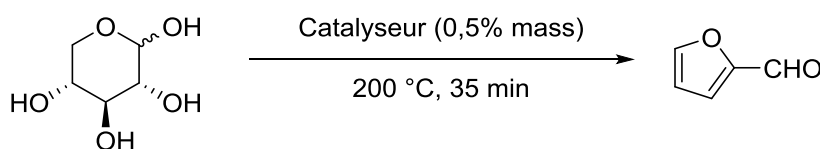
Schéma 123 : Utilisation du graphène sulfoné pour des réactions d'estérification, de condensation de Pechmann et d'ouverture d'époxyde.

Ici encore, le graphène sulfoné a pu être recyclé jusqu'à cinq fois sans diminution de l'activité catalytique.

Le graphène sulfoné a aussi été utilisé comme catalyseur acide pour la déshydratation du xylose en furfural par le groupe de J. H. T. Luong.¹⁹⁶ Lors de cette étude, le graphène sulfoné a été préparé selon une séquence du type pré-oxydation/oxydation/pré-

réduction/fonctionnalisation/réduction. Du pentoxyde de phosphore et du persulfate de potassium ont permis de réaliser l'étape de pré-oxydation. La méthode de W. S. Hummers modifiée a été utilisée pour l'oxydation. L'étape de pré-réduction a été accomplie grâce à l'action de tétrahydruroborate de sodium suivie de la fonctionnalisation en présence d'acide sulfanilique, de nitrite de sodium et d'acide chlorhydrique. Le matériau ainsi obtenu est ensuite réduit avec de l'hydrazine pour mener à du graphène sulfoné possédant un faible taux de greffage de 0,5 mmol par gramme de matériau.

La conversion du xylose en produit d'intérêt s'inscrit dans un contexte de valorisation de la biomasse puisque le xylose est un sucre obtenu après dépolymérisation de la cellulose. Le furfural formé est ensuite utilisé pour la fabrication de plastique, comme additif dans l'essence et comme synthon pour la chimie fine.¹⁹⁷ Au cours de ce travail, les auteurs ont aussi testé cette transformation catalysée par de l'oxyde de graphite et du graphène pour lesquels des résultats similaires ont été obtenus (Schéma 124).



	Conversion (%)	Rendement (%)
Blanc	76	44
GR-SO ₃ H	80	53
GO	86	55
GR	75	51

Schéma 124 : Déshydratation du xylose en furfural.

Le groupe de A. Shaabani a décrit la formation de xanthènes et de benzoxanthènes grâce à l'action de graphène sulfoné dans l'eau (Schéma 125).¹⁹⁸ Le graphène sulfoné a été produit par une séquence de type oxydation/pré-réduction/fonctionnalisation/réduction. L'oxydation a eu lieu selon la méthode de W. S. Hummers modifiée. L'étape de pré-réduction a nécessité l'emploi de tétrahydruroborate de sodium. La fonctionnalisation a été effectuée en présence d'acide sulfanilique, de nitrite de sodium et d'acide chlorhydrique. L'étape finale de réduction a été réalisée en présence d'hydrazine. Le taux

de greffage en acide à la surface du graphène n'est pas indiqué dans ce travail mais une comparaison avec du GO a été rapportée.

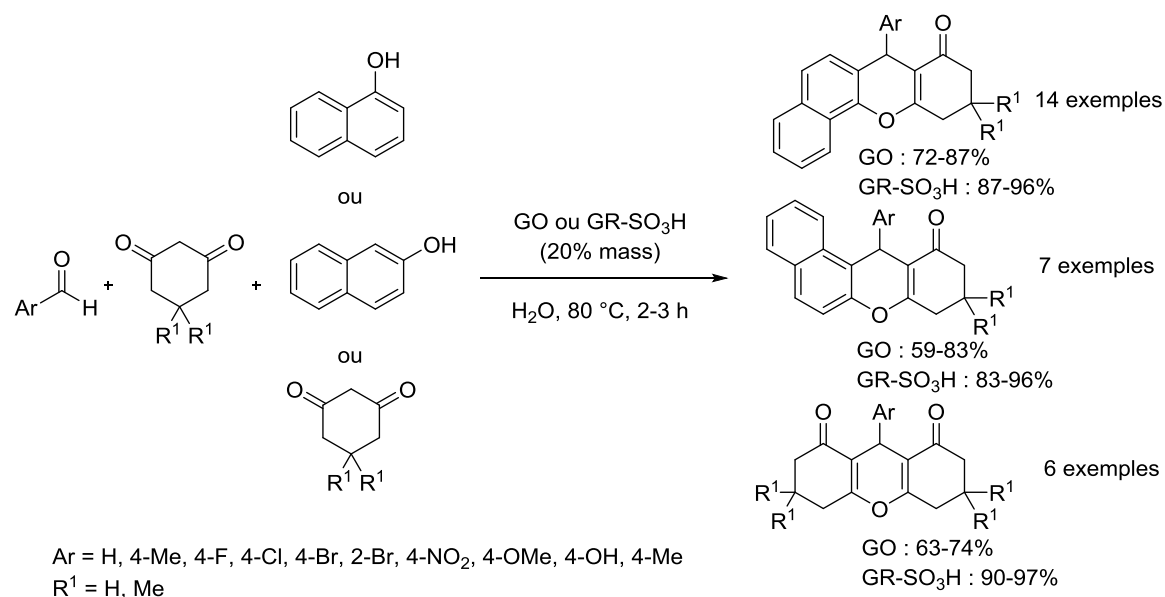


Schéma 125 : Formation de xanthènes et de benzoxanthènes catalysée par du graphène sulfoné.

Les auteurs ont pu réutiliser leur catalyseur pendant deux cycles supplémentaires sans observer de perte de l'activité catalytique (Schéma 126). A partir du quatrième cycle, le rendement commence à chuter de manière significative (~10%).

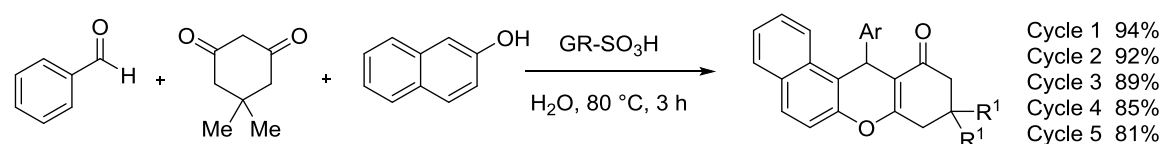
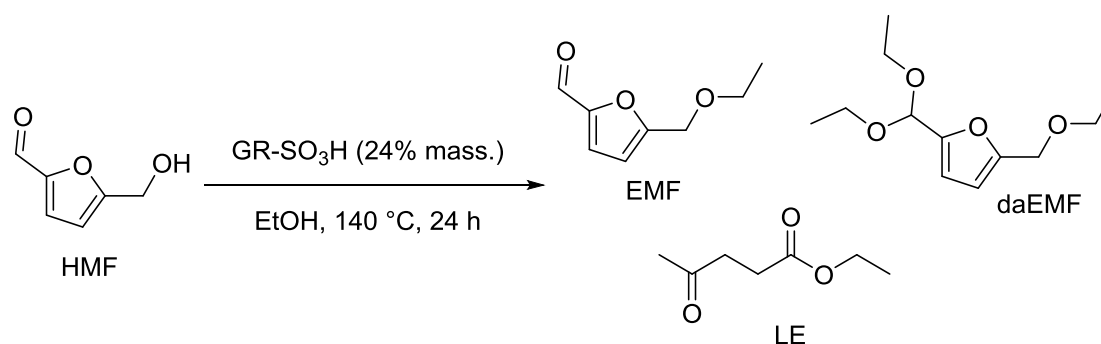


Schéma 126 : Recyclage du graphène sulfoné lors de la formation de benzoxanthène.

Le groupe de A. A. Valente a décrit la transformation du 5-Hydroxyméthylefurfural (HMF) par du graphène sulfoné dans l'éthanol en 5-Ethoxyméthylfurfural (EMF), en 2-Diéthylacétal-5-éthoxyméthylfurfural (daEMF) et en Lévilinate d'éthyle (LE) (Schéma 127).¹⁹⁹ Dans cette étude, le graphène sulfoné a été produit en trois étapes : oxydation, réduction et fonctionnalisation. Les auteurs ont eu recours à la méthode de W. S. Hummers modifiée pour la formation du GO. L'étape de réduction a été réalisée selon un procédé peu fréquemment utilisé : le GO a été placé sous irradiations micro-ondes à 190 °C pendant 20 minutes en présence d'alcool benzylique. Le graphène ainsi formé a par la

suite été fonctionnalisé selon la méthode de sulfonation hydrothermale. Un taux de greffage élevé de 2,2 mmol d'acide par gramme de matériau a été mesuré à la surface du graphène.

Le EMF est un très bon bio-carburant avec des propriétés très proches de celles du diesel et possédant une plus faible toxicité. Le daEMF ne possède pas de propriétés intéressantes, il s'agit seulement d'un sous-produit issu de la conversion du HMF en EMF lorsque la sélectivité de la réaction est mauvaise. Le LE trouve aussi une application dans l'industrie pétrolière comme additif. Le graphène sulfoné a pu être recyclé sur deux cycles supplémentaires avec une conversion de 99% et des rendements en EMF et LE de 75 et 20% respectivement. Les sélectivités pour cette transformation sont excellentes puisque le produit ne présentant pas d'intérêt industriel majeur (le daEMF) est obtenu qu'à l'état de traces.



	% conv. HMF	% EMF	% daEMF	% LE
Blanc	22	0	0	0
Graphène	51	33	4	4
GR-SO ₃ H	100	42	9	43

Schéma 127 : Transformation du 5-Hydroxyméthylefurfural par du graphène sulfoné.

L'utilisation la plus récente de graphène sulfoné en catalyse a été conduite par le groupe de S. Zhang pour l'étherification de glycérol par de l'isobutène.²⁰⁰ Au cours de ce travail, le graphène sulfoné est obtenu en trois étapes. L'oxydation du graphite par la méthode de W. S. Hummers modifiée a été suivie par la réduction à l'hydrazine menant alors au graphène. Ce dernier a été fonctionnalisé par le sel de 4-benzènesulfonate de diazonium. Contrairement aux autres méthodes de fonctionnalisation ayant recours à un sel de

diazonium, ici ce dernier a été préalablement préparé puis isolé. Au final, un taux de greffage de 1,9 mmol d'acide par gramme de matériau a été obtenu.

Lors de la réaction d'étherification du glycérol par l'isobutène, cinq produits peuvent être potentiellement formés (Schéma 128) : 1) des mono-*t*-butyléthers de glycérol MTBG (le 3-*t*-butoxy-1,2-propanediol et le 2-*t*-butoxy-1,3-propanediol), 2) des di-*t*-butyléthers de glycérol DTBG (le 2,3-di-*t*-butoxy-1-propanol et le 1,3-di-*t*-butoxy-2-propanol) et 3) et un tri-*t*-butyléther de glycérol TTBG (le 1,2,3-tri-*t*-butoxypropane).

Les DTBG et le TTBG sont des produits d'importance industrielle puisqu'ils sont ajoutés comme additifs dans les bio-carburants afin d'en diminuer la viscosité. En revanche, les MTBG n'ont pas encore trouvé d'application industrielle et ne sont donc pas des produits d'intérêt. Ainsi, il est primordial que la réaction d'étherification du glycérol par l'isobutène possède de bonnes sélectivités pour la formation des DTBG et du TTBG. Les auteurs ont pu recycler le catalyseur par une méthode d'extraction au glycérol pendant cinq nouveaux cycles réactionnels en gardant la même conversion et les mêmes sélectivités.

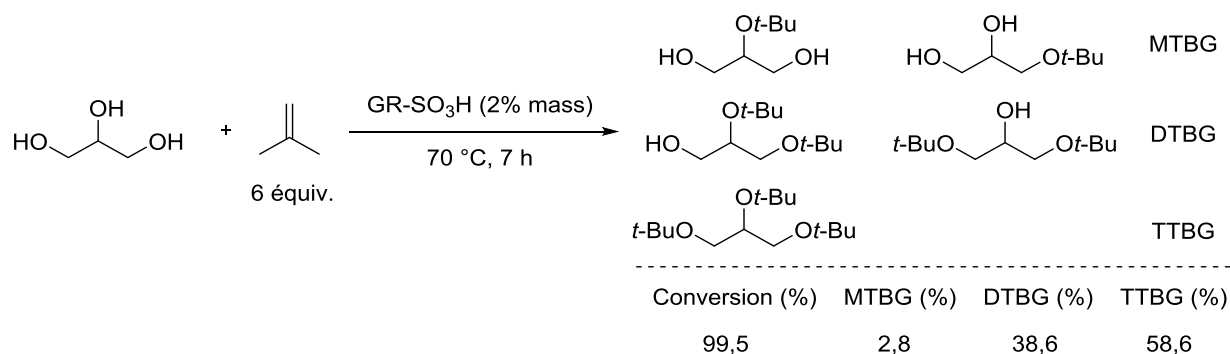


Schéma 128 : Réaction d'étherification du glycérol par l'isobutène en présence de graphène sulfoné.

III.2. Rationalisation du taux de greffage en fonction de la voie de synthèse empruntée

Lors de ce travail, différents supports carbonés ont été synthétisés (Figure 13).²⁰¹

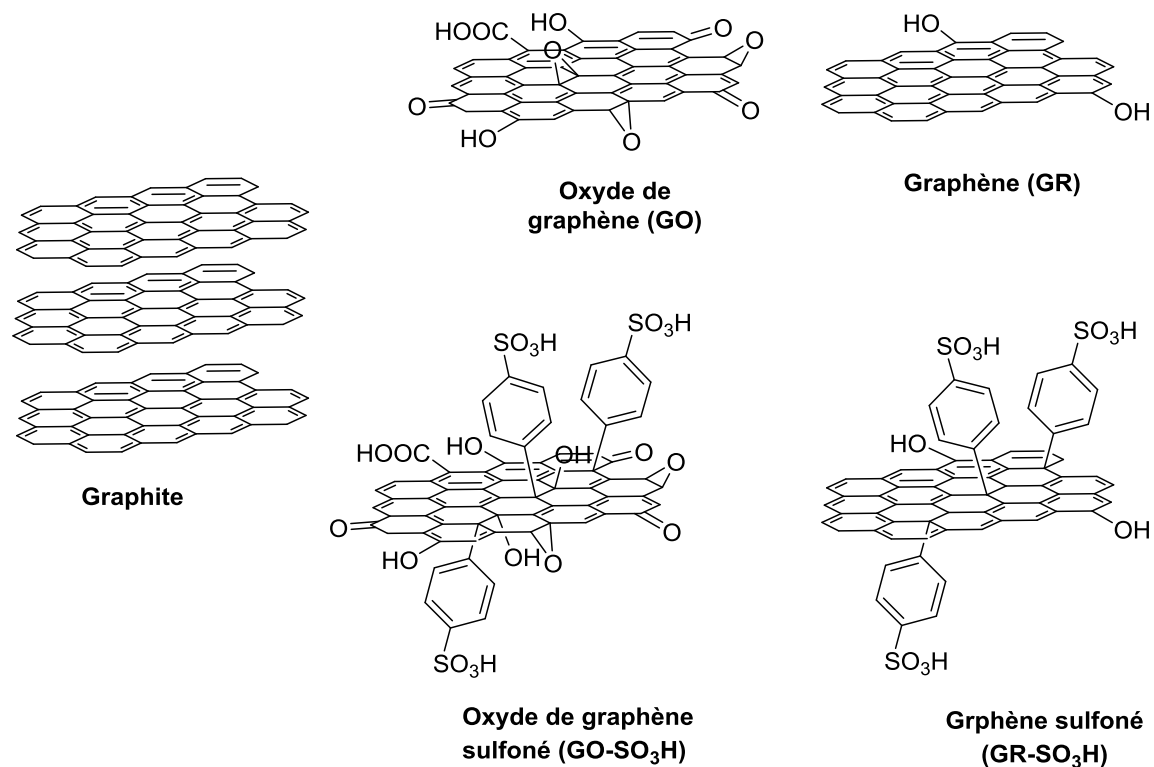
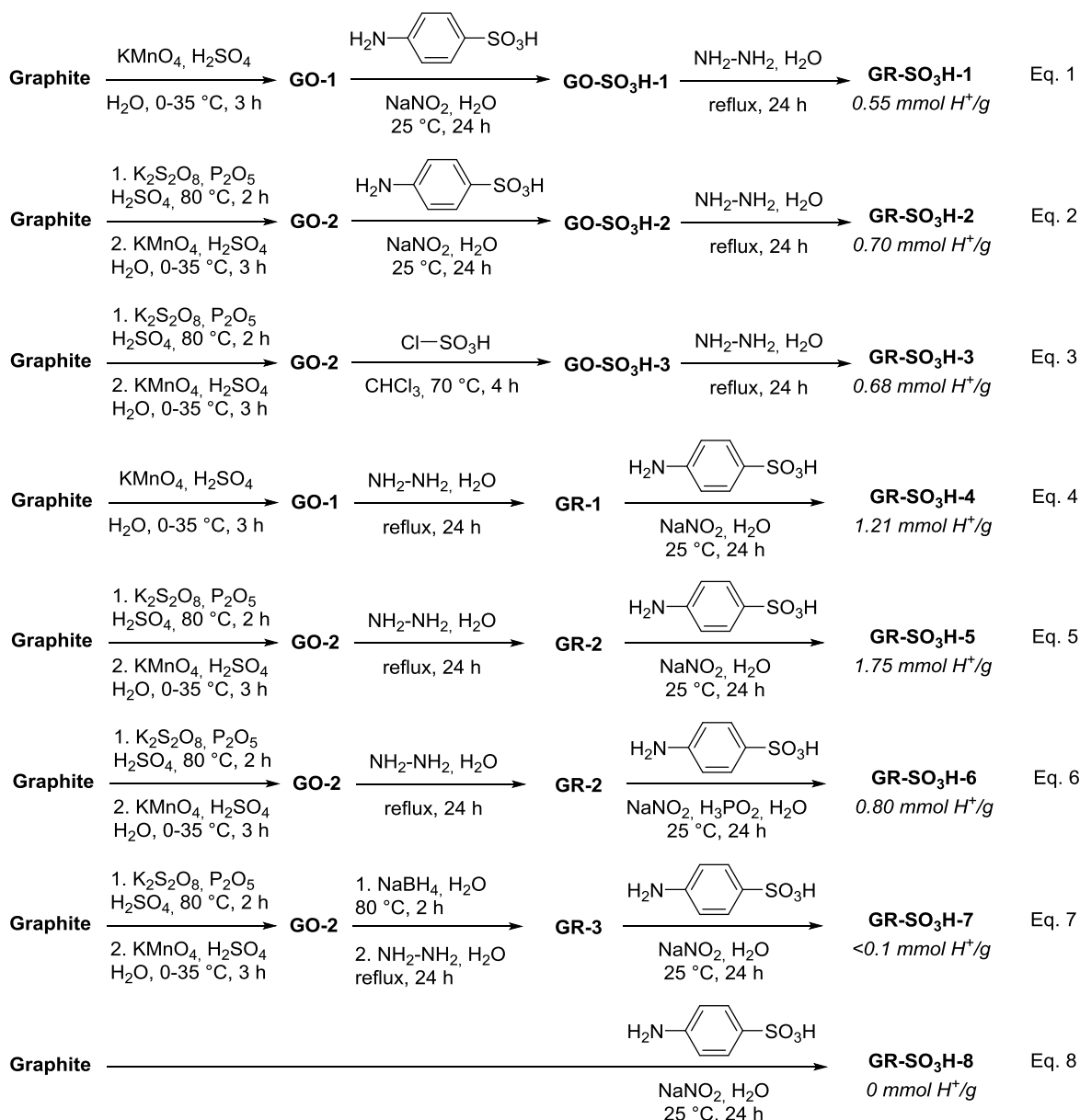


Figure 13 : Description des différents matériaux synthétisés au cours de ce travail.

L'objectif de ce travail était de trouver un compromis pour la synthèse de graphène sulfoné entre 1) un taux de greffage en acide important à la surface du matériau, 2) un nombre d'étapes minimum pour atteindre le matériau final, 3) une synthèse réalisée sur une échelle plus grande que ce qui se fait dans la littérature et 4) une facilité opératoire pour chaque étape. Les différentes voies de synthèses évaluées au cours de ce travail sont répertoriées ci-dessous (Figure 14).



Reprinted with permission from reference [199], copyright 2016 Elsevier Ltd.

Figure 14 : Voies de synthèses évaluées pour la production de graphènes sulfonés.

III.2.A. Détermination de la meilleure voie de synthèse du graphène sulfoné

Les taux de greffage en acide ont été déterminés par analyse élémentaire du soufre.

Lorsque nous avons commencé ces travaux, nous nous sommes tournés vers la synthèse la plus courte pour atteindre le matériau désiré (Equation 1). Pour l'étape d'oxydation, nous avons utilisé la méthode de W. S. Hummers modifiée en présence de permanganate de potassium dans de l'acide sulfurique concentré afin de mener au composé **GO-1**. Ce dernier, a ensuite été fonctionnalisé en présence d'un sel de diazonium formé *in situ* (**GO-SO₃H-1**). Afin de restaurer l'aromaticité des plans de graphène, l'étape réduction a été

effectuée en présence d'hydrazine menant au composé **GR-SO₃H-1**. Le taux de greffage pour cette voie de synthèse s'élève à 0,55 mmol d'acide par gramme de matériau. Plusieurs travaux dans la littérature ont rapporté une étape de pré-oxydation avant l'étape d'oxydation (§ I.2.E.). Cela engendre une meilleure efficacité de la réaction d'oxydation et donc une meilleure exfoliation des plans d'oxyde de graphène. Nous avons alors réalisé la même séquence que précédemment en y ajoutant une étape de pré-oxydation en présence de persulfate de potassium et de pentoxyde de phosphore (Equation 2). Cela nous a permis d'obtenir le composé final **GR-SO₃H-2** avec un taux de greffage de 0,70 mmol d'acide par gramme de matériau démontrant ainsi que l'exfoliation du GO est plus efficace dans ces conditions ce qui conduit à une plus grande disponibilité de plans de GO en vue d'un greffage plus efficace. Malheureusement, d'un point de vue pratique, cette voie de synthèse n'est pas idéale car le matériau **GO-SO₃H-2** étant très hydrophile, le matériau est alors hautement dispersé dans l'eau ce qui le rend impossible à filtrer ou à centrifuger ce qui ne permet pas d'enlever les impuretés issues de l'étape de fonctionnalisation à sa surface. Dans ce cas, l'eau a pu être enlevée grâce à une laborieuse évaporation sous vide. Un autre type de fonctionnalisation a été étudié en présence d'acide chlorosulfonique (Equation 3). Contrairement à **GO-SO₃H-2**, **GO-SO₃H-3** a pu être facilement obtenu par filtration avec un taux de greffage de 0,68 mmol d'acide par gramme de matériau. Cependant, cette voie de synthèse n'a pas été retenue car lors de la fonctionnalisation, la concentration du milieu réactionnel est très faible²⁰² rendant impossible une production à plus grande échelle. Dans les deux premières équations, les étapes de fonctionnalisation ont été réalisées à partir de **GO-SO₃H-1** et **GO-SO₃H-2**. Nous avons alors pensé à inverser l'ordre des étapes de fonctionnalisation et de réduction. En effet, les fonctions oxygénées présentes à la surface du matériau peuvent affecter négativement le greffage des sels de diazonium sur le GO pour deux raisons. Tout d'abord, le graphène possède un potentiel de réduction plus élevé que le GO grâce au réseau aromatique de carbone sp² ce qui engendre une meilleure accroche des radicaux aryles à sa surface. De plus, des réactions d'abstraction d'hydrogène dues à la présence de fonctions alcools à la surface du GO peuvent s'avérer compétitrices de la réaction de greffage désiré. Ainsi, lorsque la fonctionnalisation est réalisée à partir de graphène, le taux de greffage est de 1,21 mmol d'acide par gramme sans l'étape de pré-oxydation (Equation 4) (vs. 0,55 mmol d'acide par gramme) et en présence de l'étape de pré-oxydation (Equation 5), le taux de greffage est quant à lui de 1,70-1,80 mmol d'acide par gramme de matériau (vs. 0,70 mmol.g⁻¹). Nous avons alors essayé de favoriser la

formation des radicaux aryles par la présence d'un réducteur (H_3PO_2) (Equation 6). Malheureusement, le taux de greffage obtenu pour **GR-SO₃H-6** a été de 0,80 mmol d'acide par gramme. Cela est probablement dû au fait qu'en forçant la formation des radicaux, ils se retrouvent alors dans le milieu réactionnel en trop forte concentration ce qui conduit alors à la formation des biaryles correspondants. Nous avons vu précédemment que la fonctionnalisation sur du graphène permettait d'obtenir de meilleurs taux de greffage (Equation 4 et 5). Afin d'avoir un graphène avec le moins de défauts possibles (**GR-3**), nous avons réalisé une étape de pré-réduction (Equation 7). Le résultat escompté de cette modification n'a pas été obtenu puisqu'un taux de greffage inférieur à 0,1 mmol d'acide par gramme de matériau a été observé. Cela est probablement dû à une réorganisation des plans de graphènes sous forme de graphite limitant ainsi l'addition des sels de diazonium sur le matériau. En effet, lorsque l'étape de fonctionnalisation est directement effectuée sur du graphite, ce dernier ne subit pas de modifications de sa surface (Equation 8).

En conclusion, la voie de synthèse remplissant toutes les conditions énoncées au début du paragraphe II.2. (Chapitre 5) est celle menant au composé **GR-SO₃H-5** (Equation 5)

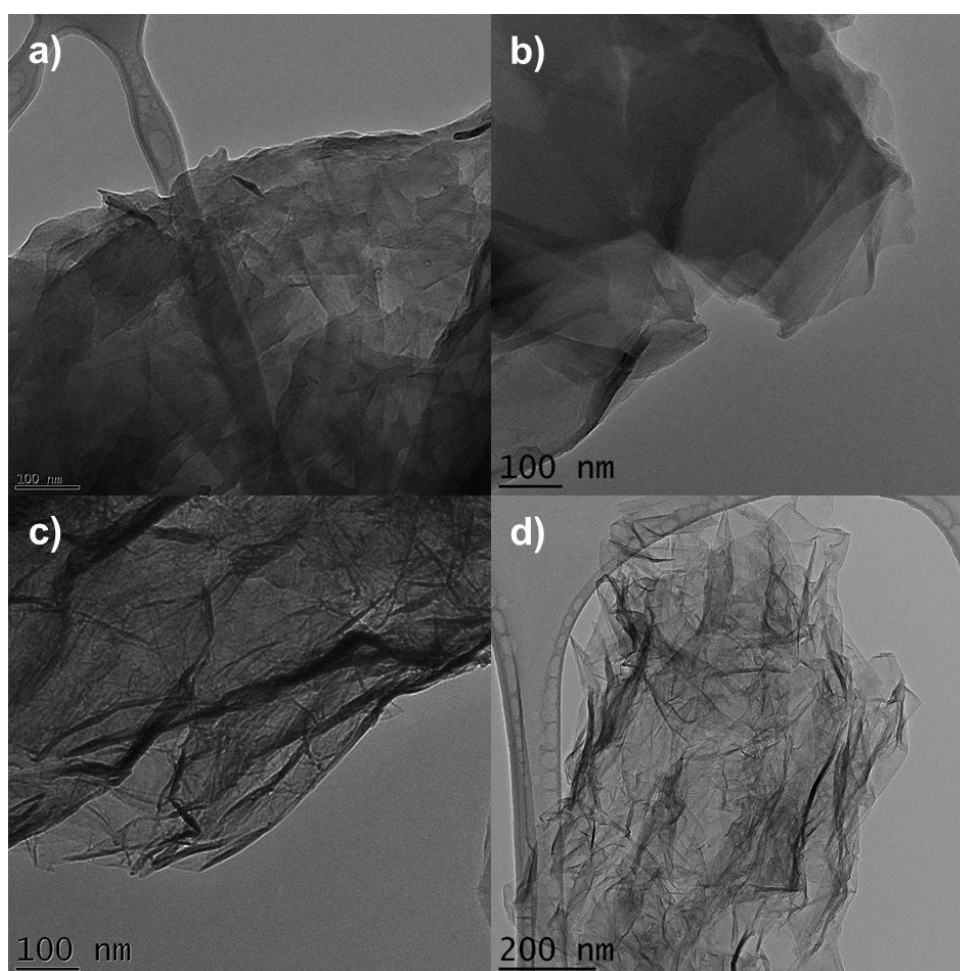
III.2.B. Ajustement du taux de greffage

Après avoir sélectionné la voie de synthèse de l'Equation 5 comme voie menant au graphène sulfoné avec un bon taux de greffage, nous avons cherché à voir s'il était possible de mieux contrôler ce taux de greffage en acide. Cela peut s'avérer être très intéressant pour certaines applications puisque l'utilisateur possède alors un bon contrôle sur l'étape de fonctionnalisation. Ainsi, si la concentration en sel de diazonium utilisée pour l'Equation 5 est divisée par deux, une diminution du taux de greffage d'environ 15% est observée (1,52 mmol d'acide par gramme). A l'inverse, lorsque la concentration en sel de diazonium a été augmentée par deux, une augmentation d'environ 17% du taux de greffage a été obtenue (2,1 mmol d'acide par gramme). Cela démontre que notre méthode de greffage peut être contrôlée.

IV. Analyse du graphène sulfoné $\text{GR-SO}_3\text{H-5}$ et de ses intermédiaires de synthèse

IV.1. Analyse par microscopie électronique à transmission (MET)

Ce type de microscopie permet l'étude d'objets nanométriques avec une très bonne résolution. Les clichés réalisés par MET ne permettent d'obtenir que des vues de la face supérieure de l'échantillon. Pour notre étude, nous avons obtenu les images MET de chaque échantillon de l'Equation 5 menant au composé $\text{GR-SO}_3\text{H-5}$ (Figure 15).



Reprinted with permission from reference [199], copyright 2016 Elsevier Ltd.

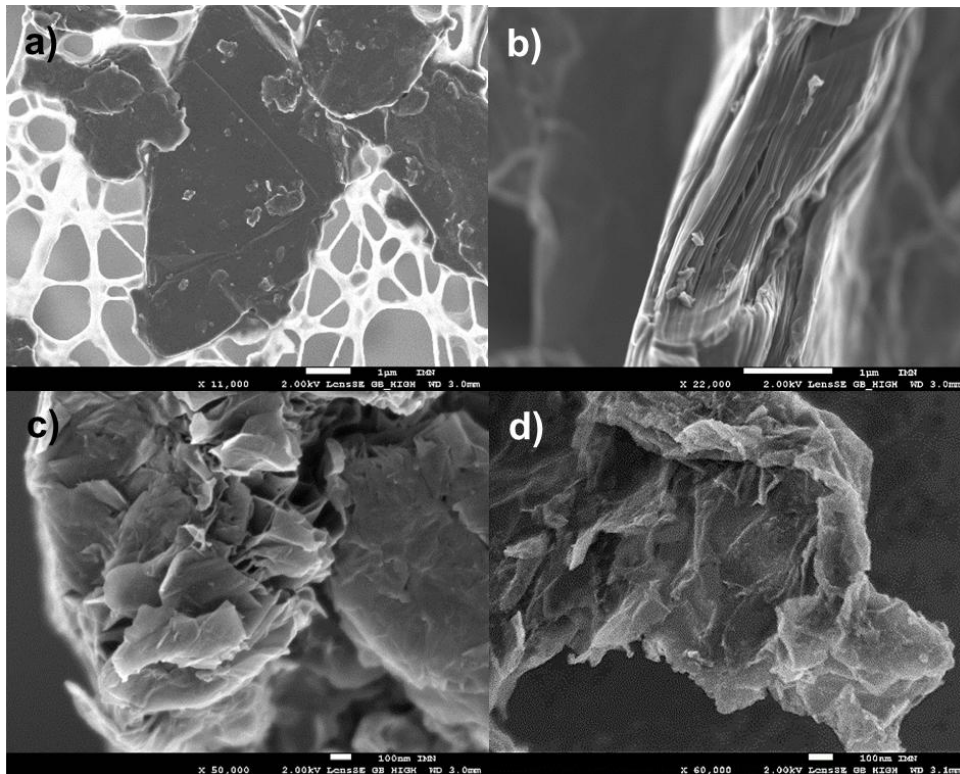
Figure 15 : Clichés MET a) du graphite, b) de GO-2 , c) de GR-2 et d) de $\text{GR-SO}_3\text{H-5}$.

Le cliché du graphite montre l'existence de plans (de graphène) superposés les uns sur les autres (Figure 15a). Les étapes de pré-oxydation et d'oxydation ne semblent pas avoir impactées la morphologie du matériau (Figure 15b). En revanche, lors de l'étape de

réduction, l'épaisseur du matériau apparaît plus fine confirmant une bonne exfoliation des plans de graphène. Il est à noter que la structure du matériau semble être modifiée et qu'elle apparaît sous forme de papier froissé (Figure 15c). A première vue, l'étape de fonctionnalisation du graphène n'engendre pas de changement dans la morphologie du matériau qui apparaît toujours sous la forme d'un feuillet de faible épaisseur (Figure 15d).

IV.2. Analyse par microscopie électronique à balayage (MEB)

Ce type de microscopie permet d'observer des objets de tailles nanométriques avec une excellente résolution. Contrairement à la MET, la microscopie électronique à balayage (MEB) permet l'obtention de clichés avec une vision 3D des nano-objets. A ce titre, nous avons réalisé les clichés de chaque intermédiaire de la voie de synthèse menant à **GR-SO₃H-5** (Figure 16).



Reprinted with permission from reference [199], copyright 2016 Elsevier Ltd.

Figure 16 : Clichés MEB a) du graphite, b) de GO-2, c) de GR-2 et d) de GR-SO₃H-5.

Le cliché du graphite (Figure 16a) a permis de montrer l'existence d'objets de plusieurs micromètres en taille bien organisés. Les réactions d'oxydation ne permettent pas de décoller complètement les plans les uns des autres mais les ondulations observées peuvent

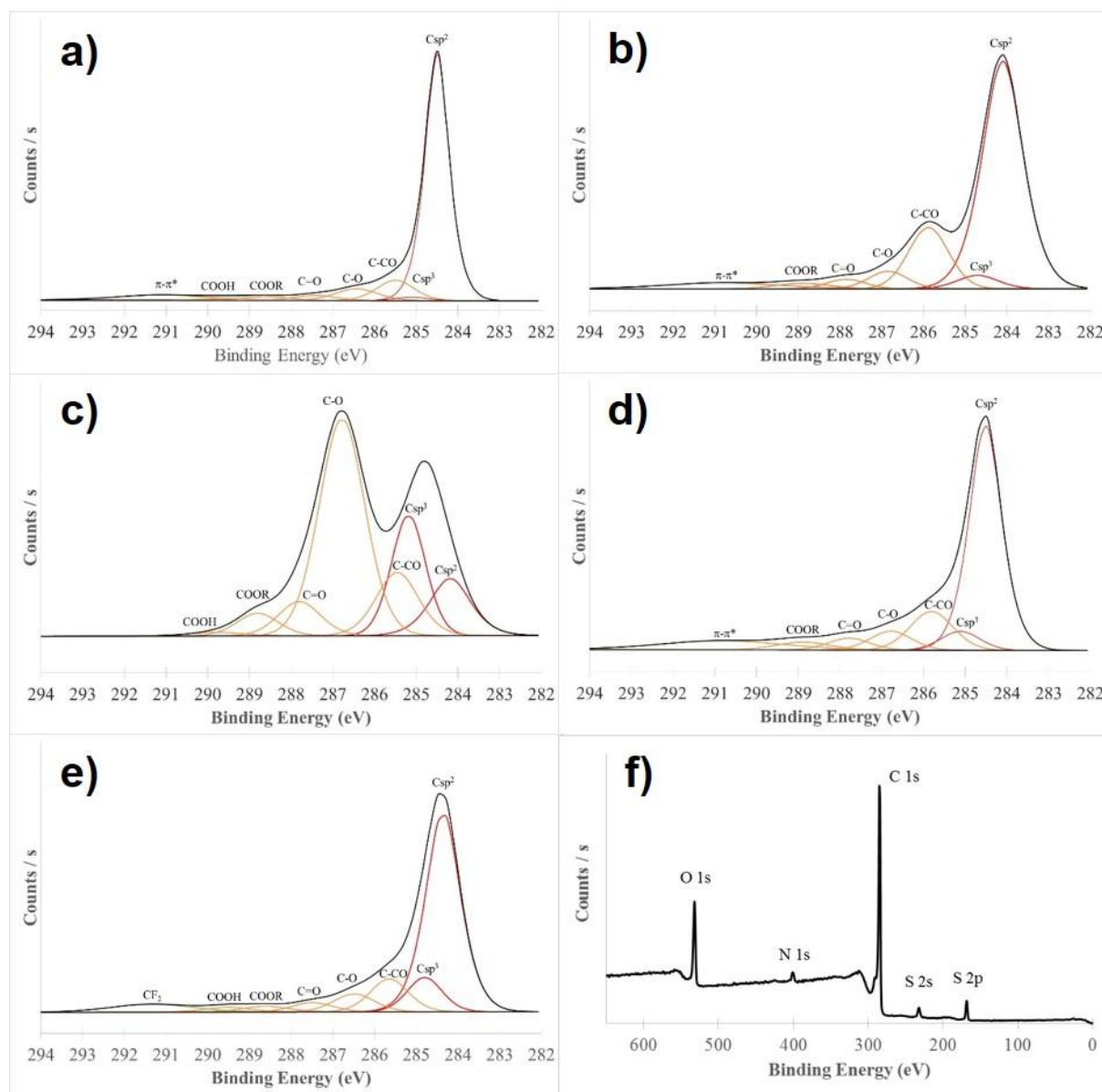
être attribuées à la perte d'aromaticité des plans (Figure 16b). Dans ce cas, le recours aux ultrasons est d'une grande utilité puisqu'il permet de casser les faibles interactions entre chaque plan. L'étape de réduction a conduit à des plans de petites tailles (100-200 nm) comparés à ceux du graphite (Figure 16c). De plus, l'impression de papier froissé observée lors des clichés MET est retrouvée ici puisque les plans sont organisés de manière aléatoire sous forme d'une pelote. La morphologie des composés **GR-2** et **GR-SO₃H-5** apparaît comme très similaire ce qui suggère que l'étape de fonctionnalisation n'a pas d'influence sur la morphologie du matériau final (Figure 16d).

IV.3. Analyse par spectroscopie photoélectronique X (XPS)

Cette technique d'analyse de surface s'avère être très utile pour suivre l'efficacité des réactions de modifications de surface du graphite. En effet, il est possible après déconvolution du pic de l'orbitale atomique 1s du carbone de déterminer les atomes liés directement au carbone ainsi que leurs hybridations.

Dans ce contexte, nous avons analysé le graphite, le graphite issu de l'étape de pré-oxydation, **GO-2**, **GR-2** et **GR-SO₃H-5** afin de suivre les modifications à la surface du matériau carboné (Figure 17). Le spectre du graphite (Figure 17a) permet de voir l'évolution des changements à la surface du matériau en servant de référence. L'étape de pré-oxydation a permis la formation de liaisons C-O caractérisées par un pic à 285,9 eV, le pic caractéristique des carbones sp² à 284,1 eV restant encore très intense (Figure 17b). Cela démontre que l'aromaticité des plans n'est pas très endommagée et que l'oxydation est plutôt douce dans ces conditions. Après la deuxième étape d'oxydation au permanganate de potassium, la baisse d'intensité du pic des carbones sp² est importante alors que dans le même temps, l'apparition du pic des carbones sp³ (284,8 eV) se fait plus intense (Figure 17c). Cela démontre la perte d'aromaticité du matériau. Cette observation est en lien avec l'apparition d'énergies de liaisons C-O (286,8 eV), C=O (287,8 eV) et COOR (288,8 eV). L'étape de réduction à l'hydrazine permet de restaurer l'aromaticité des plans puisque le pic des carbones sp² est de nouveau le plus intense (Figure 17d). Bien que la valence et l'état d'hybridation des atomes de carbones pour le graphite et **GR-2** soit similaire, ils n'en demeurent pas moins que leurs morphologies (Cf. MET et MEB) et surtout leurs réactivités (Cf. Figure 14, Equations 5 et 8) sont différentes. Le pic des carbones sp³ du graphène sulfoné **GR-SO₃H-5** a évolué par rapport à celui de **GR-2**

(Figure 17e). Cela est dû aux défauts que la fonctionnalisation a engendrés à la surface du graphène.



Reprinted with permission from reference [199], copyright 2016 Elsevier Ltd.

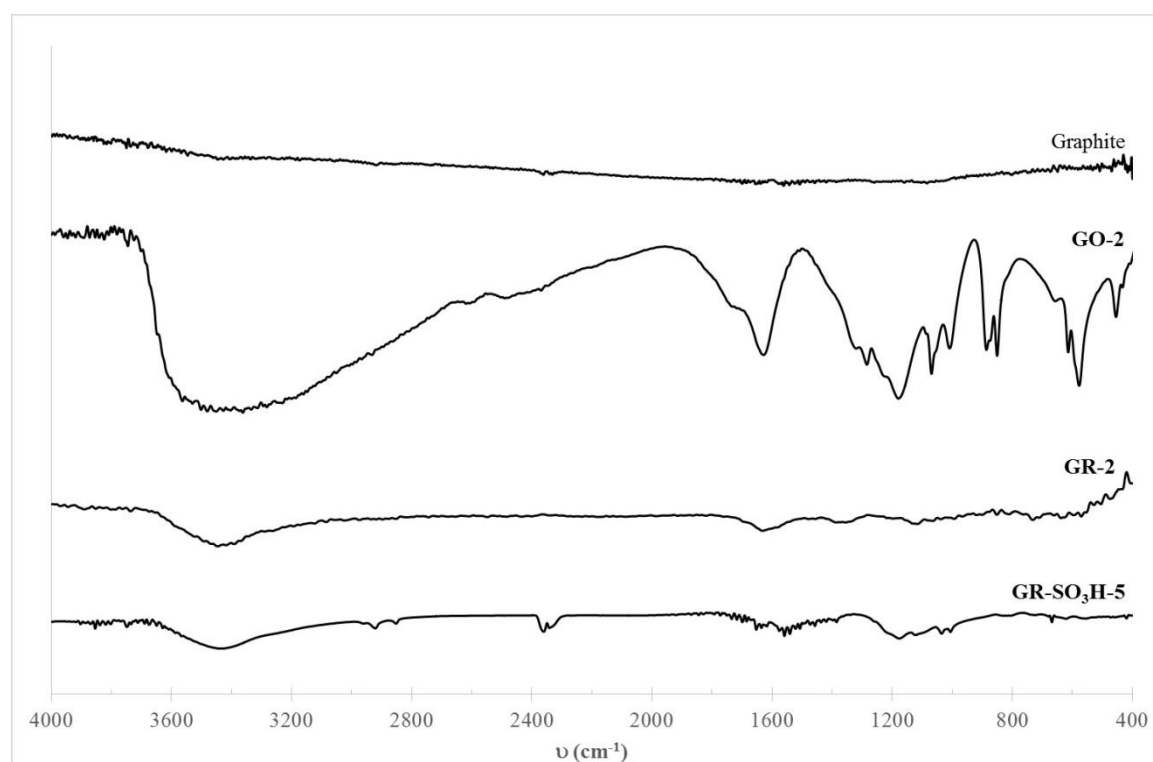
Figure 17 : Spectres XPS du pic C1s a) du graphite, b) du graphite pré-oxydé, c) de GO-2, d) de GR-2 et e) de GR-SO₃H-5. f) Spectre large de GR-SO₃H-5.

En plus de permettre de suivre l'évolution des modifications à la surface du matériau, la spectroscopie photoélectrique X permet aussi de connaître la pureté du composé final **GR-SO₃H-5** et de déterminer de manière qualitative si le greffage des sels de diazonium a bien eu lieu (Figure 17f). Le spectre large de ce composé montre la présence de deux pics correspondants aux orbitales 2s (232,1 eV) et 2p (168,1 eV) du soufre confirmant

ainsi la présence des acides sulfoniques à la surface du matériau. Le petit pic à 400,2 eV a été attribué à de l'azote résiduel issu du couplage des sels de diazonium sur le système aromatique sous forme de liaisons azo. De manière remarquable, le composé a été purifié avec une méthode de lavage employant l'utilisation d'une solution d'HCl 1N et d'acétone et permettant d'obtenir un matériau parfaitement propre où toutes les impuretés issues des sels alcalins (Na^+ , K^+) et de l'utilisation du permanganate de potassium ont pu être retirées.²⁰³

IV.4. Analyse par spectroscopie infrarouge (IR)

La spectroscopie infrarouge (IR) est une technique très pratique pour ce genre de suivi réactionnel car elle est facile à mettre en place et donne d'importantes informations sur l'apparition ou la disparition de différents groupements. Nous avons analysé le graphite de départ, **GO-2**, **GR-2** et **GR-SO₃H-5** par spectroscopie IR (Figure 18).



Reprinted with permission from reference [199], copyright 2016 Elsevier Ltd.

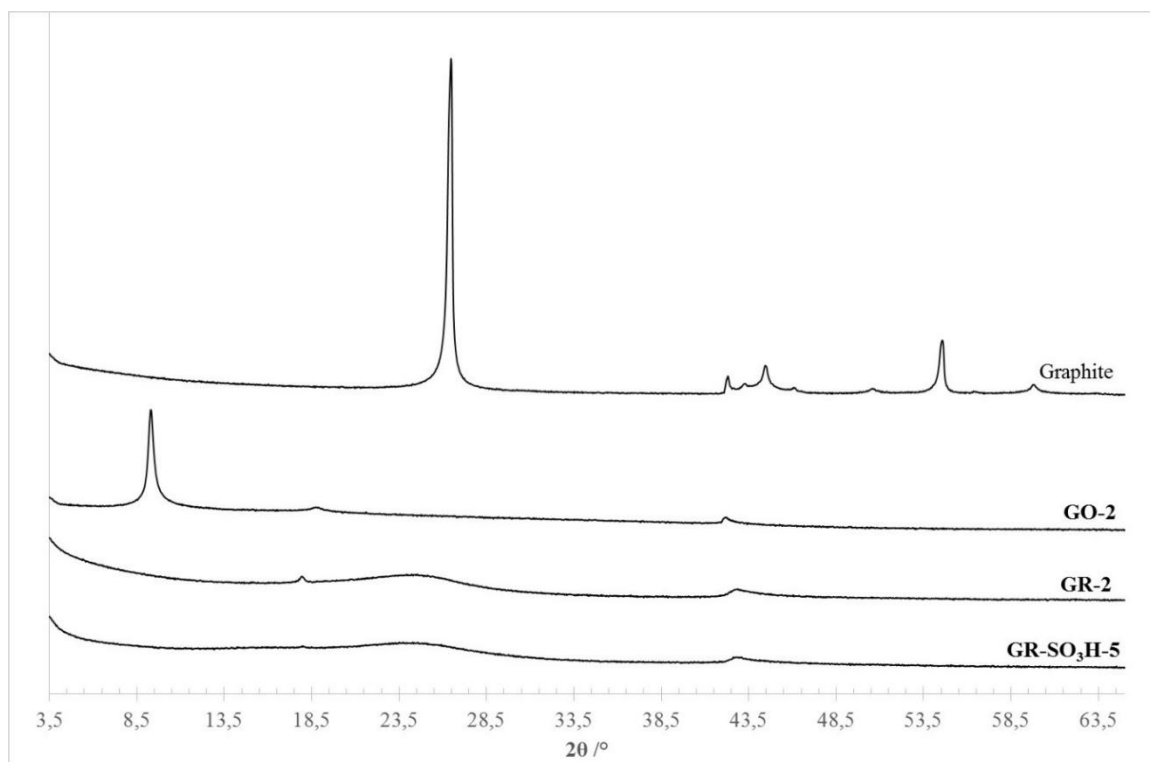
*Figure 18 : Spectres IR-TF du graphite, de **GO-2**, de **GR-2** et de **GR-SO₃H-5**.*

Cela nous a permis d'obtenir des renseignements complémentaires quant à l'apparition de fonctions oxygénées pour l'intermédiaire **GO-2**. En effet, sur le spectre de **GO-2**, il y a

apparition de bandes de vibration par élongation attribuées aux groupements O-H, C=O et C-O-C respectivement à 3362, 1739 et 1069 cm^{-1} . Après l'étape de réduction, la plupart des fonctions oxygénées ont disparu mises à part des fonctions alcool résiduelles. Le passage de **GR-2** vers **GR-SO₃H-5** démontre l'apparition d'une bande de vibration par élongation attribuée au groupement O=S=O à 1164 cm^{-1} .

IV.5. Analyse par diffraction des rayons X (DRX)

Les diffractogrammes du graphite, de **GO-2**, de **GR-2** et de **GR-SO₃H-5** sont exposés en Figure 19. Le pic caractéristique du graphite appartenant au plan [002] a été observé pour une valeur de $2\theta = 26,5^\circ$. Après l'étape d'oxydation, ce pic est décalé à une valeur de $2\theta = 9,3^\circ$. Ces deux résultats démontrent que l'écart interplanaire est augmenté significativement avec l'apparition des fonctions oxygénées. En effet, on passe d'une distance de 0,34 nm pour le graphite à 0,95 nm pour **GO-2** selon la loi de Bragg ($n\lambda = 2d_{[002]}\sin\theta$, où n est une constante égale à 1, $\lambda(\text{Cu}_{K\alpha}) = 0,1541$ nm et d la distance entre deux plans). L'équation de Scherrer ($\tau = K\lambda/\beta\cos\theta$, où K est une constant égale à 1, β est la largeur à mi-hauteur du pic caractéristique du plan [002] et $\lambda(\text{Cu}_{K\alpha}) = 0,1541$ nm) permet de déterminer la hauteur des cristallites. A ce titre, nous avons pu déterminer une hauteur de 29 nm pour le graphite et de 31 nm pour **GO-2** menant à 85 et 32 feuillets respectivement. Cela signifie qu'avant l'exfoliation, les réactions d'oxydation ont tout de même permis de délaminer les plans de carbone. Les diffractogrammes de **GR-2** et **GR-SO₃H-5** ont montré de petits pics très larges. Cette caractéristique peut être attribuée à une structure turbostatique ce qui corrobore les observations faites lors des analyses par microscopie (Chapitre 4, § III.1. et III.2.) où une organisation aléatoire des plans de graphène a été observée après l'étape d'oxydation. Pour ces deux composés, la distance interlamellaire a été déterminée à 0,37 nm et la taille des cristallites à 1,5 nm. Cela signifie que ces dernières sont composées de seulement 4 feuillets démontrant ainsi que l'exfoliation des plans de graphène est quasiment totale.



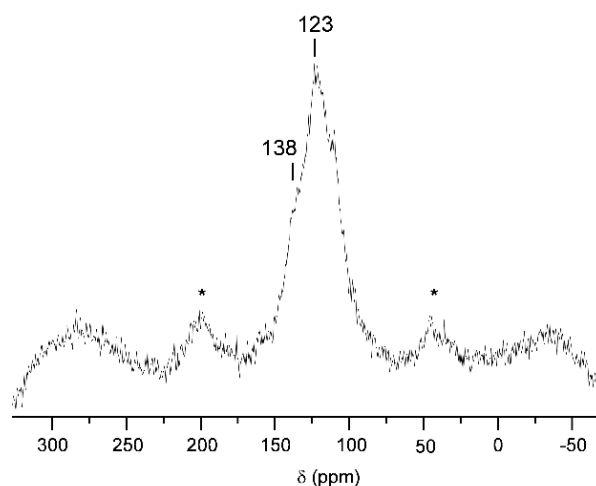
Reprinted with permission from reference [199], copyright 2016 Elsevier Ltd.

Figure 19 : XRD du graphite, de GO-2, de GR-2 et de GR-SO₃H-5.

IV.6. Analyse par résonance magnétique nucléaire (RMN) du solide

IV.6.A. Détermination structurale de GR-SO₃H-5

Dans le cadre d'une collaboration avec le Dr. F. Rataboul de l'IRCELyon, des analyses par RMN du solide ont été menées. Sur le spectre RMN du carbone 13 de **GR-SO₃H-5** exposé en Figure 20, la présence d'un pic à 123 ppm accompagné d'un épaulement à 138 ppm correspond respectivement aux carbones sp^2 du graphène. L'absence de pics autour de 70 et 170 ppm confirme que des groupements de type C-O et C=O ne sont pas ou peu présents à la surface du matériau indiquant l'efficacité de l'étape de réduction à l'hydrazine.

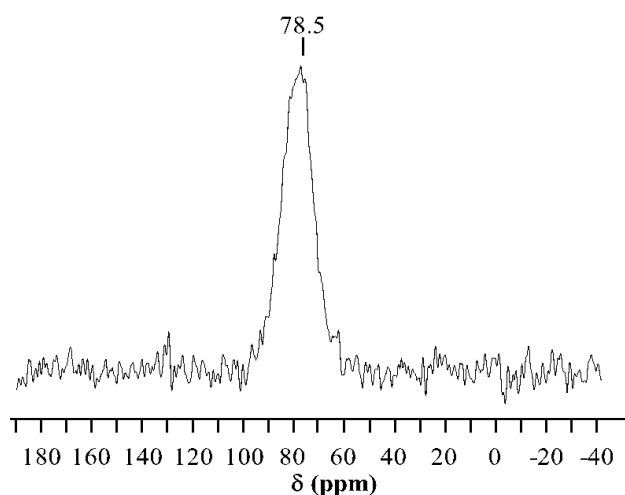


Reprinted with permission from reference [199], copyright 2016 Elsevier Ltd.

*Figure 20 : Spectre RMN ^{13}C de GR-SO₃H-5, * pics satellites.*

IV.6.B. Détermination du type d'acide à la surface de GR-SO₃H-5

Après avoir adsorbé de l'oxyde de triéthylphosphine à la surface du matériau, une analyse RMN du phosphore 31 a été conduite dans le but de déterminer la nature des sites acides (Figure 21).²⁰⁴ Sur le spectre obtenu, seul un pic à 78,5 ppm a été observé. Le déplacement chimique de ce signal est en accord avec le déplacement chimique d'une fonction acide sulfonique portée par un aryle.²⁰⁵

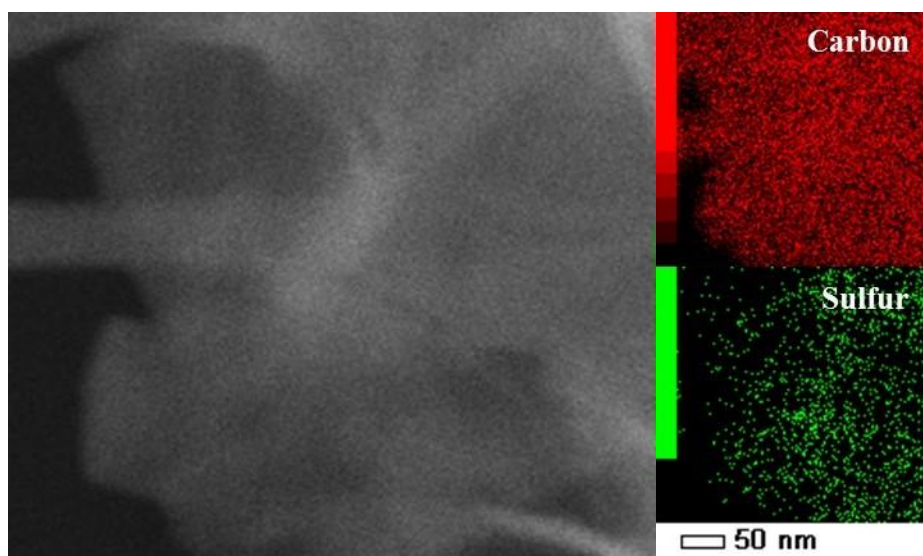


Reprinted with permission from reference [199], copyright 2016 Elsevier Ltd.

Figure 21 : Spectre RMN ^{31}P de GR-SO₃H-5 après chimisorption d'oxyde de triéthylphosphine.

IV.7. Analyse dispersive en énergie (EDX) de GR-SO₃H-5

L'analyse dispersive en énergie permet de réaliser l'analyse élémentaire d'échantillons solides de manière non-destructive. Dans notre cas, cette analyse a été réalisée sur l'échantillon photographié en MET ci-dessous. Une cartographie en éléments carbone et soufre a été conduite (Figure 22) et a permis de montrer que les aryles sulfonés ont été greffés sur toute la surface de l'échantillon et non pas que sur les bords des plans de graphène. Là encore, cela signifie que l'étape d'exfoliation a été menée de manière efficace.



Reprinted with permission from reference [199], copyright 2016 Elsevier Ltd.

Figure 22 : Analyse dispersive en énergie (EDX) de GR-SO₃H.

IV.8. Détermination de la surface spécifique de GR-SO₃H-5 et étude de la dispersion dans l'eau

Une surface spécifique BET de 190 m².g⁻¹ a été mesurée par adsorption/désorption de diazote à la surface de GR-SO₃H-5. Cette valeur est conforme à ce qui peut être trouvé pour un matériau non poreux mais reste bien inférieure à la valeur théorique calculée de 2630 m².g⁻¹ pour le graphène.²⁰⁶ Cette constatation n'est valable qu'à l'état solide puisqu'en solution, GR-SO₃H-5 apparaît comme étant très dispersé dans l'eau (0,5 mg.mL⁻¹) comme en témoigne les photographies de la Figure 23. Les autres composés (graphite, GO-2 et GR-2) ont aussi subi ce test de dispersion dans les mêmes conditions de concentration. GO-2 et GR-SO₃H-5 sont ainsi bien dispersés pendant plusieurs jours

grâce à la polarité induite par les groupements oxygénés à leurs surfaces. Le graphite et **GR-2** se redéposent au fond du pilulier après quelques minutes.

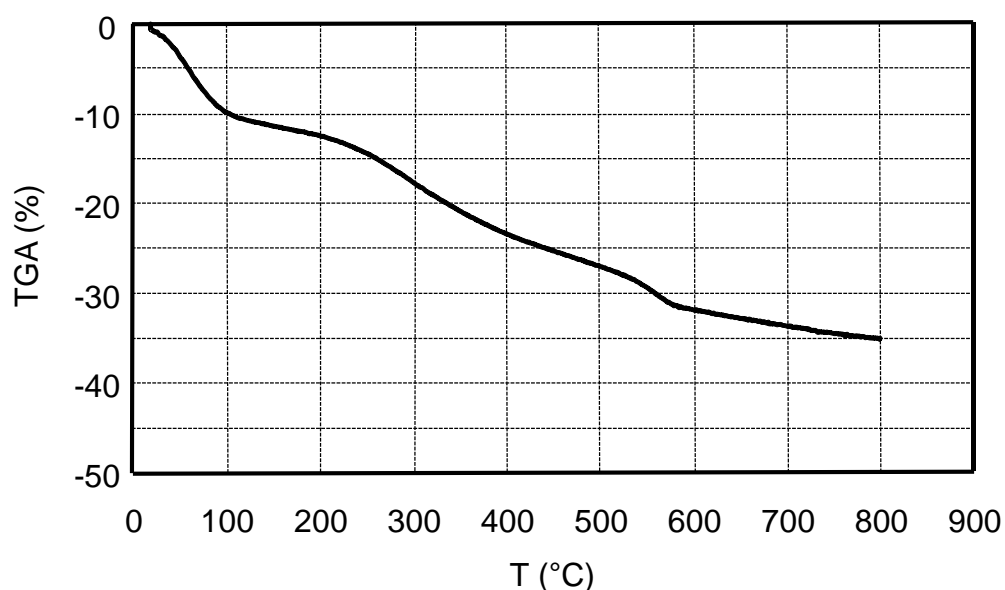


Reprinted with permission from reference [199], copyright 2016 Elsevier Ltd.

Figure 23 : graphite, GO-2, GR-2 et GR-SO₃H-5 dans l'eau à concentrations identiques après a) 1 minute, b) 1 heure, c) 8 jours.

IV.9. Analyse thermogravimétrique (ATG) de GR-SO₃H-5

La stabilité thermique de **GR-SO₃H-5** a été étudiée par analyse thermogravimétrique (ATG) sous atmosphère de diazote par F. Rataboul (Figure 24).



Reprinted with permission from reference [199], copyright 2016 Elsevier Ltd.

Figure 24 : Diagramme de l'analyse thermogravimétrique de GR-SO₃H-5.

Tout d'abord, une perte de 10% en masse attribuée à des composés volatiles (principalement due à des traces d'eau et de solvant utilisés lors des lavages) a été

observée entre 25 et 100 °C. Il y a ensuite apparition d'un plateau de température au cours duquel le graphène sulfoné **GR-SO₃H-5** semble être stable thermiquement jusqu'à 200 °C. A partir de cet instant, une perte de masse continue d'environ 20% jusqu'à 600 °C apparaît et peut être attribuée à la perte des motifs phénylesulfoniques greffés à la surface du matériau. Par la suite, il semblerait qu'il se forme un plateau de température signifiant que toute la matière organique a été perdue. Cette étude par ATG laisse envisager de possibles applications avec **GR-SO₃H-5** pour des températures de réaction allant jusqu'à 200 °C.

V. Conclusion

Au cours de ce travail, différentes voies de synthèse ont été explorées pour la préparation du graphène sulfoné. Lors de cette étude, les taux de greffage obtenus pour chaque matériau issu des différentes voies de synthèses ont pu être rationalisés. Le cahier des charges que nous nous étions fixés (Chapitre 5, § II.2.) a pu être respecté puisque 1) un bon taux de greffage a été obtenu (jusqu'à 2,1 mmol d'acide par gramme de matériau), 2) le composé **GR-SO₃H-5** a été synthétisé en seulement quatre étapes, 3) la synthèse de ce composé a été réalisée sur une échelle de plusieurs centaines de milligrammes et 4) aucune des étapes de la voie sélectionnée (Figure 14, Equation 5) n'ont fait l'objet de difficultés opératoires. De plus, le graphène sulfoné ainsi que les différents intermédiaires ont pu être largement caractérisés afin de confirmer la morphologie ainsi que la nature chimique de **GR-SO₃H-5**. L'analyse thermogravimétrique nous laisse entrevoir de possibles applications en synthèse organique dans une gamme de températures très large.

VI. Partie expérimentale

Apparatus and reagents

All commercial solvents and reagents were used as received from Sigma-Aldrich, Fischer Scientific Ltd, Alfa Aesar and TCI Europe companies and were degassed with argon before use. Transmission Electron Microscopy was performed on a Hitachi HF2000 (cold field emission gun, accelerating voltage: 100 kV). Scanning Electron Microscopy was performed on a JEOL JSH7600F (field emission gun, accelerating voltage: 5 kV, in lens detector of secondary electrons). FT-IR spectra were recorded with samples loaded as KBr plates. A ThermoFisher Scientific K-ALPHA spectrometer was used for disk surface analysis with a monochromatized AlK α source ($h\nu = 1486.6$ eV) and a 200 micron spot

size. A pressure of 10^{-7} Pa was maintained in the chamber during analysis. The full spectra (0–1150eV) were obtained at a constant pass energy of 200eV and high resolution spectra at a constant pass energy of 40 eV. Charge neutralization was required for all insulating samples. High resolution spectra were fitted and quantified using the AVANTAGE software provided by ThermoFisher Scientific. X-Ray diffraction (XRD) patterns were recorded on a Bruker D8 Advance X-Ray Diffractometer. ^{13}C and ^{31}P solid-state MAS-NMR spectra were recorded on an AVANCE III 500 WB spectrometer with TMS and 85% H_3PO_4 reference, respectively. For $\text{Et}_3\text{P}(\text{O})$ adsorption measurement, a sample of GR- SO_3H (70 mg) was suspended in a solution of $\text{Et}_3\text{P}(\text{O})$ (Aldrich, 12 mg) in CH_2Cl_2 (2 mL). At room temperature, the mixture was stirred for 20 min, the solvent let evaporated overnight and the resulting solid dried for 1 day. BET surface area was determined by N_2 adsorption-desorption at $-196\text{ }^\circ\text{C}$ on a Micrometrics ASAP 2020 apparatus. Prior to measurement, the sample (30 mg) was evacuated at $100\text{ }^\circ\text{C}$ overnight under high vacuum. Thermogravimetric analysis were performed on a SETARAM 92-12 apparatus. A Pt sample holder was loaded with the solid (5 mg) and heating was performed at $5\text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ under N_2 flow. The same equipment was used for NH_3 adsorption-desorption. The solid (20 mg) was heated in situ at $150\text{ }^\circ\text{C}$ for 3 h under He flow before being contacted with a stream of 1% NH_3 in He, at a temperature of $80\text{ }^\circ\text{C}$ for 1.5 h. Physisorbed NH_3 was evacuated under He flow at $80\text{ }^\circ\text{C}$ for 5 h.

Synthesis of sulfonated graphene GR- SO_3H -5

Graphite powder (2 g) was mixed with sulfuric acid (4.6 wt. equiv., 5 mL), potassium persulfate (0.5 wt. equiv., 1 g) and phosphorus pentoxide (0.5 wt. equiv., 1 g). The resulting mixture was heated at $80\text{ }^\circ\text{C}$ for 2 hours. Then, the solid was filtered through a fritted glass and washed with deionized (DI) water (100 mL), MeOH (200 mL) and Et_2O (200 mL). The resulting black paste (2.15 g, 108% in mass) was dried at $40\text{ }^\circ\text{C}$ under vacuum overnight. The resulting material (2.15 g) was mixed with sulfuric acid (43.9 wt. equiv., 54 mL) at $0\text{ }^\circ\text{C}$ and potassium permanganate (3.5 wt. equiv., 7.46 g) was then added by portion with careful attention. The reaction mixture was stirred at $35\text{ }^\circ\text{C}$ for 2 hours and then the reaction mixture was cooled to $0\text{ }^\circ\text{C}$, followed by the addition of 30% hydrogen peroxide (2.84 wt. equiv., 5.9 mL) in DI water (80 mL). The solid was centrifuged (4000 rpm, 20 minutes) and the liquid phase was removed. DI water (3 x 50 mL) was added and the centrifugation (4000 rpm, 15 minutes) was performed three times.

The same procedure was carried out with MeOH and Et₂O. The resulting brown solid (**GO-2**, 3.54 g, 164% in mass) was dried at 40 °C under vacuum overnight.

GO-2 (500 mg) was sonicated in DI water (500 mL) for 2 hours. A solution of 5% Na₂CO₃ (12 mL) was added in order to increase the pH up to 9-10. Then, 64% hydrazine hydrate (41.2 wt. equiv., 20 mL) was added to the suspension and the mixture was refluxed for 24 hours. The solution was cooled down to room temperature and filtered through Millipore membrane (filters nylon 0.45 μm, 47 mm) and washed with DI water (100 mL), MeOH (200 mL) and Et₂O (200 mL). The black powder (**GR-2**, 284 mg, 57% in mass) was dried at 40 °C under vacuum overnight.

GR-2 (273 mg) was sonicated in DI water (40 mL) for 2 hours. Then, sodium nitrite (3.47 wt. equiv., 947 mg) and sulfanilic acid (2.89 wt. equiv., 789 mg) were added to the resulting solution and the reaction was conducted at 25 °C for 24 hours. The solution was filtered through Millipore membrane (filters nylon 0.45 μm, 47 mm) and washed with 1N HCl (100 mL) and acetone (300 mL). The black powder (352 mg, 129% in mass, **GR-SO₃H-5**) was dried at 40 °C under vacuum overnight.

The overall yield, calculated for 4 steps reached 129% in mass.

Conclusion générale et perspectives

Au cours de la première partie de ce manuscrit, différentes méthodologies de synthèse ont été développées. Ces différentes méthodes illustrent bien plusieurs aspects d'une chimie plus durable comme la présence de réactifs en quantité sous-stœchiométriques, l'utilisation de catalyseurs hétérogènes, de solvants considérés comme verts et la mise au point de réactions tandem.

Le premier projet que nous avons mené au cours de ce travail de thèse concerne la réaction de couplage de Heck-Matsuda selon une stratégie de catalyse coopérative.⁸⁹ Des quantités sous-stœchiométriques en palladium et en acide ont été utilisées (Schéma 129). Selon ce procédé, des anilines de natures électroniques très variées ont pu être transformées avec de bons rendements. Les conditions opératoires ne nécessitent pas l'addition ni de ligand, ni d'additif et la réaction a lieu à température ambiante. Les seuls sous-produits formés sont du diazote, de l'eau et du *t*-butanol ; ce dernier pouvant être récupéré par distillation en fin de réaction.

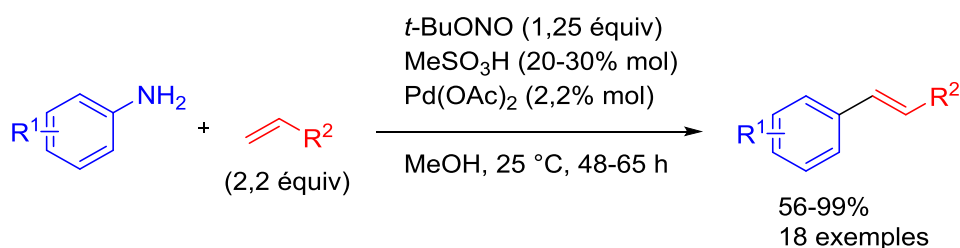
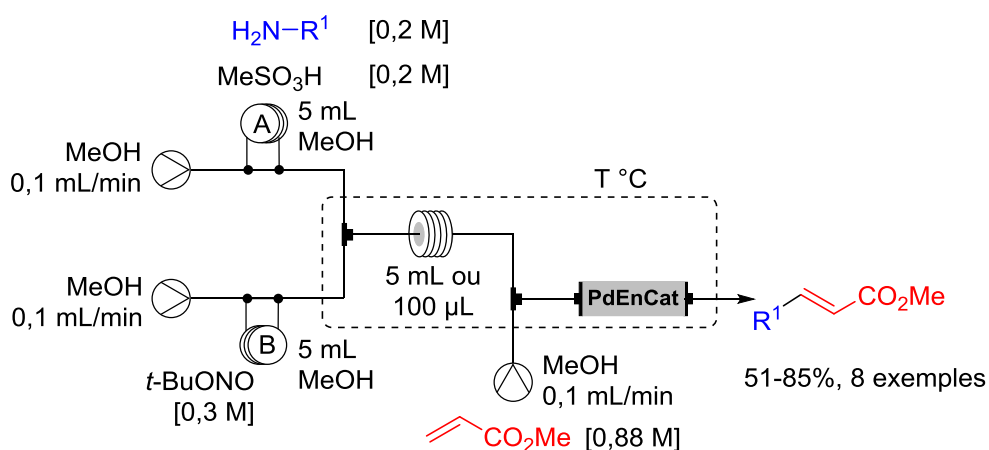


Schéma 129 : Catalyse coopérative selon une stratégie catalyse coopérative.

Le deuxième projet a consisté à mettre au point des procédés de chimie en flux continu pour la réaction de Heck-Matsuda.¹⁰⁹ Tout d'abord, une version homogène de la réaction a été développée et a montré une très bonne efficacité par rapport aux précédentes méthodologies décrites dans la littérature (Cf. T. Wirth et M. G. Organ). Par la suite, nous avons étendu cette étude en version hétérogène grâce à l'utilisation de PdEnCat[®]30 (Schéma 130). Celui-ci nous a permis d'améliorer les conditions opératoires sur trois points : 1) dans ces conditions, seul le MeOH (un solvant considéré comme vert) a été utilisé alors que pour la version homogène, nous avons eu recours à du THF, 2) les temps de réactions ont été grandement réduits et 3) la quantité de résidus métalliques en solution (mesurés par ICP-MS) a été réduite par un facteur 30.



Jusqu'à seulement 225 secondes !

Schéma 130 : Réaction de Heck-Matsuda hétérogène en flux continu.

Le troisième et dernier projet de la première partie du manuscrit consistait en la préparation d'un matériau trifonctionnel possédant une fonction acide sulfonique et des nanoparticules de palladium à sa surface. Ce matériau a pu alors être utilisé comme catalyseur hétérogène pour les réactions de Heck-Matsuda et Suzuki (Schéma 131).¹⁴¹ Ce catalyseur a démontré des propriétés multifonctionnelles puisqu'il peut agir comme 1) source d'acide pour la formation *in situ* de sels de diazonium, 2) contre-ion permettant de stabiliser les sels de diazonium précédemment formés et 3) source de particules métalliques permettant la formation de liaisons carbone-carbone.

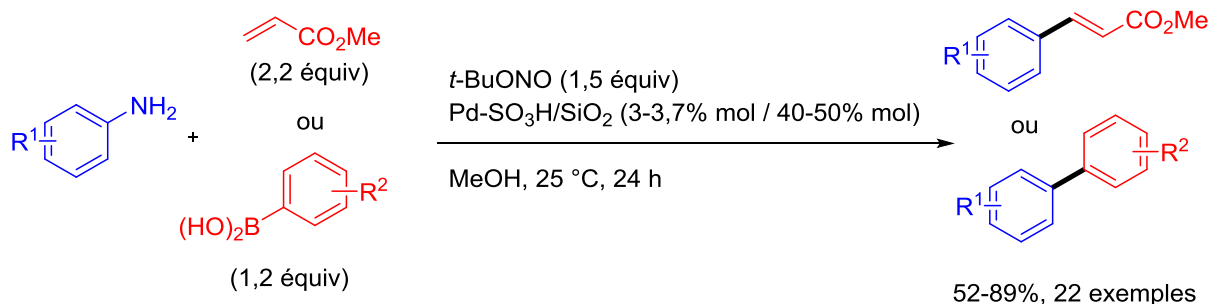


Schéma 131 : Réactions de Heck-Matsuda et de Suzuki en présence d'un catalyseur hétérogène trifonctionnel.

La deuxième partie de ce manuscrit porte sur la préparation d'un matériau hybride organique/inorganique. L'objectif était de greffer des sels de diazonium portant une fonction acide sulfonique à la surface de graphène.²⁰¹ Ce travail a donné lieu à l'évaluation du taux de greffage en acide à la surface du matériau en fonction de différentes voies de synthèse

utilisées. Au cours de cette étude, nous avons pu contrôler le taux de greffage en fonction des concentrations en réactifs. Le graphène sulfoné ainsi formé a pu être largement caractérisé par MET, MEB, XPS, IR, DRX, RMN du solide, EDX et ATG.

Pour la suite de ce travail, nous envisageons l'utilisation de graphène sulfoné comme une plateforme chimique pouvant servir de catalyseur organique pour des réactions nécessitant une source d'acide. Des réactions d'acétalysation du glycérol pourraient nous servir de réactions modèles. De plus, les composés ainsi formés trouvent des applications industrielles puisqu'ils peuvent être utilisés comme additifs dans les bio-carburants notamment.²⁰⁷

Une application comme support de particules métalliques pourrait également être envisagée pour le graphène sulfoné. Après préparation du matériau, ce dernier permettrait d'agir comme un acide d'une part, et comme une source métallique hétérogène d'autre part. Il serait alors envisageable de déposer des nanoparticules de palladium sur le graphène sulfoné afin de conduire des réactions de Heck-Matsuda et de Suzuki à la manière du modèle développé au cours du Chapitre 4 avec la silice acide.

Bibliographie

1. En 2005, Y. Chauvin, R. H. Grubbs et R. R. Schrock pour les réactions de métathèse ; En 2010, R. F. Heck, E.-i Negishi et A Suzuki pour les réactions pallado-catalysées.
2. Griess, P., *Liebigs Ann. Chem.* **1858**, 106, 123.
3. Felpin, F.-X.; Nassar-Hardy, L.; Le Callonnec, F.; Fouquet, E., *Tetrahedron* **2011**, 67, 2815.
4. Torres-García, C.; Pulido, D.; Albericio, F.; Royo, M.; Nicolás, E., *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 11409.
5. Doyle, M. P.; Wierenga, W.; Zaleta, M. A., *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 1597.
6. Meerwein, H.; Büchner, E.; van Emster, K., *Journal für Praktische Chemie* **1939**, 152, 237.
7. Siegrist, U.; Rapold, T.; Blaser, H.-U., *Org. Process Res. Dev.* **2003**, 7, 429.
8. Filimonov, V. D.; Trusova, M.; Postnikov, P.; Krasnokutskaya, E. A.; Lee, Y. M.; Hwang, H. Y.; Kim, H.; Chi, K.-W., *Org. Lett.* **2008**, 10, 3961.
9. a) Nielsen, M. A.; Nielsen, M. K.; Pittelkow, T., *Org. Process Res. Dev.* **2004**, 8, 1059; b) Maligres, P. E.; Humphrey, G. R.; Marcoux, J.-F. o.; Hillier, M. C.; Zhao, D.; Krska, S.; Grabowski, E. J. J., *Org. Process Res. Dev.* **2009**, 13, 525; c) Abele, S.; Schmidt, G.; Fleming, M. J.; Steiner, H., *Org. Process Res. Dev.* **2014**, 18, 993; d) Colleville, A. P.; Horan, R. A. J.; Tomkinson, N. C. O., *Org. Process Res. Dev.* **2014**, 18, 1128; e) Hari, D. P.; König, B., *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52, 4734; f) Honraedt, A.; Raux, M.-A.; Le Grogneec, E.; Jacquemin, D.; Felpin, F.-X., *Chem. Commun.* **2014**, 50, 5236; g) Xu, W.; Xu, Q.; Li, J., *Org. Chem. Front.* **2015**, 2, 231.
10. Huisgen, R.; Lux, R., *Chem. Ber.* **1960**, 93, 540.
11. Hamon, F.; Djedaini-Pilard, F.; Barbot, F.; Len, C., *Tetrahedron* **2009**, 65, 10105.
12. a) Mo, F.; Dong, G.; Zhang, Y.; Wang, J., *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 1582; b) He, L.; Qiu, G.; Gao, Y.; Wu, J., *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 6965.
13. Yasui, S.; Fujii, M.; Kawano, C.; Nishimura, Y.; Ohno, A., *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 5601.
14. Darses, S.; Jeffery, T.; Genet, J.-P.; Brayer, J.-L.; Demoute, J.-P., *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3857.
15. a) Darses, S.; Genêt, J.-P.; Brayer, J.-L.; Demoute, J.-P., *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 4393; b) Darses, S.; Michaud, G.; Genêt, J.-P., *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1875.
16. Andrus, M. B.; Song, C., *Org. Lett.* **2001**, 3, 3761.
17. Andrus, M. B.; Ma, Y.; Zang, Y.; Song, C., *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 9137.
18. Cheng, K.; Zhao, B.; Hu, S.; Zhang, X.-M.; Qi, C., *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 6211.
19. El Bakouri, O.; Fernández, M.; Brun, S.; Pla-Quintana, A.; Roglans, A., *Tetrahedron* **2013**, 69, 9761.
20. Schmidt, B.; Elizarov, N.; Schilde, U.; Kelling, A., *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 4223.
21. Doyle, M. P.; Bryker, W. J., *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 1572.
22. Mo, F.; Qiu, D.; Jiang, Y.; Zhang, Y.; Wang, J., *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 518.
23. Joncour, R.; Susperregui, N.; Pinaud, N.; Miqueu, K.; Fouquet, E.; Sotiropoulos, J.-M.; Felpin, F.-X., *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 9291.
24. Saeki, T.; Son, E.-C.; Tamao, K., *Org. Lett.* **2004**, 6, 617.
25. Liu, C.-Y.; Gavryushin, A.; Knochel, P., *Chem. Asian J.* **2007**, 2, 1020.
26. Panda, B.; Sarkar, T. K., *Chem. Commun.* **2010**, 46, 3131.
27. Fabrizi, G.; Goggiamani, A.; Sferrazza, A.; Cacchi, S., *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, 49, 4067.
28. Barbero, M.; Cadamuro, S.; Dughera, S., *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 598.
29. Jadhav, V. G.; Sarode, S. A.; Nagarkar, J. M., *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 1771.
30. Wu, X.-F.; Neumann, H.; Beller, M., *Chem. Commun.* **2011**, 47, 7959.
31. Wu, X.-F.; Neumann, H.; Beller, M., *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, 50, 11142.
32. Li, W.; Wu, X.-F., *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 5090.

33. Cheng, K.; Wang, C.; Ding, Y.; Song, Q.; Qi, C.; Zhang, X.-M., *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9261.
34. Barbero, M.; Cadamuro, S.; Dughera, S., *Tetrahedron* **2014**, *70*, 8010.
35. Curtin, D. Y.; Ursprung, J. A., *J. Org. Chem.* **1956**, *21*, 1221.
36. Kikukawa, K.; Kono, K.; Wada, F.; Matsuda, T., *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1333.
37. Kikukawa, K.; Kono, K.; Wada, F.; Matsuda, T., *Chem. Lett.* **1982**, *11*, 35.
38. Kikukawa, K.; Idemoto, T.; Katayama, A.; Kono, K.; Wada, F.; Matsuda, T., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1987**, 1511.
39. Dughera, S., *Synthesis* **2006**, 1117.
40. a) Kikukawa, K.; Kono, K.; Nagira, K.; Wada, F.; Matsuda, T., *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2877; b) Kikukawa, K.; Kono, K.; Nagira, K.; Wada, F.; Matsuda, T., *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4413.
41. Nagira, K.; Kikukawa, K.; Wada, F.; Matsuda, T., *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2365.
42. Kikukawa, K.; Totoki, T.; Wada, F.; Matsuda, T., *J. Organomet. Chem.* **1984**, *270*, 283.
43. Herr, R. J.; Fairfax, D. J.; Meckler, H.; Wilson, J. D., *Org. Process Res. Dev.* **2002**, *6*, 677.
44. Gattermann, L., *Chem. Ber.* **1899**, *32*, 1136.
45. Pelzer, G.; Keim, W., *J. Mol. Catal. A* **1999**, *139*, 235.
46. Willis, D. M.; Strongin, R. M., *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8683.
47. Ma, Y.; Song, C.; Jiang, W.; Xue, G.; Cannon, J. F.; Wang, X.; Andrus, M. B., *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4635.
48. a) Sengupta, S.; Sadhukhan, S. K., *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 715; b) Taylor, R. H.; Felpin, F.-X., *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2911.
49. a) de Vries, J. G., *Can. J. Chem.* **2001**, *79*, 1086; b) Muzart, J., *Tetrahedron* **2013**, *69*, 6735.
50. a) Mizoroki, T.; Mori, K.; Ozaki, A., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581; b) Heck, R. F.; Nolley, J. P., *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320; c) Mori, K.; Mizoroki, T.; Ozaki, A., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973**, *46*, 1505.
51. Whitcombe, N. J.; Hii, K. K.; Gibson, S. E., *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7449.
52. a) Jeffery, T., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 1287; b) Jeffery, T.; Galland, J.-C., *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4103; c) Jeffery, T., *Tetrahedron* **1996**, *52*, 10113; d) Reetz, M. T.; de Vries, J. G., *Chem. Commun.* **2004**, 1559.
53. Cabri, W.; Candiani, I., *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 2.
54. a) Kikukawa, K.; Matsuda, T., *Chem. Lett.* **1977**, *6*, 159; b) Kikukawa, K.; Nagira, K.; Matsuda, T., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1977**, *50*, 2207.
55. Kikukawa, K.; Nagira, K.; Terao, N.; Wada, F.; Matsuda, T., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 2609.
56. a) Kikukawa, K.; Maemura, K.; Nagira, K.; Wada, F.; Matsuda, T., *Chem. Lett.* **1980**, *9*, 551; b) Kikukawa, K.; Maemura, K.; Kiseki, Y.; Wada, F.; Matsuda, T.; Giam, C. S., *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4885.
57. Kikukawa, K.; Nagira, K.; Wada, F.; Matsuda, T., *Tetrahedron* **1981**, *37*, 31.
58. Sabino, A. A.; Machado, A. H. L.; Correia, C. R. D.; Eberlin, M. N., *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 2514.
59. Sengupta, S.; Kumar Sadhukhan, S.; Bhattacharyya, S., *Tetrahedron* **1997**, *53*, 2213.
60. Barbero, M.; Crisma, M.; Degani, I.; Fochi, R.; Perracino, P., *Synthesis* **1998**, 1171.
61. Felpin, F.-X.; Miqueu, K.; Sotiropoulos, J.-M.; Fouquet, E.; Iburguren, O.; Laudien, J., *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 5191.
62. a) Garcia, A. L. L.; Carpes, M. J. S.; de Oca, A. C. B. M.; dos Santos, M. A. G.; Santana, C. C.; Correia, C. R. D., *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1050; b) Burtoloso, A. C. B.; Garcia, A. L. L.; Miranda, K. C.; Correia, C. R. D., *Synlett* **2006**, 3145.

63. a) Moro, A. V.; Cardoso, F. S. P.; Correia, C. R. D., *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5668; b) Oliveira, C. C.; Marques, M. V.; Godoi, M. N.; Regiani, T.; Santos, V. G.; Santos, E. A. F. d.; Eberlin, M. N.; Sá, M. M.; Correia, C. R. D., *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5180; c) Prediger, P.; da Silva, A. R.; Correia, C. R. D., *Tetrahedron* **2014**, *70*, 3333.
64. Bartoli, G.; Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Goggiamani, A., *Synlett* **2008**, 2508.
65. a) Kabalka, G. W.; Dong, G.; Venkataiah, B., *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2775; b) Pastre, J. C.; Génisson, Y.; Saffon, N.; Dandurand, J.; Correia, C. R. D., *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 821.
66. Brunner, H.; Le Cousturier de Courcy, N.; Genêt, J.-P., *Synlett* **2000**, 201.
67. Beller, M.; Kühlein, K., *Synlett* **1995**, 441.
68. a) Andrus, M. B.; Song, C.; Zhang, J., *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2079; b) Peñafiel, I.; Pastor, I. M.; Yus, M., *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 3151.
69. Dai, M.; Liang, B.; Wang, C.; Chen, J.; Yang, Z., *Org. Lett.* **2004**, *6*, 221.
70. a) Masllorens, J.; Moreno-Mañas, M.; Pla-Quintana, A.; Roglans, A., *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1559; b) Masllorens, J.; Bouquillon, S.; Roglans, A.; Hénin, F.; Muzart, J., *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 3822.
71. Oger, N.; d'Halluin, M.; Le Grogneq, E.; Felpin, F.-X., *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18*, 1786.
72. Beller, M.; Fischer, H.; Kühlein, K., *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8773.
73. Siqueira, F. A.; Taylor, J. G.; Correia, C. R. D., *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2102.
74. Coy B, E. D.; Jovanovic, L.; Sefkow, M., *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1976.
75. a) Schmidt, B.; Berger, R.; Holter, F., *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 1406; b) Schmidt, B.; Elizarov, N.; Berger, R.; Petersen, M. H., *Synthesis* **2013**, *45*, 1174.
76. Lazny, R.; Poplawski, J.; Köbberling, J.; Enders, D.; Bräse, S., *Synlett* **1999**, 1304.
77. Sengupta, S.; Sadhukhan, S. K., *Org. Synth.* **2002**, *79*, 52.
78. Bräse, S.; Schroen, M., *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 1071.
79. Schmidt, B.; Hölter, F.; Berger, R.; Jessel, S., *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2463.
80. Oshiro, Y.; Sato, S.; Kurahashi, N.; Tanaka, T.; Kikuchi, T.; Tottori, K.; Uwahodo, Y.; Nishi, T., *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 658.
81. Kawagishi, F.; Toma, T.; Inui, T.; Yokoshima, S.; Fukuyama, T., *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 13684.
82. a) Li, B.; Widlicka, D.; Boucher, S.; Hayward, C.; Lucas, J.; Murray, J. C.; O'Neil, B. T.; Pfisterer, D.; Samp, L.; Van Alsten, J.; Xiang, Y.; Young, J., *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 2031; b) Yu, Z.; Lv, Y.; Yu, C., *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 1669.
83. Baumeister, P.; Meyer, W.; Oertle, K.; Seifert, G.; Steiner, H., *Chimia* **1997**, *51*, 144.
84. Anastas, P. T.; Kirchhoff, M. M., *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 686.
85. Ye, Z.; Brust, T. F.; Watts, V. J.; Dai, M., *Org. Lett.* **2015**, *17*, 892.
86. Le Callonnec, F.; Fouquet, E.; Felpin, F.-X., *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2646.
87. Taylor, J. G.; Moro, A. V.; Correia, C. R. D., *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1403.
88. Susperregui, N.; Miqueu, K.; Sotiropoulos, J.-M.; Le Callonnec, F.; Fouquet, E.; Felpin, F.-X., *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 7210.
89. Oger, N.; Le Callonnec, F.; Jacquemin, D.; Fouquet, E.; Le Grogneq, E.; Felpin, F.-X., *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 1065.
90. a) Sugihara, T.; Takebayashi, M.; Kaneko, C., *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5547; b) Dubbaka, S. R.; Vogel, P., *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 2633; c) Smith, C. R.; RajanBabu, T. V., *Tetrahedron* **2010**, *66*, 1102.
91. Depres, J. P.; Greene, A. E., *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 928.
92. Imashiro, R.; Seki, M., *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4216.
93. Mahajan, R. P.; Patil, S. L.; Mali, R. S., *Org. Prep. Proc. Int.* **2005**, *37*, 286.
94. Rossy, C.; Fouquet, E.; Felpin, F.-X., *Synthesis* **2012**, *44*, 37.

95. Pinto, O.; Sardinha, J. o.; Vaz, P. D.; Piedade, F. t.; Calhorda, M. J.; Abramovitch, R.; Nazareth, N.; Pinto, M.; Nascimento, M. S. J.; Rauter, A. I. P., *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 3175.
96. Ramana, M. M. V.; Malik, S. S.; Parihar, J. A., *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8681.
97. Stecher, E. D.; Gelblum, E., *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 2693.
98. Hajipour, A. R.; Karami, K.; Pirisedigh, A.; Ruoho, A. E., *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 2548.
99. Vernin, G.; Siv, C.; Metzger, J.; Parkanyi, C., *Synthesis* **1977**, 691.
100. M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery Jr.; J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox, Gaussian 09, revision C.01 and D.01; Gaussian Inc.: Wallingford CT, 2009-2013.
101. Zhao, Y.; Truhlar, D., *Theor. Chem. Acc.* **2008**, *120*, 215.
102. Marenich, A. V.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G., *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113*, 6378.
103. a) Kirschning, A.; Solodenko, W.; Mennecke, K., *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5972; b) Wegner, J.; Ceylan, S.; Kirschning, A., *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 4583; c) Ley, S. V., *Chem. Rec.* **2012**, *12*, 378; d) Elvira, K. S.; i Solvas, X. C.; Wootton, R. C. R.; deMello, A. J., *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 905; e) Yoshida, J.-i.; Takahashi, Y.; Nagaki, A., *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 9896; f) Vaccaro, L.; Lanari, D.; Marrocchi, A.; Strappaveccia, G., *Green Chem.* **2014**, *16*, 3680; g) Müller, S. T. R.; Wirth, T., *ChemSusChem* **2015**, *8*, 245.
104. a) Roberge, D. M.; Zimmermann, B.; Rainone, F.; Gottspöner, M.; Eyholzer, M.; Kockmann, N., *Org. Process Res. Dev.* **2008**, *12*, 905; b) Anderson, N. G., *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 852; c) Poehlauer, P.; Colberg, J.; Fisher, E.; Jansen, M.; Johnson, M. D.; Koenig, S. G.; Lawler, M.; Laporte, T.; Manley, J.; Martin, B.; O’Kearney-McMullan, A., *Org. Process Res. Dev.* **2013**, *17*, 1472.
105. a) Oger, N.; Le Grogneç, E.; Felpin, F.-X., *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 590; b) Deadman, B. J.; Collins, S. G.; Maguire, A. R., *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 2298.
106. Ahmed, B.; Barrow, D. A.; Wirth, T., *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3352.
107. Ahmed, B.; Barrow, D. A.; Wirth, T., *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1043.
108. Nalivela, K. S.; Tilley, M.; McGuire, M. A.; Organ, M. G., *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 6603.
109. Oger, N.; Le Grogneç, E.; Felpin, F.-X., *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 8255.
110. Oger, N.; Le Grogneç, E.; Felpin, F.-X., *Curr. Org. Chem.* **2015**, *19*, 695.
111. Roglans, A.; Pla-Quintana, A.; Moreno-Mañas, M., *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4622.
112. Ramarao, C.; Ley, S. V.; Smith, S. C.; Shirley, I. M.; DeAlmeida, N., *Chem. Commun.* **2002**, *38*, 1132.
113. Lee, C. K. Y.; Holmes, A. B.; Ley, S. V.; McConvey, I. F.; Al-Duri, B.; Leeke, G. A.; Santos, R. C. D.; Seville, J. P. K., *Chem. Commun.* **2005**, *41*, 2175.
114. Broadwater, S. J.; McQuade, D. T., *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2131.
115. a) Jessop, P. G., *Green Chem.* **2011**, *13*, 1391; b) Prat, D.; Pardigon, O.; Flemming, H.-W.; Letestu, S.; Ducandas, V.; Isnard, P.; Guntrum, E.; Senac, T.; Ruisseau, S.; Cruciani, P.; Hosek, P., *Org. Process Res. Dev.* **2013**, *17*, 1517; c) Prat, D.; Hayler, J.; Wells, A., *Green Chem.* **2014**, *16*, 4546.

116. Gholinejad, M., *Appl. Organometal. Chem.* **2013**, *27*, 19.
117. Firouzabadi, H.; Iranpoor, N.; Gholinejad, M.; Kazemi, F., *RSC Advances* **2011**, *1*, 1013.
118. Yin, L.; Liebscher, J., *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 133.
119. Li, X.; Wang, L.-C.; Chang, H.-H.; Zhang, C.-X.; Wei, W.-L., *Appl. Catal. A: Gen.* **2013**, *462–463*, 15.
120. Karimi, B.; Mansouri, F.; Mirzaei, H. M., *ChemCatChem* **2015**, *7*, 1736.
121. Singh, A. S.; Shendage, S. S.; Nagarkar, J. M., *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 6319.
122. Brunner, H.; de Courcy, N. L. C.; Genêt, J.-P., *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4815.
123. Felpin, F.-X.; Ayad, T.; Mitra, S., *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *2006*, 2679.
124. Felpin, F.-X.; Fouquet, E.; Zakri, C., *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2559.
125. Davies, I. W.; Matty, L.; Hughes, D. L.; Reider, P. J., *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10139.
126. a) Lamblin, M.; Nassar-Hardy, L.; Hierso, J.-C.; Fouquet, E.; Felpin, F.-X., *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 33; b) Tang, D.-T. D.; Collins, K. D.; Ernst, J. B.; Glorius, F., *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 1809.
127. Kang, T.; Feng, Q.; Luo, M., *Synlett* **2005**, 2305.
128. Nan, G.; Ren, F.; Luo, M., *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*, 70.
129. Felpin, F.-X.; Fouquet, E., *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 863.
130. Felpin, F.-X.; Fouquet, E.; Zakri, C., *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 649.
131. Varnedoe, L. S.; Angel, B. D.; McClellan, J. L.; Hanna Jr, J. M., *Lett. Org. Chem.* **2010**, *7*, 1.
132. Bonin, H.; Delbrayelle, D.; Demonchaux, P.; Gras, E., *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 2677.
133. Felpin, F.-X.; Fouquet, E., *ChemSusChem* **2008**, *1*, 718.
134. Ibaguren, O.; Zakri, C.; Fouquet, E.; Felpin, F.-X., *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5071.
135. Felpin, F. o.-X.; Ibaguren, O.; Nassar-Hardy, L.; Fouquet, E., *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1349.
136. Felpin, F.-X.; Coste, J.; Zakri, C.; Fouquet, E., *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 7238.
137. Laudien, J.; Fouquet, E.; Zakri, C.; Felpin, F.-X., *Synlett* **2010**, *2010*, 1539.
138. Dekeyser, M. A.; McDonald, P. T.; Angle, G. W., *Chimia* **2003**, *57*, 702.
139. a) Zarei, A.; Khazdooz, L.; Pirisedigh, A.; Hajipour, A. R.; Seyedjamali, H.; Aghaei, H., *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4554; b) Pirisedigh, A.; Zarei, A.; Seyedjamali, H.; Khazdooz, L.; Hajipour, A., *Monatsh. Chem.* **2012**, *143*, 791.
140. Zarei, A.; Khazdooz, L.; Hajipour, A. R.; Rafiee, F.; Azizi, G.; Abrishami, F., *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 406.
141. Oger, N.; Le Grogneq, E.; Felpin, F.-X., *ChemCatChem* **2015**, *7*, 2085.
142. Rossy, C.; Majimel, J.; Fouquet, E.; Delacôte, C.; Boujtita, M.; Labrugère, C.; Tréguer-Delapierre, M.; Felpin, F.-X., *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 14024.
143. Rossy, C.; Majimel, J.; Delapierre, M. T.; Fouquet, E.; Felpin, F.-X., *Appl. Catal. A: Gen.* **2014**, *482*, 157.
144. Rondestvedt, C. S.; Ver Nooy, C. D., *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 4878.
145. Kuethe, J. T.; Childers, K. G., *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1577.
146. Ibuki, E.; Ozasa, S.; Fujioka, Y.; Kitamura, H., *Chem. Pharm. Bull* **1980**, *28*, 1468.
147. Leeson, P. D.; Ellis, D.; Emmett, J. C.; Shah, V. P.; Showell, G. A.; Underwood, A. H., *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 37.
148. Gupta, P.; Paul, S., *Catal. Today* **2014**, *236, Part B*, 153.
149. Les autres formes allotropiques du carbone sont le diamant, les fullerènes et les nanotubes de carbone.
150. Bianco, A., *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 4986.

151. a) Kim, K. S.; Zhao, Y.; Jang, H.; Lee, S. Y.; Kim, J. M.; Kim, K. S.; Ahn, J.-H.; Kim, P.; Choi, J.-Y.; Hong, B. H., *Nature* **2009**, *457*, 706; b) Cheng, Z.; Ren, W.; Gao, L.; Liu, B.; Pei, S.; Cheng, H.-M., *Nat. Mater.* **2011**, *10*, 424.
152. a) Novoselov, K. S.; Geim, A. K.; Morozov, S. V.; Jiang, D.; Zhang, Y.; Dubonos, S. V.; Grigorieva, I. V.; Firsov, A. A., *Science* **2004**, *306*, 666; b) Hernandez, Y.; Nicolosi, V.; Lotya, M.; Blighe, F. M.; Sun, Z.; De, S.; McGovern, I. T.; Holland, B.; Byrne, M.; Gun'Ko, Y. K.; Boland, J. J.; Niraj, P.; Duesberg, G.; Krishnamurthy, S.; Goodhue, R.; Hutchison, J.; Scardaci, V.; Ferrari, A. C.; Coleman, J. N., *Nat. Nanotech.* **2008**, *3*, 563.
153. a) Kosynkin, D. V.; Higginbotham, A. L.; Sinitiskii, A.; Lomeda, J. R.; Dimiev, A.; Price, K. B.; Tour, J. M., *Nature* **2009**, *458*, 872; b) Jiao, L.; Zhang, L.; Wang, X.; Diankov, G.; Dai, H., *Nature* **2009**, *458*, 877.
154. a) Berger, C.; Song, Z.; Li, T.; Li, X.; Ogbazghi, A. Y.; Feng, R.; Dai, Z.; Marchenkov, A. N.; Conrad, E. H.; First, P. N.; de Heer, W. A., *J. Phys. Chem. B* **2004**, *108*, 19912; b) Sutter, P. W.; Flege, J.-I.; Sutter, E. A., *Nat. Mater.* **2008**, *7*, 406.
155. Brodie, B. C., *Phil. Trans. R. Soc.* **1859**, *149*, 249.
156. Staudenmaier, L., *Chem. Ber.* **1898**, *31*, 1481.
157. Hofmann, U.; König, E., *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1937**, *234*, 311.
158. Hummers, W. S.; Offeman, R. E., *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 1339.
159. a) Marcano, D. C.; Kosynkin, D. V.; Berlin, J. M.; Sinitiskii, A.; Sun, Z.; Slesarev, A.; Alemany, L. B.; Lu, W.; Tour, J. M., *ACS Nano* **2010**, *4*, 4806; b) Chen, J.; Yao, B.; Li, C.; Shi, G., *Carbon* **2013**, *64*, 225.
160. a) Luo, W.; Wang, B.; Wang, X.; Stickle, W. F.; Ji, X., *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 10676; b) Wei, G.; Yan, M.; Dong, R.; Wang, D.; Zhou, X.; Chen, J.; Hao, J., *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 14708.
161. a) Stankovich, S.; Dikin, D. A.; Piner, R. D.; Kohlhaas, K. A.; Kleinhammes, A.; Jia, Y.; Wu, Y.; Nguyen, S. T.; Ruoff, R. S., *Carbon* **2007**, *45*, 1558; b) Park, S.; An, J.; Jung, I.; Piner, R. D.; An, S. J.; Li, X.; Velamakanni, A.; Ruoff, R. S., *Nano Lett.* **2009**, *9*, 1593.
162. Eigler, S.; Grimm, S.; Enzelberger-Heim, M.; Muller, P.; Hirsch, A., *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 7391.
163. Villar-Rodil, S.; Paredes, J. I.; Martinez-Alonso, A.; Tascon, J. M. D., *J. Mater. Chem.* **2009**, *19*, 3591.
164. Pham, V. H.; Cuong, T. V.; Nguyen-Phan, T.-D.; Pham, H. D.; Kim, E. J.; Hur, S. H.; Shin, E. W.; Kim, S.; Chung, J. S., *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 4375.
165. Fan, Z.; Wang, K.; Wei, T.; Yan, J.; Song, L.; Shao, B., *Carbon* **2010**, *48*, 1686.
166. Fan, Z.-J.; Kai, W.; Yan, J.; Wei, T.; Zhi, L.-J.; Feng, J.; Ren, Y.-m.; Song, L.-P.; Wei, F., *ACS Nano* **2011**, *5*, 191.
167. Chua, C. K.; Pumera, M., *J. Mater. Chem. A* **2013**, *1*, 1892.
168. a) Moon, I. K.; Lee, J.; Ruoff, R. S.; Lee, H., *Nat. Commun.* **2010**, *1*, 73; b) Pham, H. D.; Pham, V. H.; Cuong, T. V.; Nguyen-Phan, T.-D.; Chung, J. S.; Shin, E. W.; Kim, S., *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 9672.
169. Chen, W.; Yan, L.; Bangal, P. R., *J. Phys. Chem. C* **2010**, *114*, 19885.
170. Zhou, X.; Zhang, J.; Wu, H.; Yang, H.; Zhang, J.; Guo, S., *J. Phys. Chem. C* **2011**, *115*, 11957.
171. Kim, Y.-K.; Kim, M.-H.; Min, D.-H., *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 3195.
172. a) Fernández-Merino, M. J.; Guardia, L.; Paredes, J. I.; Villar-Rodil, S.; Solís-Fernández, P.; Martínez-Alonso, A.; Tascón, J. M. D., *J. Phys. Chem. C* **2010**, *114*, 6426; b) Zhang, J.; Yang, H.; Shen, G.; Cheng, P.; Zhang, J.; Guo, S., *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 1112; c) Abdolhosseinzadeh, S.; Asgharzadeh, H.; Seop Kim, H., *Sci. Rep.* **2015**, *5*, 10160.
173. Kuila, T.; Bose, S.; Khanra, P.; Mishra, A. K.; Kim, N. H.; Lee, J. H., *Carbon* **2012**, *50*, 914.

174. Si, Y.; Samulski, E. T., *Nano Lett.* **2008**, *8*, 1679.
175. Rodriguez-Perez, L.; Herranz, M. a. A.; Martin, N., *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 3721.
176. Mann, J. A.; Rodríguez-López, J.; Abruña, H. D.; Dichtel, W. R., *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 17614.
177. Kozhemyakina, N. V.; Englert, J. M.; Yang, G.; Spiecker, E.; Schmidt, C. D.; Hauke, F.; Hirsch, A., *Adv. Mater.* **2010**, *22*, 5483.
178. Malig, J.; Stephenson, A. W. I.; Wagner, P.; Wallace, G. G.; Officer, D. L.; Guldi, D. M., *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 8745.
179. Choi, E.-K.; Jeon, I.-Y.; Bae, S.-Y.; Lee, H.-J.; Shin, H. S.; Dai, L.; Baek, J.-B., *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 6320.
180. Sun, Z.; Kohama, S.-i.; Zhang, Z.; Lomeda, J.; Tour, J., *Nano Res.* **2010**, *3*, 117.
181. a) Xu, Y.; Liu, Z.; Zhang, X.; Wang, Y.; Tian, J.; Huang, Y.; Ma, Y.; Zhang, X.; Chen, Y., *Adv. Mater.* **2009**, *21*, 1275; b) Niyogi, S.; Bekyarova, E.; Itkis, M. E.; McWilliams, J. L.; Hamon, M. A.; Haddon, R. C., *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7720.
182. a) Veca, L. M.; Lu, F.; Mezirani, M. J.; Cao, L.; Zhang, P.; Qi, G.; Qu, L.; Shrestha, M.; Sun, Y.-P., *Chem. Commun.* **2009**, 2565; b) Salavagione, H. J.; Gómez, M. A.; Martínez, G., *Macromolecules* **2009**, *42*, 6331.
183. Stankovich, S.; Piner, R. D.; Nguyen, S. T.; Ruoff, R. S., *Carbon* **2006**, *44*, 3342.
184. a) Hou, S.; Su, S.; Kasner, M. L.; Shah, P.; Patel, K.; Madarang, C. J., *Chem. Phys. Lett.* **2010**, *501*, 68; b) Ou, X.; Jiang, L.; Chen, P.; Zhu, M.; Hu, W.; Liu, M.; Zhu, J.; Ju, H., *Adv. Funct. Mater.* **2013**, *23*, 2422; c) Yao, H.; Jin, L.; Sue, H.-J.; Sumi, Y.; Nishimura, R., *J. Mater. Chem. A* **2013**, *1*, 10783.
185. a) Yang, H.; Shan, C.; Li, F.; Han, D.; Zhang, Q.; Niu, L., *Chem. Commun.* **2009**, 3880; b) Wang, S.; Chia, P.-J.; Chua, L.-L.; Zhao, L.-H.; Png, R.-Q.; Sivaramakrishnan, S.; Zhou, M.; Goh, R. G. S.; Friend, R. H.; Wee, A. T. S.; Ho, P. K. H., *Adv. Mater.* **2008**, *20*, 3440.
186. Collins, W. R.; Schmois, E.; Swager, T. M., *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 8790.
187. Salvio, R.; Krabbenborg, S.; Naber, W. J. M.; Velders, A. H.; Reinhoudt, D. N.; van der Wiel, W. G., *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 8235.
188. Xiao, L.; Liao, L.; Liu, L., *Chem. Phys. Lett.* **2013**, *556*, 376.
189. a) Lomeda, J. R.; Doyle, C. D.; Kosynkin, D. V.; Hwang, W.-F.; Tour, J. M., *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16201; b) Midya, A.; Mamidala, V.; Yang, J.-X.; Ang, P. K. L.; Chen, Z.-K.; Ji, W.; Loh, K. P., *Small* **2010**, *6*, 2292; c) Englert, J. M.; Dotzer, C.; Yang, G.; Schmid, M.; Papp, C.; Gottfried, J. M.; Steinrück, H.-P.; Spiecker, E.; Hauke, F.; Hirsch, A., *Nat. Chem.* **2011**, *3*, 279.
190. a) Choi, J.; Kim, K.-j.; Kim, B.; Lee, H.; Kim, S., *J. Phys. Chem. C* **2009**, *113*, 9433; b) Strom, T. A.; Dillon, E. P.; Hamilton, C. E.; Barron, A. R., *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 4097; c) Liu, L.-H.; Lerner, M. M.; Yan, M., *Nano Lett.* **2010**, *10*, 3754; d) Snell, K. E.; Ismaili, H.; Workentin, M. S., *ChemPhysChem* **2012**, *13*, 3185; e) Xu, L. Q.; Yee, Y. K.; Neoh, K.-G.; Kang, E.-T.; Fu, G. D., *Polymer* **2013**, *54*, 2264.
191. a) Economopoulos, S. P.; Rotas, G.; Miyata, Y.; Shinohara, H.; Tagmatarchis, N., *ACS Nano* **2010**, *4*, 7499; b) Ismaili, H.; Geng, D.; Sun, A. X.; Kantzas, T. T.; Workentin, M. S., *Langmuir* **2011**, *27*, 13261; c) Chua, C. K.; Ambrosi, A.; Pumera, M., *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 5376.
192. Zhong, X.; Jin, J.; Li, S.; Niu, Z.; Hu, W.; Li, R.; Ma, J., *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 7340.
193. Sarkar, S.; Bekyarova, E.; Niyogi, S.; Haddon, R. C., *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3324.
194. Ji, J.; Zhang, G.; Chen, H.; Wang, S.; Zhang, G.; Zhang, F.; Fan, X., *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 484.
195. Liu, F.; Sun, J.; Zhu, L.; Meng, X.; Qi, C.; Xiao, F.-S., *J. Mater. Chem.* **2012**, *22*, 5495.

196. Lam, E.; Chong, J. H.; Majid, E.; Liu, Y.; Hrapovic, S.; Leung, A. C. W.; Luong, J. H. T., *Carbon* **2012**, *50*, 1033.
197. Corma, A.; Iborra, S.; Velty, A., *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2411.
198. Shaabani, A.; Mahyari, M.; Hajishaabaha, F., *Res. Chem. Intermed.* **2014**, *40*, 2799.
199. Antunes, M. M.; Russo, P. A.; Wiper, P. V.; Veiga, J. M.; Pillinger, M.; Mafra, L.; Evtuguin, D. V.; Pinna, N.; Valente, A. A., *ChemSusChem* **2014**, *7*, 804.
200. Zhou, J.; Wang, Y.; Guo, X.; Mao, J.; Zhang, S., *Green Chem.* **2014**, *16*, 4669.
201. Oger, N.; Lin, Y. F.; Labrugère, C.; Le Grogneq, E.; Rataboul, F.; Felpin, F.-X., *Carbon* **2016**, *96*, 342.
202. Upare, P. P.; Yoon, J.-W.; Kim, M. Y.; Kang, H.-Y.; Hwang, D. W.; Hwang, Y. K.; Kung, H. H.; Chang, J.-S., *Green Chem.* **2013**, *15*, 2935.
203. Luo, J.; Kim, J.; Huang, J., *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 2225.
204. a) Osegovic, J. P.; Drago, R. S., *J. Catal.* **1999**, *182*, 1; b) Osegovic, J. P.; Drago, R. S., *J. Phys. Chem. B* **2000**, *104*, 147.
205. Aldana-Pérez, A.; Lartundo-Rojas, L.; Gómez, R.; Niño-Gómez, M. E., *Fuel* **2012**, *100*, 128.
206. Rao, C. N. R.; Sood, A. K.; Subrahmanyam, K. S.; Govindaraj, A., *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 7752.
207. a) Gonzalez-Arellano, C.; Arancon, R. A. D.; Luque, R., *Green Chem.* **2014**, *16*, 4985; b) Gonzalez-Arellano, C.; De, S.; Luque, R., *Catal. Sci. Technol.* **2014**, *4*, 4242; c) Gonzalez-Arellano, C.; Parra-Rodriguez, L.; Luque, R., *Catal. Sci. Technol.* **2014**, *4*, 2287.

Tables des illustrations

I. Liste des schémas

SCHEMA 1: SYNTHÈSE DU PREMIER SEL D'ARYLE DIAZONIUM PAR P. GRIESS.....	7
SCHEMA 2 : PRÉPARATION TRADITIONNELLE DES SELS D'ARYLE DIAZONIUM.....	7
SCHEMA 3 : REACTIVITÉ GÉNÉRALE DES SELS D'ARYLE DIAZONIUM.....	8
SCHEMA 4 : PREMIER COUPLAGE DE SUZUKI PAR J.-P. GENET ET AL.....	9
SCHEMA 5 : COUPLAGE DE SUZUKI EN PRÉSENCE DE SELS DE TRIFLUOROBORATE DE POTASSIUM PAR J.-P. GENET ET AL.....	10
SCHEMA 6 : COMPARAISONS POUR LE COUPLAGE DE SUZUKI ENTRE DES ACIDES BORONIQUES ET DES SELS DE TRIFLUOROBORATE DE POTASSIUM.....	10
SCHEMA 7 : COUPLAGE DE SUZUKI SELON LES CONDITIONS DE M. B. ANDRUS ET AL.....	11
SCHEMA 8 : FORMATION DE CÉTONES ASYMETRIQUES PAR UNE REACTION DE SUZUKI CARBONYLANTE.....	11
SCHEMA 9 : REACTION DE SUZUKI EN PRÉSENCE DE SELS DE TRIFLUOROBORATE DE POTASSIUM DANS L'EAU.....	12
SCHEMA 10 : REACTION DE SUZUKI EN PRÉSENCE DE SELS DE TRIFLUOROBORATE DE POTASSIUM HÉTÉROAROMATIQUES.....	12
SCHEMA 11 : REACTION DE SUZUKI EN PRÉSENCE D'ARYLTRIFLUOROBORATE DE POTASSIUM.....	12
SCHEMA 12 : REACTION DE SUZUKI AVEC FORMATION IN SITU DU DIAZONIUM PAR M. B. ANDRUS.....	13
SCHEMA 13 : REACTION DE SUZUKI AVEC FORMATION IN SITU DU SEL DE DIAZONIUM PAR J. WANG ET AL.....	14
SCHEMA 14 : REACTION DE SUZUKI SANS ACIDE AVEC FORMATION IN SITU DU SEL DE DIAZONIUM.....	14
SCHEMA 15 : REACTION DE SUZUKI A PARTIR D'UN TRIAZÈNE PAR K. TAMAO ET AL.....	15
SCHEMA 16 : REACTION DE SUZUKI A PARTIR D'UN TRIAZÈNE SANS UTILISATION DE LIGAND.....	15
SCHEMA 17 : PREMIER COUPLAGE DE SONOGASHIRA PAR T. K. SARKAR ET AL.....	16
SCHEMA 18 : COUPLAGE DE SONOGASHIRA PAR S. CACCHI ET AL.....	16
SCHEMA 19 : COUPLAGE DE SONOGASHIRA EN PRÉSENCE DE SELS D'O-BENZÉNESULFONIMIDE DE DIAZONIUM.....	17
SCHEMA 20 : COUPLAGE DÉCARBOXYLANT ENTRE DES SELS DE DIAZONIUM ET DES ALCYNES NON-TERMINAUX.....	18
SCHEMA 21 : COUPLAGE DE SONOGASHIRA AVEC FORMATION IN SITU DU DIAZONIUM.....	18
SCHEMA 22 : REACTION DE SONOGASHIRA EN PRÉSENCE DE TRIAZÈNES COMME SOURCES DE DIAZONIUM.....	19
SCHEMA 23 : COUPLAGE D'HIYAMA PAR C. QI ET AL.....	20
SCHEMA 24 : COUPLAGE DE NEGISHI EN PRÉSENCE DE SELS D'O-BENZÉNESULFONIMIDE DE DIAZONIUM.....	20
SCHEMA 25 : REACTION DE STILLE PAR T. MATSUDA ET AL.....	21
SCHEMA 26 : REACTION DE STILLE POUR LA FORMATION DU STYRÈNE.....	21
SCHEMA 27 : REACTION DE STILLE CARBONYLANTE.....	21
SCHEMA 28 : COUPLAGE DE STILLE EN PRÉSENCE DE SELS D'O-BENZÉNESULFONIMIDE DE DIAZONIUM.....	22
SCHEMA 29 : PRÉPARATION D'ANHYDRIDES A PARTIR DE SELS DE DIAZONIUM.....	22
SCHEMA 30 : SYNTHÈSE D'UN INTERMÉDIAIRE CLÉ DE L'HERBICIDE CGA 308 956.....	23
SCHEMA 31 : PRÉPARATION D'ALDÉHYDES A PARTIR DE SELS DE DIAZONIUM.....	23

SCHEMA 32 : PREPARATION D'ACIDES SULFINIQUES A PARTIR DE SELS DE DIAZONIUM.	24
SCHEMA 33 : PREPARATION DE PINACOLE BORANES FONCTIONNALISES A PARTIR DE SELS DE DIAZONIUM. ...	25
SCHEMA 34 : SCHEMA REACTIONNEL DE LA REACTION DE HECK-MIZOROKI.	29
SCHEMA 35 : CYCLES CATALYTIQUES DE LA REACTION DE HECK SELON DES MECANISMES NEUTRE ET IONIQUE.	30
SCHEMA 36 : PREMIER COUPLAGE DE HECK EN PRESENCE DE SELS DE DIAZONIUM.	31
SCHEMA 37 : CYCLE CATALYTIQUE DE LA REACTION DE HECK-MATSUDA SELON K. KIKUKAWA ET T. MATSUDA.	31
SCHEMA 38 : SEQUENCE DE TYPE COUPLAGE DE HECK-MATSUDA/ESTERIFICATION.	33
SCHEMA 39 : LIGANDS DEVELOPPES POUR LA REACTION DE HECK-MATSUDA.	34
SCHEMA 40 : PREMIER EXEMPLE DE SEQUENCE DE TYPE DIAZOTATION/COUPLAGE DE HECK-MATSUDA.	35
SCHEMA 41 : DIAZOTATION/COUPLAGE DE HECK-MATSUDA EN PRESENCE D'ETHYLENE.....	35
SCHEMA 42 : SEQUENCE DE TYPE DIAZOTATION/COUPLAGE DE HECK-MATSUDA REALISEE DE MANIERE MULTICOMPOSANTE.	36
SCHEMA 43 : UTILISATION DE CATION NITROSONIUM POUR UNE SEQUENCE DE TYPE DIAZOTATION/COUPLAGE DE HECK-MATSUDA.	36
SCHEMA 44: UTILISATION DE CATION NITROSONIUM POUR UNE SEQUENCE DE TYPE DIAZOTATION/COUPLAGE DE HECK-MATSUDA/OXYARYLATION.	37
SCHEMA 45 : FORMATION DE SELS DE DIAZONIUM A PARTIR D'ACETANILIDES.	37
SCHEMA 46 : COUPLAGES DE HECK-MATSUDA A PARTIR D'ACETANILIDES.	38
SCHEMA 47 : ETUDE DE L'INFLUENCE DE LA SOURCE D'ACIDE POUR LA DECOMPOSITION DE TRIAZENES.....	39
SCHEMA 48 : EXEMPLE D'UTILISATION DE TRIAZENE COMME SOURCE LATENTE DE DIAZONIUM.	39
SCHEMA 49 : EXEMPLE DE TRIAZENE SUPPORTE UTILISE COMME SOURCE LATENTE DE DIAZONIUM.	40
SCHEMA 50 : SEQUENCE DE TYPE DEACETYLATION/DIAZOTATION/COUPLAGE DE HECK- MATSUDA/REDUCTION/CYCLISATION.	41
SCHEMA 51 : PREPARATION D'UN FRAGMENT DE L'ECTEINASCIDIN 743 PAR UN COUPLAGE DE HECK- MATSUDA.	41
SCHEMA 52 : SEQUENCE DE TYPE DIAZOTATION/COUPLAGE DE HECK-MATSUDA/HYDROGENATION POUR LA SYNTHESE DU PROSULFURON.	42
SCHEMA 53 : COUPLAGE DE HECK-MATSUDA UTILISANT DES CHARGES DE PALLADIUM TRES BASSES.	43
SCHEMA 54 : DIAZOTATION D'ANILINES ET CYCLE CATALYTIQUE DE LA REACTION DE HECK-MATSUDA.....	44
SCHEMA 55 : STRATEGIE DE CATALYSE COOPERATIVE POUR LA REACTION DE HECK-MATSUDA.....	45
SCHEMA 56 : EXEMPLES DE DESACTIVATION DE L'ESPECE PALLADIEE CATIONIQUE ISSU DE L'ETAPE D'ADDITION OXYDANTE.	49
SCHEMA 57 : COUPLAGE SELON LA STRATEGIE DE CATALYSE COOPERATIVE ENTRE UNE ANILINE ET L'ACRYLATE DE BUTYLE.	49
SCHEMA 58 : REACTIVITES DE DIFFERENTES ANILINES PORTANT AU MOINS UN ATOME DE BROME.....	50
SCHEMA 59 : ETUDE PAR RMN ¹ H DE LA FORMATION DU DIAZONIUM POUR L'ANILINE 1C	51

SCHEMA 60 : PREPARATION DU CARBOCYCLE 6	56
SCHEMA 61 : CATALYSE COOPERATIVE REALISEE AVEC POUSSE-SERINGUE EN PRESENCE DU CARBOCYCLE 6 ...	56
SCHEMA 62 : CATALYSE COOPERATIVE REALISEE AVEC POUSSE-SERINGUE EN PRESENCE D'ACRYLONITRILE ...	56
SCHEMA 63 : SEQUENCE DIAZOTATION/COUPLAGE DE HECK-MATSUDA PAR T. WIRTH ET AL.....	72
SCHEMA 64 : COUPLAGE DE HECK-MATSUDA A PARTIR DE SELS DE 4-NITROBENZENETETRAFLUOROBORATE DE DIAZONIUM.	73
SCHEMA 65 : COUPLAGE DE HECK-MATSUDA MULTICOMPOSANT PAR M. G. ORGAN.	74
SCHEMA 66 : ETUDE PAR RMN ¹ H DE LA CINETIQUE REACTIONNELLE DU COUPLAGE DE HECK-MATSUDA MULTI- ETAPE.....	75
SCHEMA 67 : REACTION MONOTOPE MULTICOMPOSANT DE HECK-MATSUDA.....	76
SCHEMA 68 : REACTION DE HECK-MATSUDA MULTI-ETAPE A PARTIR DE L'ANILINE 1J	77
SCHEMA 69 : APPAREILLAGE ENVISAGE DE TYPE TROIS VOIES POUR LE COUPLAGE DE HECK-MATSUDA.	78
SCHEMA 70 : PORTEE DE LA REACTION DE HECK-MATSUDA EN CHIMIE EN FLUX EN VERSION HOMOGENE.	83
SCHEMA 71 : REACTION EN BATCH ENTRE L'ANILINE 1C ET L'ACRYLATE DE METHYLE 2	84
SCHEMA 72 : PORTEE DE LA REACTION DE HECK-MATSUDA EN CHIMIE EN FLUX EN VERSION HETEROGENE. ..	87
SCHEMA 73 : REACTION DE HECK-MATSUDA HETEROGENE EN PRESENCE DE PALLADIUM SUPPORTE SUR AGAROSE.	98
SCHEMA 74 : PREPARATION DE NANOPARTICULES DE PALLADIUM SUPPORTEES SUR DE L'OXYDE D'ALUMINIUM.	99
SCHEMA 75 : REACTION DE HECK-MATSUDA EN PRESENCE DE PD/AL(OH) ₃	99
SCHEMA 76 : PREPARATION DE NANOPARTICULES DE PALLADIUM SUPPORTEES SUR DE LA FERRITE DE ZINC.	100
SCHEMA 77 : REACTION DE HECK-MATSUDA EN PRESENCE DE PD/ZNFE ₂ O ₄	101
SCHEMA 78 : REACTION DE HECK-MATSUDA EN PRESENCE DE PD/CACO ₃	101
SCHEMA 79 : REACTION DE HECK-MATSUDA EN PRESENCE DE PD/C PAR M. BELLER ET AL.	103
SCHEMA 80 : ETUDE STRUCTURE/ACTIVITE DE DIFFERENTS PD/C POUR LA REACTION DE HECK-MATSUDA....	103
SCHEMA 81 : PREPARATION D'UN CATALYSEUR DE PALLADIUM SUPPORTE SUR DU POLYSTYRENE MODIFIE.	105
SCHEMA 82 : REACTION DE HECK-MATSUDA EN PRESENCE DE PD/PS-NHC.....	105
SCHEMA 83 : REACTION DE SUZUKI EN PRESENCE DE PD/AGAROSE.	106
SCHEMA 84 : REACTION DE SUZUKI EN PRESENCE DE PD/BACO ₃	107
SCHEMA 85 : REACTION DE SUZUKI EN PRESENCE DE PD/C PAR F.-X. FELPIN ET AL.....	107
SCHEMA 86 : ETUDE STRUCTURE/ACTIVITE DE DIFFERENTS PD/C POUR LA REACTION DE SUZUKI.	108
SCHEMA 87 : REACTION DE SUZUKI EN PRESENCE DE SELS DE TRIFLUOROBORATE DE POTASSIUM ET DE PD/C.	108
SCHEMA 88 : SYNTHESE DE DIFFERENTS DIOXAZABOROCANES PAR E. GRAS ET AL.	109
SCHEMA 89 : REACTION DE SUZUKI EN PRESENCE DE DIOXAZABOROCANES ET DE PD/C.....	109
SCHEMA 90 : PREPARATION DE REACTIFS DE TYPES WADWORTH-EMMONS VIA UNE SEQUENCE HECK- MATSUDA/HYDROGENATION.....	111

SCHEMA 91 : DETERMINATION DU MEILLEUR SYSTEME CATALYTIQUE POUR LA STRATEGIE HRC.....	112
SCHEMA 92 : SYNTHÈSE D'OXINDOLES SELON LA STRATEGIE HRC.....	113
SCHEMA 93 : DETERMINATION DE L'ÉTAPE DISCRIMINANTE POUR LA STRATEGIE HRC LORS DU RECYCLAGE DU CATALYSEUR.	114
SCHEMA 94 : SYNTHÈSE DE 2-QUINOLONES SUBSTITUÉES PAR UN GROUPEMENT BENZYLIQUE EN POSITION 3 SELON LA STRATEGIE HRC.	115
SCHEMA 95 : SYNTHÈSE DE 2-QUINOLONES A PARTIR DE SELS DE 2-NITROBENZÈNE TETRAFLUOROBORATE DE DIAZONIUM SELON LA STRATEGIE HRC.....	115
SCHEMA 96 : SYNTHÈSE DE 2-QUINOLONE SELON LA STRATEGIE HRC AVEC FORMATION IN SITU DU SEL DE DIAZONIUM.	116
SCHEMA 97 : SYNTHÈSE DE 2-QUINOLONES SELON LA STRATEGIE HRC.....	116
SCHEMA 98 : SYNTHÈSE DE 1,2-DIHYDROISOQUINOLIN-2-ONES SELON LA STRATEGIE HRC.....	117
SCHEMA 99 : SYNTHÈSE DE TERPHENYLE SELON DEUX REACTIONS DE SUZUKI UTILISANT DU Pd/BAC ₃	118
SCHEMA 100 : SYNTHÈSE DU BIFENAZATE SELON UNE SEQUENCE DE TYPE COUPLAGE DE SUZUKI/REDUCTION.	118
SCHEMA 101 : SYNTHÈSE DE TERPHENYLES SELON DEUX REACTIONS DE SUZUKI UTILISANT DU Pd/C.	119
SCHEMA 102 : STRATEGIE ENVISAGÉE POUR L'UTILISATION D'UN CATALYSEUR TRIFONCTIONNEL.	120
SCHEMA 103 : DETERMINATION DU MEILLEUR ACIDE HÉTÉROGÈNE POUR LA FORMATION DU SEL DE DIAZONIUM.	121
SCHEMA 104 : MÉTHODE DE PRÉPARATION DE CATALYSEURS MULTIFONCTIONNELS Pd-SO ₃ H/SiO ₂	123
SCHEMA 105 : ÉVALUATION DE DIFFÉRENTES ANILINES POUR LA RÉACTION DE HECK-MATSUDA EN PRÉSENCE D'UN CATALYSEUR TRIFONCTIONNEL.	127
SCHEMA 106 : ÉVALUATION DE DIFFÉRENTES ANILINES POUR LA RÉACTION DE SUZUKI EN PRÉSENCE D'UN CATALYSEUR TRIFONCTIONNEL.....	130
SCHEMA 107 : UTILISATION D'UN CATALYSEUR HÉTÉROGÈNE TETRAFONCTIONNEL POUR LA SYNTHÈSE DU BOSCALID®.	131
SCHEMA 108 : EXPÉRIENCES COMPLÉMENTAIRES POUR LA COMPRÉHENSION DE MÉCANISMES LORS DU RECYCLAGE DU CATALYSEUR.....	133
SCHEMA 109 : ÉTUDE DE LA RECYCLABILITÉ DU CATALYSEUR EN UTILISANT UNE QUANTITÉ PLUS IMPORTANTE DE 0,5% PdSO ₃ H/SiO ₂	133
SCHEMA 110 : STRATEGIE CLASSIQUE POUR LA FONCTIONNALISATION DE PLANS DE GRAPHÈNES.....	148
SCHEMA 111 : FORMATION DE L'HEPTOXYDE DE MANGANESE EN PRÉSENCE DE PERMANGANATE DE POTASSIUM ET D'ACIDE SULFURIQUE.....	150
SCHEMA 112 : EXEMPLES DE FONCTIONNALISATION DE GRAPHÈNE PAR INTERACTIONS ÉLECTROSTATIQUES	153
SCHEMA 113 : FONCTIONNALISATION DIRECTE DE GRAPHITE PAR L'ACIDE 4-AMINOBENZOÏQUE.....	154
SCHEMA 114 : FONCTIONNALISATION D'ACIDES CARBOXYLIQUES À LA SURFACE DU GO.	155
SCHEMA 115 : FONCTIONNALISATION D'ACIDES CARBOXYLIQUES ET D'ALCOOLS PAR DES ISOCYANATES À LA SURFACE DU GO.	155

SCHEMA 116 : OUVERTURE D'EPOXYDES PAR UNE AMINE PRIMAIRE A LA SURFACE DU GO.	156
SCHEMA 117 : OUVERTURE D'EPOXYDES EN PRESENCE D'AZOTURES A LA SURFACE DU GO.	156
SCHEMA 118 : FORMATION DE CYCLOPROPANES A LA SURFACE DU GO.	157
SCHEMA 119 : FORMATION D'AZIRIDINES A LA SURFACE DE GRAPHENE.	157
SCHEMA 120 : FONCTIONNALISATION DE GRAPHENE PAR DES ARYNES FORMES IN SITU.	158
SCHEMA 121 : REACTIONS DE DIELS-ALDER ET RETRO DIELS-ALDER EN PRESENCE DE GRAPHENE.....	158
SCHEMA 122 : HYDROLYSE DE L'ACETATE D'ETHYLE EN PRESENCE DE GRAPHENE SULFONE.	159
SCHEMA 123 : UTILISATION DU GRAPHENE SULFONE POUR DES REACTIONS D'ESTERIFICATION, DE CONDENSATION DE PECHMANN ET D'OUVERTURE D'EPOXYDE.	160
SCHEMA 124 : DESHYDRATATION DU XYLOSE EN FURFURAL.....	161
SCHEMA 125 : FORMATION DE XANTHENES ET DE BENZOXANTHENES CATALYSEE PAR DU GRAPHENE SULFONE.	162
SCHEMA 126 : RECYCLAGE DU GRAPHENE SULFONE LORS DE LA FORMATION DE BENZOXANTHENE.....	162
SCHEMA 127 : TRANSFORMATION DU 5-HYDROXYMETHYLEFURFURAL PAR DU GRAPHENE SULFONE.	163
SCHEMA 128 : REACTION D'ETHERIFICATION DU GLYCEROL PAR L'ISOBUTENE EN PRESENCE DE GRAPHENE SULFONE.	164
SCHEMA 129 : CATALYSE COOPERATIVE SELON UNE STRATEGIE CATALYSE COOPERATIVE.	185
SCHEMA 130 : REACTION DE HECK-MATSUDA HETEROGENE EN FLUX CONTINU.....	186
SCHEMA 131 : REACTIONS DE HECK-MATSUDA ET DE SUZUKI EN PRESENCE D'UN CATALYSEUR HETEROGENE TRIFONCTIONNEL.	186

II. Liste des figures

FIGURE 1 : PROFIL ENERGETIQUE (DANS MEOH) MENANT A LA FORMATION DU TRIAZENE 5C	57
FIGURE 2 : REPRESENTATION DE LA STRUCTURE EMPILEE ENTRE L'ANILINE 1J ET LE DIAZONIUM 4J	58
FIGURE 3 : ETUDE CINETIQUE DE LA FORMATION DU DIAZONIUM 4C	76
FIGURE 4 : ETUDE CINETIQUE DE LA REACTION MONOTOPE MULTICOMPOSANT.	77
FIGURE 5: ¹ H NMR MONITORING FOR THE TWO-STEP ONE-POT COUPLING OF 4-BROMOANILINE 1C WITH METHYL ACRYLATE IN BATCH.	89
FIGURE 6: ¹ H NMR MONITORING FOR THE MULTICOMPONENT COUPLING OF 4-BROMOANILINE 1C WITH METHYL ACRYLATE IN BATCH.	90
FIGURE 7 : REPRESENTATION DE L'AGAROSE.	97
FIGURE 8 : CLICHES MET DE NANOPARTICULES DE PALLADIUM SUPPORTEES SUR AL(OH) ₃ A DIFFERENTS GROSSISSEMENTS.	99
FIGURE 9 : DIFFERENTS TYPES DE DISPERSION DE NANOPARTICULES DE PALLADIUM SUPPORTEES SUR DU CHARBON.	102
FIGURE 10 : CLICHES MET DE PD(II)/C _{EGGSHELL} AVANT (A GAUCHE) ET APRES (A DROITE) UNE UTILISATION LORS DE LA REACTION DE HECK-MATSUDA.	104
FIGURE 11 : CLICHES MET DES CATALYSEURS 0,25% PD-SO ₃ H/SIO ₂ (A GAUCHE) ET 0,5% PD-SO ₃ H/SIO ₂ (A DROITE).	124
FIGURE 12 : SPECTRES XPS DE LA REGION DE L'ORBITALE ATOMIQUE 3D DU PALLADIUM POUR LES CATALYSEURS 0,25% PD-SO ₃ H/SIO ₂ (A GAUCHE) ET 0,5% PD-SO ₃ H/SIO ₂ (A DROITE).	125
FIGURE 13 : DESCRIPTION DES DIFFERENTS MATERIAUX SYNTHETISES AU COURS DE CE TRAVAIL.	165
FIGURE 14 : VOIES DE SYNTHESSES EVALUEES POUR LA PRODUCTION DE GRAPHENES SULFONES.	166
FIGURE 15 : CLICHES MET A) DU GRAPHITE, B) DE GO-2 , C) DE GR-2 ET D) DE GR-SO₃H-5	169
FIGURE 16 : CLICHES MEB A) DU GRAPHITE, B) DE GO-2 , C) DE GR-2 ET D) DE GR-SO₃H-5	170
FIGURE 17 : SPECTRES XPS DU PIC C1S A) DU GRAPHITE, B) DU GRAPHITE PRE-OXYDE, C) DE GO-2 , D) DE GR-2 ET E) DE GR-SO₃H-5 . F) SPECTRE LARGE DE GR-SO₃H-5	172
FIGURE 18 : SPECTRES IR-TF DU GRAPHITE, DE GO-2 , DE GR-2 ET DE GR-SO₃H-5	173
FIGURE 19 : XRD DU GRAPHITE, DE GO-2 , DE GR-2 ET DE GR-SO₃H-5	175
FIGURE 20 : SPECTRE RMN ¹³ C DE GR-SO₃H-5 , * PICS SATELLITES.	176
FIGURE 21 : SPECTRE RMN ³¹ P DE GR-SO₃H-5 APRES CHIMISORPTION D'OXYDE DE TRIETHYLPHOSPHINE.	176
FIGURE 22 : ANALYSE DISPERSIVE EN ENERGIE (EDX) DE GR-SO₃H	177
FIGURE 23 : GRAPHITE, GO-2 , GR-2 ET GR-SO₃H-5 DANS L'EAU A CONCENTRATIONS IDENTIQUES APRES A) 1 MINUTE, B) 1 HEURE, C) 8 JOURS.	178
FIGURE 24 : DIAGRAMME DE L'ANALYSE THERMOGRAVIMETRIQUE DE GR-SO₃H-5	178

III. Liste des tableaux

TABLEAU 1 : DETERMINATION DE LA QUANTITE MINIMALE DE $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ POUR REALISER LE COUPLAGE DE HECK-MATSUDA SELON LA STRATEGIE DE CATALYSE COOPERATIVE.	46
TABLEAU 2 : DETERMINATION DE LA SOURCE D'ACIDE POUR LA STRATEGIE DE CATALYSE COOPERATIVE.	47
TABLEAU 3 : PORTEE DE LA REACTION POUR DES ANILINES ELECTRIQUEMENT PLUTOT PAUVRES EN ELECTRONS.	48
TABLEAU 4 : OPTIMISATION DES CONDITIONS REACTIONNELLES POUR LES ANILINES RICHES EN ELECTRONS. .	52
TABLEAU 5 : COMPARAISON DES PROCEDURES AVEC OU SANS POUSSE-SERINGUE POUR LA STRATEGIE DE CATALYSE COOPERATIVE.	54
TABLEAU 6: POTENTIELS CHIMIQUES ET ELECTROPHILIE CALCULES PAR DFT POUR DIFFERENTES ANILINES.	58
TABLEAU 7 : DETERMINATION DU CO-SOLVANT POUR LE COUPLAGE DE HECK-MATSUDA.	79
TABLEAU 8 : OPTIMISATION DES CONDITIONS OPERATOIRES POUR LE COUPLAGE DE HECK-MATSUDA HOMOGENE EN FLUX.	81
TABLEAU 9 : OPTIMISATION DES CONDITIONS OPERATOIRES POUR LE COUPLAGE DE HECK-MATSUDA HETEROGENE EN FLUX.	86
TABLEAU 10 : OPTIMISATION DES CONDITIONS OPERATOIRES POUR LA REACTION DE HECK-MATSUDA.	126
TABLEAU 11 : OPTIMISATION DES CONDITIONS OPERATOIRES POUR LA REACTION DE SUZUKI.	129

Thèse de Doctorat

Nicolas OGER

Utilisation des sels de diazonium en catalyse palladiée homogène et hétérogène Préparation de graphènes et applications en catalyse hétérogène

Résumé

Depuis la seconde moitié du 20^e siècle, la chimie joue un rôle central dans de nombreuses découvertes allant de la physique à la médecine. De nos jours, l'impact environnemental de cette science est devenu un enjeu important pour son essor. Mon travail de thèse s'inscrit dans cette problématique par le développement de nouvelles méthodes de synthèses réalisées par des procédés catalytiques.

Dans un premier temps, nous avons mis au point des méthodologies de synthèse permettant le couplage entre des sels d'aryle diazonium et des oléfines ou des acides boroniques selon des conditions expérimentales douces et sûres pour le manipulateur. Un accent a été porté sur la mise au point de méthodes innovantes selon des procédés en flux continu et l'utilisation de catalyseurs hétérogènes multi-fonctionnels.

Dans un second temps, nous avons réalisé la synthèse de graphènes à partir de graphite. Ces composés ont été caractérisés en combinant plusieurs techniques : IR-TF, MET, MEB, SPX, DRX, RMN du solide, ATG. L'activité catalytique de ces matériaux a été étudiée pour des réactions : (i) de déamination, (ii) de condensation de composés carbonylés sur du glycérol.

Mots clés : Catalyse, Palladium, Sel de diazonium, Catalyse coopérative, Catalyse hétérogène, Catalyseur multi-fonctionnel, Chimie en flux continu, Graphène.

Abstract

Since the middle of the 20th century, chemistry has played a key role in numerous discoveries from physics to medicine. Nowadays, the environmental impact of chemistry has become a major societal and scientific concern. My thesis work is part of this problem through the development of synthetic methodologies involving catalytic processes.

In a first part, we developed synthetic methodologies allowing the coupling between aryl diazonium salts and olefins or boronic acids under mild and safe experimental conditions. A merit of this work was the development of innovative methodologies with the use of flow chemistry devices and the development of heterogeneous multitask catalysts.

In a second part, we performed the synthesis of functionalized graphenes from graphite. These compounds were characterized using several technics: FT-IR, TEM, SEM, XPS, XRD, solid state NMR, TGA. The catalytic activity of these materials has been studied in : (i) deamination reactions, (ii) condensation of carbonyl compounds with glycerol.

Key Words : Catalysis, Palladium, Diazonium salt, Cooperative catalysis, Heterogeneous catalysis, Multifunctional catalyst, Continuous flow chemistry, Graphene.