



HAL
open science

Couplages croisés catalysés au cobalt entre des arylzinciques et divers substrats électrophiles

Alice Rérat

► **To cite this version:**

Alice Rérat. Couplages croisés catalysés au cobalt entre des arylzinciques et divers substrats électrophiles. Chimie organique. Université Paris Saclay (COmUE), 2016. Français. NNT : 2016SACLX066 . tel-01508917

HAL Id: tel-01508917

<https://pastel.hal.science/tel-01508917v1>

Submitted on 14 Apr 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

NNT : 2016SACLX066

THÈSE DE DOCTORAT
de L'UNIVERSITÉ PARIS-SACLAY
préparée à

L'ÉCOLE POLYTECHNIQUE

École Doctorale n°571
Sciences chimiques : molécules, matériaux, instrumentation et biosystèmes
Spécialité de doctorat : Chimie

Par

Alice Rérat

Couplages croisés catalysés au cobalt entre des arylzinciques et divers substrats électrophiles

Thèse présentée et soutenue à Palaiseau, le 19 octobre 2016 :

Composition du Jury :

Francine Agbossou-Niedercorn	Directrice de recherche, Université de Lille	Présidente du Jury
Alejandro Perez-Luna	Directeur de recherche, Institut Parisien de Chimie Moléculaire	Rapporteur
Jean-François Poisson	Professeur, Université Joseph Fourier	Rapporteur
Emmanuel Magnier	Directeur de recherche, Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines	Examineur
Marc Mauduit	Directeur de recherche, ENSC de Rennes	Examineur
Corinne Gosmini	Directrice de recherche, École Polytechnique	Directrice de thèse

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier ma directrice de thèse, le Dr. Corinne Gosmini, pour la patience et la confiance dont elle a fait preuve à mon égard, même dans les moments difficiles. Ses nombreux conseils et idées, ainsi que son enthousiasme et ses encouragements ont permis à cette thèse d'aboutir, et je la remercie de m'avoir laissé une certaine liberté sur quelques sujets.

Je souhaite également remercier l'ensemble des membres de mon jury qui ont accepté de juger mes travaux, et notamment le Pr. Jean-François Poisson et le Dr. Alejandro Perez-Luna pour leurs travaux en tant que rapporteurs. Je remercie également le Dr. Francine Agbossou-Niedercorn qui a accepté de présider mon jury mais aussi le Dr. Emmanuel Magnier et le Dr. Marc Mauduit pour leurs remarques sur la chimie du fluor et des ligands carbènes.

Je remercie particulièrement le Dr. Francine Agbossou-Niedercorn et le Dr. Christophe Michon qui m'ont accueillie pendant une semaine dans leur laboratoire à Lille afin de réaliser des expériences au monoxyde de carbone.

Je remercie chaleureusement le Dr. Naohiko Yoshikai et tous ses étudiants, en particulier le Dr. Junfeng Yang, pour m'avoir accueillie quelques mois à Singapour. Grâce à eux, j'ai pu découvrir une autre chimie du cobalt et notamment la C-H activation, je leur souhaite de poursuivre à bien ce projet prometteur.

Merci au Dr. Virginie Vidal qui a transféré ma candidature de thèse et mon C.V. à Corinne, me permettant ainsi de réaliser ma thèse à l'École Polytechnique.

Je remercie l'ensemble des permanents du laboratoire, et en particulier Duncan pour ses conseils avisés et ses connaissances sur la chimie du phosphore, ainsi que pour corriger l'anglais de mes publications et de mes présentations. Un grand merci également à Bibi qui a égayé le bureau et ma dernière année de thèse. Merci à Greg pour avoir organisé plusieurs sorties toujours bien arrosées et les barbecues. Je remercie Audrey pour les conseils qu'elle a pu me donner tout au long de ma thèse, ainsi que Marie pour la diffraction aux rayons X des quelques cristaux que j'ai pu obtenir et Louis pour son aide en informatique. Un très grand merci à Élodie pour ses connaissances en chimie organique et son aide précieuse au laboratoire mais surtout pour sa gentillesse et pour les conversations divers et variées que l'on a eues. Merci à Anne-Flo pour son aide sur les problèmes administratifs et pour les commandes de gaz et de produits en particulier. Je n'oublie pas les permanents « d'en haut », en particulier Christophe et Stéphane pour leur aide en masse ainsi que Carine pour son soutien, mais également Gilles F., Gilles O., Sophie, Edith, Gilles A., Thérèse, Françoise et Johan avec qui j'ai eu moins de contact.

Je souhaite remercier l'ensemble des étudiants que j'ai côtoyés tout au long de ma thèse, en particulier Martin, Emmanuel, Jorge et Stefie qui m'ont très bien accueillie au laboratoire. Merci à Éléonore et surtout à Thibault (le Lakanal n'est plus pareil sans toi), grâce à qui j'ai passé deux très bonnes années. Je

remercie particulièrement Aike, pour tous les moments formidables qu'on a pu partager ensemble, les discussions personnelles et professionnelles qu'on a pu avoir (autour d'une bière). Merci à Deniz et un grand merci à Yingxiao, avec qui j'ai tout partagé, de m'avoir côtoyée, supportée et encouragée pendant ses trois années. Je remercie également les futurs docteurs, Irene, Arnaud, Mathieu et Yann, ainsi que Sophia, Alhem et Madelyn ; sans oublier tous les étudiants des autres équipes du laboratoire avec qui j'ai partagé de très bons moments, en particulier pendant les matchs de foot.

Merci également aux étudiants polytechniciens et aux masters que j'ai pu encadrer en MODAL et PREX, ainsi qu'à Jean-François pour son aide.

Je remercie également Ikbal du LSI qui m'a initiée à la chimie des matériaux. Un grand merci aux étudiants du LSO, Fabien, Pierre et Geoffroy pour les bons moments que l'on a partagés ensemble, mais surtout à Lucile, dont l'amitié et les conseils ne m'ont pas quittée depuis le premier jour où on s'est rencontré chez Sanofi.

Je remercie ma famille qui m'a toujours soutenue et encouragée dans cette voie, bien que cela n'a pas été toujours facile. Bon courage aux futurs docteurs de la famille, Simon et Solène, ça fait une belle fratrie, j'espère qu'il y en aura d'autres qui suivront!

Enfin, je remercie Lambert qui m'a soutenue mais surtout supportée pendant ces trois années, cela n'a pas été tous les jours facile. Tu as du t'ennuyer en relisant mes rapports ou en écoutant mes présentations. J'ai hâte de poursuivre ma carrière à tes côtés en Anjou-Touraine.

Sommaire

Liste des abréviations.....	12
Introduction générale	16
Chapitre 1 : Synthèse de biaryles cétones	23
I. Rappels bibliographiques	23
I-1. Synthèse de biaryles cétones par acylation de Friedel- Crafts	24
I-2. Synthèse de biaryles cétones par activation d'aldéhydes et de ses dérivés	28
I-2-1. Réactions à partir d'aldéhydes	28
I-2-2. Réactions à partir de dérivés d'aldéhydes	33
I-3. Synthèse de biaryles cétones par carbonylation	34
I-3-1. Réactions avec du monoxyde de carbone.....	34
I-3-2. Réactions avec du monoxyde de carbone formé <i>in situ</i>	36
I-3-3. Utilisation de complexes métal carbonyle	38
I-4. Synthèse de biaryles cétones par réaction de réactifs organométalliques avec des dérivés électrophiles.....	39
I-4-1. Réactions à partir d'anhydrides d'acides	39
I-4-2. Réactions à partir de chlorures d'acyles	43
I-4-3. Réactions à partir de (thio)esters ou de cétones	45
I-4-4. Réactions à partir de nitriles	47
I-5. Synthèse de biaryles cétones par oxydation	48
I-5-1. Oxydation de biaryles méthanol.....	48
I-5-2. Oxydation de biaryles méthanes.....	51
II. Réactions de couplage entre les arylzinciques et un chloroformiate	52
II-1. Synthèse de cétones symétriques	54
II-1-1. Optimisation des conditions réactionnelles.....	54
II-1-2. Étendue de la réaction en une étape	57

II-1-3. Étendue de la réaction en deux étapes.....	59
II-1-4. Limitations.....	61
II-1-5. Études du mécanisme.....	61
II-2. Synthèse de cétones dissymétriques.....	65
III. Réactions de couplage entre les arylzinciques et différentes sources de CO.....	67
III-1. Réactions avec la <i>N</i> -formyle saccharine.....	67
III-2. Réactions avec du monoxyde de carbone.....	70
III-3. Réactions avec d'autres dérivés carbonylés.....	74
IV. Conclusion et perspectives.....	76
Chapitre 2 : Synthèse de biaryles.....	78
I. Rappels bibliographiques.....	78
I-1. Synthèse de biaryles par réaction entre deux halogénures d'aryle.....	79
I-1-1. Homocouplage d'halogénures d'aryle.....	79
I-1-2. Hétérocouplage d'halogénures d'aryle.....	81
I-2. Synthèse de biaryles par réaction avec des réactifs organométalliques et des halogénures d'aryle..	84
I-2-1. Réactions avec des arylboranes (couplage de Suzuki-Miyaura).....	84
I-2-2. Réactions avec des arylétains (couplage de Stille).....	86
I-2-3. Réactions avec des arylzinciques (couplage de Negishi).....	88
I-2-4. Réactions avec des arylmagnésiens (couplage de Kumada-Corriu).....	91
I-2-5. Réactions avec des arylsiliciums (couplage d'Hiyama).....	94
I-2-6. Réactions avec d'autres réactifs organométalliques.....	96
I-3. Synthèse de biaryles par C-H activation.....	101
I-3-1. Réactions entre deux arènes.....	101
I-3-2. Réactions entre un halogénure d'aryle et un arène.....	106
I-3-3. Réactions entre un réactif organométallique et un arène.....	111
I-4. Synthèse de biaryles par décarboxylation.....	113
I-4-1. Réactions entre un acide et un halogénure d'aryle.....	113
I-4-2. Réactions entre un acide et un réactif organométallique.....	116
I-4-3. Réactions entre un acide et un arène.....	117

I-4-4. Réactions entre deux acides.....	118
II. Réactions de couplage entre un arylzincique et un bromure d'aryle	119
III. Réactions de couplage entre un arylzincique et la trichlorotriazine	126
III-1. Optimisation des conditions réactionnelles	127
III-2. Réaction à partir du 2-bromothiophène.....	130
IV. Conclusion et perspectives.....	132
Chapitre 3 : Synthèse de thioéthers d'aryle.....	134
I. Rappels bibliographiques	134
I-1. Synthèse de thioéthers à partir d'halogénures organiques.....	134
I-1-1. Réactions avec des disulfures.....	134
I-1-2. Réactions avec des thiols.....	136
I-2. Synthèse de thioéthers à partir de réactifs organométalliques	139
I-2-1. Réactions avec des disulfures.....	139
I-2-2. Réactions avec des thiols.....	141
I-2-3. Réactions avec des dérivés de thiols.....	142
I-3. Synthèse de thioéthers à partir d'arènes.....	144
I-3-1. Réactions avec des disulfures.....	144
I-3-2. Réactions avec des thiols.....	145
I-3-3. Réactions avec des dérivés de thiols.....	146
I-4. Synthèse et réactivité des sels de Bunte	148
II. Réactions de couplage catalysées au cobalt entre un sel de Bunte et un arylzincique	150
II-1. Réactions avec un sel de Bunte benzylique	150
II-2. Réactions avec un sel de Bunte aromatique.....	153
III. Conclusion et perspectives.....	155
Chapitre 4 : Synthèse de trifluorométhylarènes	157
I. Rappels bibliographiques	157
I-1. Trifluorométhylation d'halogénures d'aryle.....	158
I-1-1. À partir d'une quantité stœchiométrique de CuCF_3	158

I-1-2. Réactions catalysées à partir de dérivés acétates.....	160
I-1-3. Réactions catalysées à partir de (trifluorométhyl)trialkylsilanes.....	161
I-2. Trifluorométhylation de réactifs organométalliques.....	163
I-2-1. Réactions à partir de CF_3^-	163
I-2-2. Réactions à partir de CF_3^+	165
I-2-3. Réactions à partir de CF_3^\cdot	166
I-3. Trifluorométhylation d'arènes.....	168
I-3-1. Réactions à partir de CF_3^-	168
I-3-2. Réactions à partir de CF_3^+	169
I-3-3. Réactions à partir de CF_3^\cdot	171
II. Synthèse de trifluorométhylarènes à partir d'arylzinciques.....	174
II-1. Réactions avec un réactif de Togni.....	174
II-2. Réactions avec un dérivé de <i>N</i> -(trifluorométhyl)acétanilide.....	176
II-2-1. Synthèse de la <i>N</i> -trifluorométhylacétanilide à partir de la <i>N</i> -chloroacétanilide.....	177
II-2-2. Synthèse de la <i>N</i> -trifluorométhylacétanilide à partir de l'acétanilide.....	178
II-2-3. Synthèse de la <i>N</i> -trifluorométhylacétanilide à partir d'isothiocyanate.....	178
II-2-4. Synthèse du méthyle (trifluorométhylphényl)carbamate.....	178
II-3. Réactions avec le réactif de Ruppert-Prakash.....	179
II-4. Réactions avec le trifluorométhylthiol d'argent.....	180
III. Conclusion et perspectives.....	181
Conclusion générale et perspectives.....	183
Experimental part.....	187
General information.....	187
General procedure A for the synthesis of arylzinc bromides using CoBr_2	188
I. Synthesis of biaryl ketones.....	188
I-1. Synthesis of symmetrical diaryl ketones using ethyl chloroformate.....	188
I-2. Decomposition studies of ethyl chloroformate by infrared spectroscopy.....	197
I-3. Synthesis of unsymmetrical diaryl ketones using ethyl chloroformate.....	201

I-4. Synthesis of symmetrical diaryl ketones using <i>N</i> -formylsacharin	202
I-5. Synthesis of symmetrical diaryl ketones using carbon monoxide	205
I-6. Synthesis of symmetrical diaryl ketones using other carbonylative sources	205
II. Synthesis of biaryls	206
II-1. Cross-coupling reaction between arylzinc bromides and aryl bromides.....	206
II-2. Cross-coupling reaction between arylzinc bromides and trichlorotriazine	208
III. Cross-coupling reactions between arylzinc bromides and Bunte salts	213
III-1. Synthesis of Bunte salts	213
III-2. Reactions between (4-methoxyphenyl)zinc bromide and Bunte salts	214
IV. Trifluoromethylation of arylzinc bromides	214
IV-1. Cross-coupling reactions between an arylzinc bromide and Togni reagent	214
IV-1-1. Synthesis of Togni reagent.....	214
IV-1-2. Reaction between (4-methoxyphenyl)zinc bromide and Togni reagent	216
IV-2. Synthesis of methyl (phenyl)carbamate derivatives	216
IV-3. Cross-coupling reactions between an arylzinc bromide and Ruppert-Prakash reagent	218
IV-4. Cross-coupling reactions between an arylzinc bromide and trifluoromethyl(thio)silver.....	218
IV-4-1. Synthesis of trifluoromethyl(thio)silver	218
IV-4-2. Reaction between (4-methoxyphenyl)zinc bromide and trifluoromethyl(thio)silver	219

Liste des abréviations

Abréviation	Nom
Ac	acétyl
Alk	alkyle
aq	aqueux
Ar	aryle
BINAP	2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle
BrettPhos	2-(dicyclohexylphosphino)3,6-diméthoxy-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphényle
Bn	benzyle
bpy	2,2'-bipyridine
CPG	chromatographie en phase gazeuse
CPG-MS	chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse
d	doublet
DAST	trifluorure de diéthylaminosoufre
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DCE	dichloroéthane
DCM	dichlorométhane
DIH	1,3-diiodo-5,5-diméthylhydantoin
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropyléthylamine
DMAC	diméthylacétamide
DME	diméthyléther
DMEDA	<i>N,N'</i> -diméthyléthylènediamine
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
dmpe	1,2-bis(diméthylphosphino)éthane
DMSO	diméthylsulfoxyde
dpp	1,2-bis(diphénylphosphino)propane
dppf	1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène
dppb	1,4-bis(diphénylphosphino)butane
dppe	1,2-bis(diphénylphosphino)éthane
dppf	1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène
dppp	1,3-bis(diphénylphosphino)propane
DTBP	di-tert-butyle peroxyde

EDTA	acide éthylène diamine tétra acétique
equiv.	équivalent
FT-IR	spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier
HMPA	hexaméthylphosphoramide
HMPT	hexaméthylphosphorotriamide
HRMS	spectrométrie de masse à haute résolution
IPr·HCl	chlorure d'1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazolium
IR	spectroscopie infrarouge
m	moyen (IR)
MHz	mégahertz
MOFs	metal organic frameworks
MS	tamis moléculaire
MTBE	méthyl <i>tert</i> -butyl éther
MVK	butenone
NCS	<i>N</i> -chlorosuccinimide
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NMP	<i>N</i> -méthyl-2-pyrrolidone
NMR	résonance magnétique nucléaire
OLED	diode électroluminescente organique
peqa	<i>N</i> -(1-pyridin-2-yl)éthylidène-quinolin-8-amine
phen	1,10-phénanthroline
PIFA	(bis(trifluoroacétoxy)iodo)benzène
ppm	partie par million
q	quadruplet
quant.	rendement quantitatif
r.t.	température ambiante
RMN	résonance magnétique nucléaire
RuPhos	2-dicyclohexylphosphino-2',6'-diisopropoxybiphényle
s	singulet (RMN)
s	fort (IR)
S-Phos	2-dicyclohexylphosphino-2',6'-diméthoxybiphényle
SIMes	1,3-bis(2,4,6-triméthylphenyl)-4,5-dihydroimidazol-2-ylidène
SIPr·HCl	chlorure d'1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazolium
t	triplet
TBAF	fluorure de tétra- <i>n</i> -butylammonium

<i>t</i> -Bu-X-Phos	2-di- <i>tert</i> -butylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphényle
TBA	tri- <i>n</i> -butylamine
TBAB	bromure de tétrabutylammonium
TEA	triéthylamine
TEMPO	(2,2,6,6-tétraméthylpipéridin-1-yl)oxy
Tf	triflyle
TFA	acide trifluoroacétique
TMEDA	tétraméthyléthylènediamine
TMP	tétraméthylpiperidine
TMSSCl	chlorure de tris(triméthylsilyl)silane
TMU	<i>N,N,N',N'</i> -tétraméthylurée
TFP	tris-2-furylphosphine
THF	tétrahydrofurane
THP	tétrahydropyrane
Ts	tosyle
w	faible (IR)
X-Phos	2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphényle
Xantphos	4,5-bis(diphénylphosphino)-9,9-diméthylxanthène

Introduction générale

La synthèse de molécules aromatiques et hétéro-aromatiques fonctionnalisées a été largement étudiée à partir de deux synthons facilement disponibles, car certains motifs obtenus ont d'excellentes propriétés physiques et/ou chimiques. On les retrouve principalement dans les produits naturels et les médicaments, mais ces molécules possèdent également des applications en agroalimentaire et en production de matériaux. De nouvelles méthodes de synthèse, permettant la formation de liaisons carbone-carbone et carbone-hétéroatome (N, S, O et P), sont sans cesse développées afin de rendre la réaction plus simple, moins coûteuse mais aussi moins toxique pour l'homme et l'environnement. Les réactions de couplage, permettant l'association de deux synthons, ont été notamment développées grâce à l'utilisation de métaux de transition comme catalyseurs, et suscitent toujours l'attention des chimistes. Parmi les différents métaux utilisés, le plus employé est le palladium qui, en fonction des ligands associés, permet d'effectuer une large gamme de réactions. Un nombre croissant de réactions sont également réalisées avec un catalyseur de nickel. Cependant, ces deux métaux présentent des désavantages, tel que le coût élevé lié à l'utilisation de complexes de palladium ou encore la toxicité du nickel, et généralement ces métaux sont associés à des ligands onéreux. C'est pourquoi, de nouveaux systèmes catalytiques, moins coûteux et plus respectueux de l'environnement, ont été développés à partir de fer, de cuivre ou encore de cobalt.

L'utilisation de sels de cobalt date de l'Antiquité, où ils servaient dans l'artisanat pour colorer du verre et des céramiques en bleu, mais ce n'est qu'en 1735 que le cobalt a été isolé par Brandt.¹ Le cobalt est extrait avec du nickel ou du cuivre, et peut être isolé par réduction ou fusion. Le cobalt est l'un des métaux de transition les moins chers parmi ceux couramment utilisés comme catalyseurs dans les couplages croisés (Graphique 1).² Il est présent en petite quantité chez l'homme, comme oligoélément dans la vitamine B₁₂, mais est cependant hautement toxique à des doses plus élevées.³ Il est principalement utilisé en métallurgie pour la synthèse d'alliages et pour la fabrication d'accumulateurs, mais aussi pour la production d'aimants. En industrie chimique, le cobalt est utilisé comme catalyseur pour l'hydrogénation du monoxyde de carbone en hydrocarbures (procédé Fischer-Tropsch),⁴ l'hydroformylation d'alcènes⁵ et la désulfuration du pétrole⁶.

¹ G. Brandt, *Acta Lit. Sci. Suecica*, **1735**, 4, 1-12.

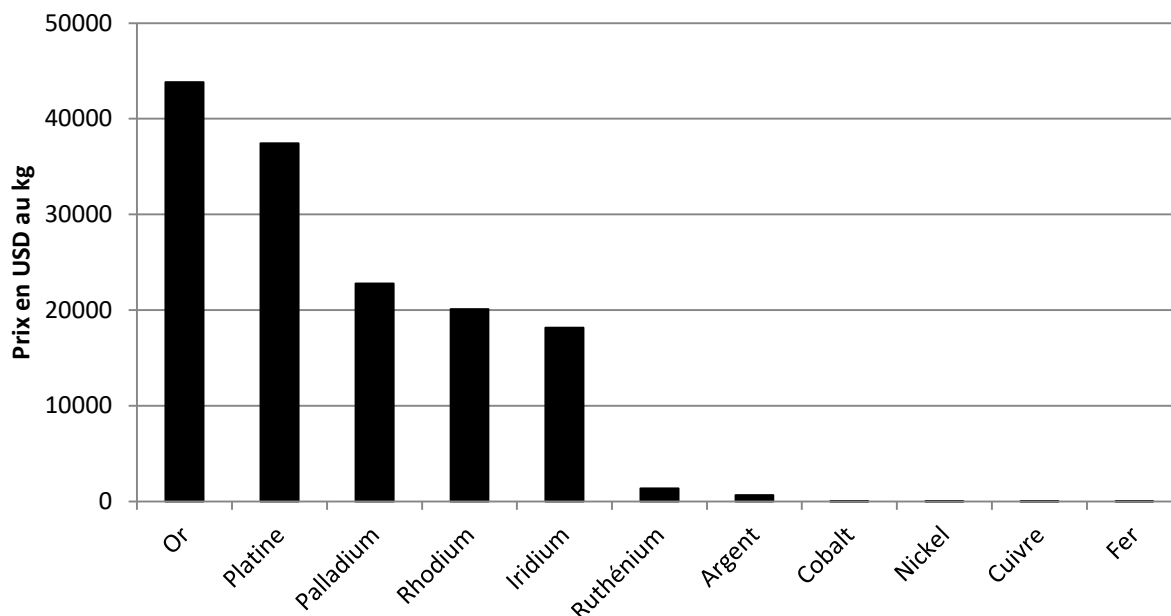
² Infomine, <http://www.infomine.com/investment/metal-prices/> (consultée le 03/08/16).

³ L. O. Simonsen, H. Harbak, P. Bennekou, *Sci. Total Environ.* **2012**, 432, 210-215.

⁴ A. Y. Khodakov, W. Chu, P. Fongarland, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 1692-1744.

⁵ F. Hebrard, P. Kalck, *Chem. Rev.* **2009**, 109, 4272-4282.

⁶ M. Hawkins, *Applied Earth Science* **2001**, 110, 66-70.



Graphique 1. Prix des métaux de transition couramment utilisés en catalyse

Le cobalt est également utilisé en chimie organique comme catalyseur. Les sels de cobalt ont un large champ d'action et ont montré qu'ils avaient une grande tolérance vis-à-vis des groupements fonctionnels présents sur les substrats de départ. Ils ont été principalement employés dans la réaction de Pauson-Khan,⁷ les cycloadditions⁸ ou encore les réactions asymétriques.⁹ Ils sont actuellement utilisés avec succès dans des réactions de couplages croisés avec des halogénures organiques ou des réactifs organométalliques,¹⁰ mais ils peuvent également activer des liaisons carbone-hydrogène.¹¹

Le cobalt peut ainsi réagir avec différents réactifs organométalliques, la première réaction remontant au milieu du XIX^{ème} siècle avec les découvertes de Kharasch.¹² Les sels de cobalt peuvent notamment réagir avec des organozinciques, mais également intervenir dans leur synthèse.¹³ L'intérêt principal des organozinciques est qu'ils sont moins réactifs que les organomagnésiens ou les organolithiens, qui sont eux plus couramment utilisés, rendant ainsi les réactions plus sélectives et tolérant une large gamme de substituants sensibles. Les réactions peuvent ainsi s'effectuer dans des conditions douces, et les organozinciques peuvent réagir avec différents substrats électrophiles sans utiliser de catalyseur supplémentaire.

⁷ (a) I. U. Khand, G. R. Knox, P. L. Pauson, W. E. Watts, M. I. Foreman, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1973**, 977-981. (b) J. Blanco-Urgoiti, L. Añorbe, L. Pérez-Serrano, G. Domínguez, J. Pérez-Castells, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, 33, 32-42.

⁸ M. Lautens, W. Klute, W. Tam, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 49-92.

⁹ H. Pellissier, H. Clavier, *Chem. Rev.* **2014**, 114, 2775-2823.

¹⁰ (a) C. Gosmini, J. M. Bégouin, A. Moncomble, *Chem. Commun.* **2008**, 3221-3233. (b) G. Cahiez, A. Moyeux, *Chem. Rev.* **2010**, 110, 1435-1462. (c) A. Rérat, C. Gosmini, editor J. Cossy, *Grignard reagents and transition metal catalysts*, De Gruyter, **2016**, 152-209.

¹¹ M. Moselage, J. Li, L. Ackermann, *ACS Catal.* **2016**, 6, 498-525.

¹² M. S. Kharasch, E. K. Fields, *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, 63, 2316-2320.

¹³ H. Fillon, C. Gosmini, J. Périchon, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 3867-3870.

Les organozinciques ont été découverts par Frankland en 1849.¹⁴ Cependant, ils ont été très peu utilisés pendant un siècle, hormis pour réaliser la réaction de Reformatsky¹⁵ et la cyclopropanation de Simmons-Smith¹⁶. De nouvelles réactions ont ainsi été développées vers la fin du XX^{ème} siècle à partir d'organozinciques, les travaux de Negishi ayant été notamment récompensés par un prix Nobel en 2010.¹⁷

La formation d'organozinciques s'effectue principalement par insertion directe du zinc dans une liaison carbone-halogène ou par transmétallation depuis une autre espèce organométallique. Cette dernière voie peut être notamment réalisée à partir d'un organolithien¹⁸ et d'un réactif de Grignard¹⁹ avec un halogénure de zinc anhydre ou encore à partir d'un organoborane²⁰ et du diéthylzinc. Cependant, les groupements fonctionnels sont limités par la formation préalable d'un réactif organométallique très réactif.

Frankland a préparé le premier organozincique, le diéthylzinc, par insertion directe de zinc métallique sur l'iodure d'éthyle.^{14a} Cependant, cette méthode est limitée aux halogénures organiques très réactifs tels que les iodures d'alkyle et les α -halo esters, tandis que les chlorures ou bromures d'alkyle et les halogénures d'aryle ou vinyliques ne réagissent pas avec cette méthode. Ainsi, Rieke a été le premier à synthétiser des alkyl- et arylzinciques par réaction d'un halogénure d'alkyle ou d'aryle avec du bromure de zinc en présence de potassium.²¹ Cette réaction a été développée par la suite en utilisant une espèce très réactive de zinc, appelé zinc de Rieke.²² Ce zinc très réactif est obtenu par réduction du chlorure de zinc avec du lithium/naphtalène, et les solutions d'organozinciques fonctionnalisées ainsi obtenues peuvent être stockées puis commercialisées. Knochel a reporté la synthèse d'alkylzinciques²³ et de zinciques benzyliques²⁴ hautement fonctionnalisés à partir d'iodures d'alkyle ou de bromures benzyliques dans du THF, en présence de zinc préalablement activé par du dibromoéthane et du chlorotriméthylsilane. En remplaçant le THF par un solvant plus polaire, comme le DMF et le DMAC, l'insertion du zinc peut également se faire sur un iodure d'aryle.²⁵ La présence de chlorure de lithium facilite l'insertion du zinc sur

¹⁴ (a) E. Frankland, *Liebigs Ann. Chem.* **1849**, 171-213. (b) D. Seyferth, *Organometallics* **2001**, *20*, 2940-2955.

¹⁵ (a) S. Reformatsky, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, *20*, 1210-1211. (b) S. Reformatsky, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1895**, *28*, 2842-2847.

¹⁶ (a) H. E. Simmons, R. D. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 5323-5324. (b) J. Furukawa, N. Kawabata, J. Nishimura, *Tetrahedron*, **1968**, *24*, 53-58.

¹⁷ (a) A. O. King, N. Okusado, E. Negishi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 683-684. (b) A. O. King, E. Negishi, F. J. Villani Jr, A. Silveira Jr, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 358-360.

¹⁸ I. Klement, M. Rottländer, C. E. Tucker, T. N. Majid, P. Knochel, P. Venegas, G. Cahiez, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *52*, 7201-7220.

¹⁹ R. Giovannini, P. Knochel, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11186-11187.

²⁰ F. Langer, A. Devasagayaraj, P. Y. Chavant, P. Knochel, *Synlett* **1994**, 410-412.

²¹ R. D. Rieke, S. J. Uhm, P. M. Hudnall, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**, 269-270.

²² L. Zhu, R. M. Wehmeyer, R. D. Rieke, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1445-1453.

²³ (a) M. C. P. Yeh, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2395-2396. (b) P. Knochel, M. C. P. Yeh, S. C. Berk, J. Talbert, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2390-2392.

²⁴ S. C. Berk, P. Knochel, M. C. P. Yeh, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5791-5793.

²⁵ T. N. Majid, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4413-4416.

une large gamme d'iodures d'(hétéro)aryle fonctionnalisés qui peut être réalisée à température ambiante.²⁶

L'insertion du zinc sur un halogénure d'(hétéro)aryle peut également se faire par voie électrochimique via un aryle nickel²⁷ ou un aryle cobalt²⁸.

Cette dernière méthode a par la suite été développée au laboratoire par voie chimique en utilisant du zinc métallique comme agent réducteur du cobalt et non une anode.¹³ Les bromures d'arylzinciques sont synthétisés avec succès à partir d'un bromure d'aryle, d'un excès de zinc activé par des traces d'acides et d'une quantité catalytique de bromure de cobalt dans l'acétonitrile. De plus, le produit de réduction étant formé au début de la réaction, une quantité catalytique de bromobenzène est ajoutée avant le substrat afin de limiter la formation du sous-produit. Les conditions réactionnelles ont été améliorées la même année, le bromobenzène et le bromure de zinc ont ainsi été remplacés par du chlorure d'allyle (3 équivalents par rapport au bromure de cobalt).²⁹ La synthèse est rapide et les arylzinciques sont obtenus avec de très bons rendements (Schéma 1). Cette méthode a plusieurs avantages : la réaction n'a pas besoin d'être réalisée dans des conditions anhydres car elle se fait à l'air, les solvants n'ont pas besoin d'être distillés et le déroulement de la réaction est facile à suivre (évolution de la température, changements de couleurs). Un grand nombre de groupements fonctionnels peuvent être présents. Cependant, en plus de la formation de l'arylzincique, les produits de réduction et de dimérisation sont également obtenus en faibles quantités.

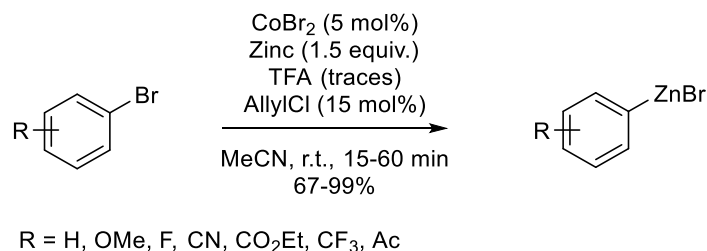


Schéma 1. Synthèse d'un arylzincique par catalyse au cobalt

Les arylzinciques ainsi formés peuvent réagir directement avec différents substrats, sans ajout d'un catalyseur supplémentaire (Schéma 2).³⁰

²⁶ (a) A. Krasovskiy, V. Malakhov, A. Gavryushin, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6040-6044. (b) P. Knochel, M. A. Schade, S. Bernhardt, G. Manolikakes, A. Metzger, F. M. Piller, C. J. Rohbogner, M. Mosrin, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1261-1277.

²⁷ (a) S. Sibille, V. Ratovelomanana, J. Périchon, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 283-284. (b) C. Gosmini, J. Y. Nédélec, J. Périchon, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1941-1942.

²⁸ (a) C. Gosmini, Y. Rollin, J. Y. Nédélec, J. Périchon, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6024-6026. (b) H. Fillon, E. Le Gall, C. Gosmini, J. Périchon, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5941-5944.

²⁹ I. Kazmierski, C. Gosmini, J. M. Paris, J. Périchon, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6417-6420.

³⁰ (a) M. Amatore, C. Gosmini, *Chem. Commun.* **2008**, 5019-5021. (b) J. M. Bégouin, C. Gosmini, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3221-3224. (c) M. Corpet, C. Gosmini, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 11561-11563. (d) X. Qian, Z. Yu, A. Auffrant, C.

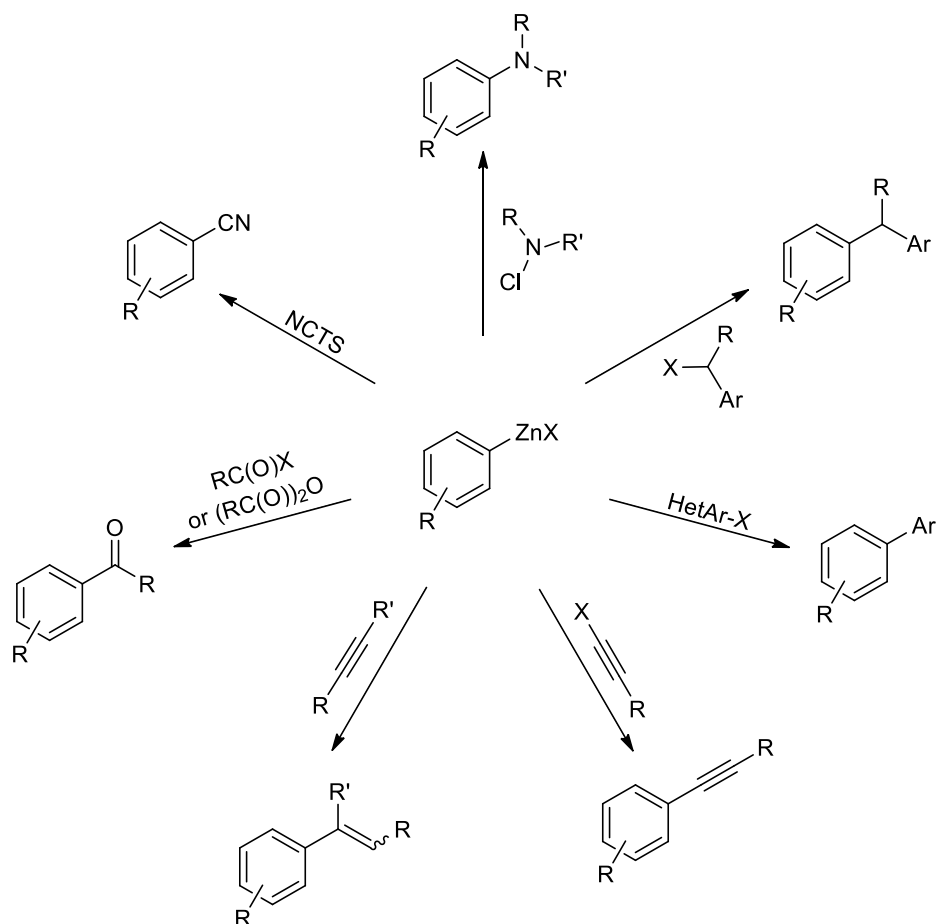


Schéma 2. Réactivité des arylzinciques en utilisant le cobalt comme catalyseur

Le mécanisme de la formation d'arylzinciques formés par catalyse au cobalt est présenté sur le Schéma 3. Le zinc est d'abord activé par des traces d'acide trifluoroacétique, puis il réduit le bromure de cobalt(II) en cobalt(I). Cette espèce réalise ensuite une addition oxydante sur le bromure d'aryle et conduit au complexe ArCo(III)Br_2 , qui est ensuite réduit par du zinc pour donner l'intermédiaire ArCo(II)Br . Le bromure de zinc formé *in situ* transmétalle avec cet intermédiaire pour former le bromure d'arylzincique et régénérer le cobalt(II).

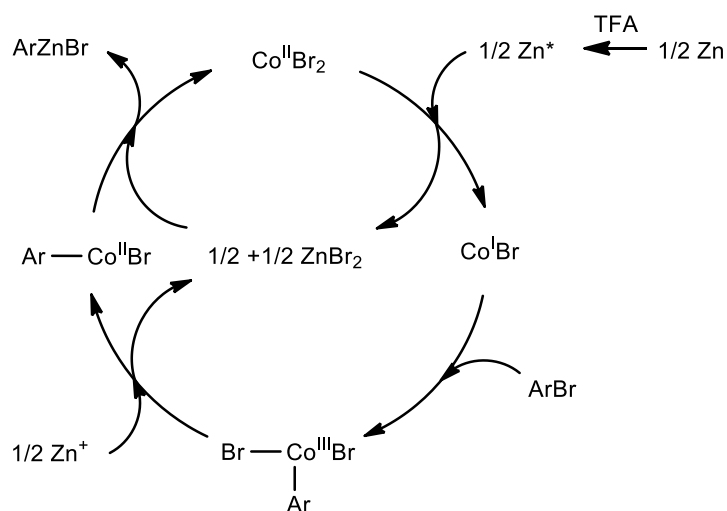


Schéma 3. Synthèse d'un arylzincique par catalyse au cobalt

L'utilisation d'un catalyseur à base de cobalt est donc intéressante pour effectuer des réactions de couplages croisés à partir d'arylzinciques, et des études ont été menées dans ce sens au laboratoire depuis plus d'une décennie. L'objectif de cette thèse est de créer de nouvelles liaisons carbone-carbone et carbone-hétéroatome en identifiant des substrats électrophiles susceptibles de réagir avec un arylzincique en présence de bromure de cobalt.

La synthèse de biaryles cétones est décrite dans un premier temps à partir d'arylzinciques en utilisant le complexe préformé de bromure de cobalt bipyridine. La source du groupement carbonyle est inhabituelle, il s'agit de l'éthyle chloroformiate, mais d'autres dérivés carbonylés peuvent également être utilisés. La formation de cétones symétriques a été principalement étudiée, mais la synthèse de cétones dissymétriques est également possible.

La formation de biaryles dissymétriques et d'aryl-hétéroaryles est ensuite présentée par couplage croisé entre un arylzincique et un bromure d'aryle ou une trichlorotriazine. Ce dernier couplage a été développé pour obtenir une triazine trisubstituée, une molécule clé dans l'obtention d'OLEDs de troisième génération. Une nouvelle méthodologie en cours de développement est également présentée pour la synthèse de biaryles.

La thiolation d'arylzinciques a été réalisée à partir de sels de Bunte en présence d'un catalyseur de cobalt. Les sels de Bunte sont obtenus facilement et ont comme avantages d'être aisément manipulables, stables et inodores par rapport à d'autres dérivés soufrés couramment employés, comme les thiols ou les disulfures.

Enfin, la trifluorométhylation d'arylzinciques catalysée au cobalt est présentée en utilisant des sources nucléophiles ou électrophiles du groupement trifluorométhyle. La synthèse d'une nouvelle molécule pouvant permettre la trifluorométhylation électrophile est également décrite.

Chapitre 1 : Synthèse de biaryles cétones

I. Rappels bibliographiques

Les biaryles cétones symétriques ou dissymétriques sont d'importants motifs structuraux utilisés dans différents domaines, que ce soit en chimie médicinale et pharmaceutique³¹ (Schéma 4) ou dans le domaine des matériaux³² (Schéma 5).

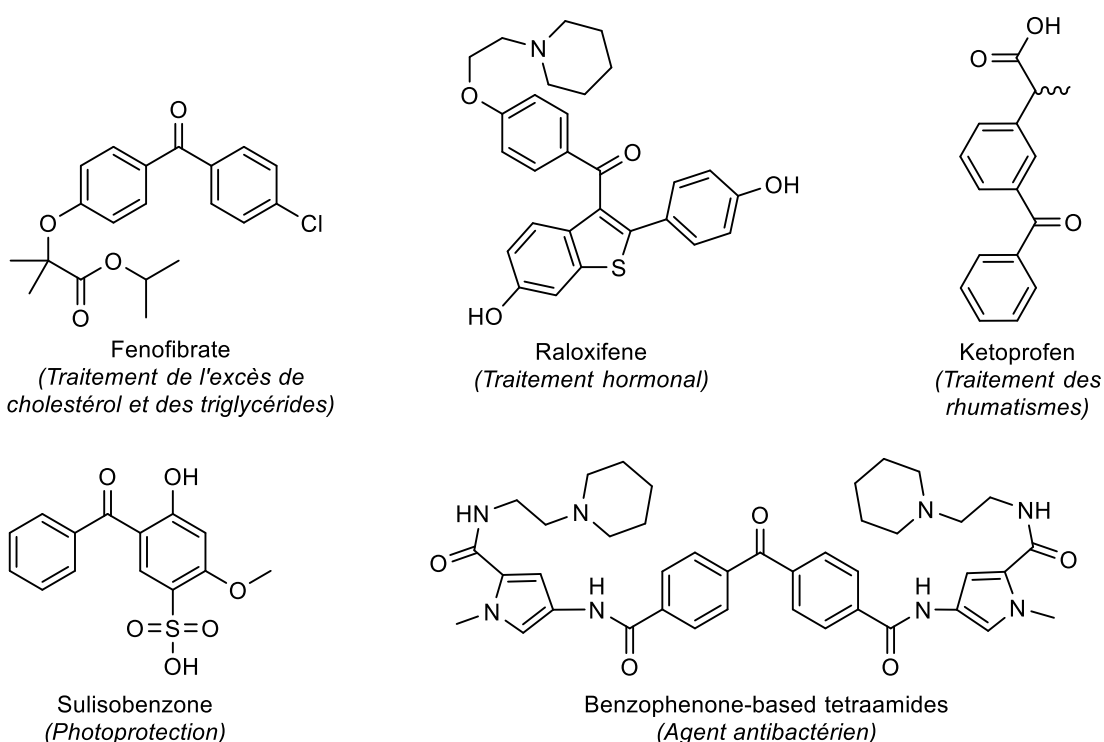


Schéma 4. Exemples de médicaments

³¹ a) Laboratoire Fournier, Patent: FR2300552, **1976**. b) Eli Lilly and Company, Patent: US4358593 A1, **1982**. c) R. Grahame, H.C. Burry, *Scand. J. Rheumatol. Suppl.* **1976**, 1976, 133-136. d) BASF Aktiengesellschaft, Patent: US5072034 A1, **1991**. e) S. K. Vooturi, C. M. Cheung, M. J. Rybak, S. M. Firestine, *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 5020-5031.

³² W. Sharmoukh, K. C. Ko, C. Noh, J. Y. Lee, S. U. Son, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 6708-6711.

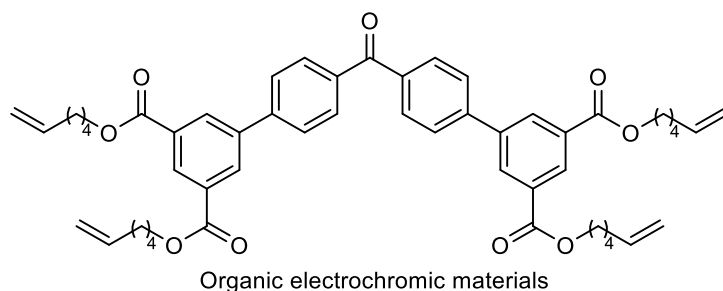


Schéma 5. Matériau contenant un motif benzophénone

Les biaryles cétones sont également des précurseurs utiles,³³ notamment pour la synthèse de molécules pharmaceutiques (Schéma 6).³⁴

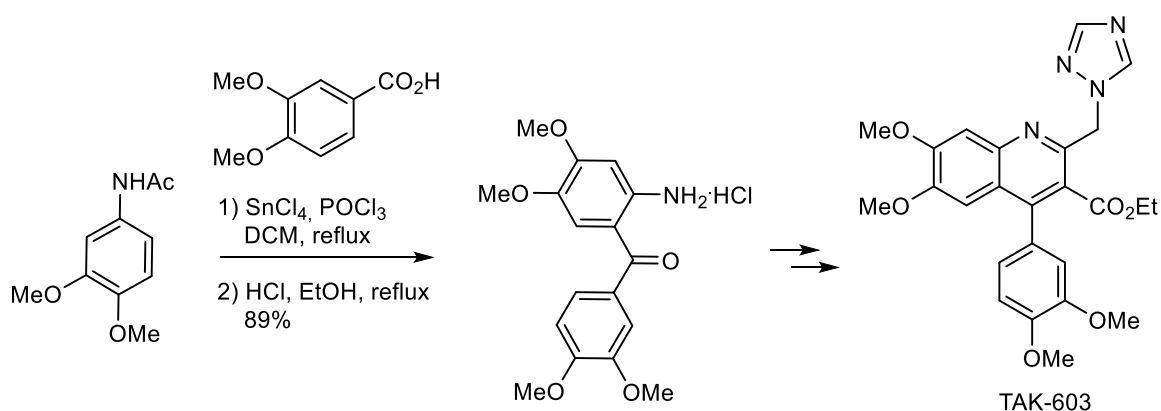


Schéma 6. Le motif biaryle cétone comme intermédiaire dans la synthèse d'une molécule luttant contre le rhumatisme

L'importance de ce motif a conduit les chimistes à mettre au point une large gamme de méthodes permettant la synthèse directe de biaryles cétones.

I-1. Synthèse de biaryles cétones par acylation de Friedel- Crafts

La première description de la réaction entre un arène et un chlorure d'aroyl a été publiée par Friedel et Crafts en 1877 (Schéma 7).³⁵ Cette acylation est réalisée par un acide de Lewis présent en excès, le trichlorure d'aluminium dans le cas présent. Une deuxième acylation sur la benzophénone n'est pas possible, car cette dernière est désactivée et l'acylation ne fonctionne que sur des arènes activés.

³³ (a) J. W. Seo, H. J. Kim, B. S. Lee, J. A. Katzenellenbogen, D. Y. Chi, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 715-718. (b) J. Wang, Y. Masui, M. Onaka, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 1763-1771. (c) Y. Zhang, M. Fujii, H. Serizawa, K. Mikami, *J. Fluor. Chem.* **2013**, *156*, 367-371. (d) R. Hosseinzadeh, M. Mohadjerani, M. J. Ardestanian, M. R. Naimi-Jamal, Z. Lasemi, *J. Chem. Sci.* **2014**, *126*, 1081-1089.

³⁴ M. Mizuno, A. Inagaki, M. Yamashita, N. Soma, Y. Maeda, H. Nakatani. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 4065-4070.

³⁵ C. Friedel, J. M. Crafts, *Compt. Rend.* **1877**, *84*, 1450-1454.

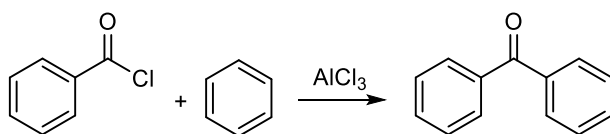


Schéma 7. Acylation de Friedel-Crafts en présence d'AlCl₃

130 Ans après cette découverte, l'acylation de Friedel-Crafts suscite toujours beaucoup d'intérêt et énormément de publications scientifiques et de brevets ont été écrits à ce sujet.

Depuis l'utilisation du chlorure d'aluminium, d'autres acides de Lewis ont été étudiés comme FeCl₃ et ZnCl₂,³⁶ SnCl₄³⁷ et TiCl₄³⁸. Cependant, ces acides de Lewis sont utilisés en quantités sur-stœchiométriques. De plus, les réactions doivent être réalisées dans des conditions anhydres du fait de la sensibilité de ces acides à l'eau.

Les triflates de métal ont reçu une attention spéciale du fait de leur réactivité particulière dans les acylations de Friedel-Crafts. En effet, ces sels ne sont sensibles ni à l'air ni à l'humidité. Les premiers exemples d'acylation ont été décrits par Kobayashi en utilisant le sel de scandium Sc(OTf)₃.³⁹ Bien que le catalyseur puisse être réutilisé, le temps de réaction reste élevé. L'utilisation du catalyseur Bi(OTf)₃ permet de réduire le temps de réaction entre des arènes activés ou non et le chlorure de benzoyle ou encore l'anhydride benzoïque (Schéma 8).⁴⁰

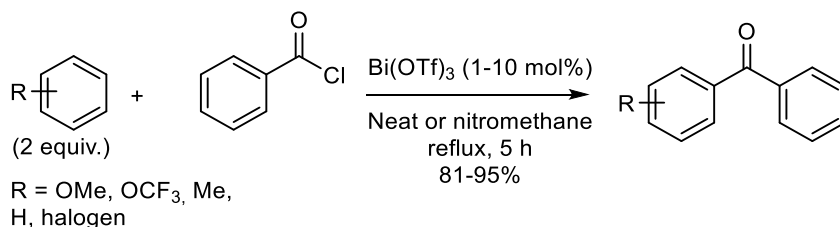


Schéma 8. Acylation de Friedel-Crafts en présence de Bi(OTf)₃

Le groupe de Le a montré que la réaction était possible avec le même catalyseur mais sous irradiation micro-ondes, sans toutefois obtenir de bien meilleurs résultats, bien qu'une grande variété de cétones ait été obtenue.⁴¹ Ce même groupe a reporté l'année suivante l'acylation à partir d'acides carboxyliques en présence de Er(OTf)₃, afin d'éviter la synthèse préliminaire de chlorures d'acides (Schéma

³⁶ D. E. Pearson, C. A. Buehler, *Synthesis* **1972**, 533-542 and references therein.

³⁷ E. Schreier, *Helv. Chim. Acta* **1963**, *46*, 75-117.

³⁸ N. M. Cullinane, S. J. Chard, D. M. Leyshon, *J. Chem. Soc.* **1952**, 376-380.

³⁹ A. Kawada, S. Mitamura, S. Kobayashi, *Synlett* **1994**, 545-546.

⁴⁰ M. Labrouillère, C. Le Roux, H. Gaspard, A. Laporterie, J. Dubac, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8871-8874.

⁴¹ P. H. Tran, P. E. Hansen, T. T. Pham, V. T. Huynh, V. H. Huynh, T. D. T. Tran, T. V. Huynh, T. N. Le, *Synth. Commun.* **2014**, *44*, 2921-2929.

9).⁴² Cependant, la réaction n'est possible que pour des arènes riches en électrons, et d'autre part l'arène doit être introduit en large excès dans certains exemples.

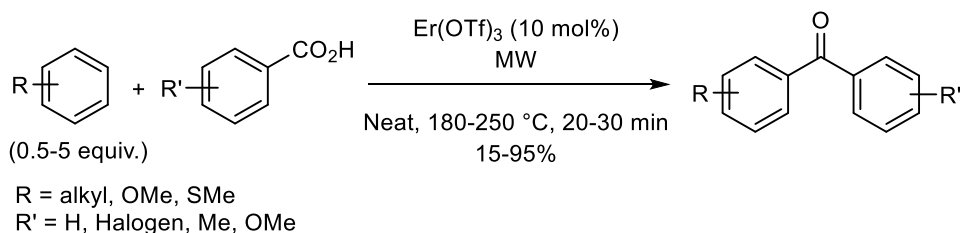


Schéma 9. Acylation de Friedel-Crafts en présence de Er(OTf)_3

L'association du sel d'ytterbium Yb(OTf)_3 avec du triphosgène est également possible pour la synthèse de biaryles cétones symétriques.⁴³ Cependant, le triphosgène se décomposant en phosgène au cours de la réaction, cette dernière est donc à éviter du fait de sa toxicité.

L'utilisation de super acides en catalyse hétérogène permet à ceux-ci d'être moins polluants en réutilisant le catalyseur. $\text{Al}_2\text{O}_3\text{-ZrO}_2/\text{S}_2\text{O}_8^{2-}$ permet l'acylation d'arènes à conditions que ceux-ci soient introduits en large excès (Schéma 10).⁴⁴ Il est à noter que la réaction manque de régiosélectivité dans la plupart des exemples.

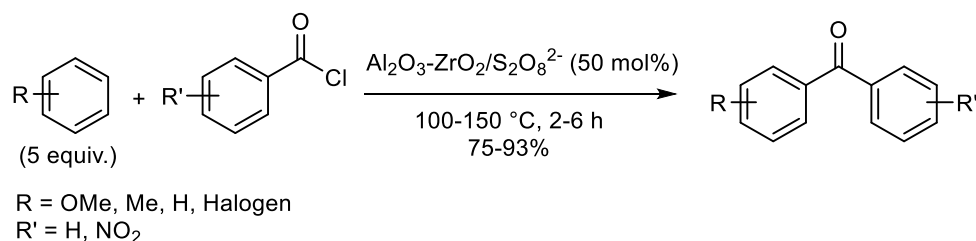


Schéma 10. Acylation de Friedel-Crafts en présence de $\text{Al}_2\text{O}_3\text{-ZrO}_2/\text{S}_2\text{O}_8^{2-}$

L'utilisation de métaux non traités comme le graphite⁴⁵ et l'indium⁴⁶ permet la synthèse de biaryles cétones, mais uniquement à partir d'arènes riches en électrons. Cependant, la présence de zinc permet d'effectuer la réaction même avec des substituants électro-attracteurs portés par l'arène (Schéma 11).⁴⁷

⁴² P. H. Tran, P. E. Hansen, H. T. Nguyen, T. N. Le, *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 612-618.

⁴³ W. Su, C. Jin, *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 4249-4256.

⁴⁴ T. S. Jin, M. N. Yang, G. L. Feng, T. S. Li, *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 479-485.

⁴⁵ M. Kodomari, Y. Suzuki, K. Yoshida, *Chem. Commun.* **1997**, 1567-1568.

⁴⁶ D. O. Jang, J. S. Moon, D. H. Cho, J. G. Kim, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6063-6066.

⁴⁷ S. Paul, P. Nanda, R. Gupta, A. Loupy, *Synthesis* **2003**, 2877-2881

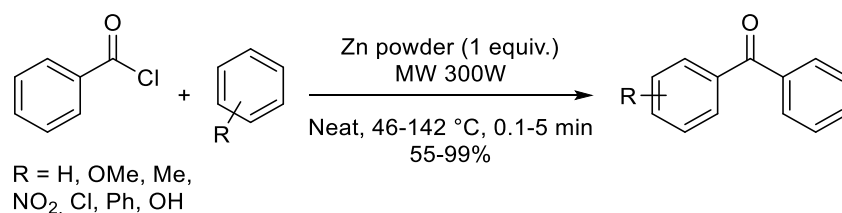


Schéma 11. Acylation de Friedel-Crafts en présence de zinc

De nouvelles méthodes sont toujours développées afin de simplifier cette réaction, notamment pour éviter l'utilisation d'acides et de bases, ainsi que pour faciliter la synthèse de cétones à l'échelle industrielle. À ce titre, l'utilisation de catalyseurs facilement séparables du mélange réactionnel et réutilisables attire particulièrement l'attention. Notamment, la nanopoudre de ferrite de cuivre permet d'isoler facilement les cétones (Schéma 12).⁴⁸ Les rendements obtenus sont bons à excellents, sauf à partir d'arènes pauvres en électrons. Il est à noter que de bons rendements sont toujours obtenus après cinq utilisations du même catalyseur.

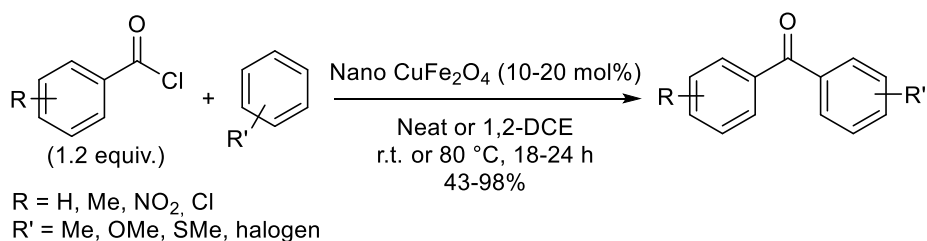


Schéma 12. Acylation de Friedel-Crafts en présence de CuFe₂O₄

L'utilisation de catalyseurs en phase solide a également été développée avec le même objectif.⁴⁹ Cependant, bien que le catalyseur puisse être réutilisé jusqu'à trois fois, la réaction n'est possible qu'avec des arènes enrichis en électrons.

La préparation de biaryles cétones générant un minimum de déchets et ne contenant pas de déchets halogénés ou métalliques reste un challenge, alors que la demande par les industries chimiques pour des méthodes plus « vertes » ou « durables » ne cesse de croître. Wilkinson a développé l'acylation d'arènes pauvres en électrons à partir d'acides carboxyliques en utilisant l'anhydride méthane sulfonique (Schéma 13).⁵⁰ Cependant, cette méthode doit être améliorée afin d'augmenter la sélectivité de l'acylation, d'utiliser un solvant moins toxique que le toluène et de diminuer la quantité d'anhydride méthane sulfonique utilisé.

⁴⁸ R. Parella, Naveen, A. Kumar, S. Arulananda Babu, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 1738-1742.

⁴⁹ M. H. Sarvari, H. Sharghi, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6953-6956.

⁵⁰ M. C. Wilkinson. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2232-2235.

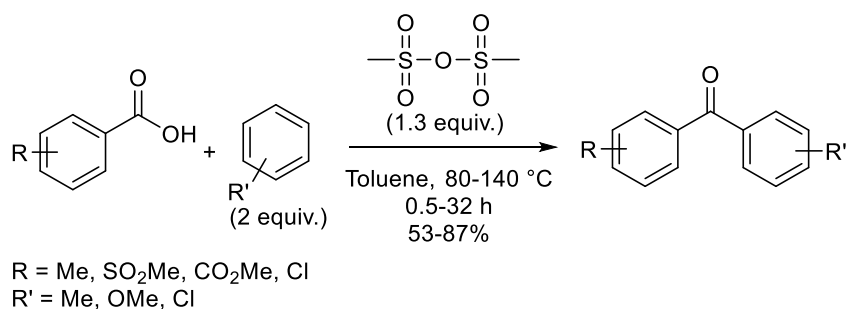


Schéma 13. Acylation de Friedel-Crafts en présence d'anhydride méthane sulfonique

Il est également possible de réaliser une acylation de Friedel-Crafts à partir de triflates d'aroyles,⁵¹ mais les manipulations doivent se faire dans des conditions extrêmement anhydres et la synthèse de ces triflates d'aroyles est d'abord nécessaire.

Toutes ces méthodes ne sont pas entièrement satisfaisantes. En effet, les rendements sont en général bons en utilisant une quantité importante de catalyseur, avec un long temps de réaction ou des températures élevées. L'un des problèmes majeur de la réaction de Friedel-Crafts à partir d'un chlorure d'acyl est la production d'HCl corrosif en grande quantité, ce qui pose problème dans les synthèses industrielles. De plus, la synthèse de cétones à partir d'arènes portant des groupements électro-attracteurs reste très limitée, et, de manière générale, la régiosélectivité doit être améliorée.

I-2. Synthèse de biaryles cétones par activation d'aldéhydes et de ses dérivés

I-2-1. Réactions à partir d'aldéhydes

a) Avec des halogénures d'aryle

La première réaction de couplage entre un halogénure d'aryle et un arylaldéhyde a été décrite par Miura en 1996.⁵² Les salicylaldehydes sont utilisés ici car la fonction alcool en *ortho* de l'aldéhyde permet la coordination du palladium à celle-ci, facilitant ainsi l'addition du catalyseur dans la liaison C-H de l'aldéhyde. L'addition du chlorure de lithium promeut la réaction en diminuant le temps et en augmentant les rendements, qui restent toutefois moyens à bons (Schéma 14). Par la suite, cette réaction a été développée par Nowrouzi en utilisant l'eau comme solvant, des bromures d'aryle ou encore d'autres métaux de transition.⁵³

⁵¹ F. Effenberger, J. K. Eberhard, A. H. Maier, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12572-12579.

⁵² T. Satoh, T. Itaya, M. Miura, M. Nomura, *Chem. Lett.* **1996**, 823-824

⁵³ (a) N. Nowrouzi, S. Motevalli, D. Tarokh, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2015**, *396*, 224-230. (b) N. Nowrouzi, M. Zarei, F. Roozbin, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 102448-102453.

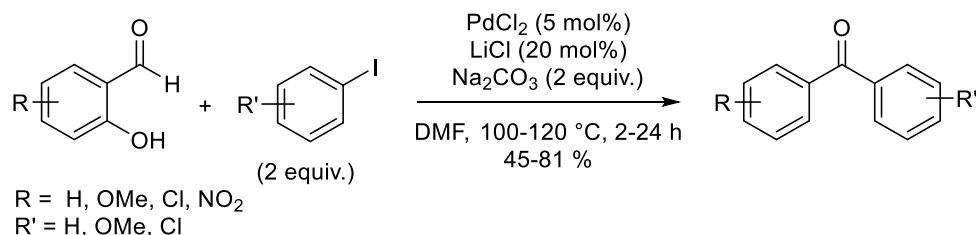


Schéma 14. Réaction entre des salicyaldéhydes et des iodures d'aryle

Quelques années plus tard, Cheng a étendu cette réaction aux arylaldéhydes ne portant pas de groupement directeur, dans des conditions simples (Schéma 15).⁵⁴ Les rendements obtenus sont moyens à bons, même à partir d'iodure polycycliques, mais les hétéroaryles donnent de moins bons résultats. Cependant, cette réaction n'est toujours possible qu'à partir d'iodures d'aryle. En effet, avec les bromures d'aryle, les rendements en cétones sont faibles et le produit majoritaire de la réaction est le diphenylméthanol.

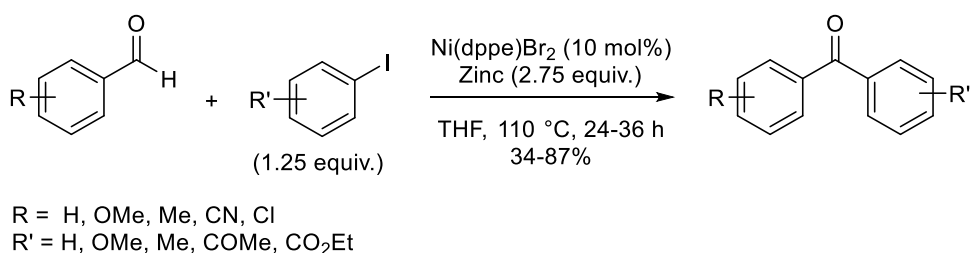


Schéma 15. Réaction catalysée au nickel entre des aldéhydes et des iodures d'aryle

La réaction entre un arylaldéhyde et un halogénure d'aryle reste cependant très peu étudiée. De nouvelles conditions doivent être développées, notamment pour accomplir la réaction dans des conditions plus douces tout en réalisant les réactions sans groupements directeurs et à partir de chlorures ou bromures d'aryle.

b) Avec des réactifs organométalliques

La réaction entre un aldéhyde et un réactif organométallique a été bien étudiée, en particulier à partir d'organoboranes qui ont l'avantage d'être plutôt stables à l'air et à l'humidité en plus d'avoir une bonne tolérance vis-à-vis des groupements fonctionnels.

⁵⁴ Y. C. Huang, K. K. Majumdar, C. H. Cheng, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1682-1684.

Miyaura a été l'un des premiers à faire réagir un acide arylboronique avec un aryle aldéhyde en présence d'un catalyseur au rhodium ($\text{Rh}(\text{acac})(\text{coe})_2/t\text{-Bu}_3\text{P}$), conduisant à des biaryles méthanols qui peuvent ensuite être oxydés en cétones.⁵⁵

Quelques années plus tard, Buchmeiser a développé des complexes de rhodium et d'iridium avec des ligands carbènes *N*-hétérocycliques, utilisés pour la réaction d'un acide arylboronique avec un arylaldéhyde.⁵⁶ Cependant, la réaction n'est pas sélective, et selon les substituants présents sur les deux aryles le produit de la réaction est soit la biaryle cétone soit le biarylméthanol.

Ainsi, Genet et Darses ont été les premiers à reporter sélectivement la synthèse directe de biaryles cétones à partir d'arylaldéhydes et de trifluoroarylborates de potassium par catalyse au rhodium en 2004.⁵⁷ Les cétones sont obtenues avec de bons ou d'excellents rendements à partir d'(hétéro)arylaldéhydes ou (Schéma 16). L'acétone est nécessaire dans cette réaction afin de former l'espèce active d'alkoxorhodium(I) à partir d'une espèce d'hydrure de rhodium (I), permettant ainsi d'effectuer l'étape de transmétallation et d'éviter la formation du produit de réduction. De plus, la réaction peut se faire à partir d'autres réactifs organométalliques tels que les organostanniques et les acides boroniques. Cette nouvelle réaction entre un acide arylboronique et un arylaldéhyde a été développée par la suite dans les mêmes conditions avec ajout d'une base.⁵⁸

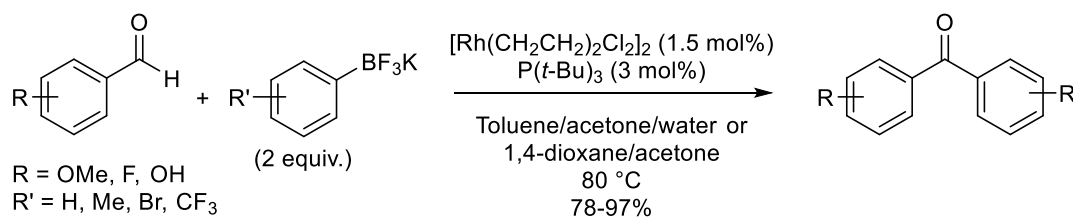


Schéma 16. Réaction entre un arylaldéhyde et des trifluoroarylborates de potassium catalysée au rhodium

Quelques années plus tard, le même groupe a reporté la synthèse, dans des conditions similaires, de biaryles cétones fortement encombrées, le ligand $\text{P}(t\text{-Bu})_3$ étant généré *in situ* par action du carbonate de potassium sur le sel de phosphonium $\text{HP}(t\text{-Bu})_3\text{BF}_4$.⁵⁹

Par la suite, d'autres métaux et systèmes catalytiques ont été développés pour la synthèse de biaryles cétones à partir d'un aldéhyde et d'un acide boronique, afin notamment de tolérer des groupements fonctionnels sensibles, d'utiliser des catalyseurs respectueux de l'environnement et peu

⁵⁵ M. Ueda, N. Miyaura, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4450-4452.

⁵⁶ N. Imlinger, M. Mayr, D. Wang, K. Wurst, M. R. Buchmeiser, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1836-1843.

⁵⁷ M. Pucheault, S. Darses, J. P. Genet, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15356-15357.

⁵⁸ G. Mora, S. Darses, J. P. Genet, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1180-1184.

⁵⁹ O. Chuzel, A. Roesch, J. P. Genet, S. Darses, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7800-7802.

onéreux ou encore d'utiliser des solvants non toxiques. Suivant l'objectif souhaité mentionné auparavant, il est possible d'utiliser du palladium,⁶⁰ du cuivre,⁶¹ du cobalt,⁶² du ruthénium⁶³ ou encore du rhodium⁶⁴.

Outre les acides boroniques, les arylaldéhydes peuvent réagir avec d'autres réactifs organométalliques. En effet, les organostanniques peuvent être activés par des complexes de palladium et de ruthénium, mais les rendements en biaryles cétones sont moyens (Schéma 17).⁶⁵

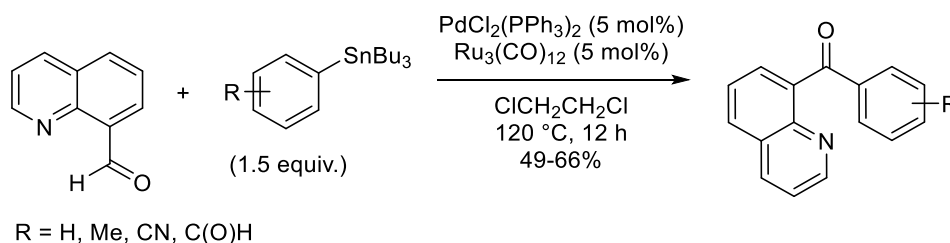


Schéma 17. Réaction catalysée au palladium et ruthénium entre un arylaldéhyde et des arylstanniques

Les arylmagnésiens⁶⁶ (Schéma 18) ou les aryllithiens⁶⁷ (Schéma 19) préparés à partir de bromures d'aryle peuvent également réagir avec des arylaldéhydes par oxydation en présence d'iode. Les rendements sont bons à excellents, même à partir de bromures d'hétéroaryle ou d'hétéroarylaldéhydes. Cependant, le principal inconvénient de ces méthodes est qu'elles sont séquentielles.

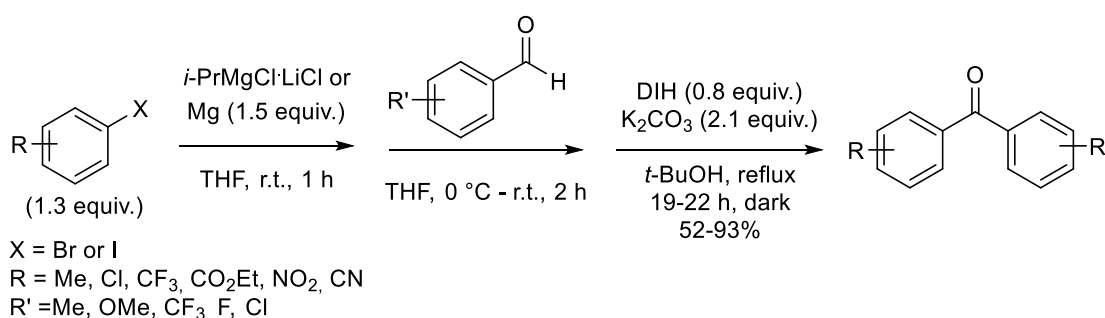


Schéma 18. Réaction entre des arylaldéhydes et des arylmagnésiens

⁶⁰ (a) C. Qin, J. Chen, H. Wu, J. Cheng, Q. Zhang, B. Zuo, W. Su, J. Ding, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1884-1888. (b) F. Weng, C. Wang, B. Xu, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2593-2596.

⁶¹ H. Zheng, J. Ding, J. Chen, M. Liu, W. Gao, H. Wu, *Synlett* **2011**, 1626-1630.

⁶² J. Karthikeyan, K. Parthasarathy, C. H. Cheng, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 10461-10463.

⁶³ (a) H. Li, Y. Xu, E. Shi, W. Wei, X. Suo, X. Wan, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 7880-7882. (b) B. K. Dey, J. Dutta, M. G. B. Drew, S. Bhattacharya, *J. Organomet. Chem.* **2014**, *750*, 176-184.

⁶⁴ Y. Kuang, Y. Wang, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 1163-1166.

⁶⁵ S. Ko, B. Kang, S. Chang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 455-457.

⁶⁶ S. Dohi, K. Moriyama, H. Togo, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 6557-6564.

⁶⁷ S. Ushijima, S. Dohi, K. Moriyama, H. Togo, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 1436-1442.

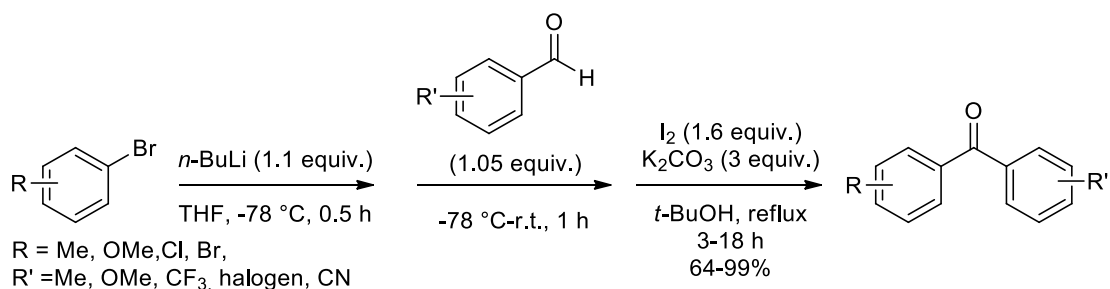


Schéma 19. Réaction entre des arylaldéhydes et des aryllithiens

c) Avec des aldéhydes

Li a montré que deux arylaldéhydes peuvent réagir entre eux par homocouplage décarboxylant oxydant en présence d'un catalyseur de rhodium.⁶⁸ Selon le ligand utilisé, le couplage peut soit mener à la formation d'une biaryle (avec PPh₃) soit à une biarylcétone (avec dppe) (Schéma 20). Les rendements obtenus sont moyens et les biaryles cétones obtenues sont symétriques, mais il est intéressant d'avoir une même méthode (à une différence près) qui permette l'accès à deux types de molécules différentes.

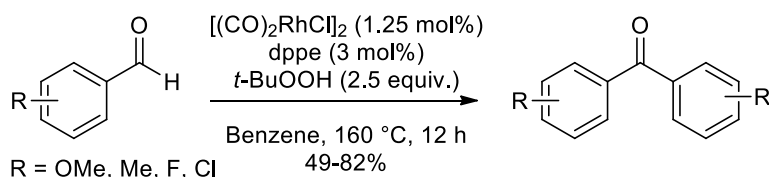


Schéma 20. Réaction d'homocouplage d'arylaldéhyde

d) Avec des diazoniums

La synthèse de biaryles cétones peut également se faire, dans des conditions simples et sans métal, par réaction radicalaire entre des aryles aldéhydes et des sels d'aryle diazoniums (Schéma 21).⁶⁹ Le di-*tert*-butylpéroxyde est utilisé dans ce cas comme initiateur de radicaux. La réaction se fait rapidement et les rendements obtenus sont bons à excellents. Cependant, les sels de diazoniums sont toxiques et peuvent exploser.

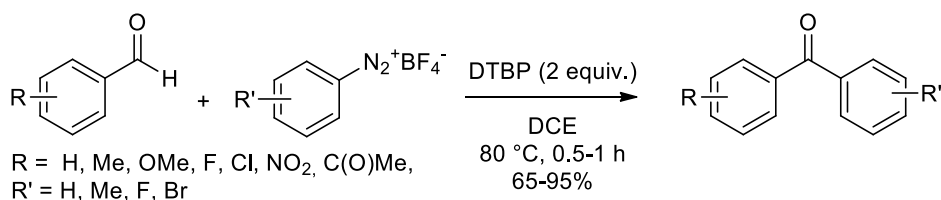


Schéma 21. Réaction entre des arylaldéhydes et des sels d'aryle diazoniums

⁶⁸ L. Yang, T. Zeng, Q. Shuai, X. Guo, C. J. Li, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 2161-2163.

⁶⁹ S. Tripathi, S. N. Singh, L. D. S. Yadav, *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 4211-4214.

I-2-2. Réactions à partir de dérivés d'aldéhydes

Les aldimines peuvent être utilisées à la place d'aldéhydes. Bien que l'insertion d'un intermédiaire métal-aryle sur une imine soit lente, Hartwig a montré en 2000 que les aldimines portant un groupement donneur auxiliaire pouvaient se coordonner au métal, ce qui facilite l'insertion dans l'imine.⁷⁰ La réaction entre un iodure d'aryle et une *N*-pyrazyle aldimine en présence de rhodium conduit à la formation de triaryles kétimines, qui, après hydrolyse acide, donnent des biaryles cétones avec de bons à excellents rendements (Schéma 22). Les rendements sont cependant moins bons à partir de bromures d'aryle.

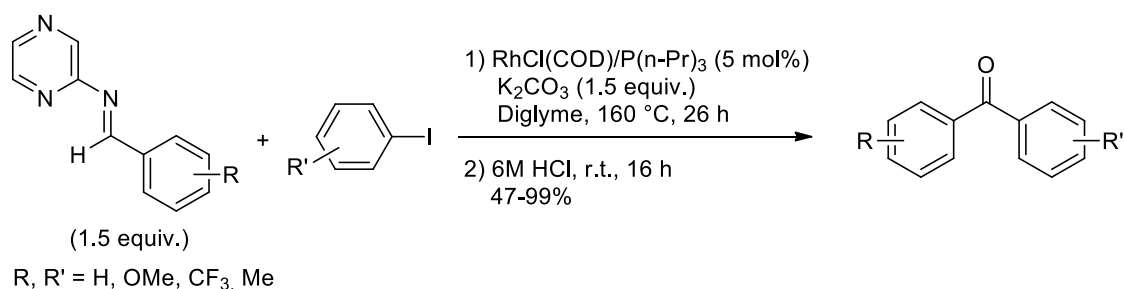


Schéma 22. Synthèse catalysée au rhodium de biaryles cétones à partir d'aldimines

La réaction est aussi possible à partir de boronates d'aryle en utilisant le complexe de ruthénium Ru₃(CO)₁₂ et en remplaçant le groupement pyrazyle présent sur l'imine par une picoline.⁷¹ Dans ces conditions, la kétimine est formée en une heure au lieu d'un jour, mais les rendements sont similaires.

Quelques années plus tard, Hartwig a également développé la synthèse de cétones à partir d'hydrazones.⁷² En effet, ce motif est ici utilisé comme équivalent d'un anion acyle étant donné que son acidité est proche de celle d'un carbonyle. Bien que cette réaction ait surtout été développée pour la synthèse d'aryle-alkyle cétones, un très bon rendement en benzophénone a été obtenu (Schéma 23).

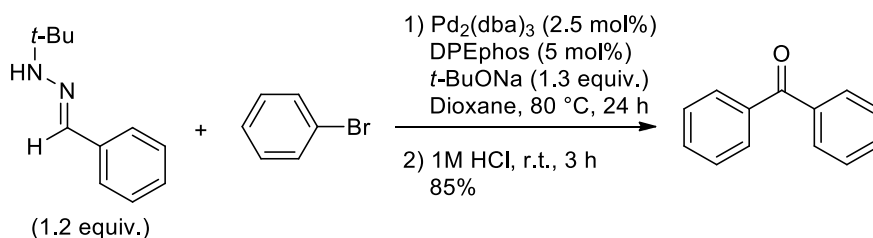


Schéma 23. Synthèse catalysée au palladium de biaryles cétones à partir d'hydrazone

⁷⁰ T. Ishiyama, J. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12043-12044.

⁷¹ Y. J. Park, E. A. Jo, C. H. Jun, *Chem. Commun.* **2005**, 1185-1187.

⁷² A. Takemiya, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14800-14801.

Cependant, les aldimines de départ sont préparées par condensation d'une amine avec un aldéhyde en présence ou non d'acide, trois étapes sont donc nécessaires pour obtenir une biaryle cétone à partir d'un aldéhyde.

I-3. Synthèse de biaryles cétones par carbonylation

I-3-1. Réactions avec du monoxyde de carbone

En 1993, Suzuki a étendu la réaction qui porte son nom afin de synthétiser des biaryles cétones à partir d'iodures d'aryle et d'acides arylboroniques sous atmosphère de monoxyde de carbone (Schéma 24).⁷³ Différentes biaryles cétones, porteuses de groupements électro-attracteurs ou électro-donneurs, sont obtenues avec des rendements bons à très bons. Des iodures d'hétéroaryle sont aussi efficacement couplés. Le choix de la base et du solvant est important pour minimiser la production de biaryles. Cinq ans plus tard, le même groupe a développé cette méthode pour synthétiser les biaryles cétones à partir de bromures ou de triflates d'aryle, en utilisant du KI comme additif.⁷⁴ Ce sel permet de réaliser la métathèse du contre ion, l'insertion du CO se faisant plus facilement sur l'intermédiaire I-Pd-Ar.

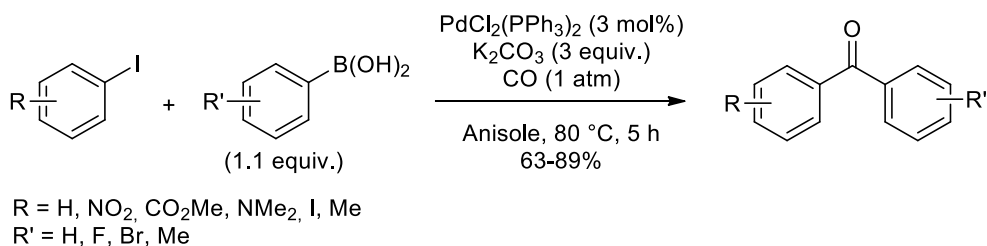


Schéma 24. Synthèse de biaryles cétones à partir d'iodures d'aryle et d'acides arylboroniques en présence de CO

Castanet s'est quant à lui exclusivement intéressé au couplage d'acides arylboroniques avec des chlorures, des bromures ou des iodures de pyridines sous pression de CO.⁷⁵

Les halogénures d'aryle peuvent être remplacés par des sels de diaryles iodoniums, qui réagissent avec des organoboranes sous atmosphère de CO en présence de cuivre pour former des biaryles cétones dissymétriques avec de bons rendements (Schéma 25).⁷⁶ Cette méthode peut être appliquée aux arylstannanes, mais l'étendue de la réaction n'a pas été étudiée. Peu de temps après, le même groupe a

⁷³ T. Ishiyama, H. Kizaki, N. Miyaoura, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7595-7598.

⁷⁴ T. Ishiyama, H. Kizaki, T. Hayashi, A. Suzuki, N. Miyaoura, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4726-4731.

⁷⁵ (a) S. Couve-Bonnaire, J. F. Carpentier, A. Mortreux, Y. Castanet, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3689-3691. (b) E. Maerten, F. Hassouna, S. Couve-Bonnaire, A. Mortreux, J. F. Carpentier, Y. Castanet, *Synlett* **2003**, 1874-1876. (c) S. Couve-Bonnaire, J. F. Carpentier, A. Mortreux, Y. Castanet, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2793-2799. (d) E. Maerten, M. Sauthier, A. Mortreux, Y. Castanet, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 682-689.

⁷⁶ S. K. Kang, T. Yamaguchi, T. H. Kim, P. S. Ho, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9082-9083.

reporté la même réaction mais catalysée au palladium, permettant ainsi d'étendre la réaction à des acides arylboroniques portant des groupements enrichis ou appauvris en électrons ou polycycliques.⁷⁷ Chen a ensuite développé la réaction à partir d'aryltrifluoroborates de potassium et de palladium acétate.⁷⁸

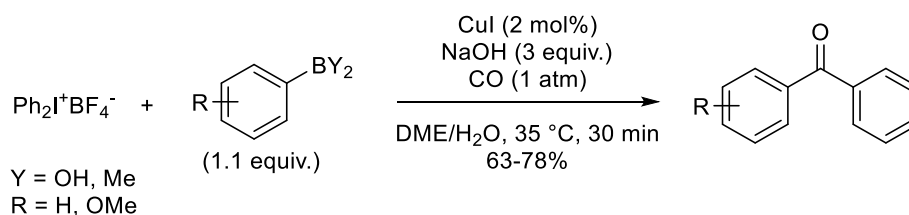


Schéma 25. Synthèse de biaryles cétones à partir de sels de biaryles idoniens en présence de CO

La carbonylation d'ions aryles diazoniums avec des acides arylboroniques catalysée au palladium a été publiée en 2002.⁷⁹ Les cétones sont obtenues avec des rendements moyens à très bons dans des conditions douces, avec des groupements électro-donneurs ou électro-attracteurs, et en présence d'un ligand carbène (Schéma 26). Les acides arylboroniques, possédant un substituant en position *ortho*, peuvent être engagés dans la réaction. L'avantage des ions aryles diazoniums est que la réaction s'opère sans la présence d'une base. Chen et Yang ont, quant à eux, utilisé un ligand thio-urée encombré pour coupler des acides arylboroniques avec des sels de diazoniums ou des iodures d'aryle pour la synthèse de biaryles cétones.⁸⁰

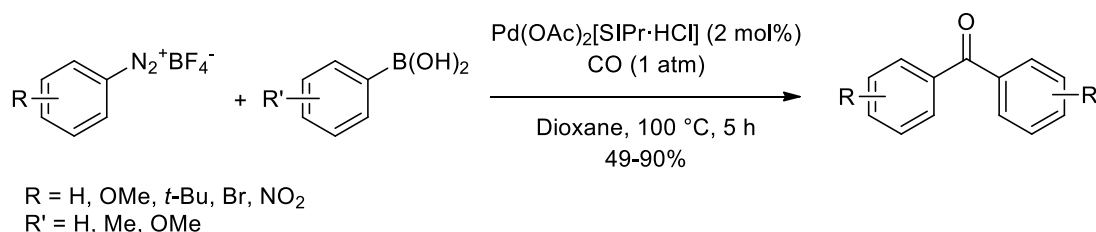


Schéma 26. Synthèse de biaryles cétones à partir de sels de diazoniums en présence de CO

Par la suite, de nombreuses méthodes ont été développées pour le couplage d'halogénures d'aryle et d'acides d'aryle boroniques avec du CO, notamment avec du palladium.⁸¹

⁷⁷ S. K. Kang, K. H. Lim, P. S. Ho, S. K. Yoon, H. J. Son, *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 1481-1489.

⁷⁸ M. Xia, Z. Chen, *J. Chem. Research*, **1999**, 400-401.

⁷⁹ M. B. Andrus, Y. Ma, Y. Zhang, C. Song, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9137-9140.

⁸⁰ D. Mingji, B. Liang, C. Wang, Z. You, J. Xiang, G. Dong, J. Chen, Z. Yang, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1669-1673.

⁸¹ (a) H. Neumann, A. Brennfürher, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 3645-3652. (b) P. J. Tambade, Y. P. Patil, A. G. Panda, B. M. Bhanage, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3022-3025. (c) G. Zheng, P. Wang, M. Cai, *Chin. J. Chem.* **2009**, *27*, 1420-1426. (d) M. Cai, J. Peng, W. Hao, G. Ding, *Green Chem.* **2011**, *13*, 190-196. (e) H. Li, M. Yang, Y. Qi, J. Xue, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2662-2667. (f) Y. Li, W. Lu, D. Xue, C. Wang, Z. T. Liu, J. Xiao, *Synlett* **2014**, 1097-1100. (g) L. Ren, N. Jiao, *Chem. Asian J.* **2014**, *9*, 2411 – 2414. (h) Y. Cui, X. Guo, Y. Wang, X. Guo, *Chin. J. Catal.* **2015**, *36*, 322-327. (i) Y. Hao, J. Jiang, Y. Wang, Z. Jin, *Catal. Commun.* **2015**, *71*, 106-110.

Bien que les acides d'aryle boroniques aient été largement utilisés dans les couplages carbonylant, bien d'autres réactifs arylmétalliques peuvent être employés, comme les arylmagnésiens,⁸² les arylzinciques (Schéma 27),⁸³ les arylplombs,⁸⁴ les arylétains,⁸⁵ les arylsiliciums⁸⁶ et les arylaluminiums⁸⁷.

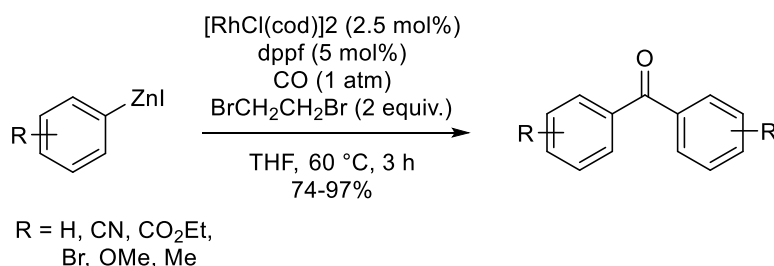


Schéma 27. Synthèse de biaryles cétones à partir d'arylzinciques en présence de CO

I-3-2. Réactions avec du monoxyde de carbone formé *in situ*

En raison de la toxicité et de la difficulté de manipulation du monoxyde de carbone gazeux, des recherches intensives ont été menées afin de générer du CO *ex situ*. Par exemple, la *N*-formylsaccharine est utilisée comme source de CO, généré par action d'une base, comme démontré par Manabe (Schéma 28).⁸⁸ Une large gamme d'arylaldehyde a été obtenue à partir de bromures, d'iodures ou de triflates d'(hétéro)aryle avec des rendements moyens à très bons, en utilisant le triéthylsilane comme réducteur.

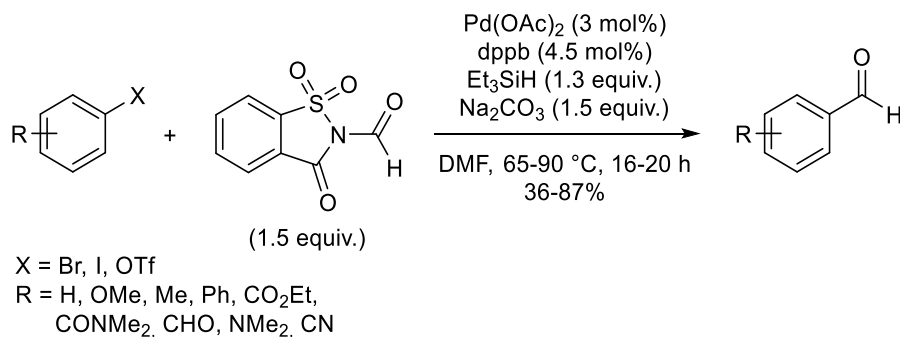


Schéma 28. Synthèse d'arylaldehydes à partir de la *N*-formylsaccharine

⁸² Yamamoto, T.; Kohara, T.; Yamamoto, A. *Chem. Lett.* **1976**, 1217-1220.

⁸³ (a) A. Devasagayaraj, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 8411-8414. (b) K. Kobayashi, Y. Nishimura, F. Gao, K. Gotoh, Y. Nishihara, K. Takagi, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 1949-1952.

⁸⁴ S. K. Kang, H. C. Ryu, S. C. Choi, *Synth. Commun.* **2001**, 31, 1035-1039.

⁸⁵ (a) K. Kikukawa, T. Idemoto, A. Katayama, K. Kono, F. Wada, T. Matsuda, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1987**, 1511-1514. (b) A. M. Echavarren, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 1557-1565. (c) E. Morera, G. Ortar, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, 10, 1815-1818.

⁸⁶ (a) Y. Hatanaka, T. Hiyama, *Chem. Lett.* **1989**, 2049-2052. (b) Y. Hatanaka, T. Hiyama, *Synlett* **1991**, 845-853.

⁸⁷ N. A. Bumagin, A. B. Ponomaryov, I. P. Beletskaya, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 4819-4822.

⁸⁸ T. Ueda, H. Konishi, K. Manabe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 8611-8615.

Beller a montré que du CO pouvait être généré lentement à partir du paraformaldéhyde en présence de palladium.⁸⁹

De son côté, Skrydstrup a développé un élégant système pour la génération *ex situ* de CO dans un système fermé possédant deux chambres, qui intervient alors dans le couplage de Suzuki-Miyaura entre un iodure d'aryle et un acide arylboronique pour la synthèse de biaryles cétones dissymétriques, marquées ou non au carbone 13.⁹⁰ Le CO est généré dans une des chambres à partir notamment du chlorure de 9-méthyle-fluorène-9-carbonyl, de palladium et d'une base, puis est capté dans l'autre chambre qui contient l'iodure d'aryle, l'acide arylboronique et du palladium (Schéma 29). De cette manière, de bons à excellents rendements sont obtenus en cétones très fonctionnalisées. L'avantage de cette méthode est que seuls 1.5 équivalents de CO sont générés, contrairement aux autres méthodes qui utilisent un large excès de CO. De plus, cette méthode ne nécessite pas d'opérer sous azote ni d'utiliser des solvants anhydres.

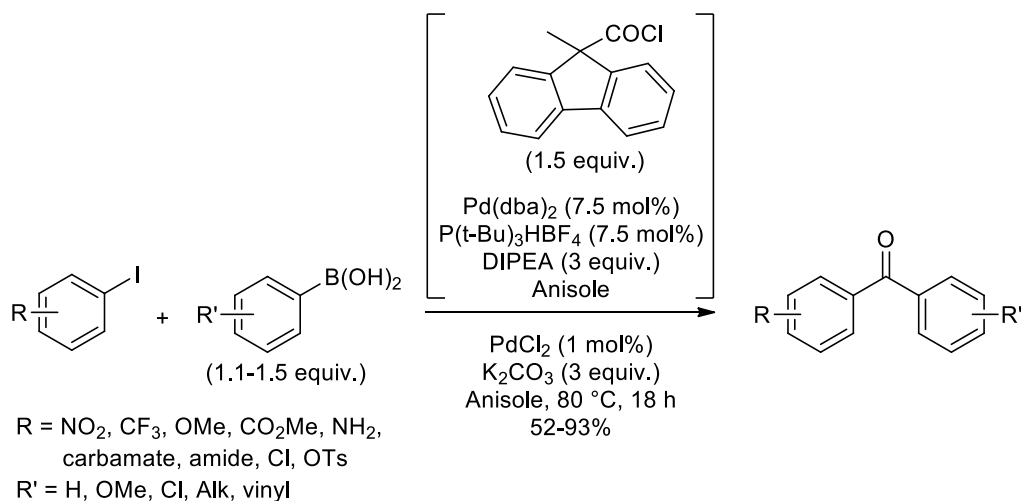


Schéma 29. Synthèse de biaryles cétones à partir de CO généré depuis le 9-méthyle-fluorène-9-carbonyl

Comme démontré par Wu, l'acide formique peut également servir comme source de CO dans la synthèse de biaryles cétones.⁹¹ Le mode opératoire est bien plus simple à mettre en place, et, surtout, les bromures d'aryle peuvent être utilisés. La réaction tolère une grande variété de substituants, des hétéroaryles et des polycycles. Cependant, la plupart des rendements obtenus sont moyens, surtout si les substituants ne sont pas en position *para* ou s'ils sont électro-attracteurs (Schéma 30).

⁸⁹ K. Natte, A. Dumrath, H. Neumann, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 10090-10094.

⁹⁰ A. Ahlburg, A. T. Lindhardt, R. H. Taaning, A. E. Modvig, T. Skrydstrup, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 10310-10318.

⁹¹ X. Qi, L. B. Jiang, H. P. Li, X. F. Wu, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 17650-17656.

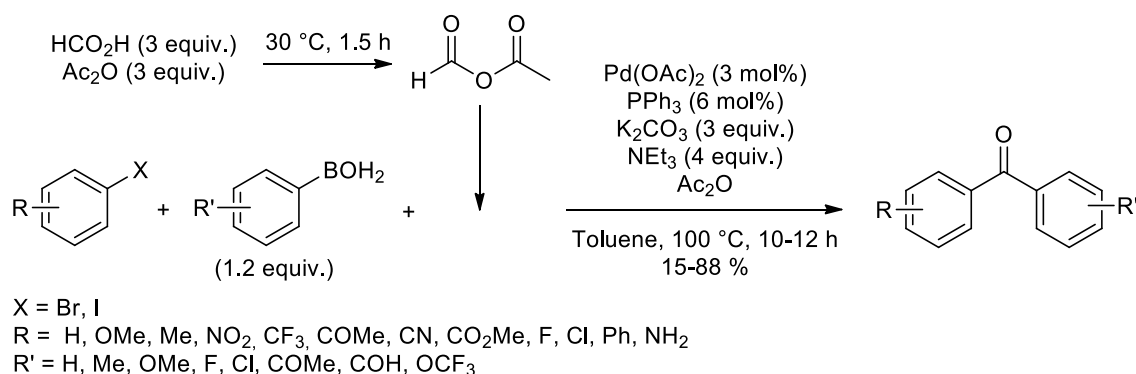


Schéma 30. Synthèse de biaryles cétones à partir de CO généré depuis l'acide formique

I-3-3. Utilisation de complexes métal carbonyle

En s'inspirant des travaux de Rhee concernant l'utilisation de $\text{Fe}_3(\text{CO})_{12}$ pour la synthèse de benzophénone à partir d'iodobenzène,⁹² Brunet a développé l'utilisation de complexes de métaux carbonyles pour la synthèse de biaryles cétones symétriques.⁹³ La réaction se fait en présence du système $\text{Fe}(\text{CO})_5/\text{Co}_2(\text{CO})_8$ sous atmosphère de monoxyde de carbone pour former des cétones, bien que le catalyseur actif soit les complexes anioniques de cobalt et de fer carbonyles, solubles dans l'eau, d'où la présence d'un agent de transfert de phase (Schéma 31). Cependant, les rendements sont faibles à moyens car de nombreux sous-produits sont également formés.

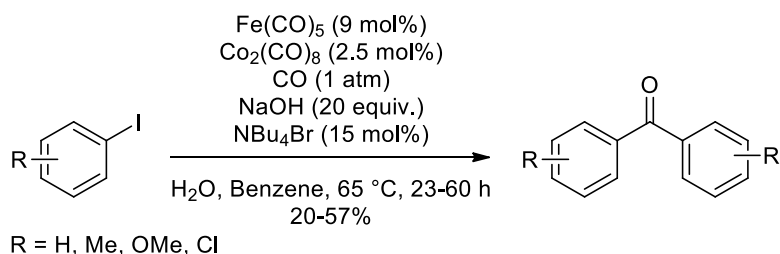


Schéma 31. Synthèse de biaryles cétones à partir de complexes de métaux carbonyles

Larhed a repris le catalyseur $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ qui peut, seul et dans des conditions simples, réagir avec des halogénures d'aryle en quelques secondes par irradiation au micro-ondes (Schéma 32).⁹⁴ La réaction supporte des iodures d'aryle polycycliques et un groupement thiophène, mais elle ne marche pas à partir de la 4-iodo-pyridine. Des bromures d'aryle peuvent être utilisés, mais la réaction est plus longue et les rendements obtenus en cétones sont inférieurs à ceux obtenus depuis les iodures d'aryle. Contrairement

⁹² (a) I. Rhee, M. Ryang, S. Tsutsumi, *J. Organomet. Chem.* **1967**, *9*, 361-369. (b) I. Rhee, N. Mizuta, M. Ryang, S. Tsutsumi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1968**, *41*, 1417-1422.

⁹³ J. J. Brunet, M. Taillefer, *J. Organomet. Chem.* **1990**, *384*, 193-197.

⁹⁴ P. A. Enquist, P. Nilsson, M. Larhed, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4875-4878.

aux travaux précédents de Brunet, le catalyseur n'est pas régénéré en présence de CO et doit donc être introduit en quantité quasi stœchiométrique.

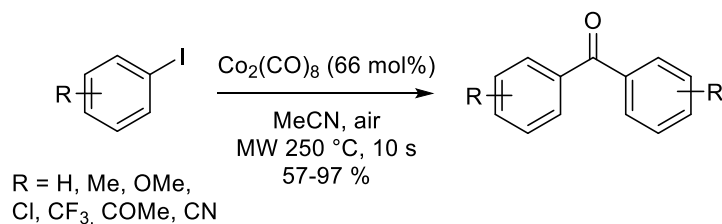


Schéma 32. Synthèse de biaryles cétones à partir de $\text{Co}_2(\text{CO})_8$

Les réactions précédentes permettent uniquement la synthèse de biaryles cétones symétriques. Jafarpour a donc développé une nouvelle méthode, basée sur le complexe $\text{Mo}(\text{CO})_6$ comme source de CO et catalysée par du palladium, pour synthétiser des cétones dissymétriques à partir d'iodures d'aryle et d'acides arylboroniques (Schéma 33).⁹⁵ La présence de K_2CO_3 permet d'accélérer le relargage du monoxyde de carbone depuis le complexe, permettant ainsi d'obtenir des biaryles cétones et non des biaryles. De bons à excellents rendements ont été obtenus à partir d'arènes enrichis ou appauvris en électrons, même avec des iodures d'hétéroaryle ou polycycliques. Cette méthode a l'avantage de pouvoir former des cétones dissymétriques dans des conditions expérimentales simples sans utiliser directement le monoxyde de carbone.

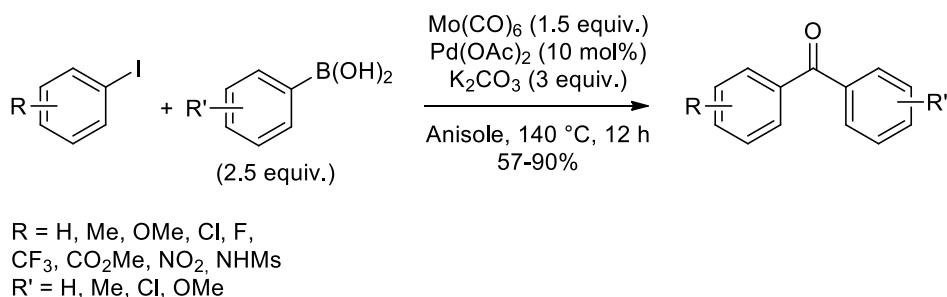


Schéma 33. Synthèse de biaryles cétones à partir de $\text{Mo}(\text{CO})_6$

I-4. Synthèse de biaryles cétones par réaction de réactifs organométalliques avec des dérivés électrophiles

I-4-1. Réactions à partir d'anhydrides d'acides

a) À partir d'anhydrides d'acides

⁹⁵ F. Jafarpour, P. Rashidi-Ranjbar, A. O. Kashani, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2128-2132.

Les anhydrides d'acides peuvent réagir avec des arènes pour former des biaryles cétones, mais le manque de sélectivité et les conditions dures de réaction ont poussé les chimistes à développer de nouvelles méthodes de couplages avec les anhydrides d'acides à partir de réactifs organométalliques et en présence de métaux de transition.

Frost a été le premier à développer le couplage d'acides arylboroniques avec l'anhydride benzoïque en présence de rhodium (Schéma 34).⁹⁶

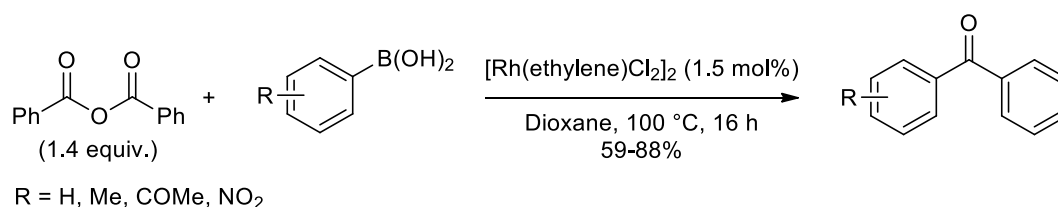


Schéma 34. Synthèse de biaryles cétones à partir d'anhydride benzoïque et de rhodium

La réaction entre un anhydride et un acide arylboronique a ensuite été développée par Yamamoto au palladium à partir d'anhydrides d'aryle substitués.⁹⁷ Par la suite, de nombreuses méthodes ont vu le jour pour la réaction avec des acides arylboroniques en présence de palladium, notamment pour limiter l'utilisation de ligands et pour utiliser l'eau comme solvant.⁹⁸

Toujours en utilisant des acides aryles boroniques, le nickel peut être utilisé comme catalyseur.⁹⁹ Les rendements sont plus faibles avec des anhydrides d'aryle portant des groupements électro-attracteurs qu'avec ceux qui sont électro-donneurs. De plus, la réaction ne se fait pas si l'acide arylboronique a un substituant ou un hétéroatome en *ortho*.

Les arylboronates de potassium peuvent être également couplés à des anhydrides d'acides en présence de rhodium, mais une quantité stœchiométrique d'iodure de cuivre est nécessaire.¹⁰⁰ Cet iodure de cuivre sert à générer l'espèce active de ruthénium et à réduire un complexe de ruthénium intermédiaire, permettant ainsi d'obtenir la biaryle cétone.

Outre les dérivés d'organoboranes, les arylzinciques peuvent également être utilisés et réagir avec des anhydrides d'acide en présence de cobalt, comme démontré précédemment au laboratoire, mais les

⁹⁶ C. G. Frost, K. J. Wadsworth, *Chem. Commun.* **2001**, 2316-2317.

⁹⁷ R. Kakino, S. Yasumi, I. Shimizu, A. Yamamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2002**, *75*, 137-148.

⁹⁸ (a) B. W. Xin, Y. Zhang, K. Cheng, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5725-5731. (b) B. W. Xin, *Synth. Commun.* **2008**, *38*, 2826-2837. (c) B. W. Xin, Y. Zhang, K. Cheng, *Synthesis* **2007**, 1970-1978. (d) A. Yu, L. Shen, X. Cui, D. Peng, Y. Wu, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 2283-2288. (e) X. F. Lin, Y. Li, S. Y. Li, Z. K. Xiao, J. M. Lu, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 5806-5809. (f) W. Yin, H. He, Y. Zhang, T. Long, *Chem. Asian J.* **2014**, *9*, 2402 – 2406.

⁹⁹ Q. Chen, X. H. Fan, L. P. Zhang, L. M. Yang, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 53885-53890.

¹⁰⁰ X. Liu, Z. Yi, M. Yi, J. Wang, G. Liu, *Tetrahedron*, **2015**, *71*, 4635-4639.

rendements en biaryles cétones sont faibles (Schéma 35).¹⁰¹ Dans ce cas, l'arylzincique est formé *in situ* à partir du bromure d'aryle correspondant, et réagit directement avec l'anhydride une fois formé.

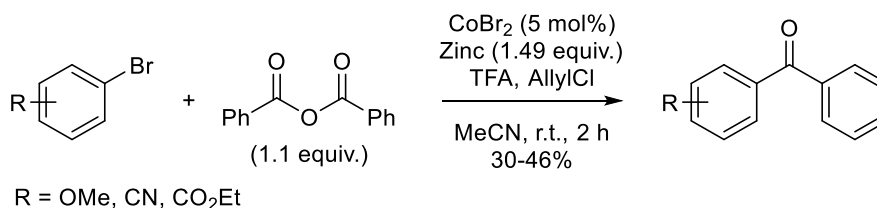


Schéma 35. Synthèse de biaryles cétones à partir d'arylzinciques et de cobalt

Cependant, les biaryles zinc ou les halogénures d'arylzinciques peuvent, en présence de palladium, réagir avec des anhydrides d'acides pour donner des biaryles cétones dissymétriques.¹⁰² Les anhydrides d'aryle portant des substituants électro-attracteurs ou électro-donneurs sont lentement convertis en biaryles cétones en présence du diphenylzinc ou du bromure de 4-CF₃-phénylzinc, avec de bons à très bons rendements (Schéma 36).

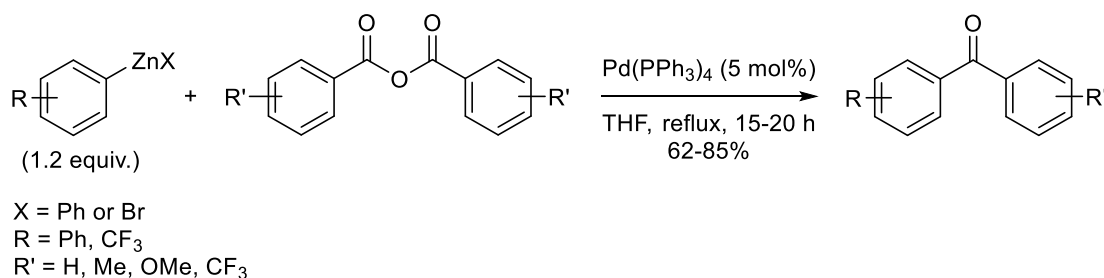


Schéma 36. Synthèse de biaryles cétones à partir d'arylzinciques et de palladium

b) À partir d'acides carboxyliques

Les acides carboxyliques, en tant que tels, peuvent seulement être transformés en cétones correspondantes par réaction avec des réactifs organolithiens ou des réactifs de Grignard dans des conditions difficiles qui ne permettent pas la présence de la plupart des groupements fonctionnels. De plus, la réaction forme préférentiellement l'alcool tertiaire et non la cétone.

Puisque les acides carboxyliques peuvent facilement être convertis en leurs anhydrides et que ceux-ci réagissent avec des réactifs organométalliques pour former des cétones, Gooßen a développé une méthode pour former des biaryles cétones à partir d'acides carboxyliques en passant par un anhydride.¹⁰³ En effet, du fait de la faible réactivité de l'anhydride pivalique avec un acide boronique, celui-ci peut être utilisé pour activer des acides carboxyliques et ainsi former des anhydrides mixtes. En présence de

¹⁰¹ I. Kazmierski, M. Bastienne, C. Gosmini, J. M. Paris, J. Périchon, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 936-942.

¹⁰² D. Wang, Z. Zhang, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4645-4648.

¹⁰³ L. J. Gooßen, K. Ghosh, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3458-3460.

palladium, d'un ligand phosphoré, d'acides arylboroniques et de ces anhydrides formés *in situ*, plusieurs cétones dissymétriques sont obtenues avec des rendements moyens à très bons (Schéma 37). Plusieurs groupements fonctionnels peuvent être tolérés sur l'acide, mais seul l'acide phénylboronique a été testé pour la synthèse de biaryles cétones.

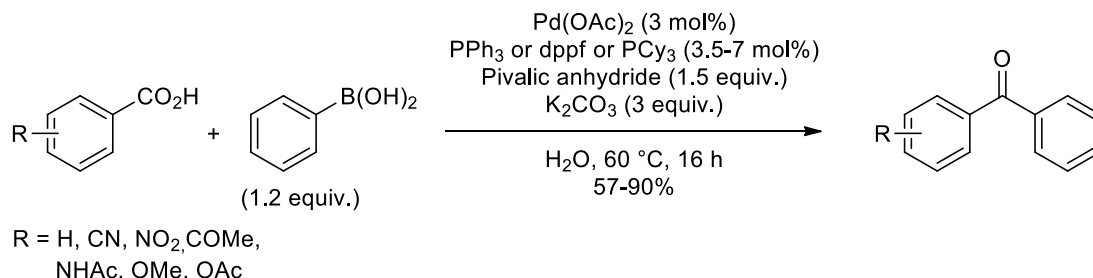


Schéma 37. Synthèse de biaryles cétones à partir d'acides carboxyliques au palladium via un anhydride mixte obtenu avec l'anhydride pivalique

Dans le même temps, Yamamoto a développé une méthode similaire, mais en utilisant le dicarbonate de diméthyle. Celui-ci est plus efficace que l'anhydride pivalique, et est utilisé avec un léger excès.¹⁰⁴ En effet, les rendements en biaryles cétones sont plus élevés, même avec des acides hétéroaryles, et les conditions sont plus douces (Schéma 38).

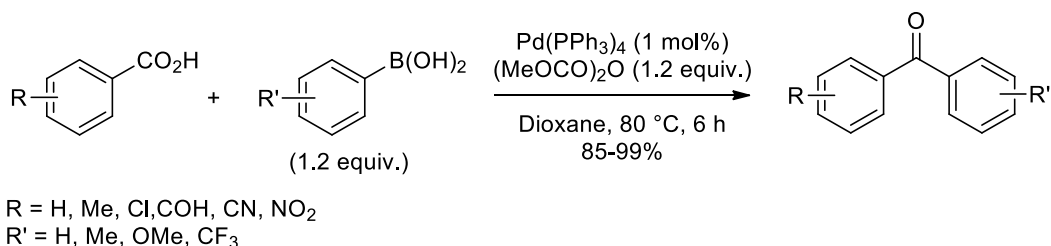


Schéma 38. Synthèse de biaryles cétones à partir d'acides carboxyliques au palladium via un anhydride mixte obtenu avec le dicarbonate de diméthyle

Par la suite, Gooßen a développé sa réaction à partir de l'anhydride pivalique,¹⁰⁵ ainsi qu'avec d'autres agents activant comme le carbonate de di(*N*-succinimidy)¹⁰⁶ ou le dicarbonate de diméthyle¹⁰⁷ précédemment utilisé par Yamamoto.

Zhang a également montré que des arylzinciques peuvent réagir avec des anhydrides d'acides mixtes formés *in situ* à partir de carboxylates de sodium et d'éthyle chloroformiate.¹⁰²

¹⁰⁴ R. Kakino, H. Narahashi, I. Shimizu, A. Yamamoto, *Chem. Lett.* **2001**, 1242-1243.

¹⁰⁵ L. J. Gooßen, K. Ghosh, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3254-3267.

¹⁰⁶ L. J. Gooßen, K. Ghosh, *Chem. Commun.* **2001**, 2084-2085.

¹⁰⁷ L. J. Gooßen, L. Winkel, A. Döhring, K. Ghosh, J. Paetzold, *Synlett* **2002**, 1237-1240.

I-4-2. Réactions à partir de chlorures d'acyles

La réaction entre un chlorure d'acide et un réactif organométallique, en particulier avec des organolithiens et des organomagnésiens, est compliquée car la cétone formée dans un premier temps peut réagir et former un alcool tertiaire. Les rendements en cétones ainsi obtenues sont faibles. Ce n'est qu'à la fin des années 1970 et dans les années 1980 que cette réaction a été développée en utilisant des métaux de transition et d'autres réactifs organométalliques.

An 1976, Pittman a utilisé un complexe de rhodium lié à un polymère dans le but de faire réagir le phényllithium avec des chlorures d'aroyles.¹⁰⁸ Cependant, la réaction doit se faire à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ et la plupart des rendements obtenus en biaryles cétones sont faibles voir nuls en fonction des substituants.

Migita a été le premier à reporter l'arylation du chlorure de benzoyle à partir de tétraphénylétain en présence de palladium(0), pour donner la benzophénone avec un rendement de 85%.¹⁰⁹ Par la suite, Stille a développé cette même réaction avec un autre complexe de palladium, mais l'étendue de la réaction reste très limitée.¹¹⁰ En effet, la synthèse de ces tétraarylétains est compliquée car il faut d'abord synthétiser un arylmagnésien puis le faire réagir avec le tétrachlorure d'étain. On peut noter qu'aucun alcool de triaryle n'est formé.

Negishi s'est quant à lui intéressé au couplage d'organozinciques avec des chlorures d'acyles au moyen de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$.¹¹¹ Il faut noter que la réaction ne se fait pas sans catalyseur. Les biaryles cétones sont obtenues avec d'excellents rendements à partir de chlorure de benzoyle.

En présence de cobalt, les bromures d'arylzinc peuvent être couplés à des chlorures d'acyles, bien qu'un seul exemple de biaryle cétone ait été obtenu avec un rendement moyen, comme démontré au laboratoire (Schéma 39).¹¹² Cependant, de très bons rendements sont généralement obtenus à partir d'arylzinciques et du chlorure d'acétyle.

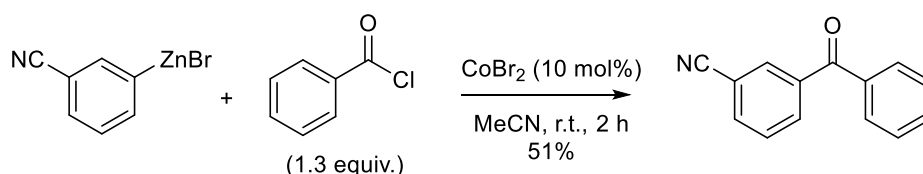


Schéma 39. Synthèse de biaryles cétones à partir de chlorures d'acides et d'arylzinciques par catalyse au cobalt

¹⁰⁸ C. U. Pittman Jr., R. M. Hanes, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1194-1197.

¹⁰⁹ M. Kosugi, Y. Shimizu, T. Migita, *Chem. Lett.* **1977**, 1423-1424.

¹¹⁰ (a) D. Milstein, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3636-3638. (b) D. Milstein, J. K. Stille, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1613-1618. (c) J. W. Labadie, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6129-6137.

¹¹¹ E. I. Negishi, V. Bagheri, S. Chatterjee, F. T. Luo, J. A. Miller, A. T. Stoll, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5181-5184.

¹¹² H. Fillon, C. Gosmini, J. Périchon, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8199-8202.

Les complexes d'acides palladium-phosphiniques peuvent efficacement coupler différents chlorures d'aryles et des chlorures d'arylzinc portant des substituants sensibles ou en position *ortho*.¹¹³ Rieke a utilisé du nickel pour coupler dans des conditions simples et douces des arylzinciques avec des chlorures d'aryles.¹¹⁴ Les chlorures d'hétéroaryles et les hétéroarylzinciques sont efficacement couplés sans que la présence de substituants en *ortho* ne gêne la réaction (Schéma 40).

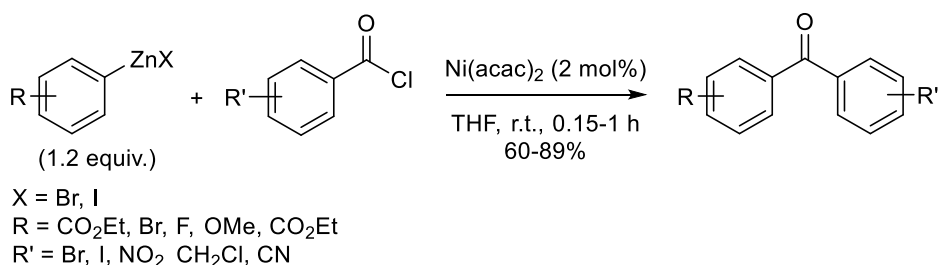


Schéma 40. Synthèse de biaryles cétones à partir de chlorures d'acides et d'arylzinciques par catalyse au nickel

Les chlorures d'acyles peuvent être couplés avec des réactifs de Grignard, comme démontré par Marchese en 1984 en présence d'un complexe de fer.¹¹⁵ La benzophénone peut être obtenue avec un meilleur rendement quand la réaction est effectuée à 0 °C plutôt qu'à température ambiante, sans formation d'une quantité significative d'alcool. Dans les mêmes conditions expérimentales, cette réaction a été étendue à des chlorures d'acyles possédant des groupements fonctionnels susceptibles de réagir avec le réactif de Grignard. Il est à noter que la réaction est également possible en utilisant du nickel.¹¹⁶ La présence d'un ligand étheré diamino permet de complexer le réactif de Grignard, ce qui modère sa nucléophilicité et l'empêche de réagir à nouveau sur la biaryle cétone pour former un alcool, permettant aussi de faire réagir ces arylmagnésiens avec des chlorures d'aryles polyfonctionnalisés.¹¹⁷ S'ils sont formés à partir d'arènes et de TMPMgCl·LiCl, les arylmagnésiens peuvent réagir avec différents électrophiles, dont des chlorures d'acyles.¹¹⁸

La benzophénone peut également être obtenue avec un excellent rendement à partir de bismuth de triphényle et de chlorure de benzoyle en présence de palladium(0) dans des conditions douces.¹¹⁹ La synthèse de biarylesbismuths se fait cependant à partir de trichlorure de bismuth avec un aryllithien ou encore un arylmagnésien.

¹¹³ H. Xu, K. Ekoue-Kovi, C. Wolf, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7638-7650.

¹¹⁴ S. H. Kim, R. D. Rieke, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1523-1526.

¹¹⁵ (a) V. Fiandanese, G. Marchese, V. Martina, L. Ronzini, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4805-4808. (b) C. Cardellicchio, V. Fiandanese, G. Marchese, L. Ronzini, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2053-2056.

¹¹⁶ C. Malanga, L. A. Aronica, L. Lardicci, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 9185-9188.

¹¹⁷ X. J. Wang, L. Zhang, X. Sun, Y. Xu, D. Krishnamurthy, C. H. Senanayake, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5593-5595.

¹¹⁸ W. Lin, O. Baron, P. Knochel, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5673-5676.

¹¹⁹ D. H. R. Barton, N. Ozbalik, M. Ramesh, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5661-5668.

Les organoboranes peuvent aussi servir de nucléophiles.¹²⁰ Plusieurs tétraarylboraates de sodium et des chlorures d'hétéroaroyles peuvent réagir pour donner des biaryles cétones dissymétriques avec des rendements moyens à excellents. Les quatre aryles des sels de borates de sodium participant à la réaction, les acides (hétéro)arylboroniques ont été étudiés par la suite. Les conditions de la réaction sont douces et la réaction se fait sans ligand (Schéma 41). Haddach a développé en même temps cette réaction, en la réalisant avec du Pd(PPh₃)₄ et du carbonate de césium dans le toluène, permettant ainsi d'obtenir une grande variété de biaryles cétones dissymétriques.¹²¹ Puis, d'autres conditions ont été développées.^{98a,c,d,122}

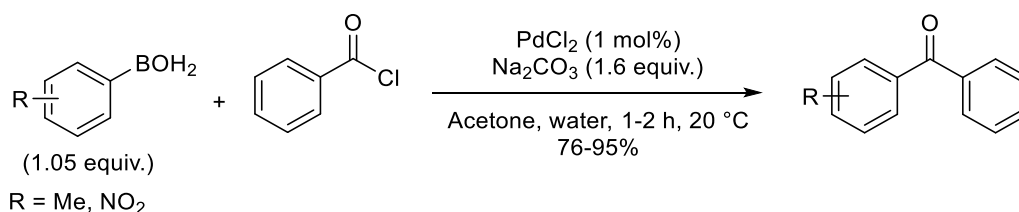


Schéma 41. Synthèse de biaryles cétones à partir de chlorures d'acides et d'acides arylboroniques

I-4-3. Réactions à partir de (thio)esters ou de cétones

a) À partir d'esters ou de cétones

Chatani a décrit la synthèse de biaryles cétones par couplage catalysé au palladium entre des acides arylboroniques et des esters de 2-pyridyles dans des conditions douces (Schéma 42).¹²³ Ces derniers sont de bons substrats pour la synthèse de cétones, étant donné que le groupement 2-pyridyloxy est un bon groupe partant. De plus, l'atome d'azote de cet ester se coordonne au palladium, servant ainsi de groupement directeur pour permettre la réaction. Par ailleurs, il est à noter que la nature du substituant sur l'ester benzoate n'affecte pas le rendement. Même avec des substituants en *ortho* les rendements obtenus sont très bons. Les esters sont obtenus à partir de la 2-pyridone avec un chlorure d'acide, rajoutant ainsi une étape à cette voie de synthèse.

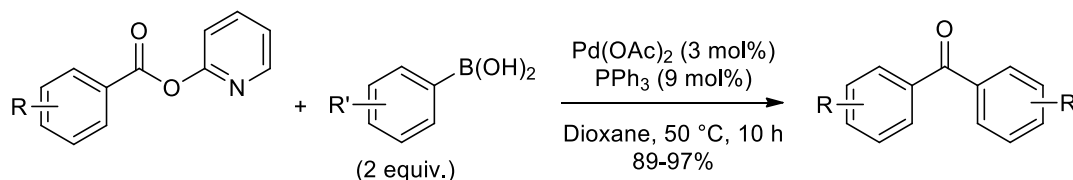


Schéma 42. Synthèse de biaryles cétones à partir d'esters de 2-pyridyle

¹²⁰ N. A. Bumagin, D. N. Korolev, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3057-3060.

¹²¹ M. Haddach, J. R. McCarthy, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3109-3112.

¹²² A. R. Hajipour, R. Pourkaveh, *Synlett* **2014**, 1101-1105.

¹²³ H. Tatamidani, F. Kakiuchi, N. Chatani, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3597-3599.

Cependant, le groupement directeur est également le groupe partant dans cette dernière réaction, ce qui diminue l'économie d'atomes. Ainsi, de nouvelles méthodes d'activation d'esters ou de cétones doivent être développées. En particulier, si ce groupement directeur est inclus dans la partie acide de l'ester de départ, il sera alors conservé et fera ainsi partie de la biaryle cétone finale. L'économie d'atome sera donc plus importante.

Pour cela, Wang a utilisé la 1-(quinolin-8-yl)éthanone ou l'aryl(quinolin-8-yl)méthanone dans la réaction avec un acide arylboronique catalysée au ruthénium (Schéma 43).¹²⁴ La présence de l'atome d'azote sur la quinoléine est essentielle pour chélater le ruthénium, permettant ainsi son insertion dans la liaison C-Y du substrat. Les rendements obtenus à partir de la 1-(quinolin-8-yl)éthanone sont moyens à excellents, sauf si l'acide arylboronique a un substituant en *ortho* ou s'il est hétéro-aromatique. De plus, de nombreux groupements sont tolérés sur l'acide arylboronique, et la présence d'un chlore ou d'un azote en plus sur la quinoléine ne perturbe pas la réaction. À partir d'aryl(quinolin-8-yl)méthanones, les rendements sont moyens dans le cas où l'acide arylboronique a un groupement électro-donneur, ou alors ils sont nuls si le groupement est en position *ortho* ou s'il est électro-attracteur. À priori, la nature du groupement aromatique ne semble pas influencer la réaction. Puis, cette réaction a été étendue à la quinolin-8-carboxyle de méthyle.¹²⁵ Les rendements obtenus sont meilleurs que précédemment, et une très large gamme de phényl(quinolin-8-yl)méthanones, de phényl(quinoxalin-5-yl)méthanones et de leurs dérivés a été obtenue. Cependant, les sous-produits de la réaction sont formés en quantité stœchiométrique, ce qui ne facilite pas la purification des biaryles cétones.

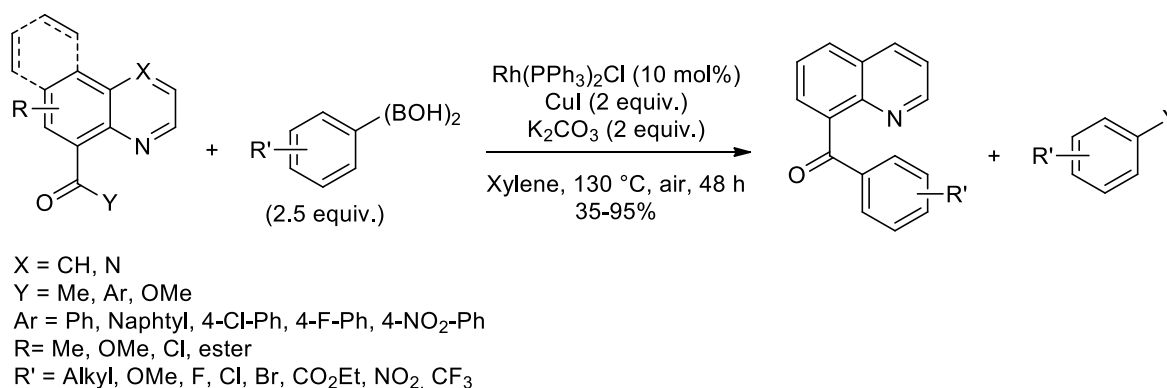


Schéma 43. Synthèse de biaryles cétones à partir de dérivés de quinoléines

b) À partir de thioesters

Srogl et Liebeskind se sont eux intéressés à l'insertion du palladium dans la liaison C-S d'un thioester afin de former notamment des biaryles cétones.¹²⁶ La réaction se fait à partir d'acides

¹²⁴ J. Wang, W. Chen, S. Zuo, L. Liu, X. Zhang, J. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed* **2012**, *51*, 12334-12338.

¹²⁵ J. Wang, S. Zuo, W. Chen, X. Zhang, K. Tan, Y. Tian, J. Wang, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 8217-8231.

¹²⁶ L. S. Liebeskind, J. Srogl, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11260-11261.

arylboroniques et de CuTC, dont le rôle est d'aider la transméallation de l'acide arylboronique au palladium. De bons rendements ont été obtenus pour cette première méthode (Schéma 44). Le substituant Y de l'ester ne semble pas avoir d'influence sur la synthèse de la biaryle cétone, qu'il soit linéaire ou un peu plus encombré.

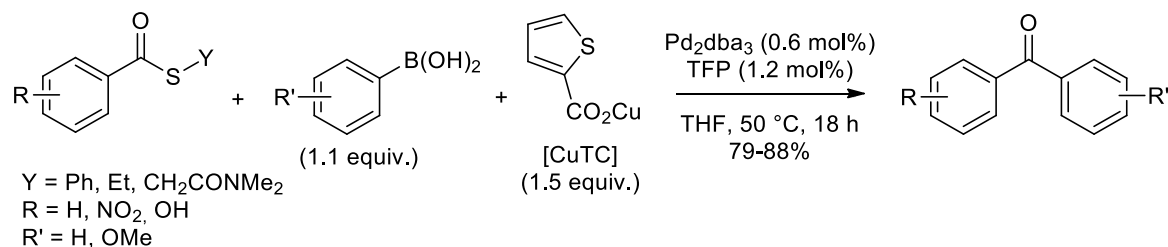


Schéma 44. Synthèse de biaryles cétones à partir de thioesters

Par la suite, cette méthodologie a été développée par le même groupe par catalyse au cuivre en conditions aérobiques, mais en utilisant un thioester fortement encombré, dérivé de thiosalicylamide possédant un groupement chélatant en *ortho*.¹²⁷ Les thioesters sont obtenus par réaction entre un chlorure d'acyle et un thiol.

I-4-4. Réactions à partir de nitriles

Le traitement d'arylnitriles par un réactif de Grignard¹²⁸ ou par un aryllithien¹²⁹ fournit les biaryles cétones après hydrolyse de l'imine. Par rapport à ces méthodes traditionnelles, la synthèse de biaryles cétones catalysée par des métaux de transition est plus pratique et la tolérance des groupements fonctionnels est plus élevée, mais elle est moins développée.

En 2004, Larock a synthétisé des biaryles cétones par activation de la liaison C-H d'un arène grâce au palladium et en présence d'arylnitriles. Les produits de la réaction sont des kétimines, qui, après hydrolyse, donnent les biaryles cétones avec de bons rendements mais des problèmes de sélectivités subsistent.¹³⁰ Quelques cétones ont été obtenues à partir d'acides boroniques dans ces mêmes conditions. L'étendue de cette réaction a été réalisée peu après (Schéma 45).¹³¹ Les rendements en kétimines ou en cétones sont faibles à bons, surtout à partir d'acides arylboroniques riches en électrons. Cependant, la réaction ne se fait pas à partir d'acides hétéroarylboroniques. Les conditions de cette réaction ne sont pas douces car la

¹²⁷ J. M. Villalobos, J. Srogl, L. S. Liebeskind, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15734-15735.

¹²⁸ (a) E. Berliner, *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, *64*, 2894-2898. (b) F. A. Vingiello, J. G. Van Oot, *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *73*, 5070-5072. (c) D. W. Brousmiche, M. Xu, M. Lukeman, P. Wan, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12961-12970.

¹²⁹ (a) H. Gilman, R. H. Kirby, *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, *55*, 1265-1270. (b) J. Kroulik, M. Chadim, M. Polasek, S. Nespurek, J. Kuthan, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1998**, *63*, 662-680.

¹³⁰ C. Zhou, R. C. Larock, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2302-2303.

¹³¹ C. Zhou, R. C. Larock, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3551-3558.

présence du TFA, dont le rôle est de servir de ligand, de libérer la kétimine et d'être le co-solvant, ne permet pas d'avoir des substituants sensibles. De plus, l'arylnitrile doit être introduit en large excès.

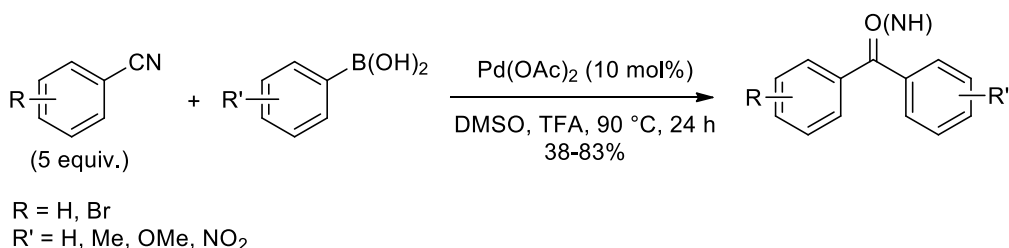


Schéma 45. Synthèse de biaryles cétones à partir d'arylnitriles en présence de TFA

En utilisant d'autres additifs et solvants en présence de palladium, les substituants électro-attracteurs et les hétéroarylnitriles sont mieux tolérés, mais les rendements restent moyens dans certains exemples.¹³² La première réaction entre un aryle nitrile substitué par des amines non protégées et des acides arylboroniques a été décrite par Su en 2014 grâce au palladium.¹³³ Dans des conditions simples, des larges gammes de 2-aminobenzophénones, de 7-benzoyl-2-oxoindolines et de 7-benzoylindoles ont été synthétisées avec des rendements moyens à excellents. Parmi les 2-aminobenzophénones synthétisées, certaines sont des molécules anti-cancéreuses.

Chen a été le premier à utiliser un catalyseur à base de nickel pour coupler des acides arylboroniques avec des aryle nitriles.¹³⁴ Les rendements sont bons, même si peu de biaryles cétones ont été synthétisées par cette méthode.

I-5. Synthèse de biaryles cétones par oxydation

Outre les réactions de couplages croisés, la synthèse de biaryles cétones par oxydation de biaryles méthanols et de biaryles méthanes a été largement étudiée et développée.

I-5-1. Oxydation de biaryles méthanols

Le réactif de Jones, réalisé à partir de trioxyde de chrome, est l'un des réactifs les plus employés pour l'oxydation d'alcools et représente une contribution fondamentale au développement d'autres réactifs de chrome (VI) (Schéma 46).¹³⁵

¹³² (a) B. Zhao, X. Lu, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6765-6768. (b) B. Zhao, X. Lu, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5987-5990. (c) A. Yu, J. Li, M. Cui, Y. Wu, *Synlett* **2007**, 3063-3067. (d) T. Das, A. Chakraborty, A. Sarkar, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 7198-7202.

¹³³ J. Chen, L. Ye, W. Su, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 8204-8211.

¹³⁴ Y. C. Wong, K. Parthasarathy, C. H. Cheng, *Org. Lett.* **2012**, *12*, 1736-1739.

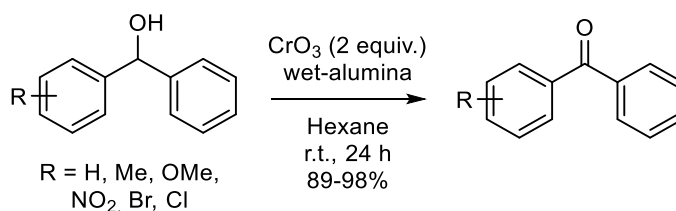


Schéma 46. Oxydation de biaryles méthanols par CrO_3

Les réactifs basés sur la pyridine, comme le dichromate de pyridinium (réactif de Cornforth)¹³⁶ et le réactif de Sarett¹³⁷ (identique au réactif de Collins¹³⁸), sont également des oxydants puissants mais la synthèse de ces réactifs ne se fait pas sans risques. Seul le chlorochromate de pyridinium, un oxydant plus doux, est couramment utilisé de nos jours.¹³⁹ Cependant, les sous-produits de la réaction forment un résidu collant. Il est donc nécessaire d'ajouter un solide comme du tamis moléculaire ou de la celite afin de faciliter l'isolation du produit. Bien que le trioxyde de chrome soit un puissant oxydant, sa toxicité et sa cancérogénicité entraînent le développement d'autres méthodes. En effet, les dérivés de chrome(VI) doivent être d'abord réduits en chrome(III), notamment pour ne pas polluer l'environnement.

L'activation du diméthylsulfoxyde permet d'éviter l'utilisation de métaux toxiques tels que le chrome et permet d'oxyder des alcools dans des conditions douces. En 1963, Moffatt montre que du dicyclohexylcarbodiimide en présence d'un acide et du diméthylsulfoxyde permet la formation d'un intermédiaire sulfonium qui réagit avec un alcool pour former la cétone.¹⁴⁰ D'autres électrophiles peuvent activer le diméthylsulfoxyde. Swern a d'abord utilisé l'anhydride trifluoroacétique en tant qu'activateur,¹⁴¹ avant de montrer que le chlorure d'oxalyl était le meilleur réactif (Schéma 47).¹⁴² L'oxydation de Swern est l'une des méthodes les plus employées de nos jours pour l'oxydation d'alcools.

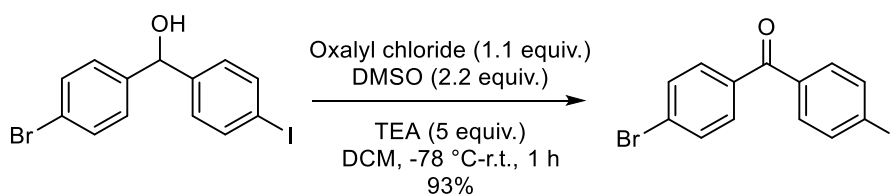


Schéma 47. Oxydation de biaryles méthanols par oxydation de Swern

¹³⁵ (a) K. Bowden, I. M. Heilbron, E. R. H. Jones, B. C. L. Weedon, *J. Chem. Soc.* **1946**, 39-45. (b) M. Hirano, H. Kuroda, T. Morimoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63*, 2433-2434.

¹³⁶ R. H. Cornforth, J. W. Cornforth, G. Popják, *Tetrahedron*, **1962**, *18*, 1351-1354.

¹³⁷ G. I. Poos, G. E. Arth, R. E. Beyler, L. H. Sarett, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 422-429.

¹³⁸ J. C. Collins, *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 3363-3366.

¹³⁹ (a) E. J. Corey, J. W. Suggs, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 2647-2650. (b) K. Kobayashi, J. Tokimatsu, K. Maeda, O. Morikawa, H. Konishi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1995**, 3013-3016.

¹⁴⁰ K. E. Pfitzner, J. G. Moffatt, *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 3027-3028.

¹⁴¹ S. L. Huang, K. Omura, S. Swern, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3329-3331.

¹⁴² (a) A. J. Mancuso, S. L. Huang, D. Swern, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2480-2482. (b) S. Bernhardt, M. Baumgarten, M. Wagner K. Mullen, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 12392-12399.

Cependant, l'un des principaux inconvénients de ces réactions est la formation du sulfure de diméthyle, molécule malodorante, et/ou le dégagement de monoxyde de carbone dans le cas de l'oxydation de Swern.

Les composés d'iodes hypervalents sont des oxydants forts, comme démontré par Dess et Martin en 1983 (Schéma 48).¹⁴³ Ils ont l'avantage d'être utilisés dans des conditions plus douces et d'être plus chimiosélectifs que les oxydants basés sur du chrome et du diméthylsulfoxyde. L'acide *o*-iodoxybenzoïque,¹⁴⁴ un précurseur dans la préparation du periodinane de Dess-Martin, peut également être utilisé pour l'oxydation d'alcools mais il n'est soluble que dans le diméthylsulfoxyde, alors que le periodinane de Dess-Martin est soluble dans les solvants organiques courants.

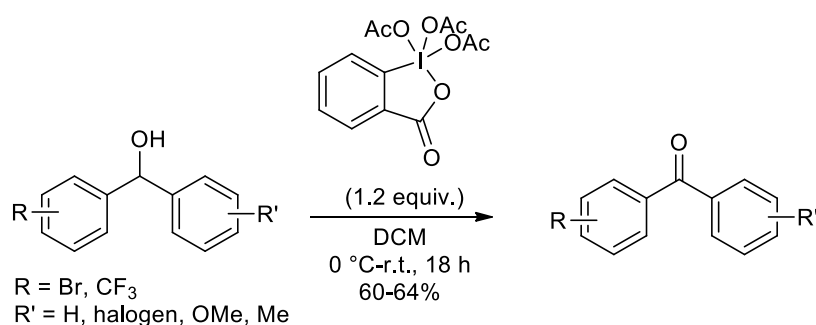


Schéma 48. Oxydation de biaryles méthanol par le periodinane de Dess-Martin

Le periodinane de Dess-Martin est préparé à partir d'acide *o*-iodobenzoïque, d'acide sulfurique et d'Oxone®. Ce dernier peut également être utilisé comme agent d'oxydation. Ces réactions peuvent être réalisées dans l'eau, ce qui en fait des réactions « vertes », en présence de chlorure d'aluminium ou de palygorskite, une argile minérale, via la formation d'une liaison métal-alcool.¹⁴⁵

La combinaison d'une molécule porteuse d'un groupe nitroxyle présent en quantité catalytique avec une quantité stœchiométrique d'un co-oxydant permet l'oxydation rapide d'alcools, en particulier le couple TEMPO/hypochlorite de sodium, mais l'extraction des produits est généralement difficile.¹⁴⁶

L'utilisation de métaux de transition pour l'oxydation catalytique d'alcools a été moins développée. La présence d'un oxydant est souvent nécessaire. Ceux-ci incluent l'hydroperoxyde de *tert*-butyle,¹⁴⁷

¹⁴³ (a) D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155-4156. (b) T. J. Hu, G. Zhang, Y. H. Chen, C. G. Feng, G. Q. Lin, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 2897-2900.

¹⁴⁴ M. Frigerio, M. Santagostino, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8019-8022.

¹⁴⁵ (a) S. Wu, H. Ma, Z. Lei, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 8641-8647. (b) S. Wu, H. Ma, Z. Lei, *Synlett* **2010**, 2818-2822.

¹⁴⁶ (a) P. L. Anelli, C. Biffi, F. Montanari, S. Quici, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2559-2562. (b) T. Vogler, A. Studer, *Synthesis* **2008**, 1979-1993.

¹⁴⁷ P. Malik, D. Chakraborty, *Synthesis* **2010**, 3736-3740.

l'oxygène moléculaire,¹⁴⁸ le peroxyde d'hydrogène,¹⁴⁹ qui sont utilisés en présence de bismuth, de cobalt, de ruthénium, de tungstène, de cuivre ou encore de palladium.

Cependant, ces oxydants sont généralement introduits en large excès et l'utilisation d'oxygène moléculaire pose des problèmes de sécurité. Ainsi, de nouvelles méthodes sont développées en utilisant l'air comme oxydant afin de réaliser les synthèses dans des conditions plus douces et en sécurité (Schéma 49).¹⁵⁰

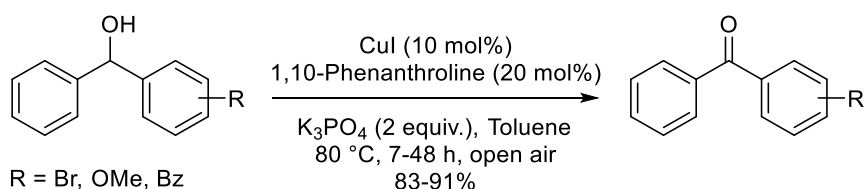


Schéma 49. Oxydation catalysée au cuivre de biaryles méthanol en présence d'air

I-5-2. Oxydation de biaryles méthanes

L'oxydation des liaisons sp^3 C-H de biaryles méthanes se fait typiquement en présence de métaux en quantités stœchiométriques comme le permanganate de potassium¹⁵¹ ou le dichromate de potassium¹⁵². Cependant, dans ces conditions, l'oxydation n'est pas sélective et certaines fonctions comme les substituants allyl et vinyl peuvent être oxydées.

Les oxydants utilisés pour l'oxydation de biaryles méthanol peuvent également être utilisés pour l'oxydation de biaryles méthanes, en présence ou non¹⁵³ d'un métal de transition. Par exemple, l'hydroperoxyde de *tert*-butyle peut oxyder des biaryles méthanes en présence de rhodium¹⁵⁴, de fer¹⁵⁵ ou encore de bismuth¹⁵⁶ (Schéma 50).

¹⁴⁸ (a) K. Yamaguchi, N. Mizuno, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 4353-4361. (b) V. B. Sharma, S. L. Jain, N. Sain, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 383-386.

¹⁴⁹ Y. Ding, W. Zhao, B. C. Ma, W. Y. Qiu, *Can. J. Chem.* **2011**, *89*, 13-18.

¹⁵⁰ A. G. K. Reddy, M. Lodi, G. Satyanarayana, *Synth. Commun.* **2014**, *44*, 2076-2087.

¹⁵¹ (a) N. F. Janes, F. E. King, J. W. W. Morgan, *J. Chem. Soc.* **1963**, 1356-1363. (b) A. Shaabani, P. Mirzaei, S. Naderi, D. G. Lee, *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 11415-11420.

¹⁵² Connerade, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1931**, *40*, 144-154.

¹⁵³ (a) Y. Ishii, K. Nakayama, M. Takeno, S. Sakaguchi, T. Iwahama, Y. Nishiyama, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3934-3935. (b) A. T. Khan, T. Parvin, L. H. Choudhury, S. Shosh, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2271-2274. (c) J. Zhang, Z. Wang, Y. Wang, C. Wan, X. Zheng, Z. Wang, *Green Chem.* **2009**, *11*, 1973-1978. (d) K. Moriyama, M. Takemura, H. Togo, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2414-2417.

¹⁵⁴ A. J. Catino, J. M. Nichols, H. Choi, S. Gottipamula, M. P. Doyle, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5167-5170.

¹⁵⁵ T. Nagano, S. Kobayashi, *Chem. Lett.* **2008**, *37*, 1042-1043.

¹⁵⁶ Y. Bonvin, E. Callens, I. Larrosa, D. A. Henderson, J. Oldham, A. J. Burton, A. G. M. Barrett, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4549-4552.

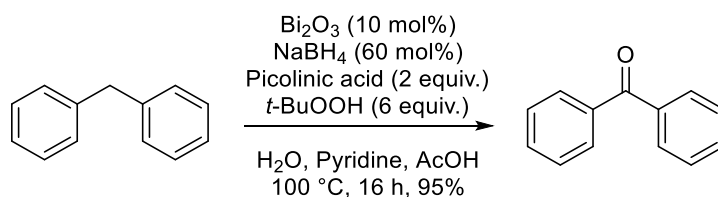


Schéma 50. Oxydation catalysée au bismuth de biaryles méthanes en présence d'hydroperoxyde de *tert*-butyle

Xiong a décrit l'oxydation de biaryles méthanes sans métal, en utilisant un système NBS/eau/air (Schéma 51).¹⁵⁷ Cependant, il est nécessaire d'avoir un large excès de NBS, et la présence de groupements électro-donneurs ne permet pas la formation de la cétone. Sous lumière naturelle, le NBS se décompose pour donner le radical Br[·] qui déprotonne le diarylméthane. L'hydrolyse conduit finalement à la formation de la biaryle cétone.

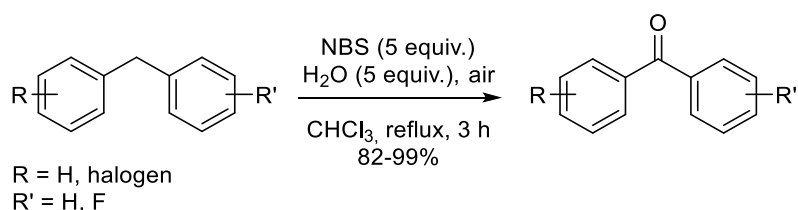


Schéma 51. Oxydation de biaryles méthanes en présence de NBS, d'eau et d'air

II. Réactions de couplage entre les arylzinciques et un chloroformiate

Le but premier de la réaction entre un bromure d'arylzincique et l'éthyle chloroformiate était la synthèse d'esters d'aryle par catalyse au cobalt. En effet, Negishi a montré en 1983 qu'un arylzincique possédant un substituant en *ortho* pouvait être acylé par le méthyle chloroformiate en présence de palladium afin de former un ester (Schéma 52).¹¹¹

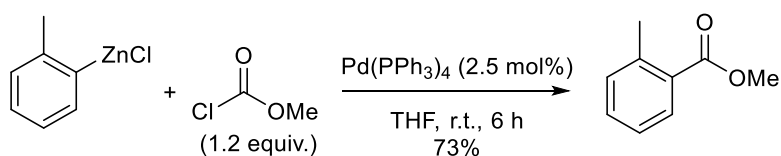


Schéma 52. Synthèse d'un ester d'aryle par réaction de couplage entre un arylzincique et un chloroformiate en présence de palladium

¹⁵⁷ C. He, X. Zhang, R. Huang, J. Pan, J. Li, X. Ling, Y. Xiong, X. Zhu, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 4458-4462.

Il s'agit de la seule réaction décrite entre un arylzincique et un chloroformiate, bien que la synthèse d'aryletes à partir de réactifs de Grignard ait été plus étudiée.¹⁵⁸

Nous avons réalisé le couplage entre un arylzincique préparé par catalyse au cobalt et l'éthyle chloroformiate (Schéma 53). Le produit désiré de cette réaction, l'ester d'aryle, n'a pas été obtenu. En effet, le produit majoritaire de la réaction est une cétone symétrique, la 4,4'-diméthoxybenzophénone, obtenue avec un bon rendement de 75% par rapport à l'arylzincique

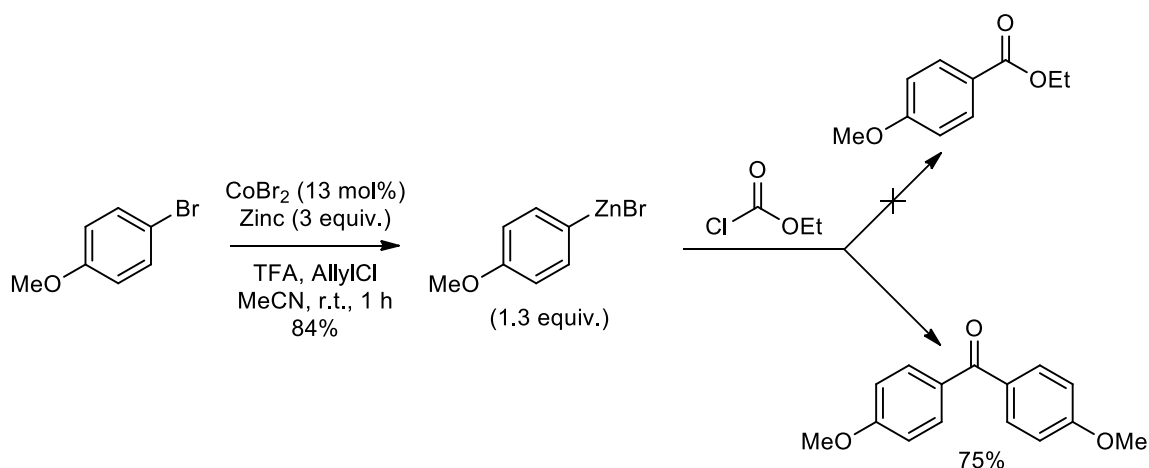


Schéma 53. Réaction entre un arylzincique et l'éthyle chloroformiate catalysée au cobalt

Jackson avait montré en 1992 que la réaction catalysée au palladium entre un alkylzincique et l'éthyle chloroformiate conduisait à la formation d'une cétone symétrique, via un intermédiaire de palladium-carbonyle (Schéma 54).¹⁵⁹

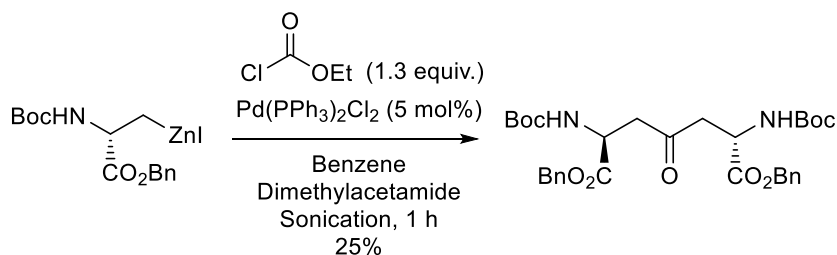


Schéma 54. Réaction entre un alkylzincique et l'éthyle chloroformiate catalysée au palladium

Ainsi, il se pourrait que dans notre cas du monoxyde de carbone soit également formé à partir du chloroformiate d'éthyle.

¹⁵⁸ (a) A. I. Meyers, D. L. Temple, D. Haidukewych, E. D. Mihelich, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 2787-2793. (b) D. Bottalico, V. Fiandanese, G. Marchese, A. Punzi, *Synlett* **2007**, 974-976.

¹⁵⁹ R. F. W. Jackson, N. Wishart, M. J. Wythes, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 1587-1589.

II-1. Synthèse de cétones symétriques

II-1-1. Optimisation des conditions réactionnelles

Lorsque 2.5 équivalents d'aryle zincique sont utilisés, la biaryle cétone est obtenue en 5 heures avec un rendement de 76%, sans rajouter de cobalt dans la deuxième étape (Schéma 55).

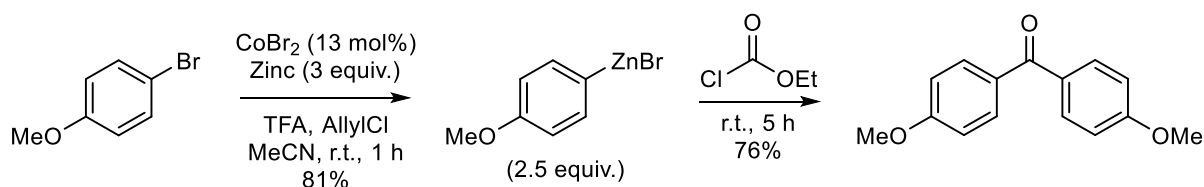


Schéma 55. Synthèse de la biaryle cétone avec 2.5 équivalents d'arylzincique

Cependant, en absence de zinc dans l'étape de couplage, la biaryle cétone est obtenue avec un faible rendement de 13% (Schéma 56).

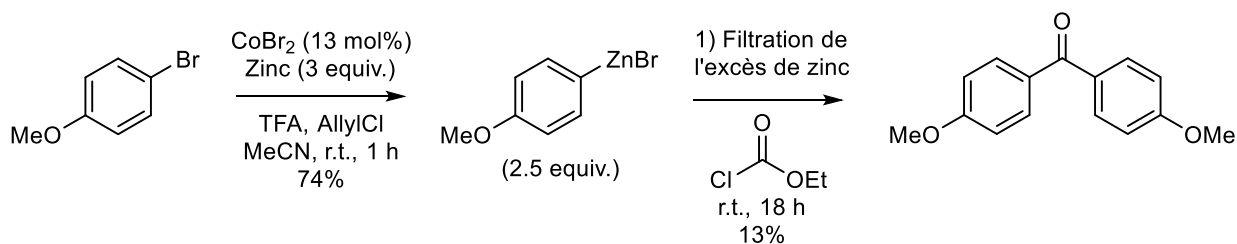


Schéma 56. Synthèse de la biaryle cétone avec filtration de l'arylzincique

Il est possible de réaliser la réaction en « one pot ». Dans ces conditions, le bromure d'aryle, qui est converti progressivement en arylzincique, réagit directement avec le chloroformiate pour donner la cétone (Schéma 57). On obtient ainsi un très bon rendement isolé.



Schéma 57. Synthèse de la biaryle cétone en « one pot »

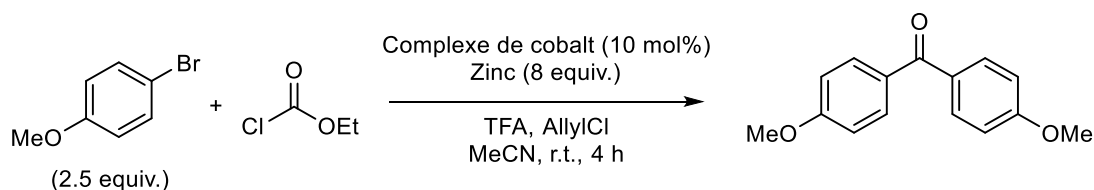
La quantité de cobalt peut être abaissée à 10 mol% en concentrant le milieu réactionnel, ce qui permet de conserver un rendement correct en cétone (Schéma 58).



Schéma 58. Synthèse de la biaryle cétone en « one pot » avec 10 mol% de cobalt

En n'utilisant que 5 mol% de CoBr_2 , la cétone n'est obtenue qu'avec un rendement CPG de 10%. Cependant, il n'est possible d'utiliser que 1 mol% de CoBr_2 en faisant la réaction à partir de 20 mmol de chloroformiate au lieu de 2 mmol, avec un rendement moyen de 44%.

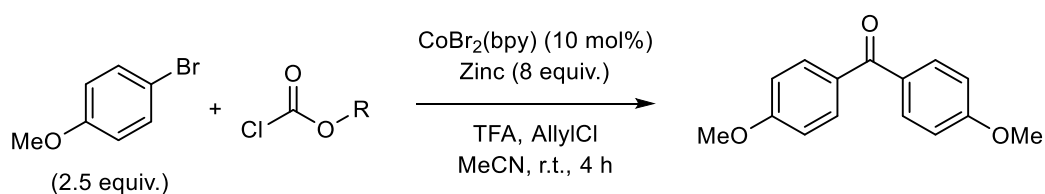
La suite de l'optimisation a été réalisée en utilisant 10 mol% de CoBr_2 ou différents complexes de cobalt (Tableau 1). Afin de pouvoir comparer les entrées, le temps de réaction a été défini à 4 heures. En plus de la cétone symétrique, on obtient les produits issus de l'hydrolyse et de l'homocouplage du zincique. Par rapport à la réaction sans ligand (Tableau 1, entrée 1), l'utilisation de complexes de cobalt portant des ligands hétéro-aromatiques azotés comme la 2,2'-bipyridine (Tableau 1, entrée 2) et la 1,10-phénanthroline (Tableau 1, entrée 3) permet d'obtenir de très bons rendements. Dans le cas de la phénanthroline, le zincique n'a pas été entièrement consommé. Le ligand pyridine ne peut pas être testé dans cette réaction car il forme un sel avec le chloroformiate, ce qui fausse le rendement. L'utilisation de ligands phosphorés est moins efficace, les rendements sont similaires en utilisant un ligand monodente tel que la triphénylphosphine (Tableau 1, entrée 4), ou un ligand bidente tel que le 1,2-bis(diphénylphosphino)éthane (Tableau 1, entrée 5). Cependant, dans le cas de la triphénylphosphine, la formation d'éthyle 4-méthoxybenzoate a été observée avec un rendement CPG de 15%. Ces réactions sont légèrement exothermiques quand elles sont réalisées à température ambiante, mais elles ne s'opèrent pas à 0 °C ou à 10 °C. Ainsi, le complexe $\text{CoBr}_2(\text{bpy})$ a été utilisé pour la suite de l'optimisation.



Entrée	Complexe de cobalt	Rendement isolé (%)
1	CoBr_2	60
2	$\text{CoBr}_2(\text{bpy})$	86
3	$\text{CoBr}_2(\text{phen})$	77
4	$\text{CoBr}_2(\text{PPh}_3)_2$	69
5	$\text{CoBr}_2(\text{dppe})$	67

Tableau 1. Optimisation du complexe de cobalt

Plusieurs chloroformiates ont ensuite été examinés (Tableau 2). Là encore, le temps de réaction a été limité à 4 heures afin de pouvoir comparer les entrées. La réaction avec le chloroformiate de méthyle (Tableau 2, entrée 1) est plus lente qu'avec le chloroformiate d'éthyle (Tableau 2, entrée 2), le 4-bromoanisole n'a pas été totalement consommé ce qui explique le rendement plus faible. Les chloroformiates ayant une chaîne alcane linéaire (Tableau 2, entrées 3 et 4) donnent de très bons rendements. Cependant, en présence d'un groupement un peu plus encombrant, comme le benzyle chloroformiate (Tableau 2, entrée 5) ou l'*i*-butyle chloroformiate (Tableau 2, entrée 6) les réactions sont plus lentes, conduisant ainsi à des rendements plus faibles en cétone. L'*i*-propyle chloroformiate a un encombrement stérique très important ce qui empêche la réaction de s'opérer (Tableau 2, entrée 7). Il semble donc que l'effet électronique et/ou stérique des substituants du chloroformiate joue un rôle dans la réaction. Il s'avère que l'éthyle chloroformiate, utilisé depuis le départ, est le réactif de choix.

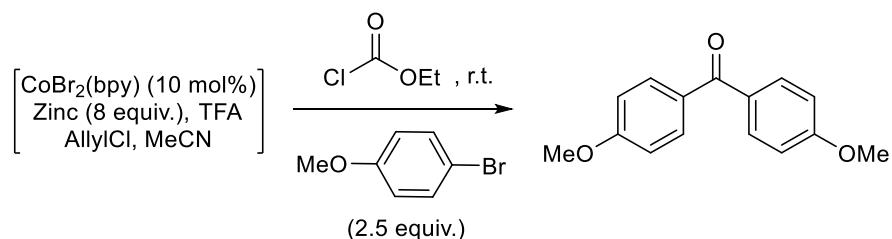


Entrée	R	Rendement isolé (%)
1	Méthyle	67
2	Éthyle	86
3	<i>n</i> -Propyle	85
4	<i>n</i> -Butyle	83
5	Benzyle	58
6	<i>i</i> -Butyle	49
7	<i>i</i> -Propyle	0

Tableau 2. Optimisation du chloroformiate

Afin de permettre la génération de monoxyde carbone à partir du chloroformiate, le 4-bromoanisole a été ajouté après un certain temps par rapport au chloroformiate d'éthyle. S'il est ajouté 10 minutes après l'éthyle chloroformiate (Tableau 3, entrée 2) alors la cétone est obtenue avec un rendement supérieur à celui obtenu dans les conditions normales (Tableau 3, entrée 1). De plus, si le 4-bromoanisole est ajouté 20 minutes après l'éthyle chloroformiate alors le rendement est excellent (Tableau 3, entrée 3). Cependant, le rendement diminue dans les conditions inverses, c'est-à-dire quand le chloroformiate est ajouté 10 ou 20 minutes après le bromure d'aryle (Tableau 3, entrées 4 et 5), et quand ces réactifs sont ajoutés ensemble 10 ou 20 minutes après la réduction du cobalt (Tableau 3, entrées 6 et 7). Dans ces derniers cas le temps de réaction est doublé. Il est à noter que dans l'ensemble les rendements sont très

bons. Les conditions dans lesquelles l'addition du bromure d'aryle se fait 20 minutes après celle du chloroformiate ont été choisies pour étudier l'étendue de la réaction.



Entrée	Écart de temps entre l'addition des réactifs	Temps de réaction (h)	Rendement isolé (%)
1	Chloroformiate: 0 min ArBr: 0 min	3	86
2	Chloroformiate: 0 min ArBr: 10 min	3	94
3	Chloroformiate: 0 min ArBr: 20 min	3.5	>99
4	Chloroformiate: 10 min ArBr: 10 min	5.5	81
5	Chloroformiate: 20 min ArBr: 20 min	6	72
6	Chloroformiate: 10 min ArBr: 0 min	6.5	49
7	Chloroformiate: 20 min ArBr: 0 min	8.5	75

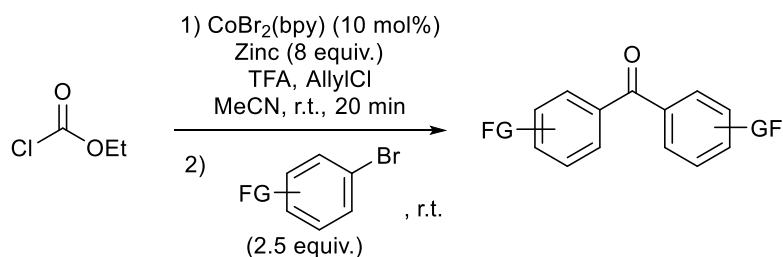
Tableau 3. Optimisation de l'ordre d'addition des réactifs et de l'écart de temps entre ces additions

II-1-2. Étendue de la réaction en une étape

L'influence des groupements fonctionnels présents sur l'arylzincique a ensuite été étudiée dans les conditions optimisées précédemment (Tableau 4). La présence de substituants alkoxy (Tableau 4, entrées 1-4), en position *para* ou *meta* est bien tolérée. Sans substituants, la benzophénone est obtenue avec un très bon rendement (Tableau 4, entrée 5). De même que précédemment, les groupements alkyles (Tableau 4, entrées 6 et 7) et alkylthio (Tableau 4, entrée 8) permettent l'obtention de cétones avec des rendements bons à excellents. En raison de sa faible solubilité dans l'acétonitrile, le 4-bromostyrène donne la cétone avec un rendement moyen (Tableau 4, entrée 9). Un bromure d'aryle polycyclique (Tableau 4, entrée 10) ainsi qu'un bromure d'hétéroaryle (Tableau 4, entrée 11) peuvent également réagir avec l'éthyle chloroformiate. En revanche, la présence de groupements électroattracteurs et de substituants en position *ortho* semble poser problème car le temps de réaction est allongé et les rendements sont faibles à moyens

Chapitre 1 : Synthèse de biaryles cétones

(Tableau 4, entrées 12-15). Dans le cas des groupements fonctionnels en position *ortho*, il se pourrait que le cobalt reste chélaté à ce groupement et ne soit plus assez réactif pour réagir avec le chloroformiate, alors que dans le cas des bromures d'aryle appauvris en électrons (possédant un groupement électro-attracteur) les arylzinciques correspondant sont moins nucléophiles que leurs homologues enrichis en électrons.



Entrée	Ar-Br	Temps de réaction (h)	Rendement isolé (%)
1		4	>99
2		4	95
3		4.5	90
4		8	67
5		4	87
6		3.5	92
7		10	89
8		3.5	71
9		5	58
10		5.5	61
11		3	66

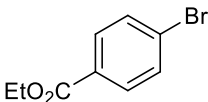
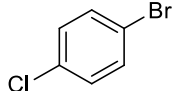
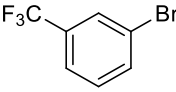
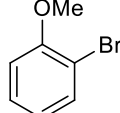
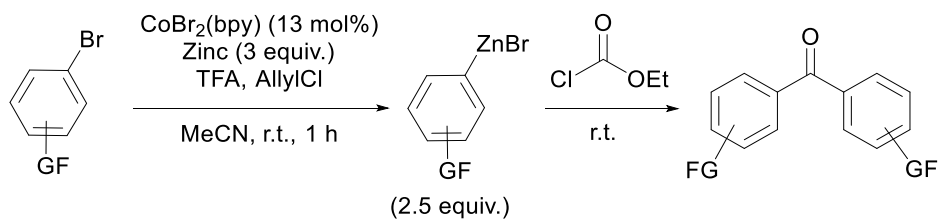
Entrée	Ar-Br	Temps de réaction (h)	Rendement isolé (%)
12		10	35
13		18	60
14		18	8
15		18	55

Tableau 4. Étendue de la réaction entre des bromures d'aryle et l'éthyle chloroformiate

II-1-3. Étendue de la réaction en deux étapes

Pour les bromures d'aryle peu réactifs porteurs d'un groupement électro-attracteur ou d'un substituant en *ortho*, il est nécessaire de faire la réaction en deux étapes, la première étape étant la synthèse de l'arylzincique correspondant et la deuxième l'addition de l'éthyle chloroformiate. De bons résultats sont obtenus à partir d'esters d'arylzinc (Tableau 5, entrées 1-2). Les halogénures d'arylzinc donnent d'excellents rendements (Tableau 5, entrées 3 et 4), tandis que le groupement trifluorométhyle ne permet d'obtenir la cétone qu'avec un rendement moyen (Tableau 5, entrée 5). Dans ces nouvelles conditions la présence de substituants en *ortho* n'est plus un problème (Tableau 5, entrées 6, 7, 9), sauf avec le 9-phenthanthrylzincique (Tableau 5, entrée 8). Encore une fois, les bihétéroaryles cétones sont obtenues avec de très bons rendements (Tableau 5, entrées 10 et 11).



Entrée	Ar-ZnBr	Temps de réaction (h)	Rendement isolé (%)
1		5	66
2		2	53
3		4.5	99
4		3	>99
5		2	44
6		3.5	84
7		2.5	80
8		8	37
9		18	55
10		3.5	79
11		8	80

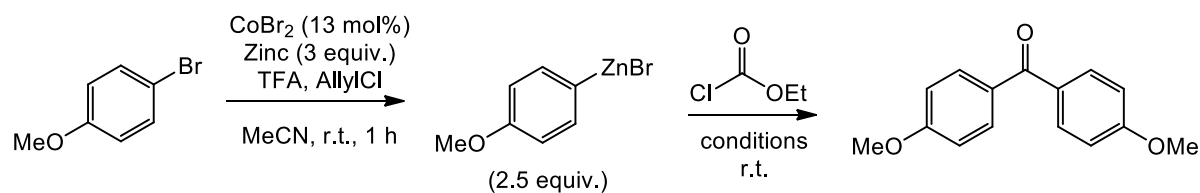
Tableau 5. Étendue de la réaction entre des arylzinciques et l'éthyle chloroformiate

II-1-4. Limitations

Certains arylzinciques ne réagissent cependant pas du tout avec l'éthyle chloroformiate. Il s'agit du 4 ou 2-bromobenzonitrile, 4-bromo-*N-N*-diméthylaniline, 4'ou 2'-bromoacétophenone et du 4-bromophényle méthyle sulfone. L'utilisation d'autres complexes de cobalt comme $\text{CoBr}_2(\text{phen})$ ou $\text{CoBr}_2(\text{PPh}_3)_2$ ne permet pas non plus d'obtenir les cétones. Le fait de chauffer la réaction à 50 °C ou d'ajouter un co-solvant (THF ou NMP) ne change pas le résultat. Il se pourrait que dans certains cas, ces groupements soient trop électro-attracteurs ou que le cobalt soit ligandé aux atomes d'azote, de soufre ou d'oxygène et l'empêche ainsi de réagir avec le chloroformiate. Cependant, dans le cas de la synthèse en deux étapes à partir de ces bromures d'aryle, l'addition d'un équivalent de $\text{CoBr}_2(\text{bpy})$ lors de la seconde étape permet d'obtenir les cétones correspondantes uniquement à l'état de traces.

II-1-5. Études du mécanisme

Nous avons tout d'abord cherché à déterminer le rôle du zinc dans cette réaction. En effet, comme vu précédemment avec le Schéma 55 et le Schéma 56, la présence de zinc est obligatoire afin d'obtenir les cétones symétriques avec de bons rendements. Une fois l'arylzincique filtré, l'ajout d'une quantité catalytique ou stœchiométrique de zinc (Tableau 6, entrées 3 et 4) permet d'augmenter sensiblement le rendement comparé à la réaction sans ajout de zinc après filtration (Tableau 6, entrée 1). Cependant, l'ajout, dans la 2^{ème} étape après filtration de l'arylzincique, de zinc préalablement activé en quantité stœchiométrique (Tableau 6, entrée 5) permet d'obtenir un rendement similaire à celui obtenu sans filtration de l'arylzincique (Tableau 6, entrée 2). Le remplacement du zinc par d'autres métaux réducteurs comme du manganèse ou du fer (Tableau 6, entrées 6-8) ne donne pas de résultats satisfaisants. L'ajout d'un acide de Lewis, tel que ZnBr_2 qui pourrait être enlevé de la solution dans l'étape de filtration, ne permet pas d'obtenir la cétone avec un bon rendement (Tableau 6, entrée 9). Il semble donc que le zinc agit ici en tant que réducteur et qu'il pourrait également s'insérer dans l'un des intermédiaires de la réaction, et non comme agent de chélation car il doit être activé pour obtenir la cétone avec un bon rendement. De plus, ce zinc doit être présent en excès et non en quantité catalytique (Tableau 6, entrée 10).



Entrée	Conditions	Temps de réaction (h)	Rendement isolé (%)
1	Filtration de l'arylzincique	18	13
2	Pas de filtration de l'arylzincique	5	76
3	Filtration de l'arylzincique + 13 mol% de zinc	5	16
4	Filtration de l'arylzincique + 3 equiv. de zinc	2.5	24
5	Filtration de l'arylzincique + 3 equiv. de zinc activé	1	73
6	Filtration de l'arylzincique + 1 equiv. de manganèse	1.5	10
7	Filtration de l'arylzincique + 3 equiv. de manganèse	2	25
8	Filtration de l'arylzincique + 3 equiv. de fer	2.5	0
9	Filtration de l'arylzincique + 1 equiv. de ZnBr ₂	1.5	8
10	Filtration de l'arylzincique + 13 mol% de zinc activé	4.5	8

Tableau 6. Rôle du zinc dans la réaction entre un arylzincique et l'éthyle chloroformiate

Tout comme le zinc, la présence de cobalt est également nécessaire à la formation de cétones. En effet, si on utilise une solution commerciale de bromure de phénylzinc dans du THF, qui ne contient donc pas de cobalt, que l'on remplace le THF par de l'acétonitrile pour être dans les mêmes conditions développées et que l'on y ajoute l'éthyle chloroformiate (voire du zinc), la formation de benzophénone n'est pas observée (Schéma 59).

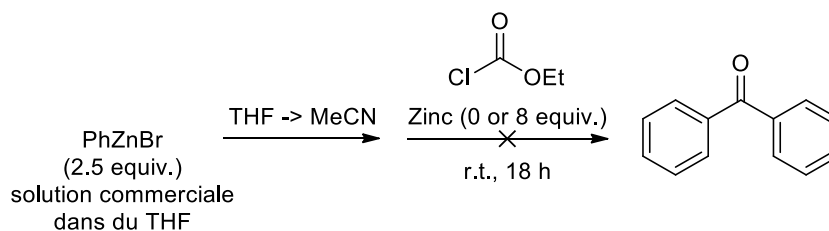


Schéma 59. Réaction sans cobalt avec l'éthyle chloroformate

Comme mentionné précédemment,¹⁵⁹ Jackson avait obtenu une biaryle cétone par réaction d'un alkylzincique et de l'éthyle chloroformiate en présence de palladium avec un faible rendement. Il explique cela par la formation d'un complexe palladium-carbonyle, dû à la décomposition du chloroformiate (Schéma 60).

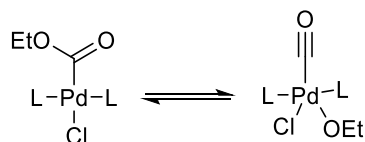


Schéma 60. Formation d'un complexe palladium-carbonyle

Basée sur ces résultats, notre première hypothèse concernant le mécanisme de notre réaction était que le chloroformiate se décomposait dans le milieu réactionnel pour former un complexe de cobalt-carbonyle. La spectrométrie infrarouge est le seul outil à notre disposition pour détecter ce complexe. En effet, la liaison terminale entre un métal et un carbonyle se voit très bien et est normalement comprise entre 2125 et 1850 cm^{-1} .

La réaction de synthèse de la biaryle cétone a donc été étudiée par spectrométrie infrarouge. Tout d'abord, le complexe de cobalt-carbonyle a été observé en mélangeant du cobalt et du zinc sous atmosphère de CO (Schéma 61 a), en absence de chloroformiate et de bromure d'aryle. Deux bandes de vibrations de CO ont été observées, à 1985(m) et à 1956(m) cm^{-1} . L'intensité de ces bandes augmente au début de la réaction, au moment de la mise sous atmosphère de monoxyde de carbone du mélange réactionnel, puis rapidement cette intensité ne varie plus, indiquant que tout le cobalt a réagi avec le monoxyde de carbone. Dans le cas où le chloroformiate est ajouté à une solution de cobalt et de zinc, celui-ci est lentement consommé et on observe les mêmes bandes de vibrations qu'avec le CO (Schéma 61 b). Cependant, quand le chloroformiate est seulement en présence de zinc, aucune espèce de zinc-carbonyle n'est observée et le chloroformiate n'est pas consommé (Schéma 61 c). De même, quand une espèce de cobalt(I) est générée par réduction du $\text{Co(II)Br}_2(\text{bpy})$ avec du zinc dans les conditions habituelles, que cet excès de zinc est ensuite filtré et que le chloroformiate est ajouté, aucune bande attribuée à un cobalt-carbonyle n'est alors observée par spectrométrie infrarouge (Schéma 61 d) et le chloroformiate n'est pas consommé. Ainsi, la présence de cobalt et de zinc est essentielle pour décomposer le chloroformiate et

obtenir une espèce active de cobalt-carbonyle. Il est à noter que l'ajout d'un bromure d'aryle à un complexe de cobalt-carbonyle, obtenu par décomposition du chloroformiate, permet bien la formation de la biaryle cétone correspondante. Toutefois, d'autres études doivent être réalisées afin de déterminer le mécanisme exact de la décomposition du chloroformiate et les degrés d'oxydation des espèces de cobalt impliquées dans cette décomposition en utilisant par exemple un complexe de cobalt(I).

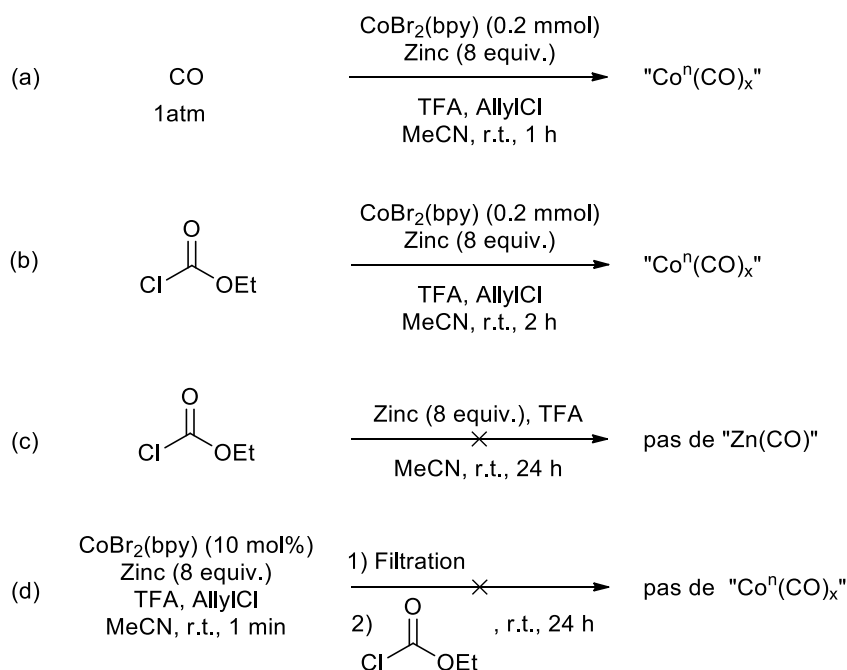


Schéma 61. Étude de la décomposition du chloroformiate par spectrométrie infrarouge

Ainsi, un mécanisme simplifié peut être proposé dans le Schéma 62, comme suggéré par Takagi.^{83b} Le cobalt(II) est d'abord réduit en cobalt(I) par du zinc activé. En présence de cobalt et de zinc le chloroformiate est décomposé pour former un complexe de cobalt-carbonyle. Un arylzincique transmétalle avec ce complexe, puis, par insertion migratoire, un complexe d'aryle cobalt est obtenu. Après une deuxième transmétallation avec un arylzincique, la biaryle cétone est obtenue par élimination réductrice et l'espèce active de cobalt(I) est régénérée.

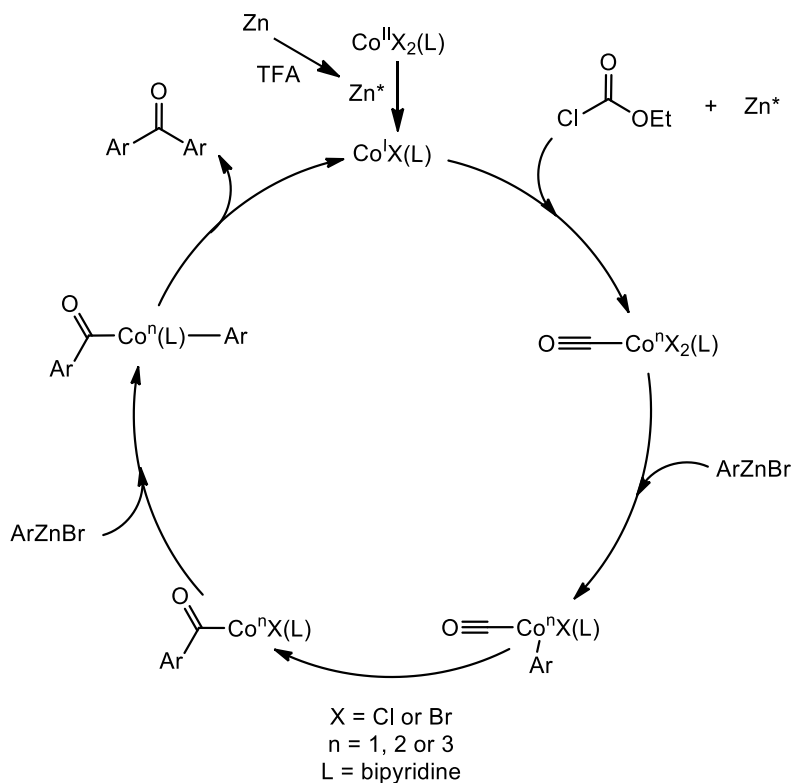
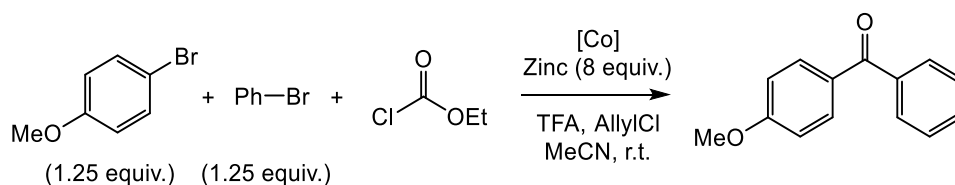


Schéma 62. Mécanisme proposé pour la synthèse de biaryles cétones via un complexe de cobalt-carbonyle

II-2. Synthèse de cétones dissymétriques

La synthèse en une étape de biaryles cétones dissymétriques à partir d'éthyle chloroformiate et de deux bromures d'aryle différents a également été étudiée (Tableau 7). Il faut noter que trois cétones sont obtenues au cours de cette réaction : les deux cétones symétriques et la cétone dissymétrique. Les proportions sont statistiques car 50% de cétone dissymétrique et 25% de chaque cétone symétrique sont généralement obtenues. Ainsi, la purification de la cétone désirée pose problème dans nos conditions. Les réactions ont tout d'abord été réalisées avec 33 mol% de cobalt. La réaction est lente en utilisant le simple sel de CoBr_2 (Tableau 7, entrée 1). En effet les bromures d'aryle ne sont pas entièrement consommés, même après 24 h, et le rendement obtenu en cétone est faible. L'utilisation de $\text{CoBr}_2(\text{bpy})$ permet de réduire le temps de réaction et de doubler le rendement (Tableau 7, entrée 2), mais une quantité importante de bis(4-méthoxyphényl)méthanone est formée. Les résultats sont similaires avec $\text{CoBr}_2(\text{dppe})$, mais dans ce cas c'est la benzophénone qui est présente en quantité importante (Tableau 7, entrée 3). $\text{CoBr}_2(\text{PPh}_3)_2$ est pour sa part très efficace, la réaction se fait en seulement 30 minutes mais est très exothermique, ce qui conduit à une formation significative de benzène et d'anisole ainsi qu'à un rendement faible en cétone dissymétrique (Tableau 7, entrée 4). Il faut également noter que de l'éthyle benzoate et l'éthyle 4-méthoxy benzoate sont formés en faible quantité. De plus, en divisant la quantité de catalyseur de $\text{CoBr}_2(\text{PPh}_3)_2$ par deux, un meilleur rendement en cétone dissymétrique est obtenu (Tableau 7, entrée 5). En présence de $\text{CoBr}_2(\text{phen})$, la cétone désirée est obtenue avec un rendement moyen, le benzène ainsi

que l'anisole sont les sous-produits majoritaires (Tableau 7, entrée 6). Un ligand carbène *N*-hétérocyclique chlorhydrate donne un bon rendement (Tableau 7, entrée 7). En n'utilisant que 16 mol% de ce complexe, la réaction est très lente et le rendement est divisé par deux (Tableau 7, entrée 8). Le fait de chauffer la réaction à 50 °C ne permet pas d'augmenter le rendement (Tableau 7, entrée 9) mais l'addition de *t*-BuOK pour obtenir le ligand carbène libre augmente le rendement (Tableau 7, entrée 10).



Entrée	Complexe de cobalt	Quantité de cobalt (%)	Temps de réaction (h)	Rendement isolé (%)
1	CoBr ₂	33	24	24
2	CoBr ₂ (bpy)	33	5	52
3	CoBr ₂ (dppe)	33	4	48
4	CoBr ₂ (PPh ₃) ₂	33	0.5	35
5	CoBr ₂ (PPh ₃) ₂	16	3	52
6	CoBr ₂ (phen)	33	6	43
7	CoBr ₂ + [IPr·HCl]	33	8	57
8	CoBr ₂ + [IPr·HCl]	16	24	29
9	CoBr ₂ + [IPr·HCl] ^a	16	24	23
10	CoBr ₂ + [IPr·HCl] ^b	16	4	45

a) Réaction réalisée à 50 °C. b) 16 mol% de *t*-BuOK sont ajoutés.

Tableau 7. Synthèse de biaryles cétones dissymétriques par couplage entre deux arylzinciques et l'éthyl chloroformiate

Le fait d'ajouter deux bromures d'aryle 20 minutes après le chloroformiate en utilisant seulement 10 mol% de CoBr₂(PPh₃)₂ ne permet pas d'obtenir de très bons rendements (Schéma 63). CoBr₂(PPh₃)₂ a été utilisé car il donne l'un des meilleurs rendements.

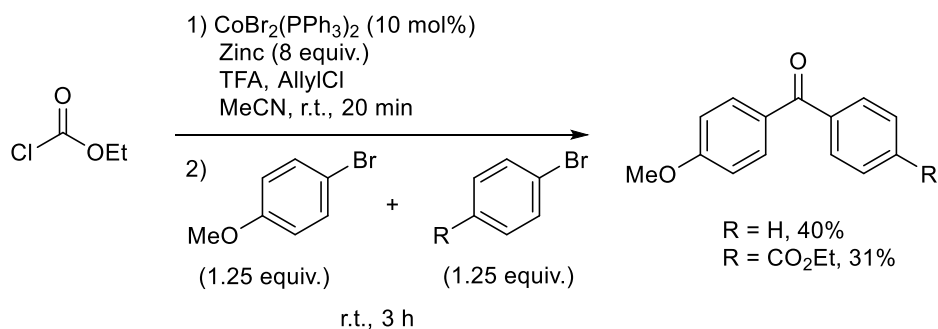


Schéma 63. Ajout des bromures d'aryle 20 minutes après le chloroformiate

Finalement, la synthèse de cétones dissymétriques avec un bon rendement n'est pas possible dans nos conditions en utilisant l'éthyle chloroformiate.

III. Réactions de couplage entre les arylzinciques et différentes sources de CO

III-1. Réactions avec la *N*-formyle saccharine

Comme rappelé précédemment, Manabe a décrit l'utilisation de la *N*-formylsaccharine pour la synthèse d'arylaldéhydes à partir de bromures d'aryle en présence de palladium par couplage réducteur.⁸⁸ Cette *N*-formylsaccharine peut être facilement obtenue à partir d'acide formique et d'anhydride acétique (Schéma 64), bien qu'elle se décompose en solution, rendant ainsi sa caractérisation par RMN difficile.

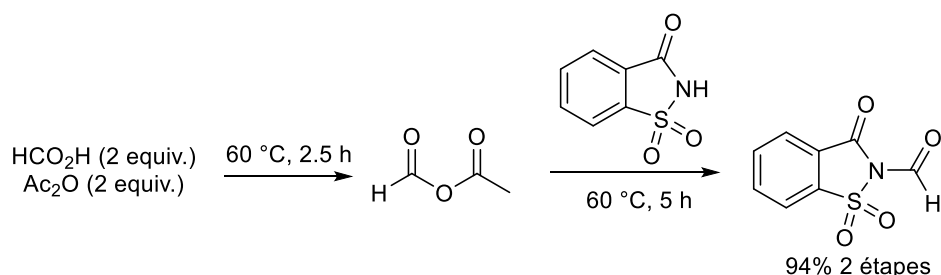


Schéma 64. Synthèse de la *N*-formylsaccharine

Nous nous sommes également intéressés à la synthèse d'arylaldéhydes par catalyse au cobalt, en faisant réagir des arylzinciques avec la *N*-formylsaccharine, sous atmosphère d'azote ou à l'air (Schéma 65). En effet, Manabe utilise une base afin de convertir la *N*-formylsaccharine en CO et en sel de saccharine, rôle que pourrait jouer l'arylzincique. À un arylzincique préalablement formé par catalyse au cobalt a été ajoutée la *N*-formylsaccharine à température ambiante, avec ou sans triéthylsilane comme réducteur. Dans

les deux cas, la réaction est rapide et la formation de l'arylaldehyde n'est pas observée. En présence de triéthylsilane, les produits majoritaires de la réaction sont l'anisole et le triéthylsiloxane. Le triphénylsilane donne des résultats similaires au triéthylsilane. Cependant, en absence de triéthylsilane, un rendement quantitatif (par rapport à l'arylzincique) en bis(4-methoxyphenyl)méthanone est obtenu.

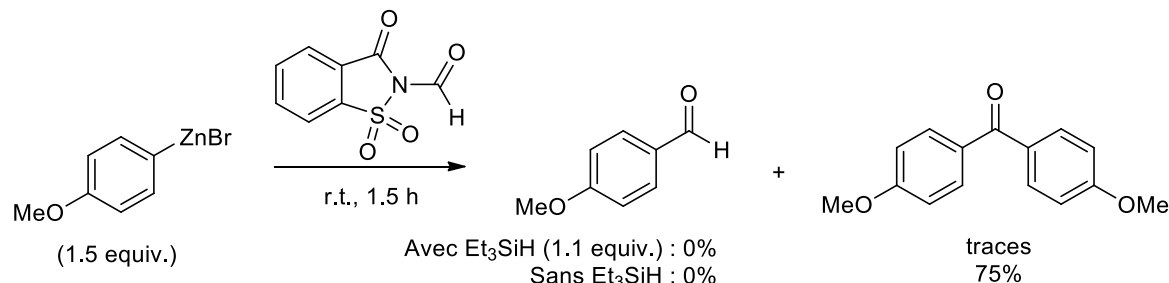


Schéma 65. Synthèse d'arylaldehyde à partir d'un arylzincique et de la *N*-formylsaccharine

Dans le cas de la réaction de Manabe, une base, le carbonate de sodium, sert à générer le monoxyde de carbone à partir de la *N*-formylsaccharine, en formant du bicarbonate de sodium et le sel de sodium saccharine. Bien qu'un arylzincique peut servir de base, dans notre réaction il réagit uniquement pour former la cétone et non pour décomposer la *N*-formylsaccharine en CO.

Si l'arylzincique est introduit à hauteur de 2.5 équivalents par rapport à la *N*-formylsaccharine, alors le rendement en biaryle cétone symétrique est excellent (Schéma 66). Le zinc ne semble pas jouer un rôle très important dans cette réaction avec ce substrat car le rendement en cétone est meilleur quand le zinc n'est pas présent dans le mélange. Il faut noter que le temps de réaction est fortement réduit par rapport à la synthèse de biaryles cétones effectuée à partir du chloroformiate d'éthyle.

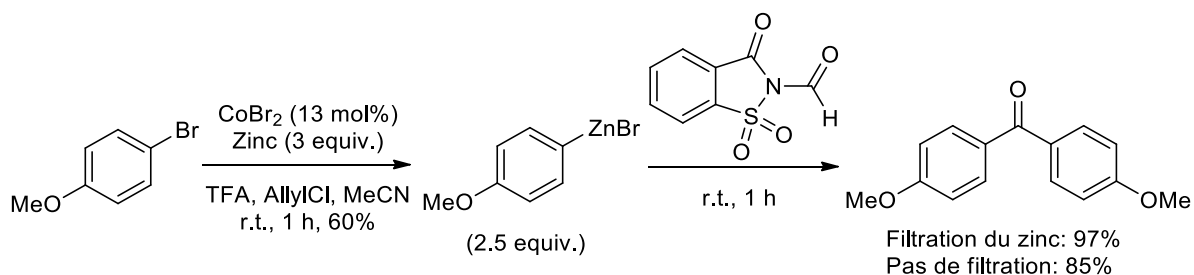


Schéma 66. Synthèse de biaryles cétones à partir d'un arylzincique et de la *N*-formylsaccharine

En réalisant la réaction en une étape à partir du 4-bromoanisole, comme c'était le cas avec l'éthyle chloroformiate (Schéma 57), mais en remplaçant ce dernier par la *N*-formylsaccharine, cette réaction ne s'opère pas.

Il semble que seuls les arylzinciques riches en électrons (possédant un groupement électro-donneur) puissent être engagés dans cette réaction. En effet, la réaction à partir du bromure de 4-chlorophénylzinc

ne conduit pas à la formation de la cétone, tandis qu'à partir du bromure de 4-éthylbenzoate zinc, seulement 5 % de la cétone est obtenue.

Il faut également noter que les substituants présents sur l'arylzincique qui posaient problème dans la réaction de couplage avec un chloroformiate (nitrile et diméthyle amine) ne sont également pas tolérés ici, même en ajoutant une quantité catalytique de cobalt dans la deuxième étape.

La synthèse de biaryles cétones dissymétriques, à partir de deux arylzinciques filtrés, ne donne pas de rendement satisfaisant en présence de *N*-formylsaccharine (Schéma 67).

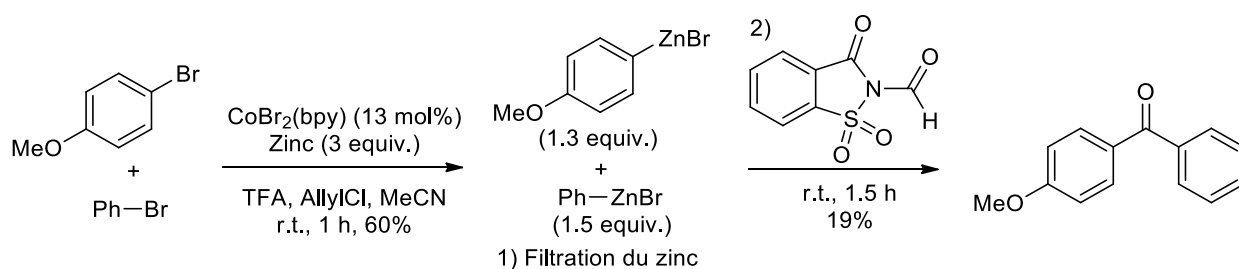


Schéma 67. Synthèse de biaryle cétone dissymétrique à partir de la *N*-formylsaccharine

Afin de savoir si le motif saccharine se comporte comme l'atome de chlore du chloroformiate, la *N*-éthylester saccharine a été synthétisée et ajoutée à une solution d'arylzincique filtrée (Schéma 68). Aucun des produits attendus, c'est-à-dire la cétone symétrique ou l'ester d'aryle, n'a été obtenu. En fait, la *N*-éthylester saccharine ne réagit pas tandis que l'arylzincique se dégrade rapidement en biaryle. Ainsi, la coupure de la liaison N-C ne se fait que dans le cas de la *N*-formylsaccharine et la réactivité de la *N*-formylsaccharine est différente de celle de l'éthyle chloroformiate.

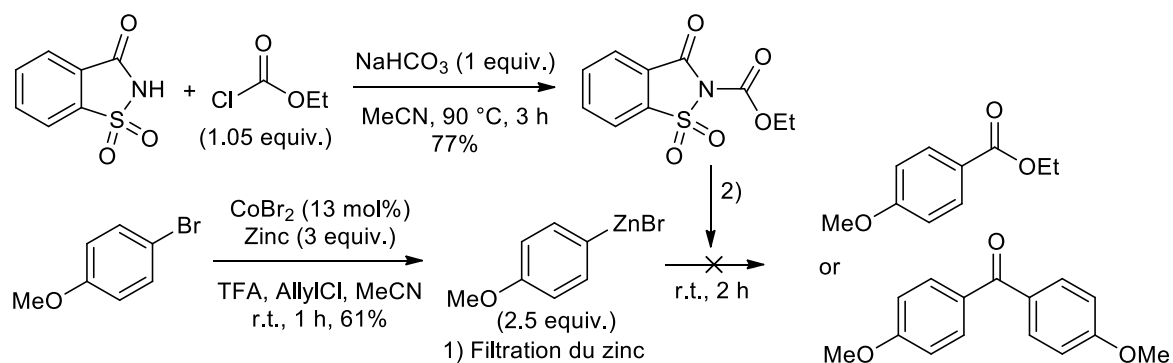


Schéma 68. Réaction entre un arylzincique et la *N*-éthylester saccharine

Nous nous sommes intéressés au mécanisme de la réaction dans le but de savoir s'il y avait un intermédiaire *N*-acylsaccharine, comme proposé par Manabe. Pour cela, la *N*-benzoïlsaccharine a été synthétisée puis a été ajoutée à un arylzincique (Schéma 69). La cétone dissymétrique a été obtenue uniquement en présence de zinc. Il ne semble donc pas que le mécanisme de la réaction passe par un

intermédiaire *N*-acylsaccharine, car si c'était le cas cette réaction aurait dû fonctionner sans zinc, comme à partir de *N*-formylsaccharine.

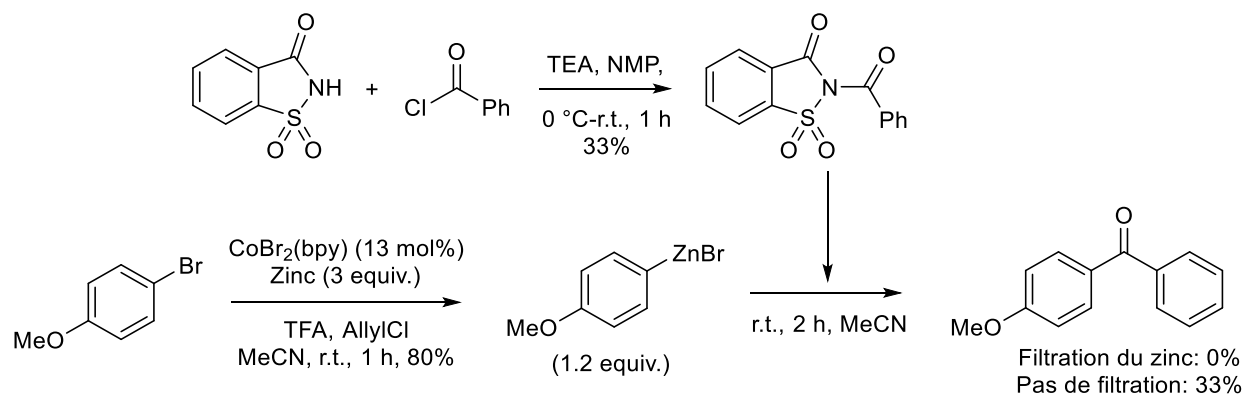


Schéma 69. Réaction entre un arylzincique et la *N*-acylsaccharine

De même que la réaction avec l'éthyle chloroformiate, la présence de cobalt est nécessaire à la formation de cétones (Schéma 70).

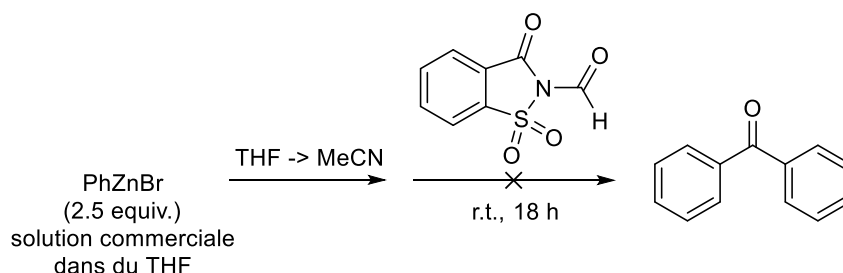


Schéma 70. Réaction sans cobalt avec la *N*-formylsaccharine

Le mécanisme de cette réaction n'a pas été étudié plus en détail. Il est possible que la *N*-formylsaccharine se décompose en CO dans le milieu réactionnel puis réagisse avec le cobalt et l'arylzincique dans un mécanisme similaire à celui décrit avec l'éthyle chloroformiate (Schéma 62).

III-2. Réactions avec du monoxyde de carbone

La synthèse de biaryles cétones à partir d'arylzincique et en présence de monoxyde de carbone a été très peu étudiée,⁸³ c'est donc naturellement que nous nous sommes intéressés à cette réaction en utilisant le cobalt comme catalyseur. Ces travaux sont le fruit d'une collaboration avec le laboratoire UCCS de Lille.

Nous avons tout d'abord fait buller du monoxyde de carbone dans une solution contenant du cobalt réduit et du 4-bromoanisole, cependant ce dernier ne réagit pas et aucun produit n'est formé

(Schéma 71). En effet, si le cobalt est en contact direct avec du monoxyde de carbone alors il formera un complexe de cobalt-carbonyle et ne pourra donc plus s'insérer dans la liaison C-Br du 4-bromoanisole pour former l'arylzincique, le potentiel redox du complexe de cobalt se trouvant modifié.

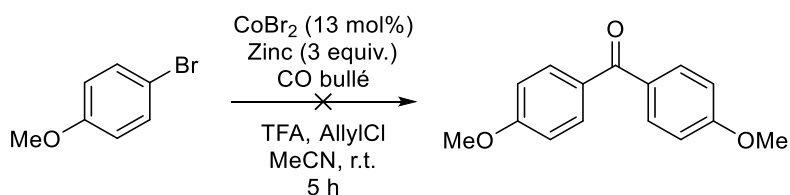


Schéma 71. Réaction entre le 4-bromoanisole et du CO bullé

Toutefois, si la réaction se fait uniquement sous atmosphère de monoxyde de carbone, une bonne partie du 4-bromoanisole se trouve alors consommée pour donner majoritairement la biaryle cétone (Schéma 72). Dans ce cas, seule la surface de la réaction est en contact avec le CO. Après deux heures de réaction il reste peu de 4-bromoanisole, beaucoup de l'arylzincique correspondant et 40 % de la cétone. Même en laissant agiter la réaction plus longtemps, ces quantités ne changent pas car le milieu et le cobalt sont saturés en CO ce qui a pour conséquence d'arrêter la synthèse de la cétone. Cette hypothèse est vérifiée par le fait que, si on laisse ensuite agiter la réaction à l'air, le CO s'en va et le cycle catalytique reprend (réduction et dimérisation de l'arylzincique). En utilisant un mélange de gaz contenant 10% de CO et 90% de N₂, la réaction est très lente, la cétone est obtenue en petite quantité et le zincique formé *in situ* se décompose en anisole et en biaryle.

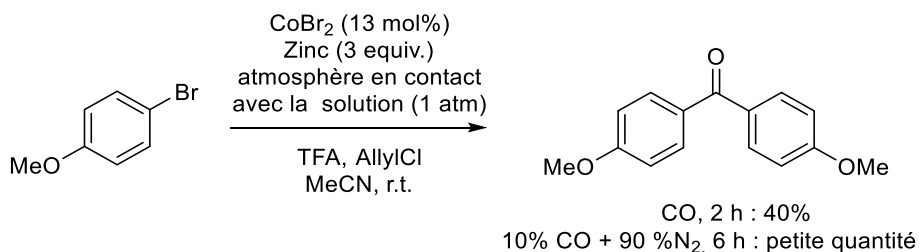


Schéma 72. Réaction avec le 4-bromoanisole sous atmosphère de CO pur ou en mélange avec N₂

Si maintenant on fait buller directement du CO dans une solution contenant un arylzincique, on obtient un rendement en cétone de 45% (Schéma 73). Le rendement est similaire si la réaction se fait sous atmosphère de CO et d'air (1 atm). Cependant, si la réaction se fait sous pression de CO, à 40 bar, l'arylzincique se réduit alors assez rapidement en anisole et se dimérise sous la pression. On obtient de ce fait un faible rendement en cétone (non isolé) et le mélange réactionnel est vite saturé en CO.

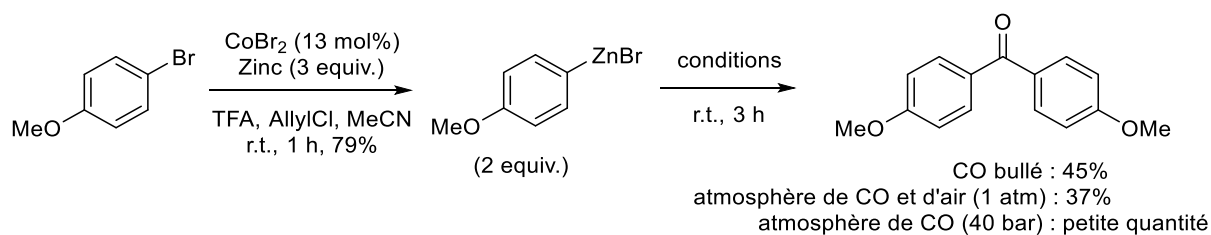
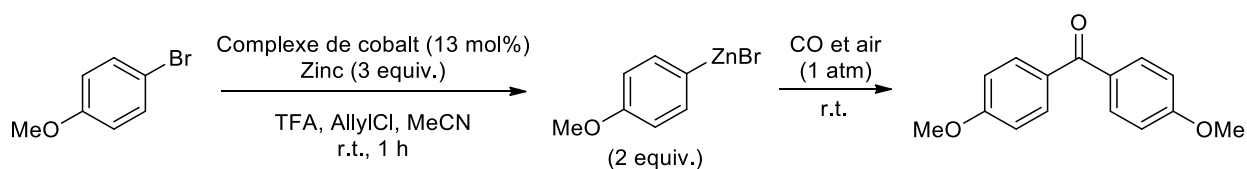


Schéma 73. Réaction avec le bromure de 4-méthoxyphénylzinc avec du CO dans différentes conditions

Si une solution contenant un arylzincique est filtrée et est ajoutée goutte à goutte dans un schlenk sous atmosphère de CO, on forme la biaryle cétone, mais la réaction est très lente.

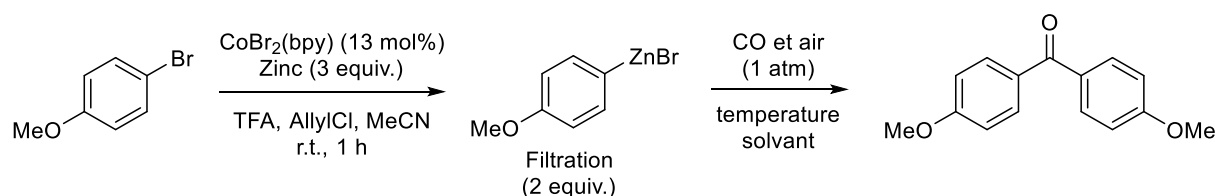
Différents complexes de cobalt ont ensuite été utilisés pour faire l'arylzincique, qui est par la suite soumis directement à une atmosphère de CO (Tableau 8). Le complexe de $\text{CoBr}_2(\text{bpy})$ permet d'augmenter sensiblement le rendement mais le temps de réaction est allongé (Tableau 8, entrée 2). Avec de la triphénylphosphine comme ligand du cobalt, le rendement est moins bon (Tableau 8, entrée 3). En effet, dans ce cas la réaction est exothermique et de l'anisole est formé en grande quantité. Avec un ligand carbène associé au *tert*-butylate de potassium, le rendement est un peu moins bon qu'avec la bipyridine (Tableau 8, entrée 4). Il aurait été à cet égard intéressant de tester d'autres bases ou encore d'utiliser un complexe de cobalt bien défini ayant un ligand *N*-hétérocyclique. Cependant, en filtrant l'arylzincique obtenu avec $\text{CoBr}_2(\text{bpy})$, le rendement est quasiment identique à celui obtenu sans filtration mais la réaction est bien plus rapide (Tableau 8, entrée 5). Les conditions réactionnelles ont donc continué à être améliorées à partir d'une solution d'arylzincique filtré.



Entrée	Complexe de cobalt	Filtration de l'arylzincique	Temps de réaction (h)	Rendement isolé (%)
1	CoBr_2	Non	2.5	37
2	$\text{CoBr}_2(\text{bpy})$	Non	8	55
3	$\text{CoBr}_2(\text{PPh}_3)_2$	Non	4	30
4	$\text{CoBr}_2 + [\text{IPr}\cdot\text{HCl}] + t\text{-BuOK}$	Non	8	43
5	$\text{CoBr}_2(\text{bpy})$	Oui	1	53

Tableau 8. Effet du complexe de cobalt sur la réaction entre un arylzincique et du CO

Cette dernière réaction étant un peu exothermique, d'autres paramètres ont été changés et étudiés (Tableau 9). Si la solution contenant l'arylzincique est filtrée, refroidie à 0 °C, puis que le mélange est mis en contact avec du CO, on constate que le rendement augmente pour un même temps de réaction (Tableau 9, entrée 2). L'addition d'un autre solvant dans la deuxième étape a été étudiée. Avec la *N*-méthyl-2-pyrrolidone les résultats sont moins bons (Tableau 9, entrée 3), le temps de réaction est allongé et le rendement baisse un peu. La pyridine (Tableau 9, entrée 4) ne permet pas la synthèse de la cétone car l'arylzincique s'est essentiellement décomposé en anisole. Cependant, le THF (Tableau 9, entrée 5) s'avère être un bon co-solvant car le rendement est identique à celui de l'acétonitrile seul mais la réaction est un peu plus longue. Si l'acétonitrile est totalement remplacé par du THF (Tableau 9, entrée 6), le rendement diminue un peu par rapport à l'entrée précédente. Finalement, le THF semble être le seul solvant capable de remplacer l'acétonitrile.



Entrée	Température deuxième étape	Co-solvant (MeCN : co-solvant)	Temps de réaction (h)	Rendement isolé (%)
1	r.t.	MeCN	1	53
2	0 °C - r.t.	MeCN	1	62
3	0 °C - r.t.	NMP (2:1)	4.5	48
4	0 °C - r.t.	Pyridine (2:1)	2	0
5	0 °C - r.t.	THF (2:1)	2	60
6	0 °C - r.t.	THF (0:1)	2.5	51

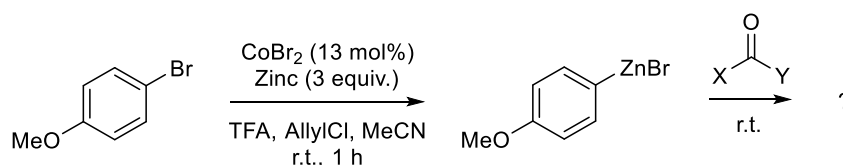
Tableau 9. Effet de la température et du co-solvant sur la réaction entre un arylzincique filtré et du CO

Ainsi, le CO n'est pas la source de carbonyle idéale pour former des biaryles cétones à partir d'arylzinciques. En effet, le cobalt présent dans la solution finit par être empoisonné au bout d'un certain temps et le rendement ne peut pas être excellent.

Il faudrait ajouter le bon additif ou un oxydant pour améliorer ce dernier, mais par manque de temps cela n'a pas été effectué. L'oxydant permettrait de refournir des halogénures au cobalt et ainsi continuer le cycle catalytique qui serait alors identique au mécanisme décrit avec l'éthyle chloroformiate (Schéma 62).

III-3. Réactions avec d'autres dérivés carbonylés

D'autres dérivés carbonylés ont été étudiés pour tester leur réactivité avec un arylzincique (Tableau 10). Le trifluoroacétate d'éthyle ne réagit pas du tout avec un arylzincique (Tableau 10, entrée 1), de même pour le chlorure de diméthyle carbamyle (Tableau 10, entrée 2) et le diéthyle carbonate (Tableau 10, entrée 3). Dans ces trois cas, l'arylzincique se décompose lentement en anisole et en dimère. Cependant, avec le méthyle cyanoformiate, la biaryle cétone symétrique est obtenue avec un faible rendement et le 4-méthoxybenzonitrile a été détecté par CPG-MS (Tableau 10, entrée 4). L'électronégativité du groupement cyano est un peu supérieure à celle du chlore (3.84 comparé à 3.16), ce qui peut expliquer que le méthyle cyanoformiate réagit comme l'éthyle chloroformiate pour donner la biaryle cétone, et, que l'insertion du cobalt dans la liaison C-CN du méthyle cyanoformiate se fait plus facilement du fait de la différence d'électronégativité plus importante, conduisant ainsi à la formation du 4-méthoxybenzonitrile. Avec le pyruvate de méthyle (Tableau 10, entrée 5) aucun produit n'est obtenu, tandis qu'avec le formiate d'éthyle (Tableau 10, entrée 6) un rendement de 5% est obtenu en biaryle cétone si l'arylzincique n'est pas filtré (aucun produit n'est obtenu si l'arylzincique est filtré (Tableau 10, entrée 7)). Avec le S-éthyle chlorothioformiate la réaction est très rapide, la biaryle cétone est obtenue avec un rendement quantitatif si l'arylzincique n'est pas filtré (Tableau 10, entrée 8) et avec un rendement moyen s'il est filtré (Tableau 10, entrée 9). Ainsi, le S-éthyle chlorothioformiate a une réactivité supérieure à celle de l'éthyle chloroformiate, mais son prix n'en fait pas un bon candidat pour une application en synthèse industrielle. Avec le chlorure d'éthyle oxalyle, seule une petite quantité de biaryle cétone a été obtenue si l'arylzincique n'est pas filtré (Tableau 10, entrée 10), et aucun produit n'est formé s'il est filtré (Tableau 10, entrée 11). Cependant, la réaction entre un arylzincique et le très réactif chlorure d'oxalyle (Tableau 10, entrée 12) produit la biaryle cétone avec un rendement faible, en postulant que l'on dégage deux CO par molécule de chlorure d'oxalyle. Enfin, avec le pyrocarbonate de diéthyle aucun produit n'est obtenu (Tableau 10, entrée 13).



Entrée	Quantité d'aryle zincique (X equiv.)	Dérivé carbonylé	Temps de réaction (h)	Produits obtenus
1	1.3 Pas de filtration	<chem>CCOC(=O)C(F)(F)F</chem>	18	/
2	1.3 Pas de filtration	<chem>CN(C)C(=O)Cl</chem>	18	/

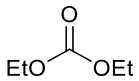
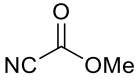
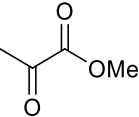
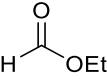
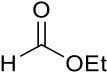
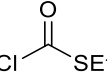
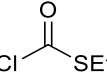
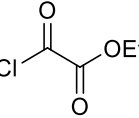
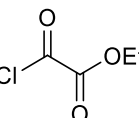
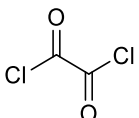
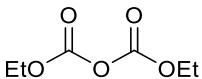
Entrée	Quantité d'aryle zincique (X equiv.)	Dérivé carbonylé	Temps de réaction (h)	Produits obtenus
3	2.5 Filtration ou non		18	/
4	2.5 Pas de filtration		18	22% de biaryle cétone + 5% de 4-méthoxybenzonnitrile
5	1.3 Pas de filtration		5	/
6	2.5 Pas de filtration		18	5% de biaryle cétone
7	2.5 Filtration		5	/
8	2.5 Pas de filtration		2	100% de biaryle cétone
9	2.5 Filtration		2	38% de biaryle cétone
10	2.5 Pas de filtration		18	Un peu de biaryle cétone
11	2.5 Filtration		18	/
12	5 Pas de filtration		0.5	32%
13	2.5 Pas de filtration		18	/

Tableau 10. Autres dérivés carbonylés

Ainsi, le *S*-éthyle chlorothioformate est également un bon candidat pour la synthèse de biaryles cétones. Mais, si on le fait réagir avec les arylzinciques qui ont posé problème lors de la réaction avec l'éthyle chloroformiate (avec des substituants cyano, amine, cétone, sulfone), on n'obtient pas de biaryles cétones. La réaction avec le méthyle cyanoformiate peut être optimisée afin, éventuellement, d'obtenir des benzonitriles.

IV. Conclusion et perspectives

En conclusion, une nouvelle méthode permettant la formation de biaryles cétones symétriques a été développée à partir de l'éthyle chloroformiate. Cette méthode repose sur l'utilisation de la catalyse au cobalt pour à la fois former un arylzincique, décomposer l'éthyle chloroformiate en monoxyde de carbone en présence également de zinc et coupler cet arylzincique avec le complexe de cobalt-carbonyle. Les biaryles cétones sont obtenues rapidement et efficacement dans des conditions simples et douces. Certains substituants présents sur l'arylzincique ne sont cependant pas compatibles avec le cobalt pour cette réaction.

Pour le moment, seules les biaryles cétones symétriques peuvent être obtenues avec de bons rendements. À part l'éthyle chloroformiate, la *N*-formyle saccharine et le *S*-éthyle chlorothioformiate sont tous les deux de bons précurseurs pour la formation de biaryles cétones, mais leur utilisation dans la synthèse de biaryles cétones dissymétriques ne donne que des résultats moyens.

Ainsi, d'autres sources de groupements carbonyles doivent être envisagées et étudiées, comme le carbonyldiimidazole, afin de synthétiser des biaryles cétones dissymétriques dans des conditions douces, en évitant notamment la manipulation du gaz toxique de monoxyde de carbone.

Chapitre 2 : Synthèse de biaryles

I. Rappels bibliographiques

Les biaryles sont d'importants motifs structuraux en raison de leurs excellentes propriétés physiques et chimiques. En effet, le motif biaryle se retrouve dans des produits naturels,¹⁶⁰ des molécules pharmaceutiques,¹⁶¹ des pesticides,¹⁶² des ligands chiraux¹⁶³ ou encore dans des cristaux liquides¹⁶⁴ (Schéma 74).

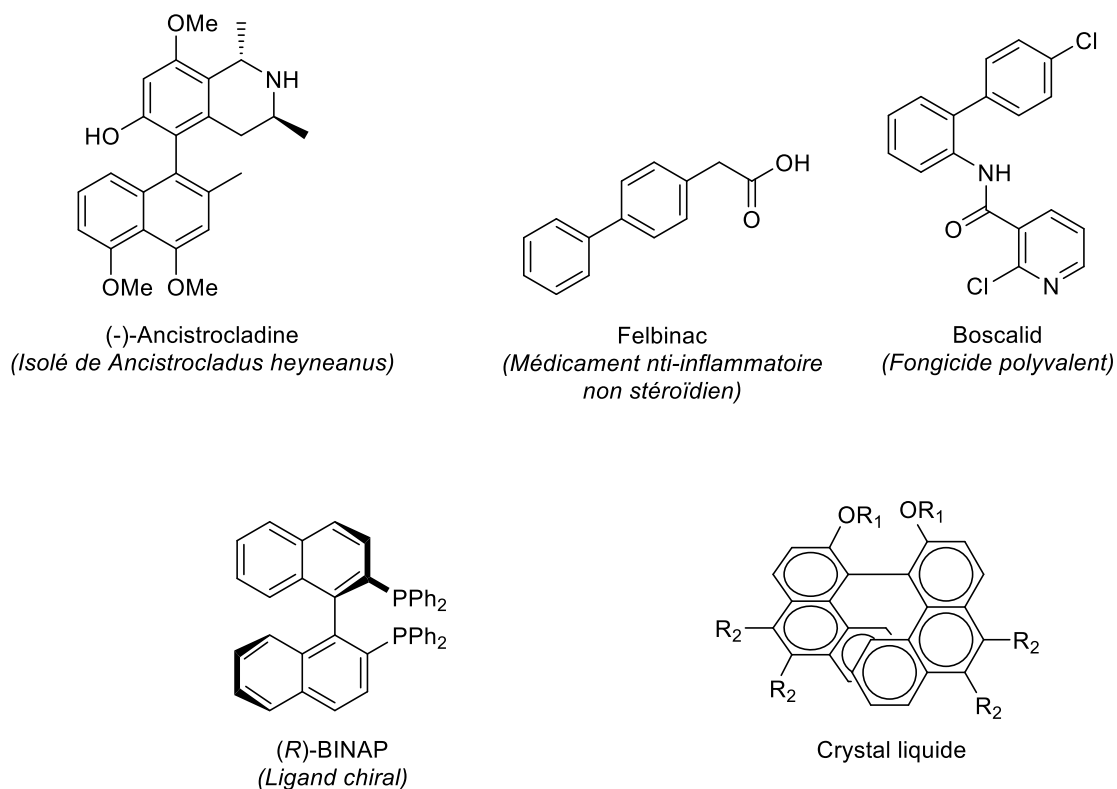


Schéma 74. Importance du motif biaryle

¹⁶⁰ T. R. Govindachari, P. C. Parthasarathy, *Tetrahedron*, **1971**, 27, 1013-1026.

¹⁶¹ I. G. Farbenind, Patent : DE658114, **1936**.

¹⁶² M. E. Matheron, M. Porchas, *Plant Disease* **2004**, 88, 665-668.

¹⁶³ D. Cai, J. F. Payack, D. R. Bender, D. L. Hughes, T. R. Verhoeven, P. J. Reider, *Org. Synth.* **1999**, 76, 6-9.

¹⁶⁴ K. Yamamura, S. Ono, I. Tabushi, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 1797-1798.

I-1. Synthèse de biaryles par réaction entre deux halogénures d'aryle

I-1-1. Homocouplage d'halogénures d'aryle

L'une des méthodes pour la préparation de biaryles consiste en la condensation de deux halogénures d'aryle en présence d'un métal. Les travaux d'Ullmann ont montré que le cuivre est particulièrement efficace pour cette transformation.¹⁶⁵ Cependant, les conditions réactionnelles sont très dures, le milieu doit être chauffé à plus de 200 °C et les rendements en biaryles symétriques sont faibles à moyens. De plus, une quantité stœchiométrique de cuivre est nécessaire. La réaction se fait essentiellement à partir d'iodures d'aryle, sauf si les halogénures d'aryle sont activés et dans ce cas la réaction peut se faire avec des bromures voire des chlorures d'aryle.

La réaction d'Ullmann a par la suite été considérablement étudiée et développée, afin notamment de synthétiser des biaryles dissymétriques¹⁶⁶ ainsi que des bihétéroaryles,¹⁶⁷ et de diminuer la température¹⁶⁸ et le temps¹⁶⁹ de la réaction. Cependant, la réaction nécessite toujours une quantité sur-stœchiométrique de cuivre. Les chercheurs se sont donc intéressés ces dernières années à développer le couplage croisé entre deux halogénures d'aryle en utilisant une quantité catalytique de métal.

Norman a été le premier à utiliser une quantité catalytique de palladium pour la synthèse de biaryles symétriques à partir d'iodures d'aryle.¹⁷⁰ La réaction est longue et de faibles à bons rendements en biaryles sont obtenus, excepté dans le cas où le substituant est en *ortho*, auquel cas les rendements sont très faibles (Schéma 75). Les rendements sont plus faibles dans le solvant tri-*n*-butylamine que dans la triéthylamine.

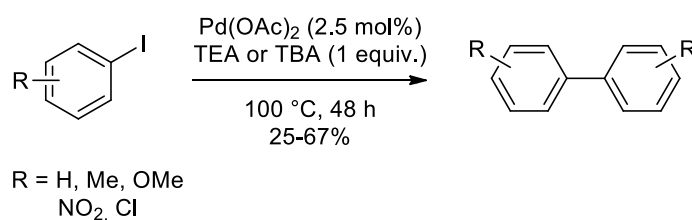


Schéma 75. Homocouplage d'un iodure d'aryle au palladium

¹⁶⁵ (a) F. Ullmann, J. Bielecki, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1901**, *34*, 2174-2185. (b) F. Ullmann, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1904**, *332*, 38-81.

¹⁶⁶ (a) R. Adams, H. R. Snyder, *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, *60*, 1411-1415. (b) M. Goshdev, O. S. Otroschenko, A. A. Sadykov, *Zh Khim* **1970**, *7Zh*, 354. (c) H. Suzuki, T. Enya, Y. Hisamatsu, *Synthesis* **1997**, 1273-1276.

¹⁶⁷ (a) R. Grigg, J. A. Knight, M. V. Sargent, *J. Chem. Soc. C* **1966**, 976-981. (b) M. P. L. Caton, D. T. Hurst, J. F. W. McOmie, R. R. Hunt, *J. Chem. Soc. C* **1967**, 1204-1208. (c) C. Dell'Erba, D. Spinelli, G. Garbarino, G. Leandri, *J. Heterocycl. Chem.* **1968**, *5*, 45-48.

¹⁶⁸ (a) R. Grigg, A. W. Johnson, J. W. F. Wasley, *J. Chem. Soc.* **1963**, 359-366. (b) M. D. Rausch, *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 1802-1805.

¹⁶⁹ J. Lindley, T. J. Mason, J. P. Lorimer, *Ultrasonics* **1987**, *25*, 45-48.

¹⁷⁰ F. R. S. Clark, R. O. C. Norman, C. B. Thomas, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1975**, 121-125.

Des chlorures et bromures d'aryle peuvent être réduits par le formiate de sodium et donner des biaryles par catalyse au palladium sur charbon, en présence d'un surfactant, avec de bons rendements.¹⁷¹

Bien que le nickel puisse être utilisé en quantité (quasi) stœchiométrique et donner de bons résultats,¹⁷² Kumada a montré que l'homocouplage de bromures d'aryle peut se faire en utilisant une quantité catalytique de nickel(II).¹⁷³ De moyens à très bons rendements en biaryles sont obtenus, même à partir d'un hétéroaryle, sauf si le substituant est en *ortho* (Schéma 76). Un large excès de triphénylphosphine est utilisé par rapport à la quantité catalytique de nickel (8 équivalents vs nickel), car il peut se coordonner sur les sels de zinc formés pendant la réaction. Il est à noter que dans cette réaction le zinc est utilisé comme réducteur du nickel et non pour former un bromure d'arylzinc.

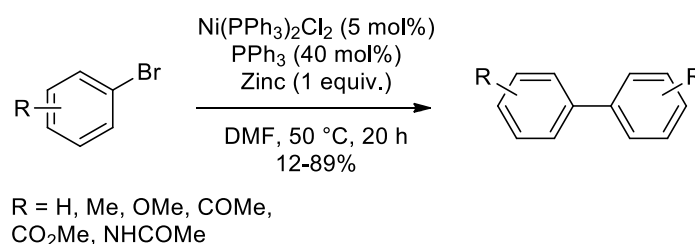


Schéma 76. Homocouplage d'un bromure d'aryle par catalyse au nickel

Peu de temps après, Takagi a montré que l'utilisation de simples sels de Ni(II)¹⁷⁴ ou Ni(0)¹⁷⁵ avec du zinc permet d'augmenter les rendements en biaryles, toujours à partir d'iodures d'(hétéro)aryle.

Il faut attendre 1985 pour que l'homocouplage de chlorures d'aryle soit possible à partir de chlorure de nickel, de triphénylphosphine et de zinc.¹⁷⁶ Les biaryles sont obtenus avec des rendements faibles à bons. Cependant, des sous-produits sont également obtenus, comme le produit d'hydrogénation et un aryle dissymétrique, dont les quantités varient selon les substituants.

De nombreuses autres méthodes catalytiques ont ensuite été développées pour l'homocouplage d'halogénures d'(hétéro)aryle afin : de diminuer le temps de réaction, d'obtenir de très bons rendements à

¹⁷¹ P. Bamfield, P. M. Quan, *Synthesis* **1978**, 537-538.

¹⁷² (a) M. F. Semmelhack, P. M. Helquist, L. D. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 5908-5910. (b) A. S. Kende, L. S. Liebeskind, D. M. Braitsch, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 3375-3378. (c) M. F. Semmelhack, P. Helquist, L. D. Jones, L. Keller, L. Mendelson, L. Speltz Ryono, J. Gorzynski Smith, R. D. Stauffer, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6460-6471. (d) H. Matsumoto, S. I. Inaba, R. D. Rieke, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 840-843. (e) F. Vanderesse, J. J. Brunet, P. Caubère, *J. Organomet. Chem.* **1984**, *264*, 263-271. (f) M. Tiecco, L. Testaferri, M. Tingoli, D. Chianelli, M. Montanucci, *Synthesis* **1984**, 736-738. (g) M. Lourak, R. Venderesse, Y. Fort, P. Caubère, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4840-4844. (h) Y. Fort, S. Becker, P. Caubère, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 11893-11902.

¹⁷³ M. Zembayashi, K. Tamao, J. I. Yoshida, M. Kumada, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *47*, 4089-4092.

¹⁷⁴ K. Takagi, N. Hayama, S. Inokawa, *Chem. Lett.* **1979**, 917-918.

¹⁷⁵ K. Takagi, N. Hayama, K. Sasaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, *57*, 1887-1890.

¹⁷⁶ I. Colon, D. R. Kelsey, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2627-2637.

partir de bromures ou chlorures d'aryle, de tolérer des substituants sensibles et d'effectuer la réaction à l'air ou dans l'eau, avec du nickel¹⁷⁷ mais surtout avec du palladium^{177e,178}.

Cependant, les couplages entre deux halogénures d'aryle différents pour former des biaryles dissymétriques ont été beaucoup moins étudiés. En effet, il est difficile d'obtenir des biaryles dissymétriques avec de bons rendements à partir de deux halogénures d'aryle électroniquement proches.

I-1-2. Hétérocouplage d'halogénures d'aryle

Lemaire a décrit le couplage catalysé au palladium entre un iodure d'aryle (polycyclique) enrichi en électrons et un bromure d'aryle appauvri en électrons.¹⁷⁹ Cependant, un large excès de bromure d'aryle est utilisé. Un faible nombre de biaryles est obtenu, les rendements CPG sont bons à excellents alors que les rendements isolés en biaryles sont faibles ou moyens à cause de problèmes de purification (Schéma 77). Le bromure de tétra-*n*-butylammonium jouerait le rôle d'agent de transfert de phase mais servirait également à régénérer du palladium(0). Le même groupe a développé ce couplage un an après.¹⁸⁰ Des bromures d'hétéroaryle peuvent être utilisés, mais globalement seuls quelques groupements ont été étudiés. Il faut noter que si un bromure d'aryle enrichi en électrons réagit avec un iodure d'aryle appauvri en électrons, alors seul le biaryle symétrique de l'iodure d'aryle est obtenu.

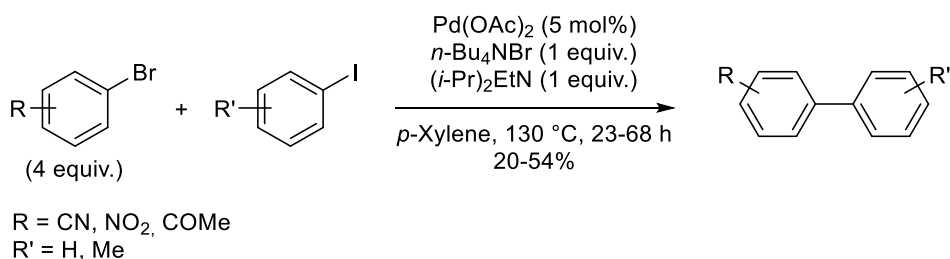


Schéma 77. Hétérocouplage entre un bromure d'aryle et un iodure d'aryle catalysé au palladium

¹⁷⁷ (a) M. Iyoda, H. Otsuka, K. Sato, N. Nisato, M. Oda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63*, 80-87. (b) K. S. Chan, A. K. S. Tse, *Synth. Commun.* **1993**, *23*, 1929-1934. (c) F. Massicot, R. Schneider, Y. Fort, *J. Chem. Research (S)* **1999**, 664-665. (d) J. Howarth, P. James, J. Dai, *Tetrahedron Lett* **2000**, *41*, 10319-10321. (e) T. S. Lee, J. H. An, J. Kim, J. Y. Bae, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2001**, *22*, 375-378.

¹⁷⁸ (a) M. D. Cliff, S. G. Pyne, *Synthesis* **1994**, 681-682. (b) D. V. Davydov, I. P. Beletskaya, *Russ. Chem. Bull.* **1995**, *44*, 1139-1140. (c) P. Penalva, J. Hassan, L. Lavenot, C. Gozzi, M. Lemaire, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2559-2560. (d) F. T. Luo, A. Jeevanandam, M. K. Basu, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7939-7942. (e) J. Hassan, V. Penalva, L. Lavenot, C. Gozzi, M. Lemaire, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 13793-13804. (f) D. L. Boger, J. Goldberg, C. M. Andersson, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2422-2427. (g) J. Hassan, L. Lavenot, C. Gozzi, M. Lemaire, *Tetrahedron* **1999**, *40*, 857-858. (h) D. D. Hennings, T. Iwama, V. H. Rawal, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1205-1208. (i) S. Venkatraman, C. J. Li, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1133-1135. (j) S. Mukhopadhyay, G. Rothenberg, H. Wiener, Y. Sasson, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14763-14768. (k) D. Albanese, D. Landini, M. Penso, S. Petricci, *Synlett* **1999**, 199-200. (l) S. Venkatraman, C. J. Li, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4831-4834. (m) M. Kuroboshi, Y. Waki, H. Tanaka, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3938-3942. (n) J. H. Li, Y. X. Xie, D. L. Yin, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9867-9869.

¹⁷⁹ J. Hassan, C. Hathroubi, C. Gozzi, M. Lemaire, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8791-8794.

¹⁸⁰ J. Hassan, C. Hathroubi, C. Gozzi, M. Lemaire, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7845-7855.

Une réaction très similaire a été étudiée par Zhang et Wang, en utilisant le poly(éthylène glycol) comme solvant à la place du *p*-xylène et du bromure de tétra-*n*-butylammonium.¹⁸¹ Les produits obtenus sont les mêmes, avec le même ordre de grandeur en rendements, mais la réaction est plus rapide (10-12 heures).

Lu a synthétisé des biaryles dissymétriques par couplage entre deux iodures d'aryle différents.¹⁸² Les rendements sont un peu meilleurs que précédemment, mais il est nécessaire d'utiliser deux équivalents d'iodures d'aryle appauvris en électrons pour éviter l'homocouplage rapide de l'iodure d'arène enrichi en électrons.

Le premier couplage catalysé au cobalt entre deux halogénures d'aryle différents a été développé au laboratoire.¹⁸³ Les biaryles dissymétriques sont obtenus avec des rendements moyens à très bons, que ce soit à partir de deux halogénures différents (iodure avec bromure ou bromure avec chlorure) ou à partir de deux halogénures identiques (bromure avec bromure ou chlorure avec chlorure), qu'ils aient des substituants similaires électroniquement ou non (Schéma 78). Le couplage entre un bromure d'aryle et un chlorure ou bromure d'hétéroaryle donne des rendements moyens à excellents en aryle-hétéroaryle. La réaction est également possible entre un triflate d'aryle et un bromure d'aryle et donne un très bon rendement en biaryle dissymétrique.

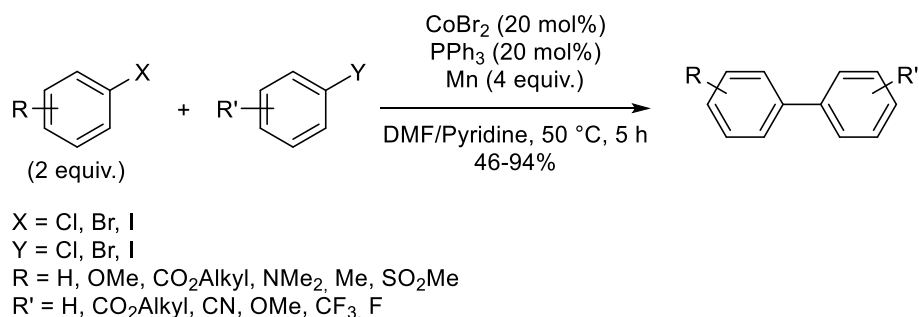


Schéma 78. Couplage catalysé au cobalt entre deux halogénures d'aryle différents

Une réaction similaire a ensuite été développée au nickel au laboratoire pour coupler des 2-chloropyridines avec des halogénures d'(hétéro)aryle.¹⁸⁴ Les rendements sont généralement moyens à excellents, mais le temps de réaction varie considérablement en fonction des substituants et la réaction est limitée aux dérivés de 2-chloropyridines (Schéma 79).

¹⁸¹ L. Wang, Y. Zhang, L. Liu, Y. Wang, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1284-1287.

¹⁸² L. Wang, W. Lu, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1079-1082.

¹⁸³ M. Amatore, C. Gosmini, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2089-2092.

¹⁸⁴ C. Gosmini, C. Bassene-Ernst, M. Durandetti, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 6141-6146.

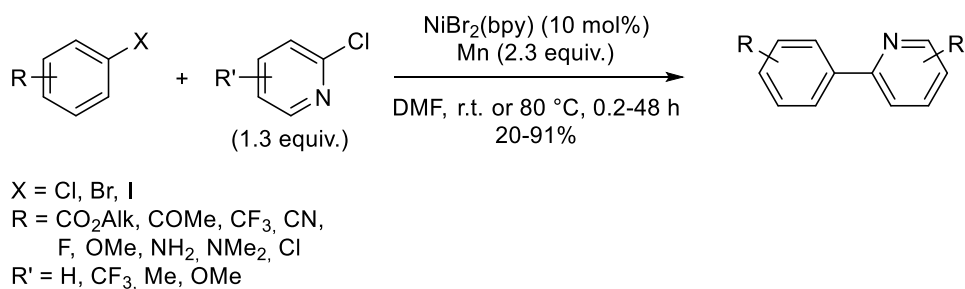


Schéma 79. Couplage catalysé au nickel entre un halogénure d'aryle et une 2-chloropyridine

Quelques années plus tard, Qian et Lin ont généralisé la synthèse de biaryles dissymétriques par catalyse au nickel à partir de deux halogénures d'aryle dans des conditions assez similaires.¹⁸⁵ Les rendements sont moyens, surtout à partir d'halogénures d'aryle ayant des substituants proches électroniquement.

Outre les halogénures d'aryle, les triflates d'aryle,¹⁸⁶ les tosylates d'aryle,¹⁸⁷ et les mésylates d'aryle¹⁸⁸ peuvent donner des biaryles par homocouplage, bien qu'ils ne soient pas souvent utilisés car ils sont plus durs à activer.

Il faut noter que des méthodes électrochimiques ont également été utilisées pour obtenir des biaryles symétriques et dissymétriques, notamment en utilisant du nickel¹⁸⁹ mais également du palladium¹⁹⁰ ou encore du cobalt¹⁹¹.

Peu de méthodes chimiques ont donc été développées pour la synthèse de biaryles dissymétriques en raison de problèmes d'homocouplage des halogénures d'aryle.

¹⁸⁵ Q. Qian, Z. Zhang, S. Wang, Y. Chen, K. Lin, H. Gong, *Synlett* **2013**, 619-624.

¹⁸⁶ (a) J. Yamashita, Y. Inoue, T. Kondo, H. Hashimoto, *Chem. Lett.* **1986**, 407-408. (b) A. Jutand, A. Mosleh, *Synlett* **1993**, 568-570.

¹⁸⁷ Inoue Y, Yamashita J, Kondo T, Hashimoto H. *Nippon Kagaku Kaishi* **1987**, 197-201.

¹⁸⁸ V. Percec, J. Y. Bae, M. Zhao, D. H. Hill, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 176-185.

¹⁸⁹ (a) M. Mori, Y. Hashimoto, Y. Ban, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 631-634. (b) M. Troupel, Y. Rollin, S. Sibille, J. Perichon, *J. Organomet. Chem.* **1980**, *202*, 435-446. (c) Y. Rollin, M. Troupel, D. G. Tuck, J. Perichon, *J. Organomet. Chem.* **1986**, *303*, 131-137. (d) V. Courtois, R. Barhdadi, M. Troupel, J. Périchon, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 11569-11576. (e) C. Gosmini, S. Lasry, J. Y. Nédélec, J. Périchon, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 1289-1298. (f) A. Yasuhara, A. Kasano, T. Sakamoto, *Organometallic* **1998**, *17*, 4754-4756. (g) V. Courtois, R. Barhdadi, S. Condon, M. Troupel, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5993-5996. (h) C. Gosmini, J. Y. Nédélec, J. Périchon, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 201-203. (i) C. Gosmini, J. Y. Nédélec, J. Périchon, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5039-5042. (j) T. M. Cassol, F. W. J. Demnitz, M. Navarro, E. A. de Neves, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8203-8206. (k) J. L. Oliveira, M. J. Silva, T. Florêncio, K. Urgin, S. Sengmany, E. Léonel, J. Y. Nédélec, M. Navarro, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 2383-2390. (l) J. L. Oliveira, E. Le Gall, S. Sengmany, E. Léonel, P. Dubot, P. Cénédèse, M. Navarro, *Electrochimica Acta* **2015**, *173*, 465-475. (m) S. Sengmany, A. Vitu-Thiebaud, E. Le Gall, S. Condon, E. Léonel, C. Thobie-Gautier, M. Pipelier, J. Lebreton, D. Dubreuil, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 370-379.

¹⁹⁰ (a) A. Jutand, S. Négri, A. Mosleh, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 1729-1730. (b) C. Amatore, E. Carré, A. Jutand, H. Tanaka, Q. Ren, S. Torii, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 957-966.

¹⁹¹ P. Gomes, H. Fillon, C. Gosmini, E. Labbé, J. Périchon, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8417-8424.

I-2. Synthèse de biaryles par réaction avec des réactifs organométalliques et des halogénures d'aryle

La synthèse de biaryles via un réactif organométallique reste encore de nos jours une des méthodes les plus utilisées. Les rappels bibliographiques ci-dessous n'ont pas pour but d'être exhaustifs mais de montrer les différentes méthodes qui existent compte tenu du nombre considérable de réactions reportées.

I-2-1. Réactions avec des arylboranes (couplage de Suzuki-Miyaura)

De nos jours, le couplage de Suzuki-Miyaura entre un halogénure d'aryle et un acide arylboronique est la méthode la plus utilisée pour former des biaryles dans l'industrie chimique.¹⁹²

Les acides arylboroniques ont l'avantage d'être facilement préparés et isolés, ils tolèrent une grande variété de fonctions et sont surtout généralement stables vis-à-vis de l'humidité comparés à d'autres réactifs organométallique, tels que les Grignard. De plus, les sous-produits issus de la réaction ne sont pas toxiques dans la plupart des cas.

C'est en 1981 que Suzuki et Miyaura ont réalisé la première synthèse catalysée au palladium d'un biaryle à partir de l'acide phénylboronique et d'un halogénure d'aryle.¹⁹³ Les rendements sont meilleurs à partir de bromures d'aryle plutôt que d'iodures, mais la réaction ne se fait pas avec un chlorure d'aryle. Les rendements obtenus sont bons, même avec des substituants en *ortho* de l'halogène (Schéma 80).

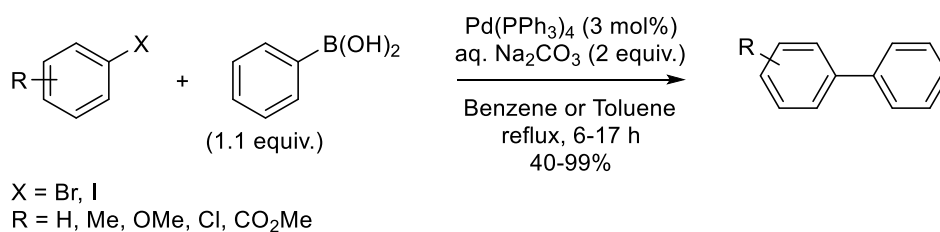


Schéma 80. Premier couplage de Suzuki-Miyaura

À l'exception de quelques cas,¹⁹⁴ il faut attendre une décennie pour que le couplage de Suzuki-Miyaura soit applicable aux chlorures d'aryle. Mitchell a ainsi couplé des chloro-pyrimidines, -pyrazines et -

¹⁹² A. M. Rouhi, *C&EN Washington* **2004**, 82, 49-58.

¹⁹³ N. Miyaura, T. Yanagi, A. Suzuki, *Synth. Commun.* **1981**, 513-519.

¹⁹⁴ (a) M. Ishikura, M. Kamada, M. Terashima, *Synthesis* **1984**, 936-938. (b) S. Gronowitz, A. B. Hornfeldt, V. Kristjansson, T. Musil, *Chem. Scr.* **1986**, 26, 305.

pyridines avec des acides arylboroniques (Schéma 81).¹⁹⁵ Les rendements sont en général très bons, cependant, les substituants possédant un atome d'hydrogène labile ne sont pas tolérés.

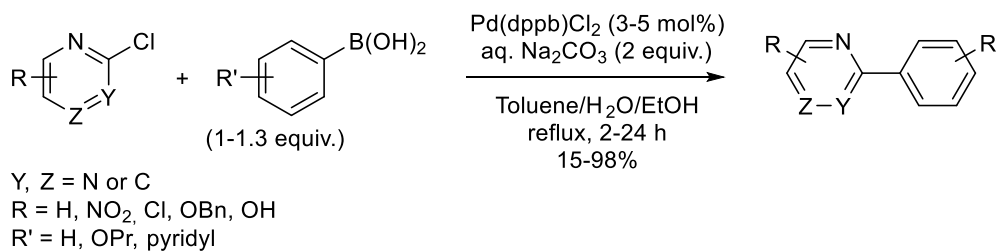


Schéma 81. Couplage de Suzuki-Miyaura à partir de chlorures d'hétéroaryle

Depuis, d'autres complexes de palladium ont été utilisés,¹⁹⁶ en association avec différentes bases,^{194a,196b,197} afin de rendre les conditions plus douces¹⁹⁸ ou d'utiliser des arylboranes fortement encombrés¹⁹⁹.

Outre le palladium, d'autres métaux peuvent être utilisés, notamment le nickel²⁰⁰ mais aussi le cuivre²⁰¹.

Les halogénures peuvent être remplacés par des groupements sulfonates,²⁰² carbamates ou sulfamates²⁰³. Des sels d'aryldiazoniums peuvent être employés,²⁰⁴ tout comme les arylamines²⁰⁵ qui peuvent également servir de précurseurs.

¹⁹⁵ M. B. Mitchell, P. J. Wallbank, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 2273-2276.

¹⁹⁶ (a) W. J. Thompson, J. Gaudino, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 5237-5243. (b) W. Müller, D. A. Lowe, H. Neijt, S. Urwyler, P. L. Herrling, *Helv. Chim. Acta.* **1992**, 75, 855-864. (c) T. I. Wallow, B. M. Novak, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5034-5037. (d) G. Marck, A. Villiger, R. Buchecker, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 3277-3280. (e) K. A. Smith, E. M. Campi, W. R. Jackson, S. Marcuccio, C. G. M. NAeslund, G. B. Deacon, *Synlett* **1997**, 131-132. (f) S. Yamaguchi, S. Ohno, K. Tamao, *Synlett* **1997**, 1199-1201. (g) S. Y. Liu, M. J. Choi, G. C. Fu, *Chem. Commun.* **2001**, 2408-2409. (h) G. A. Molander, B. Biolatto, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4302-4314. (i) A. Alimardanov, L. S. Van der Vondervoort, A. H. M. de Vries, J. G. de Vries, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1812-1817. (j) X. Cheng, S. F. Zhu, X. C. Qiao, P. C. Yan, Q. L. Zhou, *Tetrahedron* **2006**, 62, 8077-8082. (k) B. A. Haag, C. Sämann, A. Jana, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 7290-7294.

¹⁹⁷ (a) H. E. Katz, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 3932-3934. (b) Y. Hoshino, N. Miyaura, A. Suzuki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, 61, 3008-3010.

¹⁹⁸ S. W. Wright, D. L. Hageman, L. D. McClure, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 6095-6097.

¹⁹⁹ (a) T. Watanabe, N. Miyaura, A. Suzuki, *Synlett* **1992**, 207-210. (b) T. R. Kelly, A. Garcia, F. Lang, J. J. Walsh, K. V. Bhaskar, M. R. Boyd, R. Götz, P. A. Keller, R. Walter, G. Bringmann, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 7621-7624.

²⁰⁰ (a) S. Saito, M. Sakai, N. Miyaura, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2993-2996. (b) S. Saito, S. Ohtani, N. Miyaura, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 8024-8030. (c) A. F. Indolese, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 3513-3516. (d) J. C. Galland, M. Savignac, J. P. Genêt, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2323-2326. (e) B. H. Lipshutz, J. A. Sclafani, P. A. Blomgren, *Tetrahedron* **2000**, 56, 2139-2144. (f) C. Griffiths, N. E. Leadbeater, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 2487-2490. (g) T. Schaub, M. Backes, U. Radius, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 15964-15965. (h) L. Zhou, Q. Miao, R. He, X. Feng, M. Bao, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 7899-7902. (i) K. Inamoto, J. I. Kuroda, T. Sakamoto, K. Hiroya, *Synthesis* **2007**, 2853-2861. (j) X. H. Fan, L. M. Yang, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1467-1471. (k) C. D. Mboyi, S. Gaillard, M. D. Mabaye, N. Pannetier, J. L. Renaud, *Tetrahedron* **2013**, 69, 4875-4882.

²⁰¹ (a) M. B. Thathagar, J. Beckers, G. Rothenberg, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 11858-11859. (b) J. H. Li, J. L. Li, D. P. Wang, S. F. Pi, Y. X. Xie, M. B. Zhang, X. C. Hu, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 2053-2057. (c) S. J. Sabounchei, M. Pourshahbaz, A. Hashemi, M. Ahmadi, R. Karamian, M. Asadbegy, H. R. Khavasi, *J. Organomet. Chem.* **2014**, 761, 111-119.

I-2-2. Réactions avec des arylétains (couplage de Stille)

Le couplage catalysé au palladium entre un arylétain et un halogénure d'aryle est connu sous le nom de couplage de Stille. Ces arylétains sont facilement synthétisés à partir d'arylmagnésiens ou d'aryllithiens et sont relativement stables à l'air et à l'humidité. Cependant, ils sont moins utilisés de nos jours du fait de leur toxicité.

Le premier exemple de couplage entre un arylétain et un iodure d'aryle a été réalisé en 1964, sans catalyseur.²⁰⁶ Seul le produit de mono-substitution a été obtenu avec un rendement moyen (Schéma 82).

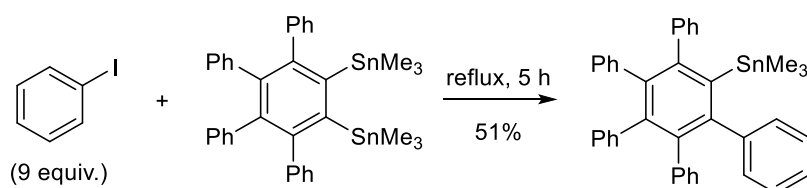


Schéma 82. Premier couplage entre un arylétain et un iodure d'aryle

La première réaction catalysée au palladium a été développée en 1981 par Belestskaya.²⁰⁷ Les chlorures, bromures et iodures d'aryle portant des groupements nitro peuvent être couplés au phénylétain pour donner le biaryle avec de bons à excellents rendements (Schéma 83).

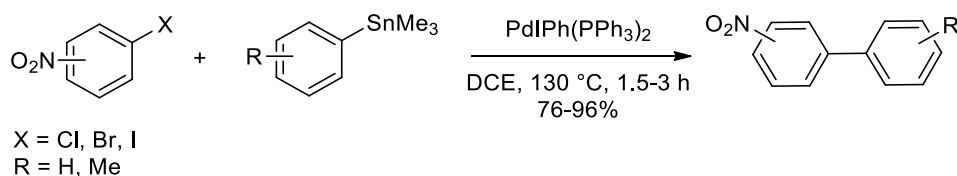


Schéma 83. Couplage catalysé au palladium entre un halogénure d'aryle et un arylétain

Depuis, de nouvelles méthodes ont été développées pour coupler des (hétéro)arylétains avec des halogénures d'(hétéro)aryle, au palladium²⁰⁸ mais aussi avec d'autres métaux comme du cuivre²⁰⁹ ou encore du manganèse^{209b}.

²⁰² (a) Z. Y. Tang, Q. S. Hu, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3058-3059. (b) V. Percec, G. M. Golding, J. Smidkral, O. Weichold, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3447-3452.

²⁰³ M. Baghbanzadeh, C. Pilger, C. O. Kappe, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1507-1510.

²⁰⁴ (a) S. Darses, T. Jeffery, J. P. Genêt, J. L. Brayer, J. P. Demoute, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3857-3860. (b) S. Darses, J. P. Genêt, J. L. Brayer, J. P. Demoute, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4393-4396. (c) J. M. Bhojane, S. A. Sarode, J. M. Nagarkar, *New. J. Chem.* **2016**, *40*, 1564-1570.

²⁰⁵ S. B. Blakey, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6046-6047.

²⁰⁶ D. Seyferth, C. Sarafidis, A. B. Evin, *J. Organometal. Chem.* **1964**, *2*, 417-424.

²⁰⁷ N. A. Kashin, I. G. Bumagina, N. A. Bumagin, I. P. Belestskaya, *J. Org. Chem. USSR* **1981**, *17*, 18-24.

²⁰⁸ (a) P. G. Ciattini, E. Morera, G. Ortar, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2405-2408. (b) D. Wang, J. Haseltine, *J. Heterocyclic Chem.* **1994**, *31*, 1637-1639. (c) L. L. Gundersen, A. K. Bakkestuen, A. J. Aasen, H. Overas, F. Rise,

Fu a été le premier à décrire l'utilisation de chlorures d'aryle non activés,²¹⁰ l'une des limitations du couplage de Stille. Dans cette réaction, l'ion fluorure sert à activer l'arylétain pour l'étape de transmétallation et à former un sous-produit d'étain insoluble dans le milieu et donc facilement séparable. Les rendements sont généralement bons à excellents à partir d'arylétains, sauf si un hétéroarylétain est utilisé, auquel cas le rendement est faible (Schéma 84).

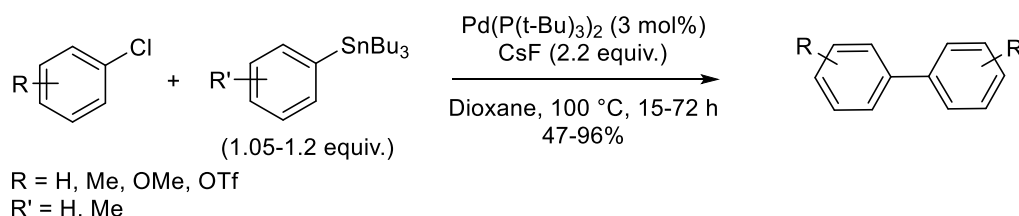


Schéma 84. Couplage entre un chlorure d'aryle non activé et un arylétain

Il est également possible d'obtenir des biaryles par une réaction tandem en utilisant l'hexaméthyl-diétain.²¹¹ En effet, Hitchcock a généré l'arylétain *in situ* afin de ne pas avoir de problèmes de purification et d'isolation de ce dernier. Il s'agit du premier couplage intermoléculaire utilisant cette méthode. Le chlorure de lithium permet de moduler le couplage d'un chlorure aryle avec un triflate d'aryle, et l'arylétain est généré *in situ* à partir du 2-triflate-pyridine dans ces conditions. Il est important de noter que les deux réactifs sont en quantité égale. Des rendements moyens sont obtenus à partir de bromures d'aryle portant des groupements électro-attracteurs ou électro-donneurs, ainsi qu'à partir de bromures d'hétéroaryle (Schéma 85). La formation de l'arylétain est rapide (2.5 heures) tandis que le couplage avec le bromure (ou iodure) d'aryle est plus lent (14 heures). La réaction a par la suite été étendue à des 2-bromopyridines substituées.²¹²

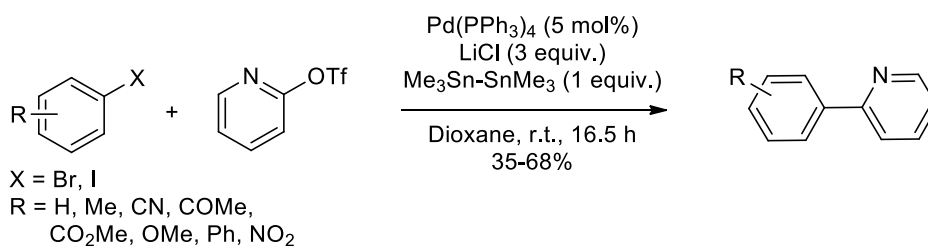


Schéma 85. Couplage tandem de deux aryles en présence d'hexaméthyl-diétain et de palladium

Tetrahedron **1994**, *50*, 9743-9756. (d) J. Wang, A. Scott, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3247-3250. (e) V. Farina, *Pure & Appl. Chem.* **1996**, *68*, 73-78. (f) S. M. Chi, J. K. Choi, E. K. Yum, D. Y. Chi, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 919-922. (g) W. Su, S. Urgaonkar, P. A. McLaughlin, J. G. Verkade, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 16433-16439.

²⁰⁹ (a) G. P. Roth, V. Farina, L. S. Liebeskind, E. Pena-Cabrera, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2191-2194. (b) S. K. Kang, J. S. Kim, S. C. Choi, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4208-4209.

²¹⁰ A. F. Littke, L. Schwartz, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6343-6348.

²¹¹ S. A. Hitchcock, D. R. Mayhugh, G. S. Gregory, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 9085-9088.

²¹² N. Zhang, L. Thomas, B. Wu, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1500-1502.

Outre les halogénures d'aryle, la réaction est possible à partir de triflates²¹³ et de mésylates²¹⁴ d'aryle, mais également à partir de sels de diaryliodoniums²¹⁵ et d'aryldiazoniums²¹⁶.

I-2-3. Réactions avec des arylzinciques (couplage de Negishi)

Le couplage entre un arylzincique et un halogénure d'aryle est appelé couplage de Negishi. Ce dernier a publié en 1977 le premier couplage entre un arylzincique et un bromure ou iodure d'aryle par catalyse au palladium ou au nickel.²¹⁷ La réaction se fait dans des conditions douces avec des halogénures d'aryle enrichis ou appauvris en électrons. Les rendements sont généralement très bons à excellents et peuvent être améliorés en utilisant du palladium (Schéma 86). Cependant, les arylzinciques sont préparés par transmétallation entre un aryllithien et du chlorure de zinc, ce qui limite leurs utilités.

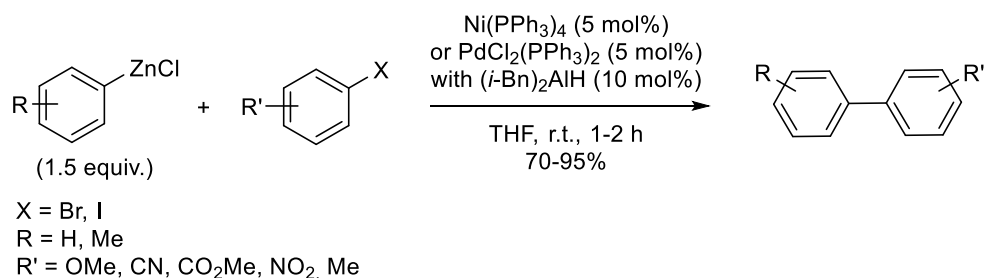


Schéma 86. Premier couplage de Negishi catalysé au nickel ou au palladium

Jutand a effectué cette réaction au palladium pour synthétiser des 4,4'-biphényles substitués en faisant réagir un arylzincique possédant un groupement électro-donneur avec un bromure ou iodure d'aryle possédant un groupement électro-attracteur (Schéma 87).²¹⁸ Les rendements sont modérés mais le temps de réaction est assez long. Ici, les arylzinciques sont préparés par réaction du chlorure de zinc avec un réactif de Grignard. Cette méthode a été utilisée pour la synthèse de polyphényles. Il faut noter que la réaction est possible à partir d'arylzinciques de 2-thiophène et de 2-furane.

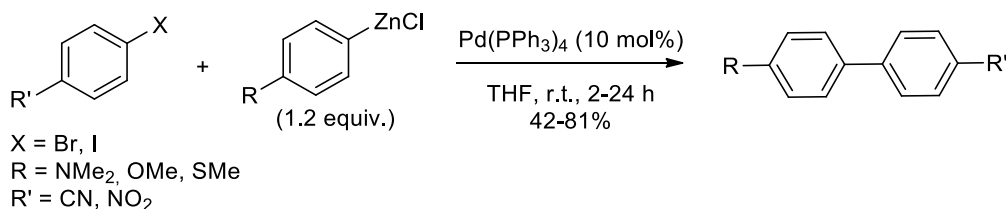


Schéma 87. Synthèse de 4,4'-biphényles substitués par catalyse au palladium

²¹³ A. M. Echavarren, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5478-5486.

²¹⁴ J. R. Naber, B. P. Fors, X. Wu, J. T. Gunn, S. L. Buchwald, *Heterocycles* **2010**, *80*, 1215-1225.

²¹⁵ S. K. Kang, H. W. Lee, S. B. Jang, T. H. Kim, J. S. Kim, *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 4311-4318.

²¹⁶ K. Kikukawa, K. Kono, F. Wada, T. Matsuda, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1333-1336.

²¹⁷ E. I. Negishi, A. O. King, N. Okukado, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1821-1823

²¹⁸ C. Amatore, A. Jutand, S. Negri, *J. Organomet. Chem.* **1990**, *390*, 389-398.

Rieke a quant à lui développé une nouvelle méthode d'insertion directe du zinc dans un iodure d'aryle.²¹ Ces arylzinciques appauvris en électrons peuvent ensuite réagir par catalyse au palladium avec des iodures ou bromures d'aryle possédant également des groupements électro-attracteurs (Schéma 88). De très bons rendements isolés ont été obtenus, même avec des arylzinciques substitués en position *ortho*. Le même groupe a reporté quelques années plus tard l'insertion de ce zinc dans des 3-iodothiophènes et leurs couplages avec des iodures d'aryle par catalyse au palladium ou au nickel.²¹⁹

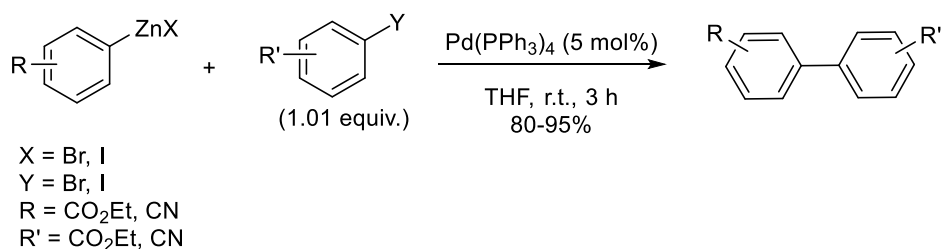


Schéma 88. Synthèse de biaryles par la méthode de Rieke

La méthode de Rieke a également été appliquée par Yamanaka et Sakamoto pour synthétiser des halogénures de pyridinylzinc, qui peuvent ensuite être couplés à d'autres halogénures d'(hétéro)aryle par catalyse au palladium.²²⁰ Les indoles peuvent être convertis en zinciques et réagir de la même façon.²²¹

Miller a reporté le premier couplage de Negishi entre un arylzincique et un chlorure d'aryle, par catalyse au palladium ou au nickel.²²² Plusieurs substituants sensibles sont tolérés, les rendements en biaryles sont bons à très bons (Schéma 89). Le couplage est également possible à partir de chlorures d'aryle non activés. Cependant, cette méthode ne s'avère pas générale puisque le catalyseur et le ligand changent à chaque exemple.

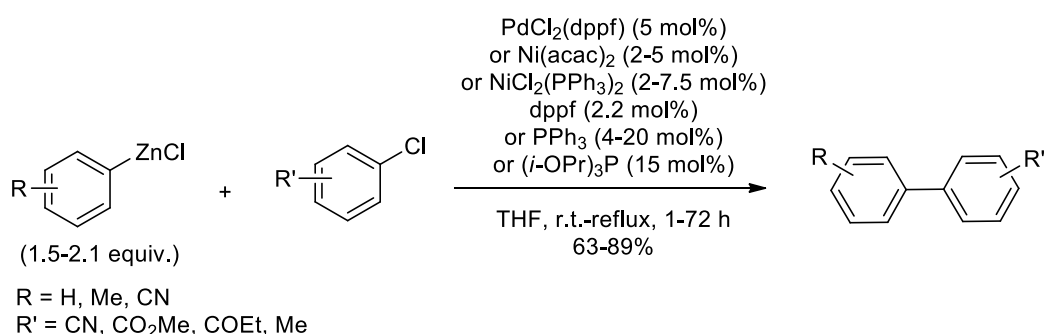


Schéma 89. Réaction entre un arylzincique et un chlorure d'aryle

²¹⁹ (a) X. Wu, R. D. Rieke, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6658-6659. (b) R. D. Rieke, S. H. Kim, X. Wu, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6921-6927.

²²⁰ (a) T. Sakamoto, Y. Kondo, N. Murata, H. Yamanaka, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5373-5374. (b) T. Sakamoto, Y. Kondo, N. Muratan H. Yamanaka, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 9713-9720.

²²¹ (a) M. Amat, S. Hadida, J. Bosch, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5005-5006. (b) M. Amat, S. Hadida, J. Bosch, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 793-796.

²²² J. A. Miller, R. P. Farrell, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6441-6444.

Fu a décrit la première méthode générale pour effectuer le couplage de Negishi à partir de chlorures d'aryle en utilisant le catalyseur $\text{Pd}(\text{P}(t\text{-Bu})_3)_2$,²²³ puis Buchwald a utilisé une combinaison de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ avec le ligand S-Phos afin d'obtenir une large gamme de biaryles encombrés stériquement.²²⁴

De nouvelles méthodes ne cessent d'être publiées concernant le couplage de Negishi au palladium,^{196h,225} mais également au cuivre²²⁶.

Le couplage catalysé au cobalt entre un chlorure de diazine et un arylzincique préparé *in situ* à partir d'un iodure ou bromure d'aryle a été reporté par le laboratoire en 2009.²²⁷ Il est important de noter que le cobalt servant à former l'arylzincique à partir de l'halogénure correspondant sert aussi dans l'étape de couplage. De bons rendements sont généralement obtenus à partir d'une large gamme d'halogénures d'aryle (Schéma 90). Cependant, dans le cas où le substrat de départ est un chlorure d'aryle, il est nécessaire de synthétiser d'abord l'arylzincique par catalyse au cobalt pour le coupler ensuite avec les chlorures de diazines, et les rendements ainsi obtenus sont plus faibles qu'à partir des bromures ou iodures d'aryle.

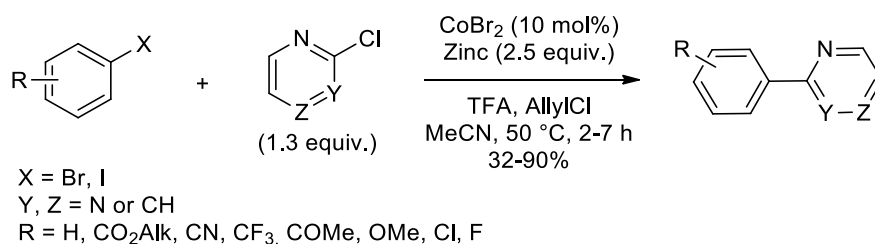


Schéma 90. Synthèse d'aryle de diazine par catalyse au cobalt

Knochel a ensuite généralisé le couplage au cobalt d'un arylzincique avec un chlorure ou bromure d'(hétéro)aryle possédant un groupement chélatant en ortho, tel qu'une cétone ou un atome d'azote.²²⁸

La synthèse de biaryles à partir d'arylzinciques est également possible sans utiliser un métal de transition comme catalyseur.²²⁹ En effet, Shirakawa a montré que la réaction peut se faire par simple transfert d'électrons de l'arylzincique vers l'halogénure d'aryle pour donner le radical anion $[\text{Ar-X}]^-$, qui réagit avec l'arylzincique et donne le biaryle après un dernier transfert d'électrons depuis l'halogénure d'aryle. Une large gamme de substituants portés par le bromure ou l'iodure d'aryle est tolérée, de bons

²²³ C. Dai, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2719-2724.

²²⁴ J. E. Milne, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13028-13032.

²²⁵ (a) J. Liu, Y. Deng, H. Wang, H. Zhang, G. Yu, B. Wu, H. Zhang, Q. Li, T. B. Marder, Z. Yang, A. Lei, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2661-2664. (b) M. R. Luzung, J. S. Patel, J. Yin, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8330-8332. (c) M. Y. Jin, N. Yoshikai, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1972-1978.

²²⁶ S. Thapa, A. Kafle, S. K. Gurung, A. Montoya, P. Riedel, R. Giri, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 8236-8240.

²²⁷ J. M. Bégouin, C. Gosmini, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3221-3224.

²²⁸ D. Haas, J. M. Hammann, F. H. Lutter, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 1-5.

²²⁹ E. Shirakawa, F. Tamakuni, E. Kusano, N. Uchiyama, W. Konagaya, R. Watanabe, T. Hayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 521-525.

rendements sont obtenus même avec des hétéroaryles ou des aryles polycycliques (Schéma 91). Cependant, c'est un iodure d'arylzincique qui est utilisé.

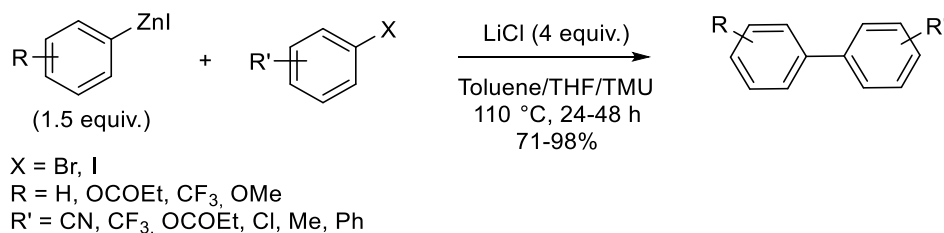


Schéma 91. Synthèse de biaryles à partir d'arylzinciques sans catalyseur

Les aryles triflates peuvent être efficacement utilisés en remplacement des halogénures d'aryle,²³⁰ tout comme les nonaflates d'aryle²³¹ et les fluorosulfonates d'aryle²³².

La synthèse de biaryles à partir d'arylzinciques obtenus par voie électrochimique est également possible au nickel.^{189e}

I-2-4. Réactions avec des arylmagnésiens (couplage de Kumada-Corriu)

Les réactions catalysées entre un arylmagnésien et un halogénure d'aryle sont connues sous le nom de couplage de Kumada-Corriu.

C'est en 1972 que Corriu a décrit le premier couplage catalysé au nickel entre un Grignard et un bromure d'aryle pour synthétiser un *para*-terphényle avec un très bon rendement (Schéma 92).²³³

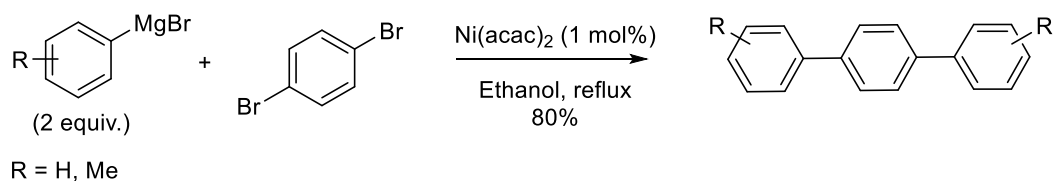


Schéma 92. Premier couplage de Corriu pour la formation de biaryles

Au même moment, Kumada a reporté le couplage d'un arylmagnésien avec divers dérivés chlorés en utilisant un complexe de nickel-phosphine.²³⁴ Le même groupe reporta quelques années plus tard la réaction entre le bromure de mésitylmagnésien et des bromures d'aryle pour former des biaryles

²³⁰ (a) A. Arcadi, B. Burini, S. Cacchi, M. Delmastro, F. Marinelli, B. Pietroni, *Synlett* **1990**, 47-48. (b) C. A. Quesnelle, O. B. FAMILONI, V. Snieckus, *Synlett* **1994**, 349-350. (c) M. Rottlander, N. Palmer, P. Knochel, *Synlett* **1996**, 573-575.

²³¹ M. Rottlander, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 203-208.

²³² G. P. Roth, C. E. Fuller, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3493-3496.

²³³ R. J. P. Corriu, J. P. Masse, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1972**, 144.

²³⁴ K. Tamao, K. Sumitani, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4374-4376.

encombrés stériquement avec de bons rendements (Schéma 93).²³⁵ Il faut noter qu'avec le chlorobenzène, le rendement en biaryle est très faible (6%). La réaction est possible avec le bromure de phénylmagnésien, qui est moins encombré, mais le rendement est moyen. Le couplage entre un bromure d'hétéroaryle et un (hétéro)arylmagnésien a été reporté par le même groupe en 1982 en utilisant le NiCl₂(dppp) comme catalyseur.²³⁶

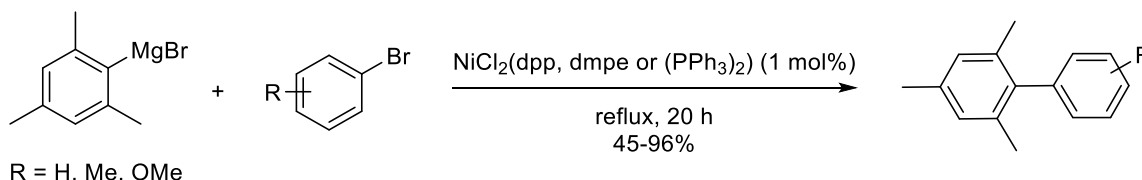


Schéma 93. Premier couplage de Kumada pour la formation de biaryles

La première réaction entre un arylmagnésien et un halogénure d'aryle catalysée au palladium a été décrite en 1976 par Ishikawa.²³⁷ Les rendements obtenus à partir d'iodures d'aryle sont légèrement supérieurs à ceux obtenus à partir de bromures d'aryle. Il faut noter que la réaction est très rapide (seulement 30 minutes), et que les rendements en biaryles sont globalement bons (Schéma 94).

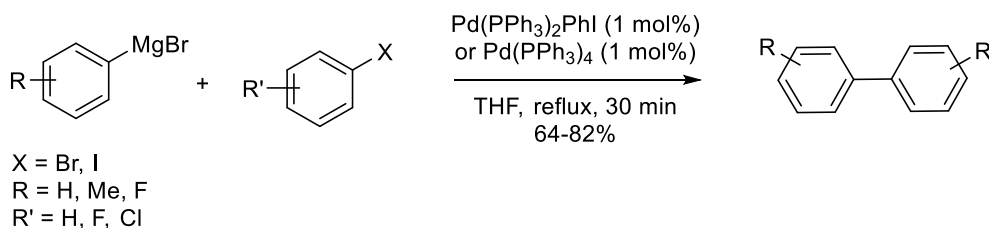


Schéma 94. Formation de biaryles catalysée au palladium à partir de réactifs de Grignard

Widdowson a ensuite décrit la synthèse de biaryles hautement fonctionnalisés et encombrés stériquement à partir de bromures ou iodures d'aryle en utilisant du palladium tétrakis. Les rendements sont bons à excellents.²³⁸

Hayashi et Ito ont décrit la synthèse dissymétrique de binaphtyls à partir de 2-bromonaphtyls et de 2-bromonaphtylmagnésiens, en utilisant le ligand chiral de ferrocenylphosphine associé au nickel.²³⁹

Par la suite, de nouvelles méthodes de synthèses ont vu le jour pour synthétiser des biaryles à partir d'arylmagnésiens, notamment avec du nickel²⁴⁰ et du palladium,^{218,240c,241} dans le but, par exemple,

²³⁵ K. Tamao, A. Minato, N. Miyake, T. Matsuda, *Chem. Lett.* **1975**, 133-136.

²³⁶ K. Tamao, S. Kodoma, I. Nakajima, M. Kumada, *Tetrahedron* **1982**, *38*, 3347-3354.

²³⁷ A. Sekiya, N. Ishikawa, *J. Organomet. Chem.* **1976**, *118*, 349-354.

²³⁸ D. A. Widdowson, Y. Z. Zhang, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 2111-2116.

²³⁹ T. Hayashi, K. Hayashizaki, T. Kiyoi, Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8153-8156.

d'effectuer la réaction sans ligand ou à partir de chlorures d'aryle. Le fer peut également être employé car il est relativement peu toxique et peu coûteux.²⁴² Le couplage peut également se faire en utilisant du manganèse²⁴³ et du chrome²⁴⁴.

De plus, le cobalt a également été utilisé pour le couplage de Kumada-Corriu. Knochel a montré en 2003 que le simple sel de chlorure de cobalt peut coupler des arylmagnésiens avec des chlorures hétéroaromatiques.²⁴⁵ De bons à excellents rendements sont obtenus, même à partir d'hétéroarylmagnésiens, mais dans certains cas la réaction est extrêmement lente (Schéma 95). Il faut noter que de la poudre de cobalt métallique peut remplacer le chlorure de cobalt avec succès. Les réactions catalysées au cobalt ont par la suite été développées à partir d'halogénures d'(hétéro)aryle et de différents systèmes catalytiques.²⁴⁶

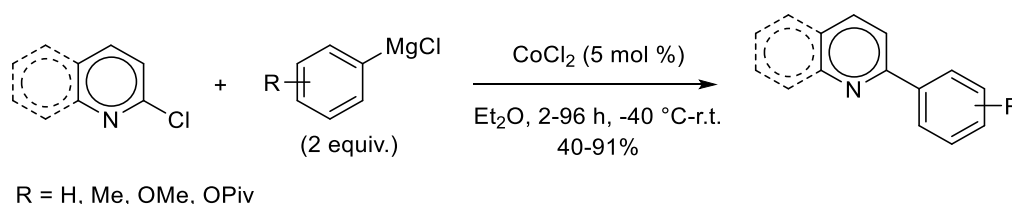


Schéma 95. Couplage catalysé au cobalt entre un chlorure d'hétérocycle et un arylmagnésien

Bien que généralement un métal de transition est nécessaire, les biaryles peuvent être synthétisés à partir d'arylmagnésiens sans catalyseur.²⁴⁷ En effet, Shirakawa a montré que la réaction pouvait se faire par simple transfert d'électrons de l'arylmagnésien vers l'halogénure d'aryle pour donner le radical anion $[Ar-X]^-$, qui perd ensuite le X^- pour réagir avec l'arylmagnésien et donner le biaryle après un dernier

²⁴⁰ (a) Y. Ikoma, F. Taya, E. I. Ozaki, S. Higuchi, Y. Naoi, K. Fujii, *Synthesis* **1990**, 147-148. (b) Y. Ikoma, K. Ando, Y. Naoi, T. Akiyama, A. Sugimori, *Synth. Commun.* **1991**, *21*, 481-487. (c) J. A. Miller, R. P. Farrell, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7275-7278. (d) V. P. W. Bögm, T. Weskamp, C. W. K. Gstöttmayr, W. A. Herrmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1602-1604. (e) S. Y. W. Lau, G. Hughes, P. D. O'Shea, I. W. Davies, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2239-2242. (f) N. Liu, Z. X. Wang, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 10031-10038.

²⁴¹ (a) N. A. Bumagin, A. F. Sokolova, I. P. Beletskaya, *Russ. Chem. Bull.* **1993**, *42*, 1926-1927. (b) N. A. Bumagin, E. V. Luzikova, *J. Organomet. Chem.* **1997**, *532*, 271-273. (c) J. Huang, S. P. Nolan, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9889-9890. (d) V. Bonnet, F. Mongin, F. Trécourt, G. Quéguiner, P. Knochel, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4429-4438. (e) R. Martin, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3844-3845

²⁴² (a) A. Fürstner, A. Leitner, M. Méndez, H. Krause, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13850-13863. (b) T. Hatakeyama, M. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9844-9845.

²⁴³ M. Rueping, W. leawsuwan, *Synlett* **2007**, 247-250.

²⁴⁴ A. K. Steib, O. M. Kuzmina, S. Fernandez, D. Flubacher, P. Knochel, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 15346-15349.

²⁴⁵ T. J. Korn, G. Cahiez, P. Knochel, *Synlett* **2003**, 1892-1894.

²⁴⁶ (a) H. Ohmiya, H. Yorimitsu, K. Oshima, *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 1240-1241. (b) Z. Xi, B. Liu, C. Lu, W. Chen, *Dalton Trans.* **2009**, 7008-7014. (c) T. Hatakeyama, S. Hashimoto, K. Ishizuka, M. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11949-11963. (d) K. Matsubara, T. Sueyasu, M. Esaki, A. Kumamoto, S. Nagao, H. Yamamoto, Y. Koga, S. Kawata, T. Matsumoto, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, 3079-3086. (e) G. Gülak, O. Stepanek, J. Malberg, B. R. Rad, M. Kotor, R. Wolf, A. J. Von Wangelin, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 776-784. (f) O. M. Kuzmina, A. K. Steib, J. T. Markiewicz, D. Flubacher, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4945-4949. (g) J. Li, X. Li, H. Sun, *J. Organomet. Chem.* **2013**, *743*, 114-122.

²⁴⁷ E. Shirakawa, Y. Hayashi, K. I. Itoh, R. Watanabe, N. Uchiyama, W. Konagaya, S. Masui, T. Hayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 218-221.

transfère d'électrons depuis l'halogénure d'aryle.²⁴⁸ D'excellents rendements sont obtenus dans la plupart des cas. Il est à noter que la réaction est aussi compatible avec des hétéroarylmagnésiens ou des aryles polycycliques (Schéma 96).

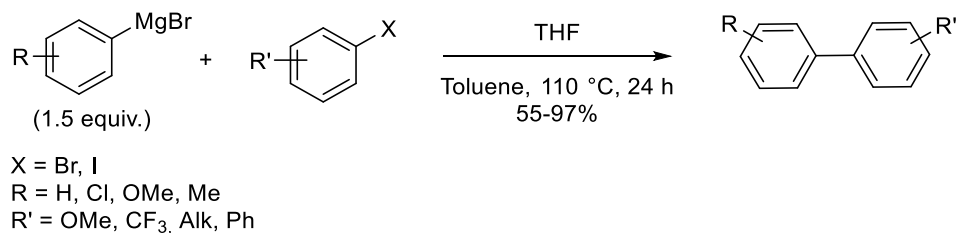


Schéma 96. Synthèse de biaryles à partir d'arylmagnésiens sans catalyseur

Outre les halogénures d'aryle, les triflates²⁴⁹ et les tosylates²⁵⁰ d'aryle peuvent être utilisés efficacement dans le couplage avec des arylmagnésiens. L'activation de la liaison C-CN d'un dérivé benzonitrile suivi du couplage avec un arylmagnésien est également possible en présence de nickel et d'un alkoxide, pour éviter que le Grignard s'additionne directement sur le nitrile et forme une imine.²⁵¹

I-2-5. Réactions avec des arylsiliciums (couplage d'Hiyama)

Le couplage entre un halogénure d'aryle et un arylsilicium est connu sous le nom de couplage d'Hiyama.

Les premières études ont été réalisées par Hiyama en 1990 et concerne le couplage entre des alkyl(aryl)difluorosilane et des iodures ou triflates d'aryle.²⁵² Les conditions réactionnelles sont différentes selon que le réactif utilisé est un iodure ou un triflate d'aryle. De bons à très bons rendements sont généralement obtenus (Schéma 97). Un ion fluorure est nécessaire dans la réaction pour attaquer le dérivé d'arylsilicium et former une espèce anionique d'aryle(fluoro)silicate pentacoordonné qui peut ainsi transmétallier avec un intermédiaire aryle-palladium. Les mêmes auteurs ont reporté par la suite la réaction à partir de bromures²⁵³ et chlorures²⁵⁴ d'aryle dans des conditions différentes.

²⁴⁸ N. Uchiyama, E. Shirakawa, T. Hayashi, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 364-366.

²⁴⁹ T. Kamikawa, T. Hayashi, *Synlett* **1997**, 163-164.

²⁵⁰ A. H. Roy, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 8704-8705.

²⁵¹ J. A. Miller, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 6991-6993.

²⁵² (a) Y. Hatanaka, T. Hiyama, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 2719-2722. (b) Y. Hatanaka, T. Hiyama, *Synlett* **1991**, 845-853.

²⁵³ Y. Hatanaka, K. I. Goda, Y. Okahara, T. Hiyama, *Tetrahedron* **1994**, 50, 8301-8316.

²⁵⁴ K. I. Gouda, E. Hagiwara, Y. Hatanaka, T. Hiyama, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 7232-7233.

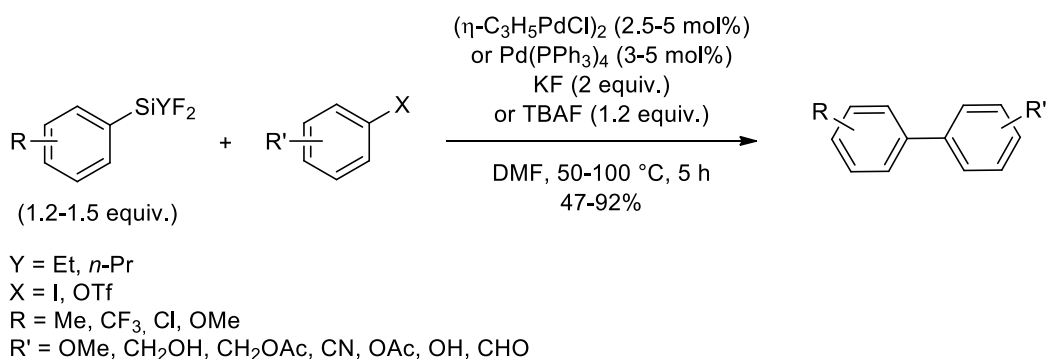


Schéma 97. Réaction entre un iodure ou triflate d'aryle avec un dérivé d'aryldifluorosilane

L'ion fluorure peut être efficacement remplacé par l'ion hydroxyle, rendant ainsi le couplage plus doux et moins couteux.²⁵⁵

Shibata a quant à lui développé la réaction à partir d'une nouvelle espèce d'arylsilicates pentacoordonnés obtenue à partir d'aryltriméthoxysilanes.²⁵⁶ Ces travaux ont été repris plus tard par De Shong.²⁵⁷ Les aryltriméthoxysilanes peuvent être couplés à un chlorure d'aryle en utilisant un ligand carbène.²⁵⁸ L'eau peut également servir de co-solvant en utilisant un catalyseur de palladium sur charbon associé à un ligand phosphine appauvri en électrons.²⁵⁹ Bien que toutes ces réactions utilisent du palladium, le cuivre peut servir de catalyseur dans la réaction entre un (hétéro)aryltriéthylsilane et un bromure ou iodure d'(hétéro)aryle.²⁶⁰

L'utilisation de silanols est également possible pour le couplage avec des iodures d'aryle.²⁶¹ Cependant, la présence d'une quantité stœchiométrique d'oxyde d'argent(I) limite la méthode. Les conditions de la réaction ont ensuite été améliorées en utilisant une quantité catalytique d'oxyde d'argent avec des silanols, silanediols et silanetriols.²⁶²

Les arylsilacyclobutanes peuvent également servir dans le couplage d'iodures d'aryle par catalyse au palladium.²⁶³ Ils sont facilement obtenus par réaction d'un arylmagnésien avec le dichlorosilacyclobutane.

²⁵⁵ E. Hagiwara, K. I. Gouda, Y. Hatanaka, T. Hiyama, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 439-442.

²⁵⁶ K. Shibata, K. Miyazawa, Y. Goto, *Chem. Commun.* **1997**, 1309-1310.

²⁵⁷ M. E. Mowery, P. De Shong, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1684-1688.

²⁵⁸ H. M. Lee, S. P. Nolan, *Org. Lett.* **2000**, 2, 2053-2055.

²⁵⁹ T. Yanase, S. Mori, Y. Monguchi, H. Sajiki, *Chem. Lett.* **2011**, 40, 910-912.

²⁶⁰ S. K. Gurung, S. Thapa, B. Shrestha, R. Giri, *Synthesis* **2014**, 46, 1933-1937.

²⁶¹ K. Hirabayashi, J. Kawashima, Y. Nishihara, A. Mori, T. Hiyama, *Org. Lett.* **1999**, 1, 299-301.

²⁶² K. Hirabayashi, A. Mori, J. Kawashima, M. Suguro, Y. Nishihara, T. Hiyama, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 5342-5349.

²⁶³ (a) S. E. Denmark, Z. Wu, *Org. Lett.* **1999**, 1, 1495-1498. (b) S. E. Denmark, R. F. Sweis, *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 835-846.

Molander s'est intéressé au couplage de chlorures d'aryle avec des organotrifluorosilanes, qui ont l'avantage d'être stables à la chaleur, à l'air et à l'humidité.²⁶⁴ De bons à excellents rendements ont été obtenus à partir d'une large gamme de chlorures d'(hétéro)aryle (Schéma 98).

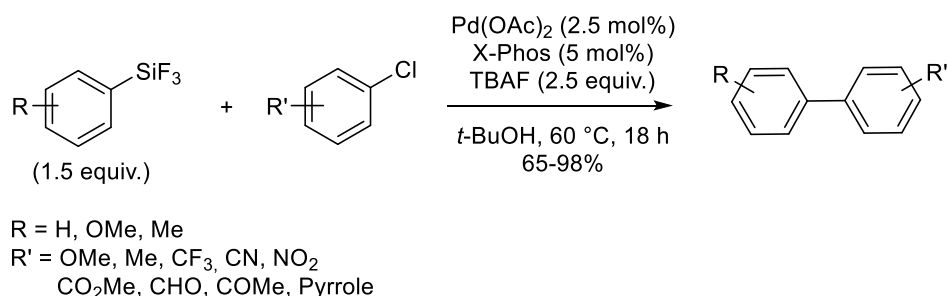


Schéma 98. Réaction entre un chlorure d'(hétéro)aryle et un aryltrifluorosilane

I-2-6. Réactions avec d'autres réactifs organométalliques

a) Avec des arylmanganèses

Cahiez a été le premier à démontrer que la réaction entre un chlorure d'arylmanganèse et un bromure ou un iodure d'aryle était efficace en présence de palladium.²⁶⁵ La réaction se fait en seulement 30 minutes. Les biaryles sont obtenus avec d'excellents rendements généralement, à partir de bromures ou d'iodures d'aryle ayant des groupements électro-attracteurs ou électro-donneurs (Schéma 99). Les triflates d'aryle peuvent être également utilisés mais ils donnent des rendements légèrement inférieurs. Les chlorures d'aryle manganèses sont synthétisés à partir des chlorures d'arylmagnésiens correspondants. L'étendue de cette réaction a été continuée quelques années plus tard.²⁶⁶

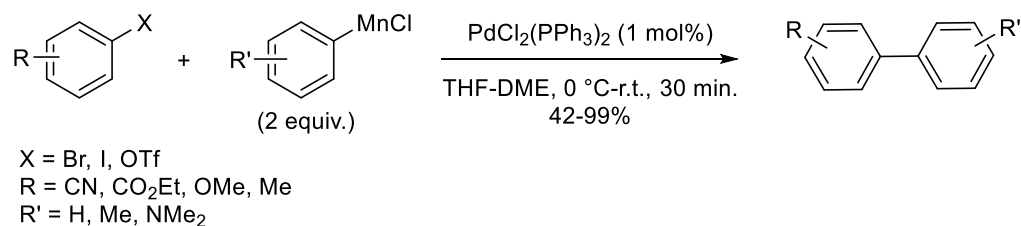


Schéma 99. Synthèse de biaryles par couplage entre un chlorure d'arylmanganèse et un halogénure d'aryle

Simultanément, Rieke a reporté le couplage entre un iodure d'aryle et un dérivé de bromure de 3-thiophénomanganèse.²⁶⁷ Ces derniers sont obtenus par insertion directe de manganèse activé dans la liaison C-Br du 3-bromothiophène. De bons à très bons rendements sont obtenus, même si peu d'exemples

²⁶⁴ G. A. Molander, L. Iannazzo, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 9182-9187.

²⁶⁵ E. Riguet, M. Alami, G. Cahiez, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 4397-4400.

²⁶⁶ E. Riguet, M. Alami, G. Cahiez, *J. Organomet. Chem.* **2001**, 624, 376-379.

²⁶⁷ R. D. Rieke, S. H. Kim, X. Wu, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6921-6927.

ont été réalisés (Schéma 100). Il faut noter que l'insertion du manganèse ne se fait, dans ces conditions, que sur l'un des deux atomes de brome présent sur le thiophène. Dans ces mêmes conditions, la réaction a été généralisée à d'autres hétéroarylmanganèses.²⁶⁸

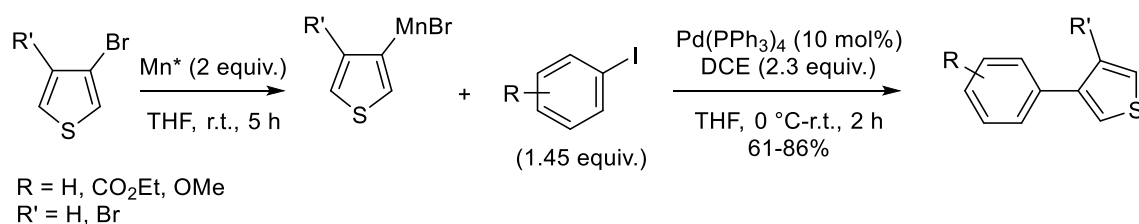


Schéma 100. Réaction entre un bromure de 3-thiophénemanganèse avec un iodure d'aryle

Schneider a ensuite développé la réaction entre un chlorure d'arylmanganèse et un bromure d'aryle par catalyse au nickel en utilisant un ligand carbène.²⁶⁹

b) Avec des arylcuivres

Outre leurs utilités dans le couplage d'Ullmann, les dérivés de cuivre peuvent être utilisés en couplage croisé avec un halogénure d'aryle par catalyse au palladium. En effet, Shimizu a montré qu'à partir d'un dérivé du 2-nitro-bromobenzène et d'un iodure de pyridine, en présence d'un excès de cuivre et d'une quantité catalytique de palladium, les 2-nitro-bromobenzènes deviennent des arylcuivres qui transmétallent avec un intermédiaire iode-palladium-pyridine.²⁷⁰ De très bons à excellents rendements sont généralement obtenus, mais la réaction reste limitée à la présence d'un groupement nitro en *ortho* du brome (Schéma 101).

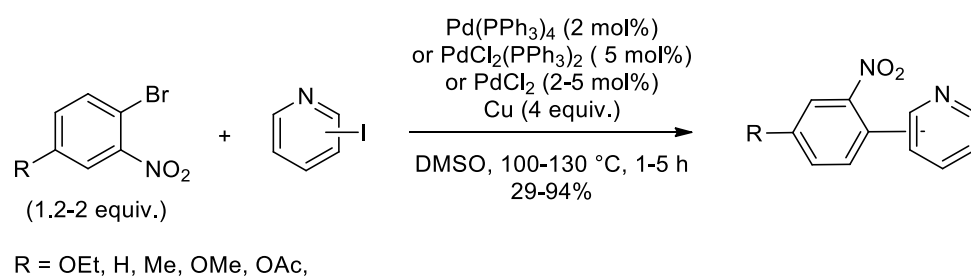


Schéma 101. Couplage entre un iodure de pyridine et un 2-nitroarylcuivre formé *in situ*

²⁶⁸ R. D. Rieke, Y. S. Suh, S. H. Kim, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5961-5964.

²⁶⁹ A. Leleu, Y. Fort, R. Schneider, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1086-1092.

²⁷⁰ N. Shimizu, T. Kitamura, K. Watanabe, T. Yamaguchi, H. Shigyo, T. Ohta, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3421-3424.

Lipshutz a de son côté obtenu des biaryles dissymétriques par oxydation de biarylcuprates, sans catalyseur.²⁷¹ Ces biarylcuprates sont obtenus par réaction d'un aryllithien avec un arylcuprate, préalablement obtenu à partir de CuCN et de l'aryllithien correspondant (Schéma 102). De bons à excellents rendements sont obtenus, même avec des hétéroaryllithiens ou des lithiens polycycliques. Cependant, la présence de groupements fonctionnels sensibles n'est pas possible avec cette méthode en raison de la forte réactivité du lithien.

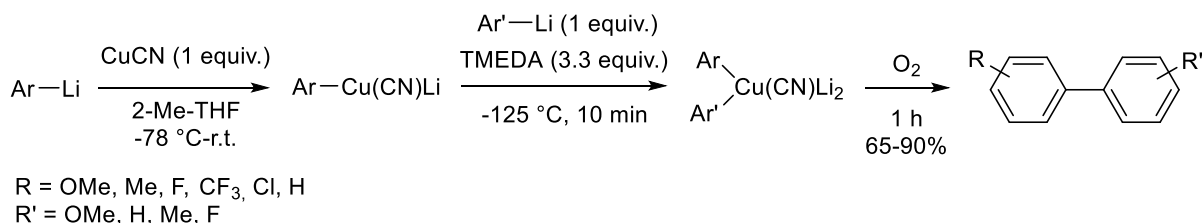


Schéma 102. Synthèse de biaryles par oxydation de biarylcuprates

Knochel a quant à lui couplé des iodures d'aryle avec des arylcuivres en présence d'un catalyseur de fer.²⁷² Les arylcuivres sont obtenus par fonctionnalisation d'arylmagnésiens. De bons à excellents rendements sont obtenus à partir d'iodures d'aryle appauvris en électrons (Schéma 103). Cette réaction a par la suite été étendue à des couplages avec des fluorures, bromures ou tosylates d'aryle par catalyse au cobalt, mais la présence d'un groupement électro-attracteur sur ceux-ci est toujours nécessaire.²⁷³

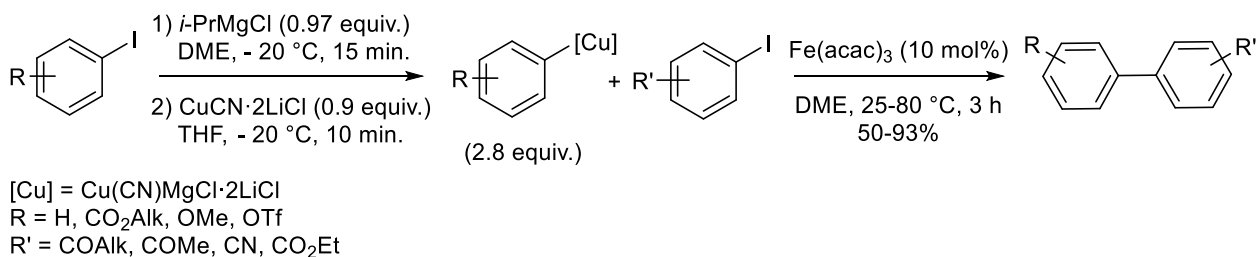


Schéma 103. Réaction entre un iodure d'aryle et un arylcuivre par catalyse au fer

c) Avec des arylbismuths

En raison de leur faible réactivité, les arylbismuths n'ont pas beaucoup été étudiés. Barton a été le premier à décrire l'homocouplage d'arylbismuths en 1988.²⁷⁴ Une quantité stœchiométrique de palladium est nécessaire à partir de tri-arylbismuths, alors que cette quantité est catalytique à partir de (di)chlorures

²⁷¹ B. H. Lipshutz, K. Siegmann, E. Garcia, F. Kayser, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9276-9282.

²⁷² I. Sapountzis, W. Lin, C. K. Kofink, C. Despotopoulou, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1654-1657.

²⁷³ (a) T. J. Korn, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2947-2951. (b) T. J. Korn, M. A. Shade, S. Wirth, P. Knochel, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 725-728.

²⁷⁴ D. H. R. Barton, N. Ozbalik, M. Ramesh, *Tetrahedron* **1988**, *29*, 5661-5668.

de mono- ou bi-arylbiuths. De bons à excellents rendements en biaryles symétriques sont ainsi obtenus dans des conditions douces.

Tanaka a été le premier à reporter le couplage croisé catalysé au palladium entre des triflates d'aryle et un dialcoxyde de phénylbismuth possédant un motif pyridine chélatant.²⁷⁵ Des rendements très bons à excellents sont obtenus à partir de triflates d'aryle appauvris en électrons (Schéma 104). Il faut noter que la réaction ne se fait pas à partir de substituants électro-donneurs présents sur le triflate d'aryle. Le même groupe a ensuite publié le couplage entre des triarylbiuths, plus facilement synthétisés mais moins réactifs, avec des bromures, iodures ou triflates d'aryle.²⁷⁶ Une large gamme de biaryles a ainsi été obtenue.

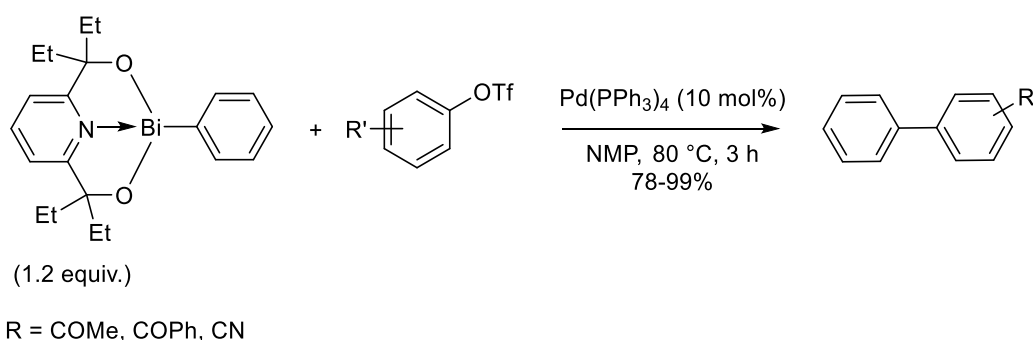


Schéma 104. Couplage entre des triflates d'aryle et un dialcoxyde de phénylbismuth

d) Avec des arylindiums

La synthèse de biaryles à partir de dérivés d'indium a été étudiée récemment. Sarandeses a été le premier à décrire en 1999 le couplage entre un iodure ou un triflate d'aryle avec le triphénylindium.²⁷⁷ D'excellents rendements sont obtenus à partir d'arènes enrichis ou appauvris en électrons (Schéma 105). Le même groupe a développé cette réaction quelques années plus tard à partir de différents triarylindiums *ortho* et *meta* substitués. De très bons rendements sont obtenus, même avec des bromures d'hétérocycles.²⁷⁸

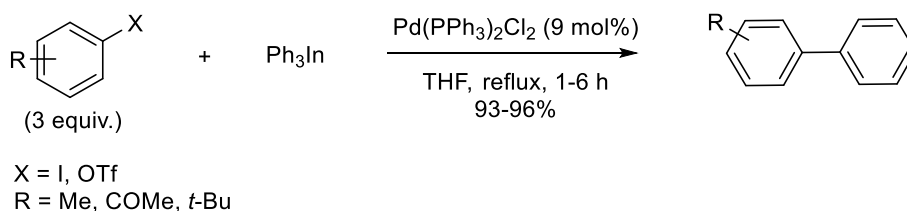


Schéma 105. Synthèse de biaryles à partir de triphénylindium

²⁷⁵ M. L. N. Rao, S. Shimada, M. Tanaka, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1271-1273.

²⁷⁶ M. L. N. Rao, O. Yamazaki, S. Shimada, T. Tanaka, Y. Suzuki, M. Tanaka, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4103-4105.

²⁷⁷ I. Pérez, J. P. Sestelo, L. A. Sarandeses, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1267-1269.

²⁷⁸ M. A. Pena, J. P. Sestelo, L. A. Sarandeses, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1271-1275.

Oshima a lui utilisé des chlorures de biarylindiums pour obtenir des biaryles à partir de bromures ou d'iodures d'aryle, par catalyse au palladium, en utilisant de l'eau comme co-solvant.²⁷⁹ Les rendements varient énormément selon les substituants.

La synthèse d'arylindiums est possible à partir d'un iodure d'aryle et du métal indium en présence de chlorure de lithium. L'arylindium ainsi obtenu peut réagir avec des iodures d'aryle en présence de palladium et former des biaryles avec de bons rendements.²⁸⁰

Yoshikai a montré que des arylindiums, obtenus à partir de bromures d'aryle par catalyse au cobalt, peuvent réagir avec un iodure d'aryle par catalyse au palladium.²⁸¹ De très bons à excellents rendements sont obtenus par cette méthode, et une grande variété de substituants et d'hétéroaryles est tolérée (Schéma 106).

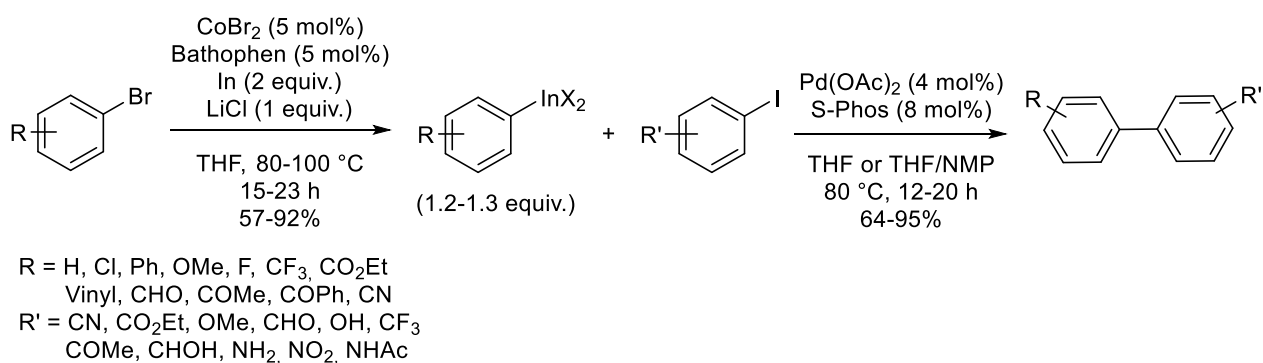


Schéma 106. Synthèse de biaryles à partir d'arylindonium obtenus par catalyse au cobalt

e) Avec des aryllithiens

Ce n'est que très récemment que les aryllithiens ont été employés dans un couplage avec un halogénure d'aryle. En effet, leur réactivité élevée, ainsi que leur faible sélectivité, ont limité leur utilisation. Feringa a montré en 2013 que des (hétéro)aryllithiens réagissent avec des bromures d'aryle par catalyse au palladium.²⁸² La réaction est très rapide et d'excellents rendements sont obtenus à partir de bromures d'aryle enrichis ou appauvris en électrons (Schéma 107). Les hétéroaryllithiens sont tolérés, mais dans le cas du 2-thienyllithien il est nécessaire d'ajouter du TMEDA pour activer ce dernier. Cette réaction a par la suite été développée pour effectuer le couplage catalysé au palladium à partir de chlorures²⁸³ ou triflates²⁸⁴ d'aryle et aussi à partir d'aryllithiens encombrés²⁸⁵.

²⁷⁹ K. Takami, H. Yorimitsu, H. Shinokubo, S. Maturaba, K. Oshima, *Org. Lett.* **2001**, 3, 1997-1999.

²⁸⁰ V. Papoian, T. Minehan, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 7376-7379.

²⁸¹ L. Adak, N. Yoshikai, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 7563-7568.

²⁸² M. Giannerini, M. Fañanás-Mastral, B. L. Feringa, *Nat. Chem.* **2013**, 5, 667-672.

²⁸³ V. Hornillos, M. Giannerini, C. Vila, M. Fañanás-Mastral, B. L. Feringa, *Org. Lett.* **2013**, 15, 5114-5117.

²⁸⁴ C. Vila, V. Hornillos, M. Giannerini, M. Fañanás-Mastral, B. L. Feringa, *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 13078-13083.

²⁸⁵ M. Giannerini, V. Hornillos, C. Vila, M. Fañanás-Mastral, B. L. Feringa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 13329-13333.

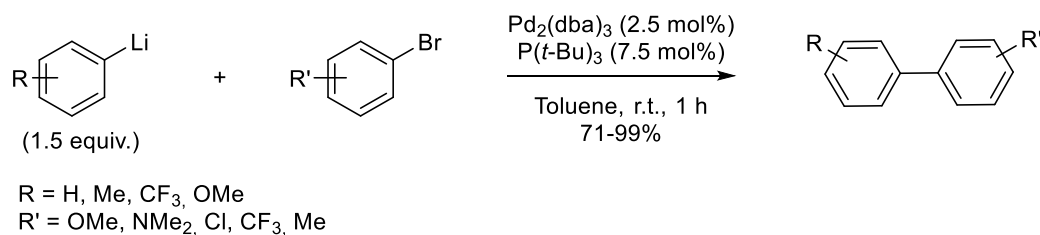


Schéma 107. Synthèse de biaryles à partir d'aryllithiens et de bromures d'aryle par catalyse au palladium

Des réactions sont également possibles à partir d'arylgermaniums,²⁸⁶ d'arylplombs,²⁷⁴ d'arylantimoines,²⁷⁴ d'arylmercures²⁸⁷ et d'arylzirconiums²⁸⁸, mais très peu d'exemples sont mentionnés dans la littérature.

Les réactifs organométalliques peuvent réagir entre eux mais l'utilité de cette méthode est limitée et seuls des biaryles symétriques sont obtenus.

Cependant, toutes ces réactions employant des réactifs arylmétalliques ont le désavantage d'utiliser une quantité stœchiométrique du réactif organométallique, qui coûte cher ou qui doit être obtenu en prenant des précautions, souvent à partir de précurseurs sensibles.

I-3. Synthèse de biaryles par C-H activation

Les chercheurs ont souhaité synthétiser des biaryles par des méthodes plus vertes et se sont donc intéressés à la C-H activation régiosélective d'arènes.

I-3-1. Réactions entre deux arènes

a) Homocouplage

Le premier homocouplage d'aryle a été décrit par Van Helden et Verberg en 1965 (Schéma 108).²⁸⁹ Cependant, la réaction n'est pas sélective et de nombreux isomères sont obtenus. De plus, les rendements sont moyens car le palladium métallique précipite au cours de la réaction.

²⁸⁶ (a) M. Kosugi, T. Tanji, Y. Tanaka, A. Yoshida, K. Fugami, M. Kameyama, T. Migita, *J. Organomet. Chem.* **1996**, *508*, 255-257. (b) T. Nakamura, H. Kinoshita, H. Shinokubo, K. Oshima, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3165-3167.

²⁸⁷ A. V. Tsvetkov, G. V. Latyshev, N. V. Lukashev, I. P. Beletskaya, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3987-3990.

²⁸⁸ M. Frid, D. Pérez, A. J. Peat, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9469-9470.

²⁸⁹ R. Van Helden, G. Verberg, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1965**, *84*, 1263-1273.

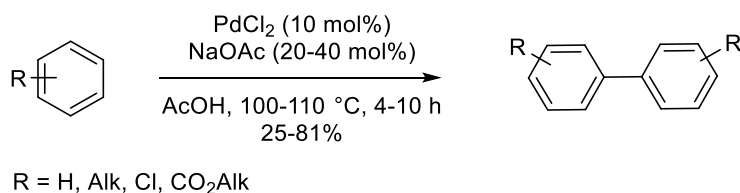


Schéma 108. Premier homocouplage d'aryle par catalyse au palladium

Quelques années plus tard, Iataaki a effectué l'homocouplage d'arènes sous pression d'oxygène, catalysé par de l'acétate de palladium.²⁹⁰ L'oxygène pur peut être utilisé, mais par mesure de précautions un mélange d'oxygène et d'azote a été employé. Les biaryles sont obtenus avec des rendements moyens, qui diminuent si des substituants en *meta* ou *ortho* sont présents (Schéma 109). Les arènes halogénés donnent de très faibles rendements car ils précipitent le palladium. De plus, subsistent également des problèmes de sélectivité et les groupements amino, cyano et acides ne sont pas tolérés.

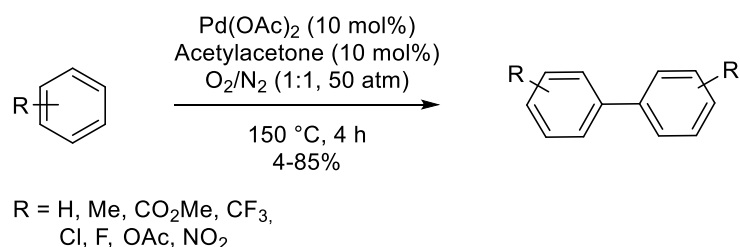


Schéma 109. Homocouplage d'arènes sous pression d'oxygène

Itahara a développé l'homocouplage d'hétérocycles, en particulier de thiophènes et de furanes mono- ou di-substitués, par catalyse au palladium acétate.²⁹¹ La réaction est généralement sélective, mais les rendements sont faibles à moyens. L'homocouplage de thiophènes a par la suite été davantage exploré. Mori a notamment rendu cette réaction chimio- et régiosélective pour synthétiser des oligothiophènes, motifs utilisés dans des matériaux.²⁹² Les hétérocycles azotés²⁹³ ou des substrats biaryles contenant un atome d'azote pour chélater le catalyseur²⁹⁴ peuvent aussi être couplés.

L'homocouplage d'arènes peut s'effectuer sans catalyseur métallique. En effet, le permanganate de méthyltributylammonium peut oxyder des méthoxyphénols entre eux, mais les rendements sont moyens.²⁹⁵ Cependant, un composé d'iode hypervalent est efficace pour l'homocouplage d'aryles et de

²⁹⁰ H. Iataaki, H. Yoshimoto, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 76-79.

²⁹¹ T. Itahara, M. Hasimoto, H. Yumisashi, *Synthesis* **1984**, 255-256.

²⁹² (a) K. Masui, H. Ikegami, A. Mori, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5074-5075. (b) M. Takahashi, K. Masui, H. Sekiguchi, N. Kobayashi, A. Mori, M. Funahashi, N. Tamaoki, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10930-10933.

²⁹³ H. Sonnenschein, H. Kosslick, F. Tittelbach, *Synthesis* **1998**, 1596-1598.

²⁹⁴ (a) K. L. Hull, E. L. Lanni, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14047-14049. (b) S. Oi, H. Sato, S. Sugawara, Y. Inoue, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1823-1826. (c) X. Chen, G. Dobereiner, X. S. Hao, R. Giri, N. Mangel, J. Q. Yu, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3085-3089. (d) L. Liu, P. J. Carroll, M. C. Kozlowski, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 508-511.

²⁹⁵ F. A. Marques, F. Simonelli, A. R. M. Oliveira, G. L. Gohr, P. C. Leal, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 943-946.

naphyles, où le trifluorure de bore est utilisé comme activateur de ce composé.²⁹⁶ De très bons à excellents rendements en biaryles et en binaphyles sont obtenus, et la présence d'un groupement directeur en *ortho* n'est pas obligatoire (Schéma 110).

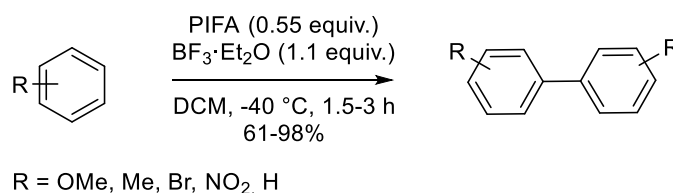


Schéma 110. Homocouplage en utilisant un iode hypervalent

L'homocouplage intermoléculaire déshydrogénant d'arènes est l'une des méthodes de préparation de 1,1'-binaphyles substitués symétriques, qui sont notamment des précurseurs de ligands utilisés en catalyse dissymétrique.²⁹⁷

b) Couplage intramoléculaire

Le premier exemple de couplage intramoléculaire a été décrit par Itatani en 1974.²⁹⁸ Des éthers de biaryles donnent, en présence de palladium, des dibenzofuranes avec de bons rendements (Schéma 111). Les substituants en *ortho* de l'atome d'oxygène ne sont pas tolérés, mais de très bons rendements sont généralement obtenus dans les autres cas en adaptant le solvant. Les produits d'homocouplage sont obtenus avec des rendements plus faibles.

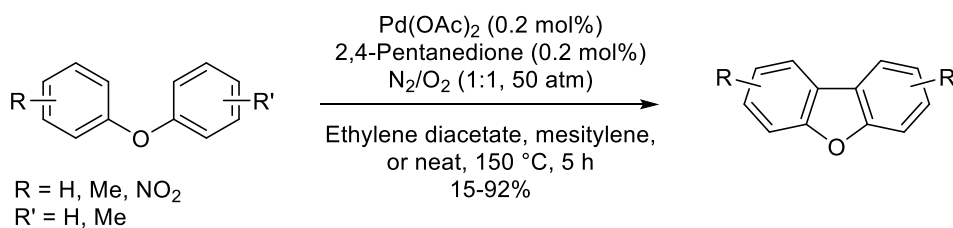


Schéma 111. Synthèse de dibenzofuranes à partir d'éthers de biaryles en présence de palladium

Outre les biaryléthers, le palladium acétate peut être aussi utilisé pour cycliser des biaryles amines, des biaryles cétones ou encore des biaryles acétanilides avec de très bons rendements.²⁹⁹

²⁹⁶ H. Tohma, H. Morioka, S. Takizawa, M. Arisawa, Y. Kita, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 345-352.

²⁹⁷ (a) S. W. Hon, C. H. Li, J. H. Kuo, N. B. Barhate, Y. H. Liu, Y. Wang, C. T. Chen, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 869-872. (b) H. Egami, T. Katsuki, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6082-6083.

²⁹⁸ A. shiotani, H. Itatani, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1974**, *13*, 471-472.

²⁹⁹ (a) B. Akermark, L. Ebersson, E. Jonsson, E. Pettersson, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1365-1367. (b) H. J. Knölker, N. O' Sullivan, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1695-1698. (c) B. Liégault, D. Lee, M. P. Huestis, D. R. Stuart, K. Fagnou, *J. Org.*

Ohno et Fujii ont décrit la synthèse séquentielle de carbazoles.³⁰⁰ La première étape est le couplage intermoléculaire catalysé au palladium entre un triflate d'aryle et une aniline pour donner un biaryle amine, suivie par une oxydation intramoléculaire. De meilleurs rendements sont obtenus à partir d'anilines appauvries en électrons, alors que le groupement présent sur le triflate d'aryle n'a que peu d'influence sur la réaction (Schéma 112). Cette réaction a par la suite été étendue à d'autres anilines et triflates d'aryle.³⁰¹

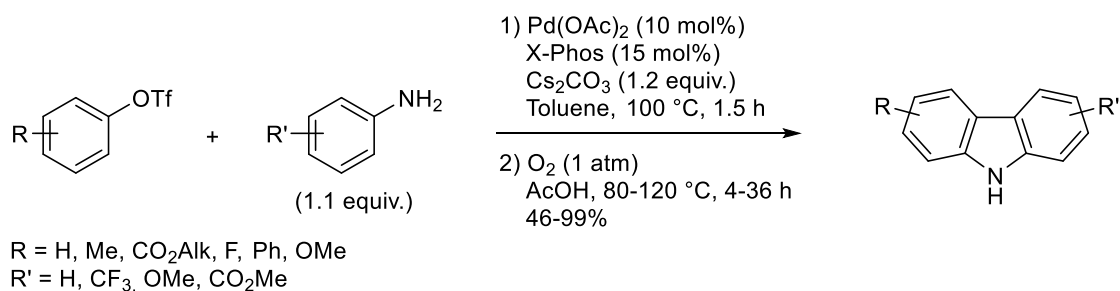


Schéma 112. Synthèse séquentielle de carbazoles catalysée au palladium

Les réactions de cyclisations intramoléculaires peuvent s'opérer sans métaux de transition, en utilisant un composé d'iode hypervalent.³⁰² Cette réaction radicalaire a été décrite par Kita, et de très bons à excellents rendements en biaryles sont obtenus (Schéma 113). Le trifluorure de bore est utilisé comme activateur de l'iode hypervalent. Cette méthode a été par la suite étendue aux biaryles liés par un pont contenant un atome de soufre, de silicium ou d'oxygène.³⁰³

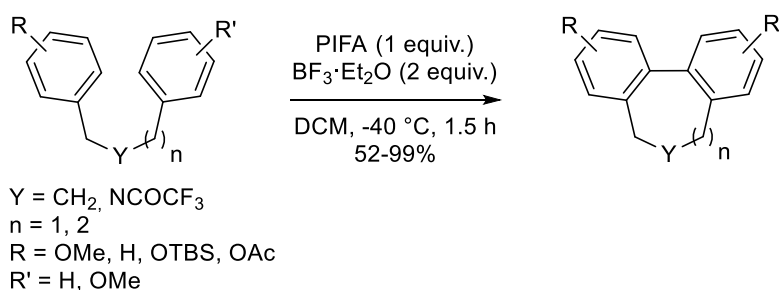


Schéma 113. Cyclisation intramoléculaire en utilisant un iode hypervalent

c) Couplage intermoléculaire

L'arylation intermoléculaire cross-déshydrogénative entre deux (hétéro)arènes différents représente un vrai défi vis-à-vis de la sélectivité.

Chem. **2008**, *73*, 5022-5028. (d) L. Ackermann, R. Jeyachandran, H. K. Potukuchi, P. Novák, L. Büttner, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2056-2059.

³⁰⁰ T. Watanabe, S. Ueda, S. Inuki, S. Oishi, N. Fujii, H. Ohno, *Chem. Commun.* **2007**, 4516-4518.

³⁰¹ T. Watanabe, S. Oishi, N. Fujii, H. Ohno, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4720-4726.

³⁰² Y. Kita, M. Gyoten, M. Ohtsubo, H. Tohma, T. Takeda, *Chem. Commun.* **1996**, 1481-1482.

³⁰³ T. Takeda, M. Arisawa, M. Gyoten, R. Hamada, H. Tohma, Y. Kita, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7698-7706.

Lu s'est intéressé au couplage entre le benzène ou le naphthalène avec des arènes substitués.³⁰⁴ Il a notamment montré que cette réaction peut être sélective en fonction de la concentration en arènes et de la quantité d'acide trifluoroacétique utilisée. Cependant, les rendements en biaryles sont faibles.

Les travaux de Fagnou ont permis de faire avancer cet hétérocouplage, en montrant que l'arylation d'indoles par des arènes non activés était possible par catalyse au palladium, en utilisant de l'acétate de cuivre comme oxydant en quantité stœchiométrique.³⁰⁵ La réaction est régiosélective et mène principalement à l'arylation en C3 de l'indole avec de bons rendements, mais pour cela un très large excès d'arène est nécessaire (Schéma 114). De meilleurs rendements sont obtenus à partir d'un indole enrichi en électrons. Il faut noter que l'homocouplage de l'arène n'est pas détecté. L'arylation en position C2 de l'indole est possible en remplaçant l'acétate de cuivre par de l'acétate d'argent.³⁰⁶

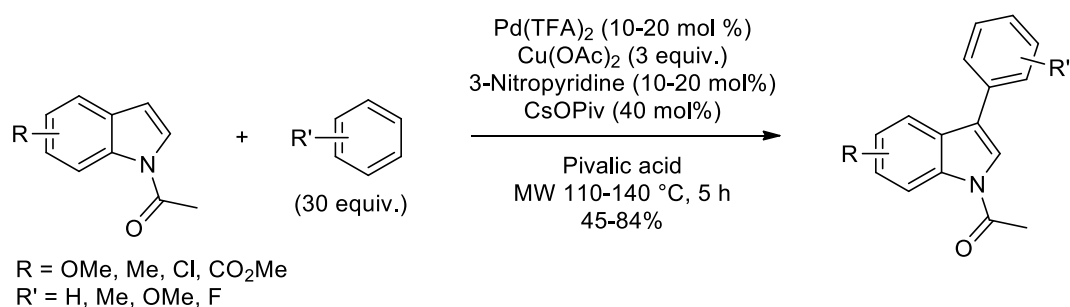


Schéma 114. Arylation cross-déshydrogénative d'indole par catalyse au palladium

DeBoef a quant à lui reporté au même moment l'arylation de benzofuranes et d'indoles en utilisant de l'oxygène comme oxydant et l'acide hétéropolymolybdovanadique (H₄PMo₁₁VO₄₀) pour avoir une excellente régiosélectivité.³⁰⁷

Par la suite, les conditions réactionnelles ont évoluées et de nombreux arènes possédant un groupement directeur pour avoir une bonne sélectivité ont été arylés en présence de palladium, comme les benzoquinolines,³⁰⁸ les ferrocènes,³⁰⁹ les acétanilides,³¹⁰ les anilines,³¹¹ les pyridines *N*-oxydes,³¹² les xanthines,³¹³ les *O*-phénylcarbammates,³¹⁴ les phénylacétamides³¹⁵ ou encore les alkoxybenzènes³¹⁶.

³⁰⁴ (a) R. Li, L. Jiang, W. Lu, *Organometallics* **2006**, *25*, 5973-5975. (b) Y. Rong, R. Li, W. Lu, *Organometallics* **2007**, *26*, 4376-4378.

³⁰⁵ D. R. Stuart, K. Fagnou, *Science* **2007**, *316*, 1172-1175.

³⁰⁶ D. R. Stuart, E. Villemure, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12072-12073.

³⁰⁷ T. A. Dwight, N. R. Rue, D. Charyk, R. Josselyn, B. DeBoef, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3137-3139.

³⁰⁸ (a) K. L. Hull, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11904-11905. (b) K. L. Hull, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9651-9653.

³⁰⁹ J. B. Xia, S. L. You, *Organometallics* **2007**, *26*, 4869-4871.

³¹⁰ B. J. Li, S. L. Tian, Z. Fang, Z. J. Shi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1115-1118.

³¹¹ G. Brasche, J. Garcíá-Fortanet, Stephen L. Buchwald, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2207-2210.

³¹² S. H. Cho, S. J. Hwang, S. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9254-9256.

³¹³ P. Xi, F. Yang, S. Qin, D. Zhao, J. Lan, G. Gao, C. Hu, J. You, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1822-1824.

³¹⁴ X. Zhao, C. S. Yeung, V. M. Dong, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5837-5844.

Après avoir décrit l'utilisation d'un composé d'iode hypervalent pour l'homocouplage d'arènes et la cyclisation intramoléculaire d'arènes, Kita a utilisé cet iode hypervalent pour l'hétérocouplage d'un arène avec un naphthalène, sans ajout de catalyseur.³¹⁷ De très bons rendements sont obtenus, mais l'arène doit avoir au moins trois substituants (Schéma 115). Il est à noter que seulement un léger excès d'arène est nécessaire alors qu'il en faut généralement quelques dizaines d'équivalents. D'autres iodes hypervalents peuvent aussi servir d'oxydant.³¹⁸

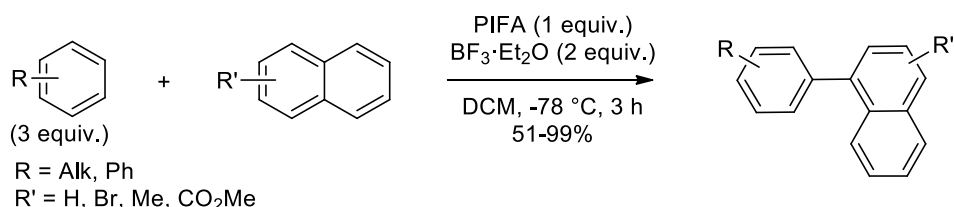


Schéma 115. Hétérocouplage en utilisant un iode hypervalent

Des 1,1'-binaphtyls dissymétriques peuvent être obtenus en couplant deux dérivés de 2-naphtols différents grâce au cuivre³¹⁹ ou au fer³²⁰.

I-3-2. Réactions entre un halogénure d'aryle et un arène

Les premiers exemples d'arylation directe intramoléculaire avec des halogénures d'aryle ont été reportés par Ames en 1982.³²¹ En étudiant un couplage de Heck au palladium, les produits de cyclisation intramoléculaire ont été obtenus (Schéma 116). Par la suite, ce même groupe a montré que la présence d'un alcène n'était pas nécessaire pour réaliser la réaction, et divers hétérocycles ont été synthétisés par arylation directe de bromures ou d'iodures de dérivés de biaryles.³²²

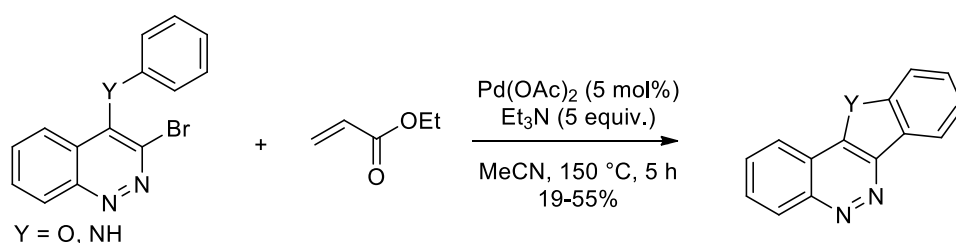


Schéma 116. Première arylation directe intramoléculaire catalysée au palladium

³¹⁵ C. S. Yeung, X. Zhao, N. Borduas, V. M. Dong, *Chem. Sci.* **2010**, *1*, 331-336.

³¹⁶ T. E. Storr, F. Namata, M. F. Greaney, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 13275-13277.

³¹⁷ T. Dohi, M. Ito, K. Morimoto, M. Iwata, Y. Kita, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1301-1304.

³¹⁸ Y. Kita, K. Morimoto, M. Ito, C. Ogawa, A. Goto, T. Dohi, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1668-1669.

³¹⁹ A. Grandbois, M. E. Mayer, M. Bédard, S. K. Collins, T. Michel, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 9655-9659.

³²⁰ H. Egami, K. Matsumoto, T. Oguma, T. Kunisu, T. Katsuki, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13633-13635.

³²¹ D. E. Ames, D. Bull, *Tetrahedron* **1982**, *38*, 383-387.

³²² (a) D. E. Ames, A. Opalko, *Synthesis* **1983**, 234-235. (b) D. E. Ames, A. Opalko, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *40*, 1919-1925.

Au même moment, Tajima a reporté l'arylation directe intermoléculaire catalysée au palladium d'isoxazoles avec des iodures d'aryle, mais les rendements sont faibles (Schéma 117).³²³

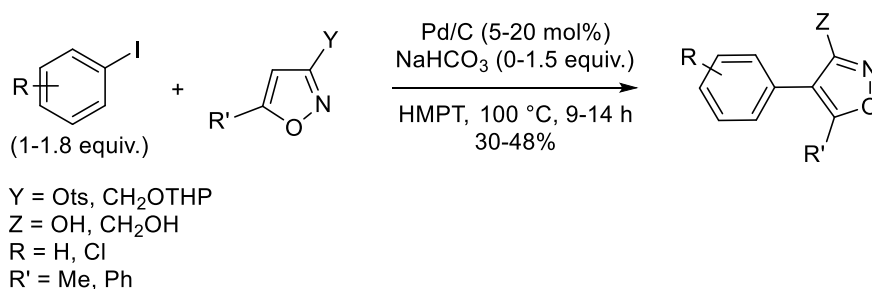


Schéma 117. Première arylation directe intermoléculaire catalysée au palladium

Ohta a décrit l'arylation régiosélective d'indoles par des chloropyrazines en présence de palladium. En effet, en fonction du substituant présent sur l'atome d'azote de l'indole, l'arylation se fait en position C2 (N-H) ou C3 (N-Ts) de l'indole.³²⁴ Puis, le couplage de chloropyrazines a été étendu à d'autres hétérocycles aromatiques.³²⁵

Miura a quant à lui décrit l'arylation intermoléculaire régiosélective entre des 2-arylphénols ou des naphthols avec des iodures d'aryle. La fonctionnalisation de la liaison C-H en position *ortho* se fait grâce à la chélation du palladium sur l'alcool.³²⁶

Par la suite, de nombreuses méthodes pour l'arylation intermoléculaire d'arènes par des halogénures d'aryle ont été reportées au palladium.³²⁷

Avec du rhodium, Bedford a décrit l'*ortho* arylation sélective de phénols.³²⁸ Le catalyseur de Wilkinson, associé à des phosphinates, permet l'obtention de biaryles avec de très bons rendements (Schéma 118). Il est important de noter que le substituant présent en *ortho* de l'alcool influe sur le rendement et que les chlorures d'aryle donnent de moins bons résultats que les bromures d'aryle. Cependant, il est nécessaire de préparer le phosphinate correspondant à chaque substrat phénol pour éviter la formation de sous-produits.

³²³ N. Nakamura, Y. Tajima, K. Sakai, *Heterocycles* **1982**, *17*, 235-245.

³²⁴ Y. Akita, A. Inoue, K. Yamamoto, A. Ohta, *Heterocycles* **1985**, *23*, 2327-2333.

³²⁵ Y. Aoyagi, A. Inoue, I. Koizumi, R. Hashimoto, K. Tokunaga, K. Gohma, J. Komatsu, K. Sekine, A. Miyafuji, J. Kunoh, R. Honma, Y. Akita, A. Ohta, *Heterocycles* **1992**, *33*, 257-272.

³²⁶ T. Satoh, Y. Kawamura, M. Miura, M. Nomura, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 1740-17742.

³²⁷ (a) C. Gozzi, L. Lavenot, K. Ilg, V. Penalva, M. Lemaire, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8867-8870. (b) L. Lavenot, C. Gozzi, K. Ilg, I. Orlova, V. Penalva, M. Lemaire, *J. Organomet. Chem.* **1998**, *567*, 49-55. (c) B. Glover, K. A. Harvey, B. Liu, M. J. Sharp, M. F. Tymoschenko, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 301-304. (d) C. H. Park, V. Ryabova, I. V. Seregin, A. W. Sromek, V. Gevorgyan, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1159-1162. (e) B. S. Lane, D. Sames, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2897-2900. (f) L. C. Campeau, S. Rousseaux, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18020-18021. (g) O. René, K. Fagnou, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2116-2119. (h) F. Chen, Q. Q. Min, X. Zhang, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 2992-2998. (i) Q. Ding, H. Ji, D. Wang, Y. Lin, W. Yu, Y. Peng, *J. Organomet. Chem.* **2012**, *711*, 62-67.

³²⁸ R. B. Bedford, S. J. Coles, M. B. Hursthouse, M. E. Limmert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 112-114.

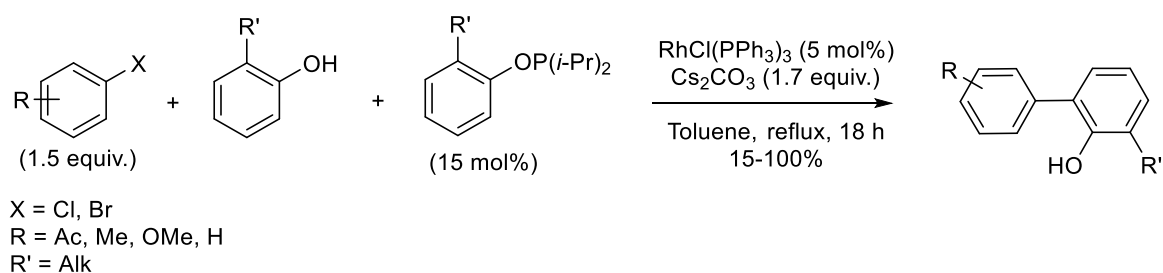


Schéma 118. Arylation directe de phénols par catalyse au rhodium

Le même groupe³²⁹ ainsi que Oi et Inoue³³⁰ ont ensuite reporté l'arylation de phénols ne possédant pas de substituants en *ortho* de l'alcool, en utilisant un autre catalyseur de rhodium, ce qui ne rend plus nécessaire la présence des phosphinates. Dans ce cas, c'est P(NMe₂)₃ qui joue le rôle de co-catalyseur.

Depuis, de nouvelles méthodes ont été développées pour l'arylation d'hétéroarènes³³¹ ou d'arènes non activés³³² via la fonctionnalisation de la liaison C-H par catalyse au rhodium.

Le premier exemple d'arylation d'arènes et de thiophènes par catalyse au ruthénium a été reporté par Kamigata en 1998.³³³ Cependant, seul le chlorure de pentafluorobenzènesulfonyl a été utilisé et la température de réaction est très élevée. La réaction avec le thiophène est très rapide (15 minutes), mais les rendements sont faibles, tandis qu'à partir d'arènes les rendements dépendent de la nature du substituant (Schéma 119).

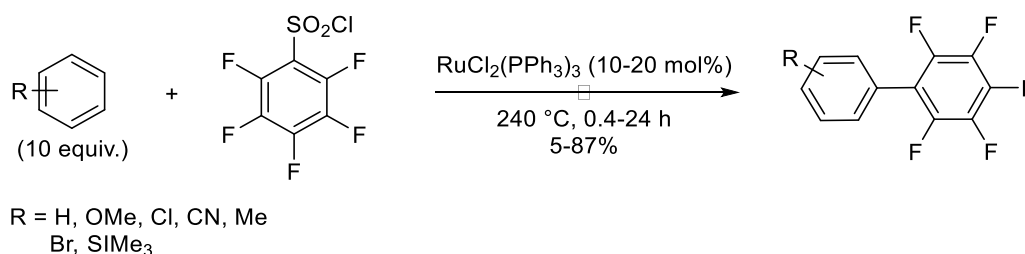


Schéma 119. Arylation d'arènes et de thiophènes par un chlorure de sulfonyl par catalyse au ruthénium

Ainsi, Oi et Inoue ont été les premiers à décrire l'arylation de 2-arylpnydnes par des bromures d'aryle en utilisant un complexe de ruthénium comme catalyseur.³³⁴ Il faut noter que de moins bons

³²⁹ R. B. Bedford, M. E. Limmert, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8669-8682.

³³⁰ S. Oi, S. I. Watanabe, S. Fukita, Y. Inoue, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8665-8668.

³³¹ (a) J. C. Lewis, S. H. Wiedemann, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 35-38. (b) X. Wang, B. S. Lane, D. Sames, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4996-4997. (c) J. C. Lewis, J. Y. Wu, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1589-1591. (d) S. Yanagisawa, T. Sudo, R. Noyori, K. Itami, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *128*, 11748-11740. (e) S. Yanagisawa, T. Sudo, R. Noyori, K. Itami, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6073-6081. (f) A. M. Berman, J. C. Lewis, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14926-14927.

³³² S. Proch, R. Kempe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3135-3138.

³³³ N. Kamigata, M. Yoshikawa, T. Shimizu, *J. Fluor. Chem.* **1998**, *87*, 91-95.

³³⁴ S. Oi, S. Fukita, N. Hirata, N. Watanuki, S. Miyano, Y. Inoue, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2579-2581.

rendements sont obtenus à partir d'iodures, de chlorures ou de triflates d'aryle. De très bons ou excellents rendements sont généralement obtenus, même à partir de 1-bromonaphtalène, mais l'utilisation de la 2-bromopyridine diminue le rendement (Schéma 120). De plus, dans les mêmes conditions, des kétimines peuvent être utilisées comme substrats de départ.³³⁵

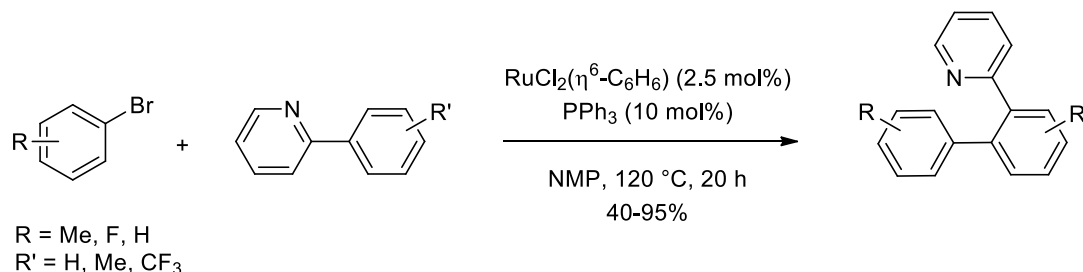


Schéma 120. Arylation de 2-arylpyridines par des bromures d'aryle en présence de ruthénium

Puis, de nombreuses méthodologies, basées sur la catalyse au ruthénium, ont été développées pour l'arylation d'hétéroarènes.³³⁶ Il n'y a pas, à ce jour, de méthodes pour aryle des arènes non activés par catalyse au ruthénium.

Bien que l'arylation directe d'(hétéro)arènes se fasse essentiellement avec du palladium, du rhodium ou encore du ruthénium, il est possible d'effectuer la réaction avec du cuivre. En effet, Miura a montré que l'ajout d'une quantité stœchiométrique d'iodure de cuivre est bénéfique à l'arylation catalysée au palladium, et que les biaryles peuvent être obtenus avec de meilleurs rendements en absence de palladium.³³⁷ Daugulis a ensuite développé cette réaction afin d'effectuer l'arylation d'hétéroarènes par des iodures d'aryle en présence d'une quantité catalytique d'iodure de cuivre,³³⁸ puis à partir de bromures d'aryle et de polyfluoroarènes.³³⁹ Il faut noter que seul l'iodure de cuivre est efficace pour ces réactions.³⁴⁰

Itami³⁴¹ et Miura³⁴² ont reporté au même moment l'arylation d'hétéroarènes par catalyse au nickel, en utilisant respectivement de l'acétate de nickel et du bromure de nickel, tandis que Yamakawa³⁴³ a lui

³³⁵ S. Oi, Y. Ogino, S. Fukita, Y. Inoue, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1783-1785.

³³⁶ (a) S. Oi, E. Aizawa, Y. Ogino, Y. Inoue, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3113-3119. (b) L. Ackermann, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3123-3125. (c) L. Ackermann, A. Althammer, R. Born, *Synlett* **2007**, 2833-2836. (d) S. Oi, R. Funayama, T. Hattori, Y. Inoue, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6051-6059. (e) L. Ackermann, A. Althammer, R. Born, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6115-6124. (f) K. Cheng, Y. Zhang, J. Zhao, C. Xie, *Synlett* **2008**, *9*, 1325-1330. (g) S. Oi, H. Sasamoto, R. Funayama, Y. Inoue, *Chem. Lett.* **2008**, *37*, 994-995. (h) L. Ackermann, R. Born, R. Vicente, *Chem. Sus. Chem.* **2009**, *2*, 546-549.

³³⁷ S. Pivsa-Art, T. Satoh, Y. Kawamura, M. Miura, M. Nomura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, *71*, 467-473.

³³⁸ H. Q. Do, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12404-12405.

³³⁹ H. Q. Do, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1128-1129.

³⁴⁰ (a) T. Yoshizumi, H. Tsurugi, T. Satoh, M. Miura, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1598-1600. (b) H. Q. Do, R. M. Khan, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15185-15192. (c) D. Zhao, W. Wang, F. Yang, J. Lan, L. Yang, G. Gao, J. You, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3296-3300.

³⁴¹ J. Canivet, J. Yamaguchi, I. Ban, K. Itami, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1733-1736.

³⁴² H. Hachiya, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1737-1740.

³⁴³ O. Kobayashi, D. Uruguchi, T. Yamakawa, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2679-2682.

couplé des bromures d'aryle sur la pyridine, le benzène et le naphthalène grâce au nickel cyclopentadiène, mais ces réactions manquent de sélectivité.

Lei a été le premier à décrire l'arylation d'arènes non activés avec des bromures ou iodures d'aryle en présence de cobalt comme catalyseur.³⁴⁴ Les rendements sont très bons à partir d'halogénures d'aryle enrichis ou appauvris en électrons. Cependant, la réaction n'a été testée que pour l'arylation du benzène et du naphthalène.

Les halogénures d'aryle peuvent être efficacement remplacés par des triflates d'aryle^{341,345} ou encore par des tosylates d'aryle³⁴⁶. Le cobalt peut, quant à lui, être utilisé pour aryle des 2-phénylpyridines avec des sulfamates.³⁴⁷ Les phénols peuvent être utilisés comme partenaires pour l'arylation d'arènes avec du ruthénium comme catalyseur.³⁴⁸ Les iodes hypervalents peuvent également réagir en présence de palladium³⁴⁹ ou de cuivre³⁵⁰.

L'arylation d'arènes peut également se faire sans utiliser des métaux de transition. Par exemple, Pal a utilisé du chlorure d'aluminium mais les rendements en biaryles sont moyens.³⁵¹ En présence d'un initiateur de radicaux, la synthèse d'hétérobiaryles peut se faire par addition radicalaire intermoléculaire, mais des biaryles sont également obtenus avec des rendements moyens.³⁵² De simples ligands azotés peuvent également servir de catalyseurs en présence de *tert*-butoxyde de sodium ou potassium,³⁵³ mais ce dernier peut aussi servir seul de promoteur.³⁵⁴ Avec des matériaux organiques (MOFs), l'arylation d'arènes non activés est chimio- et régiosélective.³⁵⁵ Les rendements sont généralement très bons ou excellents et le catalyseur peut être réutilisé.

³⁴⁴ W. Liu, H. Cao, J. Xin, L. Jin, A. Lei, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 3588-3592.

³⁴⁵ (a) J. E. Rice, Z. W. Cai, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1675-1678. (b) J. E. Rice, Z. W. Cai, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1415-1424. (c) J. E. Rice, Z. W. Cai, Z. M. He, E. J. LaVoie, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 8101-8104. (d) L. Wang, P. B. Shevlin, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 285-288. (e) Y. Kametani, T. Satoh, M. Miura, M. Nomura, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2655-2658.

³⁴⁶ (a) L. Ackermann, A. Althammer, R. Born, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2619-2622. (b) L. Ackermann, R. Vicente, A. Althammer, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2299-2302. (c) L. Ackermann, A. Althammer, S. Fenner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 201-204.

³⁴⁷ W. Song, L. Ackermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8251-8254.

³⁴⁸ L. Ackermann, M. Mulzer, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5043-5045.

³⁴⁹ (a) D. Kalyani, N. R. Deprez, L. V. Desai, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7330-7331. (b) N. R. Deprez, D. Kalyani, A. Krause, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4972-1973.

³⁵⁰ (a) R. J. Phipps, N. P. Grimster, M. J. Gaunt, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8172-8174. (b) R. J. Phipps, M. J. Gaunt, *Science* **2009**, *233*, 1593-1597.

³⁵¹ M. Pal, V. R. Batchu, I. Dager, N. K. Swamy, S. Padakanti, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2376-2379.

³⁵² A. Núñez, A. Sánchez, C. Burgos, J. Alvarez-Builla, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6217-6224.

³⁵³ (a) C. L. Sun, H. Li, D. G. Yu, M. Yu, X. Zhou, X. Y. Lu, K. Huang, S. F. Zheng, B. J. Li, Z. J. Shi, *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 1044-1049. (b) W. Liu, H. Cuo, H. Zhang, K. H. Chung, C. He, H. Wang, F. Y. Kwong, A. Lei, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 16737-16740. (c) E. Shirakawa, K. I. Itoh, T. Higashino, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15537-15539. (d) S. A. X. Liu, H. Li, C. He, Y. Mu, *Asian J. Org. Chem.* **2013**, *2*, 857-861.

³⁵⁴ S. Yanagisawa, K. Ueda, T. Taniguchi, K. Itami, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4673-4676.

³⁵⁵ H. Liu, B. Yin, Z. Gao, Y. Li, H. Jiang, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 2033-2035.

I-3-3. Réactions entre un réactif organométallique et un arène

La première arylation directe catalysée par un métal de transition avec un réactif organométallique a été décrite par Oi en 1998. Il a reporté l'arylation régiosélective de 2-arylpypyridines par des arylstannanes en présence du catalyseur de Wilkinson.³⁵⁶ De bons rendements sont obtenus à partir de 2-arylpypyridines ou de 2-naphthylpypyridines (Schéma 121). Le solvant servirait d'agent d'oxydation dans la transformation.

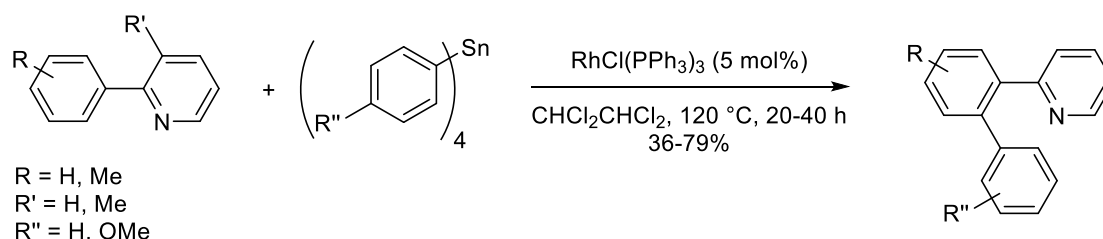


Schéma 121. Première arylation de 2-arylpypyridines par des arylstannanes en présence de rhodium

Miura a lui utilisé le tétraphénylborate comme partenaire de couplage dans la réaction catalysée au rhodium avec des biarylimines, mais le rendement en biaryle est faible à cause de la réduction de l'imine de départ.³⁵⁷ Le même groupe a reporté quelques années plus tard l'utilisation du chloroacétate d'éthyle comme accepteur d'hydrogène afin de corriger le problème.³⁵⁸

Le TEMPO peut servir à oxyder le rhodium dans l'arylation d'(hétéro)aryles fonctionnalisés par une pyridine ou une imine à partir d'acides boroniques.³⁵⁹

L'arylation directe d'arylboronates, portant un groupement directeur contenant un atome d'oxygène, a été réalisée par Kakiuchi en 2002 avec du ruthénium.³⁶⁰ De très bons rendements en biaryles sont obtenus à partir d'arylboranes possédant des groupements électro-attracteurs ou électro-donneurs (Schéma 122).

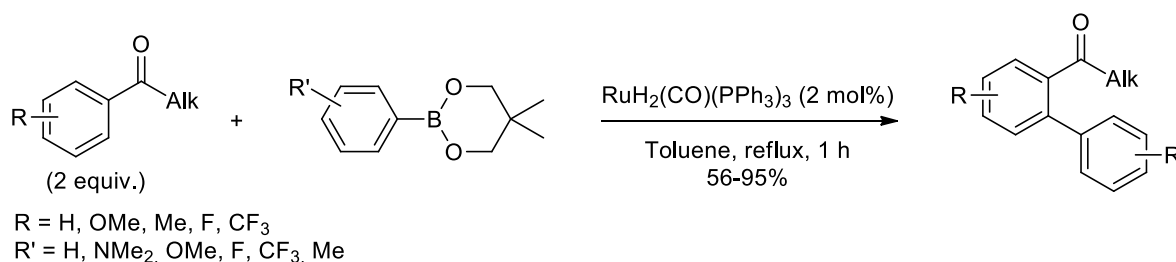


Schéma 122. Arylation directe d'aryle cétones à partir de boronates et de ruthénium

³⁵⁶ S. Oi, S. Fukita, Y. Inoue, *Chem. Commun.* **1998**, 2439-2440.

³⁵⁷ K. Ueura, T. Satoh, M. Miura, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2229-2231.

³⁵⁸ S. Miyamura, H. Tsurugi, T. Satoh, M. Miura, *J. Organomet. Chem.* **2008**, *693*, 2438-2442.

³⁵⁹ T. Vogler, A. Studer, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 129-131.

³⁶⁰ (a) F. Kakiuchi, S. Kan, K. Igi, N. Chatani, S. Murai, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1698-1699. (b) F. Kakiuchi, Y. Matsuura, S. Kan, N. Chatani, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5936-5945.

Les aryles fonctionnalisés par une pyridine peuvent être activés et couplés avec des acides boroniques en présence de ruthénium, les biaryles étant obtenus avec de très bons rendements dans ces conditions.³⁶¹

Yu a reporté l'arylation directe d'acides carboxyliques avec du phénylboronate par catalyse au palladium.³⁶² Il faut noter que les rendements sont plus faibles si le substituant de l'acide carboxylique d'aryle est en position *meta* plutôt qu'en *ortho* (Schéma 123). Par la suite, ce groupe a remplacé le phénylboronate par des aryltrifluoroborates de potassium et le sel d'argent par de l'oxygène sous pression, ce qui permet d'obtenir une large gamme de biaryles.³⁶³

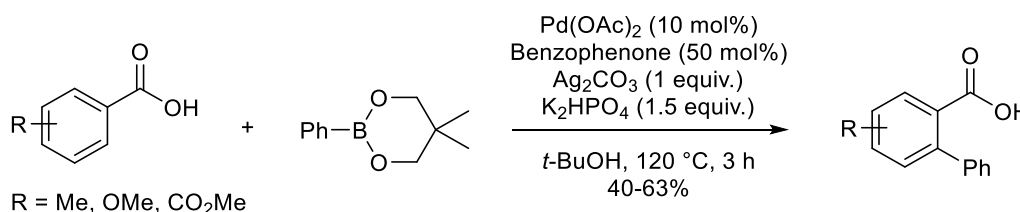


Schéma 123. Arylation d'acides carboxyliques avec du phénylboronate catalysée au palladium

Le palladium a également été utilisé dans le couplage d'autres arènes avec des arylboranes. Shi a décrit l'*ortho* arylation d'acétanilides avec une large gamme d'acides arylboroniques³⁶⁴ ou d'arylsilanes³⁶⁵. Il faut noter que ces réactions se font à l'air. Oi et Inoue se sont intéressés au couplage d'un simple arène avec un arylétain, mais les rendements sont faibles ou moyens.³⁶⁶ Cependant, toutes ces réactions nécessitent l'utilisation de quantités stœchiométriques de sels de métaux comme oxydants. Le développement de conditions aérobiques constitue ainsi une avancée majeure.³⁶⁷ De l'oxygène moléculaire peut en effet être utilisé pour coupler des hétéroaryles riches en électrons, mais aussi de simples arènes ne possédant pas de groupements directeurs. Le TEMPO peut aussi servir d'oxydant.³⁶⁸

Comparée aux métaux précédemment utilisés, l'utilisation du fer est encouragée du fait de son coût plus faible et de sa faible toxicité. Nakamura a ainsi réalisé l'arylation de 2-arylpipridines à partir d'arylzinciques à faible température en utilisant un sel de fer.³⁶⁹ Les arylzinciques sont générés *in situ* à partir d'arylmagnésiens et de chlorure de zinc. De très bons rendements sont obtenus de façon générale (Schéma 124). Cependant, les arylzinciques possédant un groupement en *ortho* ne sont pas tolérés.

³⁶¹ H. Li, W. Wei, Y. Xu, C. Zhang, X. Wan, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 1497-1499.

³⁶² R. Giri, N. Maugel, J. J. Li, D. H. Wang, S. P. Breazzano, L. B. Saunders, J. Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 3510-3511.

³⁶³ D. H. Wang, T. S. Mei, J. Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 17676-17677.

³⁶⁴ Z. Shi, B. Li, X. Wan, J. Cheng, Z. Fang, B. Cao, C. Qin, Y. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 5554-5558.

³⁶⁵ S. Yang, B. Li, X. Wan, Z. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 6066-6067.

³⁶⁶ H. Kawai, Y. Kobayashi, S. Oi, Y. Inoue, *Chem. Commun.* **2008**, 1464-1466.

³⁶⁷ S. D. Yang, C. L. Sun, Z. Fang, B. J. Li, Y. Z. Li, Z. J. Shi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 1473-1476.

³⁶⁸ S. Kirchberg, T. Vogler, A. Studer, *Synlett* **2008**, 2841-2845.

³⁶⁹ J. Norinder, A. Matsumoto, N. Yoshikai, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 5858-5859.

D'autres hétérocycles peuvent aussi être utilisés comme groupement chélatant, tels que la pyrimidine et le pyrazole. Nakamura a aussi appliqué cette méthode en utilisant les kétimines comme groupements directeurs.³⁷⁰ De plus, ces dernières possédant des atomes de chlore ou de brome sont très bien tolérées, sans problème de sélectivité.

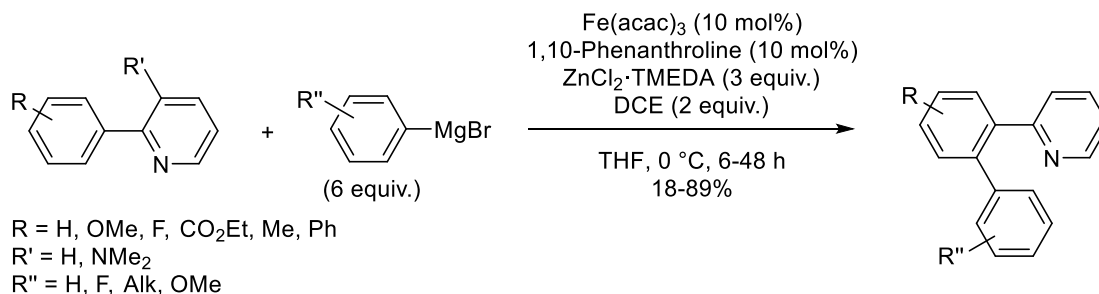


Schéma 124. Arylation de 2-arylpdridines avec un arylzincique catalysée par le fer

Yu a montré que les arènes non activés peuvent être arylés par une large gamme d'acides arylboroniques par catalyse au fer et donner des biaryles avec de bons rendements, mais la réaction manque de sélectivité.³⁷¹

Bien que de nombreuses méthodologies aient été développées pour la C-H activation d'arènes, peu de méthodes ont été décrites à partir d'arènes ne possédant pas de groupement chélatant afin d'obtenir d'excellents rendements en biaryles avec une large gamme de substituants.

I-4. Synthèse de biaryles par décarboxylation

I-4-1. Réactions entre un acide et un halogénure d'aryle

Une autre approche intéressante pour la synthèse de biaryles consiste en un couplage croisé décarboxylant à partir d'un acide carboxylique d'aryle et d'un halogénure d'aryle. La fonction acide carboxylique permet à la réaction d'être régiosélective, et de produire seulement le dioxyde de carbone comme déchet. Cette approche s'inspire des organismes vivants, où des enzymes peuvent décarboxyler des acides carboxyliques. La grande disponibilité de ces acides carboxyliques d'aryle rend cette voie de synthèse « biomimétique » particulièrement attractive.

Les premières études sur le couplage décarboxylant pour la synthèse de biaryles ont été reportées par Nilsson en 1966.³⁷² Cette réaction est similaire à celle d'Ullmann, l'acide carboxylique d'aryle subit une

³⁷⁰ N. Yoshikai, A. Matsumoto, J. Norinder, E. Nakamura, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2925-2928.

³⁷¹ J. Wen, J. Zhang, S. Y. Chen, J. Li, X. Q. Yu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8897-8900.

³⁷² M. Nilsson, *Act. Chem. Scand.* **1966**, *20*, 423-426.

décarboxylation thermique en présence de cuivre pour donner un intermédiaire cuivre-aryle, qui réagit ensuite avec un iodure d'aryle pour donner le biaryle avec des rendements faibles à moyens (Schéma 125).

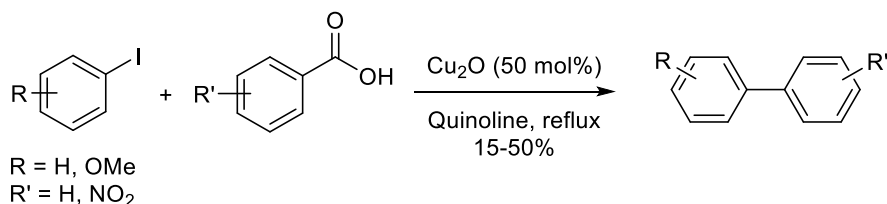


Schéma 125. Décarboxylation d'acides carboxyliques avec du cuivre

En raison des limitations liées au couplage au cuivre de type Ullmann, comme le manque de sélectivité, l'utilisation d'une quantité stœchiométrique de cuivre ou encore des conditions difficiles, il faut attendre quelques décennies avant de voir apparaître une percée pour cette méthode de décarboxylation. En effet, deux couplages décarboxylants ont été développés simultanément au palladium, l'un développé par Forgione et Bilodeau, l'autre par Gooßen.

Forgione et Bilodeau ont découvert au cours de la synthèse d'un médicament que la réaction entre un acide carboxylique d'aryle et le bromure de phényle, en présence de palladium, menait à la formation d'un biaryle.³⁷³ Une large gamme d'aryl-hétéroaryles a été obtenue avec des rendements moyens à très bons à partir d'acides carboxyliques hétéro-aromatiques (Schéma 126). Il faut noter que l'acide carboxylique doit être en α de l'hétéroatome, et que des bromures d'hétéroaryle peuvent également être employés. Il est à noter que le mécanisme implique un intermédiaire palladium électrophile en C3 de l'hétérocycle qui migre ensuite en C2 avec perte du CO₂. L'étendue de cette réaction a été réalisée quelques années plus tard à partir de chlorures, bromures, iodures ou triflates d'aryle et de bromures d'hétéroaryle, et les aryles ont été obtenus avec de bons à très bons rendements.³⁷⁴

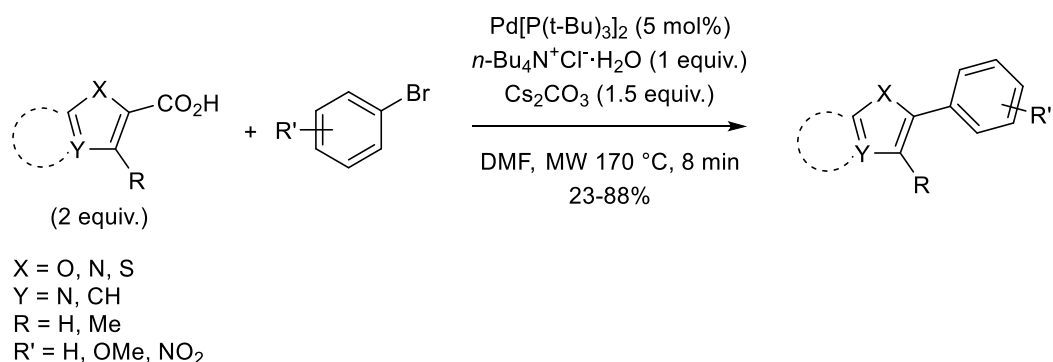


Schéma 126. Décarboxylation d'acides carboxyliques hétéro-aromatiques avec du palladium

³⁷³ P. Forgione, M. C. Brochu, M. St-Onge, K. T. Thesen, M. D. Bailey, F. Bilodeau, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11350-11351.

³⁷⁴ F. Bilodeau, M. C. Brochu, N. Guimond, K. H. Thesen, P. Forgione, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1550-1560.

D'autres conditions ont été développées en présence de palladium pour le couplage d'acides carboxyliques d'hétéroaryle, notamment pour avoir la fonction acide en β de l'hétéroatome et ainsi étendre la réaction.³⁷⁵

Gooßen a, quant à lui, une approche différente. En effet, un sel de cuivre(I) est utilisé pour effectuer la décarboxylation d'acides carboxyliques d'aryle *ortho*-substitués, afin de donner l'espèce de cuivre-aryle correspondante, qui transmètrera ensuite avec un complexe de palladium-aryle pour donner le biaryle.³⁷⁶ Une quantité stœchiométrique de cuivre était initialement utilisée, mais les paramètres de la réaction ont été réoptimisés pour effectuer la réaction avec une quantité catalytique de cuivre. Dans ces nouvelles conditions, les biaryles sont généralement obtenus avec d'excellents rendements, surtout à partir d'acides carboxyliques d'aryle portant des groupements électro-attracteurs (Schéma 127). Les iodures et chlorures d'aryle peuvent également être utilisés, mais les rendements en biaryles sont plus faibles.

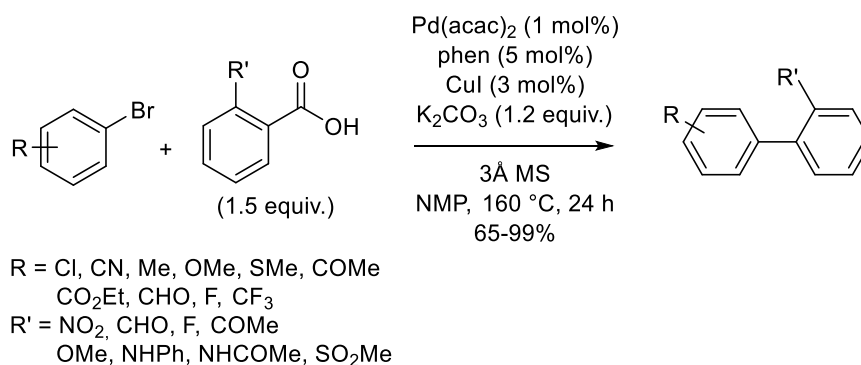


Schéma 127. Décarboxylation d'acides carboxyliques d'aryle *ortho*-substitués avec du palladium et du cuivre

Par la suite, Gooßen a énormément développé cette réaction de décarboxylation. Il a modifié les catalyseurs de cuivre et de palladium pour faire réagir un carboxylate de potassium, substitué en *ortho*, *meta* ou *para* par des groupements électro-attracteurs, avec un triflate d'aryle par chauffage classique ou au micro-onde. Les rendements sont cependant moyens sauf si le substituant est en *ortho*.³⁷⁷ Les tosylates d'aryle peuvent remplacer les triflates d'aryle, les biaryles étant obtenus avec des rendements similaires.³⁷⁸

³⁷⁵ (a) F. Zhang, M. F. Greaney, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4745-4747. (b) D. Nandi, Y. M. Jhou, J. Y. Lee, B. C. Kuo, C. Y. Liu, P. W. Huang, H. M. Lee, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9384-9390. (c) L. R. Chennamaneni, A. D. William, C. W. Johannes, *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 1293-1296. (d) J. B. E. Y. Rouchet, C. Schneider, C. Fruit, C. Hoarau, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 5919-5927.

³⁷⁶ (a) L. J. Gooßen, G. Deng, L. M. Levy, *Science* **2006**, *313*, 662-664. (b) L. J. Gooßen, N. Rodríguez, B. Melzer, C. Linder, G. Deng, L. M. Levy, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4824-4833. Mécanisme : A. Fromm, C. Van Wüllen, D. Hackenberger, L. J. Gooßen, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 10007-10023.

³⁷⁷ (a) L. J. Gooßen, N. Rodríguez, C. Linder, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15248-15249. (b) L. J. Gooßen, B. Zimmermann, C. Linder, N. Rodríguez, P. P. Lange, J. Hartung, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2667-2674. (c) L. J. Gooßen, C. Linder, N. Rodríguez, P. P. Lange, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 9336-9349. (d) P. P. Lange, L. J. Gooßen, P. Podmore, T. Underwood, N. Sciammetta, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 3628-3630.

³⁷⁸ L. J. Gooßen, N. Rodríguez, P. P. Lange, C. Linder, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1111-1114.

Becht et Wagner ont continué en 2007 le travail de Gooßen à partir d'iodure d'aryle³⁷⁹ ou de sels de biaryles idoniums³⁸⁰ et d'acides carboxyliques d'aryle enrichis ou appauvris en électrons, en utilisant du palladium et du carbonate d'argent comme base, mais la présence d'un substituant en *ortho* de cet acide est toujours nécessaire. En utilisant le *t*-Bu-X-Phos comme ligand, Crabtree a montré que le temps de réaction pouvait être réduit à 5 minutes par irradiation micro-ondes, mais on retrouve un problème similaire, à savoir que si un groupement est en *para* de l'acide alors le rendement en biaryle est très faible.³⁸¹

Liu a développé la réaction de Gooßen à partir de polyfluorobenzoates de potassium et de bromures ou d'iodures d'aryle (au lieu de triflates d'aryle) en présence uniquement de cuivre, mais la réaction n'a été appliquée qu'à des benzoates portant au moins un atome de fluor en *ortho*.³⁸²

I-4-2. Réactions entre un acide et un réactif organométallique

La réaction de décarboxylation peut également être réalisée à partir de réactifs organométalliques. Les anhydrides d'aryle peuvent réagir avec un boroxine d'aryle en présence de rhodium, mais il est préférable d'utiliser directement des acides carboxyliques.³⁸³

Liu a ainsi été le premier à coupler directement des acides carboxyliques d'aryle, avec soit des acides arylboroniques, soit des esters d'acides boroniques, en présence d'une quantité significative de palladium.³⁸⁴ Comme précédemment, la présence d'un hétéroatome ou d'un groupement directeur en *ortho* de la fonction acide est primordiale. De bons à excellents rendements en biaryles sont généralement obtenus, que l'arylborane ait des substituants électro-donneurs ou électro-attracteurs (Schéma 128). La réaction est plus longue à partir d'esters d'acides boroniques (2 heures au lieu de 10-30 minutes). Une réaction quasiment identique a été décrite par Xie.³⁸⁵

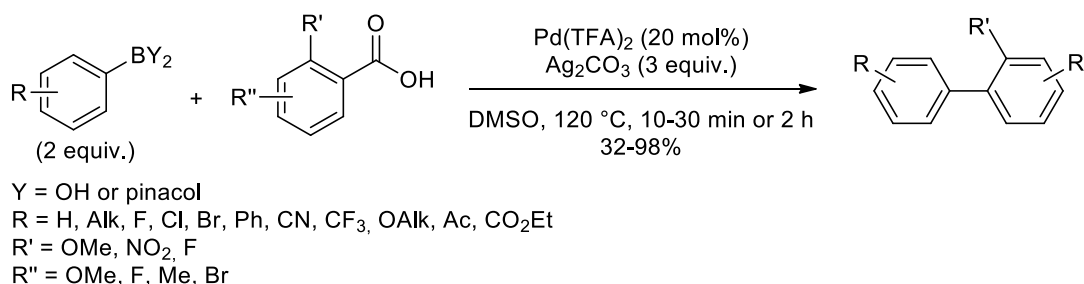


Schéma 128. Décarboxylation et réaction avec des organoboranes

³⁷⁹ J. M. Becht, C. Catala, C. Le Drian, A. Wagner, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1781-1783.

³⁸⁰ J. M. Brecht, C. Le Drian, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3161-3164.

³⁸¹ A. Voutchkova, A. Coplin, N. E. Leadbeater, R. H. Crabtree, *Chem. Commun.* **2008**, 6312-6314.

³⁸² R. Shang, Y. Fu, Y. Wang, Q. Xu, H. Z. Yu, L. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9350-9354.

³⁸³ L. J. Gooßen, J. Paetzold, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1665-1668.

³⁸⁴ J. J. Dai, J. H. Liu, D. F. Luo, Lei Liu, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 677-679.

³⁸⁵ A. Wang, X. Li, J. Liu, Q. Gui, X. Chen, Z. Tan, K. Xie, *Synth. Commun.* **2014**, *44*, 289-295.

Mino a quant à lui utilisé des ligands de type hydrazones pour coupler des acides carboxyliques d'aryle avec des arylboroxines ou des arylsilanes, mais les rendements sont généralement moyens.³⁸⁶ Gooßen a obtenu de meilleurs rendements en couplage d'Hiyama décarboxylant en utilisant un complexe de palladium-carbène.³⁸⁷

I-4-3. Réactions entre un acide et un arène

Les biaryles peuvent également être obtenus par décarboxylation d'un acide carboxylique d'arène et activation C-H d'un arène.

Dans les mêmes conditions que précédemment, Crabtree a réalisé la réaction de décarboxylation, mais cette fois avec un arène en partenaire de couplage et non un iodure d'aryle.³⁸¹ Cette réaction manque de sélectivité, les rendements en biaryles sont généralement faibles, et une quantité importante de produit de proto-décarboxylation est obtenue (Schéma 129). De plus, les réactions ne semblent pas reproductibles.

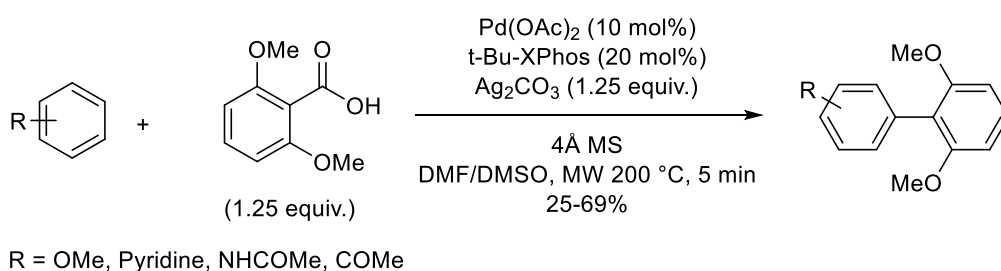


Schéma 129. Décarboxylation de l'acide 2,6-diméthoxybenzoïque et réaction avec un arène

La réaction intramoléculaire a également été réalisée à partir de l'acide 2-phénoxybenzoïque dans les mêmes conditions. Le dibenzofurane a été obtenu avec un rendement de 44%, mais le produit majoritaire de la réaction est le produit issu de la protonation : le diphényléther (52%). Glorius a par la suite développé ce couplage intramoléculaire entre des dérivés de l'acide 2-phénoxybenzoïque.³⁸⁸ Le challenge de cette réaction est d'éviter la proto-démétallation de certains intermédiaires, qui conduirait à la formation de dérivés de diphényléthers. Dans des conditions très similaires, mais en remplaçant notamment le Pd(OAc)₂ par du Pd(TFA)₂ et en chauffant la réaction, les dérivés de dibenzofuranes portant des substituants électro-attracteurs ou électro-donneurs sont obtenus avec des rendements moyens à très bons.

³⁸⁶ T. Mino, E. Yoshizawa, K. Watanabe, T. Abe, K. Hirai, M. Sakamoto, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 3184-3188.

³⁸⁷ D. Katayev, B. Exner, L. J. Gooßen, *Chem. Cat. Chem.* **2015**, *7*, 2028-2032.

³⁸⁸ C. Wang, I. Piel, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4194-4195.

D'autres conditions similaires ont été développées en présence de palladium pour le couplage d'acides carboxyliques d'hétéroaryle.³⁸⁹

I-4-4. Réactions entre deux acides

Larrosa a été le premier à développer l'homocouplage d'acides carboxyliques d'aryle et d'hétéroaryle, encore une fois en utilisant du Pd(TFA)₂ et du carbonate d'argent.³⁹⁰ Par décarboxylation, un intermédiaire aryle-argent est formé, qui transmétalle deux fois avec le palladium pour donner le biaryle après élimination réductrice. Les rendements obtenus en bi(hétéro)aryles symétriques sont moyens à excellents, avec toujours un substituant présent en *ortho* de l'acide (Schéma 130).

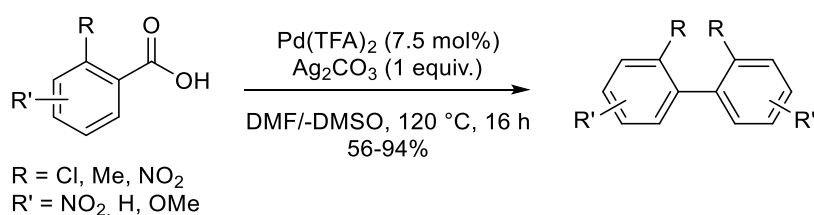


Schéma 130. Homocouplage et décarboxylation d'acides carboxyliques d'(hétéro)aryle

Tan et Deng ont quant à eux effectué l'hétérocouplage entre deux acides carboxyliques d'aryle différents.³⁹¹ Les rendements en hétérocouplage sont bons à moyens, tandis que les rendements en homocouplage sont faibles, voire très faibles s'il y a quatre substituants en *ortho* (Schéma 131). De plus, seuls quelques substituants ont été étudiés.

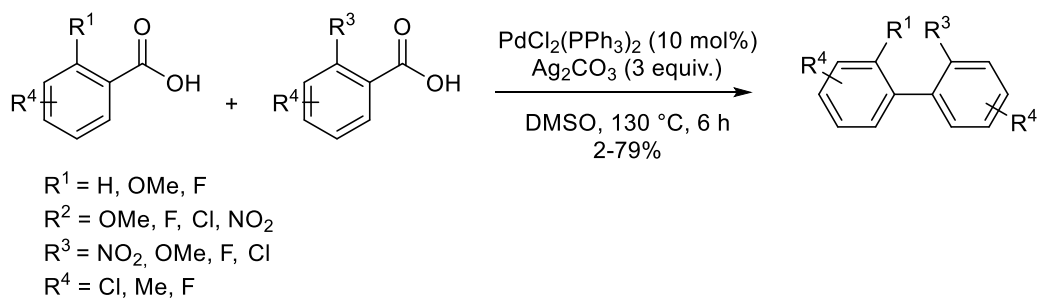


Schéma 131. Hétérocouplage et décarboxylation d'acides carboxyliques d'aryle

³⁸⁹ (a) J. Cornella, P. Lu, I. Larrosa, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5506-5509. (b) K. Xie, Z. Yang, X. Zhou, X. Li, S. Wang, Z. Tan, X. An, C. C. Guo, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1564-1567. (c) F. Zhang, M. F. Greaney, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2768-2771.

³⁹⁰ J. Cornella, H. Lahlali, I. Larrosa, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 8276-8278.

³⁹¹ K. Xie, S. Wang, Z. Yang, J. Liu, A. Wang, X. Li, Z. Tan, C. C. Guo, W. Deng, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 5787-5790.

Su a par la suite développé une méthode générale pour coupler deux acides carboxyliques d'(hétéro)aryle, qu'ils soient électroniquement différents ou similaires.³⁹² Les rendements sont meilleurs que précédemment et l'étendue de la réaction est plus large.

Bien que les acides carboxyliques soient une bonne alternative aux réactifs organométalliques, la présence d'un groupement en *ortho* de l'acide est obligatoire afin d'obtenir de très bons rendements en biaryles. De nouvelles méthodes doivent donc être développées pour passer outre ce point et pour utiliser d'autres métaux que le palladium.

II. Réactions de couplage entre un arylzincique et un bromure d'aryle

Suite au couplage catalysé au cobalt entre un zincique benzylique et un chlorure ou bromure d'(hétéro)aryle pour la formation de biaryles méthanes, que nous avons publié récemment en collaboration avec Knochel (Schéma 132),³⁹³ nous nous sommes intéressés au couplage entre un bromure d'arylzincique enrichi en électrons, obtenu par catalyse au cobalt, et un bromure d'aryle différent appauvri en électrons sans ajout d'un catalyseur supplémentaire.

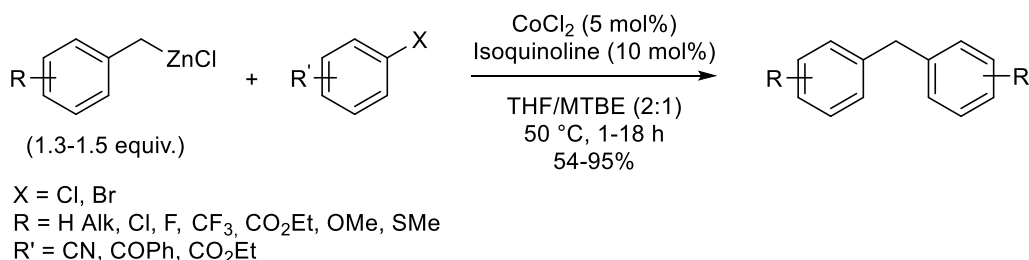


Schéma 132. Réaction catalysée au cobalt entre un benzylzincique et un bromure ou chlorure d'(hétéro)aryle

Afin d'être dans des conditions similaires à celles employées précédemment, le ligand isoquinoline a été utilisé, et la synthèse de nos arylzinciques n'étant possible que dans l'acétonitrile, ce dernier a été évaporé sous vide avant l'ajout d'un mélange de THF et d'éther diéthylique puis du 4-bromobenzonitrile (Schéma 133). L'éther diéthylique remplace ici le méthyl *tert*-butyléther qui n'était pas disponible au laboratoire au moment de la réaction. Le biaryle dissymétrique n'est pas formé et le bromure de 4-méthoxyphénylzinc se décompose principalement en anisole. Il faut noter que le bromure de 4-cyanophénylzinc est formé pendant la réaction. Si le bromure de 4-méthoxyphénylzinc est filtré pour éliminer le zinc avant le changement de solvant, alors le biaryle dissymétrique n'est toujours pas formé, mais cette fois le bromure de 4-méthoxyphénylzinc donne majoritairement son dimère.

³⁹² P. Hu, Y. Shang, W. Su, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *124*, 6047-6051.

³⁹³ A. D. Benischke, I. Knoll, A. Rérat, C. Gosmini, P. Knochel, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 3171-3174.

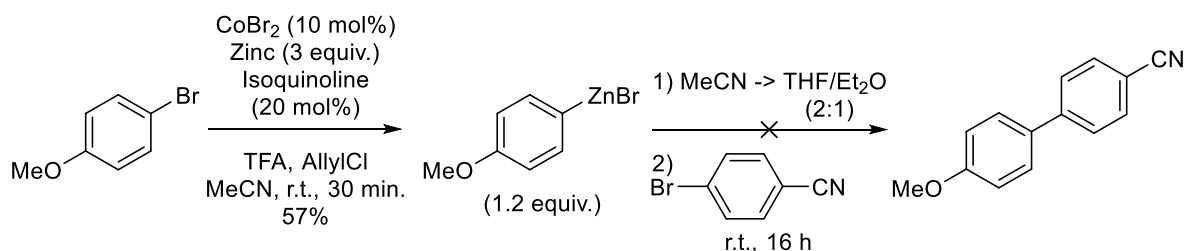


Schéma 133. Réaction entre un arylzincique et le 4-bromobenzonitrile dans du THF et de l'Et₂O

L'utilisation du chlorure de lithium dans les couplages croisés permet notamment de générer des espèces d'arylzinciques plus actives et d'accélérer les réactions ainsi que les étapes de transmétallation.^{225c,394} Ainsi, l'influence du chlorure de lithium sur la formation d'un arylzincique sous nos conditions a été étudiée (Schéma 134). À température ambiante, la formation de l'arylzincique ne se fait pas. Il est nécessaire de chauffer la réaction, mais dans ces conditions le rendement en arylzincique est moyen (44%) et reste inférieur au rendement obtenu sans chlorure de lithium et à température ambiante (≈85%).

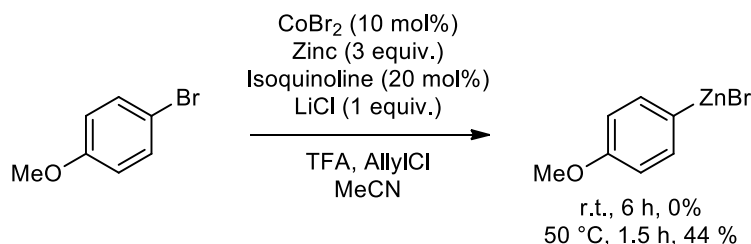


Schéma 134. Influence du LiCl sur la formation d'un arylzincique dans nos conditions

Ainsi, l'ajout du chlorure de lithium dans l'étape de synthèse de l'arylzincique est à proscrire. Il faut donc tester son efficacité sur la deuxième étape, c'est-à-dire lorsque le deuxième bromure d'aryle est ajouté (Schéma 135). Dans ces nouvelles conditions, en ajoutant la même quantité de chlorure de lithium que celle d'arylzincique, le biaryle dissymétrique est obtenu avec un rendement de 19%.

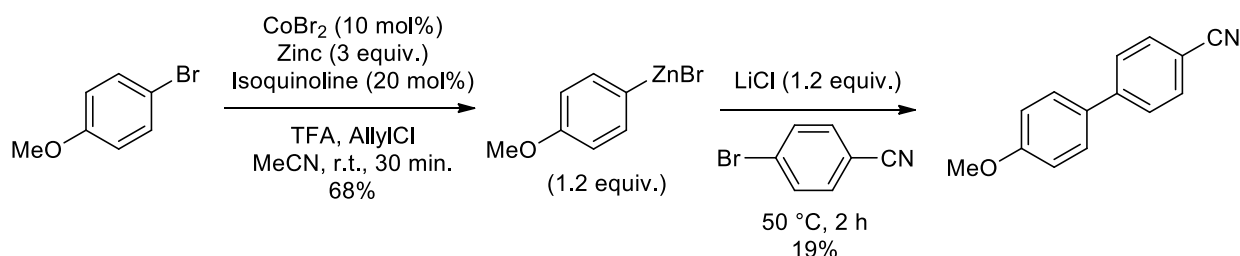


Schéma 135. Influence du LiCl dans la deuxième étape de la synthèse du biaryle dissymétrique

³⁹⁴ (a) A. Krasovskiy, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3333-3336. (b) H. N. Hunter, N. Hadei, V. Blagojevic, P. Patschinski, G. T. Achonduh, S. Avola, D. K. Bohme, M. G. Organ, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 7845-7851. (c) J. E. Fleckenstein, K. Koszinowski, *Organometallics*, **2011**, *30*, 5018-5026.

De plus, la réaction peut être réalisée plus simplement en ajoutant le chlorure de lithium et le 4-bromobenzonitrile seulement 10 minutes après le 4-bromoanisole (Schéma 136). Il est important de savoir qu'une fois la formation de l'arylzincique commencée (soit après quelques minutes), l'ajout d'un co-solvant ou d'un additif tel que le chlorure de lithium ne perturbe pas la réaction de synthèse de l'arylzincique. Dans ces nouvelles conditions, le biaryle dissymétrique est obtenu avec un rendement de 21%, c'est-à-dire légèrement supérieur à celui obtenu précédemment.

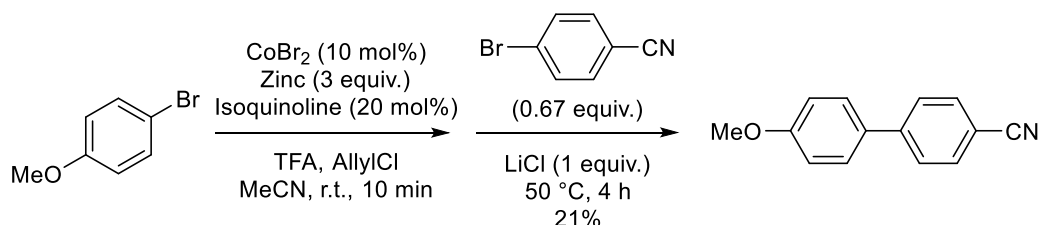
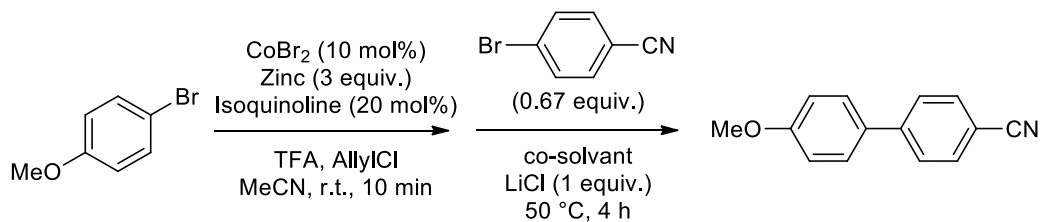


Schéma 136. Réaction simplifiée de la formation du biaryle dissymétrique

La suite de l'optimisation a été réalisée à partir de ces conditions simplifiées, et différents co-solvants ont été ajoutés lors de la deuxième étape (Tableau 11). Le temps de réaction a été fixé à 4 heures pour pouvoir comparer les entrées. Les co-solvants ont tout d'abord été ajoutés en quantité égale au volume d'acétonitrile. Si du tétrahydrofurane (Tableau 11, entrée 2) est ajouté, le rendement augmente par rapport à la réaction réalisée dans l'acétonitrile seul (Tableau 11, entrée 1) et est de 37%. Avec de l'éther diéthylique (Tableau 11, entrée 3), le rendement n'augmente pas beaucoup, le dimère de l'anisole est formé majoritairement. En présence de la *N*-méthyle-2-pyrrolidone, la réaction est très lente, seuls 9 % du biaryle désiré sont obtenus en 4 heures (Tableau 11, entrée 4). Avec du diméthylformamide (Tableau 11, entrée 5), le produit majoritaire de la réaction est l'anisole, un faible rendement en produit est obtenu. Le di-*sec*-butyléther (Tableau 11, entrée 6) ralentit considérablement la réaction, seules des traces du produit ont été observées. Avec du toluène (Tableau 11, entrée 7) et du méthyl-*tert*-butyléther (Tableau 11, entrée 8) la réaction est quasiment terminée en 4 heures, et des rendements similaires à ceux obtenus dans du MeCN/THF ont été isolés. La pyridine, elle, ne donne qu'un faible rendement en biaryle (Tableau 11, entrée 9). Ainsi, le tétrahydrofurane s'avère être le meilleur co-solvant parmi ceux testés. L'excès de tétrahydrofurane par rapport à l'acétonitrile fait baisser le rendement à 23% (Tableau 11, entrée 10), tandis que l'excès d'acétonitrile par rapport au tétrahydrofurane augmente légèrement le rendement à 45 % (Tableau 11, entrée 11). Ces dernières conditions ont été utilisées pour poursuivre l'optimisation.



Entrée	Co-solvant	Ratio MeCN : co-solvant	Rendement isolé (%)
1	Sans	/	21
2	THF	1 : 1	37
3	Et ₂ O	1 : 1	27
4	NMP	1 : 1	9
5	DMF	1 : 1	10
6	Di <i>sec</i> -butyléther	1 : 1	traces
7	Toluène	1 : 1	35
8	MTBE	1 : 1	32
9	Pyridine	1 : 1	8
10	THF	1 : 2	23
11	THF	2 : 1	40

Tableau 11. Optimisation du co-solvant

Nous avons également étudié l'influence du chlorure de lithium. Le fait d'ajouter d'avantage de ce dernier, 1.67 équivalents au lieu de 1 équivalent, soit une quantité égale de chlorure de lithium par rapport à la quantité totale en bromures d'aryle, permet d'augmenter légèrement le rendement, tandis que son absence divise par deux le rendement (Schéma 137). Ainsi, il est préférable d'utiliser 1.67 équivalents de chlorure de lithium pour avoir un rendement optimal.

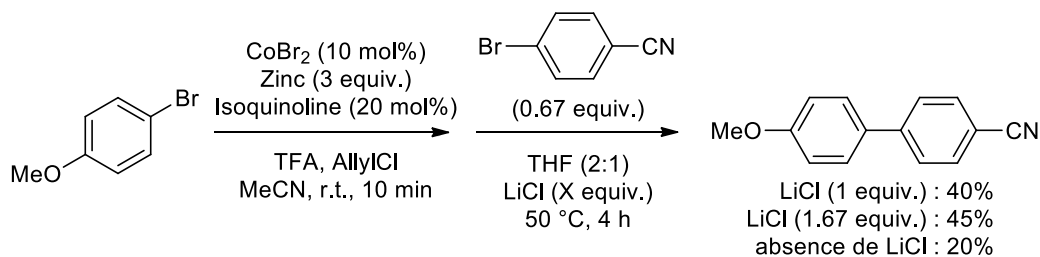
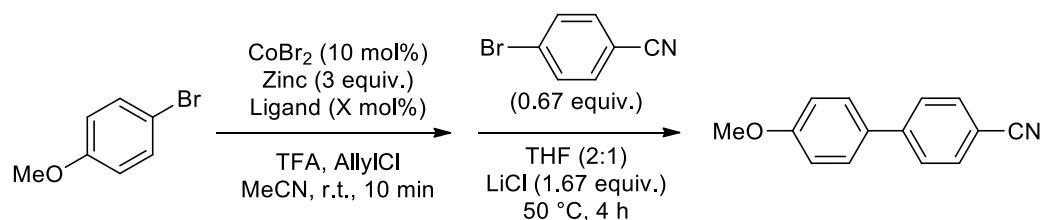


Schéma 137. Influence de la quantité en LiCl

Différents ligands ont ensuite été testés dans cette réaction (Tableau 12). Le temps de réaction est encore une fois limité à 4 heures, et, sauf si mentionné, les réactifs sont entièrement consommés au bout de ce temps. Le fait de passer de 20 mol% (Tableau 12, entrée 1) à 10 mol% (Tableau 12, entrée 2)

d'isoquinoline augmente sensiblement le rendement. L'une des raisons est qu'avec 20 mol% d'isoquinoline la réaction de formation de l'arylzincique est plus exothermique, l'arylzincique se protonne et se dimérise davantage qu'avec 10 mol%. Étonnamment, la réaction fonctionne très bien sans ligand (Tableau 12, entrée 3). Avec de la bipyridine (Tableau 12, entrée 4), un bon rendement de 61% est obtenu. Les réactions en présence de Xantphos (Tableau 12, entrée 5), de phénanthroline (Tableau 12, entrée 6) et de (diphénylphosphino)éthane (Tableau 12, entrée 7) sont lentes, tous les réactifs ne sont pas entièrement consommés à la fin des 4 heures, d'où des rendements faibles ou moyens. Le même problème se présente en utilisant 10 mol% de triphénylphosphine (Tableau 11, entrée 8), mais avec 20 mol% (Tableau 12, entrée 9) la réaction est finie au bout de 4 heures et le rendement est inférieur. Le ligand IPr·HCl est très efficace, un bon rendement est obtenu en biaryle (Tableau 12, entrée 10). Cependant, l'ajout de *tert*-butyle de potassium pour générer le ligand carbène libre génère presque uniquement le dimère du 4-bromobenzonitrile (Tableau 12, entrée 11). En utilisant soit 10 mol% (Tableau 12, entrée 12) soit 20 mol% (Tableau 12, entrée 13) de pyridine, la réaction n'est pas terminée au bout des 4 heures et les rendements en biaryle sont faibles. Le ligand TMEDA permet d'obtenir un bon rendement en biaryle (Tableau 12, entrée 14). Ainsi, les trois meilleurs ligands pour cette réaction sont la bipyridine, le ligand carbène et le TMEDA.



Entrée	Ligand	Quantité de ligand	Rendement isolé (%)
1	Isoquinoline	20 mol%	45
2	Isoquinoline	10 mol%	60
3	/	/	55
4	Bipyridine	10 mol%	61
5	Xantphos	10 mol%	42
6	Phénanthroline	10 mol%	33
7	dppe	10 mol%	21
8	PPh ₃	10 mol%	36
9	PPh ₃	20 mol%	13
10	IPr·HCl	10 mol%	69
11	IPr·HCl + <i>t</i> -BuOK	10 mol%	traces
12	Pyridine	10 mol%	12
13	Pyridine	20 mol%	7
14	TMEDA	10 mol%	63

Tableau 12. Influence du ligand

En diminuant l'excès de 4-bromoanisole, c'est-à-dire en utilisant 0.83 équivalent de 4-bromobenzonitrile, le rendement diminue alors à 49% (au lieu de 61%) en utilisant la bipyridine comme ligand. Il faut donc une quantité en 4-bromoanisole bien supérieure à celle du 4-bromobenzonitrile pour avoir des rendements élevés.

La température à laquelle est réalisée le couplage croisé est également importante (Schéma 138). La réaction est finie en 2 heures à 80 °C mais le rendement diminue significativement. À température ambiante, la réaction est très lente, le 4-bromobenzonitrile n'est pas entièrement consommé après un jour, et le rendement est donc moyen. Les sous-produits majoritaires sont l'anisole et le 4,4'-diméthoxybiphényle. Il faut donc opérer la réaction à 50 °C pour obtenir un rendement optimal.

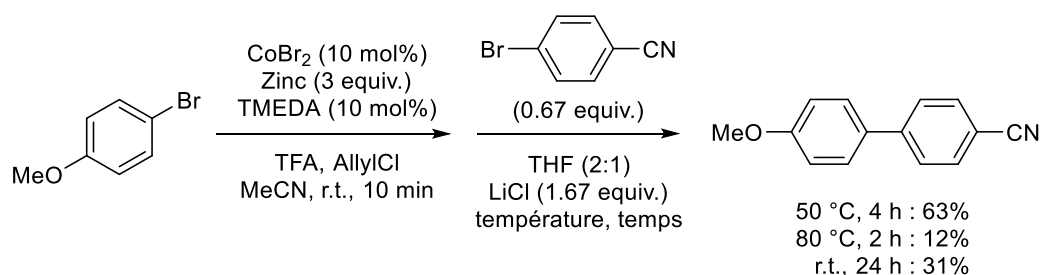


Schéma 138. Influence de la température

En remplaçant le 4-bromobenzonitrile par du 4-chlorobenzonitrile, le rendement en biaryle dissymétrique est évidemment très faible car le 4,4'-diméthoxybiphényle est le produit largement majoritaire.

Il est important de noter que si l'inverse de la réaction est réalisé, c'est-à-dire en commençant par faire le zincique du 4-bromobenzonitrile puis en ajoutant le 4-bromoanisole 10 minutes après, alors les biaryles symétriques de chaque bromure d'aryle sont majoritairement formés.

Afin de savoir si dans les conditions optimisées d'autres bromures d'aryle appauvris en électrons pouvaient être utilisés, la réaction entre le 4-bromoanisole et l'éthyle 4-bromobenzoate a été réalisée (Schéma 139). La bipyridine a été utilisée comme ligand pour cette réaction car le ligand carbène a un coût nettement supérieur à celui de la bipyridine et le TMEDA pose des problèmes de reproductibilité. En utilisant du bromure de cobalt et de la bipyridine, le biaryle dissymétrique est obtenu avec un rendement de 57%. En remplaçant le bromure de cobalt par le chlorure de cobalt, la réaction est presque terminée au bout de 4 heures mais le rendement est inférieur. Cependant, l'utilisation du complexe préformé de $\text{CoBr}_2(\text{bpy})$ conduit à un rendement inférieur en biaryle dissymétrique, bien que la réaction ne soit pas totalement finie en 4 heures. En effet, il semblerait que ce complexe agisse préférentiellement sur la formation et la réactivité du bromure de 4-méthoxyphénylzinc.

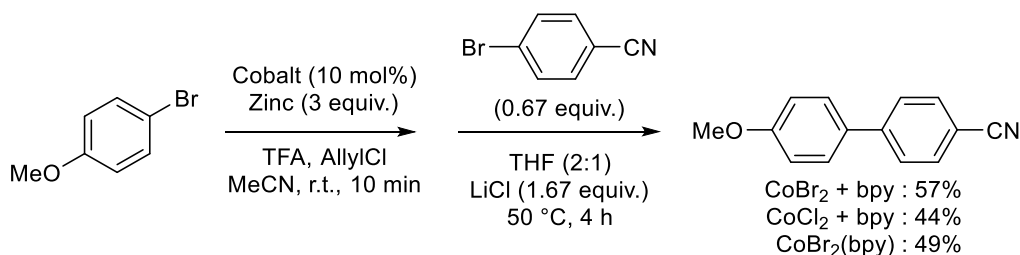
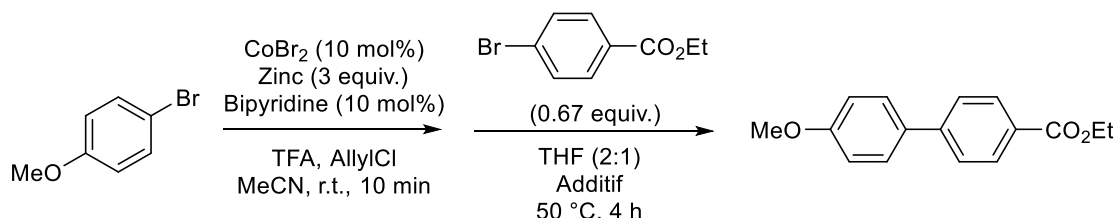


Schéma 139. Choix du sel de cobalt

Différents sels ont été étudiés (Tableau 13). Le remplacement du chlorure de lithium (Tableau 13, entrée 1) par du bromure de lithium (Tableau 13, entrée 2) rend la réaction plus exothermique mais le rendement obtenu est moyen. L'ajout goutte à goutte d'une solution de bromure de lithium dans du tétrahydrofurane au mélange réactionnel permet d'augmenter le rendement (Tableau 13, entrée 3), mais celui-ci est quasiment identique au rendement obtenu avec le chlorure de lithium. Avec de l'iodure de sodium (Tableau 13, entrée 4), les produits majoritaires de la réaction sont les produits de proto-déhalogénations, seules des traces du biaryle dissymétrique sont observées. Avec du bromure de tétrabutylammonium, le 4-bromoanisole ne se consomme pas (Tableau 13, entrée 5), tandis qu'avec le chlorure de potassium la réaction n'est pas finie au bout de 4 heures et les biaryles symétriques se forment majoritairement (Tableau 13, entrée 6). Le chlorure de lithium semble être le meilleur additif et le plus facile à utiliser parmi ceux testés.



Entrée	Sel	Quantité du sel (equiv.)	Rendement isolé (%)
1	LiCl	1.67	57
2	LiBr	1.67	49
3	5.55M LiBr dans THF	1.67	59
4	NaI	0.67	traces
5	TBAB	1	traces
6	KCl	1.67	traces

Tableau 13. Influence de l'additif

Si la réaction est réalisée à partir du 2-bromoanisole alors le rendement devient faible, car il réagit lentement et l'éthyle 4-bromobenzoate dimérise pendant ce temps-là (Schéma 140).

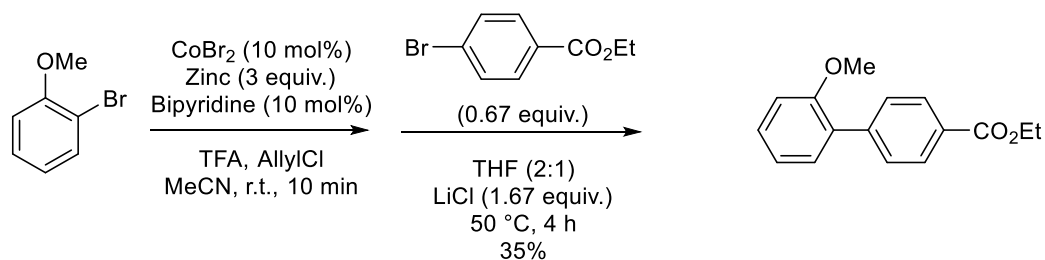


Schéma 140. Réaction à partir du 2-bromoanisole

La réaction entre deux bromures d'aryle possédant chacun un groupement électro-attracteur différent est possible, et le biaryle est obtenu avec un bon rendement (Schéma 141).

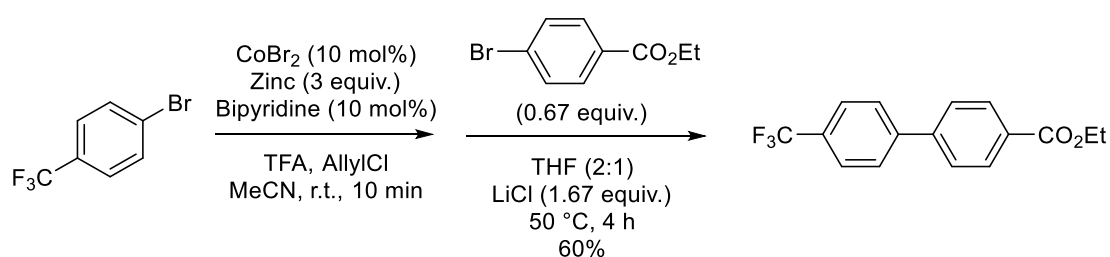


Schéma 141. Réaction à partir de deux bromures d'aryle appauvris en électrons

Bien que plusieurs biaryles dissymétriques aient pu être obtenus avec des rendements moyens à bons, il est nécessaire d'optimiser d'avantage cette réaction pour augmenter les rendements.

III. Réactions de couplage entre un arylzincique et la trichlorotriazine

Ce travail est issu d'une collaboration avec plusieurs laboratoires de physique (le Laboratoire OPERA à l'Université de Kyushu au Japon et le Laboratoire des Solides Irradiés à l'École Polytechnique). Le but est de synthétiser de nouvelles molécules à fluorescence retardée servant à obtenir des diodes électroluminescentes organiques très efficaces (3^{ème} génération d'OLEDs). Les structures des molécules désirées sont représentées par le Schéma 142. En effet, les triazines sont de bons motifs pour conduire les électrons, tandis que la présence d'un hétéroaryle permet d'augmenter la fluorescence retardée. Les groupements phénothiazines conduisent à un petit écart d'énergie entre les états d'excitation singulets et triplets de la molécule, favorisant ainsi la fluorescence retardée. La première étape dans la synthèse de cette molécule est l'introduction d'un seul substituant thiophène, qui est suivie de l'ajout de deux dérivés fluorés qui peuvent être couplés avec la phénothiazine dans la dernière étape.

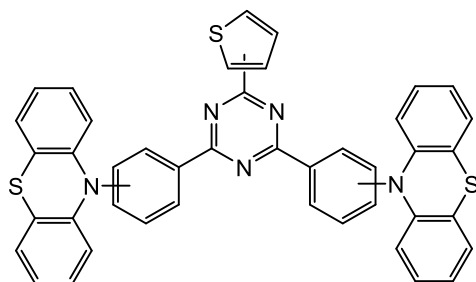


Schéma 142. Molécules cibles

Ce travail ; que j'ai poursuivi, a été démarré par une étudiante post-doctorante, et ces travaux ont permis le dépôt de deux brevets.

III-1. Optimisation des conditions réactionnelles

La réaction a tout d'abord été réalisée à partir du 3-bromothiophène. Le but est d'insérer un seul bromure de 3-thienylzinc par catalyse au cobalt sur la 2,4,6-trichloro-1,3,5-triazine (appelée par la suite trichlorotriazine). À partir du 3-ZnBr-thiophène préparé dans nos conditions classiques, auquel a été ajouté un léger excès de trichlorotriazine à température ambiante, aucun produit de mono-substitution n'a été observé, tandis que la tri-(3-thiophène)triazine a été obtenue avec un rendement quantitatif (calculé à partir de l'arylzincique) (Schéma 143). Si l'addition de la trichlorotriazine est réalisée à 0 °C alors la réaction est plus lente et seulement une faible quantité en produit de mono- et tri-substitution est obtenue.

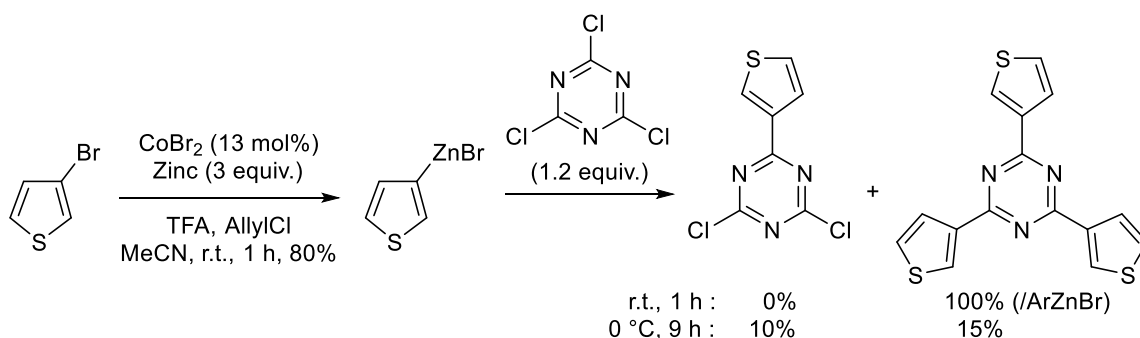


Schéma 143. Réaction entre le 3-ZnBr-thiophène et la trichlorotriazine

Si la solution contenant l'arylzincique est filtrée pour éliminer l'excès de zinc, avant addition de la trichlorotriazine, la réaction ne se fait pas et aucun produit de couplage n'est observé. La trichlorotriazine n'est pas du tout consommée au bout de 24 heures, tandis que l'arylzincique se décompose pour former du 3,3'-bithiophène et du thiophène (Schéma 144). Les mêmes résultats sont obtenus si 10 mol% de zinc ou 10 mol% de bromure de cobalt sont ajoutés une fois la filtration de l'arylzincique effectuée. Ainsi, l'excès de zinc semble être nécessaire pour observer une réaction de couplage.

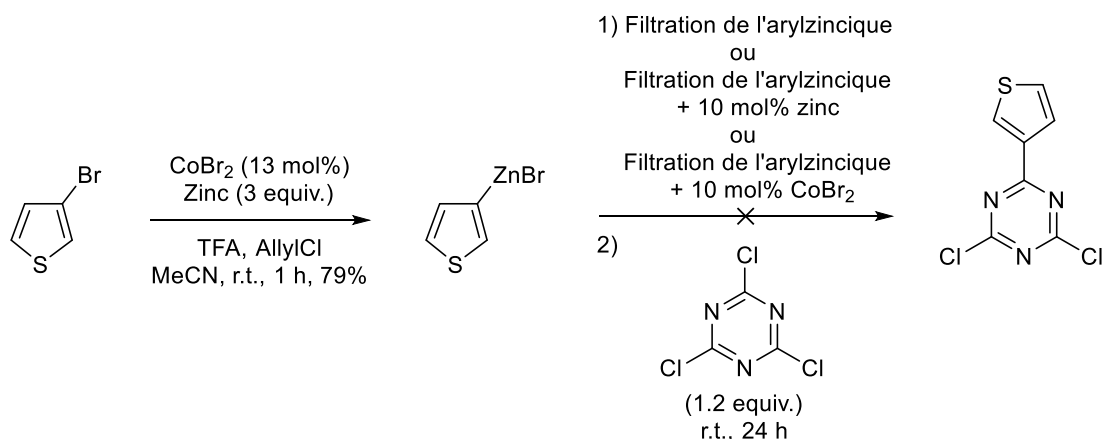


Schéma 144. Réaction entre le 3-ZnBr-thiophène filtré et la trichlorotriazine

En inversant les étapes, c'est-à-dire en ajoutant progressivement sur deux heures le mélange contenant le 3-ZnBr-thiophène à une solution de trichlorotriazine dans de l'acétonitrile, la réaction n'a pas lieu (Schéma 145). Effectivement, la trichlorotriazine n'est pas consommée tandis que l'arylzincique se décompose. Il faut donc garder l'ordre initial de la réaction, à savoir l'ajout de la trichlorotriazine à une solution d'arylzincique.

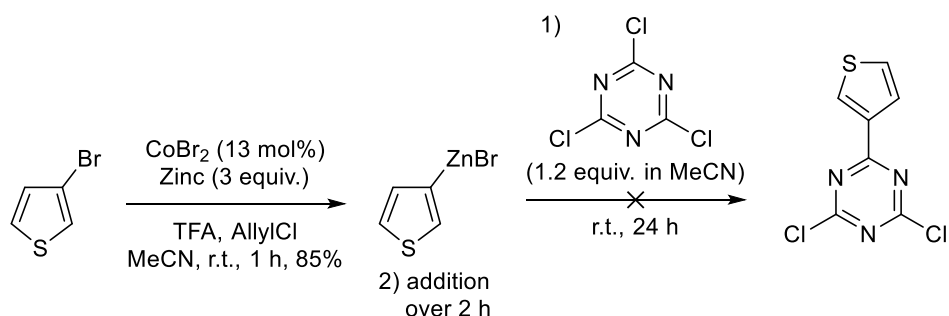


Schéma 145. Addition du 3-ZnBr-thiophène sur la trichlorotriazine

En mélangeant dès le départ le 3-bromothiophène avec la trichlorotriazine, aucun produit de couplage n'est observé (Schéma 146). Le 3-bromothiophène est un petit peu consommé, tandis que la trichlorotriazine l'est presque entièrement. Cette dernière a peut-être été partiellement convertie en zincique et a réagi avec l'humidité présente en solution pour donner des dérivés d'acides cyanuriques non visibles en CPG.

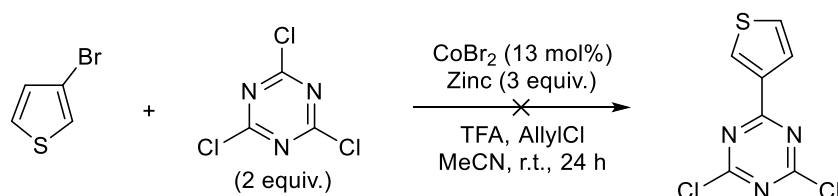
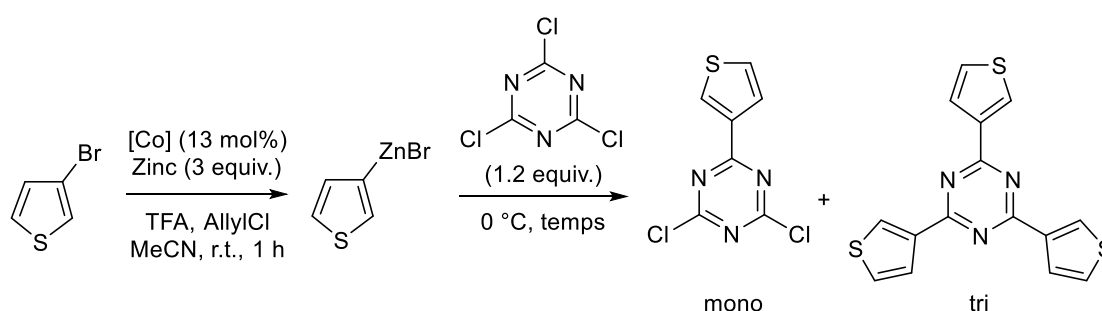


Schéma 146. Réaction entre le 3-bromothiophène et la trichlorotriazine

Différents complexes de cobalt ont été utilisés pour synthétiser d'abord le 3-ZnBr-thiophène puis pour coupler celui-ci avec la trichlorotriazine (Tableau 14). En utilisant le complexe de bromure de cobalt bipyridine (Tableau 14, entrée 2) et en effectuant le couplage à 0 °C, de faibles quantités en produits de mono- et tri-substitution sont obtenus. Ce résultat est proche de celui obtenu avec seulement du bromure de cobalt (Tableau 14, entrée 1). Avec de la phénanthroline, de la bis(diphénylphosphino)éthane ou de la triphénylphosphine, seul le produit de tri-substitution est obtenu avec un bon rendement (Tableau 14, entrées 3-5). En utilisant le nouveau complexe de $\text{CoBr}_2(\text{peqa})$, le produit de mono-substitution est formé majoritairement (Tableau 14, entrée 6). En effet, en termes de ratio, on obtient 20% de produit de tri-substitution contre 80% de produit de mono-substitution. Il faut noter que le produit de di-substitution n'est jamais observé.



Entrée	Complexe de cobalt	Temps (h)	Résultats
1	CoBr_2	9	10% mono + 15% tri
2	$\text{CoBr}_2(\text{bpy})$	6	7% mono + 9% tri
3	$\text{CoBr}_2(\text{phen})$	7	61% tri (/ArZnBr)
4	$\text{CoBr}_2(\text{dppe})$	6	67% tri (/ArZnBr)
5	$\text{CoBr}_2(\text{PPh}_3)_2$	2	80% tri (/ArZnBr)
6	$\text{CoBr}_2(\text{peqa})^a$	8	41% mono, 10% tri

a) La formation de l'arylzincique prend 5 heures.

Tableau 14. Optimisation du complexe de cobalt pour obtenir le produit de mono-substitution

Le nouveau complexe de bromure de cobalt contenant le ligand *N*-(1-pyridin-2-yl)éthylidène-quinolin-8-amine (Schéma 147), $\text{CoBr}_2(\text{peqa})$, a été conçu en s'appuyant sur les travaux de Knochel^{246f} et de Sun,³⁹⁵ qui ont démontré que les ligands imino-phénanthroline et quinoléine augmentent le rendement dans des réactions de couplages croisées catalysées avec des métaux de transition, en particulier avec le cobalt.

³⁹⁵ S. Jie, S. Zhang and W. H. Sun, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, 2007, 5584-5598.

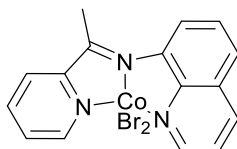


Schéma 147. Complexe de $\text{CoBr}_2(\text{peqa})$

Cependant, il est très difficile de reproduire ce résultat avec le $\text{CoBr}_2(\text{peqa})$ à partir du 3-bromothiophène. En effet, le pourcentage en produit de mono-substitution varie de 30 à 40% (détermination par RMN), le produit de tri-substitution est donc très majoritaire.

III-2. Réaction à partir du 2-bromothiophène

En réalisant la réaction à partir du 2-bromothiophène, on obtient 85% de produit de mono-substitution, contre 5 et 10% pour les produits de di- et tri-substitutions respectivement (calculs RMN) (Schéma 148). Ces résultats sont reproductibles, autour de 80% de sélectivité en produit de mono-substitution avec des rendements similaires. Le rendement est faible à cause de la faible solubilité de cette molécule dans les solvants organiques et à cause du fait qu'elle se décompose assez facilement sur colonne chromatographique. Cependant, une recristallisation dans le méthanol et l'acétate d'éthyle permet d'isoler uniquement le produit de mono-substitution.

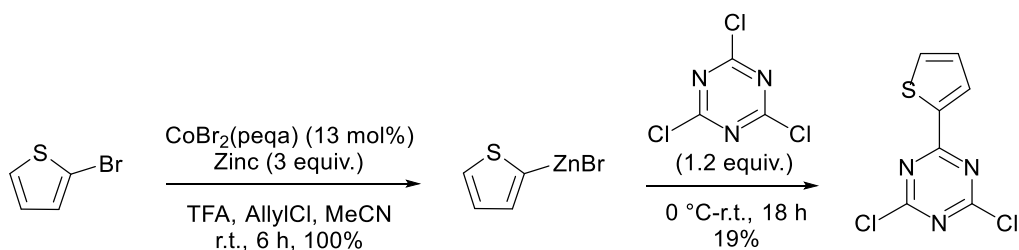


Schéma 148. Synthèse de la 4,6-dichloro-2-(2-thiophène)triazine

La deuxième étape est l'insertion de fluorobenzènes sur la 4,6-dichloro-2-(2-thiophène)triazine (Schéma 149). Pour cela, les arylzinciques du 2-,3- ou 4-fluoro-bromobenzène sont d'abord synthétisés avec du bromure de cobalt dans les conditions habituelles. Puis, la 4,6-dichloro-2-(2-thiophène)triazine est ajoutée à 0 °C dans la solution contenant 2.5 équivalents d'un arylzincique. Les 2,4-difluorophényl-2-(2-thiophène)triazines symétriques sont obtenues avec des rendements faibles ou bons, notamment à cause de leur difficulté de séparation et d'isolation.

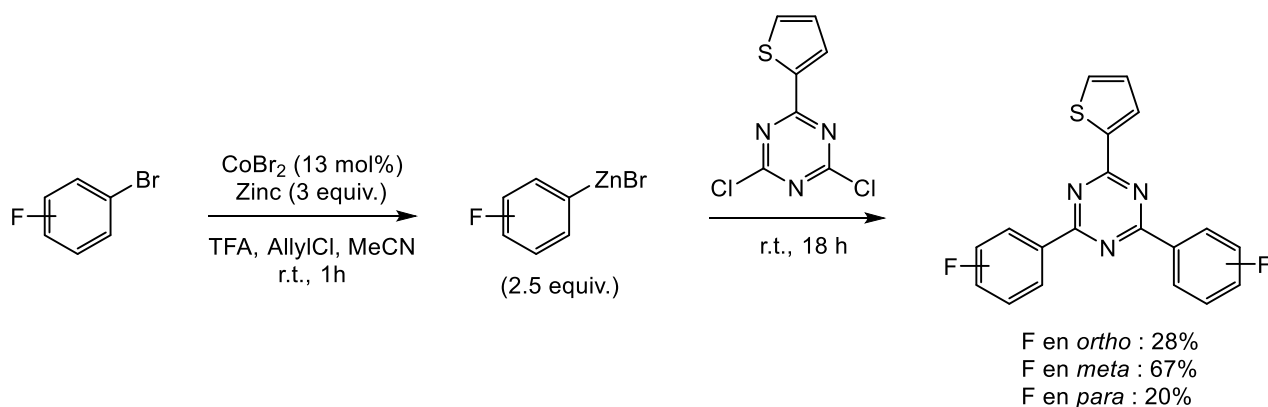


Schéma 149. Synthèse de 2,4-difluorophényl-2-(2-thiophène)triazines

Enfin, le produit final est simplement obtenu par substitution aromatique nucléophile de la phénothiazine déprotonnée sur les atomes de fluor des 2,4-bifluorophényl-2-(2-thiophène)triazines (Schéma 150). Probablement à cause de la gêne stérique, la substitution ne se fait pas quand les atomes de fluor des 2,4-bifluorophényl-2-(2-thiophène)triazines sont en position *ortho* et *meta*. Un bon rendement en produit final est obtenu pour les produits où les phénothiazines sont en position *para* par rapport à la triazine.

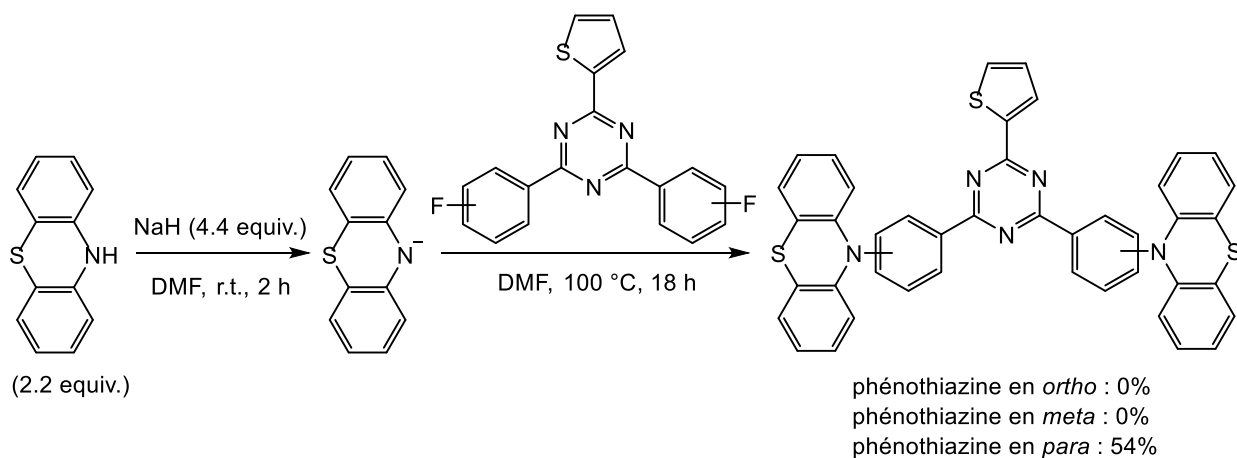


Schéma 150. Synthèse de la molécule finale

Ainsi, une nouvelle molécule à fluorescence retardée a été synthétisée par catalyse au cobalt. C'est la première fois qu'un arylzincique et du cobalt sont utilisés pour fonctionnaliser ainsi une trichlorotriazine. Le rendement global de la réaction est très faible (2%), notamment à cause de problèmes d'extraction, de purification ou encore de solubilité.

IV. Conclusion et perspectives

Pour conclure, une nouvelle méthode permettant le couplage entre un arylzincique et un bromure d'aryle par catalyse au cobalt a commencé à être mise au point. Une voie de synthèse séquencée a été optimisée, où le chlorure de lithium et le THF jouent un rôle important pour favoriser l'hétérocouplage. Cependant, malgré nos efforts, les rendements en biaryles dissymétriques restent moyens. Il est nécessaire de continuer à optimiser cette réaction, en examinant différents additifs.

Cette méthode peut être utilisée pour la synthèse d'une molécule à fluorescence retardée symétrique, telle que la tris(4-fluorophenyl)triazine (Schéma 151). Cette triazine a été obtenue avec un rendement moyen par simple recristallisation.

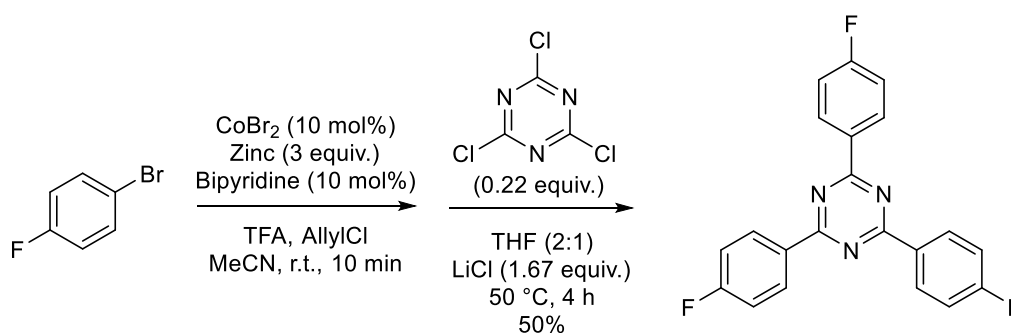


Schéma 151. Synthèse de la 2,4,6-tris(4-fluorophenyl)-1,3,5-triazine

Quant aux triazines comportant un substituant thiophène, un nouveau complexe de cobalt, $\text{CoBr}_2(\text{peqa})$, permet la mono-substitution de la trichlorotriazine à partir d'un zincique de thiophène, et se révèle plus sélectif que d'autres complexes de cobalt plus couramment utilisés. Après cette première étape, un autre arylzincique est inséré par catalyse au cobalt pour obtenir une triaryle triazine dissymétrique, puis une dernière substitution non catalysée permet d'obtenir la molécule à fluorescence retardée. Cependant, les rendements de ces étapes sont faibles ou moyens à cause de problèmes d'extraction, de purification et de solubilité. Il faut cependant noter qu'il s'agit ici du premier couplage entre la trichlorotriazine et un arylzincique, et où le cobalt est utilisé.

Chapitre 3 : Synthèse de thioéthers d'aryle

I. Rappels bibliographiques

La formation d'une liaison carbone-soufre a suscité l'intérêt de nombreux chimistes, en raison de l'application pharmaceutique et de l'importance biologique de molécules soufrées (Schéma 152),³⁹⁶ les amenant ainsi à développer de nouvelles méthodologies.

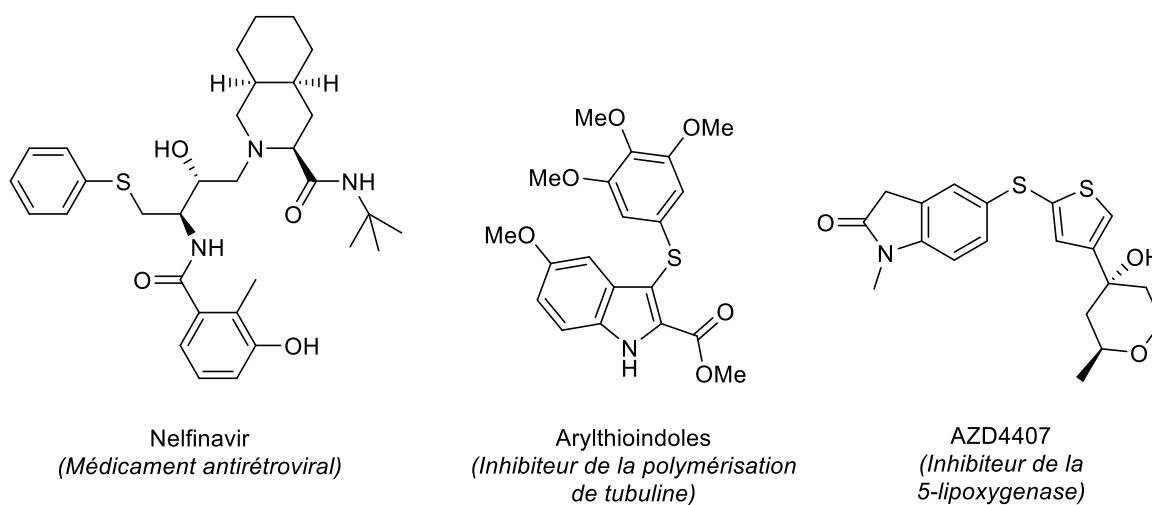


Schéma 152. Molécules pharmaceutiques comprenant le motif thioéther d'aryle

I-1. Synthèse de thioéthers à partir d'halogénures organiques

I-1-1. Réactions avec des disulfures

Les disulfures symétriques, formés par oxydation de thiols, peuvent réagir avec des halogénures d'aryle à l'aide d'un métal de transition et sans la présence d'une base.

Par exemple, Roy a converti le biphenyldisulfure en thioéther de phényle à partir de divers halogénures aliphatiques et de cobalt.³⁹⁷ La réaction est réalisable à partir d'iodures, de bromures et de chlorures aliphatiques, et les rendements en thioéthers sont bons à excellents (Schéma 153). Cependant, la

³⁹⁶ (a) S. H. Reich *et al.*, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 3979-3985. (b) G. De Martino, G. La Regina, A. Coluccia, M. C. Edler, M. C. Barbera, A. Brancale, E. Wilcox, E. Hamel, M. Artico, R. Silvestri, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 6120-6123. (c) E. Merifield *et al.*, *Org. Proc. Res. Dev.* **2005**, *9*, 555-569.

³⁹⁷ S. Chowdhury, S. Roy, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2149-2152.

réaction n'est pas réalisable à partir d'halogénures aromatiques, l'intermédiaire Ar-Co(III) ne pouvant pas cliver le disulfure.

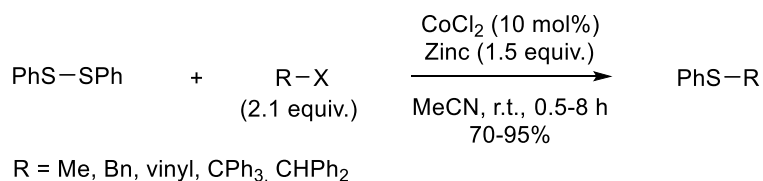


Schéma 153. Synthèse de thioéthers d'aryle à partir de disulfides par catalyse au cobalt

L'association de cuivre et de magnésium permet de préparer des sulfures d'aryle à partir d'iodures d'aryle et de disulfures, comme démontré par Taniguchi (Schéma 154).³⁹⁸ De très bons rendements sont généralement obtenus à partir d'iodures d'aryle possédant des groupements électro-attracteurs ou électro-donneurs, mais aussi à partir d'iodures polycycliques ou hétéro-aromatiques. Le même groupe a développé plus tard cette réaction en utilisant du nickel, de la bipyridine et du zinc avec des rendements du même ordre de grandeur.³⁹⁹ L'irradiation micro-ondes permet de diminuer le temps de réaction à 6 heures.⁴⁰⁰

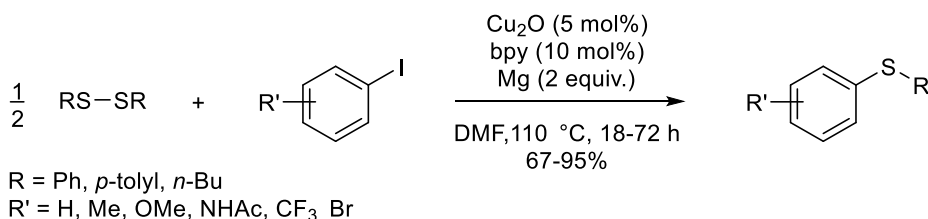


Schéma 154. Synthèse de sulfures d'aryle à partir de disulfides et d'iodures d'aryle par catalyse au cuivre

De bons rendements sont obtenus à partir de bromures ou de chlorures de composés organiques non aromatiques, en remplaçant le cuivre par une quantité stœchiométrique d'indium.⁴⁰¹

Tanaka a réalisé le couplage réducteur entre des disulfures et des halogénures d'alkyle par catalyse au rhodium, via formation de thiols, où l'hydrogène sert de réducteur.⁴⁰² La thiolation de fluorobenzènes par des disulfures a été rendue possible grâce à un système catalytique différent au rhodium.⁴⁰³

Il n'est cependant pas nécessaire d'avoir un métal pour réaliser cette réaction. En effet, des sulfites peuvent promouvoir la réaction entre des biaryldisulfures et des halogénures d'alkyle, comme le dithionite de sodium, le thiosulfate de sodium ou encore l'hydroxyméthanesulfinate de sodium, via une réaction

³⁹⁸ N. Taniguchi, T. Onami, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 915-920.

³⁹⁹ N. Taniguchi, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6904-6906.

⁴⁰⁰ S. Kumar, L. Engman, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5400-5403.

⁴⁰¹ B. C. Ranu, T. Mandal, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5793-5795.

⁴⁰² K. Ajiki, M. Hirano, K. Tanaka, *J. Org. Chem.* **2005**, *7*, 4193-4195.

⁴⁰³ M. Arisawa, T. Suzuki, T. Ishikawa, M. Yamaguchi, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12214-12215.

radicalaire.⁴⁰⁴ Ce dernier est le plus efficace, la réaction est plus rapide et les rendements sont meilleurs qu'avec le dithionite de sodium ou le thiosulfate de sodium (Schéma 155). D'excellents rendements sont obtenus à partir de divers composés organiques, mais les halogénures d'aryle et de vinyles ne réagissent pas.

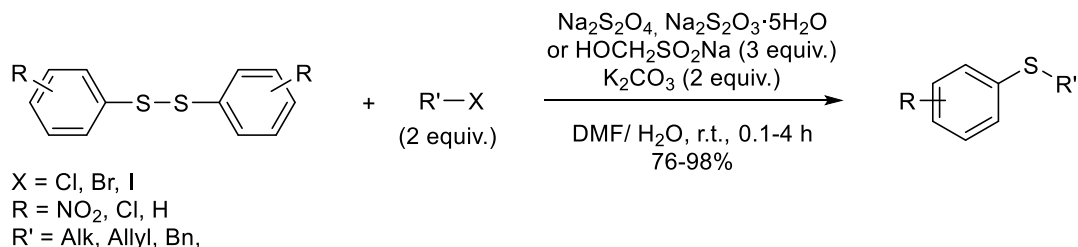


Schéma 155. Synthèse de thioéthers promue par des sulfites

I-1-2. Réactions avec des thiols

La première réaction catalysée au palladium entre un halogénure d'aryle et un thiol a été décrite par Migita en 1978.⁴⁰⁵ Les thioéthers de biaryles et d'alkyl-aryles sont obtenus avec des rendements moyens à bons (Schéma 156). La réaction ne s'opère pas à partir de chlorures d'aryle, et les rendements sont moyens ou faibles en absence de palladium. De meilleurs rendements sont obtenus en remplaçant le solvant par de l'éthanol.⁴⁰⁶

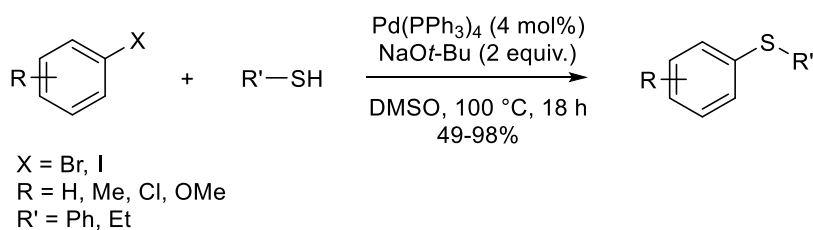


Schéma 156. Première réaction entre un halogénure d'aryle et un thiol catalysée au palladium

L'arylation du thiophénol ou du thiophénylméthane à partir du bromobenzène peut se faire dans un mélange biphasique.⁴⁰⁷ La réaction fonctionne sans l'ajout d'un agent de transfert de phase mais de meilleurs rendements sont obtenus en utilisant un sel de phosphonium (Schéma 157). Le thiolate, généré à partir du thiol et d'une base en milieu aqueux, est ajouté sur plusieurs heures à la solution de bromobenzène. Ainsi, l'utilisation d'un solvant coordonnant comme le DMSO n'est pas nécessaire car le thiolate passe en phase organique grâce au sel de phosphonium et réagit directement avec le bromobenzène.

⁴⁰⁴ R. Y. Tang, P. Zhong, Q. L. Lin, *Synthesis* **2007**, 85-91.

⁴⁰⁵ M. Kosugi, T. Shimizu, T. Migita, *Chem. Lett.* **1978**, 13-14.

⁴⁰⁶ T. Migita, T. Shimizu, Y. Asami, J. I. Shiobara, Y. Kato, M. Kosugi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, *53*, 1385-1389.

⁴⁰⁷ M. Foà, R. Santi, F. Garavaglia, *J. Organomet. Chem.* **1981**, *206*, C29-32.

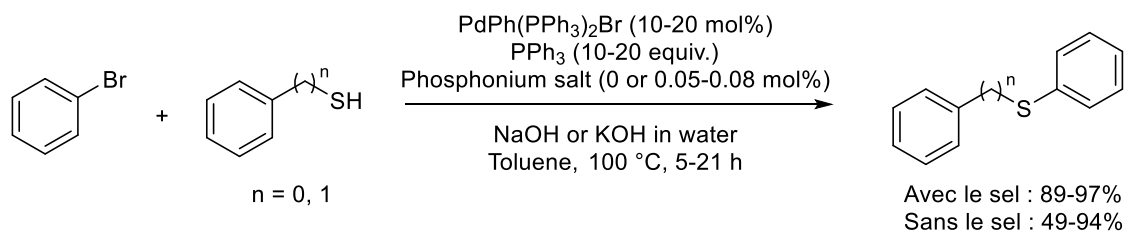


Schéma 157. Réaction entre le thiophénol ou le thiophénylméthane dans un mélange biphasique

Ces réactions passent par la formation d'un thiolate. Bien d'autres méthodes catalysées au palladium pour faire réagir un thiol avec un halogénure d'aryle ont ensuite été développées.⁴⁰⁸

La possibilité d'une réaction entre un iodure d'aryle non activé et un thiol a été démontrée par Suzuki en 1980 en utilisant de l'iodure de cuivre comme catalyseur.⁴⁰⁹ Cette réaction, utilisant un équivalent du sel de cuivre, est considérée comme une variation de la réaction d'Ullmann. Cependant, la température de la réaction n'est pas très élevée et les biaryles thioéthers sont obtenus avec des rendements moyens (Schéma 158).

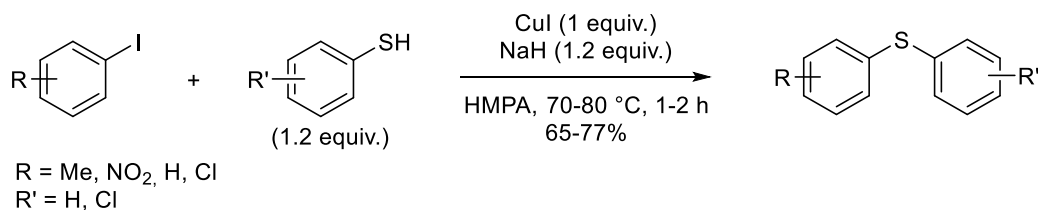


Schéma 158. Réaction de type Ullmann entre un thiol et un iodure d'aryle

Yamamoto a synthétisé des sulfures de biaryles par condensation de thiophénols avec des bromure ou iodures d'aryle en utilisant un excès de cuivre métallique.⁴¹⁰

D'autres réactions ont été décrites en utilisant une quantité stœchiométrique de cuivre,⁴¹¹ mais il faut attendre 1999 pour voir le premier exemple de formation d'un sulfure de biaryle par couplage entre un iodure d'aryle et un arylthiol grâce à un groupement chélatant, en utilisant une quantité catalytique de cuivre.⁴¹² La réaction catalytique a été développée par Palomo, en utilisant un phosphazène comme base et

⁴⁰⁸ (a) P. G. Ciattini, E. Morera, G. Ortar, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4133-4136. (b) M. S. Harr, A. L. Presley, A. Thorarensen, *Synlett* **1999**, 1579-1581. (c) G. Y. Li, G. Zheng, A. F. Noonan, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8677-8681. (d) T. Itoh, T. Mase, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4587-4590. (e) M. A. Fernández-Rodríguez, Q. Shen, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2180-2181. (f) G. Bastug, S. P. Nolan, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 9303-9308.

⁴⁰⁹ H. Suzuki, H. Abe, A. Osuka, *Chem. Lett.* **1980**, 1363-1364.

⁴¹⁰ T. Yamamoto, Y. Sekine, *Can. J. Chem.* **1984**, *62*, 1544-1547.

⁴¹¹ (a) W. R. Bowman, H. Heaney, P. H. G. Smith, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5821-5824. (b) R. J. S. Hickman, B. J. Christie, R. W. Guy, T. J. White, *Aust. J. Chem.* **1985**, *38*, 899-904.

⁴¹² A. V. Kalinin, J. F. Bower, P. Riebel, V. Snieckus, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2986-2987.

comme ligand.⁴¹³ En remplaçant ce dernier par du DBU, les rendements sont similaires mais le temps de réaction est allongé. De très bons rendements sont obtenus à partir d'iodures d'aryle ou de bromures d'aryle activés, mais la réaction ne se fait pas à partir de chlorures d'aryle (Schéma 159).

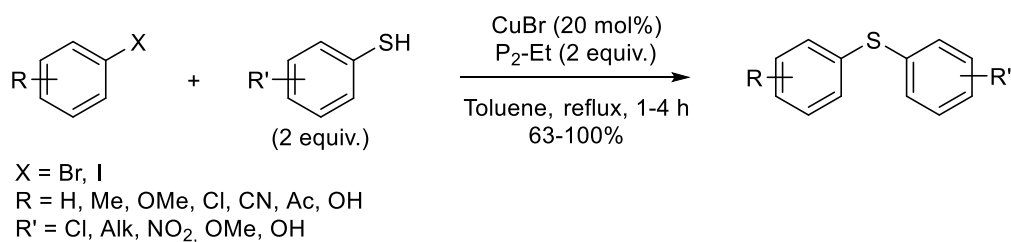


Schéma 159. Réaction catalysée au cuivre entre un arylthiol et un halogénure d'aryle

D'autres systèmes catalytiques au cuivre ont été développés pour le couplage entre un halogénure d'aryle et un thiol.⁴¹⁴

Bien que la thiolation ait surtout été développée avec du palladium et du cuivre, d'autres métaux ont également été étudiés, notamment le nickel^{407,415} mais aussi le cobalt,⁴¹⁶ le fer,⁴¹⁷ l'indium,⁴¹⁸ le rhodium⁴¹⁹ et le platine⁴²⁰. De plus, les triflates d'aryle⁴²¹ et les alcools benzyliques⁴²² peuvent efficacement substituer les halogénures de composés organiques.

Les réactifs thiométalliques, comme les thioétains,⁴²³ les thiosilanes,⁴²⁴ les thiolithiens⁴²⁵ et les thioboranes⁴²⁶ peuvent réagir avec des halogénures d'aryle ou d'alkyle par catalyse au palladium, mais ces

⁴¹³ C. Palomo, M. Oiarbide, R. López, E. Gómez-Bengoa, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1283-1286.

⁴¹⁴ (a) C. G. Bates, R. K. Gujadhur, D. Venkataraman, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2803-2806. (b) F. Y. Kwong, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3517-3520. (c) D. Zhu, L. Xu, F. Wu, B. Wan, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5781-5784. (d) Y. J. Chen, H. H. Chen, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5609-5612. (e) M. Carril, R. SanMartin, E. Domínguez, I. Tellitu, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 5100-5105. (f) C. K. Chen, Y. W. Chen, C. H. Lin, H. P. Lin, C. F. Lee, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 282-284. (g) C. Uyeda, Y. Tan, G. C. Fu, J. C. Peters, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 9548-9552.

⁴¹⁵ (a) H. J. Cristau, B. Chabaud, A. Chêne, H. Christol, *Synthesis* **1981**, 892-984. (b) K. Takagi, *Chem. Lett.* **1987**, 2221-2224. (c) Y. Zhang, K. C. Ngeow, J. Y. Ying, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3495-3498.

⁴¹⁶ (a) Y. C. Wong, T. T. Jayanth, C. H. Cheng, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5613-5616. (b) M. T. Lan, W. Y. Wu, S. H. Huang, K. L. Luo, F. Y. Tsai, *RSC Adv.* **2011**, *1*, 1751-1755.

⁴¹⁷ (a) A. Correa, M. Carril, C. Bolm, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2880-2883. (b) J. R. Wu, C. H. Lin, C. F. Lee, *Chem. Commun.* **2009**, 4450-4452. (c) Y. Y. Lin, Y. J. Wang, C. H. Lin, J. H. Cheng, C. F. Lee, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 6100-6106.

⁴¹⁸ V. P. Reddy, K. Swapna, A. V. Kumar, K. R. Rao, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3189-3191.

⁴¹⁹ C. S. Lai, H. L. Kao, Y. J. Wang, C. F. Lee, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 4365-4367.

⁴²⁰ P. C. B. Page, S. S. Klair, M. P. Brown, M. H. Harding, C. S. Smith, S. J. Maginn, S. Mulley, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4477-4480.

⁴²¹ (a) N. Zheng, J. C. McWilliams, F. J. Fleitz, J. D. Armstrong, R. P. Volante, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9606-9607. (b) T. Itoh, T. Mase, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4587-4590. (c) C. Mispelaere-Canivet, J. F. Spindler, S. Perrio, P. Beslin, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5253-5259.

⁴²² (a) Y. Guindon, R. Frenette, R. Fortin, J. Rokach, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1357-1359. (b) M. T. Martin, A. M. Thomas, D. G. York, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2145-2147.

⁴²³ (a) M. Kosugi, T. Ogata, M. Terada, H. Sano, T. Migita, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, *58*, 3657-3658. (b) M. J. Dickens, J. P. Gilday, T. J. Mowlem, D. A. Widdowson, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 8621-8634. (c) C. Jixiang, G. T. Crisp, *Synth. Commun.* **1992**, *22*, 683-686. (d) L. Cai, J. Cuevas, Y. Y. Peng, V. W. Pike, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4449-4452.

⁴²⁴ M. A. Fernández-Rodríguez, J. F. Hartwig, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 2355-2359.

réactifs doivent être d'abord préparés à partir de thiols ou de réactifs organométalliques correspondants. Les arylthiocyanates peuvent aussi remplacer les thiols en présence de palladium ou de cuivre dans les couplages avec des dérivés halogénés, mais, comme précédemment, ils doivent être synthétisés dans un premier temps à partir d'anilines ou de thiols.⁴²⁷

Cependant, il est possible de réaliser des thiolations sans utiliser des métaux de transitions, comme démontré par Bradshaw.⁴²⁸ De meilleurs rendements sont généralement obtenus à partir du 1-naphtalène que du 2-, et à partir du bromonaphtalène plutôt que du dérivé fluoré (Schéma 160). Il faut noter que la réaction est limitée aux butylthiols et est beaucoup plus lente à partir du *tert*-butanethiol que du *n*-butanethiol (24 heures au lieu d'une heure).

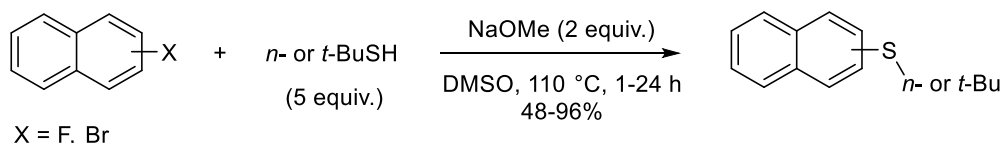


Schéma 160. Thiolation non catalysée à partir du butanethiol

D'excellents rendements sont obtenus à partir du thiophénol et de bromures d'alkyle en utilisant de la soude et un agent de transfert de phase.⁴²⁹ Sans solvant, base ou catalyseur, le 2-iodothiophène peut réagir très rapidement avec un aryle ou un alkyle thiol pour donner des thioéthers de thiophène avec d'excellents rendements.⁴³⁰

I-2. Synthèse de thioéthers à partir de réactifs organométalliques

I-2-1. Réactions avec des disulfures

Le premier exemple de couplage entre un dérivé organométallique et un disulfure a été décrit par Bergstrom en 1989.⁴³¹ La réaction se produit à partir d'un acide nucléique mercurique en présence d'une quantité stœchiométrique de palladium, et les rendements obtenus en thioéthers sont moyens (Schéma 161).

⁴²⁵ J. Ham, I. Yang, H. Kang, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3236-3239.

⁴²⁶ T. Ishiyama, M. Mori, A. Suzuki, N. Miyaura, *J. Organomet. Chem.* **1996**, *525*, 225-231.

⁴²⁷ (a) I. W. J. Still, F. D. Toste, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7677-7680. (b) Q. Ding, X. He, J. Wu, *J. Comb. Chem.* **2009**, *11*, 587-591. (c) Y. J. Guo, R. Y. Tang, P. Zhong, J. H. Li, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 649-652.

⁴²⁸ J. S. Bradshaw, J. A. South, R. H. Hales, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2381-2383.

⁴²⁹ A. W. Herriott, *Synthesis* **1975**, 447-448.

⁴³⁰ S. B. Lee, J. I. Hong, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8439-8442.

⁴³¹ D. Bergstrom, P. Beal, A. Husain, R. Lind, J. Jenson, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 374-375.

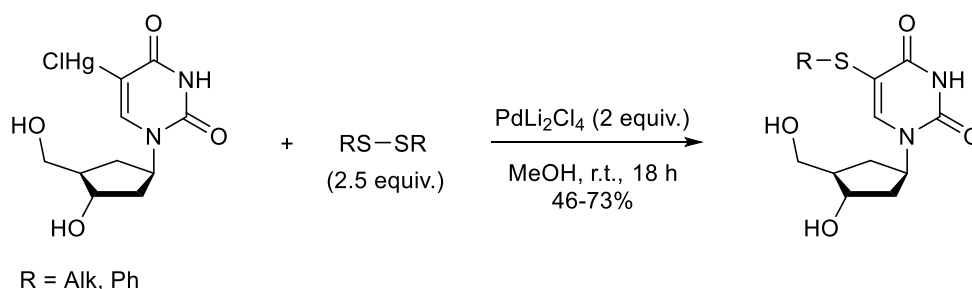


Schéma 161. Couplage entre un acide nucléique mercurique et un disulfure par catalyse au palladium

La lithiation régiosélective de complexes d'arènechromiums, suivie de la réaction avec des disulfures symétriques permet d'accéder à des thioéthers d'aryle avec des rendements faibles à très bons (Schéma 162).⁴³² De meilleurs rendements sont obtenus à partir d'alkyllithiens et de biaryldisulfures.⁴³³

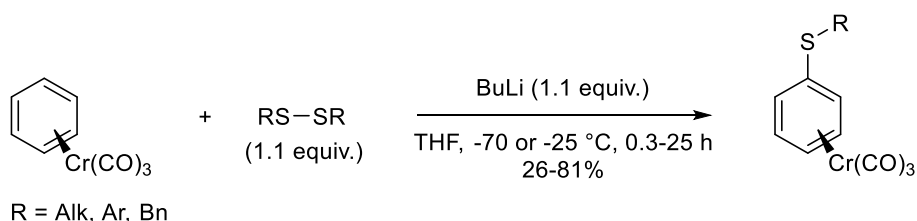


Schéma 162. Lithiation d'arènechromiums puis réaction avec des disulfures

Les acides boroniques sont plus couramment utilisés. Taniguchi a montré que la synthèse de biarylsulfures à partir d'acides arylboroniques et de biaryldisulfures était efficace en utilisant un simple catalyseur de cuivre et de l'oxygène comme oxydant.⁴³⁴ D'excellents rendements sont obtenus (Schéma 163). Dans ces conditions, l'utilisation de bialkyldisulfures donne des résultats insatisfaisants, tandis que le couplage d'acides arylboroniques avec des biaryldisulfures donne de très bons rendements.

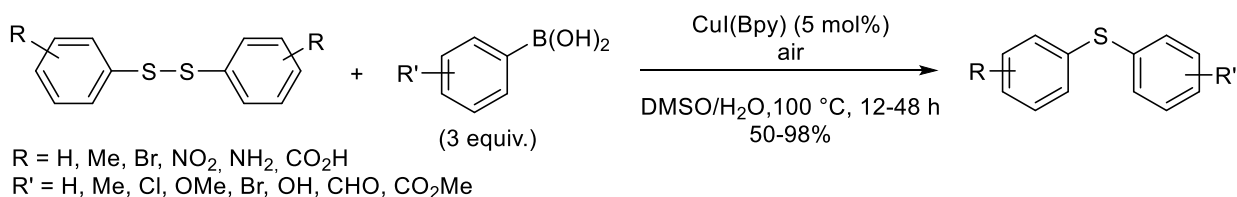


Schéma 163. Arylation de biaryldisulfures à partir d'acides arylboroniques par catalyse au cuivre

D'autres systèmes catalytiques au cuivre ont par suite été développés à partir d'arylboranes.⁴³⁵

⁴³² M. J. Dickens, J. P. Gilday, T. J. Mowlem, D. A. Widdowson, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 8621-8634.

⁴³³ K. Deng, A. Bensari-Bouguerra, J. Whetstone, T. Cohen, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2360-2372.

⁴³⁴ N. Taniguchi, *Synlett* **2006**, 1351-1354.

⁴³⁵ (a) P. S. Luo, F. Weng, J. H. Li, R. Y. Tang, P. Zhong, *Synthesis* **2009**, 921-928. (b) C. Yu, B. Jin, Z. Liu, W. Zhong, *Can. J. Chem.* **2010**, *88*, 485-491. (c) J. H. Cheng, C. L. Yi, T. J. Liu, C. F. Lee, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 8440-8442.

Tang et Li se sont intéressés au couplage catalysé au cuivre entre des biaryldisulfures et des arylsiliciums, mais les rendements sont moyens.⁴³⁶ Les triarylbismuthanes peuvent aussi réagir avec des biaryldisulfures en présence de cuivre pour donner des biarylsulfures avec de bons rendements.⁴³⁷

I-2-2. Réactions avec des thiols

Les couplages dits de Chan-Evans-Lam, entre un acide boronique et un alcool ou une amine, peuvent également se faire à partir de thiols pour obtenir des sulfures. En effet, Guy a été le premier à reporter la réaction entre un acide arylboronique et un alkylthiol en présence d'une quantité stœchiométrique d'acétate de cuivre.⁴³⁸ La nature du groupement présent sur l'acide arylboronique n'influence par le rendement de la réaction (Schéma 164). De très bons rendements sont généralement obtenus, mais la présence d'un substituant en *ortho* de l'acide boronique allonge le temps de réaction et fait baisser le rendement. De plus, cette méthode ne marche pas à partir de thiols tertiaires, de thioacides et de α -carboxythiols.

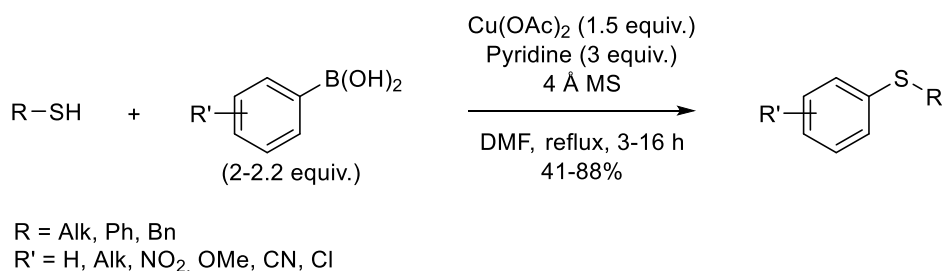


Schéma 164. Premier couplage entre un acide boronique et un thiol

Il faut attendre les travaux de Xu et Feng pour que cette réaction devienne catalytique.⁴³⁹ L'utilisation du sulfate de cuivre avec une base inhabituelle, l'hydroxide de tétra-*n*-butylammonium, permet d'obtenir des biarylsulfures avec de bons rendements (Schéma 165). La présence d'une fonction alcool ou acide diminue cependant le rendement. L'utilisation d'hétéroarylthiols ou d'acides hétéroarylboroniques ne pose pas de problèmes. Il faut noter que de moins bons rendements sont obtenus en utilisant de l'air comme oxydant au lieu de l'oxygène. Cette réaction est vraiment spécifique pour la synthèse de biarylsulfures, seules des traces du produit de couplage sont obtenues à partir d'un alkylthiol et d'un acide alkylboronique.

⁴³⁶ P. S. Luo, M. Yu, R. Y. Tang, P. Zhong, J. H. Li, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 1066-1070.

⁴³⁷ S. Yasuike, M. Nishioka, N. Kakusawa, J. Kurita, *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 6403-6406.

⁴³⁸ P. S. Herradura, K. A. Pendola, R. K. Guy, *Org. Lett.* **2000**, 2, 2019-2022.

⁴³⁹ H. J. Xu, Y. Q. Zhao, T. Feng, Y. S. Feng, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 2878-2884.

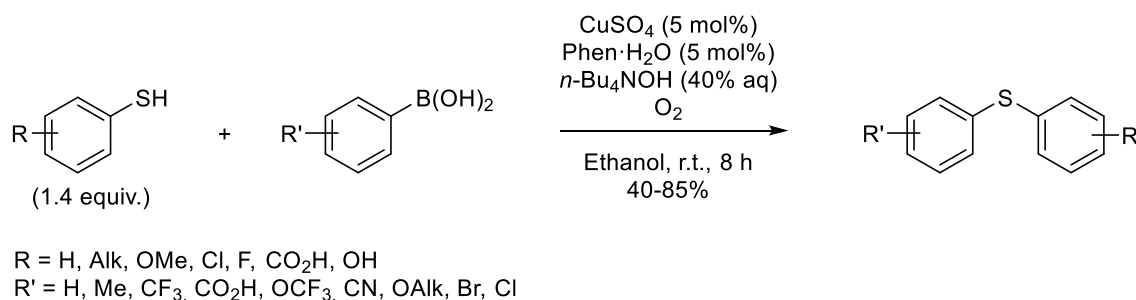


Schéma 165. Couplage catalysé au cuivre entre un arylthiol et un acide arylboronique

L'utilisation d'un catalyseur d'argent permet d'obtenir de meilleurs résultats, mais les temps de réaction sont un peu allongés et la température de réaction est plus élevée (150 °C).⁴⁴⁰

I-2-3. Réactions avec des dérivés de thiols

Liebeskind s'est intéressé au couplage catalysé au cuivre entre un *N*-thioimide et un acide arylboronique.⁴⁴¹ Ces *N*-thioimides sont facilement synthétisés à partir des thiols correspondants. De bons rendements sont obtenus à partir d'aryl- ou d'hétéroarylthioimides avec des acides arylboroniques possédant des groupements électro-attracteurs ou électro-donneurs (Schéma 166). Cependant, il est nécessaire de préparer le catalyseur CuMeSal à partir de l'acide 3-méthylsalicylique, qui coûte cher. Au laboratoire, ces *N*-thioimides ont réagi avec des arylzinciques en présence de cobalt, mais il est nécessaire d'avoir un excès d'arylzinciques (trois équivalents) pour obtenir de bons rendements.⁴⁴²

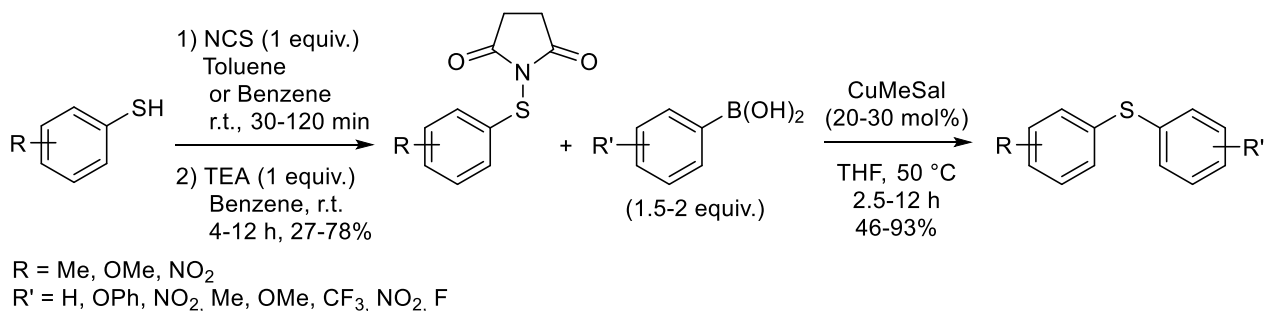


Schéma 166. Réaction entre un acide arylboronique et un *N*-thioimide par catalyse au cuivre

Lee a développé une réaction séquentielle conduisant à la formation de thioéthers.⁴⁴³ La première étape est la formation rapide d'un chlorure de sulfenyle à partir d'un thiol en présence de *N*-chlorosuccinimide, suivie de l'addition d'un arylmagnésien. La réaction est très rapide et ne nécessite pas

⁴⁴⁰ R. Das, D. Chakraborty, *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 7023-7027.

⁴⁴¹ C. Savarin, J. Srogl, L. S. Liebeskind, *Org. Lett.* **2002**, 4, 4309-4312.

⁴⁴² Xian Qian, travaux de thèse non publiés.

⁴⁴³ J. H. Cheng, C. Ramesh, H. L. Kao, Y. J. Wang, C. C. Chan, C. F. Lee, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 10369-10374.

de catalyseur. De très bons rendements sont généralement obtenus à partir de divers alkylthiols ou d'(hétéro)arylthiols enrichis ou appauvris en électrons (Schéma 167). Seuls quelques réactifs de Grignard ont cependant été utilisés et peu de groupements fonctionnels peuvent être présents.

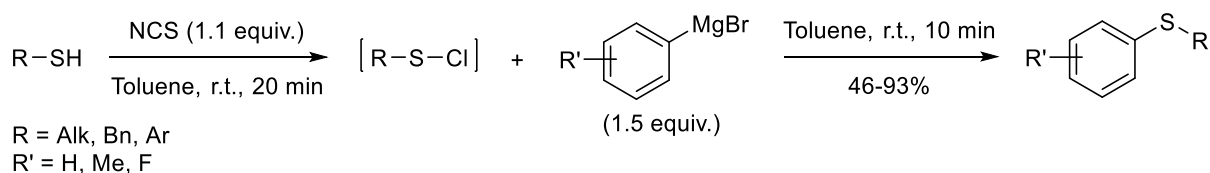


Schéma 167. Réaction entre un arylmagnésien et un chlorure de sulfenyle

Jarvo a quant à elle étudié le même type de couplage, mais en utilisant des arylzinciques.⁴⁴⁴ De meilleurs rendements sont généralement obtenus comparés à la réaction précédente, mais un plus large excès d'arylzincique est utilisé (2.5 équivalents). Dans ces conditions, de nombreux hétéroarylthiols sont couplés avec de très bons rendements (Schéma 168).

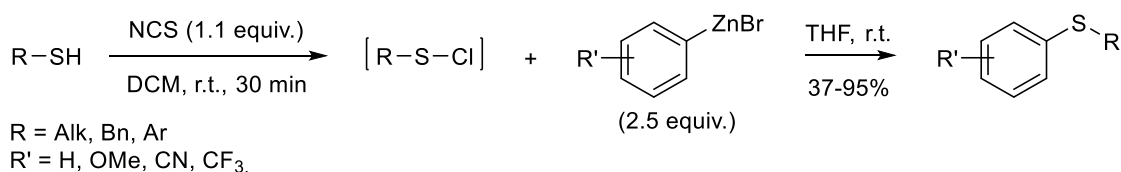


Schéma 168. Réaction entre un arylzincique et un chlorure de sulfenyle

D'autres méthodes existent pour obtenir des thioéthers à partir de réactifs organométalliques, par exemple le couplage entre des acides arylboroniques et des thiosulfonates donne d'excellents rendements, mais seuls quelques thiosulfonates sont commerciaux.⁴⁴⁵ Il est également intéressant de constater que les acides boroniques peuvent réagir avec des hydrazides sulfonyles pour donner des disulfures par catalyse au cuivre, via formation *in situ* de thiosulfonates.⁴⁴⁶ Les thioamides⁴⁴⁷ et les sulfures d'azoles⁴⁴⁸ peuvent aussi réagir avec des acides arylboroniques en présence de cuivre pour donner des hétéroaryl-arylsulfures, mais il est d'abord nécessaire de synthétiser les substrats de départ.

⁴⁴⁴ I. M. Yonova, C. A. Osborne, N. S. Morrissette, E. R. Jarvo, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 1947-1953.

⁴⁴⁵ S. Yoshida, Y. Sugimura, Y. Hazama, Y. Nishiyama, T. Yono, S. Shimizu, T. Hosoya, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 16613-16616.

⁴⁴⁶ T. T. Wang, F. Lai, Yang, S. K. Tian, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 928-932.

⁴⁴⁷ H. Prokopcová, C. O. Kappe, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 448-452.

⁴⁴⁸ J. Shanmugapriya, K. Rajaguru, S. Muthusubramanian, N. Bhuvanesh, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 1693-1967.

I-3. Synthèse de thioéthers à partir d'arènes

I-3-1. Réactions avec des disulfures

La première méthode générale pour la synthèse de 3-arylthioindoles à partir d'indoles et de biaryldisulfures a été développée par Atkinson en 1988.⁴⁴⁹ Les biaryldisulfures portant des groupements électro-attracteurs donnent de moins bons résultats que les biaryldisulfures appauvris en électrons (Schéma 169). Cette méthode a par la suite été adaptée pour la synthèse de 1-benzyl-3-thioaryl-2-carboxyindoles, des antagonistes non-peptidiques de l'endothéline.⁴⁵⁰

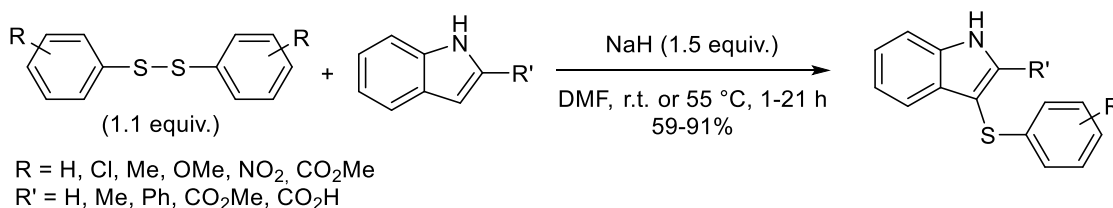


Schéma 169. Synthèse de 3-arylthioindoles à partir d'indoles et de biaryldisulfures

Outre les indoles,⁴⁵¹ de nombreux arènes possédant un groupement directeur ont été thioarylés à partir de disulfures, comme les anilines,⁴⁵² les benzoxazoles,⁴⁵³ les azoles⁴⁵⁴ et les oxadiazoles,⁴⁵⁵ en présence ou non d'un catalyseur métallique.

Cheng a été le premier à reporter la réaction catalysée au cuivre entre un arène ne possédant pas de groupement directeur, le triméthoxybenzène, avec un disulfure.⁴⁵⁶ De très bons rendements sont obtenus à partir de biaryldisulfures, quel que soit le groupement porté, mais ils sont faibles à partir de dialkyl-, bibenzyl- et biaryldisulfures (Schéma 170). Bien que le triméthoxybenzène a été principalement étudié, la réaction est également possible à partir du diméthoxybenzène. Le même groupe a reporté par la suite l'utilisation de bromure ferrique, un catalyseur moins onéreux, mais les rendements sont plus faibles.⁴⁵⁷

⁴⁴⁹ J. G. Atkinson, P. Hamel, Y. Girard, *Synthesis* **1988**, 480-481.

⁴⁵⁰ A. M. Bunker, J. J. Edmunds, K. A. Berryman, D. M. Walker, M. A. Flynn, K. M. Welch, A. D. Doherty, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 1367-1370.

⁴⁵¹ X. L. Fang, R. Y. Tang, P. Zhong, J. H. Li, *Synthesis* **2009**, *24*, 4183-4189.

⁴⁵² P. F. Ranken, B. G. McKinnie, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2985-2988.

⁴⁵³ S. I. Fukuzawa, E. Shimizu, Y. Atsumi, M. Haga, K. Ogata, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2374-2376.

⁴⁵⁴ I. Popov, H. Q. Do, O. Daugulis, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8309-8313.

⁴⁵⁵ L. H. Zou, J. Reball, J. Mottweiler, C. Bolm, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 11307-11309.

⁴⁵⁶ S. Zhang, P. Qian, M. Zhang, M. Hu, J. Cheng, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6732-6735.

⁴⁵⁷ M. Zhang, S. Zhang, C. Pan, F. Chen, *Synth. Commun.* **2012**, *42*, 2844-2853.

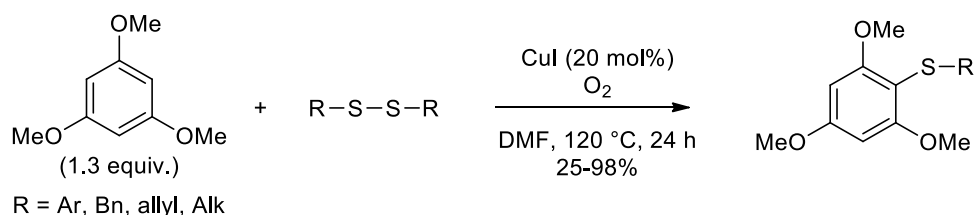


Schéma 170. Thiolation catalysée au cuivre de triméthoxybenzène à partir de disulfures

Par la suite, Kumar a développé le couplage non catalysé par un métal entre un biaryldisulfure et une large gamme d'arènes, via formation d'un ion phénylchalcogénium.⁴⁵⁸

I-3-2. Réactions avec des thiols

Le premier exemple de fonctionnalisation d'une 2-arylpurine par le thiophénol a été décrit par Yu, à l'aide d'une quantité stœchiométrique d'acétate de cuivre, mais un faible rendement en biarylsulfure est obtenu.⁴⁵⁹

Fukuzawa a décrit le couplage entre un arylthiol et un benzoxazole par catalyse au cuivre en présence d'un agent déshydratant, mais la présence d'un oxydant, l'oxygène moléculaire, oxyde ces arylthiols en biaryldisulfures, qui sont les véritables espèces actives de la réaction.⁴⁵³

Ainsi, on peut considérer que Liu a véritablement décrit la première réaction entre un thiol et un arène.⁴⁶⁰ Différents azoles portant des groupements électro-attracteurs ou électro-donneurs donnent généralement de très bons rendements par thiolation avec des thiols aliphatiques, mais les rendements sont plus faibles à partir du thiophénol (Schéma 171). Cependant, les thiols tertiaires donnent de très faibles rendements. L'oxyde de cuivre sert d'oxydant et de base dans cette réaction. Yu et Gao ont ensuite développé ce couplage en utilisant des sels d'argent, de nickel ou de fer comme catalyseurs et de l'acétate de cuivre comme oxydant, ce qui permet d'augmenter légèrement les rendements.⁴⁶¹

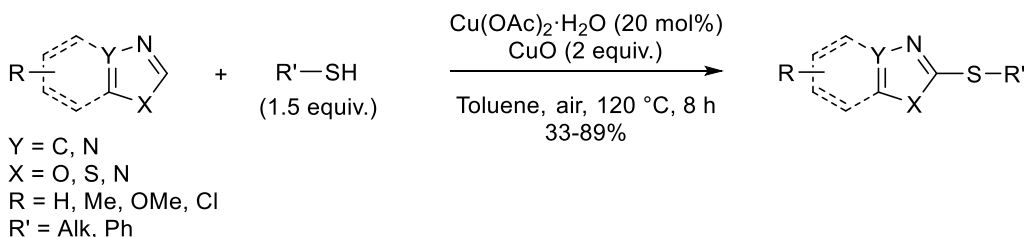


Schéma 171. Thiolation d'azoles par catalyse au cuivre à partir de thiols aliphatiques et de thiophénol

⁴⁵⁸ C. D. Prasad, S. J. Balkrishnaa, A. Kumar, B. S. Bhakuni, K. Shrimali, S. Biswas, S. Kumar, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 1434-1443.

⁴⁵⁹ X. Chen, X. S. Hao, C. E. Goodhue, J. Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6790-6791.

⁴⁶⁰ A. X. Zhou, X. Y. Liu, S. C. Zhao, Y. M. Liang, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 5456-5462.

⁴⁶¹ C. Dai, Z. Xu, F. Huang, Z. Yu, Y. F. Gao, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4414-4419.

Huang et Liu se sont intéressés à la thiolation de benzothiazoles à partir d'alkyl- ou arylthiols, mais en utilisant une quantité stœchiométrique d'iodure de cuivre.⁴⁶² En particulier, de bons rendements sont obtenus à partir d'arylthiols, quel que soit la nature du substituant.

Fukuzawa a également décrit l'arylation, catalysée par un complexe de cuivre-carbène, de benzothiazoles et benzoxazoles.⁴⁶³ De bons rendements sont obtenus à partir d'arylthiols enrichis en électrons, mais ils sont faibles si les arylthiols possèdent un groupement électro-attracteur.

Les enzymes sont elles aussi utilisables comme catalyseurs, comme l'a démontré Beifuss pour la synthèse de thioéthers de catéchols en utilisant la laccase en tant que catalyseur et l'air comme oxydant.⁴⁶⁴ D'excellents rendements sont obtenus à partir d'alkylthiols ou à partir d'hétéroarylthiols.

Prabhu a réalisé la thiolation d'arènes et d'hétéroarènes sans utiliser de catalyseur, à partir de benzoxazole-2-thiones, qui forment un équilibre avec le thiol correspondant en présence d'un acide fort.⁴⁶⁵ C'est la première fois que la thiolation à partir d'arènes non activés est étudiée. De très bons rendements sont généralement obtenus, même à partir d'arènes encombrés stériquement (Schéma 172). Il est également possible de réaliser la thiolation à partir de thiophènes mais elle est plus lente.

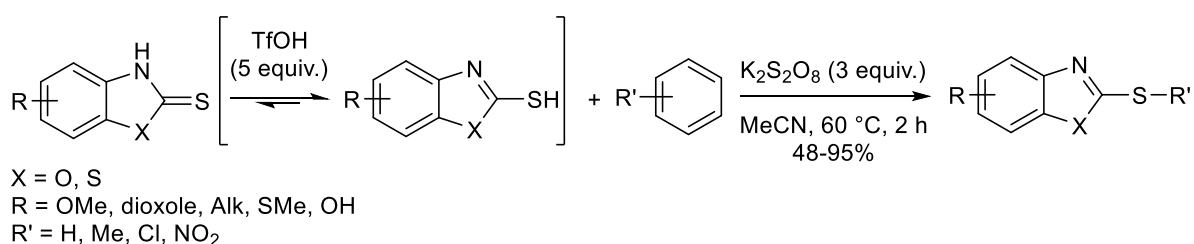


Schéma 172. Thiolation d'arène et d'hétéroarènes à partir de benzoxazoles-2-thiones sans catalyseur

Des méthodes électrochimiques permettent également d'obtenir des thioéthers à partir de thiols et d'arènes.⁴⁶⁶

I-3-3. Réactions avec des dérivés de thiols

Comme avec les réactifs organométalliques, les chlorures de sulfenyles peuvent réagir avec des arènes. Anzai a reporté en 1979 le traitement d'uraciles avec divers chlorures de sulfenyles, sans catalyseur

⁴⁶² S. Ranjit, R. Lee, D. Heryadi, C. Shen, J. E. Wu, P. Zhang, K. W. Huang, X. Liu, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8999-9007.

⁴⁶³ H. Inomata, A. Toh, T. Mitsui, S. I. Fukuzawa, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 4729-4731.

⁴⁶⁴ H. T. Abdel-Mohsen, J. Conrad, U. Beifuss, *Green Chem.* **2014**, *16*, 90-95.

⁴⁶⁵ B. V. Varun, K. R. Prabhu, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 9655-9668.

⁴⁶⁶ (a) D. Nematollahi, E. Tammari, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7769-7772. (b) E. Tammari, N. Mirazi, D. Nematollahi, *Mendeleev Commun.* **2006**, *46*, 285-286. (c) S. S. H. Davarani, S. Romyar, L. Masoumi, N. S. Fumani, A. Bayandori, A. B. Moghaddam, *J. Electrochem. Soc.* **2008**, *155*, E120-124. (d) A. Amani, D. Nematollahi, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 11302-11306.

par substitution électrophile.⁴⁶⁷ Des rendements moyens à excellents ont été obtenus (Schéma 173). De moins bons rendements sont cependant obtenus à partir d'indoles.

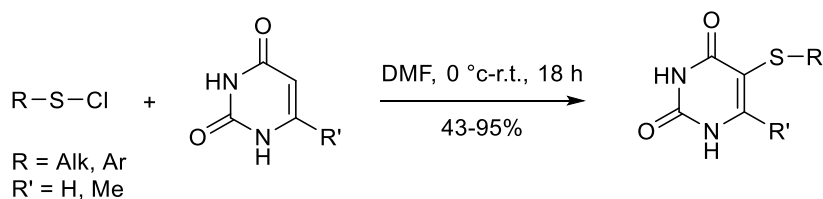


Schéma 173. Alkyl- and arylthiolation d'uraciles

L'arylthiolation d'indoles en position C-3 à partir de chlorures de nitro-arylsulfényles a été développée par Raban, et de bons rendements ont été obtenus.⁴⁶⁸

La 3-sulfenylation d'indole-2-carboxylates a été publiée par Schlosser.⁴⁶⁹ Les chlorures de sulfényles sont générés *in situ* à partir de *N*-chlorosuccinimide et de thiols, ce qui permet d'effectuer cette réaction en une seule étape. D'excellents rendements sont obtenus à partir d'alkyl- ou arylthiols, sauf à partir d'alkylthiols secondaires et tertiaires.

Le couplage d'arènes avec des *N*-thioimides est également possible par catalyse au palladium, comme démontré par Anbarasan.⁴⁷⁰ De bons à excellents rendements sont obtenus à partir d'(hétéro)aryl-*N*-thioimides et d'arènes appauvris ou enrichis en électrons (Schéma 174). Il faut noter que la réaction est rapide (45 minutes). Cependant, un large excès d'arène est nécessaire (5 équivalents). L'acide trifluoroacétique sert à générer l'espèce active de palladium, le Pd(TFA)₂.

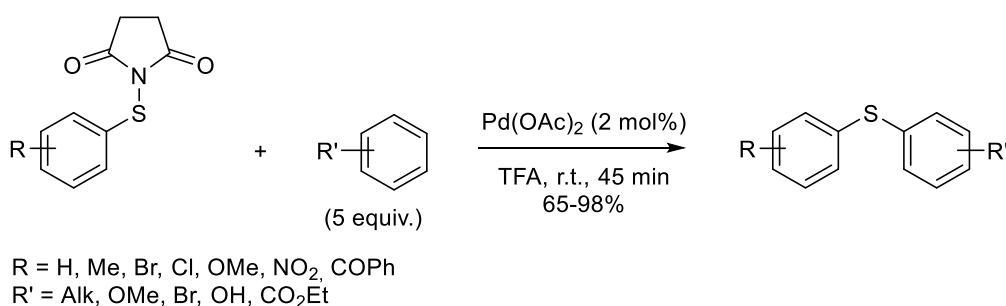


Schéma 174. Arylthiolation d'arènes non activés par catalyse au palladium à partir de *N*-thioimides

⁴⁶⁷ K. Anzai, *J. Heterocyclic Chem.* **1979**, *16*, 567-569.

⁴⁶⁸ M. Raban, L. J. Chern, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1688-1691.

⁴⁶⁹ K. M. Schlosser, A. P. Krasutsky, H. W. Hamilton, J. E. Reed, K. Sexton, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 819-821.

⁴⁷⁰ P. Saravanan, P. Anbarasan, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 848-851.

Fu a par la suite utilisé des acides de Lewis en tant que catalyseur, pour l'arylthiolation de phénols à partir de *N*-thioimides.⁴⁷¹ De bons à excellents rendements sont obtenus en biarylsulfures.

D'autres méthodes existent pour obtenir des thioéthers à partir d'arènes. Les benzothiazoles peuvent être obtenus par fonctionnalisation intramoléculaire de thiobenzanilides en présence d'un catalyseur au palladium, mais il est nécessaire d'obtenir les substrats de départ par réaction d'acétanilides avec le réactif de Lawesson.⁴⁷² Il est également intéressant de constater que le DMSO peut servir de réactif de méthylation.⁴⁷³ Les cyanures d'arylsulfonyles peuvent réagir avec des arènes riches en électrons par catalyse au palladium, mais la plupart des produits sont obtenus avec des rendements moyens.⁴⁷⁴ La phénylthiolation de benzothiazoles, de benzoxazoles et de benzothiophènes est possible en utilisant l' α -(phenylthio)*iso*-butyrophenone, et du rhodium en quantité catalytique, mais la réaction dégage de l'*iso*-butyrophenone en quantité stœchiométrique.⁴⁷⁵

Cependant, la formation de liaisons C-S reste moins développée que la formation de liaisons C-C, C-N ou C-O, en particulier à cause de l'empoisonnement du catalyseur par le soufre, mais aussi car les méthodes de couplage nécessitent généralement des températures élevées, un excès de base, des réducteurs puissants, des ligands sophistiqués ou encore un long temps de réaction. De plus, l'utilisation de thiols malodorants est à éviter, et dans certaines conditions les thiols peuvent être oxydés en disulfures.

I-4. Synthèse et réactivité des sels de Bunte

Outre l'utilisation de thiols et de ses dérivés, l'introduction de dérivés soufrés permet l'obtention de sulfures. Notamment, la poudre de soufre,⁴⁷⁶ les sulfures métalliques⁴⁷⁷ et les thio-urées⁴⁷⁸ peuvent être utilisés avec des halogénures d'aryle ou des réactifs organométalliques.

Les chercheurs s'intéressent également à l'utilisation du thiosulfate de sodium comme agent de sulfuration. À la fin de XIX^{ème} siècle, Hans Bunte a montré que la réaction d'un dérivé halogéné avec le thiosulfate de sodium, en milieu aqueux, produisait des *S*-alkylthiosulfates de sodium (Schéma 175).⁴⁷⁹ Ces

⁴⁷¹ H. Tian, C. Zhu, H. Yang, H. Fu, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 8875-8877.

⁴⁷² (a) K. Inamoto, C. Hasegawa, K. Hiroya, T. Doi, *Org. Lett.* **2008**, 10, 5147-5150. (b) L. L. Joyce, R. A. Batey, *Org. Lett.* **2009**, 11, 2792-2795.

⁴⁷³ L. Chu, X. Yue, F. L. Qing, *Org. Lett.* **2010**, 12, 1644-1647.

⁴⁷⁴ P. Anbarasan, H. Neumann, M. Beller, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 3233-3235.

⁴⁷⁵ M. Arisawa, F. Toriyama, M. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 2344-2347.

⁴⁷⁶ (a) N. Taniguchi, *Synlett* **2005**, 1687-1690. (b) Y. Jiang, Y. Qin, S. Xie, X. Zhang, J. Dong, D. Ma, *Org. Lett.* **2009**, 11, 5250-5253. (c) M. Arisawa, T. Ichikawa, M. Yamaguchi, *Org. Lett.* **2012**, 14, 5318-5321.

⁴⁷⁷ (a) C. L. Li, X. G. Zhang, R. Y. Tang, P. Zhong, J. H. Li, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 7037-7040. (b) W. You, Q. Liao, C. Xi, *Org. Lett.* **2010**, 12, 3930-3933.

⁴⁷⁸ (a) H. Firouzabadi, N. Iranpoor, M. Gholinejad, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 119-124. (b) M. Kuhn, F. C. Falk, J. Paradies, *Org. Lett.* **2011**, 13, 4100-4103.

⁴⁷⁹ H. Bunte, *Chem. Ber.* **1874**, 7, 646-648

sels, facilement manipulables et généralement inodores, sont appelés sels de Bunte. Ils peuvent être également préparés à partir de disulfures,⁴⁸⁰ de thiols,⁴⁸⁰ de chlorure de sulfenyle⁴⁸¹ ou de thiocyanates⁴⁸² mais l'intérêt de ces méthodes est plus limité.

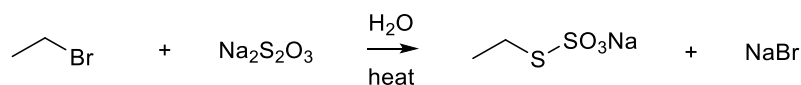
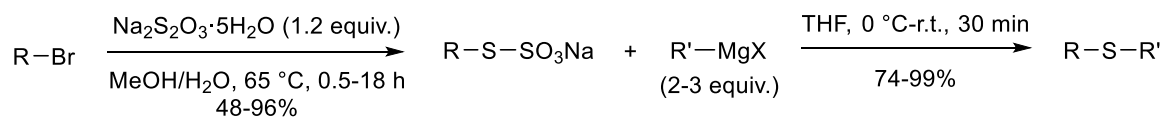


Schéma 175. Synthèse du premier sel de Bunte

Ces sels de Bunte peuvent être utilisés comme intermédiaires et peuvent réagir avec un acide pour former un thiol,^{479,480,483} avec un thiol, un thiolate ou un agent oxydant pour donner des disulfures,^{480, 484} mais aussi avec des sels de cyanure⁴⁸⁰ pour former des thiocyanates.

La réactivité de ces sels de Bunte avec des réactifs organométalliques nous a intéressé plus particulièrement, en vue de synthétiser des thio éthers à partir d'un arylzincique et d'un sel de Bunte. Reeves a été le premier à décrire le couplage d'un sel de Bunte aliphatique avec un réactif de Grignard.⁴⁸⁵ D'excellents rendements sont généralement obtenus à partir de réactifs de Grignard (hétéro)aromatiques ou aliphatiques, quel que soit le groupement du sel de Bunte (Schéma 176).



X = Cl, Br
 R = 4-BrBn, 4-CNbn, Alk, Allyl, Propargyl
 R' = Alk, Allyl, Ar, Vinyl, Alkenyl

Schéma 176. Réaction entre un sel de Bunte aliphatique et un réactif de Grignard

Cependant, si la synthèse de sels de Bunte à partir d'halogénures d'alkyle se fait simplement, la synthèse de sels aromatiques est plus compliquée. Quelques exemples de sels de Bunte aromatiques ont été synthétisés par Bernthsen à partir de phénylènediamines,⁴⁸⁶ mais c'est Reeves qui a décrit la première méthode générale de synthèse de sels de Bunte aromatiques et vinyliques par catalyse au cuivre.⁴⁸⁵ Les rendements en sels de Bunte (hétéro)aromatiques sont généralement bons, quel que soit la nature du groupement porté. Cependant, les rendements obtenus en produits de couplages sont plus faibles qu'à partir de sels de Bunte aliphatiques, même s'ils restent très bons (Schéma 177).

⁴⁸⁰ H. Distler, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1967**, *6*, 544-553.

⁴⁸¹ H. Z. Lecher, E. M. Hardy, *J. Org. Chem.* **1955**, *20*, 475-487.

⁴⁸² P. Jansa, L. Cechova, M. Dracinsky, Z. Janeba, *RSC. Adv.* **2013**, *3*, 2650-2654.

⁴⁸³ J. Yi, Y. Fu, B. Xiao, W. C. Cui, Q. X. Guo, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 205-2008.

⁴⁸⁴ P. Hiver, A. Dicko, D. Paquer, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9569-9572

⁴⁸⁵ J. T. Reeves, K. Camara, Z. S. Han, Y. Xu, H. Lee, C. A. Busacca, C. H. Senanayake, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1196-1199.

⁴⁸⁶ A. Bernthsen, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1889**, *251*, 1-97.

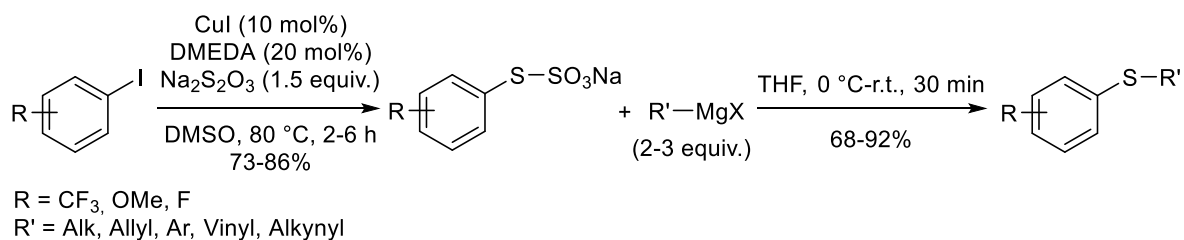


Schéma 177. Réaction entre un sel de Bunte aromatique et un réactif de Grignard

La réaction entre un sel de Bunte aromatique et un acide arylboronique par catalyse au cuivre a par la suite été développée par Jiang, en utilisant du dioxyde de carbone pour éviter la formation de biaryldisulfures.⁴⁸⁷ Les rendements en biarylsulfures sont cependant moins bons que ceux obtenus à partir de réactifs de Grignard.

Le thiosulfate de sodium peut également servir comme source de soufre pour synthétiser des bisulfures à partir de deux halogénures différents par catalyse au palladium,⁴⁸⁸ ou à partir d'un sel aryldiazonium et un halogénure aliphatique par catalyse au cuivre.⁴⁸⁹

II. Réactions de couplage catalysées au cobalt entre un sel de Bunte et un arylzincique

II-1. Réactions avec un sel de Bunte benzylique

Nous nous sommes également intéressés à la réaction d'un sel de Bunte avec un réactif organométallique, un arylzincique, en nous inspirant des travaux de Reeves.⁴⁸⁵

Nous avons tout d'abord synthétisé le sel de Bunte à partir du bromure de 4-bromobenzyle en utilisant du thiosulfate de sodium (Schéma 178). Celui-ci est obtenu avec un excellent rendement.

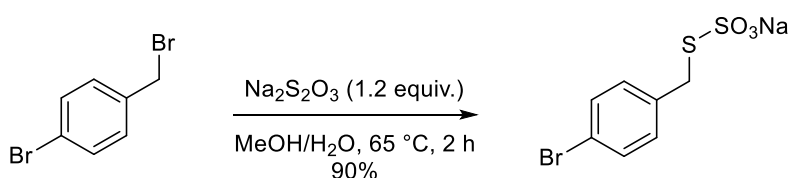


Schéma 178. Synthèse du 4-bromobenzylthiosulfate de sodium

⁴⁸⁷ Z. Qiao, N. Ge, X. Jiang, *Chem. Commun.* **2015**, 51, 10295-10298.

⁴⁸⁸ Z. Qiao, J. Wei, X. Jiang, *Org. Lett.* **2014**, 16, 1212-1215.

⁴⁸⁹ Y. Li, J. Pu, X. Jiang, *Org. Lett.* **2014**, 16, 2692-2695.

Ce sel de 4-bromobenzylthiosulfate de sodium a ensuite été ajouté à un arylzincique, mais le produit de couplage désiré n'a pas été obtenu (Schéma 179). En effet, l'arylzincique ne réagit pas du tout avec le sel de Bunte, il est progressivement dégradé en anisole et en dimère. Par contre, du phénylméthanethiol est obtenu, ce qui voudrait dire que le cobalt s'insère dans la liaison Csp^2-Br de l'arène du sel de Bunte et également dans la liaison $S-SO_3Na$ du thiosulfate pour donner le phénylméthanethiol après traitement aqueux.

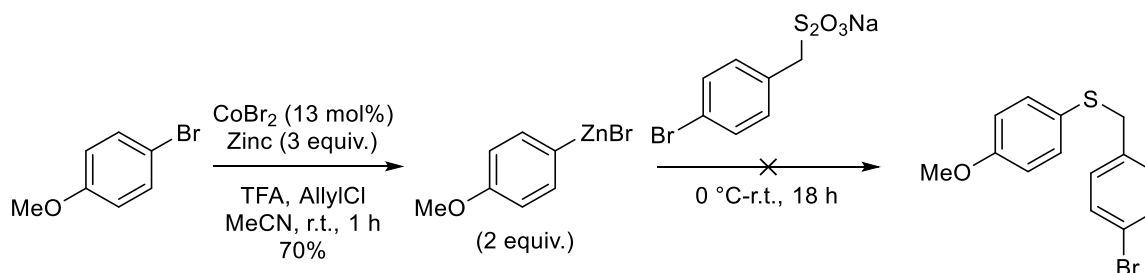


Schéma 179. Réaction entre le bromure de 4-méthoxyphénylzinc et le 4-bromobenzylthiosulfate de sodium

Pour éviter que le cobalt ne s'insère dans la liaison Csp^2-Br de l'arène, le benzylthiosulfate de sodium a été synthétisé et a été obtenu avec un bon rendement (Schéma 180).

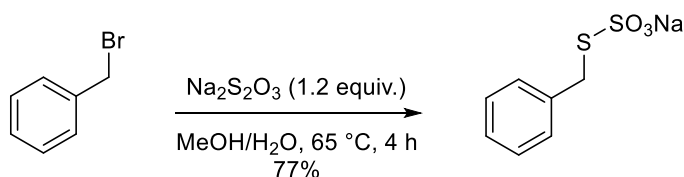
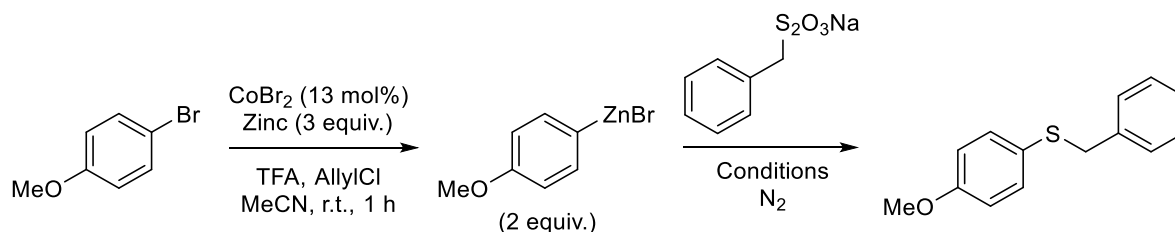
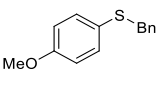
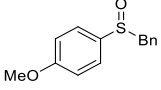
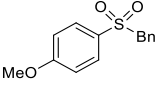


Schéma 180. Synthèse du benzylthiosulfate de sodium

La réaction entre ce benzylthiosulfate de sodium et un arylzincique a ensuite été étudiée (Tableau 15). D'une façon générale, le produit majoritaire de la réaction est un sous-produit, mais qui malgré nos efforts n'a pu être ni caractérisé ni identifié. Outre le produit désiré, le sulfoxyde et le sulfone correspondants ont également été obtenus, bien que la réaction ait été réalisée sous atmosphère d'azote. En filtrant l'arylzincique (Tableau 15, entrée 1), seules des traces du produit de couplage ont été observées. En ne filtrant pas l'arylzincique, la réaction est lente à température ambiante, seuls 46% du zincique ont réagi et se sont dégradés en un jour. Le milieu réactionnel a ensuite été chauffé à 60 °C. La quantité du sous-produit diminue en faveur du produit de couplage et surtout en faveur du sulfoxyde (Tableau 15, entrée 2). Les résultats sont moins bons en chauffant directement la réaction à 60 °C (Tableau 15, entrée 3), et il est surprenant de constater que 3% de 1-benzyl-4-méthoxybenzène sont ainsi formés. Afin de savoir si le cobalt est responsable de l'oxydation des sulfures en sulfoxydes et sulfones, du butenone a été ajouté une fois l'arylzincique formé (Tableau 15, entrée 4). Cet additif est connu pour inhiber l'activité catalytique

du cobalt,⁴⁹⁰ sans modifier la réactivité de l'arylzincique, mais dans cette réaction aucun effet n'a été détecté. Le fait de remplacer l'acétonitrile par du THF, une fois la solution d'arylzincique filtrée, permet d'obtenir seulement le produit désiré et le sous-produit (Tableau 15, entrée 5). Il est surprenant de constater qu'en réalisant l'arylzincique à partir d'acétonitrile distillé, la quantité en sulfoxyde augmente, et que 4% de dibenzylsulfure sont obtenus (Tableau 15, entrée 6). L'ajout de zinc à une solution d'arylzincique filtrée donne également principalement le sulfoxyde (Tableau 15, entrée 7).



Entrée	Conditions	Température de réaction	Temps de réaction (h)	Proportions en produits sulfurés par CPG (%) ^a			
							Sous-produit non identifié
1	Filtration de l'arylzincique	0 °C-r.t.	6	3	1	/	97
2	Pas de filtration de l'arylzincique	0 °C-r.t. puis 60 °C	24	10	28	5	57
3	Pas de filtration de l'arylzincique	60 °C	3	5	10	traces	82
4	Filtration de l'arylzincique ^b	60 °C	2.5	9	9	/	82
5	Filtration de l'arylzincique MeCN → THF	60 °C	3.5	30	traces	/	70
6	MeCN distillé, filtration de l'arylzincique	60 °C	4	13	64	6	13
7	Filtration de l'arylzincique + 3 equiv. Zinc	60 °C	18 h	9	71	traces	20

a) Par analyse CPG. b) Ajout de MVK (1 equiv.).

Tableau 15 . Réaction entre un arylzincique et le benzylthiosulfate de sodium

⁴⁹⁰ M. Amatore, C. Gosmini, *Synlett* **2009**, 1073-1076.

En utilisant le complexe de $\text{CoBr}_2(\text{phen})$ à la place du simple sel de bromure de cobalt et en réalisant la réaction dans de l'acétonitrile (Schéma 181), le résultat est similaire à celui de l'entrée 2 du Tableau 15. En remplaçant l'acétonitrile par du THF on n'obtient pas le même effet qu'avec du CoBr_2 , au contraire c'est le sulfoxyde qui est obtenu majoritairement. 11% De dibenzylsulfure et 7% de dibenzylsulfure sont également produits par homocouplage du sel de Bunte.

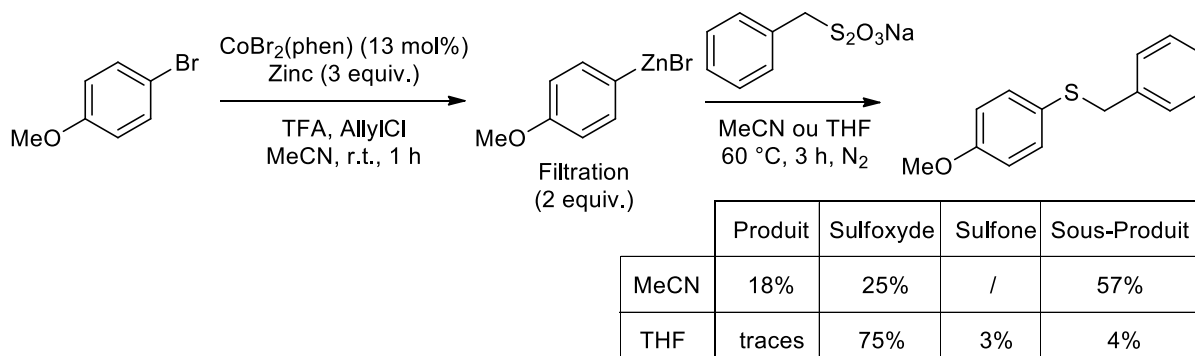


Schéma 181. Utilisation du complexe de bromure de cobalt phénanthroline avec le benzylthiosulfate de sodium

II-2. Réactions avec un sel de Bunte aromatique

Nous avons essayé de synthétiser un sel de Bunte aromatique par catalyse au cobalt par couplage réducteur à partir du 4-bromotoluène, mais aucun produit n'a été obtenu (Schéma 182).

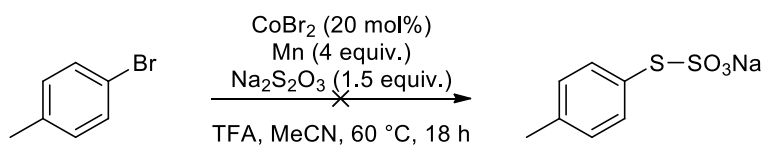


Schéma 182. Synthèse d'un sel de Bunte aromatique par catalyse au cobalt à partir du 4-bromotoluène

À partir du 4-iodotoluène, le sel de Bunte se serait formé, mais il n'a pas pu être formellement caractérisé (Schéma 183). Il faut noter que la conversion du 4-iodotoluène n'est pas totale. Le mélange de solvant DMF/pyridine est utilisé au laboratoire pour réaliser des couplages réducteurs catalysés au bromure de cobalt avec du manganèse car il est plus efficace que l'acétonitrile. Les conditions réactionnelles doivent de ce fait être améliorées pour synthétiser un sel de Bunte aromatique par catalyse au cobalt.

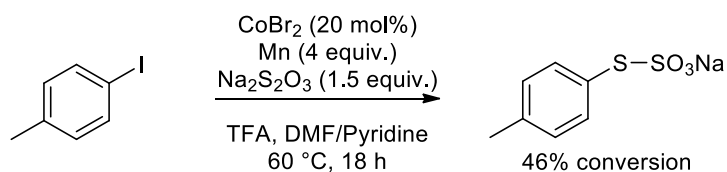


Schéma 183. Synthèse d'un sel de Bunte aromatique par catalyse au cobalt à partir du 4-iodotoluène

La synthèse du sel de Bunte à partir du 4-iodotoluène a donc été réalisée par catalyse au cuivre (dont la méthode a été décrite précédemment par Reeves) (Schéma 184).⁴⁸⁵ Cependant, la synthèse de ce produit et son isolation ont posé problème, de telle sorte que le 4-méthylphénylthiosulfate de sodium n'a pas pu être obtenu.

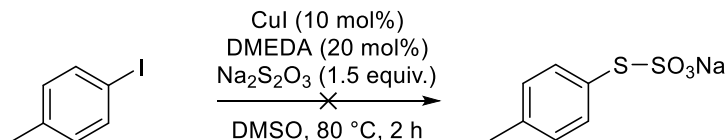


Schéma 184. Synthèse d'un sel de Bunte aromatique par catalyse au cuivre à partir du 4-iodotoluène

Cependant, le 3-méthoxyphénylthiosulfate de sodium a pu être obtenu dans les mêmes conditions avec un excellent rendement (Schéma 185).

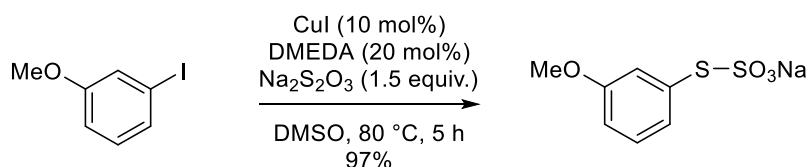


Schéma 185. Synthèse d'un sel de Bunte aromatique par catalyse au cuivre à partir du 3-iodoanisole

Aucun biarylsulfure n'est obtenu si le 3-méthoxyphénylthiosulfate de sodium est ajouté à une solution d'arylzincique filtrée (Schéma 186). Le zincique se décompose en dimère et en anisole, et les mêmes résultats sont obtenus si l'acétonitrile est remplacé par du THF une fois la solution d'arylzincique filtrée. Si le zinc est toujours présent en solution, alors seules des traces du produit de couplage sont obtenues en plus des produits de décomposition de l'arylzincique. L'utilisation du complexe de $\text{CoBr}_2(\text{bpy})$ dans la synthèse de l'arylzincique ne permet pas d'améliorer les résultats obtenus à partir du bromure de cobalt.

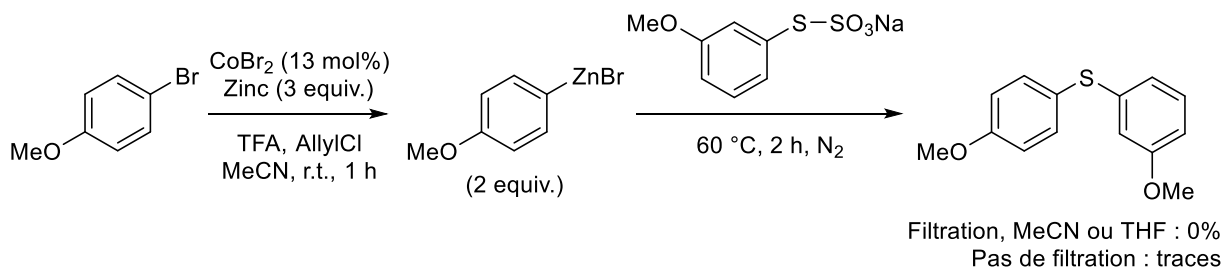


Schéma 186. Réaction entre un arylzincique et le 3-méthoxyphénylthiosulfate de sodium

III. Conclusion et perspectives

Ainsi, il semble difficile de pouvoir obtenir des benzyl-arylsulfures à partir de cobalt et d'arylzinciques, bien que le cobalt s'insère dans la liaison S-S du benzylthiosulfate de sodium. En effet, ces sulfures s'oxydent dans le milieu réactionnel pour donner principalement des sulfoxydes, de façon inexplicable, même en prenant des précautions (réactions réalisées sous atmosphère d'azote, utilisation de solvants distillés et dégazés). Cependant, le benzylthiosulfate de sodium n'est pur qu'à 63%, et ces impuretés pourraient oxyder le sulfure.

Le cobalt a plus de difficulté à s'insérer dans un sel de Bunte aromatique enrichi en électrons, et le biarylsulfure désiré n'est obtenu qu'à l'état de traces. Il faudrait essayer de réaliser la réaction à partir de sels de Bunte aromatiques appauvris en électrons dans les mêmes conditions.

L'utilisation de sels de Bunte ne semble pas prometteuse pour obtenir des bisulfures à partir d'arylzinciques en présence de cobalt.

Chapitre 4 : Synthèse de trifluorométhylarènes

I. Rappels bibliographiques

L'introduction de fluor dans des petites molécules, notamment des médicaments, apporte des effets bénéfiques significatifs tels que l'amélioration de la pharmacocinétique, une sélectivité accrue et une meilleure stabilité métabolique. Ainsi, l'incorporation de fluor dans des molécules pharmaceutiques est devenue une stratégie indispensable pour les chimistes médicaux pour concevoir de nouveaux médicaments. Parmi les groupements fonctionnels fluorés, le groupe trifluorométhyle est important car il permet d'améliorer le passage du médicament à travers les membranes cellulaires, et donc sa biodisponibilité (Schéma 187).⁴⁹¹

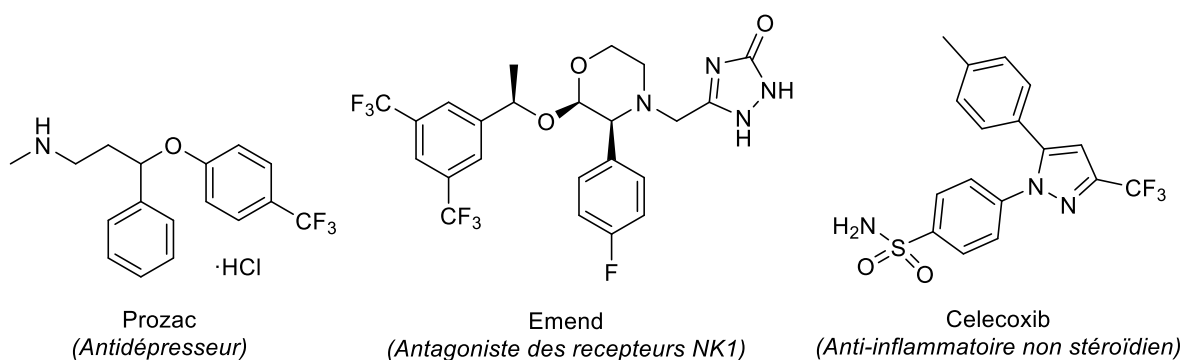


Schéma 187. Molécules pharmaceutiques contenant un motif trifluorométhylaryle.

Les méthodes traditionnelles pour la trifluorométhylation d'arènes incluent la réaction de Swarts, réalisée à partir de (trichlorométhyl)phényle et d'acide fluorhydrique ou de SbF_3 , et la fluorination d'acides benzoïques avec SF_4 .⁴⁹² Cependant, ces méthodes nécessitent des conditions dures et limitent la tolérance des groupements fonctionnels, ce qui impose qu'elles doivent être utilisées au début de la séquence de synthèse d'un médicament.

⁴⁹¹ (a) D. T. Wong, F. P. Bymaster, E. A. Engleman, *Life Sci.* **1995**, *57*, 411-441. (b) M. M. Zhao, J. M. McNamara, G. J. Ho, K. E. Emerson, Z. J. Song, D. M. Tschaen, K. M. J. Brands, U. H. Dolling, E. J. J. Grabowski, P. J. Reider, I. F. Cottrell, M. S. Ashwood, B. C. Bishop, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6743-6747. (c) V. Kumar, K. Kaur, G. K. Gupta, S. Kumar, *Recent Pat. Inflamm. Allergy Drug Discov.* **2013**, *7*, 124-134.

⁴⁹² (a) F. Swarts, *Bull. Acad. R. Belg.* **1892**, *24*, 309-314. (b) J. H. Simons, C. J. Lewis, *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, *60*, 492-492. (c) G. A. Boswell Jr, W. C. Ripka, R. M. Scribner, C. W. Tullock, *Org. React.* **1974**, *21*, 30-44.

C'est pourquoi, les chimistes se sont intéressés au développement de nouvelles méthodes pour l'introduction du groupement fonctionnel trifluorométhyle. Les rappels bibliographiques seront limités à la trifluorométhylation de dérivés aromatiques.

I-1. Trifluorométhylation d'halogénures d'aryle

I-1-1. À partir d'une quantité stœchiométrique de CuCF_3

La première trifluorométhylation d'halogénures d'aryle ou de quinolines a été décrite par Kobayashi et Kumadaki en 1969, à partir du gaz de trifluoroiodométhane et de cuivre métallique fraîchement préparé pour former *in situ* le complexe trifluorométhyle de cuivre, qui réagit avec l'halogénure d'aryle.⁴⁹³ De meilleurs rendements sont obtenus à partir d'iodures d'aryle plutôt qu'à partir de dérivés bromés ou chlorés (Schéma 188). Le même groupe a ensuite utilisé le trifluorobromométhane, gaz moins coûteux, dans cette réaction.⁴⁹⁴

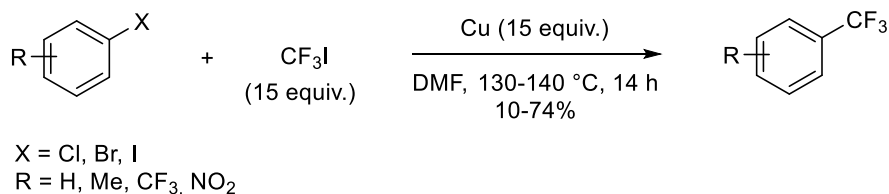


Schéma 188. Trifluorométhylation d'halogénures d'aryle à partir de trifluoroiodométhane et de cuivre

Ces découvertes ont mené au développement de nouvelles méthodes de trifluorométhylation d'halogénures d'aryle et d'hétéroaryle, via la formation *in situ* d'un complexe de trifluorométhyle de cuivre utilisé en quantité stœchiométrique. Différentes sources de trifluorométhyle peuvent ainsi réagir avec une quantité stœchiométrique de cuivre : le bis(trifluorométhyl)mercure,⁴⁹⁵ le (trifluorométhyl) triméthylsilane,⁴⁹⁶ le méthyl chloro- ou bromodifluoroacétate,⁴⁹⁷ le *N*-trifluorométhyl-*N*-nitrosotrifluoro méthane sulfonamide,⁴⁹⁸ le méthyl trifluoroacétate,⁴⁹⁹ le 3- ω -fluorosulfonylperfluoro pentanoate,⁵⁰⁰ le

⁴⁹³ (a) Y. Kobayashi, I. Kumadaki, *Tetrahedron Lett.* **1969**, 47, 4095-4096. (b) Y. Kobayashi, I. Kumadaki, S. Sato, N. Hara, E. Chikami, *Chem. Pharm. Bull.* **1970**, 18, 2334-2339.

⁴⁹⁴ Y. Kobayashi, I. Kumadaki, A. Ohsawa, T. Yamada, *Chem. Pharm. Bull.* **1972**, 20, 1839.

⁴⁹⁵ N. V. Kondratenko, E. P. Vechirko, L. M. Yagupolski, *Synthesis* **1980**, 932-933.

⁴⁹⁶ (a) H. Urata, T. Fuchikami, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 91-94. (b) F. Cottet, M. Schlosser, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 327-330. (c) F. Cottet, M. Marull, O. Lefebvre, M. Schlosser, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1559-1568.

⁴⁹⁷ (a) D. B. Su, J. X. Duan, Q. Y. Chen, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 7689-7690. (b) J. X. Duan, D. B. Su, J. P. Wu, Q. Y. Chen, *J. Fluorine Chem.* **1994**, 66, 167-169.

⁴⁹⁸ T. Umemoto, A. Ando, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, 59, 447-452.

⁴⁹⁹ B. R. Langlois, N. Roques, *J. Fluorine Chem.* **2007**, 128, 1318-1325.

⁵⁰⁰ (a) Q. Y. Chen, J. X. Duan, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1389-1391. (b) Z. Y. Long, J. X. Duan, Y. B. Lin, C. Y. Guo, Q. Y. Chen, *J. Fluorine Chem.* **1996**, 78, 177-181.

trifluoroacétate de sodium,⁵⁰¹ le dibromodifluorométhane⁵⁰² et l'iodure de fluorosulfonyldifluorométhane⁵⁰³. Le triflate de *S*-(trifluorométhyl)diphénylesulfonium, une source électrophile de trifluorométhylation, peut être réduit *in situ* pour donner le complexe nucléophile CuCF₃.⁵⁰⁴ Le complexe de CuCF₃ peut également être obtenu par voie électrochimique.⁵⁰⁵

Burton a décrit le premier complexe de trifluorométhyle de cuivre stabilisé par l'hexaméthylphosphoramide.⁵⁰⁶ Ce complexe est obtenu par réduction d'un dihalodifluorométhane avec du zinc ou du cadmium suivie d'une transmétallation avec du bromure de cuivre. Il est l'espèce active responsable de la trifluorométhylation d'halogénures d'aryle.

Par la suite, Vici a été le premier à isoler un complexe de CuCF₃ à partir d'un complexe de cuivre *N*-hétérocyclique carbène et du (trifluorométhyl)triméthylsilane.⁵⁰⁷ Ce nouveau complexe formé *in situ* permet la trifluorométhylation d'iodures d'(hétéro)aryles avec d'excellents rendements (Schéma 189). Le même groupe a ensuite reporté un nouveau complexe ayant le ligand carbène SiMes, en équilibre avec un sel de cuprate en solution, qui peut trifluorométhyliser des bromures ou iodures d'(hétéro)arènes avec de très bons rendements.⁵⁰⁸ La trifluorométhylation décarboxylative d'halogénures d'aryle peut également être réalisée à partir de précurseurs de cuivre trifluoroacétate et chlorodifluoroacétate, mais les rendements obtenus en trifluorométhylarènes sont moyens.⁵⁰⁹

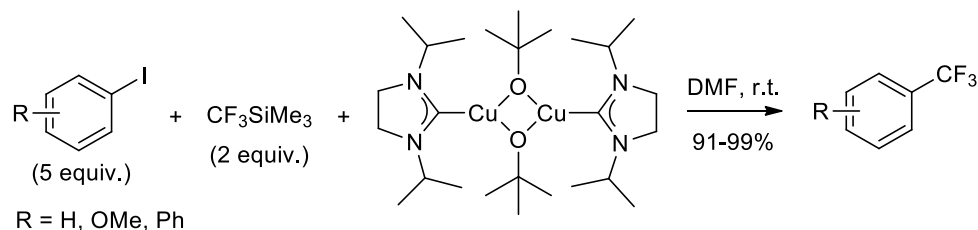


Schéma 189. Réaction entre l'iodobenzène et un complexe de trifluorométhyle carbène cuivre

D'autres complexes stables de CuCF₃ ont également vu le jour. Grushin a réalisé la cupration du fluoroforme et a stabilisé le complexe avec du trihydrofluorure de triéthylamine, mais les rendements en

⁵⁰¹ (a) K. Matsui, E. Tobita, M. ando, K. Kondo, *Chem. Lett.* **1981**, 1719-1720. (b) H. Suzuki, Y. Yoshida, A. Osuka, *Chem. Lett.* **1982**, 135-136. (c) G. E. Carr, R. D. Chambers, T. F. Holmes, *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1* **1988**, 921-926.

⁵⁰² (a) J. H. Clark, M. A. McClinton, R. J. Blade, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 638-639. (b) J. H. Clark, M. A. McClinton, C. W. Jones, P. Landon, D. Bishop, R. J. Blade, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 2133-2136. (c) J. H. Clark, J. E. Denness, M. A. McClinton, A. J. Wynd, *J. Fluorine Chem.* **1990**, 50, 411-426.

⁵⁰³ Q. Y. Chen, S. W. Wu, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1989**, 2385-2387.

⁵⁰⁴ C. P. Zhang, Z. L. Wang, Q. Y. Chen, C. T. Zhang, Y. C. Gu, J. C. Xiao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 1896-1900.

⁵⁰⁵ J. M. Paratian, S. Sibille, J. Périchon, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 53-54.

⁵⁰⁶ D. M. Wiemers, D. J. Burton, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 832-834.

⁵⁰⁷ G. G. Dubinina, H. Furutachi, D. A. Vici, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 8600-8601.

⁵⁰⁸ G. G. Dubinina, J. Ogikubo, D. A. Vici, *Organometallics* **2008**, 27, 6233-6235.

⁵⁰⁹ K. A. McReynolds, R. S. Lewis, L. K. G. Ackerman, G. G. Dubinia, W. W. Brennessel, D. A. Vici, *J. Fluorine Chem.* **2010**, 131, 1108-1112.

produits de trifluorométhylation obtenus à partir d'iodures d'aryle sont moyens.⁵¹⁰ Le même groupe a plus tard synthétisé le complexe $[(PPh_3)_3CuCF_3]$, qui peut être stocké et manipulé à l'air, et qui donne de bons rendements pour la trifluorométhylation d'iodures d'aryle.⁵¹¹ Hartwig a quant à lui synthétisé et isolé le complexe $[(phen)CuCF_3]$, qui permet d'obtenir d'excellents rendements pour la trifluorométhylation d'arènes possédant une large gamme de groupements fonctionnels.⁵¹² Kremlev a obtenu le complexe $CuCF_3$ à partir de la réaction du fluorure d'argent avec du (trifluorométhyl)triméthylsilane suivie d'une transmétallation avec du cuivre métallique.⁵¹³ De bons rendements ont été obtenus à partir de chlorures, bromures et iodures d'(hétéro)aryle.

I-1-2. Réactions catalysées à partir de dérivés acétates

En 1989, Chen a décrit la première trifluorométhylation catalysée au cuivre entre un halogénure d'aryle et le fluorosulfonyldifluoroacétate de méthyle.⁵¹⁴ L'anion trifluorométhyle est obtenu par combinaison du difluorocarbène et de l'ion fluorure, après génération du dioxyde de carbone et du dioxyde de soufre. Les rendements sont légèrement meilleurs à partir d'iodures d'aryle qu'à partir de bromures d'aryle (Schéma 190). D'excellents rendements peuvent également être obtenus à partir de chlorures d'aryle dans les mêmes conditions.^{497b}

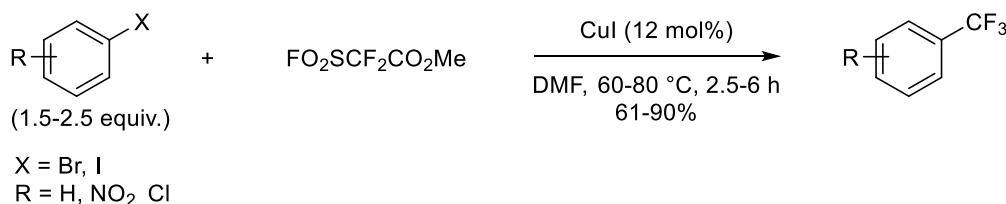


Schéma 190. Trifluorométhylation d'halogénures d'aryle à partir de fluorosulfonyldifluoroacétate de méthyle par catalyse au cuivre

Dolbier a montré qu'une quantité catalytique de palladium (40 mol%) permet la trifluorométhylation d'iodures de paracyclophanes à partir de bromure de cuivre et de fluorosulfonyl difluoroacétate,⁵¹⁵ tandis que Chen a utilisé ce substrat pour la trifluorométhylation de porphyrines.⁵¹⁶

Li et Duan ont utilisé le trifluoroacétate de sodium, qui a l'avantage d'être peu coûteux et facilement disponible, et qui de plus se décarboxyle pour donner l'anion trifluorométhyle par chauffage du

⁵¹⁰ A. Zanardj, M. A. Novikov, E. Martin, J. Benet-Buchholz, V. V. Grushin, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 20901-20913.

⁵¹¹ O. A. Tomashenko, E. C. Escudero-Adán, M. M. Belmonte, V. V. Grushin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7655-7659.

⁵¹² H. Morimoto, T. Tsubogo, N. D. Litvinas, J. F. Hartwig, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3793-3798.

⁵¹³ M. M. Kremlev, A. I. Mushta, W. Tyrre, Y. L. Yagupolskii, D. Naumann, A. Möller, *J. Fluorine Chem.* **2012**, *133*, 67-71.

⁵¹⁴ Q. Y. Chen, S. W. Wu, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 705-706.

⁵¹⁵ A. J. Roche, W. R. Dolbier Jr, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9137-9143.

⁵¹⁶ C. Liu, Q. Y. Chen, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3680-3686.

milieu réactionnel en présence de cuivre.⁵¹⁷ De bons rendements sont généralement obtenus à partir d'iodures d'aryle enrichis ou appauvris en électrons, sauf avec des iodures d'hétéroaryle (Schéma 191).

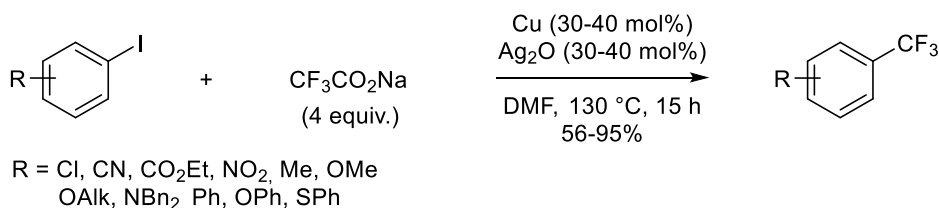


Schéma 191. Trifluorométhylation catalysée au cuivre d'iodures d'aryle avec le trifluoroacétate de sodium

Beller a quant à lui employé le trifluoroacétate de méthyle pour la trifluorométhylation de bromures ou iodures d'aryle par catalyse au cuivre.⁵¹⁸ De très bons rendements sont généralement obtenus, mais ils sont moins bons à partir de bromures d'aryle qu'à partir d'iodures d'aryle. De plus, les conditions réactionnelles sont drastiques (Schéma 192).

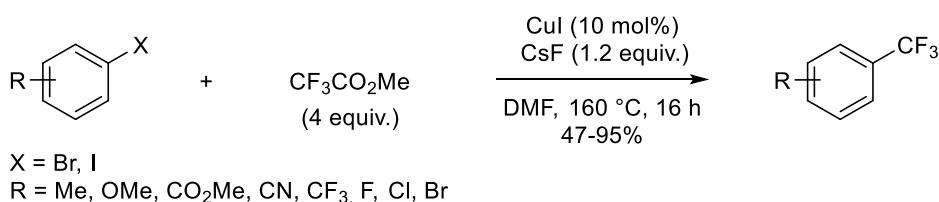


Schéma 192. Trifluorométhylation catalysée au cuivre d'iodures d'aryle avec le trifluoroacétate de méthyle

I-1-3. Réactions catalysées à partir de (trifluorométhyl)trialkylsilanes

Le (trifluorométhyl)triméthylsilane, connu sous le nom de réactif de Ruppert-Prakash,⁵¹⁹ est l'une des sources d'anion trifluorométhyle les plus utilisées, ainsi que ses dérivés, bien qu'ils soient sensibles à l'humidité. Amii a été le premier à décrire la trifluorométhylation d'iodures d'aryle en utilisant une quantité catalytique de cuivre et le (trifluorométhyl)triéthylsilane.⁵²⁰ Des rendements moyens à excellents sont obtenus à partir d'iodures d'hétéroaryle et d'iodures d'aryle appauvris en électrons (Schéma 193).

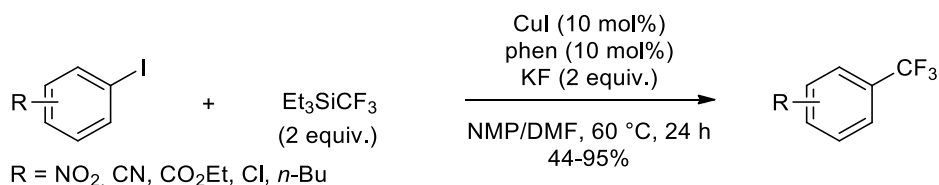


Schéma 193. Trifluorométhylation d'iodures d'aryle catalysée au cuivre à partir de (trifluorométhyl)triéthylsilane

⁵¹⁷ Y. Li, T. Chen, H. Wang, R. Zhang, K. Jin, X. Wang, C. Duan, *Synlett* **2011**, 1713-1716.

⁵¹⁸ T. Schareina, X. F. Wu, A. Zapf, A. Cotté, M. Gotta, M. Beller, *Top Catal.* **2012**, *55*, 426-431.

⁵¹⁹ I. Ruppert, K. Schlich, W. Volbach, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2195-2198.

⁵²⁰ M. Oishi, H. Kondo, H. Amii, *Chem. Commun.* **2009**, 1909-1911.

Buchwald a quant à lui reporté la trifluorométhylation de chlorures d'aryle à partir de ce même précurseur par catalyse au palladium.⁵²¹ L'utilisation de phosphines monodentates encombrées permet de réaliser l'étape d'élimination réductrice plus facilement, ce qui permet de n'utiliser qu'une quantité catalytique de palladium. Une grande variété de groupements fonctionnels est tolérée, et de très bons rendements sont généralement obtenus à partir de chlorures d'(hétéro)aryle (Schéma 194). Cependant, les aldéhydes, les cétones et les substituants possédant un proton labile ne sont pas tolérés, en raison de la protonation de l'anion trifluorométhyle pour donner du fluoroforme, ou à cause de la coordination de ses groupements au palladium. Dans des conditions similaires à celles développées par Buchwald, Samant a réalisé la trifluorométhylation de bromures d'aryle en effectuant la réaction en milieu micellaire, ce qui permet d'augmenter les rendements en trifluorométhylarènes ainsi que la tolérance des groupements fonctionnels.⁵²²

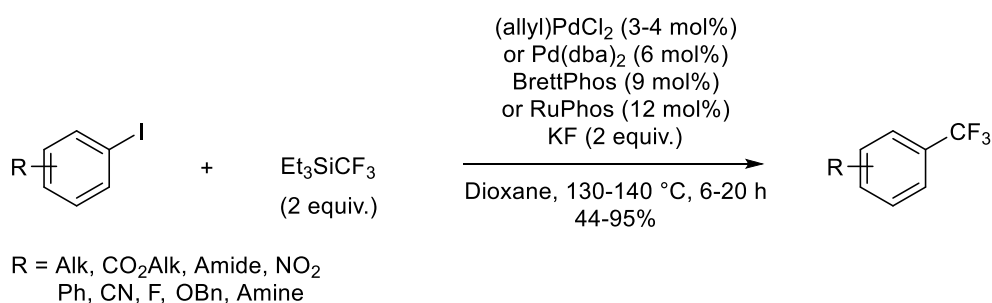


Schéma 194. Trifluorométhylation de chlorures d'aryle par catalyse au palladium à partir de (trifluorométhyl)triéthylsilane

Weng, Feng et Huang ont quant à eux utilisé le réactif de Ruppert-Prakash, moins coûteux que le (trifluorométhyl)éthylsilane.⁵²³ Une quantité sur-stœchiométrique d'argent est utilisée pour former *in situ* un complexe trifluorométhyl-argent, qui transmétalle ensuite avec le catalyseur de cuivre. Le complexe trifluorométhyle-cuivre est ainsi généré en quantité catalytique. De bons rendements sont obtenus à partir d'iodures d'aryle appauvris ou enrichis en électrons.

Gooßen a synthétisé le (trifluorométhyl)triméthoxyborate de potassium à partir du réactif de Ruppert-Prakash, qui a l'avantage d'être cristallin, stable et facilement manipulable.⁵²⁴ Ce substrat réagit en présence de cuivre pour donner l'anion trifluorométhyle, pouvant ainsi réagir avec des iodures d'(hétéro)aryle avec des rendements très bons ou excellents, quel que soit la nature du substituant et sa position (Schéma 195). Il faut noter que la réaction est sélective, un excellent rendement en 4-bromo- ou 4-chlorobenzotrifluoride est obtenu. Cependant, les groupements cétones et aldéhydes doivent d'abord être protégés pour être tolérés.

⁵²¹ E. J. Cho, T. D. Senecal, T. Kinzel, Y. Zhang, D. A. Watson, S. L. Buchwald, *Science* **2010**, *328*, 1679-1681.

⁵²² B. S. Samant, G. W. Kabalka, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 7236-7238.

⁵²³ Z. Weng, R. Lee, W. Jia, Y. Yuan, W. Wang, X. Feng, K. W. Huang, *Organometallics* **2011**, *30*, 3229-3232.

⁵²⁴ T. Knauber, F. Arian, G. V. Röschenthaler, L. J. Gooßen, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 2689-2697.

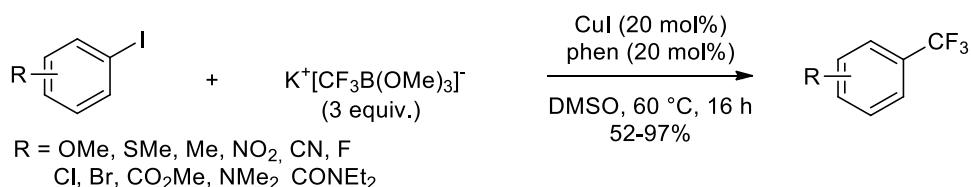


Schéma 195. Trifluorométhylation d'iodures d'aryle à partir de (trifluorométhyl)triméthoxyborate de potassium

D'autres sources de trifluorométhylation peuvent également être employées, comme les dérivés hémiaminal de fluoral (R-CH(OSiMe₃)CF₃), mais les rendements sont moyens.⁵²⁵

La trifluorométhylation de sels d'aryldiazoniums ou d'arylamines, via formation *in situ* de sels d'aryldiazoniums, est également possible à partir de complexes métalliques trifluorométhyles⁵²⁶ ou de sels de trifluorométhyle sulfoniums⁵²⁷.

I-2. Trifluorométhylation de réactifs organométalliques

I-2-1. Réactions à partir de CF₃⁻

Qing a été le premier à réaliser un couplage croisé oxydant entre un acide arylboronique et le réactif de Ruppert-Prakash, en utilisant une quantité stœchiométrique de cuivre.⁵²⁸ Du CuCF₃ est généré *in situ* à partir du sel de cuivre, du réactif de Ruppert-Prakash et du fluorure de potassium, en présence de phénanthroline pour stabiliser ce complexe. De très bons rendements sont généralement obtenus à partir d'acides (hétéro)arylboroniques (polycycliques) enrichis ou appauvris en électrons (Schéma 196). Le même groupe a reporté plus tard l'utilisation du cuivre en quantité catalytique pour cette même réaction.⁵²⁹

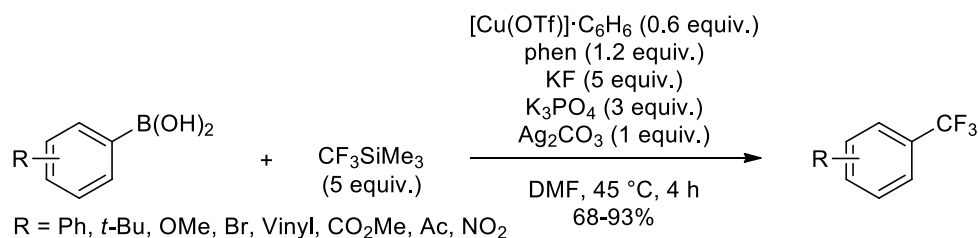


Schéma 196. Trifluorométhylation oxydante d'acide arylboroniques à partir du réactif de Ruppert-Prakash

⁵²⁵ H. Kondo, M. Oishi, K. Fujikawa, H. Amii, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 1247-1252.

⁵²⁶ (a) G. Danoun, B. Bayarmagnai, M. F. Grünberg, L. J. Gooßen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 7972-7975. (b) X. Wang, Y. Xu, F. Mo, G. Ji, D. Qiu, J. Feng, Y. Ye, S. Zhang, Y. Zhang, J. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 10330-10333. (c) A. Lishchynskyi, G. Berthon, V. V. Grushin, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 10237-10240. (d) G. Danoun, B. Bayarmagnai, M. F. Grünberg, C. Matheis, E. Risto, L. J. Gooßen, *Synthesis* **2014**, 46, 2283-2286.

⁵²⁷ J. J. Dai, C. Fang, B. Xiao, J. Yi, J. Xu, Z. J. Liu, X. Lu, L. Liu, Y. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 8436-8439.

⁵²⁸ L. Chu, F. L. Qing, *Org. Lett.* **2010**, 12, 5060-5063.

⁵²⁹ X. Jiang, L. Chu, F. L. Qing, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 1251-1257.

Buchwald a reporté quelques mois plus tard la trifluorométhylation oxydante d'acides arylboroniques dans des conditions analogues avec le réactif de Ruppert-Prakash.⁵³⁰ Par rapport à la réaction développée par Qing, un sel de cuivre moins sensible à l'air est utilisé, le mode opératoire est plus simple et la réaction se fait à température ambiante. De plus, une quantité égale de CuCF_3 et d'acide (hétéro)arylboronique est utilisée. Cependant, les rendements sont moins bons que ceux obtenus par Qing.

Hartwig a reporté la trifluorométhylation d'esters arylboronates grâce au complexe préalablement formé et isolé $[(\text{phen})\text{CuCF}_3]$.⁵³¹ Ces substrats sont obtenus à partir d'arènes, via borylation par catalyse à l'iridium, ou à partir de bromures d'aryle, via borylation par catalyse au palladium. Cependant, les rendements obtenus sont faibles à bons, et le complexe $[(\text{phen})\text{CuCF}_3]$ est formé à partir du réactif de Ruppert-Prakash.

Gooßen a également utilisé le (trifluorométhyl)triméthoxyborate de potassium, obtenu à partir du réactif de Ruppert-Prakash, comme réactif alternatif pour la trifluorométhylation oxydante d'arylboronates.⁵³² Les arylboronates remplacent les acides arylboroniques pour éviter d'obtenir le produit de protodéborylation comme sous-produit. Celui-ci est obtenu en présence d'eau et de protons, d'où l'utilisation de bases ou de tamis moléculaire dans les exemples précédents pour contrer ce problème. Cette méthode permet d'obtenir les trifluorométhylarènes avec des rendements moyens à excellents (Schéma 197). Les arylboronates encombrés stériquement peuvent être trifluorométhylés avec des rendements moyens.

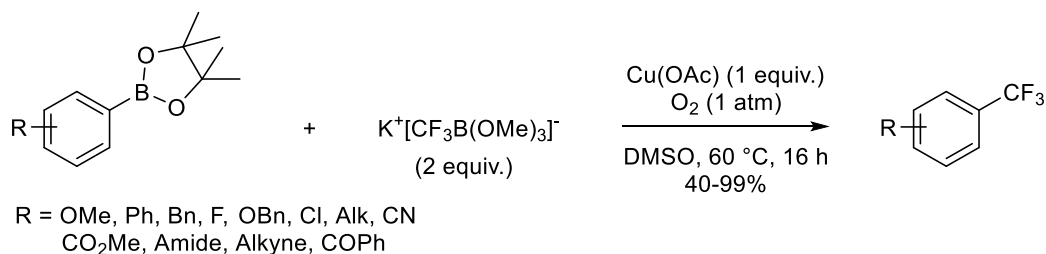


Schéma 197. Trifluorométhylation oxydante d'arylboronates à partir de (trifluorométhyl)triméthoxyborate de potassium

Bien que moins cher que la plupart des réactifs de trifluorométhylation, le réactif de Ruppert-Prakash est cependant volatile, sensible à l'humidité et reste coûteux pour des réactions à large échelle. Grushin a ainsi développé une nouvelle méthode de synthèse du CuCF_3 à partir du fluoroforme.⁵³³ Cet intermédiaire peut réagir avec différents acides arylboroniques dans des conditions douces pour former des trifluorométhylaryles avec d'excellents rendements (Schéma 198).

⁵³⁰ T. D. Senecal, A. T. Parsons, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1174-1176.

⁵³¹ N. D. Litvinas, P. S. Fier, J. F. Hartwig, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 536-539.

⁵³² B. A. Khan, A. E. Buba, L. J. Gooßen, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 1577-1581.

⁵³³ P. Novák, A. Lishchynskiy, V. V. Grushin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7767-7770.

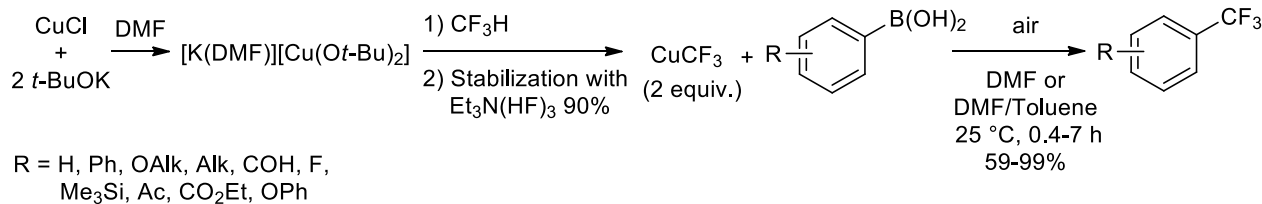


Schéma 198. Trifluorométhylation oxydante d'acides arylboroniques avec du CuCF₃ obtenu à partir du fluoroforme

I-2-2. Réactions à partir de CF₃⁺

Depuis la découverte par Yagupolskii en 1984 des sels de *S*-(trifluorométhyl)diarylsulfoniums comme agents de trifluorométhylation,⁵³⁴ Liu a été le premier à rapporter la trifluorométhylation catalysée au cuivre d'acides arylboroniques avec une source de CF₃⁺, le triflate de (trifluorométhyl) dibenzothiophenium.⁵³⁵ Cependant, une quantité sur-stœchiométrique de ligand est nécessaire car celui-ci joue également le rôle de base (Schéma 199). De bons rendements sont obtenus à partir d'acides arylboroniques possédant des groupements électro-attracteurs et électro-donneurs. Il faut noter que les acides hétéroarylborationiques donnent de bons rendements, et que les groupements portant un hydrogène acide sont tolérés, même si les rendements sont plus faibles. De plus, cette réaction n'est pas sensible à l'humidité, car en ajoutant de l'eau à la réaction le rendement diminue seulement de 10%.

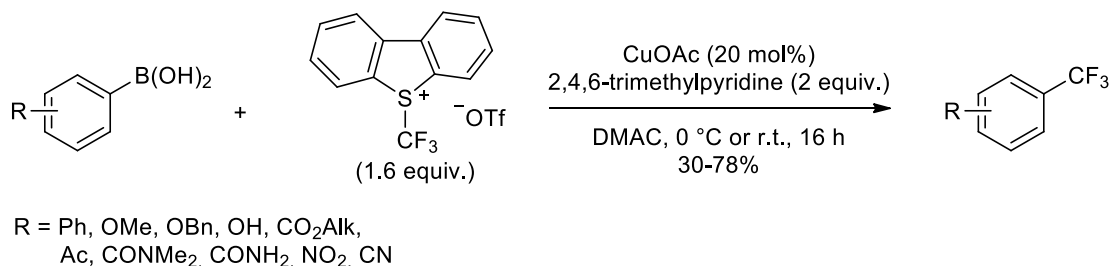


Schéma 199. Trifluorométhylation d'acides arylboroniques à partir d'un sel de sulfonium par catalyse au cuivre

Shen a décrit, quasiment au même moment, la trifluorométhylation d'acides arylboroniques à partir du réactif de Togni par catalyse au cuivre (Schéma 200).⁵³⁶ D'excellents rendements sont généralement obtenus, qui sont donc supérieurs aux rendements obtenus à partir de l'ion sulfonium précédant, bien qu'ils soient cependant moins bons à partir d'acides hétéroarylborationiques. La réaction n'est également pas sensible à l'eau. Le même groupe a ensuite rapporté la trifluorométhylation, dans des conditions similaires, de pinacolboronates obtenus *in situ* par C-H activation catalysée à l'iridium

⁵³⁴ L. M. Yagupolskii, N. V. Kondratenko, G. N. Timofeeva, *J. Org. Chem. USSR* **1984**, *20*, 103-106.

⁵³⁵ J. Xu, D. F. Luo, B. Xiao, Z. J. Liu, T. J. Gong, Y. Fu, L. Liu, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 4300-4302.

⁵³⁶ T. Liu, Q. Shen, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2342-2345.

d'arènes.⁵³⁷ Weng a quant à lui réalisé la réaction catalysée au cuivre entre des aryltrifluoroborates de potassium et le même réactif de Togni sans utiliser de base.⁵³⁸

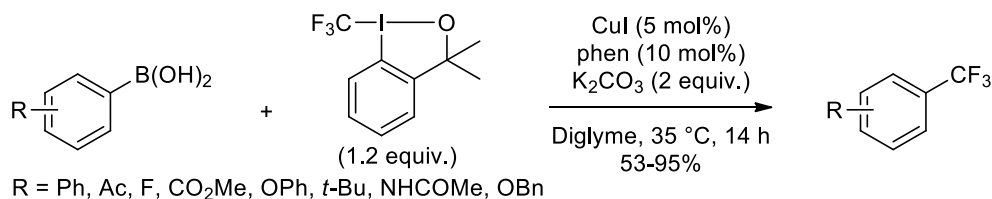


Schéma 200. Trifluorométhylation d'acides arylboroniques à partir du réactif de Togni par catalyse au cuivre

Outre les acides boroniques, les arylzinciques peuvent réagir rapidement avec un autre réactif de Togni.⁵³⁹ Les rendements obtenus sont généralement bons à partir d'(hétéro)arylzinciques possédant différents groupements fonctionnels (Schéma 201).

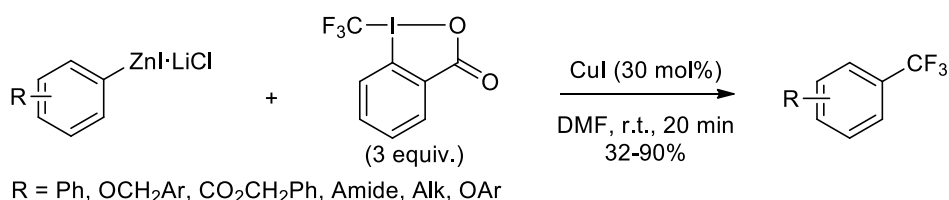


Schéma 201. Trifluorométhylation d'arylzinciques à partir d'un réactif de Togni par catalyse au cuivre

I-2-3. Réactions à partir de CF₃[·]

Les sels de sulfoniums peuvent également réagir avec du cuivre métallique pour donner le radical CF₃[·], comme l'a montré Xiao en 2011.⁵⁴⁰ Le triflate de *S*-(trifluorométhyl)diphénylsulfonium peut ainsi réagir avec des acides arylboroniques. Cependant, il est nécessaire d'introduire le cuivre métallique en quantité sur-stœchiométrique. De bons rendements sont obtenus, l'effet électronique du substituant présent sur l'acide arylboronique n'a pas d'impact sur la réaction (Schéma 202). Les acides hétéroarylborationiques donnent également des rendements moyens à bons.

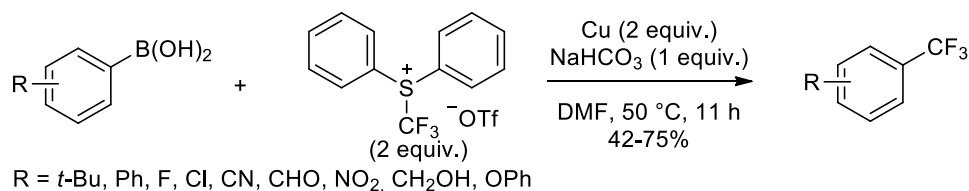


Schéma 202. Trifluorométhylation d'acides arylboroniques à partir d'un sel de sulfonium et d'une quantité sur-stœchiométrique de cuivre

⁵³⁷ T. Liu, X. Shao, Y. Wu, Q. Shen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 540-543.

⁵³⁸ Y. Huang, X. Fang, X. Lin, H. Li, W. He, K. W. Huang, Y. Yuan, Z. Weng, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 9949-9953.

⁵³⁹ C. S. Wang, H. Wang, C. Yao, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 24783-24787.

⁵⁴⁰ C. P. Zhang, J. Cai, C. B. Zhou, X. P. Wang, X. Zhang, Y. C. Gu, J. C. Xiao, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 9516-9518.

Sanford a quant à elle développé la trifluorométhylation par catalyse au cuivre d'acides arylboroniques à partir d'un large excès de trifluoroiodométhane.⁵⁴¹ En effet, ce dernier peut générer le radical $\text{CF}_3\cdot$ par photocatalyse au ruthénium. Des rendements moyens à très bons sont obtenus à partir d'acides (hétéro)arylboroniques (Schéma 203).

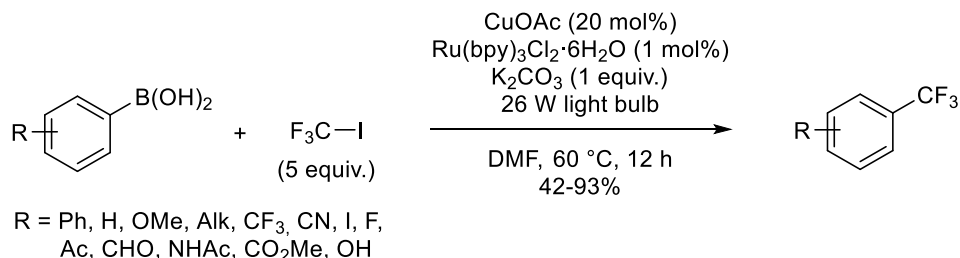


Schéma 203. Trifluorométhylation d'acides arylboroniques via photocatalyse de trifluoroiodométhane

Le même groupe s'est également intéressé à l'utilisation du réactif de Langlois, le triflate de sodium, pour former le radical $\text{CF}_3\cdot$ en présence de l'hydroperoxyde de *tert*-butyle, ce qui permet de simplifier les conditions réactionnelles.⁵⁴² Les acides arylboroniques possédant un groupement électro-donneur réagissent avec le chlorure de cuivre et sans la présence d'une base, tandis que pour les acides arylboroniques possédant un groupement électro-attracteur il faut utiliser le complexe de $(\text{MeCN})_4\text{CuPF}_6$ et un équivalent de bicarbonate de sodium pour accélérer l'étape de transmétallation. Des rendements bons à excellents sont obtenus à partir d'acides (hétéro)arylboroniques (Schéma 204). Ils sont légèrement meilleurs à partir d'acides arylboroniques enrichis en électrons qu'à partir d'acides arylboroniques appauvris en électrons.

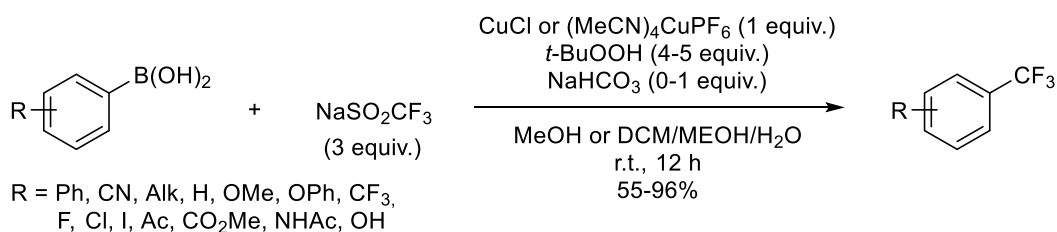


Schéma 204. Trifluorométhylation d'acides arylboroniques à partir du réactif de Langlois

Beller a reporté en parallèle la même réaction, mais un seul système catalytique est utilisé quel que soit le substituant. Cependant, les rendements sont inférieurs à ceux obtenus par Sanford.⁵⁴³

⁵⁴¹ Y. Ye, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9034-9037.

⁵⁴² Y. Ye, S. A. Küenzi, M. S. Sanford, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4979-4981.

⁵⁴³ Y. Li, L. Wu, H. Neumann, M. Beller, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 2628-2630.

I-3. Trifluorométhylation d'arènes

I-3-1. Réactions à partir de CF_3^-

Le premier exemple de trifluorométhylation nucléophile de quinones et de ses dérivés a été décrit par Stahly en 1989.⁵⁴⁴ La première étape consiste à obtenir des diènonnes trifluorométhylées à partir de quinones, du (trifluorométhyl)triéthylsilane et d'un excès de fluorure de potassium. La deuxième étape est la synthèse de phénols trifluorométhylés par réduction de ces diènonnes, soit par du zinc et de l'acide acétique, soit par de l'aluminium. La synthèse d'arènes trifluorométhylés s'opère donc en deux étapes et les rendements globaux obtenus sont faibles à moyens (Schéma 205).

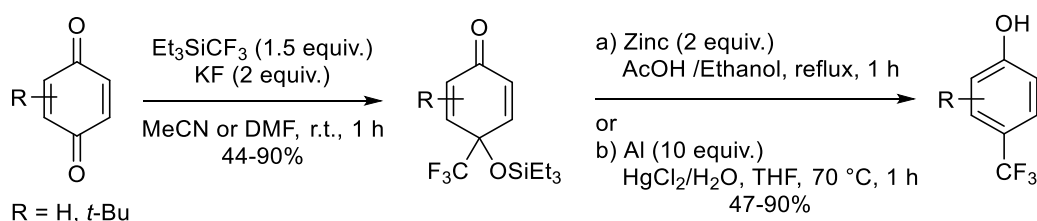


Schéma 205. Synthèse de phénols trifluorométhylés à partir de quinones

Grushin a reporté la trifluorométhylation réductrice du benzène à partir de palladium.⁵⁴⁵ Le complexe (Xantphos)Pd(Ph)I réagit d'abord avec du fluorure d'argent pour former l'intermédiaire (Xantphos)Pd(Ph)F, qui, après traitement avec le réactif de Ruppert-Prakash, donne le complexe (Xantphos)Pd(Ph)CF₃. L'élimination réductrice du trifluorométhylbenzène à partir de ce complexe se réalise en chauffant le milieu à 80 °C, avec une conversion complète. Le ligand Xantphos est essentiel pour former la liaison Ph-CF₃. Sanford a par la suite reporté une étude similaire, mais en utilisant le triflate de *N*-fluoro-2,4,6-triméthylpyridinium comme oxydant pour générer un intermédiaire palladium(IV), qui peut effectuer l'élimination réductrice de Ar-CF₃ plus facilement.⁵⁴⁶

Liu a décrit la trifluorométhylation oxydative d'indoles par catalyse au palladium en utilisant le réactif de Ruppert-Prakash.⁵⁴⁷ Le (diacétoxyiodo)benzène joue le rôle d'oxydant, permettant de passer via un intermédiaire Ar-Pd(IV)-CF₃ comme démontré par Sanford ci-dessus. Le TEMPO est utilisé pour éviter la formation radicalaire de sous-produits. La réaction se fait à température ambiante et de bons rendements en produits de trifluorométhylation d'indoles en position C2 sont obtenus (Schéma 206).

⁵⁴⁴ G. P. Stahly, D. R. Bell, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2873-2877.

⁵⁴⁵ V. V. Grushin, W. J. Marshall, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12644-12645.

⁵⁴⁶ N. D. Ball, J. W. Kampf, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2878-2879.

⁵⁴⁷ X. Mu, S. Chen, X. Zhen, G. Liu, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 6039-6042.

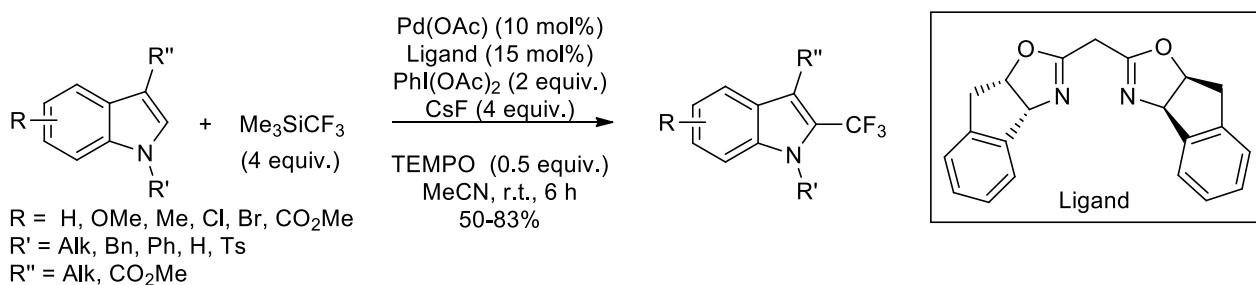


Schéma 206. Trifluorométhylation d'indoles à partir du réactif de Ruppert-Prakash par catalyse au palladium

Qing a par la suite réalisé la trifluorométhylation d'hétéroarènes par catalyse au cuivre en utilisant le réactif de Ruppert-Prakash.⁵⁴⁸ Cependant, en fonction de l'hétéroarène, une quantité importante d'acétate de cuivre est nécessaire (40 mol%). Le même groupe a développé par la suite la trifluorométhylation d'arènes trisubstitués à partir du réactif de Ruppert-Prakash, sans catalyseur, en utilisant le (diacétoxyiodo)benzène comme oxydant pour générer un arène cationique.⁵⁴⁹ Cependant, la réaction n'est pas toujours très sélective.

Kanai et Kuninobu ont reporté la trifluorométhylation de complexes de quinoline *N*-oxide-BF₂CF₃ à partir du réactif de Ruppert-Prakash.⁵⁵⁰ Bien que régiosélective, cette méthode n'a que peu d'intérêts car les rendements obtenus sont généralement moyens et les substrats de départ doivent d'abord être synthétisés en deux étapes.

I-3-2. Réactions à partir de CF₃⁺

Umemoto a reporté la première utilisation d'un groupement trifluorométhyle électrophile pour la trifluorométhylation d'arènes.⁵⁵¹ Différents sels de sulfoniums peuvent être utilisés. Des rendements bons à excellents sont obtenus, en particulier à partir d'hétéroarènes, mais la réaction n'est pas toujours régiosélective et un produit de bis-trifluorométhylation peut être obtenu (Schéma 207). Magnier a par la suite développé la synthèse et la réactivité de ces sels de sulfoniums.⁵⁵²

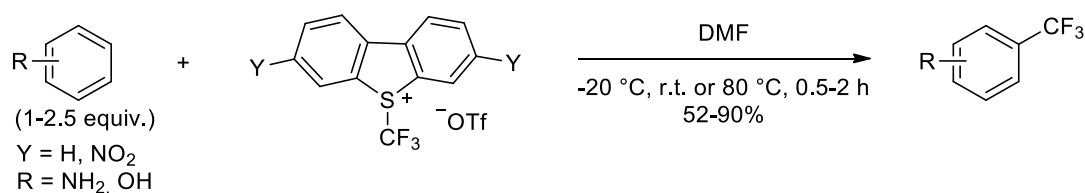


Schéma 207. Trifluorométhylation d'arènes à partir de sels de sulfoniums

⁵⁴⁸ L. Chu, F. L. Qing, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 1298-1304.

⁵⁴⁹ X. Wu, L. Chu, F. L. Qing, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 249-251.

⁵⁵⁰ T. Nishida, H. Ida, Y. Kuninobu, M. Kanai, *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 3387.

⁵⁵¹ T. Umemoto, S. Ishihara, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2156-2164.

⁵⁵² Y. Macé, B. Raymondeau, C. Pradet, J. C. Blazejewski, E. Magnier, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1390-1397.

L'utilisation de sels de sulfoniums a été considérablement développée par la suite,⁵⁵³ notamment par Yu. Il a reporté la trifluorométhylation électrophile d'arènes par catalyse au palladium avec le réactif d'Umamoto.⁵⁵⁴ Cependant, bien que les rendements en trifluorométhylarènes soient bons, la présence d'un hétérocycle azoté lié à l'arène, utilisé comme groupement directeur, est obligatoire. Yu a par la suite remplacé le groupement directeur hétérocyclique par le groupement amide⁵⁵⁵ ou amine⁵⁵⁶.

Togni a quant à lui utilisé un iode hypervalent.⁵⁵⁷ Les premiers exemples d'utilisation de ce réactif concernent la trifluorométhylation de phénols afin d'obtenir le produit de *O*-trifluorométhylation. Cependant, le produit désiré est minoritaire et différents sous-produits trifluorométhylés ont été obtenus. Togni a ainsi développé par la suite la trifluorométhylation d'arènes.⁵⁵⁸ L'additif chlorure de tris(triméthylsilyl)silane est utilisé dans certains exemples pour promouvoir la réaction, certainement via coordination à l'atome d'oxygène du réactif de Togni. Les rendements sont généralement moyens, et ils sont meilleurs à partir d'arènes qu'à partir d'hétéroarènes (Schéma 208). Il est nécessaire de chauffer la réaction à 80 °C, car, si elle est réalisée à température ambiante, le produit majoritaire de la réaction est le produit issu de la lente décomposition du réactif de Togni.

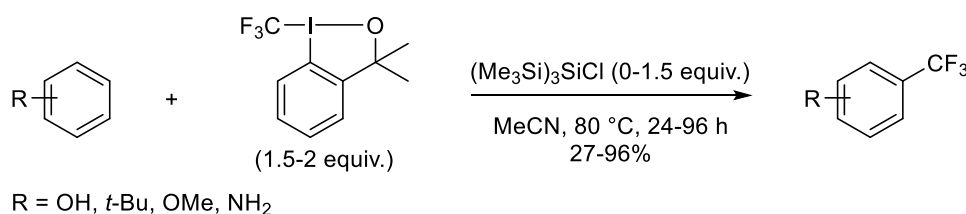


Schéma 208. Trifluorométhylation d'arènes à partir du réactif de Togni

Sodeoka a utilisé le réactif de Togni pour la trifluorométhylation d'indoles en position C2 en présence d'une quantité catalytique d'acétate de cuivre.⁵⁵⁹ Les rendements dépendent du substituant en position C3 et de celui sur l'azote.

Sanford a décrit l'oxydation d'un dimère de palladium benzoquinoline avec le réactif de Togni, afin d'obtenir une espèce monomérique d'un complexe de Pd(IV)-CF₃.⁵⁶⁰ Le chauffage de ce complexe conduit à la formation d'une liaison C-CF₃ avec une très bonne chimiosélectivité, en présence d'un acide de Bronsted ou de Lewis.

⁵⁵³ (a) B. Pégot, Y. Macé, C. Urban, P. Diter, J. C. Blazejewski, E. Magnier, *J. Fluorine Chem.* **2012**, *134*, 156-159. (b) L. S. Zhang, K. Chen, G. chen, B. J. Li, S. Luo, Q. Y. Guo, J. B. Wei, Z. J. Shi, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 10-13.

⁵⁵⁴ X. Wang, L. Truesdale, J. Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3648-3649.

⁵⁵⁵ X. G. Zhang, H. X. Dai, M. Wasa, J. Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11948-11951.

⁵⁵⁶ M. Miura, C. G. Feng, S. Ma, J. Q. Yu, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5258-5261.

⁵⁵⁷ K. Stanek, R. Koller, A. Togni, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7678-7685.

⁵⁵⁸ M. S. Wiehn, E. V. Vinogradova, A. Togni, *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 951-957.

⁵⁵⁹ R. Shimizu, H. Egami, T. Nagi, J. Chae, Y. Hamashima, M. Sodeoka, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5947-5949.

⁵⁶⁰ Y. Ye, N. D. Ball, J. W. Kampf, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14682-14687.

Liu a développé la trifluorométhylation d'indoles à partir du (diacétoxyiodo)benzène et du réactif de Ruppert-Prakash.⁵⁶¹ L'intermédiaire clé de cette réaction est l'iodonium $\text{Ph-I}^+-\text{CF}_3$, obtenu à partir du (diacétoxyiodo)benzène, du réactif de Ruppert-Prakash et du fluorure de potassium. Cet intermédiaire réagit avec une double liaison et se réarrange pour former de l'iodobenzène et l'arène trifluorométhylé. De bons rendements sont obtenus, et le principal avantage de cette méthode est que la réaction est rapide (Schéma 209).

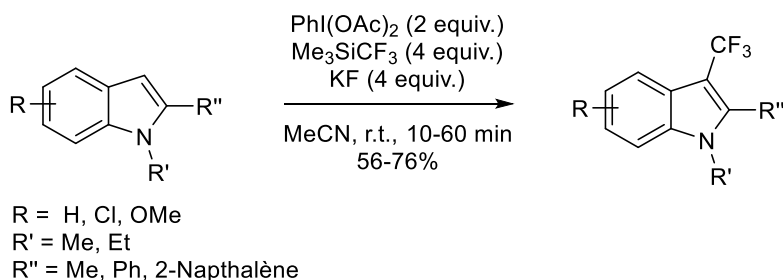


Schéma 209. Trifluorométhylation d'indoles à partir du $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ et du réactif de Ruppert-Prakash

I-3-3. Réactions à partir de $\text{CF}_3\cdot$

Le premier exemple de trifluorométhylation radicalaire d'arènes a été décrit par Bedard en 1964.⁵⁶² L'homolyse thermique du trifluoroiodométhane conduit à la formation du radical $\text{CF}_3\cdot$, qui peut ensuite réagir avec un halogénure de benzène. Des rendements moyens sont obtenus à partir du chloro- et iodobenzène, mais le problème général est que la régiosélectivité est très faible (Schéma 210). Les rendements peuvent être légèrement augmentés en ajoutant une base.⁵⁶³ Le radical peut être également obtenu en utilisant du sulfate de fer et de peroxyde d'hydrogène, et de faibles à bons rendements sont ainsi obtenus, surtout à partir d'hétéroarènes.⁵⁶⁴ La photocatalyse au ruthénium du trifluoroiodométhane permet d'obtenir d'excellents rendements à partir d'hétéroarènes.⁵⁶⁵

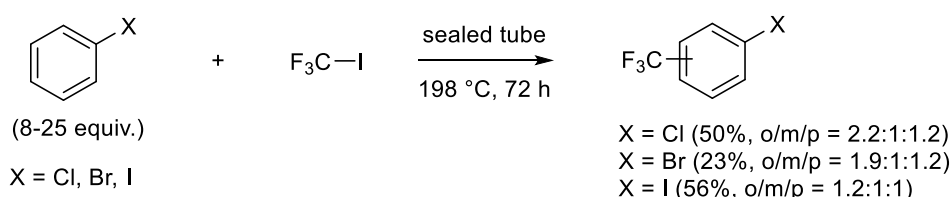


Schéma 210. Trifluorométhylation d'halogénures de phényle avec du trifluoroiodométhane

⁵⁶¹ C. Xu, J. Liu, W. Ming, Y. Liu, M. Wang, Q. Liu, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 9104-9109.

⁵⁶² E. S. Huysesr, E. Bedard, *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 1588-1590.

⁵⁶³ A. B. Cowell, C. Tamborski, *J. Fluorine Chem.* **1981**, *17*, 345-356.

⁵⁶⁴ T. Kino, Y. Nagase, Y. Ohtsuka, K. Yamamoto, D. Uruguchi, K. Tokuhisa, T. Yamakawa, *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 98-105.

⁵⁶⁵ N. Iqbal, S. Choi, E. Ko, E. J. Cho, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 2005-2008.

Le trifluorobromométhane peut également être utilisé, mais les réactions sont moins efficaces.⁵⁶⁶

Umemoto a utilisé le *N*-trifluorométhyl-*N*-nitrosotrifluorométhane sulfonamide comme source de radical après activation photochimique.⁴⁹⁸ Il faut noter que l'agent de trifluorométhylation est utilisé en quantité quasi-stœchiométrique. De bons rendements sont obtenus, mais des produits de bis-trifluorométhylation sont obtenus à partir d'arènes disubstitués (Schéma 211). De bons ratios en régioisomères sont cependant obtenus.

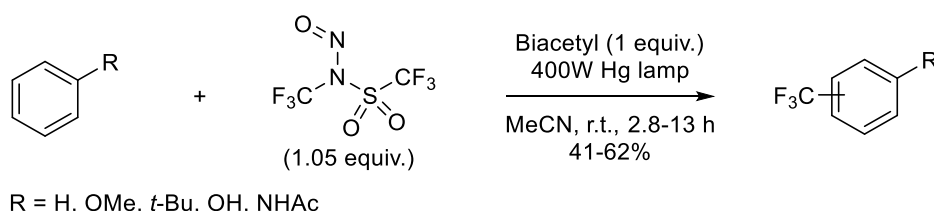


Schéma 211. Trifluorométhylation à partir de *N*-trifluorométhyl-*N*-nitrosotrifluorométhane sulfonamide

Yoshida a utilisé le peroxyde de bis(trifluoroacétyl) comme précurseur de $CF_3\cdot$ pour la trifluorométhylation d'(hétéro)arènes.⁵⁶⁷ Les rendements sont bons en chauffant une solution d'hétéroarène dans du fréon 113, mais la réaction n'est pas régiosélective à partir d'arènes.

La trifluorométhylation radicalaire d'arènes peut également être réalisée à partir du chlorure de trifluorométhylsulfonyl. Kamigata a utilisé un complexe de ruthénium pour générer le radical.⁵⁶⁸ Bien que les rendements soient moyens, la réaction n'est pas régiosélective et les trois régioisomères sont obtenus à partir du toluène ou de l'anisole (Schéma 212). Plus récemment, MacMillan a montré que la catalyse photo redox pouvait être appliquée à la trifluorométhylation d'arènes à partir du chlorure de trifluorométhylsulfonyl dans des conditions plus douces.⁵⁶⁹ De meilleurs rendements sont ainsi obtenus et la régiosélectivité est augmentée.

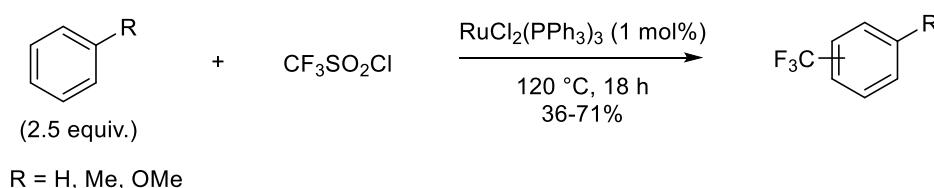


Schéma 212. Trifluorométhylation catalysée au ruthénium d'arènes à partir de chlorure de trifluorométhylsulfonyl

⁵⁶⁶ (a) T. Akiyama, K. Kato, M. Kajitani, Y. Sakaguchi, J. Nakamura, H. Hayashi, A. Sugimori, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 3531-3537. (b) M. Tordeux, B. Langlois, C. Wakselman, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1990**, 2293-2298.

⁵⁶⁷ (a) M. Yoshida, T. Yoshida, M. Kobayashi, N. Kamigata, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1989**, 909-912. (b) H. Sawada, M. Nakayama, M. Yoshida, T. Yoshida, N. Kamigata, *J. Fluorine Chem.* **1990**, *46*, 423-431.

⁵⁶⁸ N. Kamigata, T. Fukushima, M. Yoshida, *Chem. Lett.* **1990**, 649-650.

⁵⁶⁹ D. A. Nagib, D. W. C. MacMillan, *Nature* **2011**, *480*, 224-227.

Langlois a développé la trifluorométhylation d'arènes à partir du trifluorométhanesulfinate de sodium, réactif qui porte son nom.⁵⁷⁰ Le radical $\text{CF}_3\cdot$ est généré par oxydation du réactif en présence de l'hydroperoxyde de *tert*-butyle. Différents arènes mono-, di- et trisubstitués sont trifluorométhylés en différents régioisomères avec des rendements qui varient selon les substituants (Schéma 213). Les anilines posent particulièrement problèmes. Baran a développé les conditions mises au point par Langlois, notamment afin d'effectuer la trifluorométhylation sans utiliser de métal.⁵⁷¹ Une large gamme d'hétéroarènes ont été trifluorométhylés avec succès avec des rendements moyens à excellents. Le même groupe s'est également intéressé au trifluorométhylsulfinate de zinc.⁵⁷² D'autres réactifs peuvent servir à générer le radical $\text{CF}_3\cdot$ à partir d'un sulfinate. Tommasino a reporté la génération du radical à partir du trifluorométhanesulfinate de potassium par oxydation électrochimique,⁵⁷³ tandis que Shibata a utilisé un réactif d'iode hypervalent.⁵⁷⁴

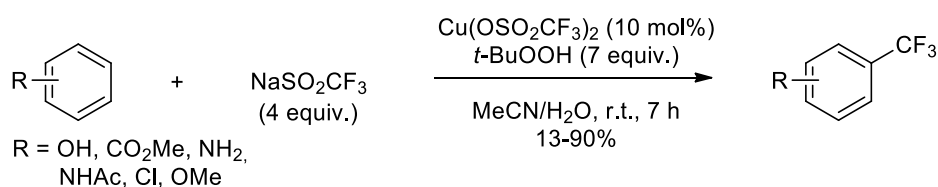


Schéma 213. Trifluorométhylation d'arènes à partir du réactif de Langlois

Sanford s'est intéressé à la trifluorométhylation d'(hétéro)arènes à partir du réactif de Ruppert-Prakash et de triflate d'argent, via formation du trifluorométhyle d'argent.⁵⁷⁵ Ce dernier se décompose par chauffage pour donner le $\text{CF}_3\cdot$. De très bons rendements sont généralement obtenus (Schéma 214). Cependant, un large excès d'arène est utilisé, la réaction est lente et la régiosélectivité est moyenne à partir d'arènes monosubstitués. Bräse a également réalisé la trifluorométhylation de triazènes à partir de trifluorométhyle d'argent, mais ce dernier est généré *in situ* à partir du fluorure d'argent.⁵⁷⁶

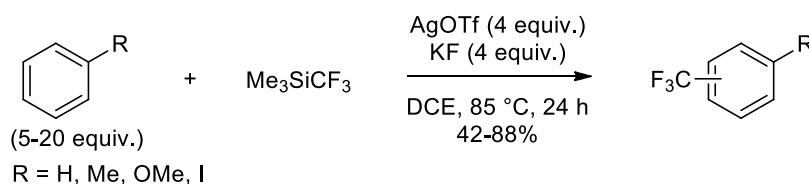


Schéma 214. Trifluorométhylation d'arènes à partir du réactif de Ruppert-Prakash

⁵⁷⁰ B. R. Langlois, E. Laurent, N. Roidot, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 7525-7528.

⁵⁷¹ Y. Ji, T. Brueckl, R. D. Baxter, Y. Fujiwara, I. B. Seiple, S. Su, D. G. Blackmond, P. S. Baran, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2011**, 108, 14411 – 14415.

⁵⁷² Y. Fujiwara, J. A. Dixon, F. O'Hara, E. D. Funder, D. D. Dixon, R. A. Rodriguez, R. D. Baxter, B. Herlé, N. Sach, M. R. Collins, Y. Ishihara, P. S. Baran, *Nature*, **2012**, 492, 95-99.

⁵⁷³ J. B. Tommasino, A. Brondex, M. Médebielle, M. Thomalla, B. R. Langlois, T. Billard, *Synlett* **2002**, 1697-1699.

⁵⁷⁴ Y. D. Yang, K. Iwamoto, E. Tokunaga, N. Shibata, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 5510-5512.

⁵⁷⁵ Y. Ye, S. H. Lee, M. S. Sanford, *Org. Lett.* **2011**, 13, 5464-5467.

⁵⁷⁶ A. Hafner, S. Bräse, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 3713-3715.

Togni a décrit la trifluorométhylation catalysée au rhénium d'(hétéro)arènes à partir d'un réactif de Togni.⁵⁷⁷ La réaction est efficace car seulement un léger excès d'arène est employé. Encore une fois, la réaction n'est pas régiosélective. De meilleurs rendements sont obtenus à partir d'arènes enrichis en électrons qu'à partir d'arènes appauvris en électrons (Schéma 215).

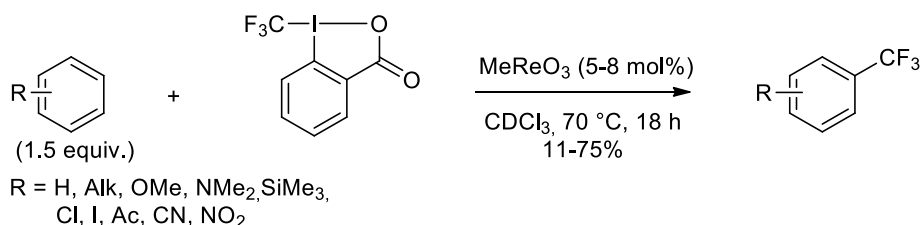


Schéma 215. Trifluorométhylation d'arènes à partir du réactif de Togni

Ainsi, la synthèse de trifluorométhylarènes a été fortement développée depuis une dizaine d'années. En particulier, les réactifs organométalliques sont de bons substrats, mais la plupart des méthodologies développées ont été réalisées à partir d'organoboranes. Ainsi, il est intéressant de développer la trifluorométhylation d'autres réactifs organométalliques, en particulier les arylzinciques.

II. Synthèse de trifluorométhylarènes à partir d'arylzinciques

II-1. Réactions avec un réactif de Togni

Nous nous sommes tout d'abord intéressés à la réaction entre un arylzincique et l'un des réactifs de Togni, celui qui est le plus facile d'accès. Ce dernier est obtenu facilement en 3 étapes avec de bons rendements (Schéma 216).⁵⁵⁷

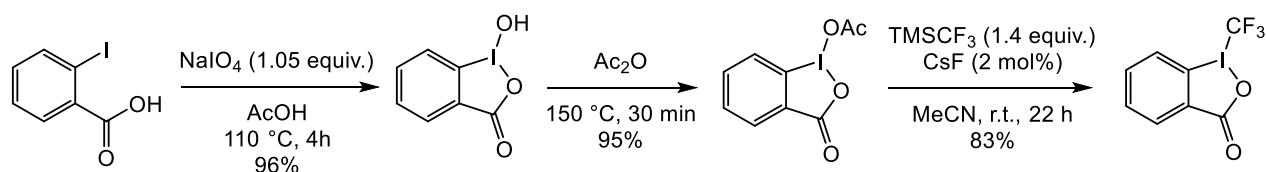
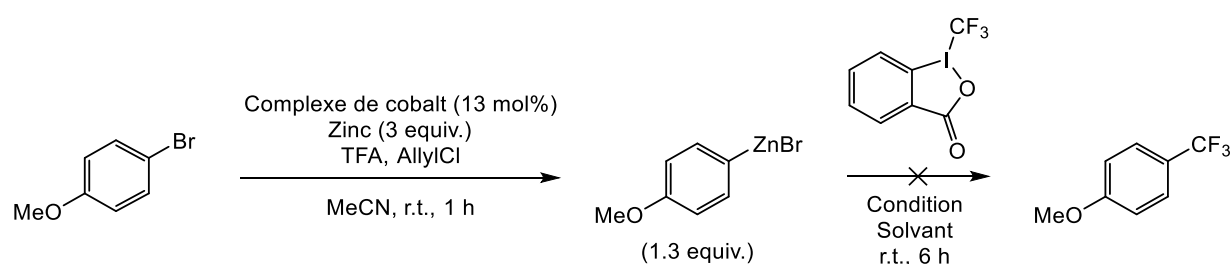


Schéma 216. Synthèse du réactif de Togni

Ce réactif de Togni a ensuite été ajouté à un arylzincique, dont les résultats sont décrits dans le Tableau 16. En ajoutant une solution d'arylzincique filtrée formé par catalyse au cobalt sur le réactif de Togni, le produit n'est pas obtenu (Tableau 16, entrée 1). Cependant, des sous-produits non attendus on

⁵⁷⁷ E. Mejiá, A. Togni, *ACS Catal.* **2012**, *2*, 521-527.

était obtenus en faibles quantités après hydrolyse acide : le 4,4'-diméthoxybenzophénone et le 4-iodoanisole. Ces produits pourraient être obtenus par action du cobalt sur le réactif de Togni. Si la solution contenant l'arylzincique n'est pas filtrée, alors aucun produit ni sous-produit n'est observé, l'arylzincique se décompose (Tableau 16, entrée 2). Il est donc préférable de filtrer la solution d'arylzincique pour qu'il y ait réaction avec le réactif de Togni. En remplaçant l'acétonitrile de la solution d'arylzincique filtrée par une même quantité de DMF (Tableau 16, entrée 3) ou du THF (Tableau 16, entrée 4), des traces du produit sont obtenues, mais le 4-iodoanisole est également formé en faible quantité. En utilisant le complexe de bromure de cobalt bipyridine pour former l'arylzincique, on obtient les mêmes résultats que sans ligand quand la deuxième étape est réalisée dans l'acétonitrile, mais également des traces du produit de trifluorométhylation (Tableau 16, entrée 5).



Entrée	Complexe de cobalt	Condition	Solvant	Résultats
1	CoBr ₂	Filtration de l'arylzincique	MeCN	Ar-H, Ar-Ar, traces de Ar-I et Ar-CO-Ar
2	CoBr ₂	Pas de filtration	MeCN	Ar-H, Ar-Ar
3	CoBr ₂	Filtration de l'arylzincique	DMF	Ar-H, Ar-Ar, traces de Ar-CF ₃ et Ar-I
4	CoBr ₂	Filtration de l'arylzincique	THF	Ar-H, Ar-Ar, traces de Ar-CF ₃ et Ar-I
5	CoBr ₂ (bpy)	Filtration de l'arylzincique	MeCN	Ar-H, Ar-Ar, traces de Ar-I, Ar-CO-Ar et Ar-CF ₃

Tableau 16 . Réactions entre un arylzincique et un réactif de Togni

Afin de réaliser la réaction dans des conditions similaires à celles utilisées par Yao pour trifluorométhylar des arylzinciques avec le même réactif de Togni,⁵³⁹ de l'iodure de cuivre a été ajouté en quantité catalytique (Schéma 217). Si la réaction de trifluorométhylation est réalisée dans l'acétonitrile ou dans du THF (après évaporation de l'acétonitrile), le produit n'est pas détecté. En remplaçant l'acétonitrile par du DMF, le produit est obtenu avec un rendement de 10% (calculé par ¹⁹F NMR). Le 4,4'-diméthoxybenzophénone et le 4-iodoanisole sont également obtenus en faible quantités.

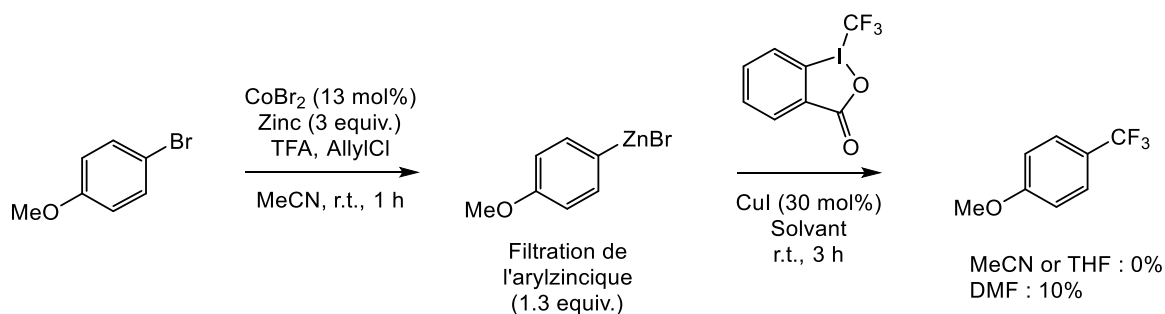


Schéma 217 . Réactions entre un arylzincique et un réactif de Togni en présence d'iodure de cuivre

Le réactif de Togni comme source électrophile de trifluorométhyle ne permet donc pas d'obtenir un trifluorométhylarène par réaction avec un arylzincique formé en présence de cobalt.

II-2. Réactions avec un dérivé de *N*-(trifluorométhyl)acétanilide

Une autre source électrophile de trifluorométhyle a donc été envisagée, la *N*-(trifluorométhyl)acétanilide.

En effet, lorsque nous nous sommes intéressés au couplage d'arylzinciques avec la *N*-chloroacétanilide afin d'obtenir des dérivés de biarylacétamides, le produit de couplage n'a pas été obtenu, le produit majoritaire de la réaction étant le 4-chloroanisole (Schéma 218). Ainsi, l'élimination réductrice de l'intermédiaire Cl-Co(Ar)-N(Ph)Ac conduit à la formation du chlorure d'aryle et non à l'arylphénylacétamide. Le même constat est observé en faisant réagir un arylzincique avec le *N*-carbométhoxy-*N*-arylcyanamide, le dérivé benzonitrile est obtenu avec un bon rendement et le biarylacétamide n'est pas détecté.^{30e}

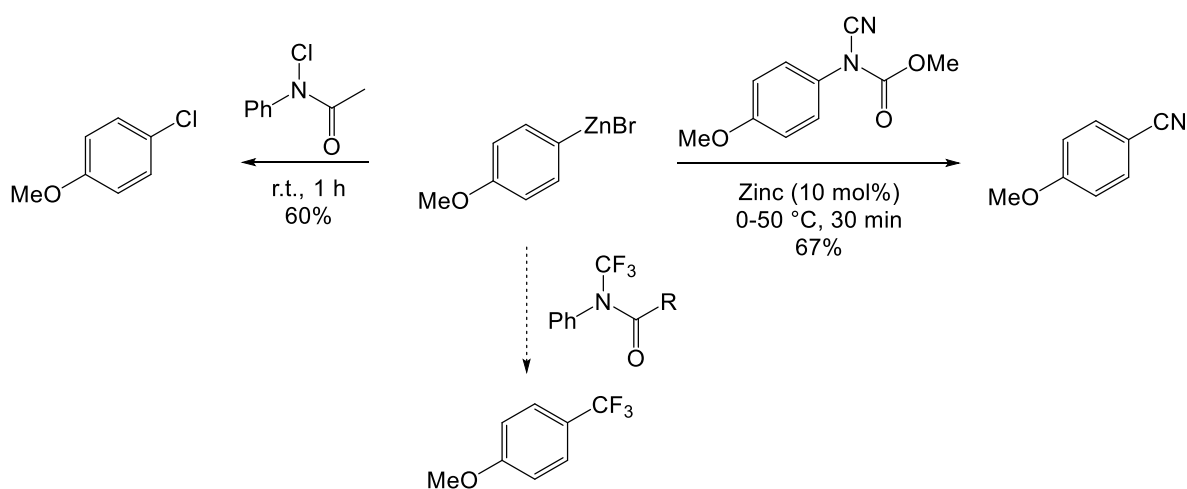


Schéma 218. Voie possible de trifluorométhylation

Nous nous sommes donc demandé si la *N*-(trifluorométhyl)acétanilide ou l'un de ses dérivés pouvaient trifluorométhyle un arylzincique obtenu par catalyse au cobalt. Ces nouvelles sources potentielles de trifluorométhylation n'étant pas décrites dans la littérature, nous avons tenté de les synthétiser.

II-2-1. Synthèse de la *N*-trifluorométhylacétanilide à partir de la *N*-chloroacétanilide

Tout d'abord, nous avons fait réagir la *N*-chloroacétanilide avec le bromure de trifluorométhylzinc. La réaction est rapide et les produits formés sont analysés par CPG. Le produit attendu, la *N*-trifluorométhylacétanilide, n'a pas été obtenu, tandis que le produit majoritaire est la *N*-bromoacétanilide (Schéma 219). En effet, seul le brome du bromure de trifluorométhylzinc a été transféré à l'acétanilide.

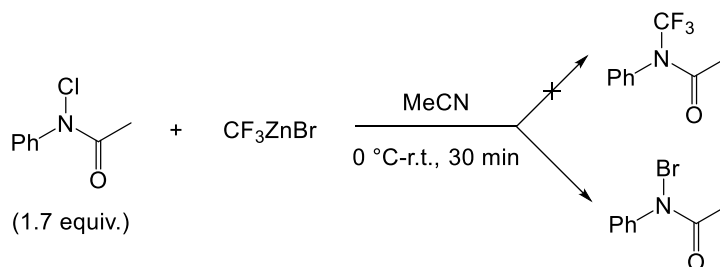


Schéma 219. Réaction entre la *N*-chloroacétanilide et CF_3ZnBr

Si le réactif de Ruppert-Prakash est ajouté à la *N*-chloroacétanilide, en présence d'un excès de fluorure de césium ou de fluorure de potassium permettant de générer CF_3^- , le produit désiré n'est pas formé, la *N*-chloroacétanilide ne réagit pas avec ce substrat (Schéma 220).

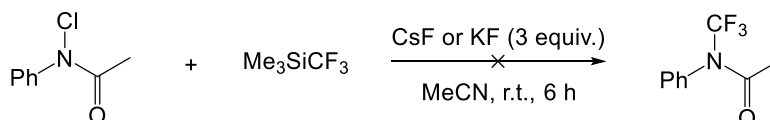


Schéma 220. Réaction entre la *N*-chloroacétanilide et le réactif de Ruppert-Prakash

La réaction entre le trifluorométhyle d'argent et la *N*-chloroacétanilide conduit à la formation du *N*-trifluorométhylacétanilide, mais la réaction n'est pas totale et le produit n'a pas pu être isolé (Schéma 221).

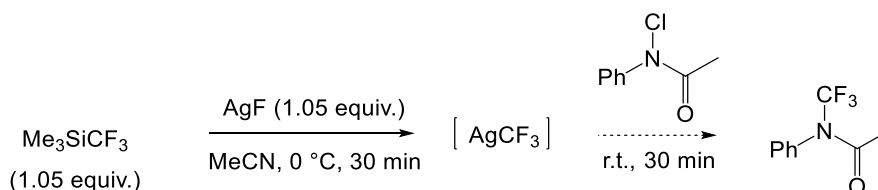


Schéma 221. Réaction entre la *N*-chloroacétanilide et le trifluorométhyle d'argent

II-2-2. Synthèse de la *N*-trifluorométhylacétanilide à partir de l'acétanilide

La réaction entre l'acétanilide déprotonnée et le réactif de Togni a ensuite été explorée. Aucun produit n'est obtenu avec le carbonate de potassium, mais avec l'hydrure de sodium la moitié de l'acétanilide a été convertie en *N*-trifluorométhylacétanilide (conversion déterminée par CPG) (Schéma 222). Cependant, l'augmentation de la quantité des réactifs ne permet pas d'augmenter le pourcentage de conversion de l'acétanilide en *N*-trifluorométhylacétanilide.

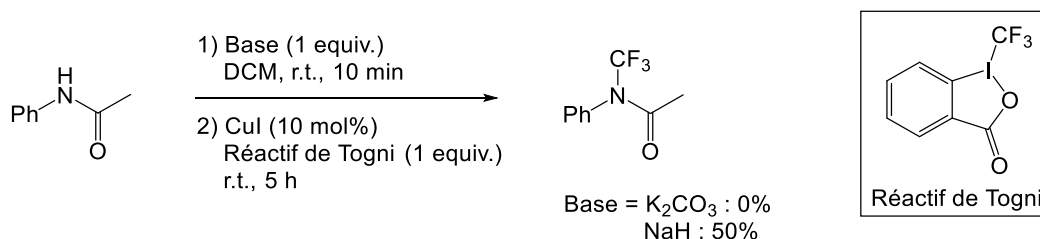


Schéma 222. Réaction entre l'acétanilide et le réactif de Togni

II-2-3. Synthèse de la *N*-trifluorométhylacétanilide à partir d'isothiocyanate

Nous avons essayé de synthétiser ce même réactif en nous inspirant de la voie de synthèse décrite par Stevens.⁵⁷⁸ Il s'agit de faire réagir un isothiocyanate avec une source de fluor pour former le thiobis-*N*-phényl-*N*-(trifluorométhyl)amine, qui, en présence d'anhydride acétique ou de chlorure d'acétyle, permet de former la *N*-trifluorométhylacétanilide. Cependant, Stevens a utilisé du pentafluorure d'iode comme source de fluor, réactif que nous ne souhaitons pas utiliser au laboratoire. Il a donc été remplacé par du DAST ou du fluorure de potassium, mais la thiobis-*N*-phényl-*N*-(trifluorométhyl)amine n'a pas été formée avec ces sources de fluor.

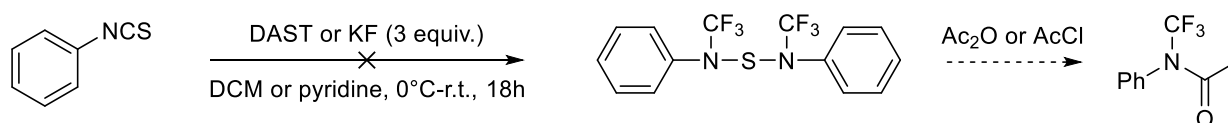


Schéma 223. Synthèse du *N*-trifluorométhylacétanilide à partir d'isothiocyanate

II-2-4. Synthèse du méthyle (trifluorométhylphényl)carbamate

En nous inspirant de la voie de synthèse du réactif de Togni et de celle de *N*-carbométhoxy-*N*-arylcyanamides que j'ai développée au laboratoire,^{30e} nous avons essayé de synthétiser le méthyle (trifluorométhyl-phényl)carbamate à partir du méthyle ((méthoxycarbonyloxy)(phényl)carbamate et du méthyle acétoxy(phényl)carbamate (Schéma 224). Cependant, l'étape finale de trifluorométhylation n'est

⁵⁷⁸ T. E. Stevens, *J. Org. Chem.* **1961**, 3451-3457.

pas possible, les produits de départ ne réagissent pas, même en rajoutant une quantité catalytique d'iodure de cuivre.

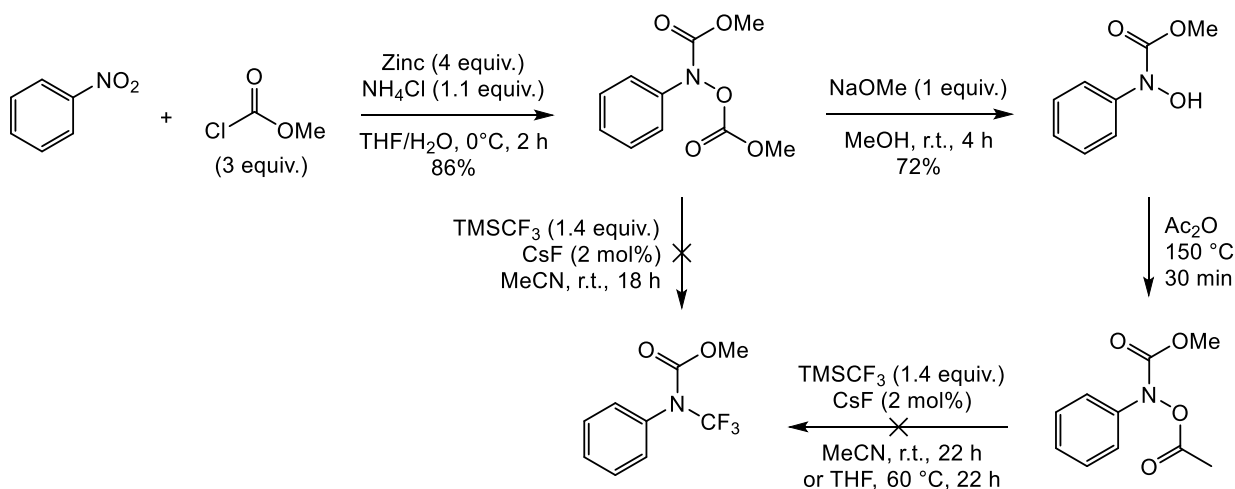


Schéma 224. Synthèse du méthyle (trifluorométhylphényl)carbamate

Ainsi, aucune des approches envisagées n'a permis d'obtenir le dérivé de *N*-trifluorométhyl acétanilide, comme cela avait été possible avec son homologue cyano.^{30e}

L'utilisation de sources électrophiles de trifluorométhyle, dans la réaction avec un arylzincique en présence de cobalt, ne permet donc pas d'obtenir un trifluorométhylarène. Nous nous sommes dès lors tournés vers l'utilisation de sources nucléophiles de trifluorométhyle.

II-3. Réactions avec le réactif de Ruppert-Prakash

La trifluorométhylation oxydative d'arylzincique avec le réactif de Ruppert-Prakash a également été étudiée (Schéma 225). Différents oxydants ont été utilisés en s'appuyant sur des travaux précédents,⁵⁴⁷ comme l'air ou un réactif d'iode hypervalent, mais aucun produit de trifluorométhylation n'a été observé quand la solution contenant l'arylzincique est filtrée, même en rajoutant du fluorure de césium ou de l'iodure de cuivre. Le fait de ne pas filtrer l'arylzincique ne change pas le résultat. Les sous-produits des réactions réalisées avec des iodes hypervalents sont l'iodobenzène et un autre produit plus surprenant, le 4-bromoanisole, que nous ne pouvons expliquer.

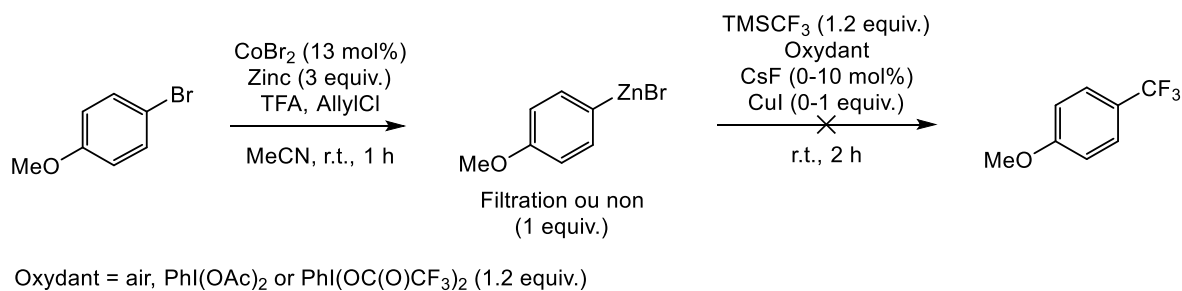


Schéma 225. Trifluorométhylation oxydative d'arylzincique avec le réactif de Ruppert-Prakash

En augmentant toutes les quantités en réactifs par rapport à l'arylzincique, le 4-(trifluorométhyl)anisole n'est pas obtenu, et on obtient les mêmes produits secondaires, l'iodobenzène et le 4-bromoanisole (Schéma 226). L'ajout de MVK, qui inhibe l'activité catalytique du cobalt,⁴⁹⁰ n'a pas d'influence sur la réaction, les mêmes sous-produits sont obtenus.

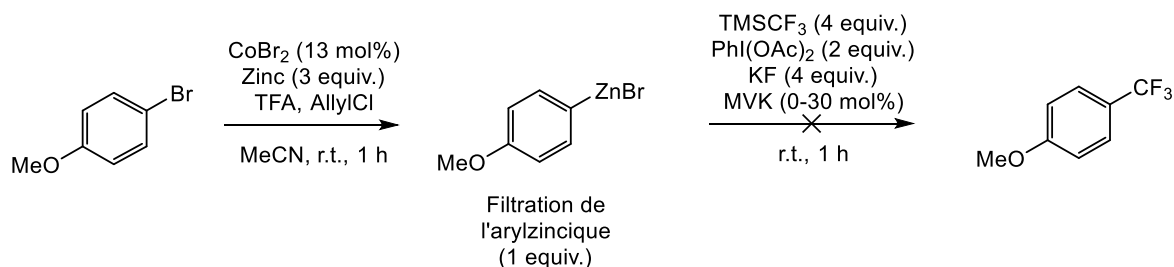


Schéma 226. Trifluorométhylation oxydative d'arylzincique avec le réactif de Ruppert-Prakash, le fluorure de potassium et le diacétate d'iodobenzène

II-4. Réactions avec le trifluorométhylthiol d'argent

Nous nous sommes également intéressés à la réaction avec AgSCF₃, une source nucléophile de trifluorométhylthio qui peut se conserver plus facilement que le trifluorométhyle d'argent, et un arylzincique (Schéma 227).

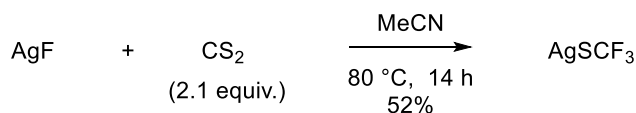


Schéma 227. Synthèse du trifluorométhylthiol d'argent

Cependant, en faisant réagir le trifluorométhylthiol d'argent avec le bromure de 4-méthoxyphénylzinc, le 4-méthoxyphényl-trifluorométhylsulfure n'est pas obtenu, le produit de la réaction est le 4-méthoxyphényl-trifluorométhylsulfoxyde (rendements calculés par ¹⁹F NMR) quand on hydrolyse la réaction (Schéma 228).

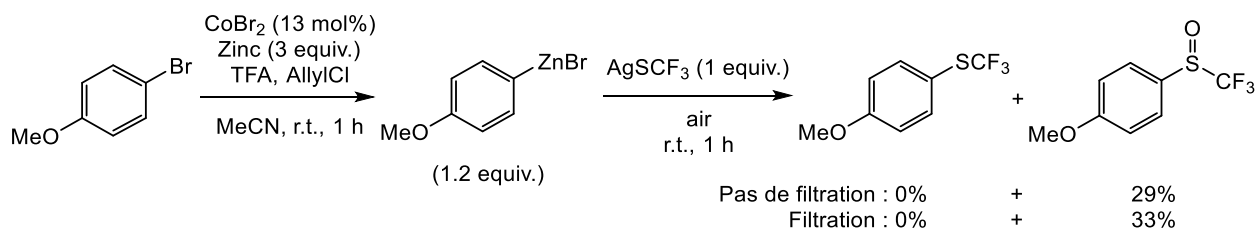


Schéma 228. Réaction entre un arylzincique et le trifluorométhylthiol d'argent

Dans le cas où le trifluorométhyle d'argent aurait une réactivité semblable au trifluorométhylthiol d'argent, on peut envisager d'obtenir le 4-trifluorométhylanisole, mais cette réaction n'a pas été essayée bien qu'elle semble être une voie prometteuse.

III. Conclusion et perspectives

Plusieurs méthodes ont été étudiées afin de pouvoir trifluorométhyle un arylzincique. Nous nous sommes principalement intéressés à l'utilisation de sources électrophiles de trifluorométhyle. L'un des réactifs de Togni a été utilisé dans la réaction avec un arylzincique, mais les résultats obtenus ne sont pas satisfaisants. La synthèse d'une autre source électrophile de trifluorométhyle, un dérivé de *N*-(trifluorométhyl)acétanilide, a été envisagée, mais ce dernier n'a pas pu être isolé. Cependant, il est probable qu'un arylzincique puisse réagir avec cette nouvelle source de groupement trifluorométhyle. Cette voie de synthèse doit continuer à être approfondie car elle semble prometteuse.

Ainsi, la réaction oxydante entre une source de trifluorométhyle nucléophile et un arylzincique semble la plus encourageante. En particulier, il faudrait tester différents complexes organométalliques trifluorométhyles.

Conclusion générale et perspectives

Pour conclure, la catalyse au cobalt a été utilisée pour des couplages croisés entre les bromures d'arylzinciques et différents substrats électrophiles. Ces arylzinciques sont synthétisés facilement à partir des bromures d'aryle correspondants par une méthode développée depuis plusieurs années au laboratoire, en utilisant un simple sel de bromure de cobalt.

Nous avons tout d'abord montré que ces arylzinciques peuvent réagir avec l'éthyle chloroformiate pour former des biaryles cétones symétriques. Le complexe de $\text{CoBr}_2(\text{bpy})$, stable vis-à-vis de l'air et de l'humidité, est utilisé pour ce couplage. La réaction peut se faire en une étape à partir de bromures d'aryle enrichis en électrons, dont la transformation en arylzinciques se fera *in situ*, ou en deux étapes si les arylzinciques sont appauvris en électrons ou encombrés stériquement, permettant ainsi d'obtenir des rendements bons à excellents en biaryles cétones. Le catalyseur sert à la fois à former l'arylzincique mais également à décomposer l'éthyle chloroformiate en monoxyde de carbone en présence de zinc. Ainsi, nous avons montré par des études infrarouges que l'intermédiaire clé de cette réaction est le complexe de cobalt-carbonyle. Les substituants trop électro-attracteurs ou qui peuvent chélater le cobalt ne sont cependant pas compatibles. Les chloroformiates et les chlorothioformiates sont les dérivés carbonylés de choix pour la formation de cétones symétriques car l'utilisation d'autres sources carbonylées, dont le monoxyde de carbone, ne donne pas de résultats satisfaisants.

La synthèse de biaryles cétones dissymétriques suscite plus d'intérêt, mais leurs formations, à partir d'éthyle chloroformiate et de deux bromures d'aryle différents, ne donnent pas de résultats satisfaisants, les proportions statistiques sont obtenues en cétones symétriques et en cétone dissymétrique. Bien que la *N*-formylsaccharine se révèle être une alternative intéressante pour la formation de cétones symétriques à partir d'arylzinciques riches en électrons, sa non-compatibilité avec des arylzinciques appauvris en électrons n'en fait pas un réactif utilisable pour la synthèse de biaryles cétones dissymétriques.

La deuxième partie de cette thèse concerne la synthèse de biaryles. Une nouvelle méthode de couplage catalysée au cobalt entre nos arylzinciques et divers bromures d'aryle a été développée. Ces premiers résultats sont encourageants. L'optimisation du co-solvant, du ligand et de quelques additifs nous a permis d'obtenir des rendements moyens en biaryles. Cependant, des études sont toujours en cours afin de trouver l'additif adéquat pour cette réaction, afin d'obtenir de meilleurs rendements.

Concernant la synthèse de biaryles, une nouvelle molécule à fluorescence retardée, utilisée pour la synthèse d'OLEDs de troisième génération, a pu être obtenue par synthèse multi-étapes. La première étape consiste à insérer un seul groupement thiophène sur une trichlorotriazine, via la formation d'un thiophénylzincique. Cela a été possible en utilisant un nouveau complexe de cobalt développé au laboratoire, le $\text{CoBr}_2(\text{peqa})$, qui évite la formation de la triazine trisubstituée. La suite de la synthèse

Conclusion générale et perspectives

consiste à coupler deux fluoro-arylzinciques, formés à l'aide du simple sel de bromure de cobalt, avec la dichloro-(2-thiophène)triazine précédemment obtenue. Ensuite, une substitution nucléophile aromatique de la phénothiazine a été réalisée sur les atomes de fluor qui viennent d'être introduits. Ainsi, la trichlorotriazine peut être fonctionnalisée sélectivement à partir d'arylzinciques en utilisant le complexe de cobalt approprié. Sans ligand, la réaction entre la trichlorotriazine et un arylzincique conduit à la triazine trisubstituée par le même groupement aryle.

Le troisième chapitre est consacré à la thiolation d'arylzinciques à partir de sels de benzyl- ou arylthiosulfates de sodium (réactifs de Bunte). La synthèse de benzylarylsulfures pose problème car ceux-ci s'oxydent dans le milieu réactionnel pour donner des sulfoxydes et des sulfones. De plus, le rendement global en produits soufrés reste faible. Quant aux biarylsulfures, ils ne peuvent être obtenus qu'en très faibles quantités, le cobalt s'insérant difficilement dans un arylthiosulfate de sodium enrichi en électrons. L'utilisation de sels de Bunte ne convient donc pas pour la thiolation d'arylzinciques en présence de cobalt.

Le dernier chapitre est consacré à la trifluorométhylation d'arylzinciques par catalyse au cobalt. La première méthode envisagée était de faire réagir un arylzincique avec une source électrophile de trifluorométhyle, tel qu'un iode hypervalent développé par Togni, mais cette méthode ne permet pas d'obtenir de bons résultats. L'utilisation d'un dérivé électrophile de *N*-(trifluorométhyl)acétanilide pouvant transférer son groupement trifluorométhyle a été envisagée (comme cela est le cas à partir des mêmes dérivés chlorés et cyano), mais ce substrat de départ n'a pas pu être obtenu. Au contraire, le couplage oxydant d'arylzinciques avec une source nucléophile de trifluorométhyle, un composé organométallique-trifluorométhyle, est plus prometteur et cette voie devrait être davantage étudiée.

Finalement, les arylzinciques obtenus au laboratoire peuvent être de bons candidats pour réagir avec différents substrats électrophiles dans des conditions simples et peu coûteuses, sans que l'ajout d'un catalyseur supplémentaire ne soit nécessaire (Schéma 229). Certaines méthodes de couplages ont commencé à être développées au cours de cette thèse et nécessitent d'être davantage étudiées afin d'accéder à de nouvelles molécules fonctionnalisées.

De plus, il serait intéressant de développer de nouvelles méthodes permettant la formation d'autres liaisons carbone-hétéroatome. Notamment, une méthode permettant l'insertion sélective de différents arylzinciques sur le trichlorure de phosphore mériterait d'être étudiée, afin d'obtenir des triarylphosphines dissymétriques, en utilisant divers complexes de cobalt. En effet, la synthèse de molécules phosphorées connaît de nombreuses applications, notamment comme ligand en chimie organométallique. Des études préliminaires ont été réalisées par Le Gall à partir de deux d'arylzinciques différents et de la dichlorophénylphosphine, mais les rendements obtenus en diarylphénylphosphines sont faibles.⁵⁷⁹

⁵⁷⁹ E. Le Gall, K. B. Aïssi, I. Lachaise, M. Troupel, *Synlett* **2006**, 954-956.

Conclusion générale et perspectives

La synthèse de biarylamine à partir d'arylzinciques et de dérivés d'anilines protégées est également un axe d'étude à explorer. En effet, de nombreux produits naturels et pharmaceutiques contiennent ce motif, et de nouvelles méthodologies, basées sur l'amination de Buchwald-Hartwig et la réaction de Chan-Evans-Lam, doivent être développées pour réaliser la réaction dans des conditions plus douces et sans utiliser notamment de palladium.

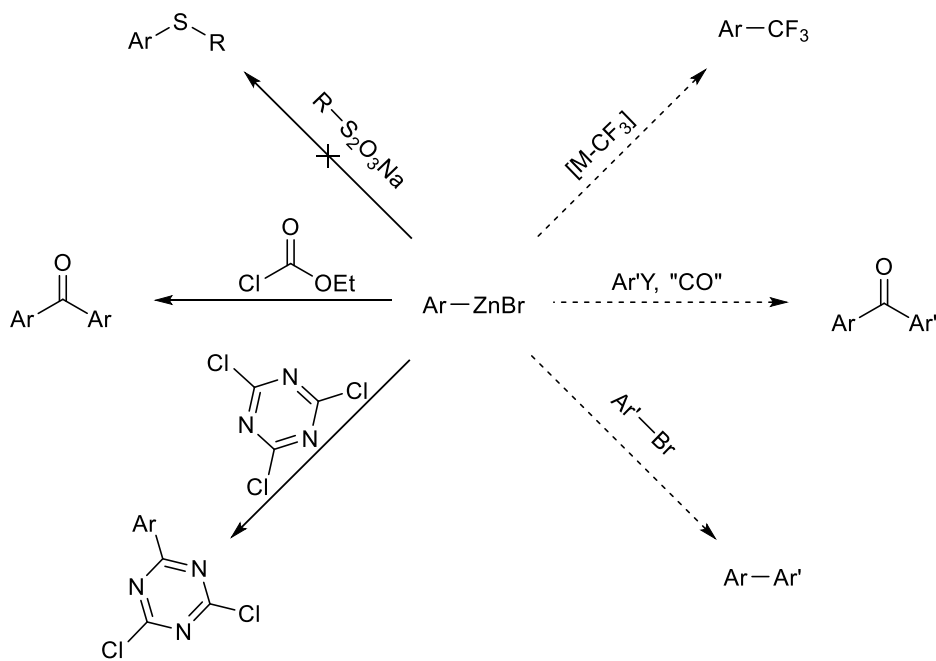


Schéma 229. Récapitulatif des réactions développées au cours de cette thèse

Experimental part

General information

Organic solutions were concentrated under reduced pressure on a Büchi rotary evaporator. Chromatographic purification of products was accomplished using forced-flow chromatography on Geduran Silica Gel 60 40-63 mesh according to the method of Still.⁵⁸⁰ Thin-layer chromatography was performed on Merck 0.20 mm silica gel 60-F₂₅₄ plates. Visualisation of the developed chromatogram was performed by UV (254 nm). ¹H, ¹³C, ¹⁹F NMR spectra were recorded on Brücker AC-300 (300 MHz, 75 MHz and 282 MHz respectively) as noted, and are internally referenced to residual solvent signals. Data for ¹H, ¹³C and ¹⁹F NMR are reported as follows: chemical shift (δ ppm), multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, m = multiplet), coupling constant and integration. IR spectra were recorded on a Brücker Tensor (Attenuated Total Reflection) spectrometer and are reported in terms of frequency of absorption (cm⁻¹). Mass spectra were recorded with a GCQ Thermolectron spectrometer coupled to a gas chromatograph Varian (25 m CPSIL5CB/MS capillary column). Gas chromatography was performed on a Perichrom PR 2100 2317 Series gas chromatograph equipped with a split-mode, capillary injection system and flame ionisation detectors using a SGE apolar ID-BP1 (25 m x 0.32 mm) column. Melting points were determined with a Stuart Automatic Melting Point SMP 40 and are uncorrected. Filtration of arylzinc containing solutions was carried on using Interchim PTFE syringe filters UptiDisc 22mm 0.45 μ m.

Tetrahydrofuran, toluene, diethyl ether and dichloromethane were purified according to the method of Grubbs.⁵⁸¹ Acetonitrile was purchased from Sigma-Aldrich and used without further purification. If specified, acetonitrile was distilled from CaH₂ under dry nitrogen. Anhydrous CoBr₂ was purchased from Alfa Aesar and zinc dust was purchased from Sigma-Aldrich. Allyl chloride, trifluoroacetic acid, all aryl halides and starting materials were purchased from the usual suppliers (Sigma-Aldrich, Alfa Aesar, Acros Organics) and used as received.

CoBr₂(bpy) and CoBr₂(phen) were prepared according to Labbé and Buriez.⁵⁸² CoBr₂(PPh₃)₂ was prepared according to Cotton and Holm.⁵⁸³ CoBr₂(dppe) was prepared according to Hilt.⁵⁸⁴

⁵⁸⁰ W.C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2925.

⁵⁸¹ A. B. Pangborn, M. A. Giardello, R. H. Grubbs, R. K. Rosen, F. J. Timmers, *Organometallics* **1996**, *15*, 1518-1520.

⁵⁸² L. Polleux, E. Labbé, O. Buriez, J. Périchon, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 4678-4686.

⁵⁸³ F.A. Cotton, O.D. Faut, D.M.L. Goodgame, R.H. Holm, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1780-1785.

⁵⁸⁴ G. Hilt, S. Lüers, *Synthesis* **2002**, 609-618.

General procedure A for the synthesis of arylzinc bromides using CoBr_2

To a solution of CoBr_2 (141 mg, 0.65 mmol, 13 mol%) and zinc dust (982 g, 15 mmol, 3 equiv.) in acetonitrile (4 mL) were added trifluoroacetic acid (0.05 mL) under vigorous stirring. This causes a rise in temperature and a change of color of the mixture from blue to purple. When the solution temperature is back to ambient temperature, allyl chloride (0.16 mL, 1.95 mmol, 39 mol%) was added. This causes a rise in temperature and a change of color of the mixture from purple to dark red. When the solution temperature is back to ambient temperature, the aryl bromide (5 mmol, 1 equiv.) was added. The reaction was then stirred at room temperature and followed by GC on idolised aliquots. Once all the starting aryl bromide was consumed (1-2 hours), an internal standard was added (dodecane, 100 μL), and the solution was titrated by GC on an idolised aliquot

I. Synthesis of biaryl ketones

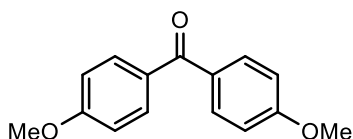
I-1. Synthesis of symmetrical diaryl ketones using ethyl chloroformate

General procedure B: synthesis of biaryl ketones starting from aryl bromides

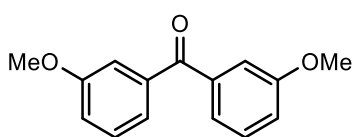
To a solution of $\text{CoBr}_2(\text{bpy})$ (93 mg, 0.2 mmol, 10 mol%) and zinc dust (1.04 g, 16 mmol, 8 equiv.) in acetonitrile (2 mL) were added trifluoroacetic acid (0.05 mL) under vigorous stirring. This causes a rise in temperature and a change of color of the mixture from blue to purple. When the solution temperature is back to ambient temperature, allyl chloride (0.05 mL, 0.6 mmol, 30 mol%) was added. This causes a rise in temperature and a change of color of the mixture from purple to dark red. When the solution temperature is back to ambient temperature, ethyl chloroformate (0.20 mL, 2 mmol, 1 equiv.) was added. After stirring for 20 minutes, the aryl bromide (5 mmol, 2.5 equiv.) was added. The reaction was then stirred at room temperature and followed by GC on idolised aliquots, until the starting aryl bromide and the corresponding arylzinc bromide were consumed. The reaction mixture was then filtrated on celite and rinse with dichloromethane. Aqueous hydrochloric acid (1M, 20 mL) was then added. The phases were separated, and the aqueous phase was extracted with dichloromethane (3 x 20 mL). The combined organic phases were washed with a saturated solution of NaCl (20 mL), dried oved MgSO_4 , and the solvents were evaporated. The crude material was purified by column chromatography (SiO_2 , petroleum ether/ethyl acetate).

General procedure C: synthesis of biaryl ketones starting from arylzinc bromides

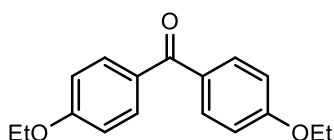
Arylzinc bromides were prepared according to general procedure A using $\text{CoBr}_2(\text{bpy})$ (302 mg, 0.65 mmol, 13 mol%) instead of CoBr_2 . Ethyl chloroformate (0.4 equiv.) was added to the arylzinc bromide mixture. The reaction was then stirred at room temperature and followed by GC on iodolysed aliquots, until the arylzinc bromide was consumed. The reaction mixture was then filtrated on celite and rinse with dichloromethane. Aqueous hydrochloric acid (1M, 20 mL) was then added. The phases were separated, and the aqueous phase was extracted with dichloromethane (3 x 20 mL). The combined organic phases were washed with a saturated solution of NaCl (20 mL), dried over MgSO_4 , and the solvents were evaporated. The crude material was purified by column chromatography (SiO_2 , petroleum ether/ethyl acetate).



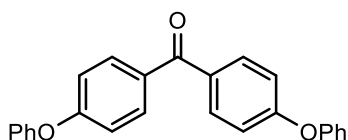
Bis(4-methoxyphenyl)methanone $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_3$ (CAS: 90-96-0): Prepared according to general procedure B from 4-bromoanisole (0.63 mL, 5 mmol) and ethyl chloroformate (0.20 mL, 2 mmol). Purification on silica gel with petroleum ether-ethyl acetate (15-10:1) afforded the title compound in >99% (484 mg) yield as a white powder. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 7.80 (d, $J = 8.45$ Hz, 4H), 6.97 (d, $J = 8.45$ Hz, 4H), 3.90 (s, 6H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 194.47, 162.82, 132.23, 130.73, 113.45, 55.47. **HRMS** (EI+) ($\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_3$): calculated m/z : 242.0943, found: 242.0938.^{81g}



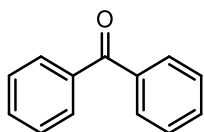
Bis(3-methoxyphenyl)methanone $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_3$ (CAS: 39193-85-6): Prepared according to general procedure B from 3-bromoanisole (0.63 mL, 5 mmol) and ethyl chloroformate (0.20 mL, 2 mmol). Purification on silica gel with petroleum ether-ethyl acetate (20:1) afforded the title compound in 95% (462 mg) yield as a pale yellow oil. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 7.41-7.32 (m, 6H), 7.17-7.10 (m, 2H), 3.86 (s, 6H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 196.42, 159.71, 139.08, 129.33, 122.99, 119.04, 114.46, 55.63. **HRMS** (EI+) ($\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_3$): calculated m/z : 242.0943, found: 242.0941.^{81g}



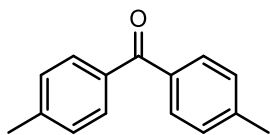
Bis(4-ethoxyphenyl)methanone $C_{17}H_{18}O_3$ (CAS: 5032-11-1): Prepared according to general procedure B from 4-bromophenetole (0.71 mL, 5 mmol) and ethyl chloroformate (0.20 mL, 2 mmol). Purification on silica gel with petroleum ether-ethyl acetate (15-10:1) afforded the title compound in 90% (487 mg) yield as a white powder. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 7.73 (d, $J = 8.8$ Hz, 4H), 6.90 (d, $J = 8.8$ Hz, 4H), 4.05 (q, $J = 6.9$ Hz, 4H), 1.39 (t, $J = 6.9$ Hz, 6H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 194.18, 162.22, 132.09, 130.59, 113.90, 63.67, 14.64. **HRMS** (EI+) ($C_{17}H_{18}O_3$): calculated m/z: 270.1256, found: 270.1252.^{81g}



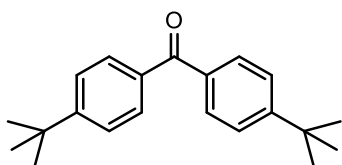
Bis(4-phenoxyphenyl)methanone $C_{25}H_{18}O_3$ (CAS: 14984-21-5): Prepared according to general procedure B from 4-bromodiphenyl ether (0.88 mL, 5 mmol) and ethyl chloroformate (0.20 mL, 2 mmol). Purification on silica gel with petroleum ether-ethyl acetate (25-20:1) afforded the title compound in 67% (493 mg) yield as a white powder. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 7.81 (d, $J = 8.8$ Hz, 4H), 7.41 (t, $J = 7.8$ Hz, 4H), 7.20 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J = 7.8$ Hz, 4H), 7.05 (d, $J = 8.8$ Hz, 4H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 194.19, 161.44, 155.79, 132.42, 132.27, 130.11, 124.58, 120.16, 117.33. **HRMS** (EI+) ($C_{25}H_{18}O_3$): calculated m/z: 366.1256, found: 366.1254.^{81g}



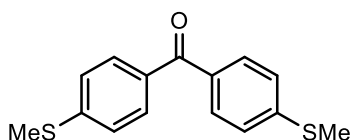
Benzophenone $C_{13}H_{10}O$ (CAS: 119-61-9): Prepared according to general procedure B from bromobenzene (0.53 mL, 5 mmol) and ethyl chloroformate (0.20 mL, 2 mmol). Purification on silica gel with petroleum ether-ethyl acetate (30-25:1) afforded the title compound in 87% (318 mg) yield as a white powder. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 7.82-7.76 (m, 4H), 7.59-7.51 (m, 2H), 7.49-7.39 (m, 4H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 196.47, 137.48, 132.31, 129.91, 128.18. **HRMS** (EI+) ($C_{13}H_{10}O$): calculated m/z: 182.0732, found: 182.0732.^{81g}



Di-*p*-tolylmethanone C₁₅H₁₄O (CAS: 611-97-2): Prepared according to general procedure B from *p*-tolyl bromide (855 mg, 5 mmol) and ethyl chloroformate (0.20 mL, 2 mmol). Purification on silica gel with petroleum ether-ethyl acetate (25-20:1) afforded the title compound in 92% (389 mg) yield as a pale pink powder. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 7.71 (d, *J* = 8.0 Hz, 4H), 7.27 (d, *J* = 8.0 Hz, 4H), 2.43 (s, 6H). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 196.21, 142.93, 135.30, 130.21, 128.95, 21.66. HRMS (EI+) (C₁₅H₁₄O): calculated *m/z*: 210.1045, found: 210.1041.^{81g}

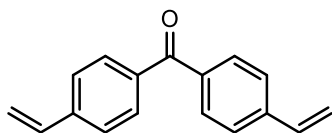


Bis(4-(tert-butyl)phenyl)methanone C₂₁H₂₆O (CAS: 15796-82-4): Prepared according to general procedure B from 4-tert-butyl-1-bromobenzene (0.87 mL, 5 mmol) and ethyl chloroformate (0.20 mL, 2 mmol). Purification on silica gel with petroleum ether-ethyl acetate (35-30:1) afforded the title compound in 89% (524 mg) yield as a white powder. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 7.78 (d, *J* = 8.5 Hz, 4H), 7.51 (d, *J* = 8.5 Hz, 4H), 1.38 (s, 18H). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 196.15, 155.93, 135.26, 130.12, 125.24, 35.16, 31.27. HRMS (EI+) (C₂₁H₂₆O): calculated *m/z*: 294.1984, found: 294.1986.^{81g}

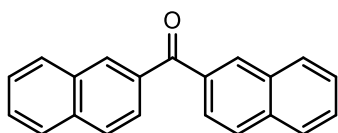


Bis(4-(methylthio)phenyl)methanone C₁₅H₁₄OS₂ (CAS: 63084-99-1): Prepared according to general procedure B from 4-bromothioanisole (1.016 g, 5 mmol) and ethyl chloroformate (0.20 mL, 2 mmol). Purification on silica gel with petroleum ether-ethyl acetate (17-15:1) afforded the title compound in 71% (391 mg) yield as a white powder. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 7.71 (d, *J* = 8.5 Hz, 4H), 7.29 (d, *J* = 8.5 Hz, 4H), 2.53 (s, 6H). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 194.84, 145.02, 133.93, 130.48, 124.92, 14.93. HRMS (EI+) (C₁₅H₁₄OS₂): calculated *m/z*: 274.0486, found: 274.0486.⁵⁸⁵

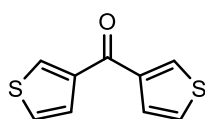
⁵⁸⁵ Z. Dekan, M. Mobli, M.W. Pennington, E. Fung, E. Nemeth, P.F. Alewood, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 2931-2934.



Bis(4-vinylphenyl)methanone C₁₇H₁₄O (CAS: 74290-97-4): Prepared according to general procedure B from 4-bromostyrene (915 mg, 5 mmol) and ethyl chloroformate (0.20 mL, 2 mmol). Purification on silica gel with petroleum ether-ethyl acetate (25-20:1) afforded the title compound in 58% (317 mg) yield as a white powder. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 7.77 (d, *J* = 8.3 Hz, 4H), 7.51 (d, *J* = 8.3 Hz, 4H), 6.78 (dd, *J* = 17.6, 11.0 Hz, 2H), 5.89 (d, *J* = 17.6 Hz, 2H), 5.41 (d, *J* = 11.0 Hz, 2H). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 195.63, 141.57, 136.94, 136.11, 130.51, 126.13, 116.62. HRMS (EI+) (C₁₇H₁₄O): calculated *m/z*: 234.1045, found: 234.1043.^{81g}

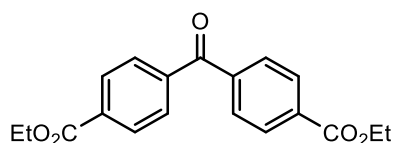


Di(naphthalen-2-yl)methanone C₂₁H₁₄O (CAS: 613-56-9): Prepared according to general procedure B from 2-bromonaphthalene (1.035 g, 5 mmol) and ethyl chloroformate (0.20 mL, 2 mmol). Purification on silica gel with petroleum ether-ethyl acetate (40-30:1) afforded the title compound in 61% (342 mg) yield as a white powder. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 8.34 (s, 2H), 8.06-7.98 (m, 4H), 7.98-7.89 (m, 4H), 7.64 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.57 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 196.96, 135.30, 135.15, 132.31, 131.97, 129.52, 128.47, 128.44, 127.94, 126.93, 125.96. HRMS (EI+) (C₂₁H₁₄O): calculated *m/z*: 282.1045, found: 282.1042.⁵⁸⁶

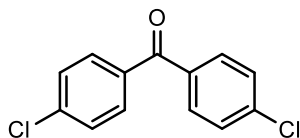


Di(thiophen-3-yl)methanone C₉H₆OS₂ (CAS: 26453-81-6): Prepared according to general procedure B from 3-bromothiophene (0.47 mL, 5 mmol) and ethyl chloroformate (0.20 mL, 2 mmol). Purification on silica gel with petroleum ether-ethyl acetate (15:1) afforded the title compound in 66% (255 mg) yield as a white powder. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 7.99 (dd, *J* = 2.8, 1.2 Hz, 1H), 7.58 (dd, *J* = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 5.1, 2.8 Hz, 1H). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 183.21, 142.14, 132.65, 128.32, 126.36. HRMS (EI+) (C₉H₆OS₂): calculated *m/z*: 193.9860, found: 193.9854.^{81f}

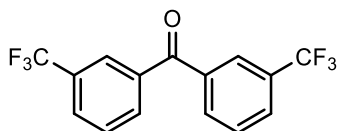
⁵⁸⁶ P.M.C. Roth, S.P. Fletcher, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 912-915.



Diethyl 4,4'-carbonyldibenzoate $C_{19}H_{18}O_5$ (CAS: 1797-82-6): The arylzinc derivative was prepared according to general procedure C from ethyl 4-bromobenzoate (0.82 mL, 5 mmol). It was obtained in 87% GC yield (4.35 mmol) and ethyl chloroformate (0.15 mL, 1.45 mmol) was then added to the reaction mixture. Purification on silica gel with petroleum ether-ethyl acetate (15-9:1) afforded the title compound in 66% (216 mg) yield as a white powder. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 8.09 (d, $J = 8.4$ Hz, 4H), 7.78 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.36 (q, $J = 7.2$ Hz, 4H), 1.36 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 195.19, 165.58, 140.45, 134.00, 129.76, 129.54, 61.45, 14.27. **HRMS** (EI+) ($C_{19}H_{18}O_5$): calculated m/z: 326.1154, found: 326.1148.^{83b}

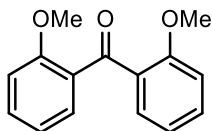


Bis(4-chlorophenyl)methanone $C_{13}H_8Cl_2O$ (CAS: 90-98-2): The arylzinc derivative was prepared according to general procedure C from 1-bromo-4-chlorobenzene (957 mg, 5 mmol). It was obtained in 90% GC yield (4.5 mmol) and ethyl chloroformate (0.18 mL, 1.8 mmol) was then added to the reaction mixture. Purification on silica gel with petroleum ether-ethyl acetate (25:1) afforded the title compound in 99% (322 mg) yield as a white powder. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 7.72 (d, $J = 8.5$ Hz, 4H), 7.48 (d, $J = 8.5$ Hz, 4H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 194.36, 139.30, 135.66, 131.45, 128.91. **HRMS** (EI+) ($C_{13}H_8Cl_2O$): calculated m/z: 249.9952, found: 249.9954.^{81g}

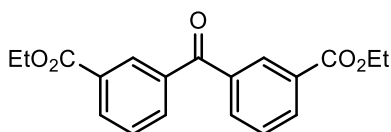


Bis(3-(trifluoromethyl)phenyl)methanone $C_{15}H_8F_6O$ (CAS: 1868-00-4): The arylzinc derivative was prepared according to general procedure C from 3-bromobenzotrifluoride (0.70 mL, 5 mmol). It was obtained in 78% GC yield (3.90 mmol) and ethyl chloroformate (0.16 mL, 1.56 mmol) was then added to the reaction mixture. Purification on silica gel with petroleum ether-ethyl acetate (20-15:1) afforded the title compound in 44% (222 mg) yield as a colorless oil. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 8.10-8.05 (m, 2H), 7.96 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.89 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.67 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 193.87, 137.56, 133.18, 131.52 (q, $J = 33$ Hz), 129.54 (q, $J = 3.6$ Hz), 129.38, 126.84 (q, $J = 3.8$ Hz), 123.71 (q, $J = 272$ Hz). $^{19}\text{F-}$

NMR (282 MHz, CDCl_3 , bis(trifluoromethane)sulfonimide as external reference) δ/ppm : -62.89. **HRMS** (EI+) ($\text{C}_{15}\text{H}_8\text{F}_6\text{O}$): calculated m/z : 318.0479, found: 318.0489.⁵⁸⁷



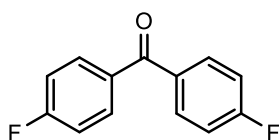
Bis(2-methoxyphenyl)methanone $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_3$ (CAS: 13102-33-5): The arylzinc derivative was prepared according to general procedure C from 2-bromoanisole (0.62 mL, 5 mmol). It was obtained in 79% GC yield (3.95 mmol) and ethyl chloroformate (0.16 mL, 1.58 mmol) was then added to the reaction mixture. Purification on silica gel with petroleum ether-ethyl acetate (10-7:1) afforded the title compound in 84% (324 mg) yield as a white powder. **$^1\text{H-NMR}$** (300 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 7.51 (dd, $J = 7.6, 1.7$ Hz, 2H), 7.43 (td, $J = 7.9, 1.7$ Hz, 2H), 6.98 (td, $J = 7.6, 0.8$ Hz, 2H), 6.91 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (75 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 195.42, 158.40, 132.67, 130.48, 130.47, 120.43, 111.57, 55.78. **HRMS** (EI+) ($\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_3$): calculated m/z : 242.0943, found: 242.0955.⁵⁸⁸



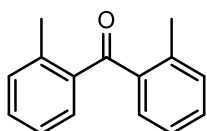
Diethyl 3,3'-carbonyldibenzoate $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_5$: The arylzinc derivative was prepared according to general procedure C from ethyl 3-bromobenzoate (0.80 mL, 5 mmol). It was obtained in 84% GC yield (4.2 mmol) and ethyl chloroformate (0.17 mL, 1.68 mmol) was then added to the reaction mixture. Purification on silica gel with petroleum ether-ethyl acetate (15-12:1) afforded the title compound in 53% (290 mg) yield as a white powder. **$^1\text{H-NMR}$** (300 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 8.45 (dd, $J = 1.5, 1.3$ Hz, 2H), 8.29 (ddd, $J = 7.8, 1.5, 1.3$ Hz, 2H), 7.98 (ddd, $J = 7.8, 1.5, 1.3$ Hz, 2H), 7.60 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 4.41 (q, $J = 7.1$ Hz, 4H), 1.40 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (75 MHz, CDCl_3) δ/ppm : 195.13, 165.82, 137.58, 134.05, 133.65, 131.18, 131.05, 128.82, 61.57, 14.45. **HRMS** (EI+) ($\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_5$): calculated m/z : 326.1154, found: 326.1151. **m.p.**: 99.4 °C. **FT-IR** (neat, cm^{-1}): 2982, 1717, 1664, 1603, 1367, 1272, 1227, 1154, 1102, 1080, 1022. **Anal. Calc.** for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_5$: C: 69.93, H: 5.56, found: C: 69.79, H: 5.50.^{81g}

⁵⁸⁷ M.L.N. Rao, V. Venkatesh, P. Dasgupta, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 4975-4980.

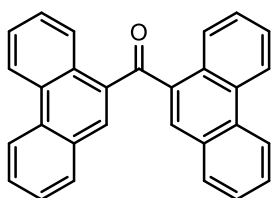
⁵⁸⁸ X. Wang, F.D. Liu, H.Y. Tu, A.D. Zhang, *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 6554-6562.



Bis(4-fluorophenyl)methanone $C_{13}H_8F_2O$ (CAS: 345-92-6): The arylzinc derivative was prepared according to general procedure C from 1-bromo-4-fluorobenzene (0.55 mL, 5 mmol). It was obtained in 89% GC yield (4.45 mmol) and ethyl chloroformate (0.18 mL, 1.78 mmol) was then added to the reaction mixture. Purification on silica gel with petroleum ether-ethyl acetate (15:1) afforded the title compound in >99% (388 mg) yield as a white powder. 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ /ppm: 7.85-7.77 (m, 4H), 7.21-7.11 (m, 4H). ^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ /ppm: 193.85, 165.53 (d, $J = 254.2$ Hz), 133.86 (d, $J = 3.1$ Hz), 132.60 (d, $J = 9.1$ Hz), 115.67 (d, $J = 21.9$ Hz). ^{19}F -NMR (282 MHz, $CDCl_3$, bis(trifluoromethane)sulfonimide as external reference) δ /ppm: -105.73. HRMS (EI+) ($C_{13}H_8F_2O$): calculated m/z: 218.0543, found: 218.0539.^{81g}

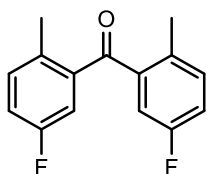


Di-o-tolylmethanone $C_{15}H_{14}O$ (CAS: 1018-97-9): The arylzinc derivative was prepared according to general procedure C from 2-bromotoluene (0.60 mL, 5 mmol). It was obtained in 70% GC yield (3.50 mmol) and ethyl chloroformate (0.14 mL, 1.4 mmol) was then added to the reaction mixture. Purification on silica gel with petroleum ether-ethyl acetate (25-20:1) afforded the title compound in 80% (234 mg) yield as a white powder. 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ /ppm: 7.39 (td, $J = 7.4, 1.4$ Hz, 2H), 7.31 (m, 4H), 7.20 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.46 (s, 6H). ^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ /ppm: 200.78, 139.08, 138.20, 131.49, 131.13, 130.35, 125.48, 20.72. HRMS (EI+) ($C_{15}H_{14}O$): calculated m/z: 210.1045, found: 210.1039.^{81g}

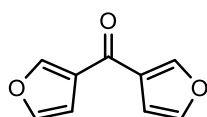


Di(phenanthren-9-yl)methanone $C_{29}H_{18}O$: The arylzinc derivative was prepared according to general procedure C from 9-bromophenanthrene (1.286 g, 5 mmol). It was obtained in 66% GC yield (3.3 mmol) and ethyl chloroformate (0.13 mL, 1.3 mmol) was then added to the reaction mixture. Purification on silica gel with petroleum ether-ethyl acetate (30:1) afforded the title compound in 37% (185 mg) yield as a white powder. 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ /ppm: 8.81 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 8.75 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 8.69 (dd, $J = 8.2, 0.9$ Hz, 2H), 8.01 (s, 2H), 7.82-7.73 (m, 6H), 7.69 (td, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 2H), 7.59 (td, $J = 7.5, 0.9$ Hz, 2H). ^{13}C -

NMR (75 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 199.49, 136.31, 132.66, 132.09, 130.99, 130.16, 130.08, 129.64, 129.05, 127.80, 127.47, 127.46, 126.98, 126.10, 122.87. **HRMS** (EI+) (C₂₉H₁₈O): calculated m/z: 382.1358, found: 382.1357. **m.p.**: 194.5 °C. **FT-IR** (neat, cm⁻¹): 3055, 1646, 1526, 1493, 1444, 1302, 1248, 1126, 813. **Anal. Calc.** for C₂₉H₁₈O: C: 91.07, H: 4.74, found: C: 90.97, H: 4.64.



Bis(5-fluoro-2-methylphenyl)methanone C₁₅H₁₂F₂O: The arylzinc derivative was prepared according to general procedure C from 2-bromo-4-fluorotoluene (0.62 mL, 5 mmol). It was obtained in 95% GC yield (4.75 mmol) and ethyl chloroformate (0.19 mL, 1.9 mmol) was then added to the reaction mixture. Purification on silica gel with petroleum ether-ethyl acetate (25-20:1) afforded the title compound in 55% (259 mg) yield as a colorless liquid. **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 7.19 (dd, *J* = 8.5, 5.4 Hz, 2H), 7.05 (td, *J* = 8.2, 2.8 Hz, 2H), 6.95 (dd, *J* = 8.9, 2.8 Hz, 2H), 2.33 (s, 6H). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 198.08, 160.56 (d, *J* = 245.7), 139.54 (d, *J* = 5.7 Hz), 133.91 (d, *J* = 3.5 Hz), 133.20 (d, *J* = 7.2 Hz), 118.43 (d, *J* = 7.2 Hz), 116.84 (d, *J* = 22.4 Hz), 19.96. **¹⁹F-NMR** (282 MHz, CDCl₃, bis(trifluoromethane)sulfonimide as external reference) δ /ppm: -116.70. **HRMS** (EI+) (C₁₅H₁₂F₂O): calculated m/z: 246.0856, found: 246.0853. **FT-IR** (KBr, cm⁻¹): 2930, 1673, 1609, 1581, 1489, 1405, 1305, 1260, 1235, 1171, 822. **Anal. Calc.** for C₁₅H₁₂F₂O: C: 73.16, H: 4.91, found: C: 73.00, H: 4.99.



Di(furan-3-yl)methanone C₉H₆O₃ (CAS: 127158-63-8): The arylzinc derivative was prepared according to general procedure C from 3-bromofuran (0.25 mL, 2.78 mmol). It was obtained in 84% GC yield (2.34 mmol) and ethyl chloroformate (0.09 mL, 0.94 mmol) was then added to the reaction mixture. Purification on silica gel with petroleum ether-ethyl acetate (15:1) afforded the title compound in 80% (122 mg) yield as a white powder. **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 8.03 (t, *J* = 0.8 Hz, 2H), 7.50 (t, *J* = 1.6 Hz, 2H), 6.88 (dd, *J* = 1.6, 0.8 Hz, 2H). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ /ppm: 191.87, 146.96, 144.31, 127.79, 109.73. **HRMS** (EI+) (C₉H₆O₃): calculated m/z: 162.0317, found: 162.0312.⁵⁸⁹

⁵⁸⁹ Y. Yang, H.NC Wong, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 9583-9608.

I-2. Decomposition studies of ethyl chloroformate by infrared spectroscopy

Determination of the cobalt-carbonyl intermediate (Schéma 61 a)

To a solution of $\text{CoBr}_2(\text{bpy})$ (93 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.) and zinc dust (1.04 g, 16 mmol, 200 equiv.) in acetonitrile (2 mL) were added trifluoroacetic acid (0.05 mL) under vigorous stirring. This causes a rise in temperature and a change of color of the mixture from blue to purple. When the solution temperature is back to ambient temperature, allyl chloride (0.05 mL, 0.6 mmol, 3 equiv.) was added. This causes a rise in temperature and a change of color of the mixture from purple to dark red. When the solution temperature is back to ambient temperature, the atmosphere is charged with carbon monoxide. After stirring for 1 hour, infrared spectroscopy of the reaction mixture is performed. Cobalt-carbonyl bonds can be seen at 1980(m) and 1960(m) cm^{-1} (Schéma 230).

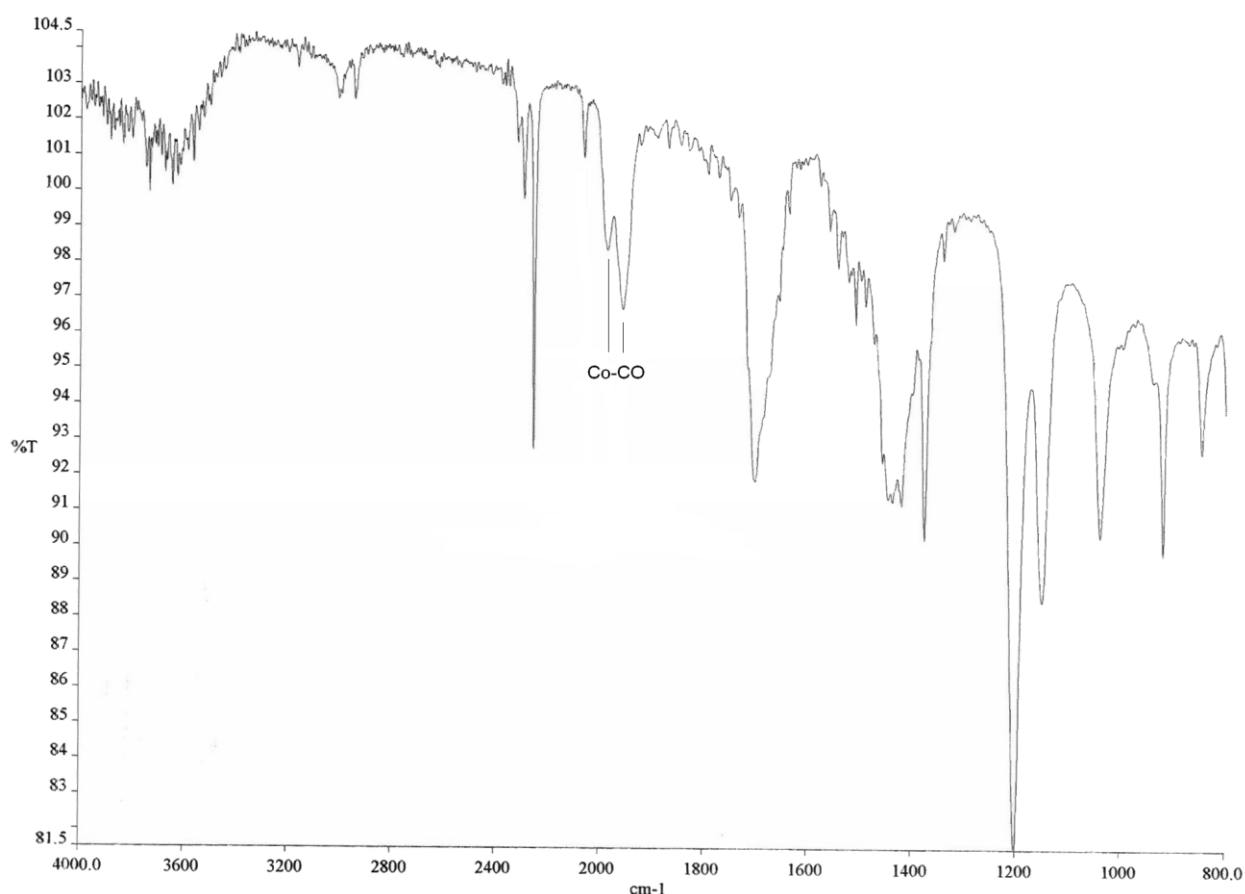


Schéma 230. Determination of the cobalt-carbonyl intermediate

Decomposition of ethyl chloroformate in presence of cobalt and zinc (Schéma 61 b)

To a solution of $\text{CoBr}_2(\text{bpy})$ (93 mg, 0.2 mmol, 10 mol%) and zinc dust (1.04 g, 16 mmol, 8 equiv.) in acetonitrile (2 mL) were added trifluoroacetic acid (0.05 mL) under vigorous stirring. This causes a rise in temperature and a change of color of the mixture from blue to purple. When the solution temperature is

back to ambient temperature, allyl chloride (0.05 mL, 0.6 mmol, 30 mol%) was added. This causes a rise in temperature and a change of color of the mixture from purple to dark red. When the solution temperature is back to ambient temperature, ethyl chloroformate (0.20 mL, 2 mmol, 1 equiv.) is added. After stirring for 2 hours, infrared spectroscopy of the reaction mixture was performed. Cobalt-carbonyl bonds can be seen at 1985(m) and 1956(m) cm^{-1} , and one bond attributed to the ethyl chloroformate is seen at 1778 cm^{-1} (Schéma 231).

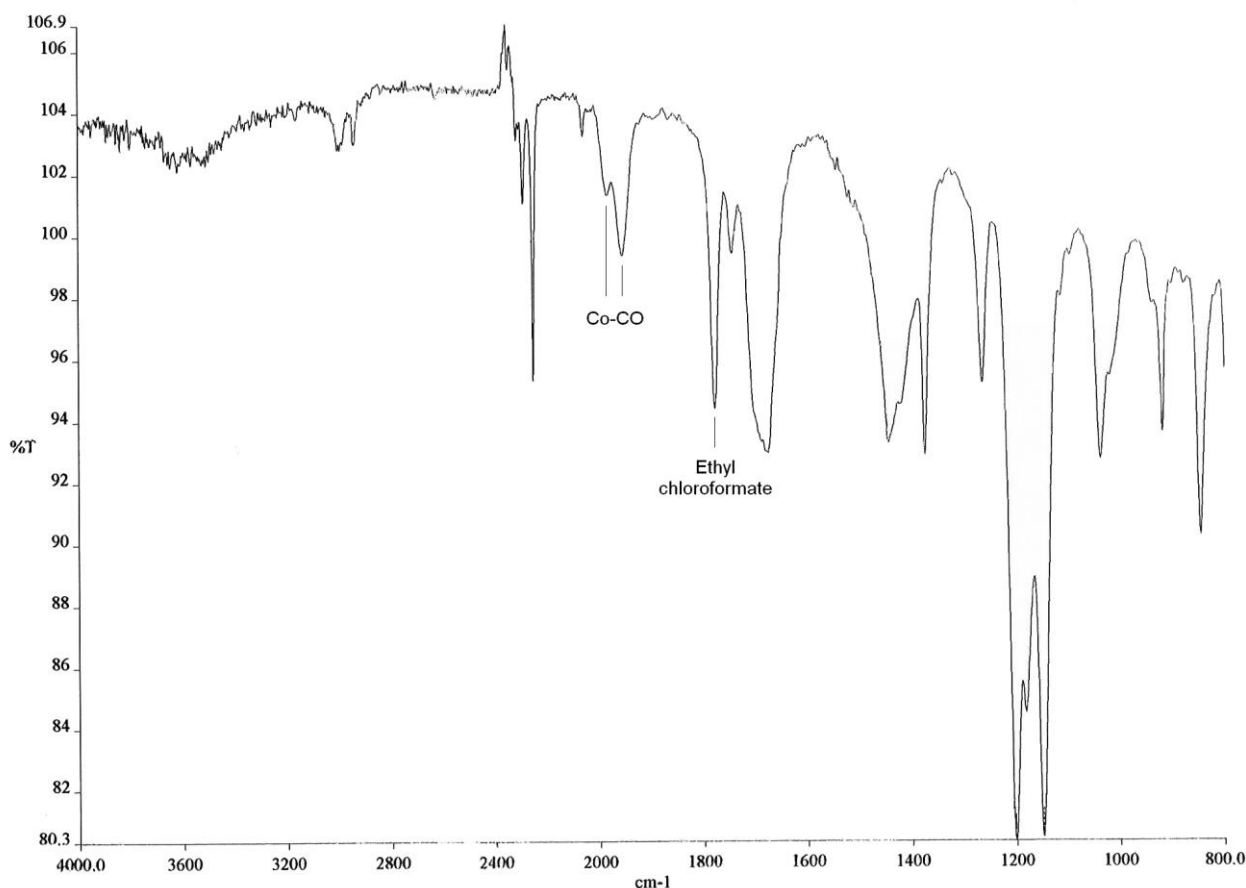


Schéma 231. Decomposition of ethyl chloroformate in presence of cobalt and zinc

Reaction of ethyl chloroformate with zinc (Schéma 61_c)

To a solution of zinc dust (1.04 g, 16 mmol, 8 equiv.) in acetonitrile (2 mL) were added trifluoroacetic acid (0.05 mL) under vigorous stirring. This causes a rise in temperature and a change of color of the mixture from blue to purple. When the solution temperature is back to ambient temperature, ethyl chloroformate (0.20 mL, 2 mmol, 1 equiv.) is added. After stirring for 0 minutes and 2 hours, infrared spectroscopy of the reaction mixture were performed. No zinc-carbonyl bonds can be observed after 2 hours and one bond attributed to the ethyl chloroformate is seen at 1780 cm^{-1} (Schéma 232).

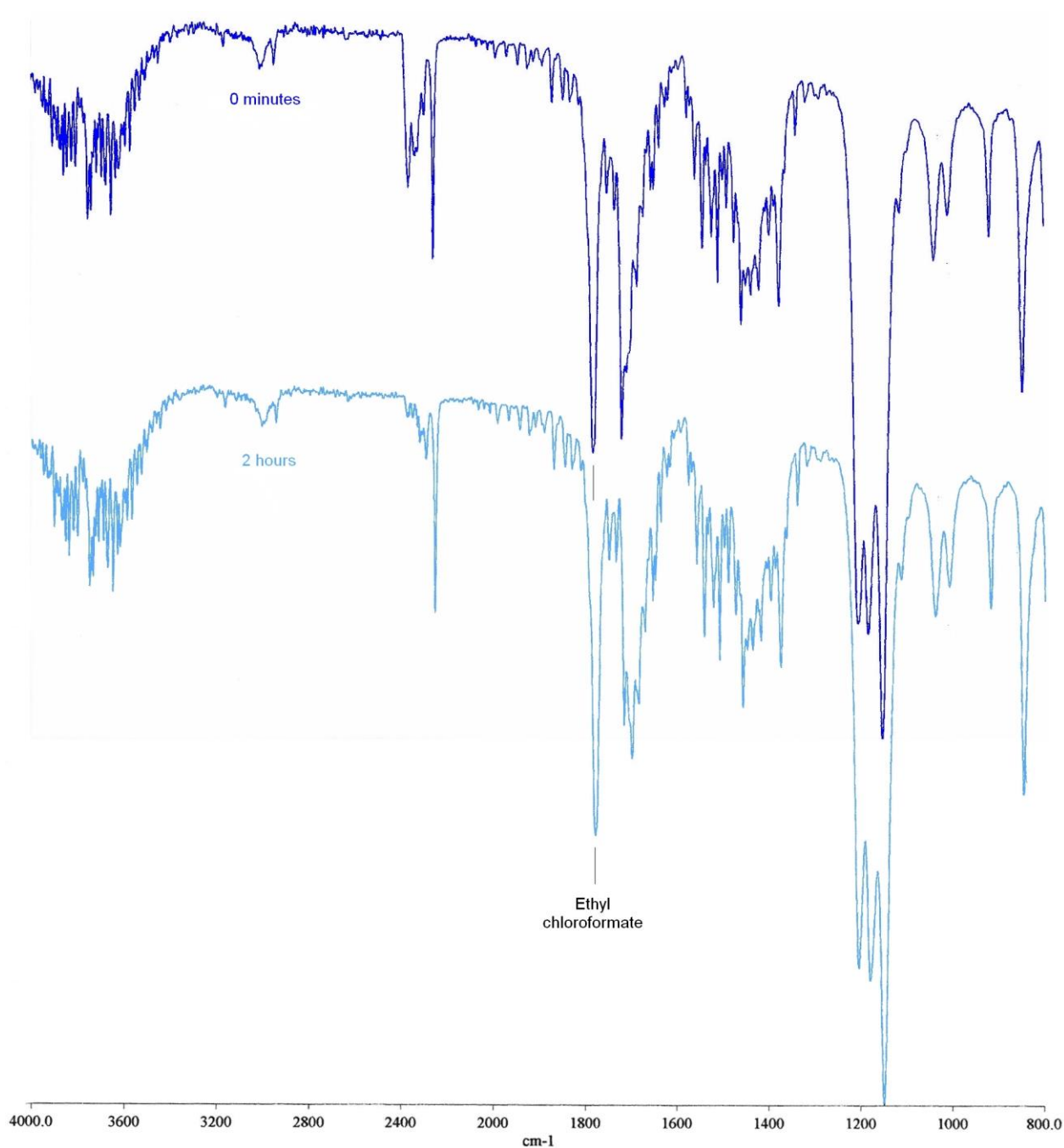


Schéma 232. Reaction of ethyl chloroformate with zinc

Reaction of ethyl chloroformate with cobalt (Schéma 61_d)

To a solution of $\text{CoBr}_2(\text{bpy})$ (93 mg, 0.2 mmol, 10 mol%) and zinc dust (1.04 g, 16 mmol, 8 equiv.) in acetonitrile (2 mL) were added trifluoroacetic acid (0.05 mL) under vigorous stirring. This causes a rise in temperature and a change of color of the mixture from blue to purple. When the solution temperature is back to ambient temperature, allyl chloride (0.05 mL, 0.6 mmol, 30 mol%) was added. This causes a rise in temperature and a change of color of the mixture from purple to dark red. When the solution temperature is back to ambient temperature, the reaction mixture was filtrated to remove excess of zinc and then ethyl chloroformate (0.20 mL, 2 mmol, 1 equiv.) is added. After stirring for 2 hours, infrared spectroscopy of the

Partie expérimentale

reaction mixture was performed. No cobalt-carbonyl bonds can be seen after 2 hours, and one bond attributed to the ethyl chloroformate is seen at 1780 cm^{-1} (Schéma 233).

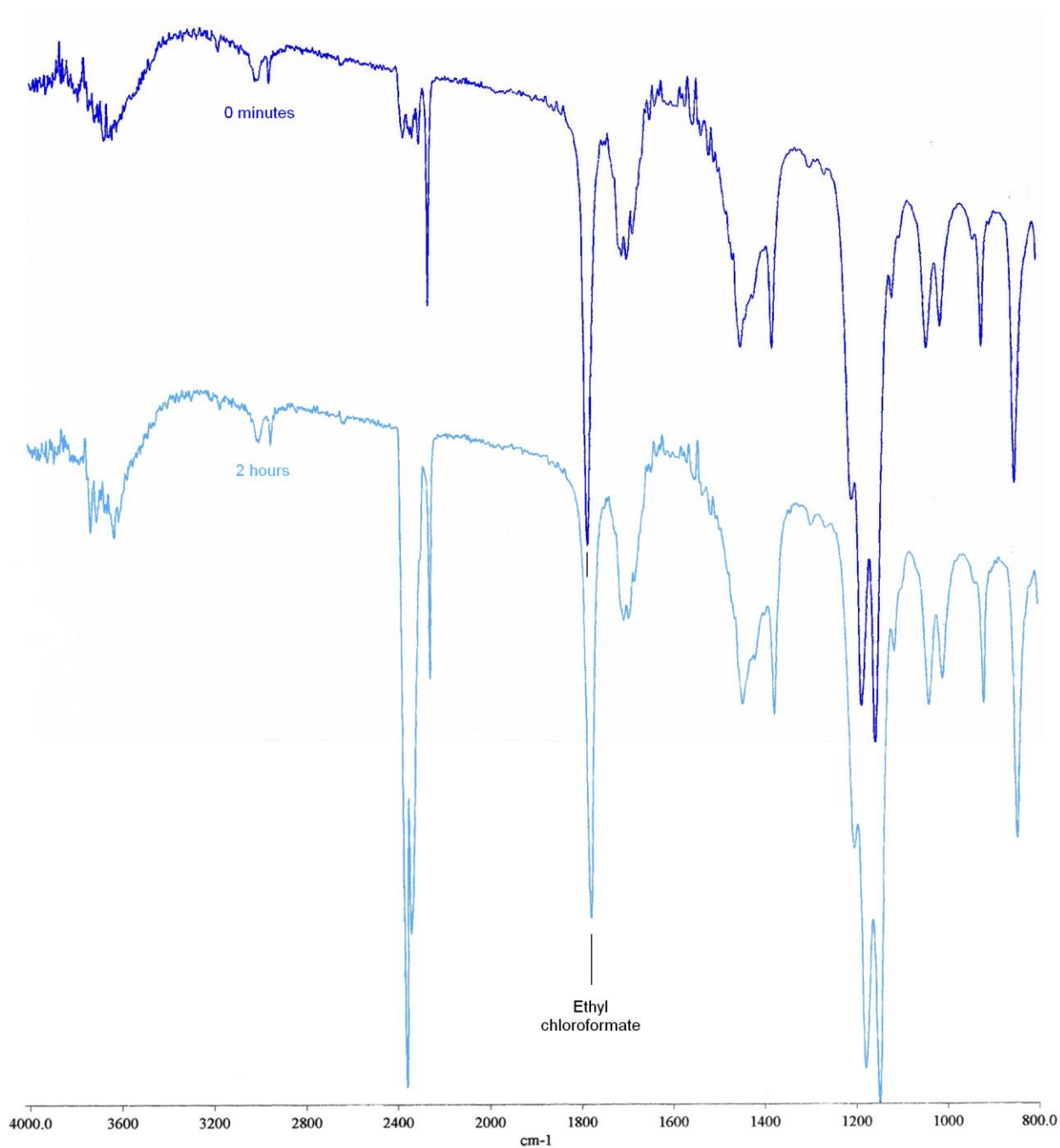
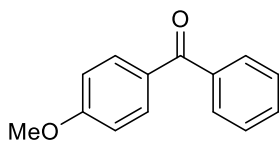
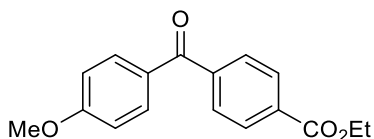


Schéma 233. Reaction of ethyl chloroformate with cobalt

I-3. Synthesis of unsymmetrical diaryl ketones using ethyl chloroformate



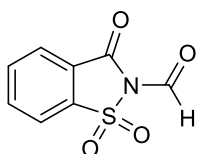
(4-Methoxyphenyl)(phenyl)méthanone $C_{14}H_{12}O_2$ (CAS: 619-94-9): To a solution of $CoBr_2(PPh_3)_2$ (313 mg, 0.32 mmol, 16 mol%) and zinc dust (1.04 g, 16 mmol, 8 equiv.) in acetonitrile (4 mL) were added trifluoroacetic acid (0.05 mL) under vigorous stirring. This causes a rise in temperature and a change of color of the mixture from blue to green. When the solution temperature is back to ambient temperature, allyl chloride (0.08 mL, 0.96 mmol, 48 mol%) was added. This causes a rise in temperature and a change of color of the mixture from green to dark red. When the solution temperature is back to ambient temperature, ethyl chloroformate (0.20 mL, 2 mmol, 1 equiv.), 4-bromoanisole (0.30 mL, 2.5 mmol, 1.25 equiv.) and bromobenzene (0.26 mL, 2.5 mmol, 1.25 equiv.) were added. The reaction was then stirred at room temperature and followed by GC on idolised aliquots, until the starting aryl bromide and the corresponding arylzinc bromide were consumed (3 hours). The reaction mixture was then filtrated on celite and rinse with dichloromethane. Aqueous hydrochloric acid (1M, 20 mL) was then added. The phases were separated, and the aqueous phase was extracted with dichloromethane (3 x 20 mL). The combined organic phases were washed with a saturated solution of NaCl (20 mL), dried oved $MgSO_4$, and the solvents were evaporated. Purification on silica gel with petroleum ether-ethyl acetate (25-20:1) afforded the title compound in 52% (219 mg) yield as a white powder. ^1H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ /ppm: 7.82 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.75 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.56 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.96 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.88 (s, 3H). $^{13}C-NMR$ (75 MHz, $CDCl_3$) δ /ppm: 195.48, 163.20, 138.29, 132.51, 131.83, 130.16, 129.68, 128.15, 113.54, 55.46. **HRMS** (EI+) ($C_{14}H_{12}O_2$): calculated m/z : 212.0837, found: 212.0834.^{98a}



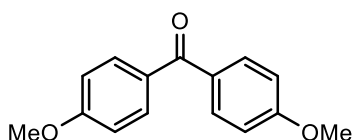
Ethyl 4-(4-methoxybenzoyl)benzoate $C_{17}H_{16}O_4$ (CAS: 67205-87-2): Prepared according to general procedure B using $CoBr_2(PPh_3)_2$ (192 mg, 0.20 mmol, 10 mol%/ total quantity of ArBr) instead of $CoBr_2(bpy)$ from 4-bromoanisole (0.30 mL, 2.5 mmol, 1.25 equiv.), ethyl 4-bromobenzoate (0.41 mL, 2.5 mmol, 1.25 equiv.) and ethyl chloroformate (0.20 mL, 2 mmol). Purification on silica gel with petroleum ether-ethyl acetate (15:1) afforded the title compound in 31% (180 mg) yield as a white powder. ^1H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ /ppm: 8.14 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.87-7.74 (m, 4H), 6.97 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 4.42 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 1.42 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). $^{13}C-NMR$ (75 MHz, $CDCl_3$) δ /ppm: 194.93, 166.04, 163.74, 142.19, 133.28,

132.75, 129.76, 129.53, 129.52, 113.88, 61.51, 55.68, 14.45. **HRMS** (EI+) ($C_{17}H_{16}O_4$): calculated m/z: 284.1049, found: 284.1055.⁵⁹⁰

I-4. Synthesis of symmetrical diaryl ketones using *N*-formylsaccharin



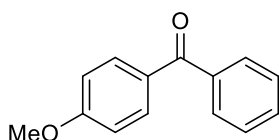
***N*-Formylsaccharin** $C_8H_5NO_4S$ (CAS: 50978-45-5): Formic acid (7.30 mL, 200 mmol, 2 equiv.) and acetic acid (18.90 mL, 200 mmol, 2 equiv.) were stirred at 60 °C for 2 h. Saccharin (18.30 g, 100 mmol, 1 equiv.) was then added in one portion, and the reaction was stirred at 60 °C for 6 h. The reaction mixture was quenched by addition of water (100 mL), and the white precipitate was filtered and washed with pentane to afford the title compound in 91% (19.313 g) yield as a white powder. **¹H-NMR** (300 MHz, DMSO- d_6) δ /ppm: 9.21 (s, 1H), 8.38 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J = 7.6$ Hz, 4H), 8.16 (dd, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 8.07 (dd, $J = 7.6, 1.0$ Hz, 1H). **¹³C-NMR** (75 MHz, DMSO- d_6) δ /ppm: 158.49, 157.61, 137.65, 137.25, 135.95, 126.38, 124.75, 122.00. **HRMS** (EI+) ($C_8H_5NO_4S$): calculated m/z: 210.9939, found: 210.9941.⁵⁹¹



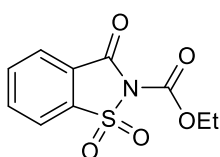
Bis(4-methoxyphenyl)methanone $C_{15}H_{14}O_3$ (CAS: 90-96-0): (4-methoxyphenyl)zinc bromide was prepared according to general procedure A and was obtained in 60% yield. The reaction medium was then filtered through a syringe filter, and *N*-formylsaccharin (211 mg, 1 mmol, 1 equiv.) was added to the filtered solution (3.3 mL, 2.5 equiv. of arylzinc bromide). The reaction was stirred at room temperature and followed by GC on idolised aliquots, until (4-methoxyphenyl)zinc bromide was consumed (1 hour). Aqueous hydrochloric acid (1M, 10 mL) was then added to the reaction mixture. The phases were separated, and the aqueous phase was extracted with dichloromethane (3 x 10 mL). The combined organic phases were washed with a saturated solution of NaCl (10 mL), dried over $MgSO_4$, and the solvents were evaporated. Purification on silica gel with petroleum ether-ethyl acetate (15-10:1) afforded the title compound in 97% (236 mg) yield as a white powder. Characterization data: see section I-1.

⁵⁹⁰ C. Duplais, F. Bures, I. Sapountzis, T. J. Korn, G. Cahiez, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2968-2970.

⁵⁹¹ P. H. Gehrtz, V. Hirschbeck, I. Fleischer, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 12574-12577.

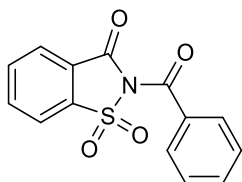


(4-Methoxyphenyl)(phenyl)methanone $C_{14}H_{12}O_2$ (CAS: 619-94-9): (4-methoxyphenyl)zinc bromide and phenylzinc bromide were prepared according to general procedure A using $CoBr_2(bpy)$ (302 mg, 0.20 mmol, 13 mol%/total quantity of ArBr) instead of $CoBr_2$ and were obtained in 75% and 83% yields respectively. The reaction medium was then filtered through a syringe filter, and *N*-formylsaccharin (211 mg, 1 mmol, 1 equiv.) was added to the filtered solution (4 mL, 1.3 equiv. of (4-methoxyphenyl)zinc bromide and 1.5 equiv. of phenylzinc bromide). The reaction was stirred at room temperature and followed by GC on idolised aliquots, until (4-methoxyphenyl)zinc bromide was consumed (1.5 hours). Aqueous hydrochloric acid (1M, 10 mL) was then added. The phases were separated, and the aqueous phase was extracted with dichloromethane (3 x 10 mL). The combined organic phases were washed with a saturated solution of NaCl (10 mL), dried over $MgSO_4$, and the solvents were evaporated. Purification on silica gel with petroleum ether-ethyl acetate (25-20:1) afforded the title compound in 19% (109 mg) yield as a yellow solid. Characterization data: see section I-2.

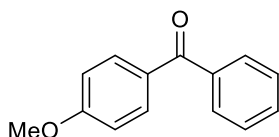


***N*-Ethylsaccharin** carboxylate $C_{10}H_9NO_5S$ (CAS: 6971-09-1): To a solution of ethyl chloroformate (2.3 mL, 23 mmol, 1.05 equiv.) in acetonitrile (20 mL) were added *N*-formylsaccharine (4 g, 21.8 mmol, 1 equiv.) and $NaHCO_3$ (1.8 g, 21.8 mmol, 1 equiv.). The reaction mixture was heated at 90 °C for 3 hours and then cooled to room temperature. The reaction mixture was quenched by addition of water (100 mL). The aqueous phase was extracted with ethyl acetate (3 x 100 mL). The combined organic phases were washed with a saturated solution of NaCl (100 mL), dried over $MgSO_4$, and the solvents were evaporated. The residue was recrystallized from ethanol to obtain the title compound in 77% (4.31 g) yield as a white solid. ^1H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ /ppm: 8.16 (dt, $J = 7.5, 1.1$ Hz, 1H), 8.00-7.87 (m, 3H), 4.53 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.47 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). $^{13}C-NMR$ (75 MHz, $CDCl_3$) δ /ppm: 156.09, 147.13, 137.40, 136.37, 135.00, 126.32, 125.78, 121.39, 64.98, 14.15.⁵⁹²

⁵⁹² Kumiai Chemical Industry, Ihara Chemical Industry, Patent: EP1658771, 2006.

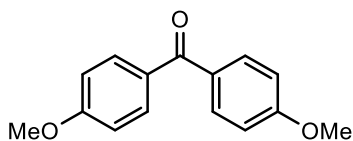


N-Benzoylsaccharin $C_{14}H_9NO_4S$ (CAS: 37952-93-5): To a solution of *N*-formylsaccharine (9.2 g, 50 mmol, 1.05 equiv.) in NMP (40 mL) cooled at 0 °C was slowly added TEA (6.9 mL, 50 mmol, 1 equiv.). Benzoyl chloride (5.8 mL, 50 mmol, 1 equiv.) was then slowly added, and the reaction mixture was stirred at 0 °C for 1 h. The reaction mixture was heated at 90 °C for 3 hours and then cooled to room temperature. The reaction mixture was slowly added to cold water (400 mL), and the precipitate was filtered and washed with cold water (50 mL) and dried. The precipitate was then dissolved in 2-butanone (80 mL) and the solution was heated at 80 °C, then cooled to room temperature and stirred for 3 h. The white precipitate was filtered, washed with 2-butanone (10 mL) and dried to afford the title compound in 33% (5.61 g) yield as a white powder. 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ /ppm: 8.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 3.7 Hz, 2H), 7.95-7.91 (m, 1H), 7.76 (dd, J = 8.5, 1.3 Hz, 2H), 7.66 (dt, J = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8 Hz, 2H). ^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ /ppm: 166.48, 157.58, 138.62, 136.54, 135.05, 134.02, 132.52, 129.69, 128.56, 126.51, 125.65, 121.37.⁸⁸



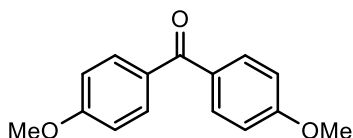
(4-Methoxyphenyl)(phenyl)methanone $C_{14}H_{12}O_2$ (CAS: 619-94-9): (4-methoxyphenyl)zinc bromide was prepared according to general procedure A using $CoBr_2(bpy)$ (151 mg, 0.33 mmol, 13 mol) instead of $CoBr_2$ and was obtained in 80% yield. *N*-Benzylsaccharin (562 mg, 1.67 mmol, 0.83 equiv.) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature and followed by GC on idolised aliquots, until (4-methoxyphenyl)zinc bromide was consumed (2 hours). The reaction mixture was then filtrated on celite and rinse with dichloromethane. Aqueous hydrochloric acid (1M, 10 mL) was then added. The phases were separated, and the aqueous phase was extracted with dichloromethane (3 x 10 mL). The combined organic phases were washed with a saturated solution of NaCl (10 mL), dried oved $MgSO_4$, and the solvents were evaporated. Purification on silica gel with petroleum ether-ethyl acetate (25:1) afforded the title compound in 33% (118 mg) yield as a yellow oil. Characterization data: see section I-2.

I-5. Synthesis of symmetrical diaryl ketones using carbon monoxide



Bis(4-methoxyphenyl)methanone $C_{15}H_{14}O_3$ (CAS: 90-96-0): (4-methoxyphenyl)zinc bromide was prepared according to general procedure A using $CoBr_2(bpy)$ (302 mg, 0.65 mmol, 13 mol) instead of $CoBr_2$ and was obtained in 75% yield. The reaction medium was then filtered through a syringe filter in a flask sealed and cooled to 0 °C. A balloon filled with carbon monoxide was connected to the flask, and the reaction mixture was stirred at 0 °C for 5 minutes and then at room temperature. The reaction was followed by GC on idolised aliquots, until (4-methoxyphenyl)zinc bromide was consumed (1 hour). Aqueous hydrochloric acid (1M, 20 mL) was then added to the reaction mixture. The phases were separated, and the aqueous phase was extracted with dichloromethane (3 x 20 mL). The combined organic phases were washed with a saturated solution of NaCl (20 mL), dried over $MgSO_4$, and the solvents were evaporated. Purification on silica gel with petroleum ether-ethyl acetate (15-10:1) afforded the title compound in 62% (283 mg) yield as a white powder. Characterization data: see section I-1.

I-6. Synthesis of symmetrical diaryl ketones using other carbonylative sources



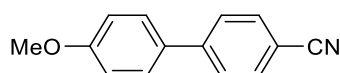
Bis(4-methoxyphenyl)methanone $C_{15}H_{14}O_3$ (CAS: 90-96-0): (4-methoxyphenyl)zinc bromide was prepared according to general procedure A. Ethyl cyanoformiate (0.11 mL, 1.34 mmol, 0.4 equiv.) or ethyl formate (0.13 mL, 1.56 mmol, 0.4 equiv.) or S-ethyl chlorothioformiate (0.16 mL, 1.46 mmol, 0.4 equiv.) or oxalyl chloride (0.04mL, 0.5 mmol, 0.2 equiv.) were then added and the reaction mixture was stirred at room temperature during the indicated time in Table 10. The reaction was followed by GC on idolised aliquots, until (4-methoxyphenyl)zinc bromide was consumed. The reaction mixture was then filtrated on celite and rinse with dichloromethane. Aqueous hydrochloric acid (1M, 20 mL) was then added to the reaction mixture. The phases were separated, and the aqueous phase was extracted with dichloromethane (3 x 20 mL). The combined organic phases were washed with a saturated solution of NaCl (20 mL), dried over $MgSO_4$, and the solvents were evaporated. Purification on silica gel with petroleum ether-ethyl acetate (15-10:1) afforded the title compound as a white powder (yields are reported in Table 1). Characterization data: see section I-1.

II. Synthesis of biaryls

II-1. Cross-coupling reaction between arylzinc bromides and aryl bromides

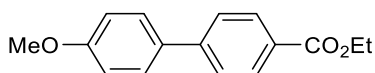
General procedure D: synthesis of biaryls using CoBr₂(bpy) and LiCl

To a solution of CoBr₂ (109 mg, 0.5 mmol, 10 mol%) and zinc dust (982 g, 15 mmol, 3 equiv.) in distilled acetonitrile (4 mL) were added under nitrogen trifluoroacetic acid (0.05 mL) under vigorous stirring. This causes a rise in temperature and a change of color of the mixture from blue to purple. When the solution temperature is back to ambient temperature, allyl chloride (0.12 mL, 1.5 mmol, 30 mol%) was added. This causes a rise in temperature and a change of color of the mixture from purple to dark red. When the solution temperature is back to ambient temperature, bipyridine (78 mg, 0.5 mmol, 10 mol%) was added and the reaction mixture was stirred for 2 minutes. Aryl bromide n°1 (5 mmol, 1 equiv.) was added and the reaction mixture was stirred for 10 minutes. Dry lithium chloride (352 mg, 8.33 mmol, 1.67 equiv.), aryl bromide n°2 (3.33 mmol, 0.67 equiv.) and dry THF (1.5 mL) were added and the reaction was then stirred at 50 °C and followed by GC on idolised aliquots until all the starting aryl bromide and the corresponding arylzinc bromide were consumed. Aqueous hydrochloric acid (1M, 20 mL) was then added. The phases were separated, and the aqueous phase was extracted with dichloromethane (3 x 20 mL). The combined organic phases were washed with a saturated solution of NaCl (20 mL), dried over MgSO₄, and the solvents were evaporated. The crude material was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/ethyl acetate).

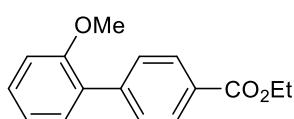


4'-Methoxy-[1,1'-biphenyl]-4-carbonitrile C₁₄H₁₁NO (CAS: 58743-77-4): Prepared according to general procedure D from 4-bromoanisole (0.63 mL, 5 mmol, aryl bromide n°1) and 4-bromobenzonitrile (607 mg, 3.33 mmol, aryl bromide n°2). Purification on silica gel with petroleum ether-ethyl acetate (99:1) afforded the title compound in 61% (428 mg) yield as a white powder. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 7.70 (ddd, *J* = 8.7, 2.1, 1.3 Hz, 2H), 7.64 (ddd, *J* = 8.7, 2.1, 1.3 Hz, 2H), 7.54 (ddd, *J* = 8.8, 3.0, 2.2 Hz, 2H), 7.01 (ddd, *J* = 8.8, 3.0, 2.2 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ/ppm: 160.36, 145.38, 132.71, 131.67, 128.51, 127.26, 119.23, 114.70, 110.28, 55.56. **HRMS** (EI+) (C₁₄H₁₁NO): calculated *m/z*: 209.0841, found: 209.0841.⁵⁹³

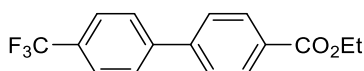
⁵⁹³ K. Inamoto, C. Hasegawa, K. Hiroya, Y. Kondo, T. Osako, Y. Uozumi, T. Doi, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 2912-2914.



Ethyl 4'-methoxy-[1,1'-biphenyl]-4-carboxylate $C_{16}H_{16}O_3$ (CAS: 732-80-9): Prepared according to general procedure D from 4-bromoanisole (0.63 mL, 5 mmol, aryl bromide n°1) and ethyl 4-bromobenzoate (0.54 mL, 3.33 mmol, aryl bromide n°2). Purification on silica gel with petroleum ether-ethyl acetate (99:1) afforded the title compound in 57% (490 mg) yield as a white powder. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 8.09 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.00 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.40 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 1.41 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 166.71, 159.92, 145.21, 132.56, 130.18, 128.70, 128.47, 126.53, 114.48, 61.03, 55.48, 14.50.⁵⁹⁴



Ethyl 2'-methoxy-[1,1'-biphenyl]-4-carboxylate $C_{16}H_{16}O_3$ (CAS: 155061-60-2): Prepared according to general procedure D from 2-bromoanisole (0.62 mL, 5 mmol, aryl bromide n°1) and ethyl 4-bromobenzoate (0.54 mL, 3.33 mmol, aryl bromide n°2). Purification on silica gel with petroleum ether-ethyl acetate (99:1) afforded the title compound in 35% (300 mg) yield as a white powder. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 8.00 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.52 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 6.98-6.84 (m, 2H), 4.30 (q, $J = 7.10$ Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 166.65, 156.50, 143.31, 130.78, 129.64, 129.54, 129.42, 129.26, 128.86, 120.97, 111.38, 60.90, 55.55, 14.43.^{225a}



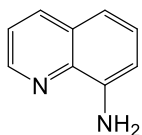
Ethyl 4'-(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-4-carboxylate $C_{16}H_{13}F_3O_2$ (CAS: 647842-34-0): Prepared according to general procedure D from 4-bromobenzotrifluoride (0.70 mL, 5 mmol, aryl bromide n°1) and ethyl 4-bromobenzoate (0.54 mL, 3.33 mmol, aryl bromide n°2). Purification on silica gel with petroleum ether-ethyl acetate (99:1) afforded the title compound in 60% (590 mg) yield as a white powder. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 8.14 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.72 (s, 4H), 7.66 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 4.41 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.42 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ /ppm: 166.40, 144.06, 143.68, 130.35, 130.27, 130.24 (q, $J = 32.6$ Hz), 127.73, 127.33, 125.98 (q, $J = 3.8$ Hz), 124.27 (q, $J = 271.2$ Hz), 61.28, 14.48. $^{19}\text{F-NMR}$ (282 MHz, CDCl_3 , bis(trifluoromethane)sulfonimide as external reference) δ /ppm: -62.53.⁵⁹⁵

⁵⁹⁴ A. Gavryushin, C. Kofink, G. Monalikakes, P. Knochel, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4871-4874.

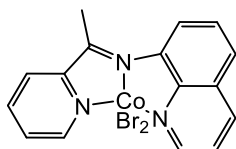
⁵⁹⁵ D. Wu, Z. X. Wang, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 6414-6424.

II-2. Cross-coupling reaction between arylzinc bromides and trichlorotriazine

Synthesis of [CoBr₂(peqa)] complex

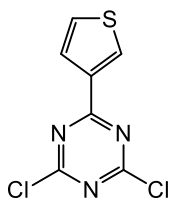


8-Aminoquinoline C₉H₈N₂ (CAS: 578-66-5): 8-Hydroxyquinoline (2.17 g, 15 mmol, 1 equiv.) and ammonium sulfite monohydrate (5.00 g, 37.5 mmol, 2.5 equiv.) were mixed aqueous ammonia (15 mL, 28% aq, 1M) and heated in an autoclave to 180 °C. Once the pressure reached 8 bar, the mixture was stirred for 24 h. The solution was then allowed to cool down to room temperature and atmospheric pressure, and extracted with DCM (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with water (3 x 20 mL), dried over MgSO₄, and the solvents were evaporated. Purification on silica gel with dichloromethane-ethyl acetate (9:1) afforded the title compound in 86% (1.85 g) yield as a dark green solid. **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm: 8.77 (dd, *J* = 4.0, 1.3 Hz, 1H), 8.07 (dd, *J* = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 7.41-7.31 (m, 2H), 7.15 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm: 147.53, 144.06, 138.35, 136.07, 128.95, 127.47, 121.43, 116.13, 110.12. **HRMS** (EI+) (C₉H₈N₂): calculated *m/z*: 144.0687, found: 144.0689.⁵⁹⁶

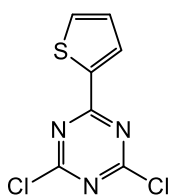


[CoBr₂(peqa)] C₁₆H₁₃Br₂CoN₃: 8-Aminoquinoline (1.79 g, 12.5 mmol, 1 equiv.), 2-acetylpyridine (1.51 g, 12.5 mmol, 1 equiv.), and CoBr₂ (2.72 g, 12.5 mmol, 1 equiv.) were refluxed at 130 °C in glacial acetic acid (60 mL, 0.21M) for 4 h. The solution was then allowed to cool down to room temperature, filtrated, and washed with Et₂O (3 x 50 mL). The filtrate was dissolved in ethanol (100 mL). Subsequently, half of the volume of the solvent was evaporated in vacuo, and 80 mL of Et₂O were added. The suspension was filtrated again, and the solid was washed with Et₂O (3 x 20 mL) and dry in vacuo. The desire complex was yielded in 88% (5.05 g) yield as a dark green powder. **M.p.**: 128.9 °C. **FT-IR** (neat, cm⁻¹): 2360, 2343, 1592, 1498, 1444, 1384, 1361, 1324, 1309, 1250, 1211, 1167, 1127, 1016, 979, 836, 810, 782, 765, 744, 674. **Anal. Calc.** for C₁₆H₁₃Br₂CoN₃: C: 41.24, H: 2.81, N: 9.02, found: C: 41.35, H: 2.77, N: 8.95.

⁵⁹⁶ S. Voth, J. W. Hollett, J. A. McCubbin, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 2545-2553.

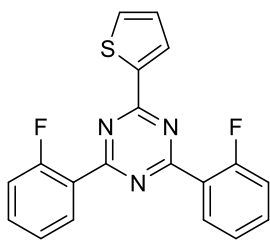
Synthesis of the fluorescent molecule

2,4-Dichloro-6-(thiophen-3-yl)-1,3,5-triazine C₇H₃Cl₂N₃S (CAS: 37856-96-5): Thiophen-3-ylzinc bromide was prepared according to general procedure A using CoBr₂(peqa) (303 mg, 0.65 mmol, 13 mol%) instead of CoBr₂ and was obtained in 100% yield within 5 h. The reaction mixture was cooled to 0 °C and 2,4,6-trichloro-1,3,5-triazine (1.106 g, 6 mmol, 1.2 equiv.) was added. The reaction was able to warm up to room temperature and was stirred for 18 h. The reaction mixture was quenched by addition of saturated aqueous NH₄Cl solution (80 mL). The phases were separated, and the aqueous phase was extracted with dichloromethane (4 x 100 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and evaporated. Purification on silica gel with petroleum ether-ethyl acetate (50:1) afforded the title compound in 41% (475 mg) yield as a white powder. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm: 8.61 (dd, *J* = 3.1, 1.2 Hz, 1H), 7.88 (dd, *J* = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 5.1, 3.1 Hz, 1H). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm: 171.99, 170.49, 137.11, 135.22, 127.74, 127.73.

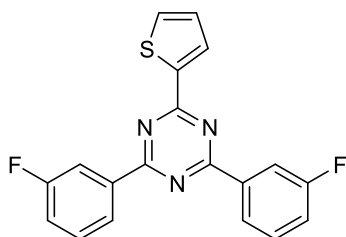


2,4-Dichloro-6-(thiophen-2-yl)-1,3,5-triazine C₇H₃Cl₂N₃S (CAS: 2854-76-4): Thiophen-2-ylzinc bromide was prepared according to general procedure A using CoBr₂(peqa) (1.211 g, 2 mmol, 13 mol%) instead of CoBr₂ on a 20 mmol scale of 2-bromothiophene and was obtained in 100% yield within 6 h. The reaction mixture was cooled to 0 °C and 2,4,6-trichloro-1,3,5-triazine (4.43 g, 24 mmol, 1.2 equiv.) was added. The reaction was able to warm up to room temperature and was stirred for 18 h. The reaction mixture was quenched by addition of saturated aqueous NH₄Cl solution (80 mL). The phases were separated, and the aqueous phase was extracted with dichloromethane (4 x 100 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and evaporated. Recrystallization from methanol and ethyl acetate afforded the title compound in 18% (829 mg) yield as a yellow solid. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm: 8.27 (dd, *J* = 3.9, 1.2 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J* = 5.0, 1.2 Hz, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm: 171.76, 170.34, 138.12, 136.31, 135.24, 129.44. HRMS (EI+) (C₇H₃Cl₂N₃S): calculated *m/z*: 230.9425, found: 230.9421.⁵⁹⁷

⁵⁹⁷ J. Thomas, W. V. Rossom, K. Van Hecke, L. Van Meervelt, M. Smet, W. Dehaen, *Synthesis* **2013**, 45, 734-742.

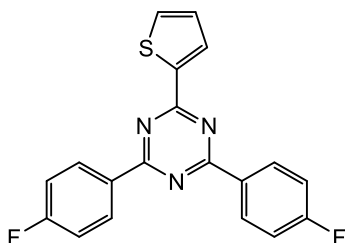


2,4-bis(2-fluorophenyl)-6-(thiophen-2-yl)-1,3,5-triazine $C_{19}H_{11}F_2N_3S$: (2-Fluorophenyl)zinc bromide was prepared according to general procedure A and was obtained in 75% yield. 2,4-Dichloro-6-(thiophen-2-yl)-1,3,5-triazine (274 mg, 1 mmol, 0.27 equiv.) and acetonitrile (6 mL) were then added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 18 h. The reaction mixture was then filtrated on celite and rinse with dichloromethane. Saturated aqueous NH_4Cl solution (40 mL) was then added. The phases were separated, and the aqueous phase was extracted with dichloromethane (3 x 40 mL). The combined organic phases were dried oved $MgSO_4$ and the solvents were evaporated. Purification on silica gel with petroleum ether-ethyl acetate (60:1) afforded the title compound in 28% (98 mg) yield as a white powder. ^1H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ/ppm : 8.40 (td, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 2H), 8.35 (dd, $J = 3.7, 1.2$ Hz, 1H), 7.65 (dd, $J = 5.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.60-7.50 (m, 2H), 7.33 (td, $J = 7.7, 1.0$ Hz, 2H), 7.25-7.20 (m, 3H). $^{13}C-NMR$ (75 MHz, $CDCl_3$): δ/ppm : 170.80 (d, $J = 5.4$ Hz), 168.23, 162.46 (d, $J = 260.4$ Hz), 141.76, 133.73 (d, $J = 8.9$ Hz), 132.85, 132.38, 132.22, 128.76, 124.66 (d, $J = 7.9$ Hz), 124.34 (d, $J = 3.9$ Hz), 117.39 (d, $J = 22.1$ Hz). $^{19}F-NMR$ (282 MHz, $CDCl_3$, bis(trifluoromethane)sulfonimide as external reference): δ/ppm : -110.60. **HRMS** (EI+) ($C_{19}H_{11}F_2N_3S$): calculated m/z: 351.0642, found: 351.0637.

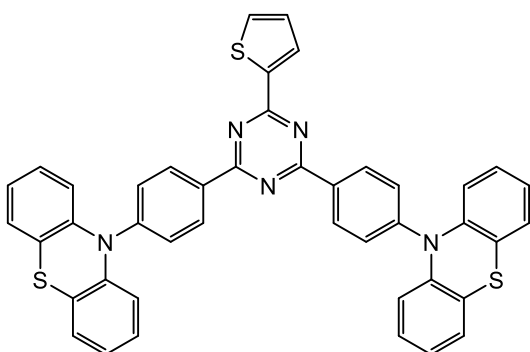


2,4-bis(3-fluorophenyl)-6-(thiophen-2-yl)-1,3,5-triazine $C_{19}H_{11}F_2N_3S$: (3-Fluorophenyl)zinc bromide was prepared according to general procedure A and was obtained in 88% yield. 2,4-Dichloro-6-(thiophen-2-yl)-1,3,5-triazine (274 mg, 1 mmol, 0.22 equiv.) and acetonitrile (6 mL) were then added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 18 h. The reaction mixture was then filtrated on celite and rinse with dichloromethane. Saturated aqueous NH_4Cl solution (40 mL) was then added. The phases were separated, and the aqueous phase was extracted with dichloromethane (3 x 40 mL). The combined organic phases were dried oved $MgSO_4$ and the solvents were evaporated. Recrystallization from ethyl acetate and pentane afforded the title compound in 67% (235 mg) yield as a brown solid. ^1H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ/ppm : 8.49 (dt, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 2H), 8.39 (dd, $J = 2.5, 1.4$ Hz, 1H), 8.35 (dd, $J = 3.5, 0.8$ Hz, 2H), 7.67 (dd, $J = 5.0, 1.1$ Hz, 1H), 7.53 (td, $J = 8.0, 5.7$ Hz, 2H), 7.30 (tdd, $J = 8.3, 2.6, 0.9$ Hz, 2H), 7.24 (td, $J = 4.4, 1.1$ Hz, 1H). $^{13}C-NMR$ (75 MHz, $CDCl_3$): δ/ppm : 170.72, 168.42, 163.23 (d, $J = 246$ Hz), 141.68, 138.18 (d, $J = 7.8$ Hz),

132.87, 132.09, 130.33 (d, $J = 7.8$ Hz), 128.76, 124.74 (d, $J = 2.9$ Hz), 119.79 (d, $J = 21.5$ Hz), 115.80 (d, $J = 23.3$ Hz). $^{19}\text{F-NMR}$ (282 MHz, CDCl_3 , bis(trifluoromethane)sulfonimide as external reference): δ/ppm : -112.60. **HRMS** (EI+) ($\text{C}_{19}\text{H}_{11}\text{F}_2\text{N}_3\text{S}$): calculated m/z : 351.0642, found: 351.0650.

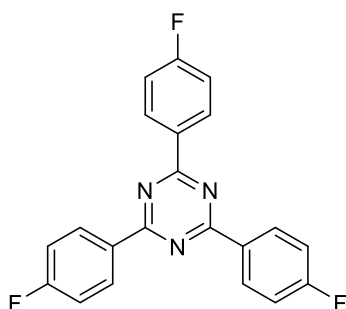


2,4-bis(4-fluorophenyl)-6-(thiophen-2-yl)-1,3,5-triazine $\text{C}_{19}\text{H}_{11}\text{F}_2\text{N}_3\text{S}$: (4-Fluorophenyl)zinc bromide was prepared according to general procedure A and was obtained in 61% yield. 2,4-Dichloro-6-(thiophen-2-yl)-1,3,5-triazine (274 mg, 1 mmol, 0.33 equiv.) and acetonitrile (6 mL) were then added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 18 h. The reaction mixture was then filtrated on celite and rinse with dichloromethane. Saturated aqueous NH_4Cl solution (40 mL) was then added. The phases were separated, and the aqueous phase was extracted with dichloromethane (3 x 40 mL). The combined organic phases were dried oved MgSO_4 and the solvents were evaporated. Recrystallization from ethyl acetate and methanol afforded the title compound in 20% (70 mg) yield as a yellow solid. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ/ppm : 8.73 (dd, $J = 9.0, 5.6$ Hz, 4H), 8.35 (dd, $J = 3.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J = 5.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.27-7.20 (m, 5H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ/ppm : 170.67, 168.18, 166.02 (d, $J = 253.2$ Hz), 142.03, 132.5, 132.1 (d, $J = 2.9$ Hz), 131.76, 131.42 (d, $J = 9.1$ Hz), 128.67, 115.85 (d, $J = 21.8$ Hz). $^{19}\text{F-NMR}$ (282 MHz, CDCl_3 , bis(trifluoromethane)sulfonimide as external reference): δ/ppm : -106.81. **HRMS** (EI+) ($\text{C}_{19}\text{H}_{11}\text{F}_2\text{N}_3\text{S}$): calculated m/z : 351.0642, found: 351.0641.



10,10'-((6-(thiophen-2-yl)-1,3,5-triazine-2,4-diyl)bis(4,1-phenylene))bis(10H-phenothiazine) $\text{C}_{43}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{S}_3$: To a solution of phenothiazine (52 mg, 0.26 mmol, 2.2 equiv.) in dry DMF under nitrogen was added sodium hydride (20 mg, 60% dispersion in mineral oil, 0.53 mmol, 4.4 equiv.). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h, and then a solution of 2,4-bis(4-fluorophenyl)-6-(thiophen-2-yl)-1,3,5-triazine

(41 mg, 0.12 mmol, 1 equiv.) in 1 mL of DMF was added and the mixture was stirred at 100 °C for 18 h. The reaction was quenched by addition of water (10 mL). The phases were separated, and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with a 1M aqueous lithium chloride solution (3 x 20 mL), then with a sodium hydroxide solution (2M, 3 x 20 mL), dried over MgSO₄ and the solvents were evaporated. Recrystallization from ethyl acetate and petroleum ether afforded the title compound in 54% (46 mg) yield as a yellow solid. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm: 8.79 (d, *J* = 8.6 Hz, 4H), 8.36 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J* = 5.0, 1.2 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.6 Hz, 4H), 7.26-7.24 (m, 1H), 7.21 (dd, *J* = 7.5, 1.6 Hz, 4H), 7.06 (td, *J* = 7.5, 1.6 Hz, 4H), 6.98 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 4H), 6.74 (dd, *J* = 7.5, 10.2 Hz, 4H). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm: 170.93, 168.14, 146.79, 143.09, 142.24, 133.08, 132.38, 131.60, 131.20, 128.65, 127.73, 127.17, 125.65, 125.20, 124.13, 120.31. HRMS (EI+) (C₄₃H₂₇N₅S₃): calculated *m/z*: 709.1429, found: 709.1416.

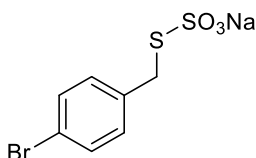


2,4,6-tris(4-fluorophenyl)-1,3,5-triazine C₂₁H₁₂F₃N₃ (CAS: 130156-10-4): Prepared according to general procedure D from 1-bromo-4-fluorobenzene (0.55 mL, 5 mmol, aryl bromide n°1) and cyanuric chloride (204 mg, 1.1 mmol, aryl(bromide) n°2). Recrystallization from toluene afforded the title compound in 50% (204 mg) yield as an orange solid. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ / ppm = 8.77 (dd, *J* = 8.8, 5.6 Hz, 6H), 7.31-7.14 (m, 6H). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ/ppm: 170.81, 169.26 (d, *J* = 234.7 Hz), 132.30 (d, *J* = 2.9 Hz), 131.43 (d, *J* = 9.1 Hz), 115.93 (d, *J* = 21.8 Hz). ¹⁹F-NMR (282 MHz, CDCl₃, bis(trifluoromethane)sulfonylimide as external reference): δ/ppm: -106.73. HRMS (EI+) (C₂₁H₁₂F₃N₃): calculated *m/z*: 363.0983, found: 363.0991.⁵⁹⁸

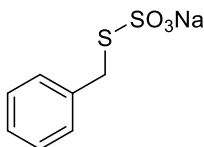
⁵⁹⁸ R. Berger, J. Hauser, G. Labat, E. Weber, J. Hulliger, *CrystEngCommun* **2012**, *14*, 768-770.

III. Cross-coupling reactions between arylzinc bromides and Bunte salts

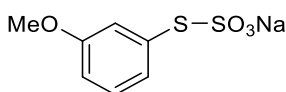
III-1. Synthesis of Bunte salts



Sodium S-(4-bromobenzyl) sulfurothioate $C_7H_6BrNaO_3S_2$: To a solution of sodium thiosulfate (3.80 g, 24 mmol, 1.2 equiv.) in water (10 mL) and methanol (30 mL) was added 4-bromobenzyl bromide (5 g, 20 mmol, 1 equiv.). The reaction mixture was stirred at 65 °C for 2 h, then cooled to room temperature and concentrated under pressure to remove water and methanol. The reaction mixture was dissolved in methanol (100 mL), heated to 50 °C and filtrated. The filtrate was then concentrated to give the title compound in 90% (7.6252 g, 72 wt.% purity by assay) yield as a white solid. 1H -NMR (300 MHz, D_2O): δ /ppm: 7.53 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.28 (s, 2H). ^{13}C -NMR (75 MHz, D_2O): δ /ppm: 136.25, 131.57, 130.83, 120.78, 38.26.⁴⁸⁵



Sodium S-benzyl sulfurothioate $C_7H_7NaO_3S_2$ (CAS: 6313-36-6): To a solution of sodium thiosulfate (3.80 g, 24 mmol, 1.2 equiv.) in water (10 mL) and methanol (30 mL) was added benzyl bromide (2.34 mL, 20 mmol, 1 equiv.). The reaction mixture was stirred at 65 °C for 4 h, then cooled to room temperature and concentrated under pressure to remove water and methanol. The reaction mixture was dissolved in methanol (100 mL), heated to 50 °C and filtrated. The filtrate was then concentrated to give the title compound in 77% (5.49 g, 77 wt.% purity by assay) yield as a white solid. 1H -NMR (300 MHz, D_2O): δ /ppm: 7.50-7.30 (m, 5H), 4.35 (s, 2H). ^{13}C -NMR (75 MHz, D_2O): δ /ppm: 136.81, 129.07, 128.85, 127.72, 38.93.⁴⁸⁵



Sodium S-(3-methoxyphenyl) sulfurothioate $C_7H_7NaO_4S_2$ (CAS: 1561023-51-5): To a solution of sodium thiosulfate (2.53 g, 16.05 mmol, 1.5 equiv.) and 3-iodoanisole (1.27 mL, 10.7 mmol, 1 equiv.) in DMSO (10.5 mL) under nitrogen were added copper iodide (204 mg, 1.07 mmol, 10 mol%) and DMEDA (0.23 mL, 2.14

mmol, 20 mol%). The reaction mixture was stirred at 80 °C for 5 h, and then cooled to room temperature. The reaction was quenched by addition of a saturated solution of NaCl (35 mL), and the mixture was then stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was filtrated, and the solid was washed with a saturated solution of NaCl, pentane and then petroleum ether. The solid was dried under vacuum to give the title compound in 97% (3.6942 g, 91 wt.% purity by assay) yield as a white powder. ¹H-NMR (300 MHz, D₂O): δ/ppm: 7.42 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.38-26 (m, 2H), 7.12 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H). ¹³C-NMR (75 MHz, D₂O): δ/ppm: 159.21, 130.77, 130.53, 128.01, 120.39, 116.62, 55.72.⁴⁸⁵

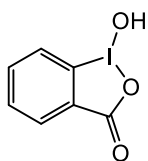
III-2. Reactions between (4-methoxyphenyl)zinc bromide and Bunte salts

(4-Methoxyphenyl)zinc bromide was prepared according to general procedure A under nitrogen atmosphere. Sodium *S*-benzyl sulfurothioate (244 mg, 0.68 mmol, 0.5 equiv.) or sodium *S*-(3-methoxyphenyl) sulfurothioate (266 mg, 1 mmol, 0.5 equiv.) were then added and the reaction mixture was stirred at 60 °C during the indicated time. The reaction mixture was analysed by GC on idolised aliquots.

IV. Trifluoromethylation of arylzinc bromides

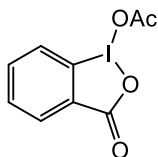
IV-1. Cross-coupling reactions between an arylzinc bromide and Togni reagent

IV-1-1. Synthesis of Togni reagent

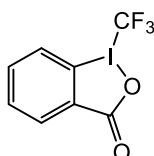


1-Hydroxy-1,2-benziodoxol-3-(1H)-one C₇H₅IO₃ (CAS: 131-62-4): To a solution of NaIO₄ (7.24 g, 33.8 mmol, 1.05 equiv.) in acetic acid (48 mL, 30% v:v) was added 2-iodobenzoic acid (8 g, 32.2 mmol, 1 equiv.) and the mixture was stirred at 110 °C for 4 h. Cold water (180 mL) was added and the reaction mixture was cooled to room temperature in absence of light. The mixture was filtrated after 1 h, and the solid was washed with cold water (3 x 20 mL) and acetone (3 x 20 mL). The solid was air-dried in the dark to give the title compound in 96% (8.137 g) yield as a yellow solid. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ/ppm: 8.01 (dd, *J* = 7.5,

1.3 Hz, 1H), 7.96 (td, $J = 7.7, 1.4$ Hz, 1H), 7.84 (dd, $J = 8.1, 0.5$ Hz, 1H), 7.70 (td, $J = 7.3, 0.9$ Hz, 1H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6): δ/ppm : 167.81, 134.54, 131.53, 131.15, 130.43, 126.33, 120.47.⁵⁹⁹



1-Acetoxy-1,2-benziodoxol-3-(1H)-one $\text{C}_9\text{H}_7\text{IO}_4$ (CAS: 1829-26-1): A solution of 1-hydroxy-1,2-benziodoxol-3-(1H)-one (8.1 g, 30.7 mmol) in acetic anhydride (30 mL) was heated at 150 °C for 30 minutes. The reaction mixture was then cooled at -20 °C for 4 h, and then the mixture was filtrated and the solid was washed with pentane (2 x 20 mL). The solid was dried under vacuum to give the title compound in 95% (8.875 g) yield as a yellow solid. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ/ppm : 8.25 (dd, $J = 7.6, 1.4$ Hz, 1H), 8.00 (dd, $J = 8.3, 0.5$ Hz, 1H), 7.92 (ddd, $J = 8.3, 7.1, 1.5$ Hz, 1H), 7.69 (td, $J = 7.3, 1.0$ Hz, 1H), 2.25 (s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6): δ/ppm : 172.04, 167.79, 134.51, 131.52, 131.13, 130.40, 126.31, 120.44, 21.07. **HRMS** (EI+) ($\text{C}_9\text{H}_7\text{IO}_4$): calculated m/z : 305.9389, found: 305.9394.⁶⁰⁰



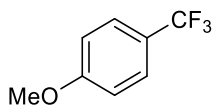
1-Trifluoromethyl-1,2-benziodoxol-3-(1H)-one $\text{C}_8\text{H}_4\text{F}_3\text{IO}_2$ (CAS: 887144-94-7): To a solution of 1-acetoxy-1,2-benziodoxol-3-(1H)-one (735 mg, 2.4 mmol, 1 equiv.) in acetonitrile (5.5 mL) under nitrogen were added (trifluoromethyl)trimethylsilane (0.5 mL, 3.4 mmol, 1.4 equiv.) and cesium fluoride (5.5 mg, 0.04 mmol, 2 mol%). The reaction mixture was stirred at room temperature for 22 hours and was then concentrated under pressure. Purification of the residue on silica gel with dichloromethane-methanol (15:1) afforded the title compound in 83% (628 mg) yield as a white powder. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ/ppm : 8.51-8.40 (m, 1H), 7.88-7.72 (m, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ/ppm : 166.14, 135.78, 133.72, 131.99, 127.38 (q, $J = 3.1$ Hz), 114.84 (d, $J = 1.3$ Hz), 107.07 (q, $J = 380.4$ Hz). $^{19}\text{F-NMR}$ (282 MHz, CDCl_3 , bis(trifluoromethane) sulfonimide as external reference): δ/ppm : -33.82.⁶⁰¹

⁵⁹⁹ D. F. González, J. P. Brand, J. Waser, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9457-9461.

⁶⁰⁰ R. Frei, T. Courant, M. D. Wodrich, J. Waser, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 2662-2668.

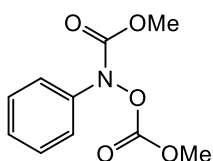
⁶⁰¹ P. Eisenberger, S. Gischig, A. Togni, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 2579-2586.

IV-1-2. Reaction between (4-methoxyphenyl)zinc bromide and Togni reagent



1-Methoxy-4-(trifluoromethyl)benzene $C_8H_7F_3O$ (CAS: 402-52-8): (4-Methoxyphenyl)zinc bromide was prepared according to general procedure A. It was obtained in 78% GC yield (3.9 mmol) and 1.4 mL of arylzinc solution (1.3 mmol) was then filtrated in a schlenk under nitrogen atmosphere to remove excess of zinc. Acetonitrile was removed under vacuum. DMF (1.4 mL), Togni reagent (316 mg, 1 mmol, 1 equiv.) and copper iodide (57 mg, 0.30 mmol, 30 mol%) were then added to the arylzinc residue, and the reaction mixture was stirred at room temperature until (4-methoxyphenyl)zinc bromide was consumed (3 hours). Yield was determined by fluorine NMR using trifluoromethylbenzene as an internal standard (10%). ^{19}F -NMR (282 MHz, $CDCl_3$, bis(trifluoromethane) sulfonimide as external reference): δ /ppm: -61.65.⁶⁰²

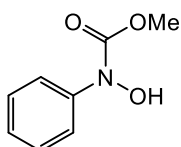
IV-2. Synthesis of methyl (phenyl)carbamate derivatives



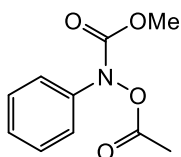
Methyl ((methoxycarbonyl)oxy)(phenyl)carbamate $C_{10}H_{11}NO_5$ (CAS: 1157855-12-3): To a solution of nitrobenzene (1.03 mL, 10 mmol, 1 equiv.) and ammonium chloride (588 mg, 11 mmol, 1.1 equiv.) in THF (40 mL) and water (20 mL) cooled to 0 °C were added methyl chloroformate (2.32 mL, 30 mmol, 3 equiv.) and zinc (2.62 g, 40 mmol, 4 equiv.). The reaction was stirred for 2 hours and was allowed to reach room temperature. The phases were separated, and the organic phase was diluted with diethyl ether (60 mL), washed with a saturated solution of $NaHCO_3$ (2 x 50 mL), water (50 mL) and a saturated solution of $NaCl$ (50 mL), dried over $MgSO_4$, and the solvents were evaporated. Purification of the residue on silica gel with petroleum ether-ethyl acetate (5:1) afforded the title compound in 86% (1.928 g) yield as a yellow liquid. 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ /ppm: 7.49-7.42 (m, 2H), 7.38 (tdd, $J = 7.6, 2.4, 1.6$ Hz, 2H), 7.28 (tt, $J = 7.2, 1.4$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.83 (s, 3H). ^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ /ppm: 154.70, 153.98, 139.42, 129.02, 127.78, 124.17, 56.40, 53.94. HRMS (EI+) ($C_{10}H_{11}NO_5$): calculated m/z : 225.0637, found: 225.0643.⁶⁰³

⁶⁰² H. Serizawa, K. Aikawa, K. Mikami, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 17692-17697.

⁶⁰³ A. Porzelle, M. D. Woodrow, N. C. O. Tomkinson, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5135-5143.



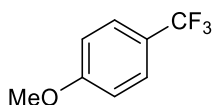
Methyl hydroxy(phenyl)carbamate $C_8H_9NO_3$ (CAS : 28091-62-5): To a solution of methyl ((méthoxy-carbonyl)oxy)(phenyl)carbamate (1.5 g, 6.66 mmol, 1 equiv.) in methanol (33 mL) was added sodium methoxide (360 mg, 6.66 mmol, 1 equiv.). The reaction mixture was stirred at room temperature for 4 hours and was then concentrated under pressure. Diethyl ether (200 mL) was added, the organic phase was washed with a saturated solution of ammonium chloride (2 x 60 mL), water (2 x 60 mL) and a saturated solution of NaCl (2 x 60 mL), dried over $MgSO_4$, and the solvents were evaporated. Purification of the residue on silica gel with petroleum ether-ethyl acetate (3:1) afforded the title compound in 72% (794 mg) yield as an orange oil. ^1H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ /ppm: 8.49 (s, 1H), 7.48 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.35 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.20 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H). $^{13}C-NMR$ (75 MHz, $CDCl_3$): δ /ppm: 156.21 (d, $J = 2.4$ Hz), 140.95 (d, $J = 2.0$ Hz), 128.89 (d, $J = 2.2$ Hz), 126.00 (d, $J = 2.3$ Hz), 122.22 (d, $J = 2.3$ Hz), 53.77 (d, $J = 2.4$ Hz). **HRMS** (EI+) ($C_8H_9NO_3$): calculated m/z: 167.0582, found: 167.0589.⁶⁰⁴



Methyl acetoxy(phenyl)carbamate $C_{10}H_{11}NO_4$: A solution of methyl hydroxy(phenyl)carbamate (700 mg, 4.2 mmol) in acetic anhydride (7 mL) was heated at 150 °C for 30 minutes and then concentrated under pressure. Purification of the residue on silica gel with petroleum ether-ethyl acetate (8:1) afforded the title compound in 88% (771 mg) yield as a transparent liquid. ^1H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ /ppm: 7.46-7.40 (m, 2H), 7.37 (tdd, $J = 7.6, 2.2, 1.7$ Hz, 2H), 7.26 (tt, $J = 7.2, 1.4$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.19 (s, 3H). $^{13}C-NMR$ (75 MHz, $CDCl_3$): δ /ppm: 168.08, 153.86, 139.81, 128.99, 127.49, 124.23, 53.80, 18.32. **HRMS** (EI+) ($C_{10}H_{11}NO_4$): calculated m/z: 209.0688, found: 209.0694.

⁶⁰⁴ P. F. Santos, P. S. Almeida, A. M. Lobo, S. Prabhakar, *Heterocycles* **2001**, 55, 1029-1043.

IV-3. Cross-coupling reactions between an arylzinc bromide and Ruppert-Prakash reagent



1-Methoxy-4-(trifluoromethyl)benzene $C_8H_7F_3O$ (CAS: 402-52-8): (4-Methoxyphenyl)zinc bromide was prepared according to general procedure A. It was obtained in 76% GC yield (3.8 mmol) and the arylzinc solution was filtrated. In another flask (trifluoromethyl)trimethylsilane (0.59 mL, 4 mmol, 4 equiv.), (diacétoxyiodo)benzene (644 mg, 2 mmol, 2 equiv.) and potassium fluoride (116 mg, 2 mmol, 2 equiv.) were stirred together in acetonitrile (1 mL) for 10 minutes at room temperature. The arylzinc solution (1.1 mL, 1 mmol, 1 equiv.) was then added and the reaction mixture was stirred at room temperature for one hour. The reaction mixture was analysed by fluorine NMR and GC on idolised aliquots.

IV-4. Cross-coupling reactions between an arylzinc bromide and trifluoromethyl(thio)silver

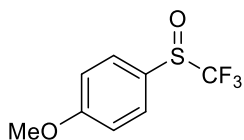
IV-4-1. Synthesis of trifluoromethyl(thio)silver



Trifluoromethyl(thio)silver $CAgF_3S$: To a solution of dry silver fluoride (15 g, 118 mmol, 1 equiv.) in distilled acetonitrile (100 mL) under nitrogen was added carbon disulfide (15 mL, 248 mmol, 2.1 equiv.). The reaction mixture was stirred at 80 °C for 14 h. Excess carbon disulfide was removed by distillation and the mixture was then concentrated under pressure. The residue was dissolved in ethyl acetate (100 mL) and the reaction mixture was then filtrated on celite. The filtrate was reduced in absence of light. The residue was dissolved in acetonitrile (15 mL), and diethyl ether (300 mL) was carefully added. The solution was cooled at -20 °C for 24 h, and then the mixture was filtrated to obtain the title compound in 52% (4.31 g) yields as a white solid. This solid was kept in a refrigerator with the exclusion of light. ^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$ and MeCN-d₃): δ /ppm: 133.0 (q, $J = 304.1$ Hz). ^{19}F -NMR (282 MHz, $CDCl_3$ and MeCN-d₃, bis(trifluoromethane)sulfonimide as external reference): δ /ppm: -22.51.⁶⁰⁵

⁶⁰⁵ G. Teverovskiy, D. S. Surry, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *20*, 7312-7314.

IV-4-2. Reaction between (4-methoxyphenyl)zinc bromide and trifluoromethyl(thio)silver



1-Methoxy-4-((trifluoromethyl)sulfinyl)benzene $C_8H_7F_3O_2S$ (CAS: 32916-20-4): (4-Methoxyphenyl)zinc bromide was prepared according to general procedure A. It was obtained in 62% GC yield (3.1 mmol) and the arylzinc solution was then filtrated to remove excess of zinc. Trifluoromethyl(thio)silver (540 mg, 2.58 mmol, 0.83 equiv.) was then added and the reaction mixture was stirred at room temperature until (4-methoxyphenyl)zinc bromide was consumed (1 hour). Yield was determined by fluorine NMR using trifluoromethylbenzene as an internal standard (33%). ^{19}F -NMR (282 MHz, $CDCl_3$, bis(trifluoromethane) sulfonimide as external reference): δ/ppm : -77.50.⁶⁰⁶

⁶⁰⁶ R. Y. Tang, P. Zhong, Q. L. Lin, *J. Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 636-640.

Titre : Couplages croisés catalysés au cobalt entre des arylzinciques et divers substrats électrophiles

Mots clés : catalyse, cobalt, arylzincique et couplage croisé

Résumé : Ce travail de thèse présente de nouvelles réactions catalysées au cobalt de couplages croisés entre un arylzincique et divers électrophiles. Après une introduction générale sur la catalyse au cobalt et les arylzinciques, le premier chapitre est consacré à la formation de biaryles cétones. La réaction entre un arylzincique et le chloroformiate d'éthyle en présence du bromure de cobalt et du ligand bipyridine conduit à la formation de biaryles cétones symétriques avec de très bons rendements dans des conditions simples. Il a été démontré que ce chloroformiate d'éthyle se décompose en monoxyde de carbone au cours de la réaction. Les premiers essais pour étendre cette méthode à la synthèse de biaryles asymétriques sont également décrits à partir d'arylzinciques et de diverses molécules carbonylées. Le deuxième chapitre est quant à lui porté sur le couplage de Negishi entre un arylzincique et un bromure d'aryle ou un

chlorure d'hétéroaryle. L'avantage de cette méthode est que le cobalt présent pour former l'arylzincique sert également à former le biaryle, il n'y a donc pas ajout d'un autre catalyseur dans la seconde étape de la réaction. Les premiers résultats obtenus pour la formation de biaryles sont encourageants mais ont besoin d'être approfondis. Une méthode similaire a été utilisée pour la synthèse de nouvelles molécules à fluorescence retardée pour obtenir des diodes électro luminescentes organiques de troisième génération. Le troisième chapitre décrit la réaction catalysée au cobalt entre un arylzincique et des sources électrophiles de soufre : les sels de Bunte. Cependant, ces sulfures d'aryle s'oxydent facilement dans le milieu réactionnel et donnent des sulfoxydes et des sulfones, ce qui limite l'utilisation de cette méthode. Enfin, le dernier chapitre est consacré à des travaux préliminaires sur la trifluorométhylation d'arylzinciques à partir de sources électrophiles ou nucléophiles trifluorométhylées.

Title : Cobalt-catalyzed cross-coupling reactions of arylzinc reagents with various electrophilic substrates

Keywords : catalysis, cobalt, arylzinc and cross-coupling

Abstract : This thesis presents new cobalt-catalyzed cross-coupling reactions between arylzinc derivatives and various electrophilic reagents. After a general introduction on cobalt-catalysis and arylzinc compounds, the first chapter is dealing with the formation of diaryl ketones. Reaction between arylzinc bromides and ethyl chloroformate in presence of cobalt bromide and bipyridine ligand leads to the formation of symmetrical diaryl ketones with very good yields under simple conditions. It has been shown that ethyl chloroformate decomposes into carbon monoxide during the reaction. First attempts to extend this method to the synthesis of unsymmetrical diaryl ketones are also described from arylzinc bromides and various carbonyl containing substrates. As for the second chapter, it is focused on the Negishi coupling between arylzinc bromides and an aryl

bromide or an heteroaryl chloride. The advantage of this method is that the cobalt used to form the arylzinc bromide also serves to form the biaryl, hence there is no addition of another catalyst in the second step of the reaction. Results about the formation of biaryls are promising, but this reaction needs to be thorough. A similar methodology was used for the synthesis of new delayed fluorescence molecules to obtain highly efficient organic light emitting diodes. The third chapter describes the cobalt-catalyzed reaction between an arylzinc bromide and an electrophilic source of sulfur: a Bunte salt. However, these aryl sulfides can be easily oxidized in the reaction mixture and give sulfoxides and sulfones, which limit the use of this method. Finally, the last chapter is about preliminary works on the trifluoromethylation of arylzinc bromides from electrophilic or nucleophilic trifluoromethyl sources.