

Université catholique de Louvain

Faculté des Sciences

Unité de Chimie organique et médicinale

Professeur O. Riant



**Réactions de cyclisation radicalaire et de
couplage croisé catalysées par des complexes
de fer**

*Dissertation présentée en vue de l'obtention
du grade de docteur en sciences*

Isabelle Bergiers

Louvain-la-Neuve

2010

COMPOSITION DU JURY :

Professeur Jean-François Gohy (Président)

Université catholique de Louvain

Docteur Raphaël Robiette (Secrétaire)

Université catholique de Louvain

Professeur Fabrice Chemla

Université Pierre et Marie Curie (Paris VI)

Professeur Samir Zard

Ecole Polytechnique de Palaiseau

Professeur Istvan Marko

Université catholique de Louvain

Professeur Olivier Riant (Promoteur)

Université catholique de Louvain

Au terme de ce travail, je tiens à remercier chaleureusement le professeur Olivier Riant, dit « le Chef » pour son accueil dans son laboratoire et pour avoir suivi ces travaux de thèse. Merci pour m'avoir soutenue pendant toutes ces années, pour la liberté accordée dans la gestion de mon travail et pour votre optimisme dans les moments les plus difficiles.

Je remercie les membres de ce jury de thèse de s'être intéressés à ce travail, pour les remarques pertinentes et le temps qu'ils y ont consacré.

Un tout grand merci au professeur István Markó d'avoir aidé la jeune licenciée que j'étais à réussir l'épreuve du FRIA, et d'avoir été présent lors des moments importants de ce doctorat.

Je voudrais aussi remercier le professeur Raphaël Robiette d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse, et ainsi d'avoir endossé le rôle de secrétaire, avec les responsabilités qui en découlent. Merci d'avoir fait en sorte que tous les documents nécessaires soient remis en temps et en heure, merci pour ta gentillesse et tes conseils lors de la rédaction.

Le « labo Riant », c'est avant tout Chantal, dite Chanchan, notre secrétaire adorée, la responsable à contacter en cas de harcèlement sexuel (surtout pour les messieurs en bermuda...). Merci pour toutes les fois où tu m'auras sauvé la vie en cas de problème administratif, un coup de fil et quelques mots gentils glissés à la bonne personne ont débloqué de nombreuses situations... ! Merci de prendre à cœur tous nos problèmes et d'aborder chaque jour avec énergie et bonne humeur. Ta présence quotidienne va beaucoup me manquer.

Merci à Sonia, le second bras droit du Chef, travailler avec toi a toujours été un immense plaisir. Merci pour ton amitié inconditionnelle et nos discussions (parfois un peu piquantes... mais on ne fait que dire la vérité !!). Au rang des nanas de ce laboratoire, il y a aussi Julia et Naouël, qui m'ont chaleureusement accueillie dans le bureau des filles, le lieu où il faut être pour tout savoir sur tout le monde... Merci à toutes les deux pour votre bonne humeur quotidienne et votre amitié, qui perdure au-delà de la thèse. Julia, merci de m'avoir soutenue, rassurée et conseillée quand la chimie devenait difficile. Et surtout, merci pour toutes nos escapades shopping (comme tu dis, aspirées par l'Esplanade, c'est pas de notre faute...), discussions (parfois un peu médisantes, mais jamais méchantes, tout est dans la nuance) et rigolades.

J'ai toujours connu le C267 comme un bureau de filles. Après le départ de Julia, j'ai eu le plaisir de le partager avec Jessica, toujours de bonne humeur et pleine d'énergie, qui a trouvé sa place très rapidement dans l'équipe. Une autre blonde est ensuite venue s'installer, et à coups de baguette magique, a coloré le bureau de rose et de vert. Merci Géraldine, j'ai eu beaucoup de plaisir à travailler avec toi pendant cette année de mémoire. Une petite touche d'exotisme est entrée dans le bureau avec Zainab... Merci pour ta gentillesse et ta prévenance quotidienne. Toujours prête à m'apprendre quelque chose de nouveau sur le Liban, et à m'apporter le fruit de tes efforts culinaires pour une petite pause découverte...Plus récemment, l'arrivée de Gab a ajouté de l'animation dans ce bureau fort occupé. Merci les filles pour cette bonne ambiance !

Le labo Riant, c'est aussi Nathalie, la post-doc turbulente, qui a plus d'un tour dans son sac, surtout quand il s'agit d'entraîner Peter dans ses bêtises !

*Merci à Mounia l'énergique, avec qui j'ai eu le plaisir de partir une semaine en congrès. Merci aussi à la douce Nedjma, la dernière arrivée d'Algérie, à Carole qui a mis de l'ambiance dans le laboratoire et qui a pris la peine d'organiser de nombreuses fêtes comme la St Nicolas, soupers de groupe...
Merci à Virginie, avec qui j'ai eu le plaisir de travailler en séance d'exercices, ainsi qu'à la charmante Nihed.*

Du côté des messieurs de ce laboratoire, je souhaite remercier tout particulièrement Alexandre, qui a fait tout son cursus universitaire à mes côtés et qui fait maintenant partie de ma famille. Merci pour toutes nos discussions, chimiques et non chimiques, ainsi que pour tous les bons moments passés ensemble. J'en profite pour exprimer toute mon amitié à Julie, toujours présente à tes côtés, et à ta petite fille Amandine, qui vient ajouter de l'animation à votre vie... et qui ne restera pas seule bien longtemps pour faire des bêtises !

Parmi les « vieux » du labo, il faut citer Patrick, qui a été présent pendant la majeure partie de ma thèse de doctorat. Ta présence calme et ton aptitude à tout présenter sous son jour le plus simple auront été d'une grande aide, manipuler du tert-BuLi ou du diéthylzinc pur n'aura jamais semblé plus naturel que quand c'est toi qui le montres. Merci pour toutes les discussions culinaires avec Julia, rien que d'y penser, j'ai déjà faim ! (et ça n'a rien à voir avec le fait qu'il soit 12h30...) Mes amitiés à Séverine et à votre petite fille Emeline.

Toujours du côté des vieux, il y a Dom, qui s'est escrimé à organiser les séminaires de groupe, ainsi que Peter, notre représentant sportif de haut niveau. Merci pour la dynamique que vous apportez au laboratoire. Il ne faut pas oublier Nicolas Vriamont, l'homme élastique, le danseur infatigable

qui, après un séjour à Paris est revenu hanter ces lieux (sous le couvert d'un post-doc chez le professeur Jacqueline Marchand....) pour notre plus grand plaisir. Mes amitiés à Chloé, dite Clochette, que je n'ai malheureusement connue que très peu de temps au laboratoire.

Merci au petit Nicolas pour sa gentillesse et sa prévenance. Toujours prêt à organiser une fête et à rendre service. (heureusement que tu es là pour me sauver de la famine qui guette !!) Merci à Fady le Libanais apprenti coiffeur, pour ton enthousiasme. Toujours prêt à chercher une solution aux problèmes chimiques rencontrés, tu ne baisses jamais les bras ! Merci aussi d'aider l'incapable que je suis face à un ordinateur récalcitrant...

Merci aussi à Julien dit « le beau brun », qui a quotidiennement combattu pour le titre du plus gentil post-doc face à sa concurrente Nathalie... ce qui nous aura donné plusieurs occasions de rire !

Dans le rayon des post-doc, nous avons aussi Olivier, notre cigale marseillaise, qui nous donne l'illusion d'être en vacances avec son accent du Sud. Celui qui a fini par instaurer la cuisine dans la cafétéria, amenant avec lui poêles et casseroles...

Merci à Sébastien, avec qui j'ai eu le plaisir de donner des séances d'exercices de chimie organique cette année, ainsi qu'à Thomas, qui rentre dans la catégorie des vieux maintenant... !

Il me faut encore remercier Jérôme, qui m'a encadrée pendant mon mémoire et qui nous a apporté une dynamique importante lors des séminaires. Merci pour tous les efforts que tu as déployés pour nous faire réfléchir et pour les conseils que tu m'as donnés en début de thèse.

Merci à Maxime, dit Max la menace, pour la bonne humeur qu'il a apportée dans ce laboratoire. Un tout grand merci à Chris, qui a traversé les moments les plus durs des blocus et sessions à mes côtés, ainsi que les moments les plus agréables de ces années universitaires. N'oublions pas David, dit « belles fossettes » ou encore « poulet » (allez savoir pourquoi...) qui a mis aussi un peu d'animation dans ces blocus interminables.

Je remercie aussi tous les étudiants et doctorants qui sont passés par ce laboratoire : Yann le discret, Oli le « cœur d'artichaut », Jesus le post-doc espagnol fêlard, Filipe, Martin, Nadtha, Nancy, Jung Min, la première étudiante que j'ai encadrée, avec un grand plaisir, et tous ceux que je dois sûrement oublier...

Merci aux extérieurs de ce labo. Céline qui est venue régulièrement nous rendre visite dans le bureau, Edouard le conteur d'histoires en tout genre, Simon, aussi régulièrement en visite chez nous... Merci à Marion, toujours en forme, pour nos discussions sur un peu tout, maison, projets, bricolages... Merci à Benoît Driesschaert pour l'aide que tu m'as apportée dans mes essais peu fructueux en HPLC semi-prep. Merci à Kevin, pour les discussions chimiques et non chimiques, ainsi que pour les conseils que tu m'as parfois donnés. Merci aussi à Vincent Pourcelle, plein de gentillesse. Merci à Jean-François Statsyns, Tom, Marie-Laure, Daisy, Aurore et Basto.

Je voudrais aussi remercier les assistants et le personnel du Van Helmont avec lesquels j'ai pu travailler cette année. Claire, Nathalie, Chantal, Thomas, Jean-François, Benoît Lebrun, Jiri, Cristian, Virginie, Sébastien, Marie-Jo, Nadine, Catherine, Edouard et Richard, sans oublier les « chefs », Marie-Anne, Agnès et Bernard Tinant, qui m'ont chaleureusement

accueillie. Vous m'avez tous aidée à assumer mes nouvelles responsabilités en tant qu'assistante.

Il me reste encore un personnage incontournable dans cette aile C du Lavoisier à remercier, je parle bien entendu de Fabio, avec qui j'ai eu d'excellents contacts. Merci de t'être toujours aussi bien occupé de la GC, dont j'ai eu un usage intensif pendant ma thèse, et merci pour tous les conseils avisés que tu m'as donnés. Et bien sûr, merci pour toutes les discussions que nous avons eues, tes remarques ironiques (voire caustiques ??) vont beaucoup me manquer !!

Je tiens aussi à remercier Jiri pour avoir eu la gentillesse de m'aider dans mes analyses RMN, d'avoir pris le temps de lire ma thèse et de m'avoir aidée à préparer ma prédéfense.

Un tout grand merci à Cécile pour les analyses RMN et les contacts agréables que nous avons eu. Merci à Alain pour les efforts fournis pour que les RMN fonctionnent au mieux. Merci Van pour les conseils très utiles que tu m'as donnés pour la séparation de certains produits.

Merci à Anny et à Huguette, que j'ai connues en début de thèse, mais que je croise encore de temps en temps...

Je remercie le FRIA et l'Université catholique de Louvain pour leur support financier.

Enfin, je remercie mes parents pour le soutien inconditionnel, l'aide et la confiance qu'ils m'ont toujours accordés. Je remercie également mes frères Pierre et Laurent pour l'aide qu'ils m'offrent dans la réalisation du projet

de grande ampleur qu'est la rénovation d'une vieille baraque. Merci Pierre pour les visites que tu m'as rendues au laboratoire, juste pour venir me dire bonjour ou pour me traîner dehors pour grignoter un sandwich.

Je remercie également le reste de ma famille, mes oncles, tantes, cousins, cousines et grands-parents qui m'ont toujours bien entourée, que je peux appeler quand je veux en cas de problème et qui répondent toujours présents pour faire la fête. Merci à tous.

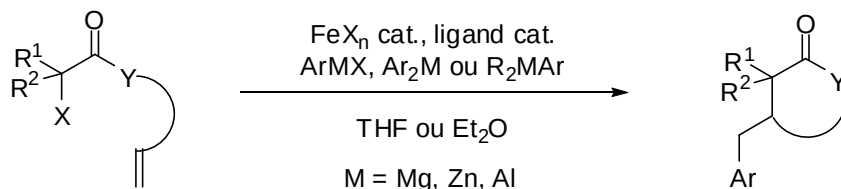
J'aimerais encore remercier tous mes amis extérieurs à la chimie : Sandrine, que je connais depuis la maternelle, ainsi que son futur mari Nicolas, Nathalie et Sébastien, ainsi que leur petit garçon Lucas, Mélissa et Jean-Pierre, Nicolas Balon, dont l'aide nous est très précieuse, et tous les autres dont l'énumération serait longue. Merci pour votre amitié.

Je termine ces remerciements par le plus important : merci à Jean-Baptiste, qui partage ma vie, mes joies et mes problèmes, présents et à venir. Merci d'avoir toujours cru en moi, de m'avoir encouragée dans les moments difficiles. Après plus de deux ans de rénovations continues dans cette vieille baraque, nous voilà partis pour une nouvelle aventure (on ne sait pas dans quoi on s'est engagé... mais il paraît qu'on ne le regrettera pas... enfin, pas tout le temps, quoi). Je t'aime, la vie nous tend les bras !

Résumé

Les réactions de couplages croisés catalysées par les complexes de fer ont connu un développement important ces dernières années, notamment grâce à leur efficacité exceptionnelle. Ces complexes permettent de réaliser la réaction de couplage entre des halogénures organiques avec des réactifs de Grignard en quelques minutes. Les études rapportées par les différents groupes montrent que l'implication d'espèces radicalaires est probable, au moins dans certains cas.

Au cours de ces travaux de thèse, nous nous sommes intéressés à la mise au point d'un système catalytique à base de complexes de fer pour réaliser une réaction tandem de cyclisation radicalaire suivie d'un couplage croisé. La réaction étudiée implique l'utilisation d'un halogénure insaturé et d'un réactif organométallique, comme indiqué ci-dessous.



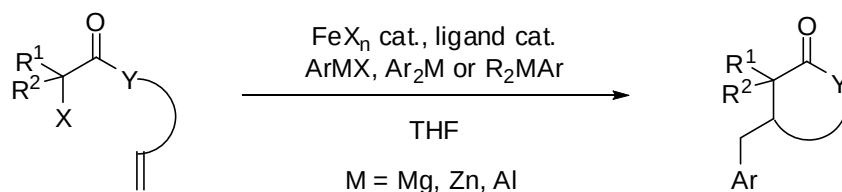
Dans un premier temps, nous avons développé un système utilisant les organomagnésiens comme nucléophile, de manière similaire aux systèmes catalytiques de réactions de couplages croisés déjà décrits dans la littérature. Le procédé s'est montré très efficace, permettant d'obtenir des conversions totales en quelques minutes.

Par la suite, l'application du système a été étendue à l'utilisation d'autres réactifs organométalliques, notamment les alanes, qui ont permis d'obtenir de bons résultats en termes de chimiosélectivité, permettant d'élargir la gamme des substrats possibles.

Abstract

Iron-catalyzed cross-coupling reactions have known a huge development these last years due to their exceptional efficiency. These complexes can promote the cross-coupling reaction between organic halides and Grignard reagents in a matter of few minutes. The studies reported in the literature show that radical species are probably implied in the reaction mechanism, at least in certain cases.

In this work, we were interested in the development of a catalytic system, based on the use of iron complexes to induce a radical cyclization followed by a cross-coupling reaction. This reaction implies the use of an unsaturated organic halide and an organometallic reagent as showed below.



Similarly to catalytic systems of cross-coupling reactions reported in the literature, Grignard reagents were used as nucleophiles. The system showed very interesting activities, as total conversions were obtained in a matter of few minutes at room temperature.

Then, we tried other organometallic reagents as nucleophiles, notably alanes, which gave good results in terms of chemoselectivity.

Liste des abréviations

A.L.	:	acide de Lewis
Ac	:	Acétyle
acac	:	Acétylacétonate
AIBN	:	azobis(isobutironitrile)
APCI	:	atmospheric pressure chemical ionization
aq.	:	Aqueux
Ar	:	Aryle
ATRC	:	atom transfert radical cyclization
BINAP	:	2,2'-(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtalène
bipy	:	Bipyridine
Bn	:	Benzyle
Boc	:	<i>tert</i> -butyloxycarbonyle
Bu	:	Butyle
cat.	:	Catalytique
Cbz	:	Dibenzoyloxycarbonyle
CCM	:	chromatographie sur couche mince
CI	:	chemical ionization
Cy	:	Cyclohexyle
dbm	:	Dibenzoylméthane
DCC	:	Dicyclohexylcarbodiimide
DCE	:	1,2-dichloroéthane
DCM	:	Dichlorométhane
DEAD	:	Diéthylazodicarboxylate
DIBAL-H	:	hydrure de diisobutylaluminium
DMA	:	<i>N,N</i> -diméthylacétamide
DMAP	:	4-diméthylaminopyridine
DME	:	1,2-diméthoxyéthane
DMF	:	<i>N,N</i> -diméthylformamide

Liste des abréviations

DMSO	:	Diméthylsulfoxyde
DPPB	:	1,4-diphénylphosphinobutane
DPPE	:	1,2-diphénylphosphinoéthane
DPPF	:	1,1'-diphénylphosphinoferrocène
DPPM	:	Diphénylphosphinométhane
DPPP	:	1,3-diphénylphosphinopropane
E	:	Electrophile
e.d.	:	excès diastéréoisomérique
e.e.	:	excès énantiomérique
eq.	:	Equivalent
ESI	:	electrospray ionization
Et	:	Ethyle
GC	:	gaseous chromatography
h	:	Heure
HMPA	:	Hexaméthylphosphoamide
HMTA	:	hexaméthylène tétraamine
IR	:	infra-rouge
L	:	Ligand
LDA	:	diisopropylamidure de lithium
<i>m</i>	:	Méta
M.W.	:	molecular weight
Me	:	Méthyle
MeO-BIPHEP	:	6,6'-dimethoxy-1,1'-diphényl-2,2'-bis(diphénylphosphine)
Mes	:	Mésityle
NHC	:	<i>N</i> -heterocyclic carbene
NMR	:	nuclear magnetic resonance
Nu	:	Nucléophile

Liste des abréviations

<i>o</i>	:	Ortho
<i>p</i>	:	Para
P.E.	:	petroleum ether
Ph	:	Phényle
PMDETA	:	pentaméthyle éthylène triamine
ppm	:	part par million
Pr	:	Propyle
r.d.	:	rapport diastéréoisomérique
R.M.N.	:	résonance magnétique nucléaire
R.N.	:	registry number
rac	:	Racémique
Rdt	:	Rendement
RPE	:	résonnance paramagnétique électronique
SIMes	:	chlorure de 1,3-bis(2,4,6-triméthylphényl)- 4,5-dihydroimidazolium
t_R	:	retention time
stoech.	:	stœchiométrique
t. a.	:	température ambiante
Tf	:	Triflate
TFA	:	acide trifluoroacétique
TMEDA	:	tétraméthyle éthylène diamine
THF	:	Tétrahydrofurane
TMS	:	Triméthylsilyle
tol.	:	Toluène
Ts	:	Tosyle

CHAPITRE 1 : BIBLIOGRAPHIE

I. LES REACTIONS DE CYCLISATION RADICALAIRE PAR TRANSFERT D'ATOME..... 1

I.1. LES REACTIONS DE CYCLISATION RADICALAIRE PAR TRANSFERT D'ATOME

CATALYSEES PAR DES COMPLEXES DE METAUX DE TRANSITION..... 1

I.1.1. Premières utilisations de sels de métaux de transition dans les réactions radicalaires par transfert d'atome..... 1

I.1.2. Vers la version intramoléculaire de la réaction d'addition radicalaire par transfert d'atome catalysée par des complexes de métaux de transition..... 3

I.1.2.1. La formation de lactones..... 4

I.1.2.1.1. Le choix du catalyseur et du solvant 4

I.1.2.1.2. Régio- et stéréosélectivité de la réaction..... 7

I.1.2.2. Considérations mécanistiques 10

I.1.2.2.1. Observations 11

I.1.2.2.2. Interaction métal-radical ? 12

I.1.2.3. La formation de lactames..... 15

I.1.2.3.1. Le système catalytique de Tseng..... 15

I.1.2.3.2. Le système catalytique de Itoh..... 17

I.1.2.3.3. Influence de la nature du groupement porté par l'atome d'azote 22

I.1.2.3.4. Application aux doubles cyclisations..... 27

I.1.2.4. Amélioration des catalyseurs : vers l'utilisation de substrats moins activés 31

I.1.2.4.1. Utilisation des complexes CuCl / bipyridine et CuCl / *N*-alkyl-2-pyridylméthanimines..... 32

I.1.2.4.2. Utilisation de ligands multidentates 36

I.1.2.4.3. Effet de ligand sur l'activité du catalyseur 39

I.1.2.4.4. Vers l'utilisation de substrats moins activés 45

I.1.2.4.5. Application à la formation de lactones de taille moyenne..... 47

I.1.3. Applications en synthèse..... 51

I.1.4. Conclusions 57

I.2. LES REACTIONS DE CYCLISATION RADICALAIRE PAR TRANSFERT D'ATOME

CATALYSEES PAR DES ACIDES DE LEWIS 58

Table des matières

I.2.1. Monocyclisations radicalaires catalysées par des acides de Lewis	58
I.2.2. Utilisation d'un ligand chiral	60
I.2.3. Application aux cyclisations multiples	62
I.2.4. Cyclisations multiples énantiosélectives.....	65
I.2.5. Conclusions	66
II. LES REACTIONS DE COUPLAGE CROISE CATALYSEES PAR LE	
FER.....	67
II.1. COUPLAGE AVEC DES ELECTROPHILES VINyliQUES.....	67
II.1.1. Premiers travaux	67
II.1.2. Mécanisme proposé.....	70
II.1.3. Optimisation du système catalytique	71
II.1.4. Utilisation de Grignards fonctionnalisés	77
II.2. COUPLAGE AVEC DES ELECTROPHILES AROMATIQUES.....	79
II.2.1. Utilisation de nucléophiles de type alkyle	79
II.2.1.1. Etendue de la réaction : criblage de substrats et de réactifs	
organométalliques	80
II.2.1.2. Mécanisme postulé	85
II.2.2. Utilisation de nucléophiles de type aryle	88
II.2.2.1. Réaction d'homocouplage	89
II.2.2.2. Réaction de couplage croisé.....	92
II.2.2.2.1. Couplage d'halogénures hétéroaromatiques	93
II.2.2.2.2. Couplage d'halogénures d'aryles.....	95
II.3. COUPLAGE AVEC DES ELECTROPHILES DE TYPE ALKYLE	99
II.3.1. Premiers travaux	100
II.3.1.1. Travaux de Nakamura.....	100
II.3.1.2. Travaux de Hayashi	102
II.3.1.3. Travaux de Bedford	103
II.3.1.4. Travaux de Fürstner.....	104
II.3.2. Optimisation des systèmes catalytiques.....	106
II.3.3. Réaction domino catalysée par le fer	109
II.4. HYPOTHESES MECANISTIQUES	110

Table des matières

II.4.1. Réaction entre les sels de fer et les organomagnésiens ou organolithiens sans hydrogène en β : formation de complexes de type ferrate	112
II.4.2. Intervention d'espèces radicalaires et transfert monoélectronique	116
II.4.3. Mise en évidence de l'addition oxydante et preuves expérimentales d'un cycle catalytique	123
II.4.4. Réactivité et étage d'oxydation des complexes ferrates	125
II.4.5. Conclusions	128
III. CONCLUSIONS ET OBJECTIFS DE LA THESE.....	129
III.1. CONCLUSIONS	129
III.2. PRESENTATION DU PROJET DE THESE ET OBJECTIFS	129
CHAPITRE 2 : RESULTATS	
I. REACTION DE CYCLISATION ET COUPLAGE CATALYSEE PAR DES COMPLEXES DE FER	134
II. UTILISATION DE REACTIFS DE GRIGNARD COMME NUCLEOPHILES	137
II.1. PREMIERS TESTS	137
II.1.1. Choix du substrat	137
II.1.2. Premier essai.....	138
II.1.3. Essais à basse température	140
II.2. INFLUENCE DU COMPLEXE DE FER	142
II.2.1. Premières observations.....	142
II.2.2. Criblage de sels de fer.....	145
II.2.3. Remarques.....	148
II.2.3.1. Le biphenyle	148
II.2.3.2. Traitement des données.....	148
II.2.3.3. Le choix du sel de fer.....	149
II.2.4. Criblage de ligands et complexes de fer.....	150
II.3. EXTENSION A D'AUTRES SUBSTRATS	154
II.3.1. Bromoamides tertiaires.....	154

Table des matières

II.3.1.1.	Synthèse de la bromoamide 6	155
II.3.1.2.	Cyclisation et couplage de la bromoamide 6.....	156
II.3.1.3.	Substitution de la double liaison : synthèse des bromoamides 10 et 12	158
II.3.1.4.	Tests de cyclisation des bromoamides 10 et 12	160
II.3.1.5.	Variation de la longueur de chaîne : synthèse de la bromoamide 21	161
II.3.1.6.	Tests de cyclisation de la bromoamide 21	162
II.3.1.7.	Synthèse du substrat 34.....	164
II.3.1.8.	Test de cyclisation de 34.....	165
II.3.2.	<i>Cétoester bromé</i>	167
II.3.3.	<i>Bromoamides primaire et secondaire</i>	169
II.3.3.1.	Tests de cyclisation de la bromoamide secondaire 42.....	170
II.3.3.2.	Tests de cyclisation de la bromoamide primaire 43	171
II.3.4.	<i>Synthèse et cyclisation du bromoester</i> 46.....	173
II.3.5.	<i>Préparation d'acétals mixtes et leur cyclisation</i>	175
II.3.5.1.	Synthèse du bromoacétal 50	175
II.3.5.2.	Cyclisation et couplage du bromoacétal 50.....	178
II.3.5.3.	Synthèse du bromoacétal 53	179
II.3.5.4.	Cyclisation et couplage du bromoacétal 53.....	180
II.3.5.5.	Synthèse du bromoacétal 56	184
II.3.5.6.	Cyclisation et couplage du bromoacétal 56.....	184
II.3.6.	<i>Chloroamides</i>	185
II.3.6.1.	Chloroamide tertiaire	185
II.3.6.2.	Chloroamide secondaire.....	187
II.3.7.	<i>Trichloroacétamide</i>	188
II.4.	CONCLUSIONS	189
III.	UTILISATION DE ZINCIQUES COMME NUCLEOPHILE.....	191
III.1.	UTILISATION DES ORGANOZINCIQUES	192
III.1.1.	<i>Synthèse de l'organozincique à partir du réactif de Grignard</i>	192
III.1.2.	<i>Synthèse de l'organozincique à partir du phényllithium</i>	195

Table des matières

III.1.3. Activation du complexe de fer avec le réactif de Grignard ou le phényllithium	197
III.2. UTILISATION DES DIORGANOZINCS	206
III.2.1. Premiers tests : comparaison des différents réactifs organométalliques	206
III.2.2. Formation des diorganozincs et équilibres entre les espèces	209
III.2.2.1. Synthèse du diphenylzinc : précipitation des sels de magnésium dans l'hexane	210
III.2.2.2. Synthèse du diphenylzinc à partir du méthanolate de zinc	213
III.2.2.3. Synthèse du diphenylzinc à partir du phényllithium	215
III.2.3. Conclusions	217
IV. REACTION TANDEM CATALYSEE AU COBALT : FORMATION D'UN ZINCIQUE SUIVIE D'UNE REACTION DE CYCLISATION ET DE COUPLAGE CROISE	219
IV.1. INTRODUCTION	219
IV.2. APPLICATION DE LA REACTION TANDEM AU LABORATOIRE	221
IV.2.1. Tests préliminaires	221
IV.2.2. Premiers tests de réaction tandem	222
IV.2.3. Variation des conditions expérimentales	225
IV.2.3.1. Variation de la concentration et de la nature du solvant	225
IV.2.3.2. Influence de la présence du bromobenzène	228
IV.3. CONCLUSIONS	229
V. UTILISATION DES TRIORGANOALANES COMME NUCLEOPHILES	230
V.1. PREMIER TEST AU LABORATOIRE	231
V.1.1. Synthèse de l'alane	231
V.1.2. Test de cyclisation couplage avec l'alane	232
V.1.3. Analyse des produits par spectrométrie de masse	233
V.2. OPTIMISATION DU SYSTEME CATALYTIQUE	235

Table des matières

V.2.1. Influence du taux catalytique et de la nature du groupement alkyle porté par l'alane	235
V.2.2. Influence du solvant.....	237
V.2.3. Effet de la température	238
V.2.4. Effet d'additifs.....	240
V.2.5. Extension aux bromoamides secondaires.....	244
V.3. EXTENSION A D'AUTRES SUBSTRATS	247
V.3.1. Bromoamides tertiaires	247
V.3.1.1. Cyclisation de la bromoamide 6.....	247
V.3.1.2. Substitution de la double liaison : cyclisation des bromoamides 10 et 12	248
V.3.1.3. Variation de la longueur de la chaîne : cyclisation des bromoamides 21 et 26	250
V.3.1.4. Cyclisation de la bromocétoamide 34.....	254
V.3.2. Test de cyclisation du cétoester bromé 38.....	255
V.3.3. Bromoamides secondaires.....	256
V.3.3.1. Synthèse des substrats 76 - 78.....	256
V.3.3.2. Tests de cyclisation couplage.....	258
V.3.3.3. Détermination de la stéréochimie relative des diastéréoisomères ..	260
V.3.4. Bromoester	265
V.3.5. Chloroamides	266
V.3.5.1. Chloroamide secondaire.....	266
V.3.5.2. Chloroamide secondaire.....	267
V.3.6. Trichloroacétamide	268
V.4. UTILISATION D'ORGANOALUMINIUMS VINyliQUES	270
V.5. CONCLUSIONS	273
VI. REACTIONS DE COUPLAGE CATALYSEES PAR DES COMPLEXES DE FER AVEC LES ALANES COMME NUCLEOPHILES.....	275
VI.1. TESTS PRELIMINAIRES.....	276
VI.2. VARIATION DES CONDITIONS EXPERIMENTALES.....	278
VI.2.1. Criblage de ligands.....	278
VI.2.2. Variation du taux catalytique.....	282

Table des matières

VI.2.3. Activation de l'alane	284
VI.3. CONCLUSIONS	286
VII. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES.....	288
VII.1. CONCLUSIONS	288
VII.2. PERSPECTIVES	292
CHAPITRE 3 : PARTIE EXPERIMENTALE	
I. GENERALITIES	298
I.1. APPARATUS AND ANALYSES	298
I.2. SOLVENTS AND REAGENTS.....	298
I.3. PURIFICATIONS	299
II. SYNTHESIS OF SUBSTRATES	300
II.1. SYNTHESIS OF BROMOAMIDES AND BROMOESTER	300
II.2. SYNTHESIS OF SECONDARY AMINES.....	306
II.2.1. Procedure A ⁸⁴	306
II.2.2. Procedure B ⁸⁵	308
II.2.2.1. Tosylation of homoallyl alcohol	308
II.2.2.2. Amination of the tosylate.....	309
II.3. SYNTHESIS OF TOSYLAMIDES.....	310
II.3.1. Alkylation of tert-butyltosylcarbamate ⁷⁹	310
II.3.2. Removing the Boc group ⁷⁹	311
II.3.3. Synthesis of the bromotosylamide (31) ²²	312
II.4. SYNTHESIS OF BROMO β -KETOAMIDE 34	313
II.4.1. Synthesis of ketoamides 31 and 32	313
II.4.2. Bromination of ketoamide 32	315
II.5. SYNTHESIS OF BROMO β -KETOESTER 38 ^{26, 60}	317
II.5.1. Alkylation of ketoester 36	317
II.5.2. Bromination of ketoester 37	318
II.6. SYNTHESIS OF TRICHLOROACETAMIDE (62).....	319
II.7. SYNTHESIS OF BROMOACETALS	320

Table des matières

II.7.1. <i>Synthesis of bromoacetal 50</i>	320
II.7.1.1. Synthesis of isobutyraldehyde diethyl acetal ⁶²	320
II.7.1.2. Synthesis of enol ether 52 ⁶³	321
II.7.1.3. Synthesis of bromoacetal 50 ⁶⁴	322
II.7.2. <i>Synthesis of bromoacetal 53</i>	323
II.7.3. <i>Synthesis of bromoacetal 56</i>	324
III. SYNTHESIS OF CHLOROAMIDES	325
III.1.1. <i>Synthesis of tertiary chloroamide 60</i>	325
III.1.2. <i>Synthesis of secondary chloroamide 61</i>	326
IV. SYNTHESIS OF BROMOAMIDES 76-78	327
IV.1. SYNTHESIS OF BROMOACIDS 73-75 ⁸⁰	327
IV.2. SYNTHESIS OF BROMOAMIDES 76-78 ⁸¹	329
V. CYCLIZATION TESTS	333
V.1. GENERAL PROCEDURE A (GRIGNARD REAGENT).....	333
V.2. GENERAL PROCEDURE B (ORGANOZINC REAGENTS).....	334
V.2.1. <i>Catalytic test with organozinc PhZnBr</i>	334
V.2.2. <i>Synthesis of diphenylzinc</i>	334
V.3. COBALT-CATALYZED ORGANOZINC FORMATION AND CYCLIZATION CROSS- COUPLING REACTION.....	335
V.4. GENERAL PROCEDURE C (ALANES)	336
V.4.1. <i>Synthesis of alane</i>	336
V.4.2. <i>Catalytic tests with alane</i>	337
V.5. CYCLIZATION CROSS-COUPLED REACTIONS WITH VINYLALANES	352
V.5.1. <i>Synthesis of vinylalanes from vinyl iodide</i>	352
V.5.2. <i>Cyclization test</i>	354
VI. SYNTHESIS OF IRON COMPLEXES	356
VI.1. SYNTHESIS OF PYRIDINE DIIMINE LIGANDS.....	356
VI.2. SYNTHESIS OF COMPLEXES	358

Table des matières

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	360

CHAPITRE 1 : BIBLIOGRAPHIE

I. Les réactions de cyclisation radicalaire par transfert d'atome

Les réactions de cyclisation radicalaire par transfert d'atome peuvent être catalysées tant par des complexes de métaux de transition que par des acides de Lewis. Dans cette partie, nous nous intéresserons principalement aux systèmes catalysés par des métaux de transition. Les systèmes mettant en jeu des acides de Lewis seront abordés un peu plus loin dans ce chapitre.

I.1. Les réactions de cyclisation radicalaire par transfert d'atome catalysées par des complexes de métaux de transition

I.1.1. Premières utilisations de sels de métaux de transition dans les réactions radicalaires par transfert d'atome

Au début des années 60, il a été constaté que les sels de cuivre et de fer¹ étaient capables de catalyser l'addition radicalaire de tétrachlorure de carbone et de chloroforme sur des oléfines (Figure 1).

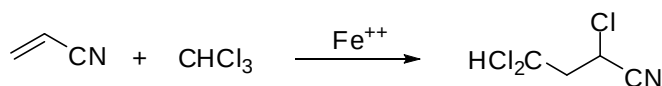


Figure 1

La réaction fonctionne sur les doubles liaisons conjuguées telles que le butadiène, mais aussi sur les doubles liaisons aliphatiques comme le 2-pentène, le 1-hexène ou le cyclohexène.

Très rapidement, un mécanisme impliquant l'oxydation et la réduction successive du sel de fer a été proposé pour ce type d'addition radicalaire (Figure 2).¹

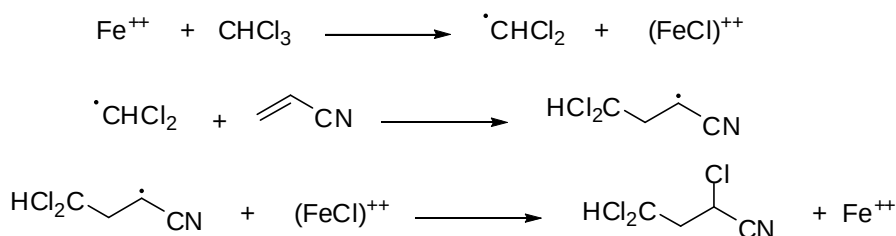


Figure 2

La réaction commence par l'abstraction d'un atome de chlore par le fer(II), ce qui génère un radical carboné. Cette abstraction de chlore constitue formellement une réduction à un électron du chloroforme, et une espèce fer(III) est formée dans cette étape. Le radical formé peut alors s'additionner sur l'oléfine, ce qui crée un nouveau radical. Celui-ci est ensuite oxydé par le transfert de l'atome de chlore depuis le sel de fer(III), ce qui régénère l'espèce catalytique fer(II) et libère le produit final de la réaction.

Peu de temps après, l'addition radicalaire de trichloroacétate d'éthyle sur des oléfines en présence de sels de cuivre a été décrite (Figure 3).²

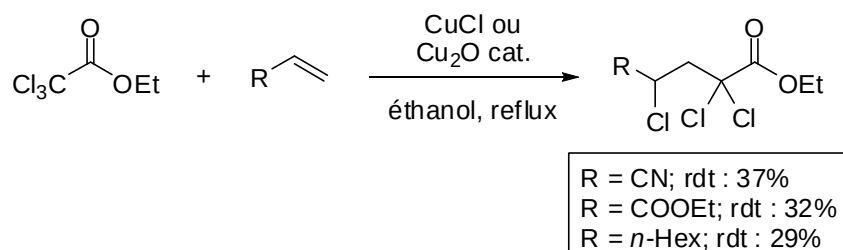


Figure 3

La réaction d'addition radicalaire a lieu dans l'éthanol à reflux, et les rendements n'excèdent pas les 30 %. Ici encore, la réaction a lieu tant sur les oléfines conjuguées et pauvres en électrons que sur les oléfines aliphatiques. A nouveau, le mécanisme d'oxydation-réduction est proposé pour cette réaction, le cuivre oscillant de l'étage d'oxydation (I) à (II) au cours de la réaction.

I.1.2. Vers la version intramoléculaire de la réaction d'addition radicalaire par transfert d'atome catalysée par des complexes de métaux de transition

Par la suite, cette réaction a été appliquée sur des trichloroacétates allyliques,^{3, 4} ainsi que sur des trichloroacétamides,^{5, 6, 7} et des α -haloesters et acides oléfiniques⁸⁻¹⁰, menant respectivement à la formation de lactones, lactames et de cyclopentanes ou cyclohexanes (Figure 4).

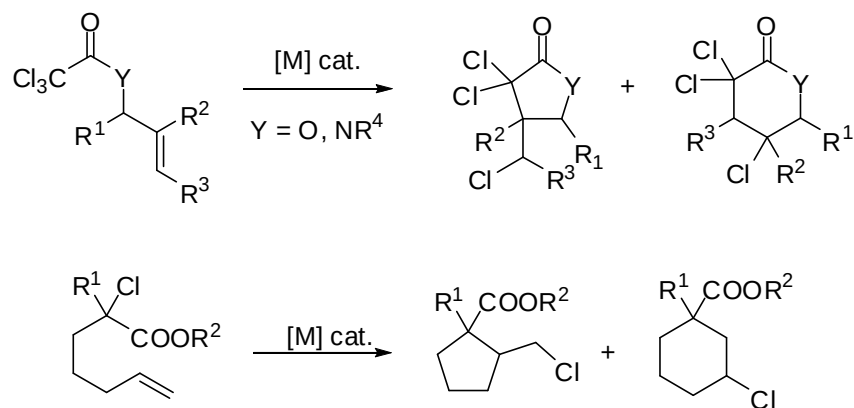


Figure 4

Nous allons dans un premier temps nous intéresser à la formation de lactones et par la suite, les cyclisations en lactames seront exposées.

1.1.2.1. La formation de lactones

1.1.2.1.1. Le choix du catalyseur et du solvant

La version intramoléculaire de l'addition de trichloroacétates sur des oléfines peut sembler simple au premier regard, mais cette réaction doit pourtant surmonter un problème important. Celui-ci réside dans le fait que ces composés ont une conformation préférentielle *s-cis*, conformation qui ne permet pas la cyclisation (Figure 5).

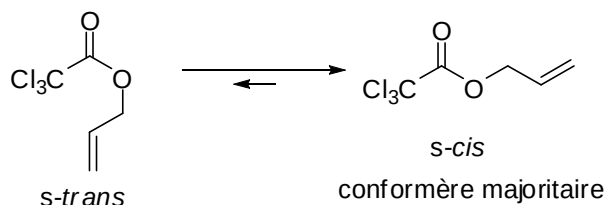


Figure 5

Ce problème va en fait fortement limiter les conditions opératoires possibles pour réaliser cette cyclisation. En effet, de nombreux complexes et sels de métaux de transition qui catalysent l'addition intermoléculaire ne permettent pas d'obtenir les lactones désirées. La réaction a été testée sur le trichloroacétate d'allyle non substitué présenté dans la Figure 6.⁴

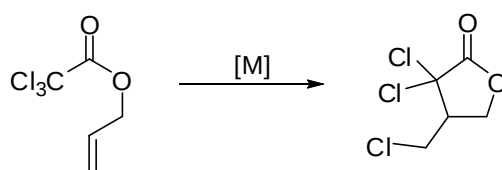


Figure 6

Seuls les sels de cuivre ont montré une capacité à catalyser la cyclisation en lactone. Les autres complexes testés ($\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$, $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$, $\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{CO})_6$, et $\text{Cp}_2\text{Fe}_2(\text{CO})_4$) n'ont donné, quant à eux, que des mélanges de produits non identifiés. La seule exception est le pentacarbonyl de fer ($\text{Fe}(\text{CO})_5$), qui a donné du produit de cyclisation, mais avec des rendements faibles, et de nombreux produits secondaires. Parmi les sels de cuivre testés, le chlorure de cuivre(I), est le plus utilisé, mais il y a aussi l'oxyde de cuivre(I), le nitrate de cuivre(II) dihydraté et le phénylacétylure de cuivre(I), qui sont tous capables de catalyser la réaction.

Chapitre 1 : Bibliographie – Les réactions de cyclisation radicalaire par transfert d'atome

Bien que les produits secondaires obtenus n'aient pas été identifiés, des composés de haut poids moléculaires ont été détectés, montrant ainsi qu'une des réactions secondaires est l'addition intermoléculaire qui conduit à la formation d'oligomères. Dès lors, il apparaît nécessaire de travailler à haute dilution pour obtenir la lactone, comme l'illustrent les résultats présentés dans le Tableau 1.

Tous les tests ont été réalisés à 110°C dans divers solvants et à divers taux catalytiques. Les rendements indiqués dans le tableau correspondent à celui de la lactone formée.

Entrée	Catalyseur (mol%)	Solvant (M)	Conversion (%)	Rdt (%)
1	CuCl (2)	MeCN (0,75)	72	34
2	CuCl (2)	<i>i</i> PrOH (0,75)	21	3
3	CuCl (20)	MeCN (0,75)	97	59
4	CuCl (30)	MeCN (0,25)	98	95
5	CuCl (30)	MeCN (0,13)	99	99

Tableau 1

Le solvant se révèle être un paramètre très important ; en effet, l'acétonitrile est le seul solvant à donner de bons résultats (entrées 1 et 2).

De plus, le rendement en lactone est amélioré par l'augmentation du taux catalytique (entrée 3) et par une dilution importante (entrées 3 et 4).

Un taux catalytique élevé est indispensable pour avoir de bons rendements car les trichloroacétates d'allyles sont instables à haute température.

Il est à noter que d'importantes différences entre la conversion et le rendement obtenu ont été observées, ce qui illustre les problèmes de chimiosélectivité rencontrés.

I.1.2.1.2. Régio- et stéréosélectivité de la réaction

La cyclisation des trichloroacétates d'allyle présente trois caractéristiques.⁴ La première est la régiosélectivité de la cyclisation ; en effet, dans la grande majorité des cas, une sélectivité totale en faveur de la formation de la γ -lactone est observée. La seule exception notable concerne le substrat portant une double liaison 1,1-disubstituée, pour lequel on observe un mélange de γ - et δ -lactones (Figure 7).

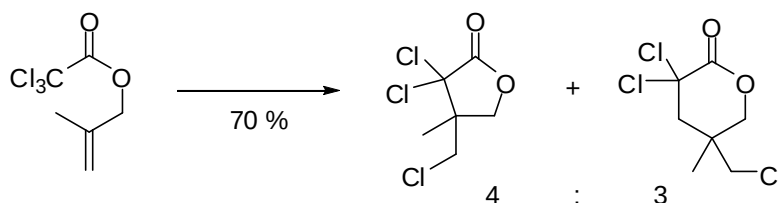


Figure 7

Ce changement de sélectivité s'explique par l'encombrement stérique qui défavorise la cyclisation 5-*exo-trig*.

La seconde caractéristique est que l'addition sur l'oléfine ne dépend pas de la géométrie de la double liaison de départ. La cyclisation des trichloroacétates de *cis*- et de *trans*-cinnamyle fournit un seul et unique diastéréoisomère (Figure 8).

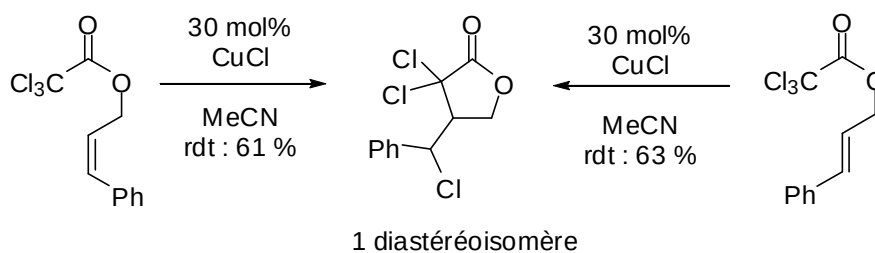


Figure 8

Un autre exemple est la cyclisation du trichloroacétate de *trans*-crotyle, qui débouche quant à elle à un mélange de diastéréoisomères avec un rapport de 7 : 3 (Figure 9).

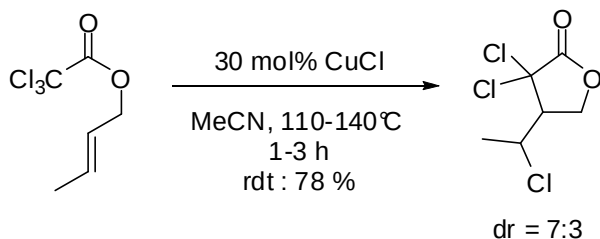


Figure 9

La troisième caractéristique est que la cyclisation des trichloroacétates dérivés d'alcools allyliques secondaires se fait avec une diastéréosélectivité 1,2 élevée. L'isomère *trans* est préférentiellement formé par rapport à l'isomère *cis* (Figure 10).

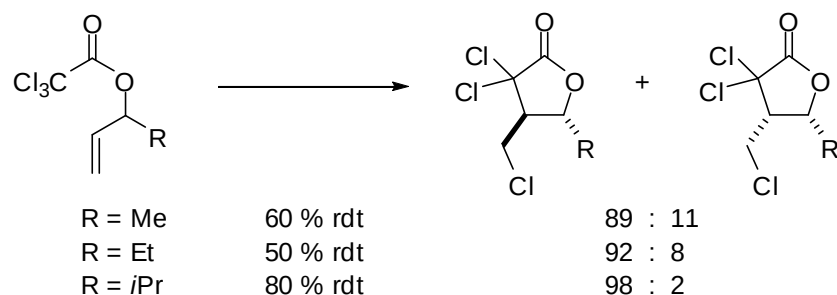


Figure 10

La stéréosélectivité dépend de l'encombrement stérique du groupement R, comme l'illustre la Figure 10, plus le groupement alkyle est volumineux, meilleure sera la sélectivité.

Par contre, la cyclisation du trichloroacétate de cyclohexényle donne la lactone bicyclique à jonction *cis* (Figure 11). La stéréochimie de la jonction de cycle a été déterminée après déchloration réductrice.

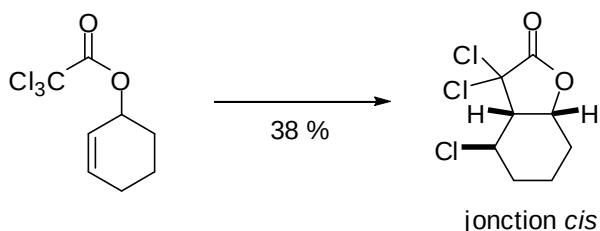


Figure 11

En ce qui concerne la position de l'atome de chlore, il semble qu'il y ait une bonne sélectivité pour la formation de l'isomère *trans*. En effet, la constante de couplage entre ClCH et CHCl₂ s'élève à 7,7 Hz, indiquant par là une relation axiale-axiale entre les deux protons (Figure 12).

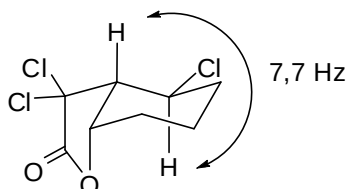


Figure 12

1.1.2.2. Considérations mécanistiques

Les auteurs se sont interrogés sur la possibilité d'une interaction entre le radical d'une part et l'espèce métallique d'autre part.⁴ Cette interaction peut avoir lieu à deux étapes distinctes de la réaction. Elle peut avoir lieu entre le radical créé par l'abstraction de l'atome de chlore et le complexe métallique (**A**) ; mais elle peut aussi se créer entre le radical résultant de l'addition du premier radical sur la double liaison (**B**), tel que montré dans la Figure 13.

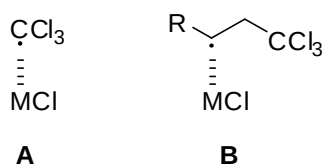


Figure 13

Pour mettre en évidence l'existence de cette interaction ou non, diverses expériences ont été réalisées en présence de différentes sources métalliques et différents ligands.

I.1.2.2.1. Observations

L'ajout de bipyridine dans le milieu permet de former un complexe cuivre-bipyridine. Ce complexe réagit rapidement avec le trichloroacétate d'allyle à température ambiante, alors qu'aucune réaction n'a lieu à température ambiante avec le chlorure de cuivre(I) tout seul.

Cependant, ce n'est pas le produit de cyclisation qui est formé ; le seul composé obtenu dans ces conditions est le dichloroacétate d'allyle (Figure 14).

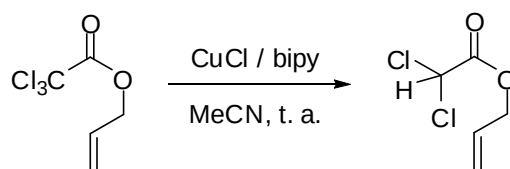


Figure 14

Ce produit est obtenu en quantité équimolaire au catalyseur. Au-delà de 80°C , le produit de cyclisation est obtenu sans trace du produit déchloré. Il semble donc que l'ajout de bipyridine permet d'accélérer l'abstraction de l'atome de chlore, mais pas la cyclisation. L'ajout de bipyridine dans le milieu influence la solubilité du cuivre *via* la formation du complexe $[\text{Cu}(\text{I})(\text{bipy})_2]\text{X}$. De plus, la bipyridine influence les propriétés rédox du cuivre, en acceptant une partie de la densité électronique du cuivre(I) *via* l'orbitale π^* de son système conjugué. Ce point sera abordé plus en détail dans le point I.1.2.4 Amélioration des catalyseurs : vers l'utilisation de substrats moins activés, page 31.

Le dichloroacétate d'allyle formé peut lui aussi cycliser en présence du complexe $\text{CuCl}/\text{bipyridine}$. Cette cyclisation débouche sur la formation de deux diastéréoisomères dans un rapport *cis* : *trans* de 1 : 4. (Figure 15). Il est

à noter que sans la présence de la bipyridine, le dichloroacétamide de départ est retrouvé inchangé, aucune réaction n'a donc lieu dans ces conditions.

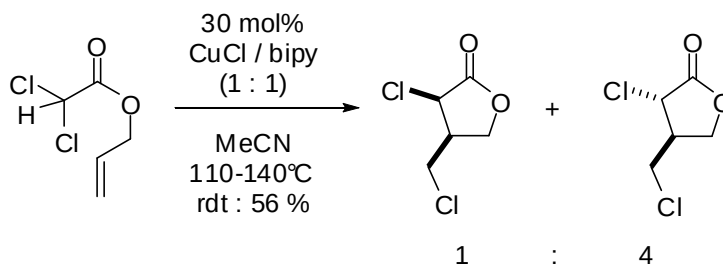


Figure 15

De manière similaire, cette cyclisation peut aussi être catalysée par le complexe pentacarbonyle fer ($\text{Fe}(\text{CO})_5$) combiné avec la bipyridine. De façon surprenante, les produits cyclisés ont été obtenus avec le même rapport diastéréoisomérique que lorsque le catalyseur est le complexe CuCl/bipyridine.

Les mêmes observations ont aussi été faites pour les cyclisations présentées à la Figure 10. Ceci signifie que les résultats stéréochimiques ne changent pas, quel que soit le catalyseur utilisé. L'addition de bipyridine dans le milieu accélère la réaction, sans affecter les rapports diastéréoisomériques.⁴

I.1.2.2.2. Interaction métal-radical ?

Les différentes caractéristiques des cyclisations en lactone ont été exposées dans le point I.1.2.1.2. Pour rappel, celles-ci sont notamment : la formation prédominante de cycles à cinq chaînons par rapport aux cycles à six, la haute induction asymétrique 1,2.⁴

Chapitre 1 : Bibliographie – Les réactions de cyclisation radicalaire par transfert d'atome

Ces caractéristiques se retrouvent aussi dans les cyclisations induites par des hydrures d'étain, qui ont lieu *via* des mécanismes impliquant des radicaux libres. Dans le cas des cyclisations catalysées par des complexes métalliques, le mécanisme radicalaire en chaîne a été écarté car la réaction n'est pas inhibée par l'ajout de pièges à radicaux tels que l'hydroquinone. Cependant, les résultats stéréochimiques similaires à ceux obtenus en chimie des radicaux libres, plus l'influence nulle du catalyseur sur la stéréochimie poussent les auteurs à conclure que l'état de transition de la formation de la liaison carbone-carbone n'implique aucune participation d'une espèce métallique.⁴

Au départ, l'abstraction de l'atome de chlore du trichloroacétate génère l'espèce radicalaire dichloroacétate. Il n'y a pas d'interaction forte entre l'espèce radicalaire et l'espèce métallique. Le radical s'additionne ensuite sur la double liaison pour former une nouvelle liaison carbone-carbone *via* un état de transition à cinq chaînons similaire à une cyclisation de radicaux libres. La nouvelle entité radicalaire ainsi formée abstrait un atome de chlore à l'espèce métallique. Bien que l'interaction entre ce dernier radical et le métal joue un rôle important pour éviter la réaction radicalaire en chaîne, elle est suffisamment faible pour permettre la racémisation.⁴

En d'autres termes, l'interaction **A** (Figure 16) semble écartée, ou considérée comme faible, alors que l'interaction de type **B** semble avoir lieu.

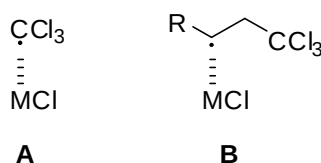


Figure 16

Cependant, lors de leurs travaux, Mori et Tsuji ont remarqué que le produit de la réaction intermoléculaire semble dépendre du catalyseur utilisé.¹¹ En effet, la réaction d'addition intermoléculaire peut déboucher soit sur la formation de l' α,α,γ -trichloroester, soit sur la formation de la γ -lactone (Figure 17).

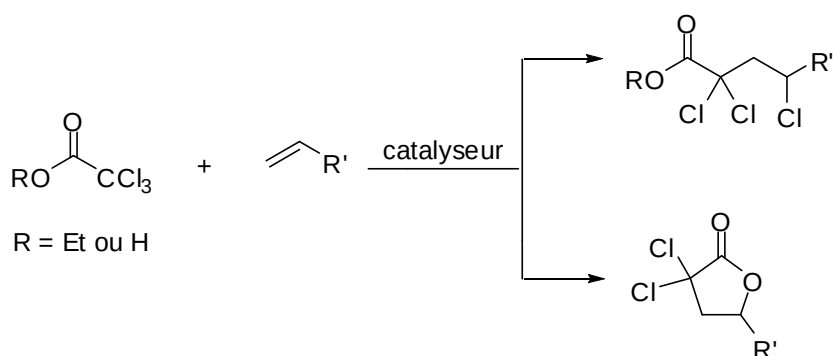


Figure 17

Le trichloroester est formé lorsque $\text{R} = \text{Et}$, et lorsque Cu^+ , Ru^{++} ou $\text{Co}(\text{CO})_8$ sont utilisés comme catalyseurs. Par contre, lorsque le substrat est l'acide carboxylique et que le catalyseur est $[\text{CpMo}(\text{CO})_3]_2$ ou $[\text{CpFe}(\text{CO})_2]_2$, le produit obtenu est la lactone.

Des observations similaires ont été faites par Weinreb dans ses travaux concernant la cyclisation de dichloroesters en cyclopentanes et cyclohexanes.⁹

Les auteurs présentent cette différence de comportement par une différence de degré d'interaction entre le radical et le complexe métallique (interaction **B**).

1.1.2.3. La formation de lactames

La même année, le groupe de Tseng et le groupe de Itoh ont tous deux décrit des systèmes catalytiques différents, capables de cycliser différentes α -halogénoacétamides d'allyle.^{5, 12}

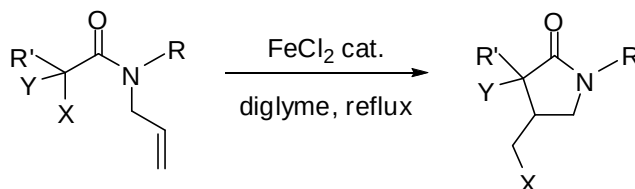
Le système de Tseng sera tout d'abord exposé, puis la suite sera consacrée au système de Itoh.

1.1.2.3.1. Le système catalytique de Tseng

Différents substrats ont été cyclisés avec succès avec le système proposé par Tseng.¹² Parmi ceux-ci, on compte des dichloro- et monochloroacétamides, qui sont moins activées que leurs dérivés trichlorés.

Plusieurs catalyseurs peuvent être utilisés : FeCl_2 , FeBr_2 , Fe^0 (poudre) et CuCl . Les réactions sont faites dans le diglyme à reflux (162°C), et d'une manière générale, les rendements obtenus sont bons (voir Tableau 2).

Chapitre 1 : Bibliographie – Les réactions de cyclisation radicalaire par transfert d'atome



Entrée	R	R'	X	Y	Rdt (%)
1	Allyl	H	Cl	Cl	60
2	Ph	H	Cl	Cl	67
3	3-CF ₃ C ₆ H ₄	H	Cl	Cl	83
4	Ph	Cl	Cl	Cl	60
5	Allyl	H	Br	Br	63
6	Allyl	H	Cl	H	30

Tableau 2

Des dichloroacétamides d'allyles portant différents groupements sur l'azote ont été testées, et on peut remarquer que la présence d'un groupement aromatique électrocapteur a une influence positive sur le rendement (entrées 1, 2 et 3).

Il est aussi à noter que passer de composés trichloro- à dichloro- ou à dibromoacétamides n'influence pas le rendement de manière significative (entrées 2 et 4, ainsi que entrées 1 et 5). Par contre, le substrat monochloré, moins activé, donne quant à lui un rendement de 30 %, alors que les autres substrats donnent en général des rendements de 60 % et plus.

Les auteurs précisent que seuls des cycles à cinq chaînons ont été isolés, et que lorsque la réaction est appliquée sur une dichloroacétamide

d'homoallyle, le δ -lactame est obtenu avec un faible rendement, et après un temps prolongé à reflux du diglyme (Figure 18).

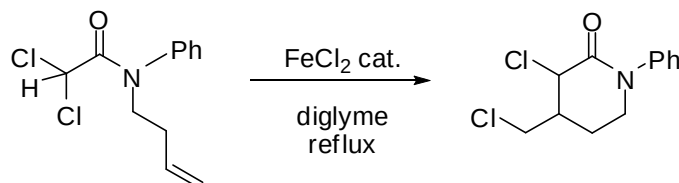
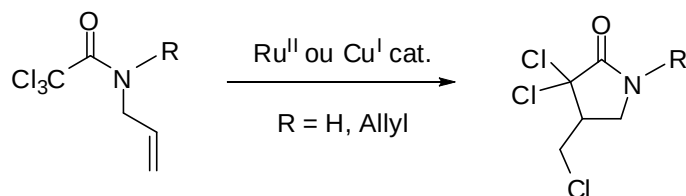


Figure 18

D'autre part, les auteurs précisent qu'ils ont testé des acétamides *N*-monosubstituées, et qu'ils n'ont jamais pu obtenir des produits de cyclisation avec ces substrats. Compte tenu des limitations concernant le catalyseur et le solvant du système pour les cyclisations des trichloroacétates décrit dans le point I.1.2.1.1 Le choix du catalyseur et du solvant, page 4, ces observations ne sont pas étonnantes. Ce système n'a pas été développé par la suite, la majorité des études menées par la suite reposant sur le système de Itoh, présenté ci-dessous.

I.1.2.3.2. Le système catalytique de Itoh

Le système de Itoh repose sur l'utilisation d'un complexe de ruthénium, le RuCl₂(PPh₃)₃ comme catalyseur.⁵ Le système catalytique mis au point pour les trichloroacétates fonctionne aussi pour les trichloroacétamides, mais donne des rendements plus faibles que le système à base de ruthénium (voir Tableau 3).



Entrée	R	Procédure	T (°C)	Temps (h)	Rdt (%)
1	H	Ru	140	2	68
2	H	Ru	110	24	52
3	H	Cu	140	20	57
4	Allyl	Ru	140	1	84
5	Allyl	Ru	110	1	88
6	Allyl	Cu	140	1	87

Ru = 5 mol% RuCl₂(PPh₃)₃ dans le benzène

Cu = 30 mol% CuCl dans l'acétonitrile

Tableau 3

Comme cité précédemment, le système catalytique au cuivre apparaît moins performant que celui au ruthénium. En effet, le taux catalytique en cuivre est plus élevé, on passe de 30 mol% de CuCl à 5 mol% de RuCl₂(PPh₃)₃, et la réaction est nettement plus rapide (entrées 1 et 3). Par contre, dès que la température est légèrement diminuée (de 140 à 110°C), la réaction devient plus lente, on passe de 2 à 24 h (entrée 1 et 2) dans le cas des substrats *N*-monosubstitués.

Dans le cas où l'azote porte deux substituants, on peut voir que quel que soit le système utilisé, la réaction est nettement plus rapide (entrées 4, 5 et 6), et les rendements sont meilleurs. Il est à noter que cette fois-ci, une diminution

de la température à 110°C n'a aucun effet, que ce soit sur le temps de réaction ou sur le rendement, qui reste toujours supérieur à 80 %.

Les auteurs ont réalisé des tests à plus basse température (80°C) pour ces substrats *N*-disubstitués, mais dans ce cas, il est nécessaire de prolonger le temps de réaction à 20 heures pour obtenir de bons rendements.

Des substrats différemment substitués par des groupements méthyles ont été cyclisés avec le système au ruthénium (Figure 19).

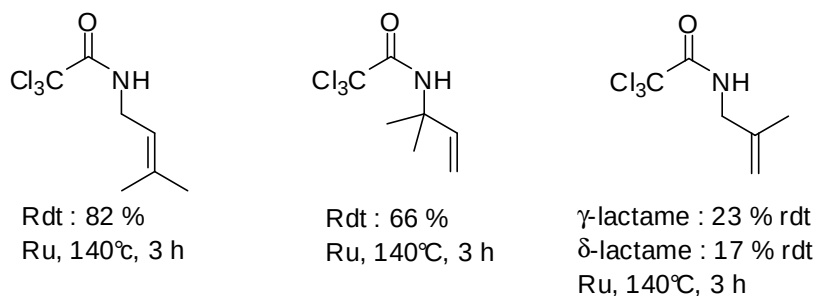


Figure 19

On peut noter que les rendements obtenus sont bons pour les deux premiers substrats présentés, tandis que pour le substrat portant une double liaison 1,1-disubstituée, un mélange des γ - et δ -lactames est obtenu, avec des rendements faibles.⁵ Il est à noter cependant que dans une publication plus tardive, les mêmes auteurs présentent un résultat différent pour ce même substrat,¹³ annonçant la formation du γ -lactame comme seul produit cyclisé avec 43 % de rendement. La principale réaction secondaire consiste alors en l'addition intermoléculaire qui débouche sur la formation d'oligomères.

Ce système catalytique a été appliqué avec succès sur des substrats cycliques, permettant la préparation de lactames bicycliques (Figure 20).⁶

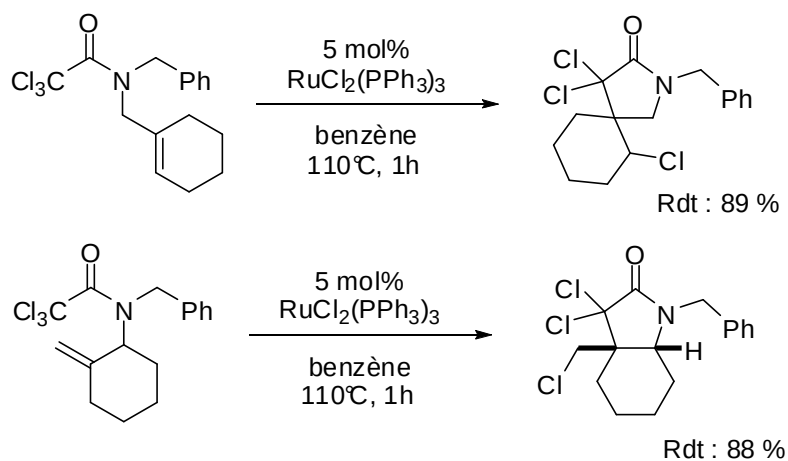


Figure 20

Lors de la cyclisation de ces substrats, un centre quaternaire est formé, et les lactames bicycliques sont obtenus avec de très bons rendements. Dans le 2^{ème} exemple présenté dans la Figure 20, bien que le substrat porte une double liaison 1,1-disubstituée, seul le produit résultant de la cyclisation 5-*exo-trig* est obtenu. Ce lactame est obtenu avec un rendement de 88 %, ce qui contraste avec les résultats obtenus pour le substrat acyclique présenté à la Figure 19.

D'autres substrats ont été testés avec ce système, et les résultats obtenus sont assez variables (voir Tableau 4).

Entrée	R	R'	Procédure	T (°C)	Temps (h)	Rdt (%)
1	H	CH ₂ Ph	Ru	110	1	90
2	Ph	Me	Ru	140	3	20
3	Ph	Me	Cu	120	3	45

Ru = 5 mol% RuCl₂(PPh₃)₃ dans le benzène

Cu = 100 mol% CuCl dans l'acétonitrile

Tableau 4

Un très bon rendement est obtenu pour la cyclisation du substrat portant une oléfine 1,2-disubstituée en présence du complexe de ruthénium (entrée 1). Par contre, dans le cas du second substrat, le rendement chute à 20 % à 140°C (entrée 2). Pour obtenir un rendement de 45 %, il est nécessaire de travailler avec une quantité stœchiométrique de chlorure de cuivre (I) (entrée 3). Il est probable que les problèmes de cyclisation soient dus à l'encombrement stérique lié à la présence du phényle sur la double liaison.

Il est intéressant de noter que les produits sont obtenus sous la forme d'un seul diastéréoisomère sur les quatre possibles. La jonction de cycle est *cis*, mais la position du chlore n'a pas été déterminée.

Ces systèmes utilisant le ruthénium ou le cuivre seront encore souvent utilisés par la suite. Plus particulièrement, le cuivre, qui combiné avec un ligand azoté permet d'obtenir des activités significativement supérieures à celles des premiers systèmes. Très rapidement, la combinaison

CuCl/bipyridine (1 : 1) a été découverte comme nettement plus active que le chlorure de cuivre(I) seul. Des résultats provenant de ce système seront présentés dans le point suivant, qui traite de l'influence du substrat sur la réaction, plus particulièrement sur l'influence du groupement porté par l'atome d'azote.

L'utilisation d'autres ligands azotés a bien entendu été explorée, et la mise au point de nouveaux systèmes catalytiques sera développée plus loin.

I.1.2.3.3. Influence de la nature du groupement porté par l'atome d'azote

La nature du groupement porté par l'azote du trichloroacétamide a une influence non négligeable sur deux paramètres de la réaction. Le premier est la vitesse de réaction (et le rendement), qui est augmentée avec le caractère capteur du groupement,^{7, 14} et le second paramètre est la stéréosélectivité,¹⁵ qui sera développée plus loin.

L'influence du groupement sur l'azote sur la réactivité⁷ est illustré dans le Tableau 5.

Reaction scheme: ClCC(=O)NCC=C + 30 mol% CuCl -> [MeCN] ClC1(Cl)C(CCCl)CN1R

Entrée	R	T (°C)	Temps (h)	Rdt (%)
1	Allyl	80	20	81
2	CH ₂ Ph	80	18	68
3	Ts	t.a.	24	97
4	Cbz	80	4	80

Tableau 5

Dans cette série, on peut remarquer que les substrats portant un groupement allyle (entrée 1) ou benzyle (entrée 2) sont moins réactifs que ceux portant un groupement électrocapteur tel que le tosyle (entrée 3) ou benzyloxycarbonyle (entrée 4). En effet, il faut environ 20 heures pour obtenir de bons rendements avec les deux premiers substrats, alors que 4 heures suffisent pour le dernier. De plus, dans le cas de l'acétamide tosylée, il est même possible de faire la réaction à température ambiante, ce qui contraste fortement avec les conditions utilisées précédemment, où il était souvent nécessaire de chauffer au-delà de 100°C.

Grâce à l'utilisation du complexe CuCl/bipyridine, il est possible de faire cette réaction à température ambiante avec tous les substrats montrés dans le Tableau 5. Les rendements sont compris entre 78 et 98 %, avec des temps de réaction de 2 heures maximum. Dans le cas du groupement tosylate, il a même été possible de faire la réaction à -78°C avec 5 mol% de catalyseur,

mais dans ce cas, il faut un temps prolongé (141 h) pour obtenir 98 % de rendement.

Ces résultats illustrent bien le changement de réactivité lié au comportement électronique du groupement porté par l'azote, ainsi que l'influence importante de la présence de bipyridine dans le milieu.

Les amides *N*-disubstituées existent sous la forme de deux rotamères, lesquels sont interchangeables *via* un équilibre de rotation (Figure 21).

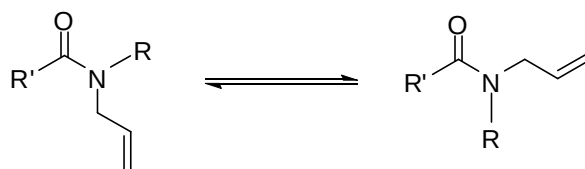


Figure 21

Cette rotation est ralentie du fait de la conjugaison entre la paire libre de l'azote et le carbonyle (Figure 22), et la vitesse de rotation est donc influencée par la disponibilité plus ou moins grande de la paire libre de l'azote.

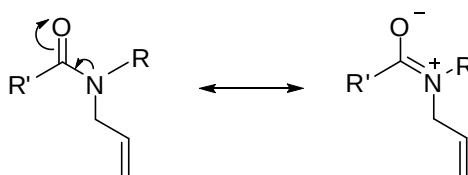


Figure 22

La nature électrocaptrice ou donneuse du groupement présent sur l'azote aura donc forcément un impact très important sur la rotation de l'amide, en augmentant la population d'une forme de résonance ou de l'autre.

L'importance de ce facteur sur la vitesse de rotation de l'amide est illustrée par des études RMN à température variable.¹⁴

Cet effet est très perceptible en RMN. En effet, l'allure du spectre est très influencée par la vitesse d'échange entre les deux rotamères. Deux composés ont été analysés à différentes températures, l'un portant un groupement donneur, un benzyle, et le second un groupement attracteur, un tosylé (Figure 23).

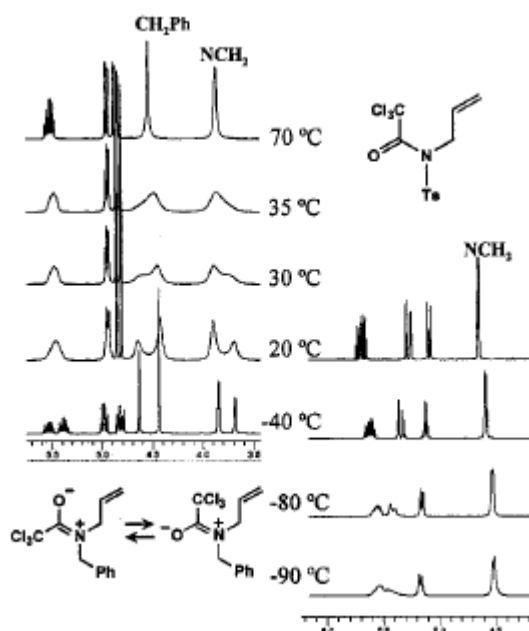


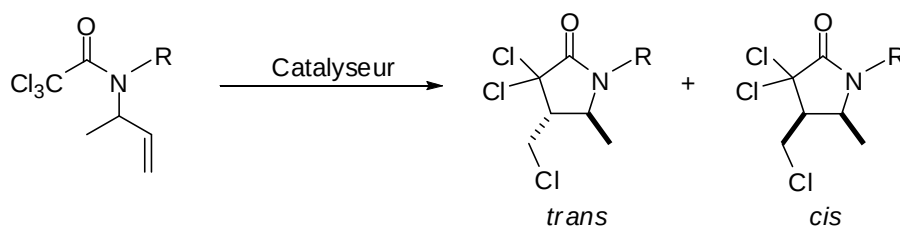
Figure 23

On peut voir qu'à température ambiante, la vitesse d'échange entre les deux rotamères est faible pour l'acétamide benzylée, les deux rotamères sont visibles sous la forme de raies élargies sur le spectre pris à 20°C. A -40°C, les multiplicités des deux rotamères sont bien visibles, et il faut augmenter la température à 70°C pour obtenir les signaux moyennés des rotamères.

Chapitre 1 : Bibliographie – Les réactions de cyclisation radicalaire par transfert d'atome

Le cas de l'acétamide tosylée contraste fortement avec le cas précédent. A 20°C, les signaux moyennés des deux rotamères sont déjà observés. De plus, même à -90°C, il n'est pas possible de voir les signaux individuels résolus. La différence des vitesses d'échange entre les rotamères est donc très importante selon le type de groupement sur l'atome d'azote, ce qui explique les différences de réactivité observées (Tableau 5, entrées 2 et 3).

Le type de groupement présent sur l'azote a aussi une influence sur la stéréosélectivité, comme illustré ci-dessous (Tableau 6).⁷



Entrée	R	Procédure	T (°C)	Temps (h)	Rdt (%)	<i>trans</i> : <i>cis</i>
1	H	Ru	140	2	64	84 : 16
2	CH ₂ Ph	Cu	-15	43	93	95 : 5
3	Me	Cu	-15	1	98	90 : 10
4	Ts	Cu ^a	-15	24	90	15 : 85
5	Cbz	Cu	-15	25	76	20 : 80
6	Boc	Cu	-15	23	80	14 : 86

Ru = 30 mol% RuCl₂(PPh₃)₃ dans le benzène

Cu = 30 mol% CuCl/bipy dans le dichlorométhane ; ^a 5 mol%

Tableau 6

L'acétamide *N*-monosubstituée donne l'isomère *trans* de manière prédominante,¹³ dans un rapport de 84 : 16 (entrée 1). La même tendance est observée avec les acétamides portant des groupements donneurs, comme le benzyle (entrée 2) et le méthyle (entrée 3). Par contre, une inversion de la sélectivité peut être obtenue avec les groupements électrocapteurs, avec lesquels des sélectivités jusqu'à 14 : 86 en faveur de l'isomère *cis* ont pu être obtenues (entrée 6). La sélectivité en faveur du *cis* peut être légèrement augmentée en travaillant à plus basse température. Ainsi, pour l'acétamide tosylée, un rapport *trans* : *cis* de 10 : 90 peut être atteint à -78°C, alors qu'à température ambiante il est de 22 : 78. Les auteurs n'ont par contre avancé aucune hypothèse pour expliquer cette inversion de stéréosélectivité observée lorsque la nature du groupement sur l'azote est changée.

I.1.2.3.4. Application aux doubles cyclisations

L'utilisation de substrats portant un groupement linalyle ou géranyle a permis d'obtenir des lactames bicycliques.¹³

La cyclisation du trichloroacétamide de linalyle conduit à la formation des bicycles **A** et **B** avec un rendement de 42 et 23 % respectivement. Le produit de monocyclisation **C** a lui aussi été observé, mais dans de faibles quantités (Figure 24).

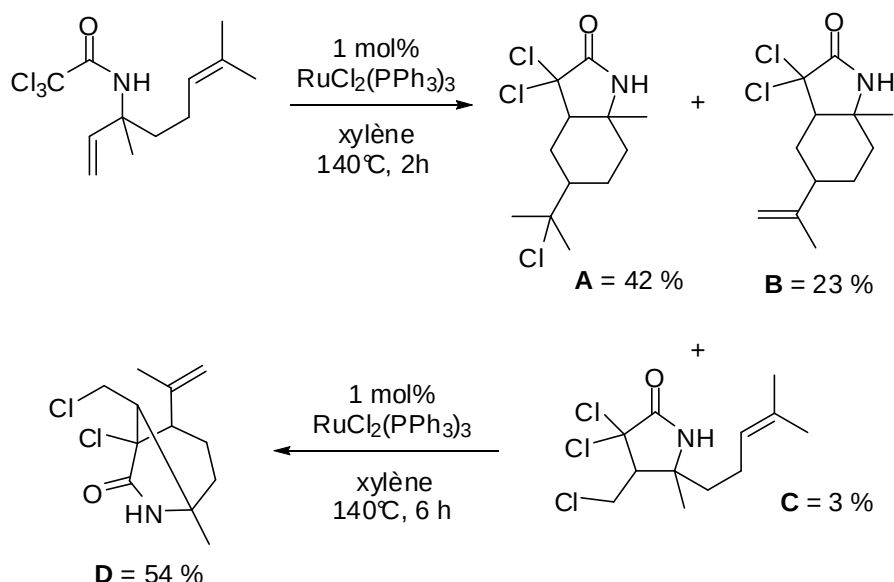


Figure 24

Comme on peut le voir dans la Figure 24, deux réactions de terminaison ont lieu pour le radical tertiaire résultant de la cyclisation, l'une étant l'oxydation du radical en chlorure (**A**), et l'autre étant l'abstraction d'un proton, résultant en la formation d'un double liaison (**B**).

De plus, le composé cyclisé **C** a pu être isolé. Les auteurs ont alors voulu savoir si ce lactame **C** était un intermédiaire pouvant mener à **A** et/ou **B**. Le composé **C** a alors été engagé dans les conditions de la réaction, et aucun des deux bicycles **A** et **B** n'ont pu être obtenus. Cependant, la formation d'un autre composé bicyclique, dont la structure a été assignée au composé **D**, est observée avec un rendement de 54 %.

Il semble que la réaction ne passe pas par la formation de **C** comme intermédiaire, mais passe plutôt par un mécanisme de type cyclisation tandem de radicaux libres. Par contre, ce produit **D** serait formé par

l'abstraction d'un second atome de chlore en α du carbonyle et par l'attaque du radical ainsi formé sur la double liaison via une cyclisation 6-*exo-trig*.

L'utilisation de trichloroacétamide de géranyle en présence de $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ à 135°C permet d'obtenir le bicyclic **E** avec un rendement de 64 % en 3 heures (Figure 25).¹³

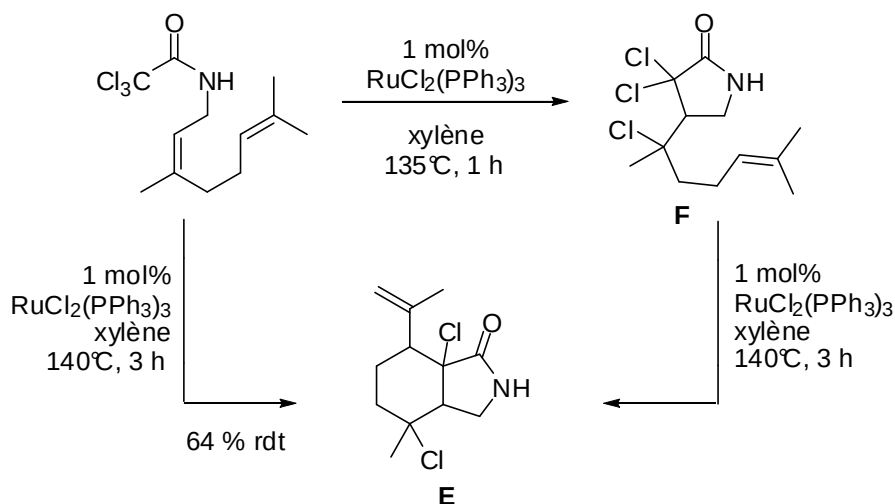


Figure 25

Contrairement à l'exemple précédent (Figure 24), cette cyclisation est interprétée comme deux réactions indépendantes. La première réaction est la monocyclisation pour former le produit **F** sous forme de mélange 1 : 1 de deux diastéréoisomères. La seconde réaction permet de passer de **F** à **E** via l'abstraction d'un second atome de chlore en α de l'amide et la cyclisation 6-*exo-trig*. Le produit de monocyclisation peut être isolé en laissant la réaction pendant 1 heure à 135°C. Chaque diastéréoisomère du produit **F**

donne un diastéréoisomère du bicycle **E** avec 76 et 65 % de rendement lorsqu'on le chauffe en présence de complexe de ruthénium.

Comme cité précédemment, une autre différence entre ces deux exemples est l'endroit où se forment les nouvelles liaisons. Dans le premier cas, le second lien carbone-carbone est formé entre le radical créé par la première cyclisation et l'oléfine (Figure 26).

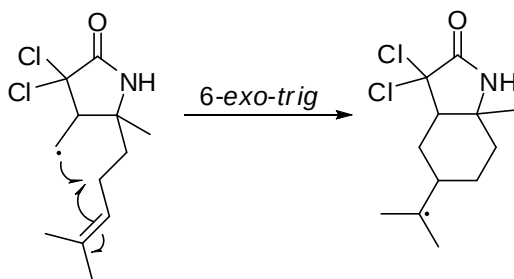


Figure 26

Par contre, dans l'exemple du trichloroacétamide de géranyle, le radical créé par la première cyclisation réagit avec le complexe de ruthénium pour donner le chlorure **F** et régénérer le complexe de ruthénium(II) (Figure 27). L'abstraction d'un chlore en α de l'amide qui va générer le radical qui s'additionne sur l'oléfine restante *via* une réaction 6-*exo-trig*. Le radical résultant fournit ensuite le bicycle **E**.

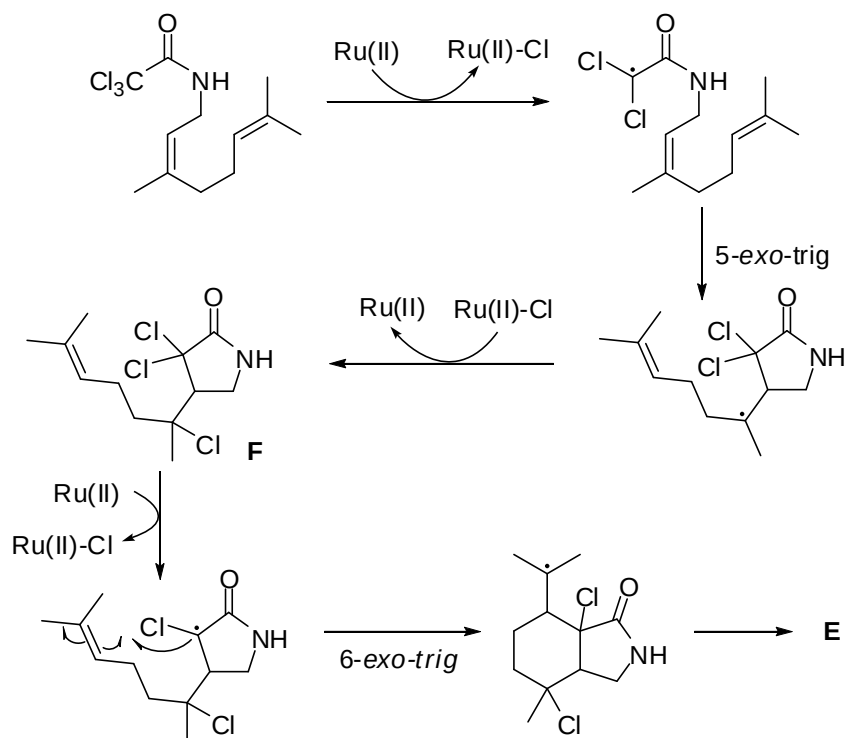


Figure 27

1.1.2.4. Amélioration des catalyseurs : vers l'utilisation de substrats moins activés

Nous avons évoqué précédemment que la combinaison CuCl /bipyridine permettait de catalyser la réaction d'ATRC de manière très efficace par rapport au chlorure de cuivre(I) seul (I.1.2.3.3), nous allons voir que cet effet de ligand est assez général. L'utilisation de systèmes catalytiques plus performants permet de travailler avec des substrats moins activés, tels que des amides monohalogénées, tout en obtenant de bons rendements.¹⁶ Ces ligands peuvent agir en augmentant la solubilité du chlorure de cuivre(I)

dans le milieu, ainsi qu'en modifiant le potentiel rédox du système catalytique.

I.1.2.4.1. Utilisation des complexes CuCl / bipyridine et CuCl / *N*-alkyl-2-pyridylméthanimines

L'utilisation d'un mélange 1: 1 de CuCl/bipyridine dans le dichlorométhane catalyse la cyclisation plus rapidement que le chlorure de cuivre(I) dans l'acétonitrile. D'autres solvants, tels que le 1,2-dichloroéthane et le tétrahydrofurane, incompatibles avec le système au chlorure de cuivre(I) seul, peuvent désormais être utilisés. Ce système catalytique plus actif permet la cyclisation de différents substrats à température ambiante et parfois même à des températures négatives. La Figure 28 illustre l'importance de l'effet de l'ajout de bipyridine dans le milieu.¹⁶

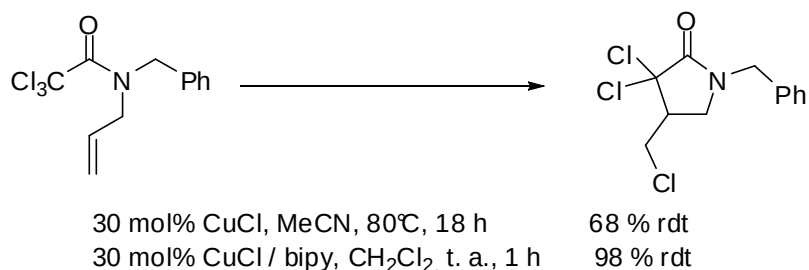


Figure 28

On peut rapidement voir que le système CuCl/bipy donne de meilleurs rendements à plus basse température et sur un temps nettement plus court que le chlorure de cuivre seul.

L'influence de la bipyridine sur la réactivité du cuivre provient de l'augmentation de la solubilité de l'halogénure de cuivre *via* le complexe $[\text{Cu(I)(bipy)}_2]\text{X}$. De plus, le ligand bipyridine est capable d'accepter une partie de la densité électronique du cuivre(I) *via* l'orbitale π^* de son système conjugué, ce qui stabilise l'étage d'oxydation +1 du cuivre.¹⁶ L'influence de tels effets électroniques a déjà été relativement bien étudiée en polymérisation par transfert d'atome (ATRP) ; ce point sera détaillé plus loin.

Dans le but d'étudier l'influence des paramètres électroniques et stériques, un autre type de ligand, de la famille des *N*-alkyl-2-pyridylméthanimines a été utilisé. Celui-ci a une structure relativement proche de la bipyridine, mais sa synthèse facile permet d'introduire des variations de structure (Figure 29).

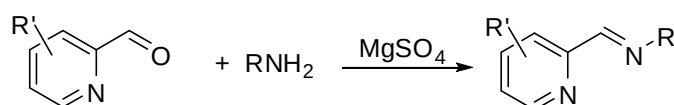


Figure 29

La solubilité de ces complexes dépend de la longueur de la chaîne alkyle R. Lorsque R = *n*-Pr (et R' = H), le complexe est soluble dans l'eau à température ambiante, et est insoluble dans le toluène. Il est nécessaire de chauffer à 110°C pour le solubiliser dans le toluène.

Le complexe avec R = *n*-pentyl et R' = H est capable de catalyser la réaction de cyclisation de substrats monohalogénés à température ambiante et donne des rendements quantitatifs (Figure 30).

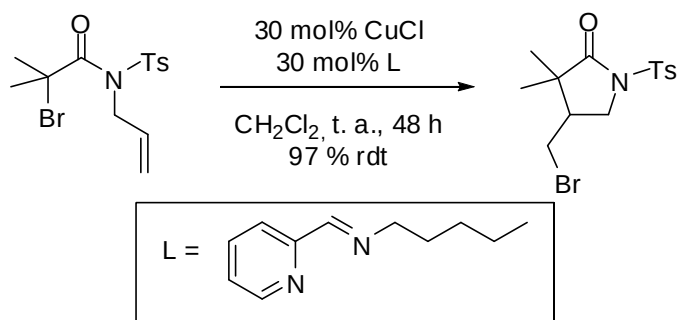
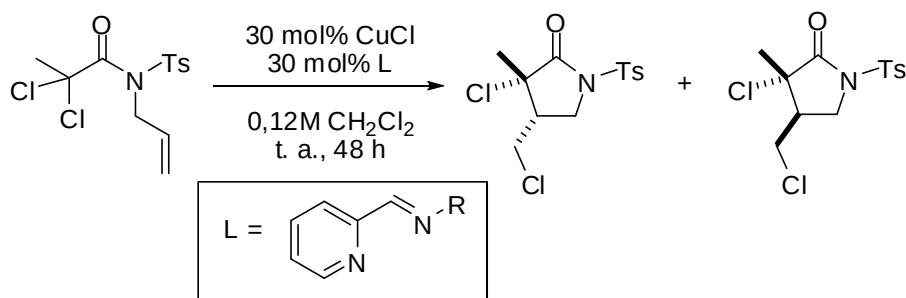


Figure 30

Le substituant alkyle a une influence importante sur la vitesse et la diastéréosélectivité de la réaction, comme illustré ci-dessous (Tableau 7).¹⁷



Entrée	Ligand (R)	Vitesse relative	<i>cis</i> : <i>trans</i>
1	<i>n</i> -Bu	45	18 : 82
2	<i>i</i> -Bu	28	28 : 72
3	<i>s</i> -Bu	3	32 : 68
4	<i>t</i> -Bu	1	51 : 49

Tableau 7

Plus le substituant alkyle est encombré, plus l'activité catalytique diminue, ainsi que la diastéréosélectivité. On peut notamment voir la perte totale de diastéréosélectivité lorsque $R = t\text{-Bu}$.

L'effet des substituants sur le noyau pyridine a aussi été évalué, avec une série de ligands substitués en position 5 ou 6 (Figure 31).¹⁸

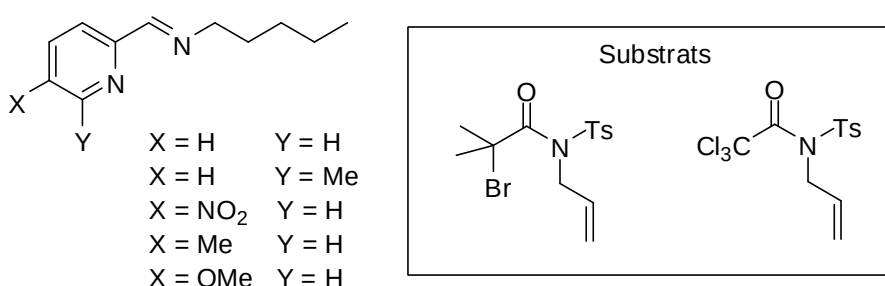


Figure 31

Deux substrats ont été utilisés pour évaluer la réactivité des différents complexes. La réaction a tout d'abord été réalisée avec la trichloroacétamide monobromée, avec 30 mol% de CuBr et 30 mol% de ligand dans le dichlorométhane à température ambiante pendant 2 heures. Les effets de substitution de la position 5 sont illustrés dans le Tableau 8 ci-dessous.

Entrée	X	Y	Substrat : produit
1	H	H	41 : 59
2	NO ₂	H	> 98 : 2
3	OMe	H	73 : 27
4	Me	H	34 : 66

Tableau 8

La substitution de la position 5 par des groupements mésomères capteurs ou donneurs débouche sur une perte de réactivité. En effet, aucune trace du produit de cyclisation n'est détectée après 2 heures de réaction lorsque $X = \text{NO}_2$ (entrée 2), et une moins bonne conversion est obtenue avec $X = \text{OMe}$ par rapport au ligand non substitué (entrée 3 et entrée 1). Un léger effet bénéfique est cependant observé lorsqu'un groupement méthyle est placé en position 5 du noyau pyridine (entrée 4). Par contre, dans les mêmes conditions, aucune réaction n'est observée si la position 6 du noyau pyridine est substituée. Le ligand portant un groupement méthyle en position 6 a été testé sur la trichloroacétamide, qui est plus réactive que le substrat monobromé. Dans ce cas, une conversion partielle (environ 65 %) est obtenue sur 100 minutes, alors qu'avec le ligand non substitué, une conversion totale est obtenue en moins de 5 minutes. Cette perte de réactivité liée à la substitution de la position 6 est probablement due à un effet stérique, celui-ci se retrouvant aussi dans la substitution du groupement alkyle présenté plus haut (Tableau 7).

D'autre part, le rapport optimum ligand sur halogénure de cuivre a été déterminé à 2 : 1,^{16, 19} ce qui laisse à penser que l'utilisation de ligands multidentates pourrait être bénéfique au système.

I.1.2.4.2. Utilisation de ligands multidentates

Partant de l'hypothèse que l'espèce catalytique active était probablement un complexe tétraédrique $[\text{CuL}_2]\text{Cl}$ pour $L =$ ligand azoté bidenté, les auteurs ont testé une série de ligands azotés de structures variées (Figure 32). Parmi ceux-ci, on trouve bien entendu des ligands tétradentates, mais aussi des ligands bi- et tridentates.¹⁹

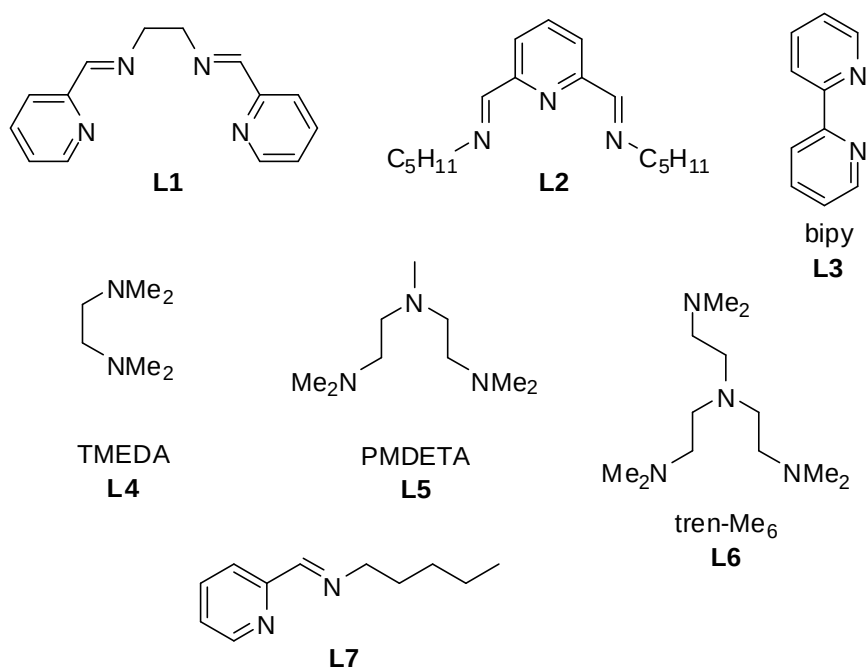
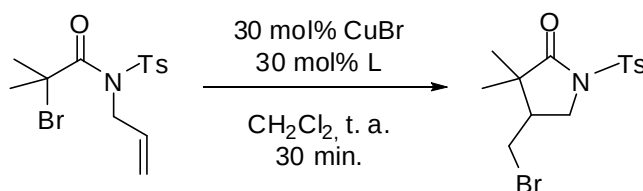


Figure 32

Ces ligands ont été testés sur une acétamide monobromée en présence de bromure de cuivre(I) dans le dichlorométhane à température ambiante. La réaction est arrêtée après 30 minutes. Les résultats sont présentés dans le Tableau 9.



Entrée	Ligand	Conversion (%)
1	L1	< 2
2	L2	20
3	L3	75
4	L4	5
5	L4 (60 mol%)	37
6	L5	100
7	L6	100
8	L7	11

Tableau 9

Certains complexes sont particulièrement actifs par rapport aux autres, spécialement ceux dérivant des tri- et tétraamines **L5** et **L6**, ainsi que la bipyridine **L3**, qui donnent respectivement un rendement quantitatif et de 75 % (entrées 3, 5 et 6). Par contre, l'utilisation du ligand tétradentate **L1** ne permet pas d'obtenir le produit de cyclisation. De manière similaire, le ligand tridentate **L2** donne lui aussi une très mauvaise conversion. Dans le cas du ligand TMEDA (**L4**), on peut remarquer qu'avec un rapport CuBr : L de 1 : 1, la conversion est très faible (entrée 4) mais que celle-ci est significativement augmentée lorsqu'on passe à un rapport CuBr : L de 1 : 2 (entrée 5).

Des tests avec 10 mol% de catalyseur ont été réalisés avec les ligands **L5** et **L6**, ce qui permet de voir la différence d'efficacité entre ces deux amines multidentates. Dans ce cas, le PMDETA (**L5**) donne un complexe moins performant que le complexe [Cu**L6**]Br, ceux-ci donnant des conversions inférieures à 2 % et égales à 20 % respectivement après une demi-heure. Il est possible de diminuer le taux catalytique, mais les auteurs ont préféré rester à un taux de 30 mol% afin de garder des temps de réactions courts.

I.1.2.4.3. Effet de ligand sur l'activité du catalyseur

Bien que le ligand utilisé ait une grande influence en ATRC, la rationalisation de ces effets ainsi que la structure des complexes impliqués y reste très peu abordée. Par contre, ces aspects ont été bien étudiés en polymérisation radicalaire par transfert d'atome (ATRP).

L'ATRP est une polymérisation contrôlée, basée sur un équilibre dynamique entre des espèces actives et des espèces dormantes. Cet équilibre, catalysé par un complexe métallique, est illustré ci-dessous (Figure 33).

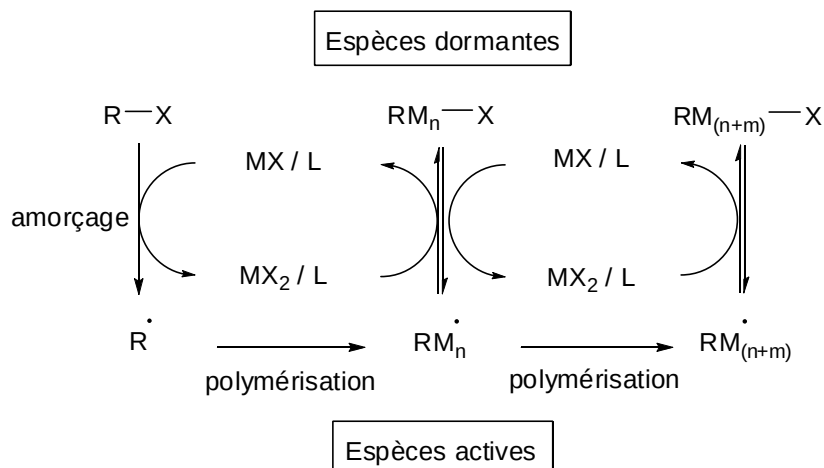


Figure 33

La réaction débute par l'abstraction d'un atome d'halogène à l'amorceur (R-X) par le complexe de cuivre(I). Cette étape permet de générer des radicaux $R\cdot$ qui peuvent alors initier la polymérisation. L'abstraction de l'atome d'halogène implique l'oxydation du métal, l'amorceur étant, quant à lui, réduit. Les chaînes en croissance passent constamment de l'état d'espèce active à espèce dormante, et l'équilibre est fortement déplacé vers la formation des espèces dormantes, ce qui permet de garder un bon contrôle de la polymérisation. En effet, la formation d'espèces dormantes a pour conséquence de diminuer la concentration des radicaux dans le milieu, et donc de minimiser les réactions de terminaison.^{20, 21}

Différents métaux sont capables de catalyser la réaction, mais le cuivre est de loin le métal le plus couramment utilisé.²¹ Les ligands azotés en combinaison avec le cuivre se sont montrés particulièrement efficaces. L'utilisation d'amines aliphatiques multidentates a notamment permis d'augmenter la vitesse de polymérisation de manière spectaculaire tout en

maintenant un bon contrôle.²¹ Le rôle principal des ligands est de solubiliser le sel métallique dans le milieu organique, ainsi que d'ajuster le potentiel rédox du centre métallique.

Il a été montré que l'activité des catalyseurs varie en fonction du nombre de sites coordinants, les ligands monodentates montrant des performances nettement moindres que leurs équivalents multidentates ($N1 < N2 < N3 < N4$). Il a été montré que le nombre d'atomes de carbone reliant les atomes d'azote ont aussi une influence sur la performance des catalyseurs, les meilleurs ligands étant ceux dont les sites azotés sont séparés par deux atomes de carbone ($C4 < C3 < C2$).²¹

Les propriétés rédox sont capitales pour l'activité catalytique, car elles influencent l'équilibre entre les espèces dormantes et actives. Les complexes tétradentates branchés, tels que tren-Me₆ et TPMA (Figure 34), donnent les complexes les plus réducteurs, qui sont les plus actifs en ATRP.

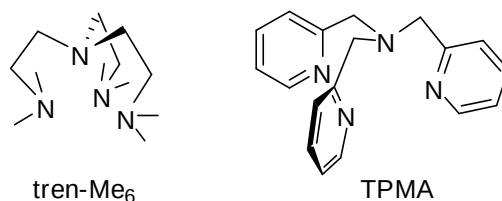


Figure 34

Cependant, le potentiel rédox n'est pas le seul paramètre qui influence l'activité catalytique. En effet, l'affinité du complexe pour les halogénures est aussi un paramètre important. L'abstraction de l'atome d'halogène de l'initiateur par le complexe de cuivre(I) peut se décomposer en plusieurs étapes élémentaires (Figure 35).²¹

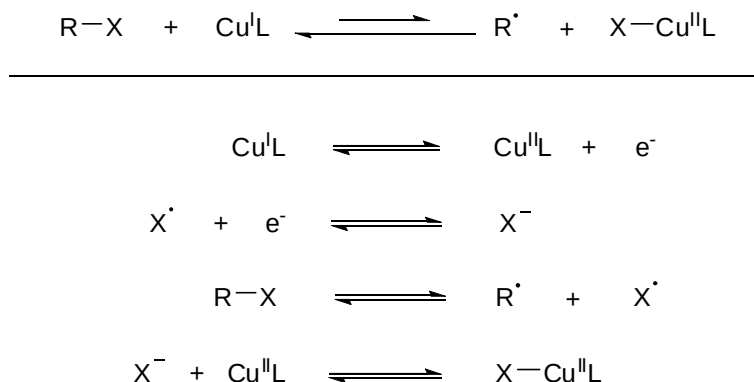


Figure 35

Parmi ces étapes élémentaires, il y a les deux demi réactions rédox, l'oxydation du cuivre(I) en cuivre(II) et la réduction de l'halogène en halogénure. Une autre étape est la rupture homolytique du lien carbone halogène de l'initiateur. La dernière étape est l'association de l'halogénure formé avec le cuivre(II), c'est donc ici qu'intervient le paramètre d'halogénophilicité. Il n'est donc pas nécessairement indispensable d'avoir un métal très réducteur pour avoir de bonnes activités, pour autant que le complexe ait une bonne affinité pour les halogénures.

D'après les différentes études réalisées, il semblerait que les espèces activement impliquées dans le processus d'ATRP soient le mieux représentées par le complexe de cuivre(I) de géométrie tétraédrique $[\text{Cu}(\text{bipy})_2]^+$ et par le complexe de cuivre(II) de la forme d'une bipyramide trigonale $[\text{CuBr}(\text{bipy})_2]^+$, tous deux cationiques. La réaction d'ATRP est représentée ci-dessous, avec la structure des complexes impliqués (Figure 36).

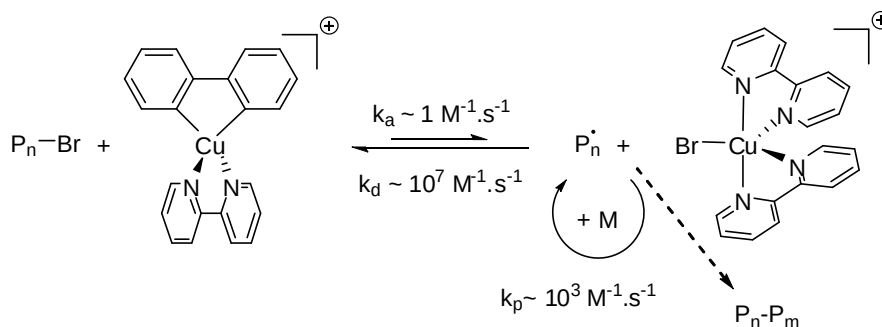


Figure 36

La géométrie des complexes de cuivre dépend non seulement de l'étage d'oxydation, mais aussi du ligand. Ainsi, les complexes de cuivre(I) se présentent en général sous la forme soit d'un tétraèdre, soit d'un plan carré. Ces géométries peuvent être obtenues avec un ligand tétradentate ou avec deux ligands bidentés, qui donnent des complexes cationiques. Les ligands tridentés donnent quant à eux des complexes neutres. La Figure 37 montre des complexes de cuivre(I) avec des ligands bi- tri- et tétradentates, avec les deux géométries différentes, tétraédrique et plan carré.

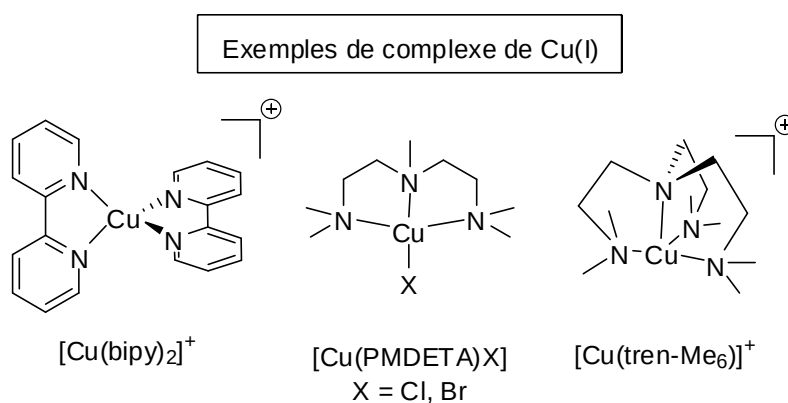


Figure 37

D'autre part, le cuivre(II) donne des complexes cationiques de structure bipyramide trigonale avec des ligands tétradentates ou deux ligands bidentates, tandis qu'avec des ligands tridentés, les complexes ont une forme de pyramide à base carrée, avec un halogénure en position apicale. La Figure 38 montre les complexes de cuivre(II) avec les mêmes ligands que dans la Figure 37. Les deux types de géométries sont donc représentés : bipyramide trigonale et pyramide à base carrée.

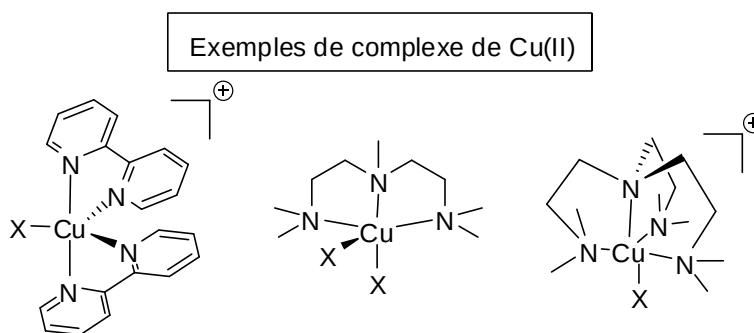


Figure 38

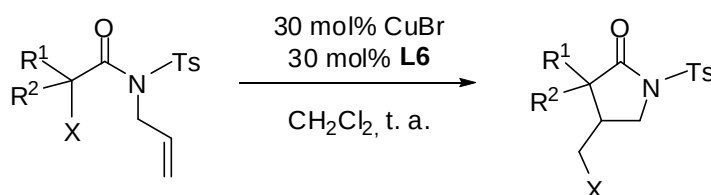
En conclusion, le ligand permet de moduler le potentiel rédox du complexe de cuivre, et donc de moduler son activité catalytique, de l'adapter en fonction des besoins propres à la polymérisation souhaitée.

Dans le point précédent, nous avons vu les résultats obtenus avec différents complexes (Tableau 9). Les meilleurs résultats ont été obtenus avec des ligands amines tridentés et tétradentés, le PMDETA et le tren-Me₆, ainsi qu'avec la bipyridine. D'autre part, les résultats ont été considérablement améliorés pour le TMEDA lorsque le rapport ligand/cuivre est de 2. Le même type d'observations a été fait en ATRP pour les ligands bidentates de type bipyridine. Les meilleurs catalyseurs pour l'ATRC comptent donc

parmi les plus actifs en ATRP. Comme nous le verrons dans le point suivant, l'utilisation de ces complexes permet de catalyser la cyclisation de substrats moins activés, et de catalyser la formation de lactones de taille moyenne avec des rendements tout à fait honorables.

I.1.2.4.4. Vers l'utilisation de substrats moins activés

Grâce à la mise au point de systèmes catalytiques efficaces, utilisant des ligands multidentates, il est possible de cycliser des substrats moins activés ou dont la cyclisation est plus lente (en augmentant la taille du cycle formé). La cyclisation d'acétamides monobromées et même monochlorées a été réalisée avec le ligand tren-Me₆ (**L6**) avec en général de très bons rendements (Tableau 10).²²



Substrat	R ¹	R ²	X	Rdt (%)	cis : trans
1	Me	Me	Br	92	-
2	Me	H	Br	92	12 : 88
3	H	H	Br	18*	-
4	<i>i</i> Pr	H	Br	95	6 : 94
5	Ph	H	Cl	86	6 : 94

* réaction faite à 100°C dans le DCE en tube scellé

Tableau 10

Lorsque le degré de substitution du carbone en α de l'amide diminue, la vitesse de cyclisation diminue aussi. Le substrat qui cyclise le plus vite est le substrat tertiaire **1**, qui donne une conversion complète en quelques heures à température ambiante. Par contre, il est nécessaire de chauffer à 100°C la bromoacétamide primaire **3** pour obtenir du produit cyclisé. De plus, le rendement obtenu est faible, et plusieurs produits secondaires sont obtenus. Des quantités significatives de *N*-allyltosylamide sont notamment obtenues, ce qui indique que le clivage du lien amide est une voie de dégradation qui rend cette méthodologie inapplicable à de hautes températures.

Hormis ce substrat particulier, les autres tests ont donné de très bons résultats, avec des rendements supérieurs à 85 % dans tous les cas.

Quant à la diastéréosélectivité, elle augmente jusqu'à du 6 : 94 en faveur de la formation du composé *trans*.

La cyclisation du substrat **6** ne conduit qu'à la formation du δ -lactame avec un excellent rendement (Figure 39),²² ce qui contraste avec les résultats obtenus dans le cas des trichloroacétates⁴ (Figure 7).

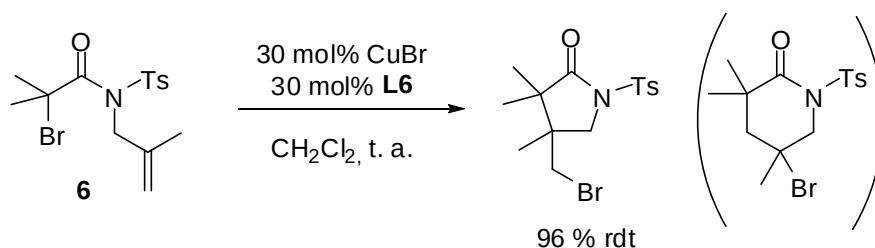


Figure 39

La formation de δ -lactames a pu être réalisée à partir de trichloroacétamides d'homoallyle. D'excellents rendements peuvent être obtenus, mais il est nécessaire de chauffer le mélange réactionnel à 80°C (Figure 40).

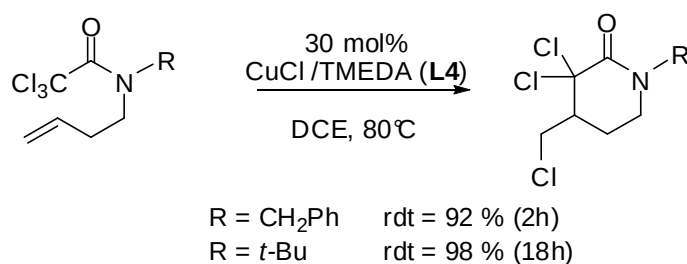


Figure 40

I.1.2.4.5. Application à la formation de lactones de taille moyenne

Le système CuCl/bipy a été appliqué sur des esters insaturés pour la préparation de lactones à 8 et 9 chaînons. La réaction a lieu dans le 1,2-dichloroéthane à reflux pendant 18 heures avec 30 mol% de catalyseur (Figure 41).

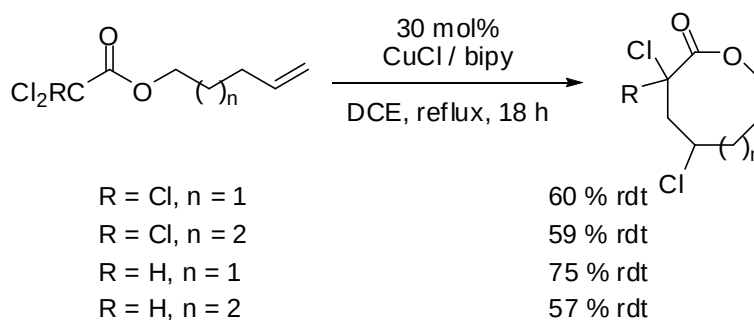


Figure 41

Les rendements s'élèvent à environ 60 %, et seuls les produits de cyclisation *endo-trig* ont été observés. Il semble nécessaire de conserver un taux catalytique de 30 mol% minimum pour obtenir des réactions complètes. Un autre paramètre important est la dilution du milieu, qui doit être suffisante pour éviter la télomérisation. Dans l'exemple montré ci-dessus (Figure 41), la concentration est de 0,1M.

Dans le cas de ces macrocyclisations, la conformation la plus stable de l'ester (*s-trans*) n'empêche pas la cyclisation de se faire (Figure 42).

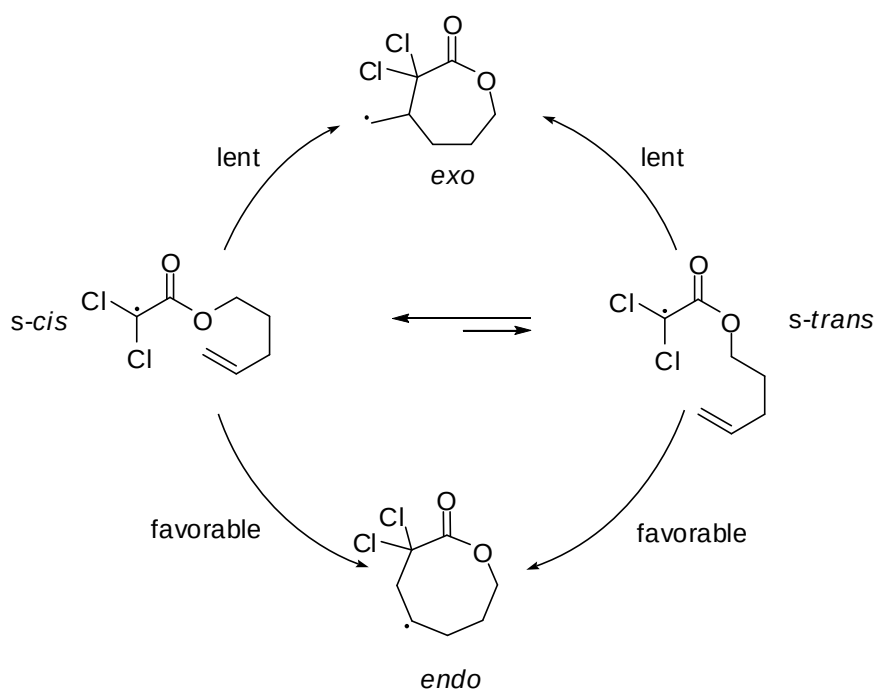


Figure 42

Les conformères *s-cis* et *s-trans* permettent tous les deux la cyclisation, et dans un cas comme dans l'autre, c'est la cyclisation *endo* qui est favorisée.

Bien qu'il soit possible de préparer des lactones à 8 et 9 chaînons avec des bons rendements, il n'est pas possible d'obtenir des cycles plus grands avec ce protocole sans introduire une rigidité dans le précurseur. Ainsi, il n'a pas été possible de cycliser le substrat **7**, mais lorsqu'une double liaison (*Z*) est introduite dans la chaîne (substrat **8**), la lactone à 10 chaînons est obtenue avec un rendement de 37% (Figure 43).

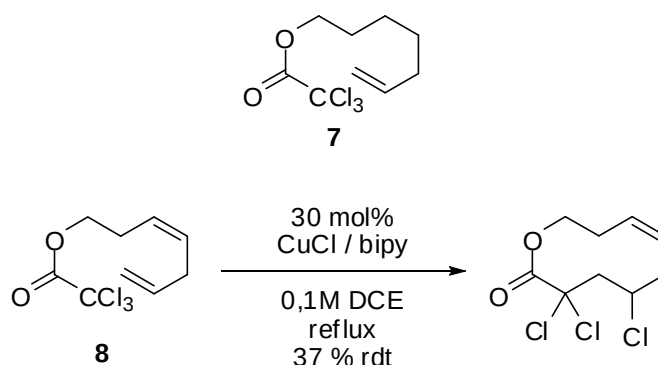


Figure 43

Bien que les lactones de taille moyenne soient en général obtenues avec ce système, il est nécessaire de travailler avec des quantités importantes de catalyseur (30 mol%), ce qui représente un inconvénient notable, mais nous verrons que ce problème pourra être surmonté grâce à l'utilisation de ligands multidentates.

Des ligands azotés multidentates ont donc été testés en combinaison avec le CuCl , et des résultats intéressants ont été obtenus.²³ La structure des ligands testés est présentée ci-dessous (Figure 44). Il est à noter que le ligand **L9** est connu dans la littérature pour donner des activités très importantes en ATRP.

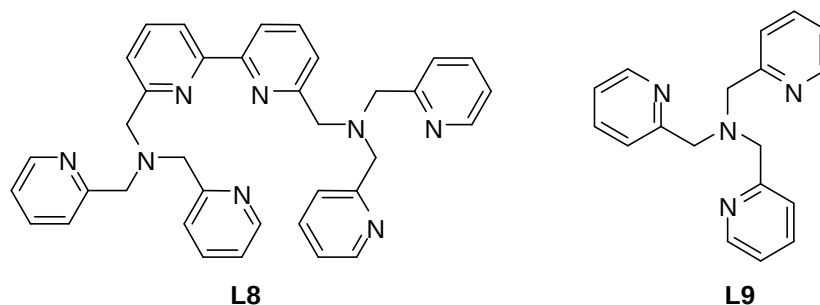
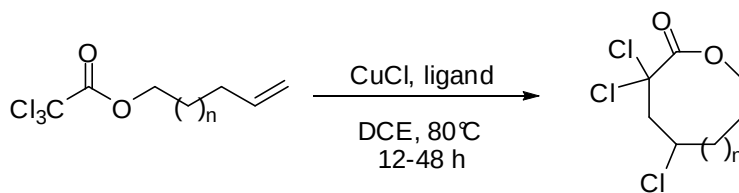


Figure 44

Ces ligands donnent des réactivités largement supérieures à la bipyridine, comme illustré par la cyclisation des trois substrats présentés dans le Tableau 11.^{16, 23}



Entrée	n	Catalyseur (mol%)	Rdt (%)
1	1	CuCl / L8 (10)	99
2	1	CuCl / L9 (3)	90
3	1	CuCl / bipy (10)	47
4	2	CuCl / L9 (10)	53
5	3	CuCl / L9 (10)	70
6	3	CuCl / bipy (30)	5

Tableau 11

Le seul paramètre qui change parmi ces substrats est la longueur de la chaîne. Des lactones de 8 à 10 chaînons sont donc formées dans différentes conditions. Un excellent rendement est obtenu avec 10 mol% du complexe CuCl/**L8** (entrée 1), ainsi qu'avec seulement 3 mol% de CuCl/**L9** (entrée 2). Pour comparaison, avec 10 mol% de CuCl/bipy, le rendement obtenu est de 47% (entrée 3). L'utilisation du complexe CuCl/**L9** permet d'obtenir les lactones à 9 et 10 chaînons avec des rendements tout à fait corrects (53 et 70%, entrées 4 et 5). Avec le ligand **L8**, il est aussi possible d'obtenir des produits avec des rendements équivalents ou un peu plus faibles selon le cas. A titre de comparaison, seules quelques traces de produit cyclisé sont observées lorsqu'on utilise un taux de 30 mol% de CuCl/bipy avec le dernier précurseur (entrée 6).

I.1.3. Applications en synthèse

La réaction de cyclisation radicalaire par transfert d'atome a été appliquée à la synthèse de spiro-indoles par le groupe de Stevens.²⁴ Les dérivés spiro-indoles et spiro-oxindoles sont une classe importante de composés car ils ont des interactions avec des mécanismes essentiels dans la cellule. Ils inhibent le cycle cellulaire en empêchant les microtubules de se désassembler, empêchant ainsi la cellule de se reproduire. Des exemples de cette classe de produits naturels est présentée ci-dessous (Figure 45).

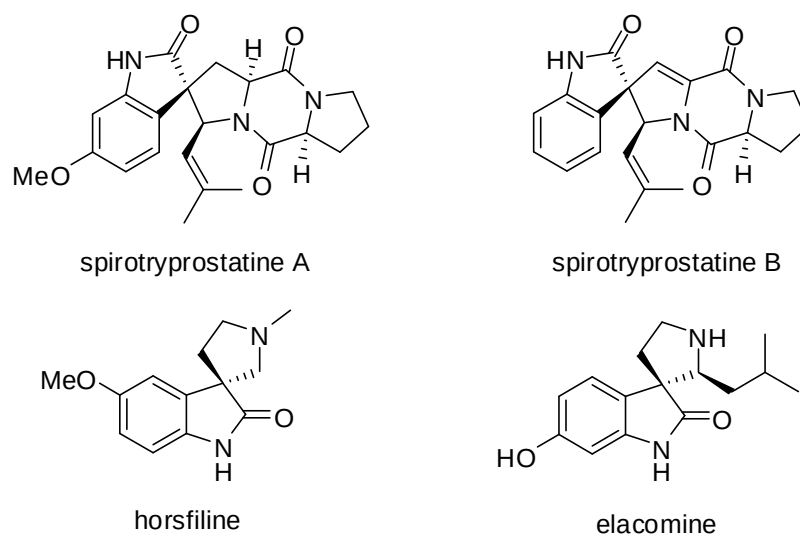


Figure 45

Une série de substrats ont été synthétisés en trois étapes au départ du 3-formylindole commercial (Figure 46).

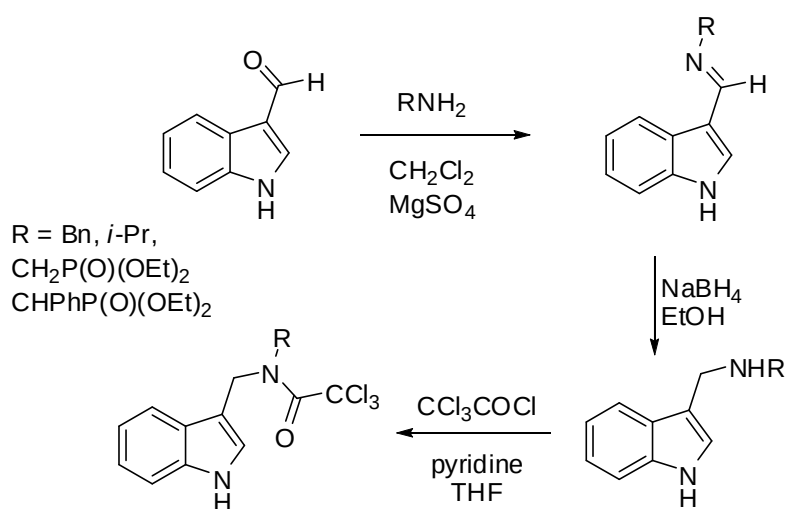


Figure 46

Le formylindole est tout d'abord transformé en imine en présence de l'amine correspondante et de sulfate de magnésium. Les rendements obtenus sont très bons (73-98 %). L'imine formée est ensuite réduite en amine par le borohydrure de sodium dans l'éthanol, puis l'amine est transformée en amide trichlorée.

La cyclisation de ces trichloroacétamides permet de générer des spiro-indoles, comme l'illustre la Figure 47. Il est à noter qu'aucune trace de produit de cyclisation 6-*endo*-trig n'est observée.

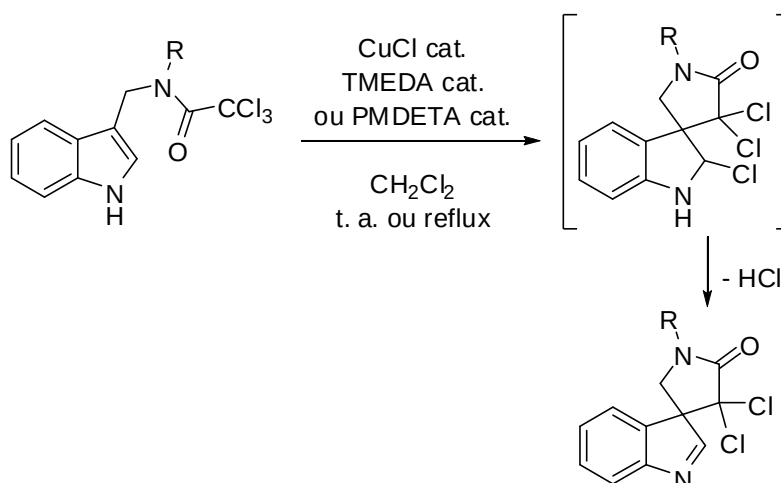


Figure 47

Le spiro-indole trichloré formé perd spontanément de l'acide chlorhydrique. Par contre, lorsque l'azote du noyau indole porte un groupement électrocapteur, cette élimination n'a pas lieu, ce qui permet de garder une fonctionnalité sur le carbone en α du centre spiro (Figure 48).

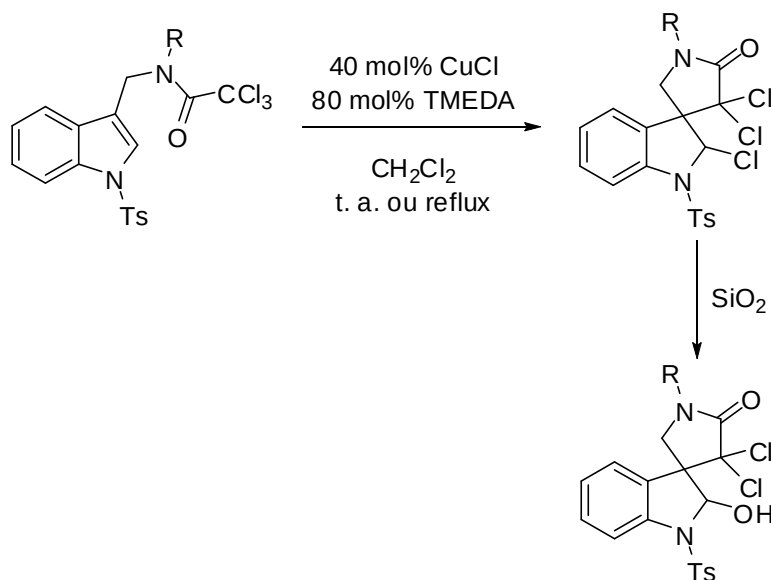
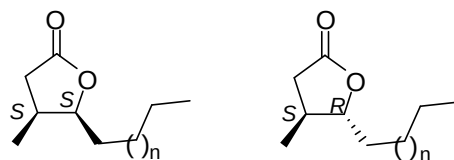


Figure 48

Cet héli-aminal est très intéressant car il ouvre la possibilité de créer des motifs spiro-oxindoles par cette méthode.

La synthèse de lactones de Quercus a été réalisée par cyclisation radicalaire par transfert d'atome.²⁵ Ces lactones, qui ont une structure très simple, possèdent deux centres chiraux (Figure 49).



$n = 1$: *cis*- et *trans*-lactones whisky
 $n = 2$: *cis*- et *trans*-lactones cognac

Figure 49

Selon la longueur de la chaîne alkyle, ces lactones portent le nom de lactone whisky ou lactone cognac, et existent sous la forme *cis* et *trans*.

La synthèse des précurseurs se fait au départ d'alcools allyliques racémiques. Ceux-ci sont formés par l'addition du bromure de vinylmagnésium sur le pentanal ou l'hexénal. Les alcools racémiques sont transformés en dichloroacétates correspondants (Figure 50).

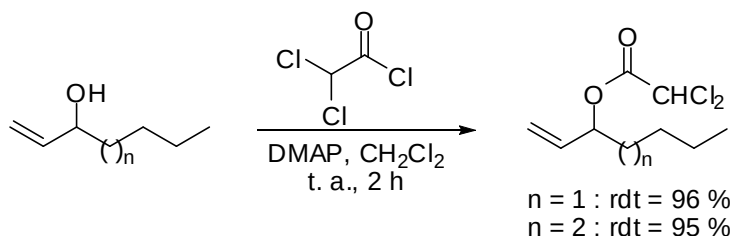


Figure 50

Une résolution enzymatique permet d'obtenir le mélange du dichloroacétate (*R*) et de l'alcool (*S*) avec des excès énantiomériques de 99,9 % et 95 % (et 93 %) respectivement. La sélectivité de l'enzyme est bonne, et la conversion de 52 % (Figure 59).

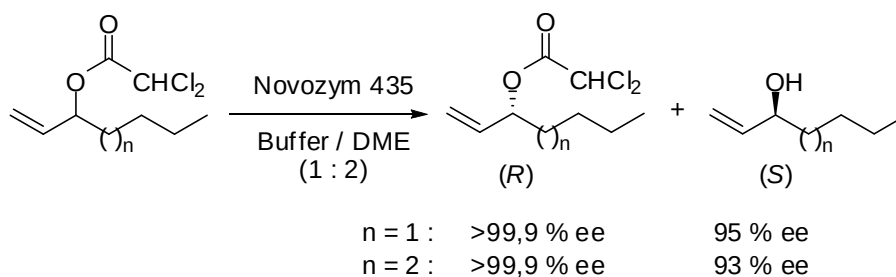


Figure 51

Le mélange dichloroacétate alcool est ensuite engagé dans une étape de Mitsunobu, ce qui permet d'inverser la stéréochimie de l'alcool et de produire le dichloroacétate énantiomériquement enrichi (Figure 52).

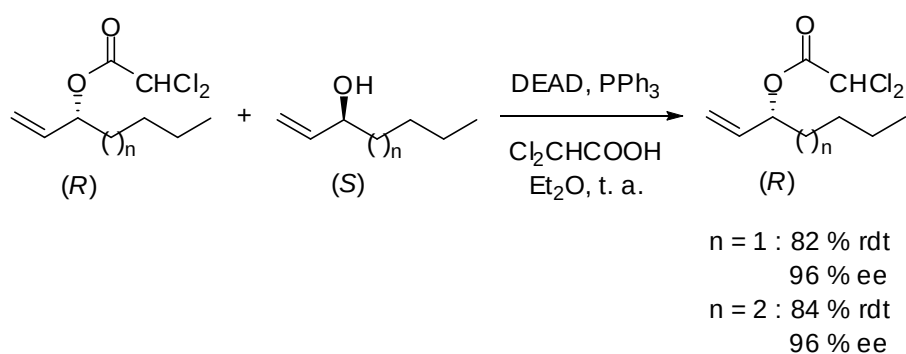


Figure 52

Ces dichloroacétates sont ensuite engagés dans l'étape de cyclisation radicalaire par transfert d'atome, en présence de chlorure de cuivre(I) et de bipyridine (1 : 1) dans l'acétonitrile à 145°C. (Figure 53).

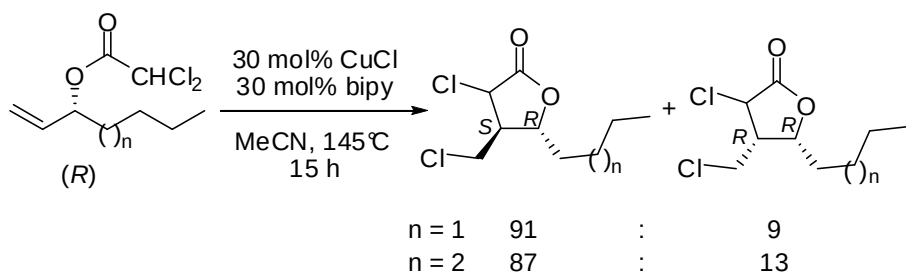


Figure 53

La cyclisation donne le produit sous la forme d'un mélange de deux diastéréoisomères, mais on peut observer la formation prédominante de

l'isomère *trans*. Les produits de cyclisation sont ensuite engagés dans une étape de déchloration réductive par l'hydrure de tributylétain dans le toluène, en présence d'AIBN comme initiateur radicalaire, ce qui conduit à la formation des lactones désirées. Les diastéréoisomères peuvent être séparés, ce qui permet d'isoler la lactone (*S,R*) whisky et la lactone (*S,R*) cognac avec un rendement de 53 % et de 40 % respectivement. Ce rendement est obtenu sur l'étape de cyclisation et de réduction.

I.1.4. Conclusions

Au cours de ce chapitre, nous avons vu différents systèmes catalytiques mis au point pour la réaction de cyclisation radicalaire par transfert d'atome (ATRC). Bien que la majeure partie des cyclisations que nous avons vues consiste en la formation de cycles à cinq chaînons, la formation de cycles plus grands est possible, mais il est alors souvent nécessaire de chauffer le milieu réactionnel. Par contre, la cyclisation en γ -lactame peut avoir lieu à température ambiante, tant au départ de substrats activés tels que les trichloroacétamides qu'au départ de substrats moins activés que sont les acétamides monohalogénées.

Ces conditions plus douces sont possibles grâce à la mise au point de nouveaux systèmes catalytiques, utilisant des ligands permettant la formation de complexes plus efficaces.

I.2. Les réactions de cyclisation radicalaire par transfert d'atome catalysées par des acides de Lewis

Dans cette partie, nous verrons rapidement les développements réalisés lors de l'utilisation des acides de Lewis comme catalyseurs pour la réaction de cyclisation par transfert d'atome.

I.2.1. Monocyclisations radicalaires catalysées par des acides de Lewis

Les acides de Lewis ont été étudiés comme catalyseurs pour la réaction de cyclisation radicalaire par transfert d'atome sur des β -cétoesters insaturés portant un atome de brome en α des deux carbonyles (Figure 54).²⁶

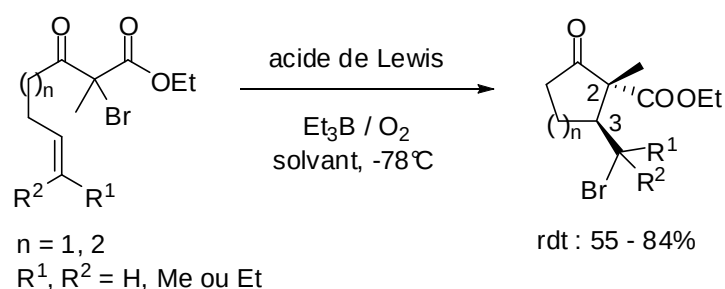


Figure 54

Les rendements obtenus sont en général assez bons, très souvent au dessus de 70 %, et il est possible de former tant des cycles à 5 qu'à 6 chaînons.

La réaction est réalisée en présence de 50 à 30 mol% de triflate d'ytterbium ($\text{Yb}(\text{OTf})_3$) ou de perchlorate de magnésium ($\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$) comme acide de Lewis, à basse température. Il est nécessaire d'ajouter du triéthylborane en présence d'oxygène pour générer les espèces radicalaires. Sans la présence d'un acide de Lewis, aucune réaction de cyclisation n'est observée, seuls les produits provenant de la débromation réductrice sont obtenus.

Le choix du catalyseur dépend du solvant, ainsi l'ytterbium donne de bons résultats dans le diéthyléther, tandis que le magnésium se révèle être supérieur dans le dichlorométhane et le toluène. Dans le cas de la formation de cycles à 5 chaînons, il est possible de diminuer le taux catalytique à 5 mol% sans diminution significative du rendement.

Il faut noter que la réaction est hautement stéréosélective. En effet, seuls les produits portant l'ester (position 2) en *trans* du groupement alkyle (position 3) sont obtenus (Figure 54). Ces résultats contrastent avec ceux obtenus par Curran et Snider lors de la cyclisation par transfert d'atome du β -cétoester en présence du distannane ($\text{Me}_3\text{Sn})_2$, où les produits sont majoritairement obtenus sous la forme *cis* (Figure 55).²⁷

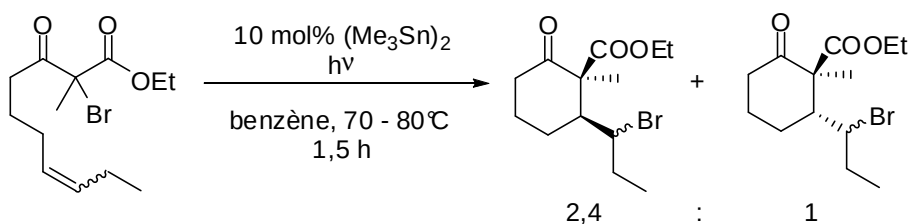
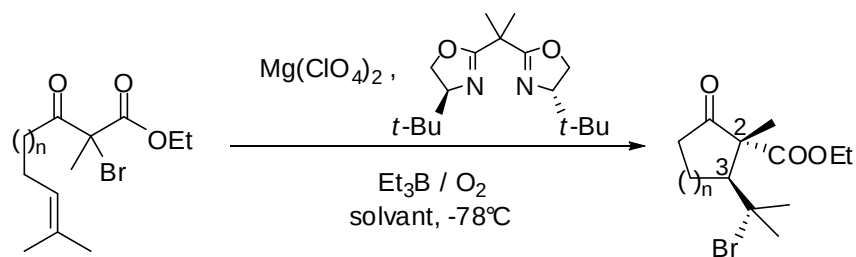


Figure 55

Cette différence de stéréochimie observée indique que les acides de Lewis peuvent non seulement catalyser la cyclisation, mais affectent aussi fortement la stéréosélectivité de la cyclisation.

I.2.2. Utilisation d'un ligand chiral

Les auteurs ont ensuite testé l'influence de la présence d'un ligand chiral sur le système.²⁶ L'ajout d'une bisoxazoline ralentit fortement la réaction catalysée par le triflate d'ytterbium, et donne des produits racémiques. Par contre, les systèmes $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$ / CH_2Cl_2 et $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$ / toluène restent efficaces en présence de bisoxazolines, plus particulièrement avec la bisoxazoline portant deux groupes *tert*-butyl présentée ci-dessous (Tableau 12).



Entrée	n	cat. (éq.)	solvant	Temps (h)	Rdt (%)	ee ^b (%)
1	1	1,1	CH_2Cl_2	7,5	68	71
2	1	1,1	toluène	5	67	94
3 ^a	1	0,3	toluène	7	68	92
4	2	1,1	toluène	7,5	62	93
5	2	0,6	toluène	10	22	82
6 ^a	2	0,5	toluène	7,5	53	94

^a en présence de tamis moléculaire 4 Å

^b la configuration absolue est (2*R*, 3*S*)

Tableau 12

De très bons excès énantiomériques peuvent être obtenus, au-delà de 90 %, et à nouveau, des cycles à 5 et à 6 chaînons peuvent être obtenus. On peut voir que les excès énantiomériques obtenus sont influencés par le solvant utilisé. En effet, les résultats sont meilleurs dans le toluène que dans le dichlorométhane (entrées 1 et 2).

Il est à noter que ces deux premiers résultats présentés dans le Tableau 12 proviennent de tests utilisant une quantité stœchiométrique de perchlorate de magnésium. Cependant, il est possible de rendre cette réaction catalytique en ajoutant du tamis moléculaire, comme l'illustre l'entrée 3.

Les entrées 4 et 5 montrent que le rendement et l'excès énantiomérique baissent tous deux lors de la diminution de la quantité d'acide de Lewis. En effet, le rendement tombe à 22 % lorsque le taux catalytique est descendu à 60 mol%. L'ajout de tamis moléculaire permet de remonter le rendement à 53 % (entrée 6).

Pour expliquer la sélectivité importante obtenue lors de la cyclisation, les auteurs proposent un modèle dans lequel les deux carbonyles se complexent au magnésium pour former un complexe plan carré (Figure 56).²⁶

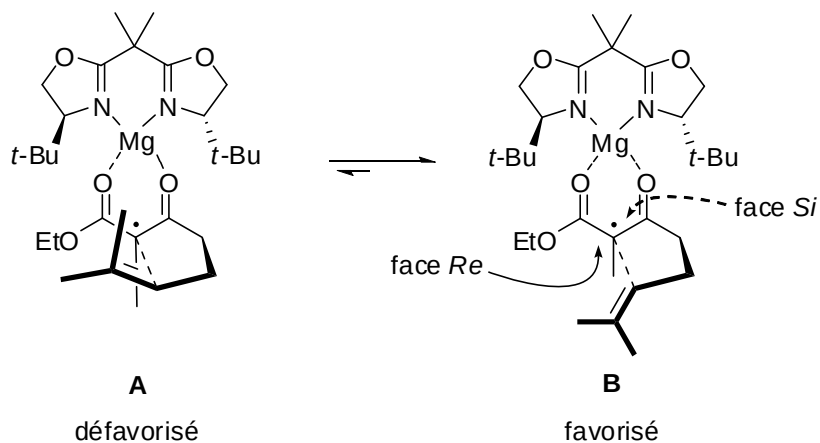


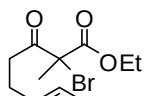
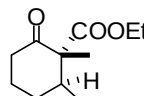
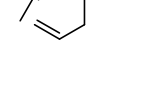
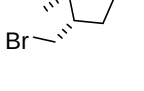
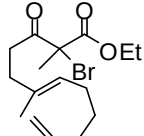
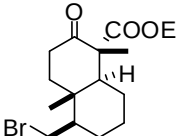
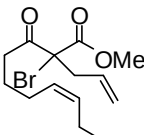
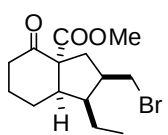
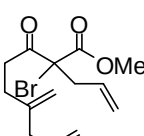
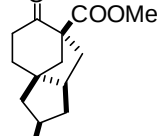
Figure 56

La Figure 56 montre deux états de transition, où on peut voir que les interactions stériques peuvent être minimisées lorsque l'oléfine est orientée vers le bas, en *anti* du groupement ester coordonné au magnésium (état de transition **B**). De plus, considérant les interactions stériques entre les groupements *tert*-butyles et le substrat, l'attaque sur la face *Re* (représentée dans les états de transition **A** et **B**) devrait être plus favorable que l'attaque sur la face *Si*, où la chaîne oléfinique du substrat est située derrière le motif β -cétoester. Cette attaque sur la face *Re* débouche sur la formation du produit de configuration (2*R*, 3*S*) observé expérimentalement.

I.2.3. Application aux cyclisations multiples

Le même groupe a développé l'application de ces cyclisations radicalaires catalysées par des acides de Lewis sur des substrats polyinsaturés, ce qui conduit à la formation de squelettes bi- et tricycliques.²⁸ Quelques exemples sont montrés ci-dessous (Tableau 13).

Chapitre 1 : Bibliographie – Les réactions de cyclisation radicalaire par transfert d'atome

Entrée	Substrat	Ac. de Lewis	Solvant	Produit	Rdt (%)
1 ^a		Yb(OTf) ₃	Et ₂ O		85
2 ^b		Yb(OTf) ₃	Et ₂ O		69
3 ^c		Mg(ClO ₄) ₂	toluène		20
4 ^a		Mg(ClO ₄) ₂	CH ₂ Cl ₂		47
5 ^a		Mg(ClO ₄) ₂	CH ₂ Cl ₂		26

^a 1,0 éq. acide de Lewis ; -78°C ; 5,0 éq. Et₃B/O₂

^b 30 mol% Yb(OTf)₃ ; -78°C ; 5,0 éq. Et₃B/O₂

^c 1,0 éq. Mg(ClO₄)₂ ; -40°C ; 5,0 éq. Et₃B/O₂

Tableau 13

Le premier substrat subit une cyclisation de type 6-*endo*-trig, suivie d'une cyclisation 5-*exo*-trig, ce qui conduit à la formation d'un bicyclic 6,5 de jonction *cis*. Ce produit de cyclisation tandem est obtenu avec un très bon rendement de 85 % lorsqu'une quantité stœchiométrique de triflate

d'ytterbium est engagée (entrée 1). La quantité d'acide de Lewis peut être diminuée à 30 mol% sans perte importante au niveau du rendement (entrée 2). De plus, au cours de ces réactions en cascade, quatre centres chiraux sont formés en une seule étape de synthèse.

Les autres substrats sont engagés avec du perchlorate de magnésium comme acide de Lewis, le triflate d'ytterbium ne donnant que des rendements très faibles (pas plus de 16 %).

Le second substrat porte un atome de carbone de plus, ce qui permet de former un bicycle 6,6 de jonction *trans*. Dans ce cas-ci, le rendement obtenu est faible (entrée 3) mais les auteurs précisent qu'il est néanmoins possible de diminuer la quantité d'acide de Lewis à 50 mol% sans diminuer le rendement. Il est à noter que ce substrat est mis en présence de l'acide de Lewis à -40°C, et non à -78°C comme les autres substrats.

Le troisième substrat qui porte un substituant allyle, réagit avec une quantité stœchiométrique de perchlorate de magnésium pour donner un bicycle 6,5 avec un rendement modéré (entrée 4).

Le dernier substrat permet la formation d'une structure tricyclique *via* une cascade de cyclisations, une 6-*endo*-trig, suivie de deux 5-*exo*-trig. Le produit est obtenu sous la forme d'un seul diastéréoisomère sur les 16 possibles avec un rendement de 26 % (entrée 5).

Les produits secondaires majoritairement obtenus sont les produits de débromation correspondants (<12 % de rendement), les produits de monocyclisation (<30 % de rendement), et pour le dernier substrat, le produit de bicyclisation (12 % de rendement).

I.2.4. Cyclisations multiples énantiosélectives

Les auteurs ont appliqué leur système énantiosélectif à base de perchlorate de magnésium et d'un ligand bisoxazoline sur deux substrats portant plusieurs oléfines pour faire des cyclisations tandem asymétriques (Figure 57).²⁸

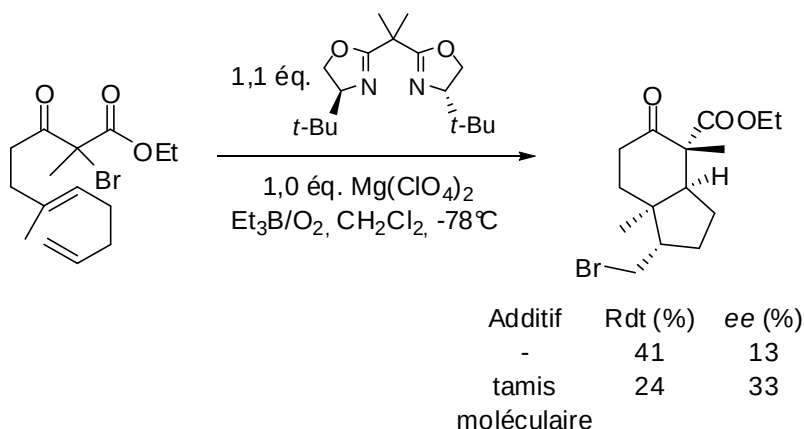


Figure 57

Le substrat est engagé avec une quantité stœchiométrique de sel de magnésium et de ligand chiral dans le dichlorométhane à -78°C. De faibles excès énantiomériques sont observés, et bien que l'ajout de tamis moléculaire permette d'améliorer l'énantiosélectivité, celui-ci a un effet néfaste sur le rendement, qui tombe à 24 %.

Par contre, dans le cas du précurseur ci-dessous, bien que le rendement soit faible, l'excès énantiomérique obtenu est très bon (Figure 58).

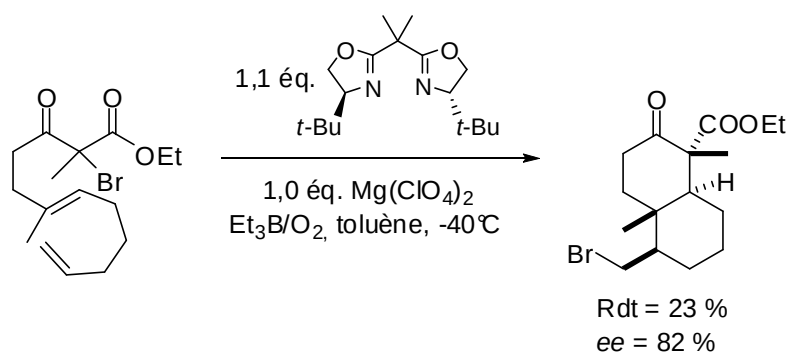


Figure 58

I.2.5. Conclusions

L'utilisation des acides de Lewis en tant que catalyseurs en réaction d'ATRC a permis d'obtenir des résultats très intéressants, tant en termes de diastéréosélectivité, qu'en termes d'énantiosélectivité. En effet, les cyclisations radicalaires par transfert d'atome en présence d'acides de Lewis sont remarquablement diastéréosélectives, en général, seul un diastéréoisomère est obtenu.

En ce qui concerne les réactions énantiosélectives, il est difficile de parler de catalyse, étant donné qu'il est souvent nécessaire de travailler avec une quantité stœchiométrique de perchlorate de magnésium et de ligand chiral. Néanmoins, les résultats demeurent impressionnants en termes d'énantiosélectivité, plus particulièrement dans le cas des cyclisations tandem, où quatre centres asymétriques peuvent être créés en une seule étape avec un excès énantiomérique de 82 %.

II. Les réactions de couplage croisé catalysées par le fer

Ces dernières années, les réactions de couplage catalysées par le fer ont connu un développement important. En effet, le fer représente une alternative intéressante aux catalyseurs au palladium et au nickel. Outre le fait qu'il soit très bon marché, il n'est ni toxique pour l'être humain, ni nocif pour l'environnement.

Dans un premier temps, nous allons voir les réactions de couplage avec des électrophiles vinyliques, puis l'utilisation d'électrophiles aromatiques, et pour terminer, le cas des électrophiles de type alkyle sera développé.

De plus, les réactions de couplage catalysées par des complexes de fer sont extrêmement rapides, et ne requièrent pas l'utilisation de ligands coûteux.²⁹

II.1. Couplage avec des électrophiles vinyliques

II.1.1. Premiers travaux

Les études de Kochi et son groupe ont montré la capacité des chlorures de fer (II) et (III) à catalyser la réaction de couplage croisé entre des réactifs de Grignard et des halogénures vinyliques.^{29, 30} De bons rendements peuvent être obtenus, avec des taux catalytiques très faibles (Figure 59).

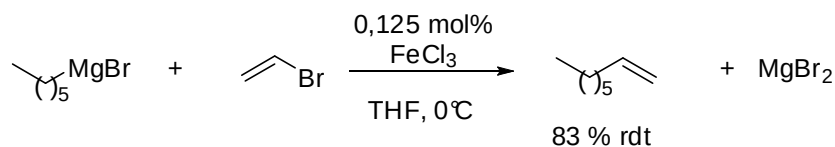


Figure 59

L'inconvénient de ce protocole est qu'il nécessite un excès relativement important de bromure vinylique (5 équivalents).

La géométrie de l'oléfine est conservée, les bromures de *trans*- et de *cis*-propényle donnant le *trans*-2-butène et le *cis*-2-butène respectivement (Figure 60).

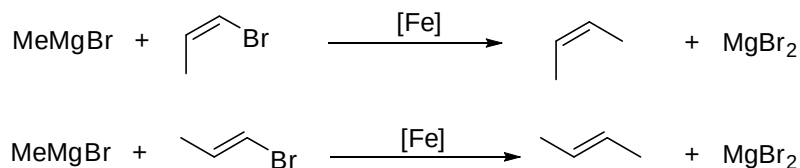


Figure 60

Par la suite, d'autres tests ont montré que le complexe de fer tris(acétylacétonate) $\text{Fe}(\text{acac})_3$ et surtout le $\text{Fe}(\text{dbm})_3$ étaient plus actifs que le chlorure de fer(III).³¹ Dès le départ, les auteurs ont avancé l'hypothèse selon laquelle le sel de fer(III) est rapidement réduit par le réactif de Grignard pour former une espèce de fer(I) qui est capable de catalyser la réaction de couplage.

Un comportement différent a été observé entre le MeMgBr , qui donne de bons rendements, et l' EtMgBr , qui donne quant à lui des produits secondaires en plus du produit de couplage.³² La réaction entre le bromopropène et EtMgBr donne environ 40-50 % de 2-pentène, le produit

de couplage, et un mélange d'éthane, d'éthylène, de propylène et de 2,4-hexadiène (Figure 61).



Figure 61

Cette différence de comportement a été attribuée à la présence d'hydrogène en β dans le réactif de Grignard, grâce à des expériences avec du bromure d'éthylmagnésium marqué au deutérium (Figure 62).

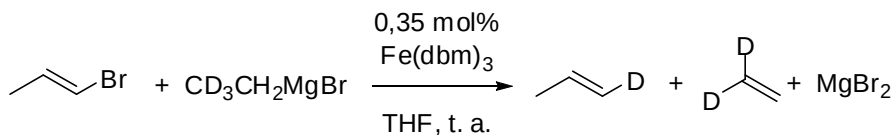


Figure 62

Les analyses chromatographiques montrent que l'intégralité de la fraction éthylène est marquée avec deux atomes de deutérium et la fraction propylène est quant à elle marquée à 90 % d'un atome de deutérium. Ces observations montrent qu'une réaction parasite importante est la comproportion du bromopropène avec le réactif de Grignard.

Lorsque cette réaction est appliquée avec des réactifs de Grignard portant d'autres groupements alkyles (primaires, secondaires et tertiaires), cette réaction secondaire est moins importante, et les rendements sont meilleurs (entre 60 et 80 %).³²

II.1.2. Mécanisme proposé

Peu de complexes de fer(I) sont décrits dans la littérature, mais un exemple est le complexe d'hydruure de fer $\text{FeH}(\text{dppe})_2$. Les signaux RPE de ce complexe ont été comparés à ceux des complexes obtenus par la réaction entre un sel de fer et le réactif de Grignard. Différents sels de fer ont été utilisés, et tous donnent des signaux similaires à ceux de $\text{FeH}(\text{dppe})_2$, ce qui représente un argument en faveur de la formation d'un complexe fer(I).³¹ Les auteurs proposent un mécanisme pour la réaction de couplage présenté ci-dessous (Figure 63).

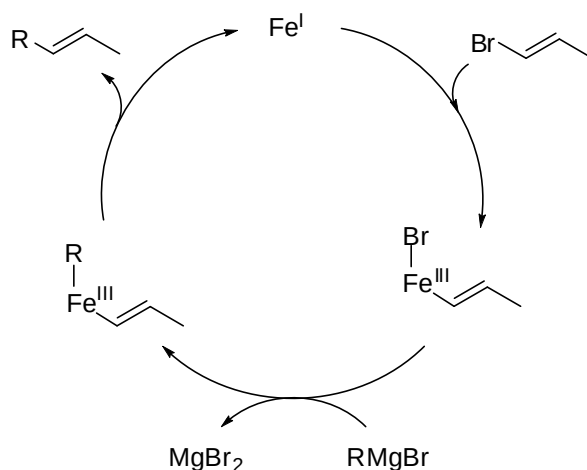


Figure 63

L'addition oxydante du bromure vinylique sur le complexe de fer(I) génère une espèce fer(III) qui réagit ensuite avec le Grignard pour donner une nouvelle espèce fer(III). L'espèce catalytique est régénérée par l'élimination réductrice, qui libère le produit de couplage.

II.1.3. Optimisation du système catalytique

Kochi a aussi montré qu'il était possible de coupler des halogénures vinyliques avec des Grignards aromatiques, mais seul un exemple est présenté et le rendement obtenu est assez faible (Figure 64). Un excès de 3 équivalents de bromure vinylique est utilisé dans cette réaction.

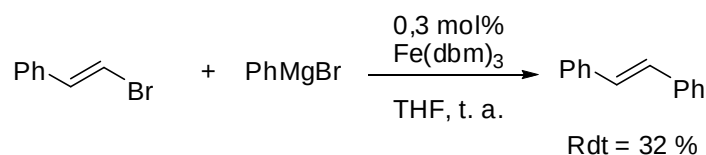


Figure 64

Par la suite, d'autres groupes ont travaillé sur ces couplages de bromures vinyliques avec des Grignards, ce qui a permis d'améliorer les conditions de réaction et les rendements. Le groupe de Molander a fait une étude systématique pour déterminer les conditions optimales pour faire le couplage de bromures vinyliques avec des Grignards aromatiques.³³ Ils ont notamment déterminé que des quatre solvants testés (diéthyléther, tétrahydrofurane, diméthoxyéthane et dioxane), c'est le diméthoxyéthane (DME) qui donne les meilleurs rendements. De plus, un excès d'halogénure n'est pas nécessaire dans ces conditions (Figure 65).

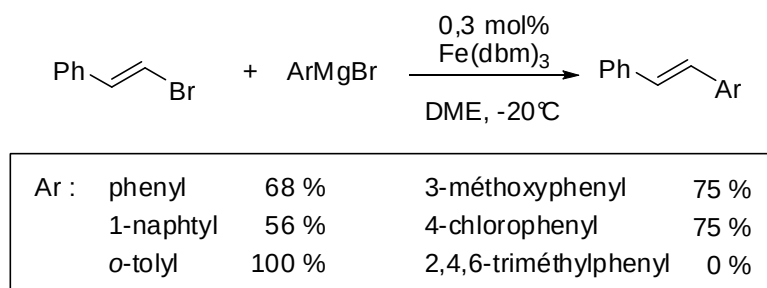


Figure 65

Le groupe de Cahiez a aussi travaillé sur ce type de réaction, décrivant tout d'abord le couplage d'halogénures vinyliques et d'organomanganeux.³⁴ Le solvant a une influence très importante sur les rendements obtenus, comme on peut s'en rendre compte dans la Figure 66.

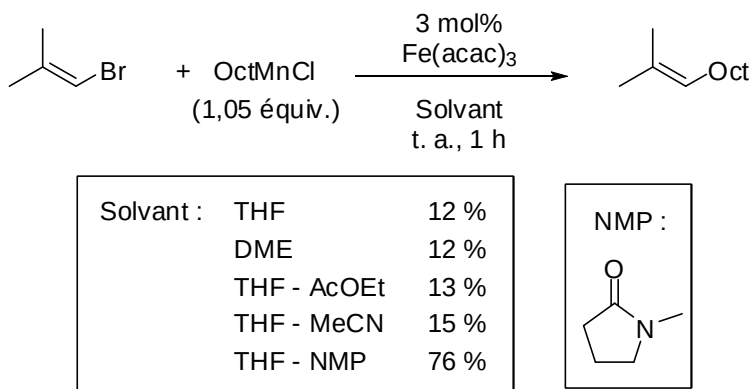


Figure 66

L'ajout de *N*-méthyl-2-pyrrolidone (NMP) comme cosolvant augmente très fortement le rendement, alors que l'ajout d'autres cosolvants polaires, tels que l'acétate d'éthyle et l'acétonitrile, ne permet pas d'obtenir de bons rendements.

L'organomanganeux peut être préparé par transmétallation soit à partir du Grignard correspondant, soit à partir de l'organolithien. Cependant, les rendements sont meilleurs lorsque le Grignard est utilisé comme précurseur. Différents complexes de fer peuvent être utilisés, les meilleurs résultats étant obtenus avec 3 mol% de Fe(acac)₃. Il est nécessaire de travailler avec un excès d'organomanganeux (1,4 équivalent) pour obtenir des conversions totales en halogénure vinylique. Dans ce cas, d'excellents rendements sont obtenus avec différents substrats (Tableau 14).

$$\begin{array}{c}
 \text{R}^1 \\
 | \\
 \text{R}^2 - \text{C} = \text{C} - \text{R}^3 \\
 | \\
 \text{X}
 \end{array}
 + \text{RMnCl} \xrightarrow[\text{THF - NMP, t. a., 1 h}]{3 \text{ mol\% Fe(acac)}_3, (1,4 \text{ \u00e9quiv.})}
 \begin{array}{c}
 \text{R}^1 \\
 | \\
 \text{R}^2 - \text{C} = \text{C} - \text{R}^3 \\
 | \\
 \text{R}
 \end{array}$$

Entr\u00e9e	RMnCl	Substrat	Rdt (%)
1	OctMnCl		90 (Z \u2265 98 %)
2	OctMnCl		88 (E \u2265 98 %)
3	OctMnCl		89
4	OctMnCl		88
5	OctMnCl		90
6	BuMnCl		89
7	BuMnCl		80

Tableau 14

Comme cela avait déjà été remarqué par Kochi, la géométrie de l'oléfine est conservée au cours de la réaction de couplage (entrées 1 et 2). Il est possible d'appliquer cette réaction sur des chlorures (entrées 4 et 7), tout en ayant de très bons rendements. L'entrée 5 illustre l'amélioration due à l'augmentation de la quantité d'organomanganeux engagée, on passe de 76 % à 90 % de rendement en passant de 1,05 éq. à 1,4 éq. de OctMnCl (voir aussi Figure 66). La réaction a lieu tant sur les substrats α - que β -substitués (entrées 6 et 7). Les organomanganeux *n*- et *sec*-alkyles ainsi que aryles donnent de bons rendements, tandis que les organomanganeux tertiaires donnent quant à eux beaucoup de β -élimination.

Un détail intéressant est la chimiosélectivité importante de la réaction, qui est illustrée avec l'exemple ci-dessous (Figure 67). En effet, il est possible de faire la réaction de couplage avec un bon rendement sans protéger la cétone au préalable.

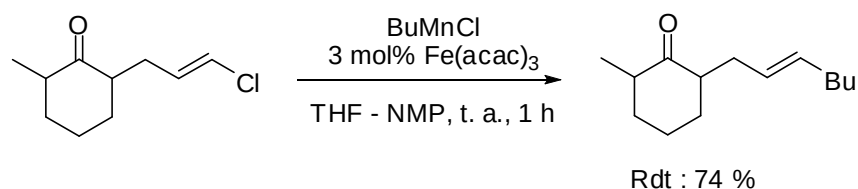


Figure 67

Peu de temps après, le groupe de Cahiez a mis au point un système similaire pour les Grignards.³⁵ Comme dans le cas des organomanganeux, l'ajout de NMP permet d'améliorer considérablement les rendements. La réaction a lieu tant avec les iodures, bromures que chlorures. Un rendement de 85 % peut par exemple être obtenu pour le couplage d'un chlorure vinylique avec du chlorure de butylmagnésium en 15 minutes, et l'effet du NMP est très marqué pour ce substrat peu activé (Figure 68).

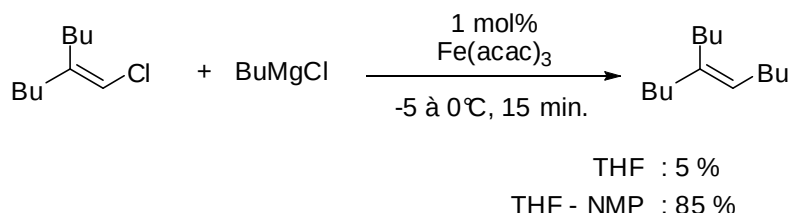
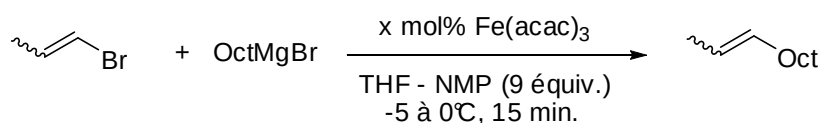


Figure 68

Contrairement à ce que Kochi a observé lors de ses travaux, le sel de fer ne semble avoir ici que peu d'influence sur le rendement. Les complexes $\text{Fe}(\text{acac})_3$, $\text{Fe}(\text{dbm})_3$ et le FeCl_3 présentent la même efficacité à catalyser la réaction. Le seul paramètre important est la solubilité du sel de fer dans le THF (par exemple, le sulfate de fer(III) $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$ donne de mauvais rendements). Cette différence de comportement entre les deux systèmes est attribuée à l'influence du NMP, qui stabilise probablement les espèces fer organométalliques qui sont formées au cours du cycle catalytique.³⁵

Il est possible de diminuer le taux catalytique jusqu'à 0,01 mol% tout en conservant de très bons rendements, et en gardant un temps de réaction de 15 minutes, ce qui illustre bien l'efficacité du système (Figure 69).



% de $\text{Fe}(\text{acac})_3$:	3	1	0,1	0,01
Rdt (%) :	87	87	88	82

Figure 69

Comme dans le cas des organomanganeux, la géométrie des oléfines est totalement conservée, et il est possible de réaliser cette transformation sur des substrats portant des fonctionnalités telles que des esters, des amides et même des cétones. Il est aussi possible d'introduire différents produits fonctionnalisés dans le milieu sans altérer la réaction de couplage. L'introduction par exemple de bromobenzène ou de bromoheptane ne pose aucun problème de réaction secondaire, ces produits étant retrouvés intacts en fin de réaction.

En plus des halogénures vinyliques, il est possible de faire la réaction de couplage avec des phosphates, des sulfures et des triflates vinyliques (Figure 70).³⁵⁻³⁷

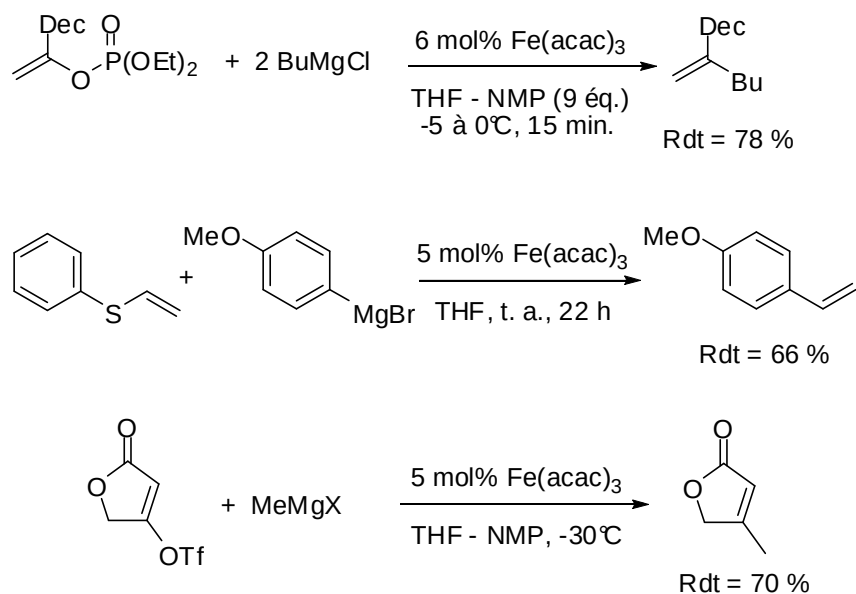


Figure 70

Dans le cas des sulfures, une excellente sélectivité en faveur du transfert du groupement vinyle est observée, presque aucun transfert d'aryle n'est observé.³⁶

II.1.4. Utilisation de Grignards fonctionnalisés

Le système catalytique est très efficace, ce qui permet le couplage de Grignards aromatiques avec des iodures et des bromures vinyliques dans des conditions très douces, ce qui représente un point important pour l'utilisation de réactifs de Grignards aromatiques fonctionnalisés. En effet, si ces réactifs portent des fonctions sensibles telles que des esters ou des nitriles, ils n'ont qu'une stabilité de quelques heures à 0°C maximum.³⁸

Les Grignards fonctionnalisés sont préparés par transmétallation au départ de l'iodure correspondant et de bromure d'isopropylmagnésium (Figure 71).

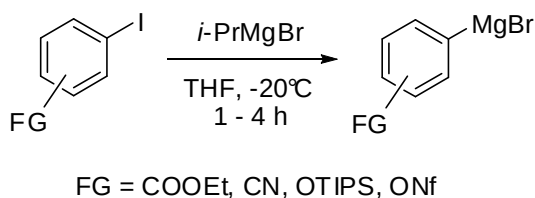


Figure 71

Ces Grignards fonctionnalisés sont alors directement engagés dans la réaction de couplage avec un bromure ou un iodure vinylique en présence de 5 mol% de Fe(acac)₃ dans le THF à -20°C (Figure 72).³⁸ Les produits de couplage sont obtenus sous la forme de l'isomère (*E*) exclusivement avec des rendements satisfaisants (Figure 72).

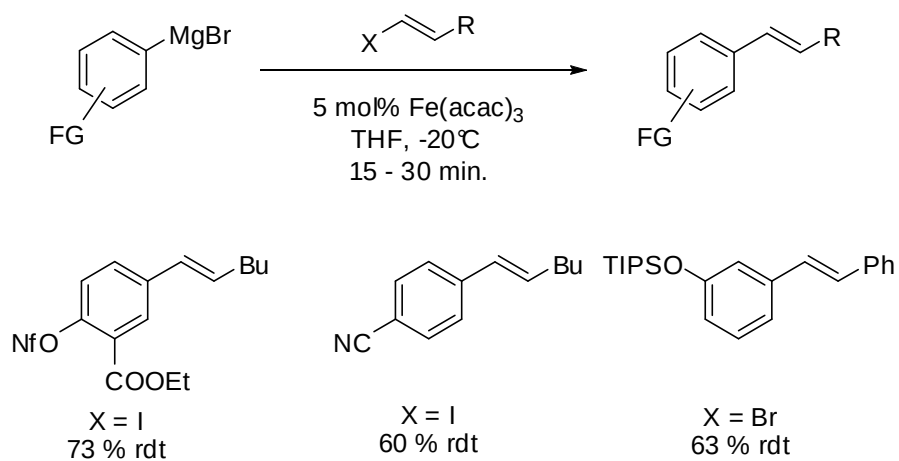
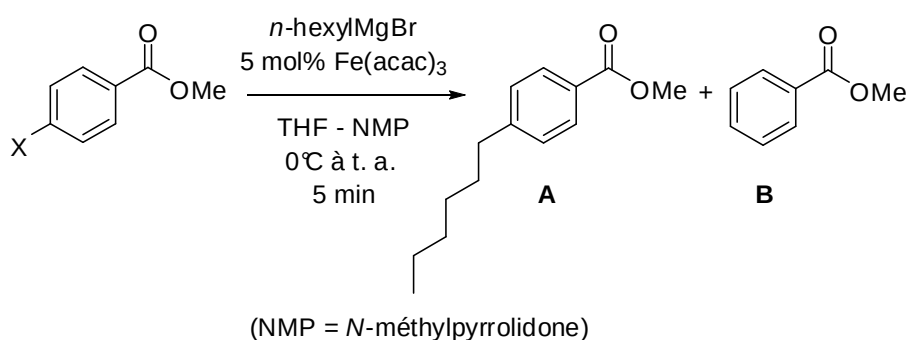


Figure 72

II.2. Couplage avec des électrophiles aromatiques

II.2.1. Utilisation de nucléophiles de type alkyle

En 2002, le groupe de Fürstner a développé des conditions générales pour le couplage de composés organométalliques alkyles avec des électrophiles aromatiques.^{39, 40} Différents halogénures et pseudohalogénures aromatiques ont ainsi été engagés avec du bromure de *n*-hexylmagnésium en présence d'une quantité catalytique de fer acétylacétonate ($\text{Fe}(\text{acac})_3$) (Tableau 15).³⁹



Entrée	X	A (% GC)	B (% GC)
1	I	27	46
2	Br	38	50
3	Cl	>95	-
4	OTf	>95	-
5	OTs	>95	-

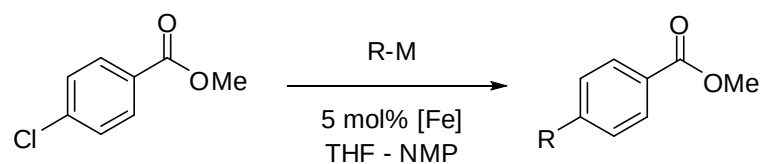
Tableau 15

L'iodure et le bromure présentent tous deux des résultats mitigés, le produit couplage étant obtenu avec de grandes quantités de produit de réduction (entrée 1 et 2). Par contre, le chlorure donne quant à lui un très bon rendement et une excellente sélectivité (entrée 3). La réaction est quantitative en moins de 5 minutes, et aucune attaque du réactif de Grignard sur l'ester méthylique n'est observée. Le triflate et le tosylate correspondants donnent eux aussi de très bons rendements et une vitesse de réaction très élevée (entrées 4 et 5).

II.2.1.1. Etendue de la réaction : criblage de substrats et de réactifs organométalliques

La réaction n'est pas influencée par le choix du sel de fer, à condition que celui-ci soit soluble dans le milieu. Les chlorures de fer(II) et (III), ainsi que les complexes $\text{Fe}(\text{acac})_2$, $\text{Fe}(\text{acac})_3$ et $\text{Fe}(\text{salen})\text{Cl}$ montrent une efficacité similaire en tant que catalyseurs.³⁹ En général, c'est le complexe $\text{Fe}(\text{acac})_3$ est utilisé car il est non hygroscopique et facile à utiliser.

Différents réactifs organométalliques peuvent être utilisés dans la réaction de couplage, ainsi que l'illustre le Tableau 16.⁴⁰



Entrée	R-M	[Fe]	Rdt (%)
1	EtMgBr	Fe(acac) ₃	>95
2	<i>i</i> PrMgBr	Fe(salen)Cl	59
3	Et ₃ ZnMgBr	Fe(acac) ₃	93
4	C ₁₄ H ₂₉ MnCl	Fe(acac) ₃	96
5	(C ₁₄ H ₂₉) ₂ Mn	Fe(acac) ₃	>98
6	(C ₁₄ H ₂₉) ₃ MnMgCl	Fe(acac) ₃	>98

Tableau 16

Des Grignards primaires et secondaires peuvent être utilisés (entrées 1 et 2), et dans le cas des Grignards secondaires, le complexe Fe(salen)Cl, dont la structure est donnée ci-dessous (Figure 73), est utilisé de manière préférentielle par rapport au complexe Fe(acac)₃ utilisé généralement. En général, les Grignards secondaires donnent des rendements plus faibles que les dérivés primaires.

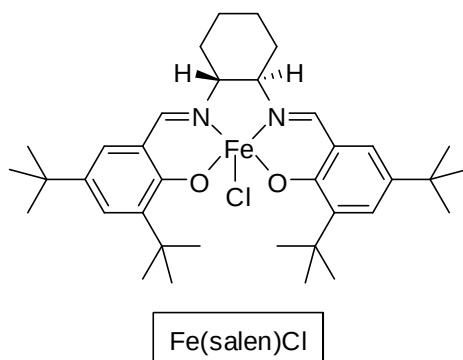


Figure 73

Le zincate Et_3ZnMgBr donne le produit de couplage avec un excellent rendement (entrée 3), ainsi que les différents organomanganésiens utilisés (entrées 4-6).

Une large variété d'électrophiles peut être utilisée dans ce système, comme l'illustre la Figure 74. Pour plus de facilité, le lien carbone-carbone formé au cours de la réaction est indiqué en gras.

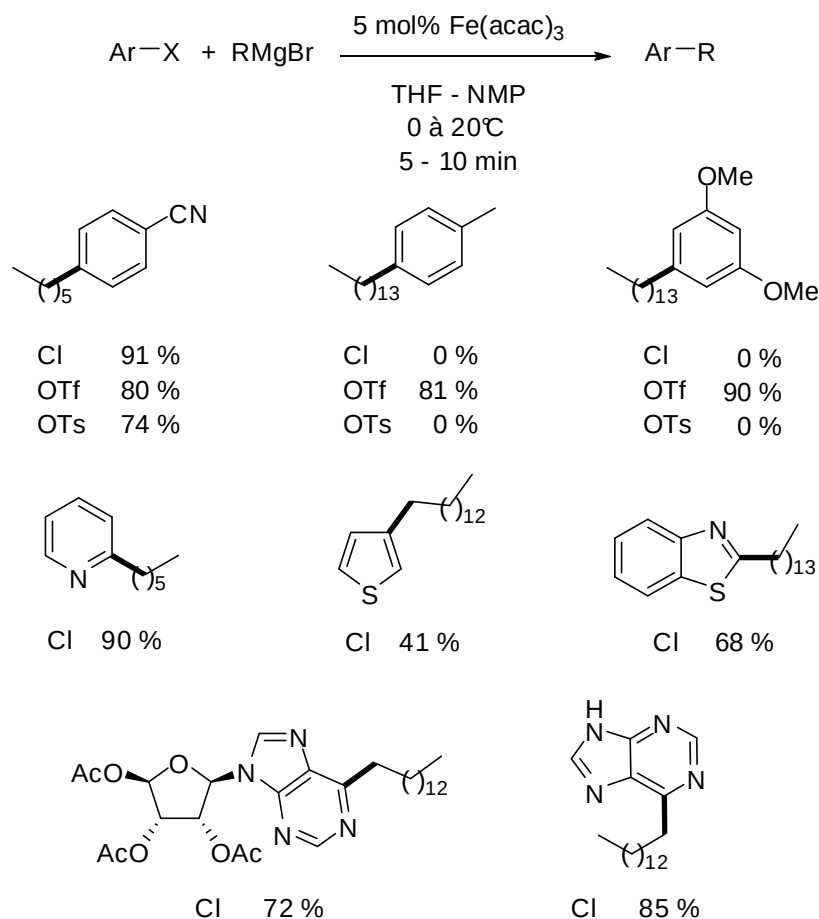


Figure 74

Les aromatiques déficients en électrons donnent de très bons rendements, alors que dans le cas des substrats riches en électrons, seuls les triflates permettent d'obtenir le produit de couplage.

Les chlorures hétéroaromatiques peuvent aussi être utilisés comme partenaires, des rendements moyens à très bons sont obtenus. L'avant-dernier exemple montre que l'attaque non catalysée du Grignard sur les acétates n'entre pas en compétition avec l'activation du lien

carbone-chlore. La 6-chloropurine non protégée qui contient un lien N-H (dernier exemple dans la Figure 74) subit la réaction de couplage sans problème, et donne un rendement de 85 %. Il est cependant nécessaire d'ajouter un équivalent de réactif de Grignard pour déprotoner ce site.

Un aspect intéressant de ce système est qu'il permet de réaliser des couplages de manière séquentielle sur des composés aromatiques portant plusieurs halogénures ou pseudohalogénures. Un exemple est présenté ci-dessous, dans lequel le noyau pyridine porte à la fois un atome de chlore et une fonction triflate de part et d'autre de l'azote (Figure 75).

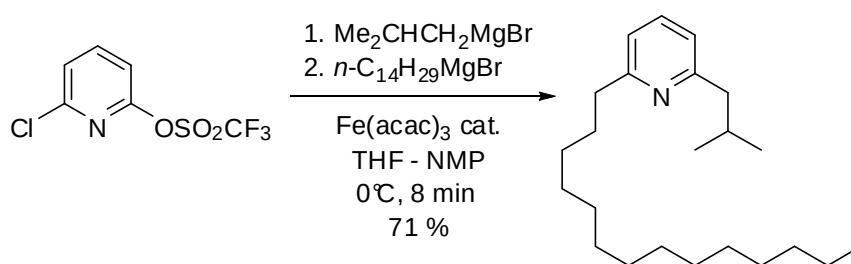


Figure 75

Une solution de bromure d'isobutylmagnésium (1,1 éq.) est additionnée à une solution du substrat et du catalyseur $\text{Fe}(\text{acac})_3$ dans un mélange THF – NMP à 0°C . Après une agitation de seulement 3 minutes, une solution $n\text{-C}_{14}\text{H}_{29}\text{MgBr}$ est introduite dans le mélange réactionnel. Le produit est isolé avec un rendement de 71 % après une réaction qui aura duré en tout seulement 8 minutes. Cet exemple illustre bien l'efficacité exceptionnelle de cette méthodologie.

II.2.1.2.Mécanisme postulé

Fürstner a proposé un mécanisme pour les réactions de couplage de (pseudo)halogénures d'aryle avec des Grignards d'alkyles catalysées par le fer.⁴⁰ Il est bien établi que le chlorure de fer(II) réagit avec 4 équivalents de réactif de Grignard pour donner une espèce de composition formelle $[\text{Fe}(\text{MgX})_2]$, appelée Grignard inorganique.^{40, 41} Ce Grignard inorganique est soluble dans les solvants étherés comme le tétrahydrofurane et donne une couleur brun foncé à noire à la solution.

Un mécanisme proposé pour la réaction entre un halogénure de fer(II) et le réactif de Grignard est montrée ci-dessous (Figure 76).⁴²

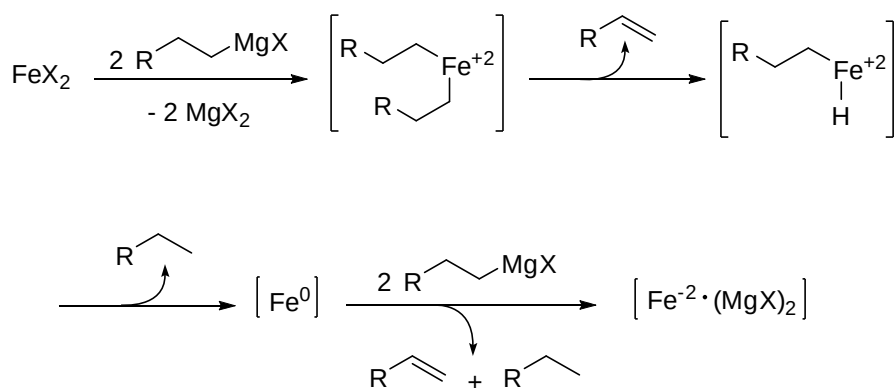


Figure 76

L'addition de deux Grignards sur le sel de fer(II) génère une espèce diorganoferrate dans laquelle le centre métallique a un état d'oxydation de +2. Une molécule d'alcène est ensuite produite par β -élimination d'hydrure, ce qui donne un nouveau complexe de fer. Le groupement organique présent sur le fer se détache avec l'atome d'hydrogène via une élimination

réductrice, laissant le fer à l'étage d'oxydation 0. La même chose se reproduit une seconde fois, pour produire le Grignard inorganique, dans lequel le fer a un étage d'oxydation de -2.

Cette espèce hautement nucléophile est capable de s'insérer dans des halogénures aromatiques (Figure 77).^{37, 40, 41}

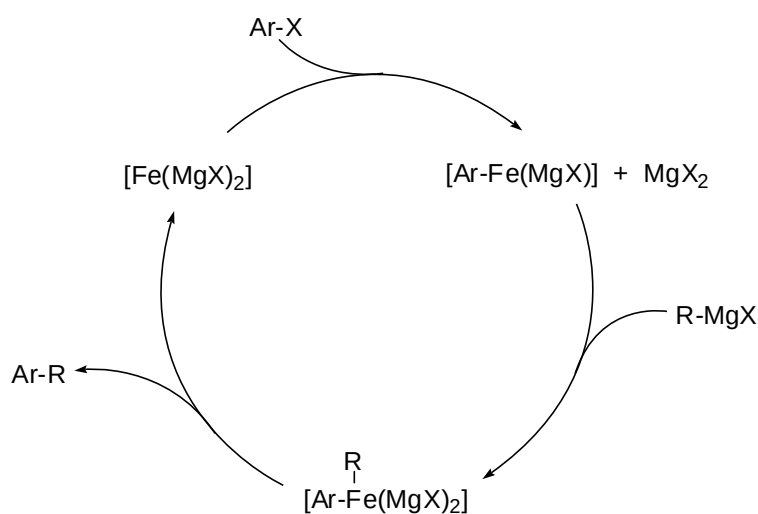


Figure 77

L'addition oxydante de l'halogénure aromatique sur le Grignard inorganique génère une espèce fer organométallique d'étage d'oxydation 0 $[\text{Ar-Fe}(\text{MgX})]$. Cette entité fer(0) est alors à nouveau alkylée par le Grignard R-MgX . Une élimination réductrice libère le produit de couplage et régénère l'espèce catalytique $\text{Fe}(-\text{II})$.

L'hypothèse selon laquelle l'espèce catalytique soit de type $\text{Fe}(0)$ semble très peu probable selon les auteurs. Ceux-ci ont préparé du fer métallique en poudre $\text{Fe}(0)^*$ par réduction du chlorure de fer(III) avec du potassium, qu'ils ont mis en présence d'un chlorure d'aryle (Figure 78).⁴⁰

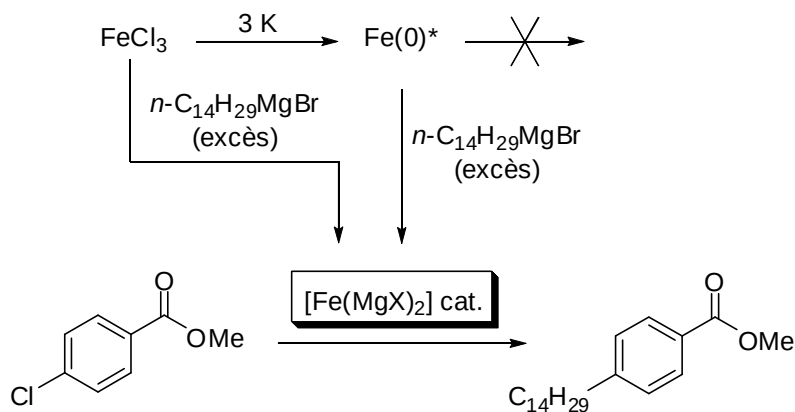


Figure 78

Le fer métallique finement divisé $\text{Fe}(0)^*$ ne s'insère pas du tout dans le chlorure d'aryle à température ambiante et réagit très difficilement dans des conditions plus drastiques. Par contre, la réaction de couplage entre ce même chlorure aromatique et le réactif de Grignard en présence de chlorure de fer (III) est quantitative en moins de 5 minutes à température ambiante.

De plus, il a été observé que la poudre $\text{Fe}(0)^*$ se dissout lentement dans le tétrahydrofurane en présence d'un excès de $n\text{-C}_{14}\text{H}_{29}\text{MgBr}$. La solution résiduelle, de couleur brun foncé à noir et homogène, catalyse la réaction de couplage du chlorure aromatique avec le réactif de Grignard.

Une telle différence de réactivité entre le $\text{Fe}(0)^*$ et la combinaison $\text{FeCl}_3/\text{RMgBr}$, associée à la réaction observée entre le $\text{Fe}(0)^*$ et le réactif de Grignard rend l'hypothèse d'une espèce catalytique de type $\text{Fe}(0)$ hautement improbable.⁴⁰

Le Grignard inorganique $[\text{Fe}(\text{MgX})_2]_n$ se présenterait sous la forme d'un cluster, bien que sa structure ne soit pas bien définie. Les données disponibles dans la littérature font état de liaisons de caractère fortement

covalent entre les métaux de transition (tels que le fer, le molybdène, le cobalt, le platine et le titane) et le magnésium.⁴⁰

II.2.2. Utilisation de nucléophiles de type aryle

Les réactions de couplage au cours desquelles un lien aryle-aryle se forme peuvent être divisées en deux parties principales. D'une part, il y a les réactions d'homocouplage, qui débouche sur la formation de biaryles symétriques, et d'autre part les réactions de couplage croisé, qui permettent la formation de biaryles asymétriques (Figure 79).

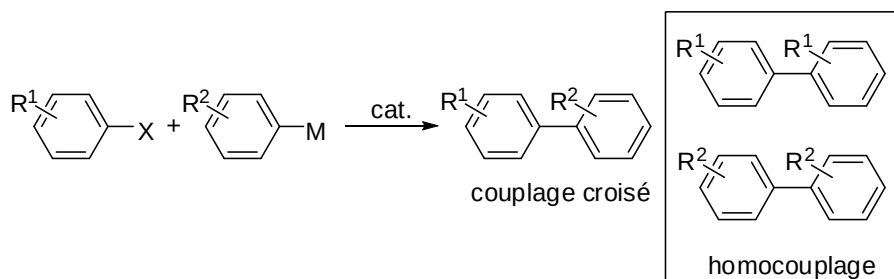


Figure 79

Comme nous le verrons plus loin, ces deux réactions sont en compétition, et la réaction d'homocouplage est une réaction secondaire souvent observée en couplage croisé. La réaction d'homocouplage catalysée par le fer va être présentée, et ensuite nous nous intéresseront à la réaction de couplage croisé catalysée par le fer.

II.2.2.1. Réaction d'homocouplage

Cette réaction d'homocouplage catalysée par le fer a été décrite par Kharasch et Fields dès 1941 (Figure 80).²⁹

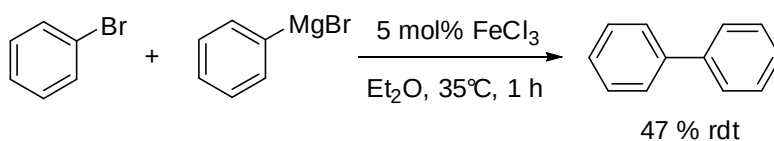


Figure 80

Le bromure de phénylmagnésium produit du biphényle avec un rendement de 47 % dans l'éther en présence de chlorure de fer et de bromobenzène comme oxydant.

Récemment, le groupe de Hayashi a mis au point une procédure simple pour la synthèse de biaryles symétriques à partir de Grignards d'aryles en présence d'une quantité catalytique de chlorure de fer et d'une quantité stœchiométrique de dichloroéthane comme oxydant.⁴³

Le réactif de Grignard est chauffé dans l'éther à reflux en présence de 5 mol% de chlorure de fer(III) et de 1,2 équivalent de dichloroéthane pendant une heure. Quelques exemples sont montrés dans le Tableau 17.

Chapitre 1 : Bibliographie – Les réactions de couplage croisé catalysées par le fer

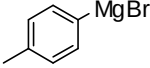
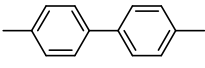
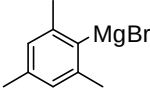
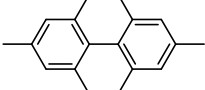
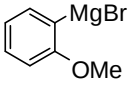
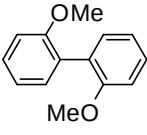
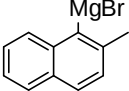
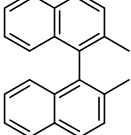
Entrée	ArMgBr	Ar-Ar	Rdt (%)
1			100
2			58
3			88
4			84
Conditions : 1,2 éq. 1,2-dichloroéthane, 5 mol% FeCl ₃ , Et ₂ O, reflux			

Tableau 17

D'une manière générale, les rendements obtenus sont bons à excellents (entrées 1, 3 et 4), la seule exception reste pour les Grignards encombrés, qui donnent des rendements moyens (entrée 2).

La même année, le groupe de Cahiez a publié une procédure analogue, mais utilisant moins de dichloroéthane (0,6 éq. au lieu de 1,2 éq. dans la procédure de Hayashi).⁴⁴ La réaction a lieu dans le tétrahydrofurane à température ambiante, en 10 minutes, et les rendements obtenus sont très bons (entre 74 et 96 %) sur des Grignards peu encombrés.

Pour l'homocouplage de Grignards encombrés, l'utilisation de 1,2-diiodoéthane permet d'obtenir des rendements corrects, toujours dans le THF à température ambiante.

Le couplage de Grignards fonctionnalisés est aussi possible par cette méthode. Ces Grignards sont synthétisés par transmétallation à partir de l'iodure d'aryle et de bromure d'isopropylmagnésium (Figure 81).

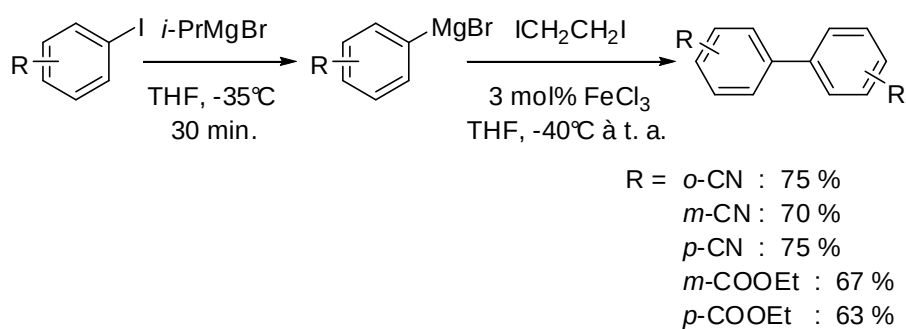


Figure 81

La difficulté principale de cette réaction est d'éviter le couplage croisé entre le Grignard d'aryle et l'iodure d'isopropyle formé lors de l'étape de transmétallation. Le 1,2-dichloroéthane n'est pas suffisamment réactif pour éviter cette réaction, mais le 1,2-diiodoéthane réagit par contre assez vite pour obtenir le produit d'homocouplage avec de bons rendements.

Cette réaction a aussi été appliquée en version intramoléculaire sur la synthèse de la *N*-méthylcrinasiadine, un biaryle asymétrique (Figure 82).⁴⁴

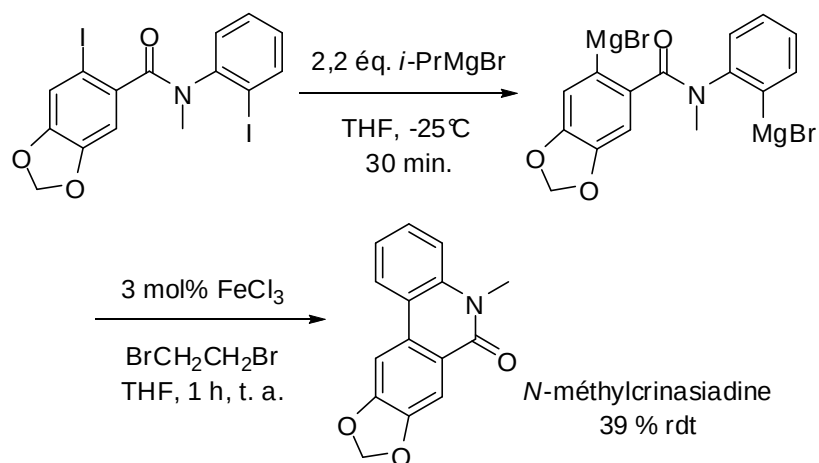


Figure 82

II.2.2.2. Réaction de couplage croisé

En 2002, Fürstner a décrit la réaction de couplage suivante (Figure 83) :

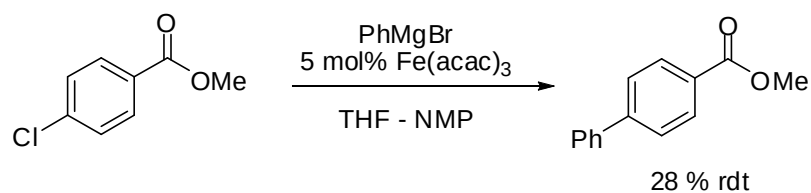


Figure 83

Le chlorure d'aryle, en présence de bromure de phénylmagnésium et de Fe(acac)₃, donne principalement du biphenyle, ainsi que du produit de couplage avec un rendement de 28 %.^{39, 40}

Par contre, le couplage de Grignards d'aryle avec des halogénures hétéroaromatiques pauvres en électrons (hétérocycles azotés) est possible et donne de meilleurs résultats.

II.2.2.2.1. Couplage d'halogénures hétéroaromatiques

Le groupe de Figadère a testé différentes conditions de solvant, d'additif et de température sur la réaction de couplage de la 3-bromoquinoline avec le bromure de phénylmagnésium (Figure 84).⁴⁵

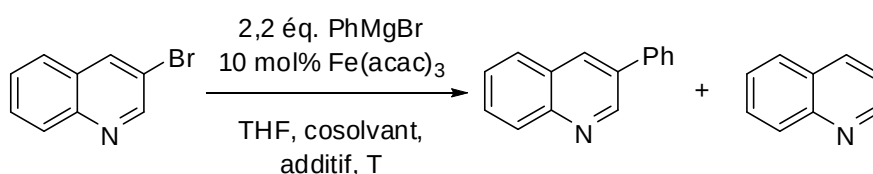


Figure 84

En général, il reste du produit de départ, et le produit de réduction est aussi obtenu dans de proportions variables. Un temps prolongé (de 3 ou 20 heures) ne permet pas d'améliorer significativement le rendement, de même qu'ajouter du catalyseur pendant la réaction.

De plus, il ressort de cette étude que l'ajout de NMP ou autre cosolvant polaire ou apolaire non seulement n'améliore pas le rendement, mais au contraire a un effet négatif sur la réaction de couplage. La température a été variée de -78°C à la température ambiante, et les meilleurs résultats ont été obtenus à -30°C en une heure.

L'ajout d'un co-catalyseur, tel que le chlorure de manganèse(II), le chlorure de zinc(II) ou le cyanure de cuivre(I) a aussi un effet négatif sur le

rendement. Dans les meilleures conditions (-30°C , THF, 1 h), le produit de couplage est obtenu avec un rendement de 46 %. Ces conditions ont été appliquées avec succès sur d'autres dérivés bromo- ou chloroquinoline et pyridine avec des rendements variant entre 60 et 66 % (Figure 85).

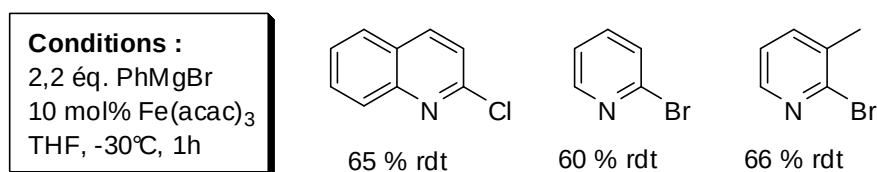
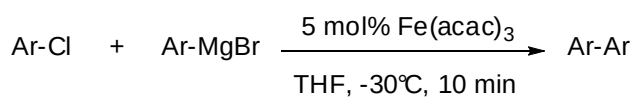


Figure 85

Le groupe de Fürstner a lui aussi travaillé sur le couplage de chlorures hétéroaromatiques pauvres en électrons avec des Grignards aromatiques et hétéroaromatiques. Quelques exemples sont donnés dans le Tableau 18, où il est possible de voir que les produits de couplage sont obtenus avec de bons rendements. Il est à noter que lors de tous les tests réalisés, le produit de couplage est obtenu avec le produit résultant de la réaction d'homocouplage dans des proportions variables.^{29, 40}



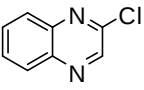
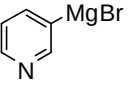
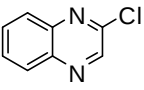
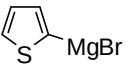
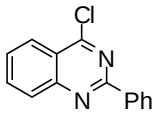
Entrée	Substrat	RMgBr	Rdt (%)
1		PhMgBr	73
2			82
3			69
4		PhMgBr	66

Tableau 18

En 2007, le groupe de Nakamura a publié une méthode à base de fluorure de fer comme catalyseur, ce qui a permis des améliorations considérables lors du couplage aryle-aryle.⁴⁶ Ces travaux seront donc exposés lors du point suivant.

II.2.2.2.2. Couplage d'halogénures d'aryles

L'utilisation de fluorure de fer(II) ou (III) comme précatalyseur avec un ligand carbène *N*-hétérocyclique (NHC) permet d'obtenir une réaction de couplage croisé aryle-aryle sélective, et supprime pratiquement totalement la réaction d'homocouplage. Différentes conditions ont été appliquées sur une réaction modèle (Tableau 19).⁴⁶

sel de fer (5 mol%)
additif
p-TolMgBr (2,5 éq.)
THF, 60°C, 24 h

Entrée	Sel de fer	Additif (mol%)	Rdt (%)			
			Ph-(<i>p</i> Tol)	PhCl	Ph-Ph	(<i>p</i> Tol) ₂
1	FeF ₃ .3H ₂ O	SIPr.HCl (15)	98	0	<1	4
2	FeF ₃ .3H ₂ O	-	6	93	trace	4
3	FeF ₂ .4H ₂ O	SIPr.HCl (15)	96	2	<1	4
4	FeCl ₃	SIPr.HCl (15)	32	10	2	32
5	FeCl ₃	KF (20)	92	0	1	8
		SIPr.HCl (15)				

Tableau 19

Comme l'illustre le Tableau 19, une sélectivité totale en faveur du couplage croisé est obtenue lorsque le fluorure de fer(III) trihydraté est utilisé comme catalyseur en combinaison avec le ligand carbène SIPr.HCl (entrée 1), dont la structure est montrée ci-dessous (Figure 86).

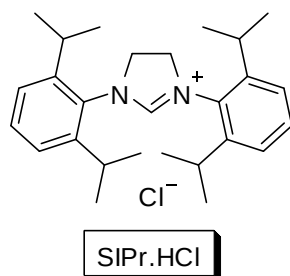


Figure 86

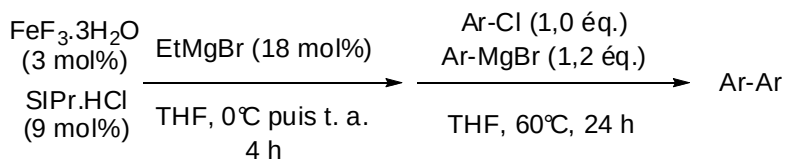
Par contre, sans la présence du ligand carbène, une très mauvaise conversion est observée (entrée 2). La réaction fonctionne aussi bien avec le fluorure de fer(II) qu'avec le fluorure de fer(III) (entrée 3). Lorsque les sels de fluorure de fer non hydratés sont utilisés, les conversions sont mauvaises, probablement pour des raisons de solubilité dans le milieu.

Les résultats obtenus avec les fluorures contrastent fortement avec ceux obtenus lorsque le chlorure de fer est utilisé comme catalyseur. Dans ce cas, le produit de couplage croisé est obtenu dans les mêmes quantités que le produit d'homocouplage, et la conversion n'est pas totale (entrée 4). Par contre, lorsque le chlorure de fer(III) est préalablement mélangé avec du fluorure de potassium, la sélectivité en faveur du couplage croisé est retrouvée (entrée 5), indiquant par là que l'anion fluorure joue un rôle clé dans la sélectivité de la réaction.

Comme l'indique l'équation chimique dans le Tableau 19, un large excès de Grignard d'aryle est nécessaire (2,5 éq.) car celui-ci n'est pas suffisamment réactif vis-à-vis du fluorure de fer et du carbène SIPr.HCl comme base. Pour éviter de mettre un excès de Grignard d'aryle, il faut ajouter du bromure d'éthylmagnésium (EtMgBr) avant de commencer la réaction de couplage. La procédure est plus détaillée dans l'équation ci-dessous (Tableau 20).⁴⁶

Chapitre 1 : Bibliographie – Les réactions de couplage croisé catalysées par le fer

Grâce à l'ajout de 18 mol% de EtMgBr, il est possible d'avoir une conversion complète avec 1,2 équivalent de Grignard aromatique.



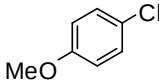
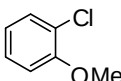
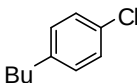
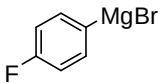
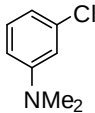
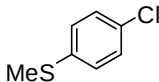
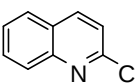
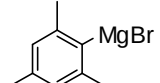
Entrée	Substrat	ArMgBr	Rdt (%)
1		<i>p</i> -TolMgBr	92
2		<i>o</i> -TolMgBr	90 (80°C)
3			87
4		PhMgBr	94
5		<i>p</i> -TolMgBr	80
6			82 (100°C)

Tableau 20

La réaction a été appliquée sur différents halogénures aromatiques et Grignards d'aryles. Il est rapidement apparu que seuls les chlorures donnent de bons résultats en termes de sélectivité et de réactivité. Les bromures et

iodures donnent beaucoup d'homocouplage, tandis que les triflates sont trop peu réactifs. Les fluorures d'aryles sont totalement inertes dans les conditions de réaction.

Les rendements obtenus sont très bons, et les substrats peuvent porter des groupements donneurs (entrée 1). L'encombrement stérique est bien toléré tant sur le substrat que sur le réactif de Grignard (entrée 2 et entrée 6), bien qu'il soit nécessaire de chauffer un peu plus fort le milieu réactionnel (80°C et 100°C au lieu de 60°C). Dans le cas où la réaction est portée à 100°C, le solvant utilisé est le toluène. Le Grignard d'aryle peut porter un groupement capteur (entrée 3). Les fonctions diméthylamino et méthylthio n'interfèrent pas dans la réaction (entrées 4 et 5). Des chlorures hétéroaromatiques ont aussi été couplés avec de bons rendements, comme le montre l'entrée 6.

II.3. Couplage avec des électrophiles de type alkyle

Les réactions de couplage d'halogénures d'alkyles représentent un défi en catalyse organométallique, car les complexes métal-alkyles sont susceptibles de subir une réaction de β -élimination. La principale difficulté réside dans la formation massive d'alcanes et d'alcènes, provenant des réactions indésirables de réduction et d'élimination (Figure 87).

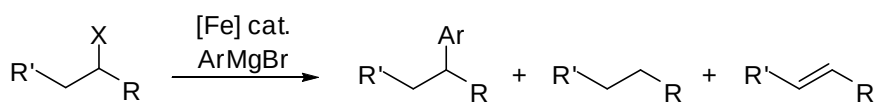


Figure 87

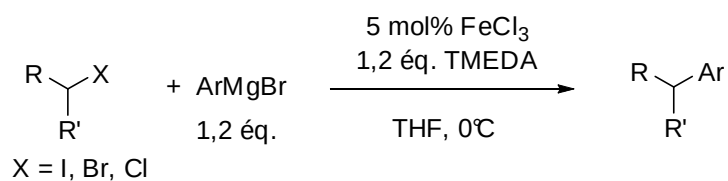
En 2004, plusieurs groupes ont présenté leurs travaux sur les couplages alkyle-aryle, apportant des solutions différentes pour obtenir les produits de couplage désirés.

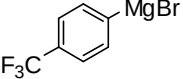
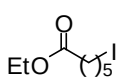
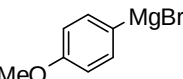
Parmi ces groupes, on compte le groupe de Nakamura, qui a découvert l'effet bénéfique de la présence de la *N,N,N',N'*-tétraméthyléthylènediamine (TMEDA) sur la réaction,⁴⁷ le groupe de Hayashi, qui a montré que la réaction de couplage est favorisée en utilisant le diéthyléther plutôt que le tétrahydrofurane comme solvant,⁴⁸ le groupe de Bedford, qui a utilisé un complexe [FeCl(salen)] comme catalyseur²⁹ et enfin, le groupe de Fürstner, qui a quant à lui utilisé le complexe ferrate [Li(TMEDA)]₂[Fe(C₂H₄)₄] comme catalyseur.⁴⁹

II.3.1. Premiers travaux

II.3.1.1. Travaux de Nakamura

Le groupe de Nakamura a découvert que la combinaison de la présence de la TMEDA et l'addition lente du réactif de Grignard est indispensable pour obtenir les produits de couplage désirés.⁴⁷ De cette façon, le mélange ne prend pas cette couleur brun foncé noire caractéristique. Grâce à cette manière de procéder, il est possible de coupler des halogénures primaires et secondaires avec des Grignards d'aryle. Quelques exemples sont montrés dans le Tableau 21.



Entrée	Substrat	ArMgBr	Rdt (%)
1			99 (X = I)
2		PhMgBr	99 (X = Br)
3			99 ^a (X = Cl)
4			97 (X = I)
5	n-C ₈ H ₁₇ X	PhMgBr	91 (X = Br)
6			45 ^{a,b} (X = Cl)
7			67 ^c
8			88

^a 1,5 éq. ArMgBr engagé, réaction faite à 25°C

^b réaction faite à 40°C

^c 2,0 éq. ArMgBr engagé

Tableau 21

Les iodures, bromures et chlorures peuvent être utilisés, mais la réactivité diminue selon l'ordre I>Br>Cl. Les bromures et iodures primaires et secondaires correspondants donnent d'excellents rendements (entrées 1, 2, 4 et 5). Dans le cas des chlorures secondaires, il est nécessaire d'engager 1,5 équivalent de Grignard et de faire la réaction à 25°C pour obtenir un

rendement quantitatif (entrée 3). Les halogénures primaires sont moins réactifs que les substrats secondaires, et il est nécessaire de chauffer à 40°C pour les chlorures (entrée 6). Dans ce cas, le rendement obtenu est seulement de 45 %, à cause de la formation des produits de réduction et d'élimination (octane et 1-octène).

Les Grignards riches en électrons réagissent vite pour donner le produit désiré avec une stœchiométrie substrat : ArMgBr de 1 : 1,2 (entrée 2), alors que les Grignards pauvres en électrons réagissent moins vite, donnent de moins bons rendements et nécessitent un rapport substrat : ArMgBr de 1 : 2 (entrée 7).

Une fonction ester sur un iodure primaire est très bien tolérée dans les conditions de la réaction (entrée 8).

Les halogénures tertiaires sont consommés aussi vite que les halogénures secondaires, mais ne donnent que des produits de réduction et d'élimination.

II.3.1.2.Travaux de Hayashi

L'équipe de Hayashi a mis en évidence l'importance du choix du solvant sur la sélectivité de la réaction.⁴⁸ Alors que le mélange THF-NMP (*N*-méthyl-2-pyrrolidone) a permis d'améliorer considérablement les résultats pour le couplage d'halogénures aromatiques et vinyliques avec des Grignards d'alkyles, cette combinaison de solvants ne convient pas bien pour le couplage d'halogénures d'alkyles. Les auteurs ont remarqué que le diéther permet d'augmenter grandement les rendements obtenus en augmentant la sélectivité de la réaction.

Comme dans le cas du système de Nakamura, la réaction fonctionne avec les halogénures primaires et secondaires, mais les rendements sont en général moins bons que ceux obtenus par la méthode de Nakamura.

Les triflates d'aryles ne réagissent pas dans les conditions de la réaction, ce qui permet de réaliser deux couplages successifs sans problème de sélectivité (Figure 88).

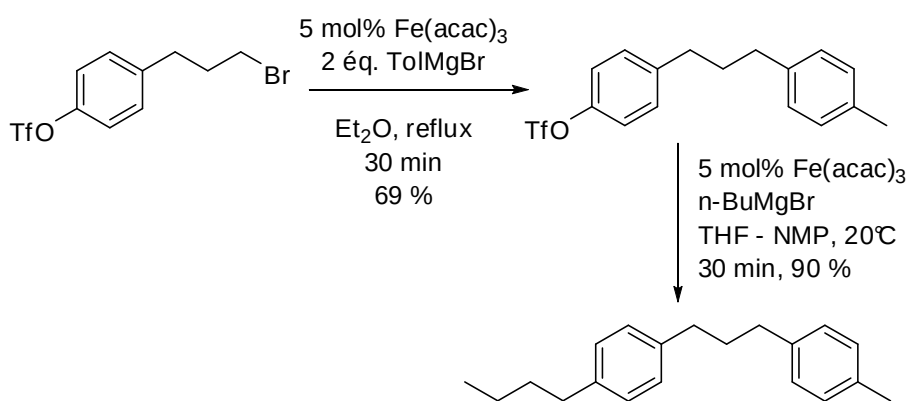


Figure 88

Le substrat est tout d'abord mis en présence de $\text{Fe}(\text{acac})_3$, d'un Grignard d'aryle dans l'éther à reflux pendant une demi heure, ce qui permet d'obtenir le produit de monocouplage. Celui-ci est alors engagé avec un Grignard d'alkyle, toujours avec le $\text{Fe}(\text{acac})_3$, dans un mélange THF-NMP.

II.3.1.3.Travaux de Bedford

Le couplage d'halogénures primaires et secondaires avec des Grignards d'aryle peut être catalysé par le complexe $[\text{FeCl}(\text{salen})]$ avec des rendements modestes à bons. Quelques exemples sont montrés dans la Figure 89, ainsi

que la structure du complexe utilisé. La liaison nouvellement formée est montrée en gras.

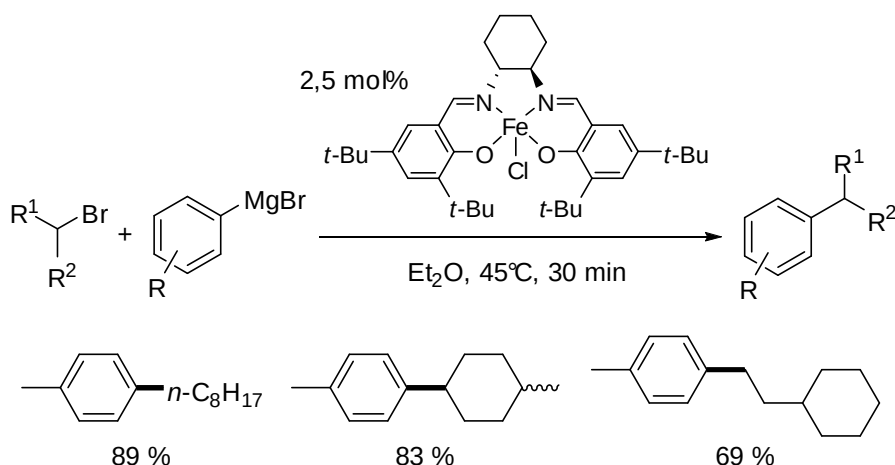


Figure 89

Comme dans le système développé par Hayashi, la réaction est faite dans l'éther à reflux, avec 2,5 mol% de complexe $[FeCl(salen)]$.

II.3.1.4. Travaux de Fürstner

Le groupe de Fürstner a utilisé le complexe de fer $[Li(tmeda)]_2[Fe(C_2H_4)_4]$ de structure connue (cristaux analysés aux rayons X), dans lequel le fer a un état d'oxydation de -2 (Figure 90), pour catalyser le couplage d'halogénures d'alkyle avec des Grignards d'aryles.⁴⁹

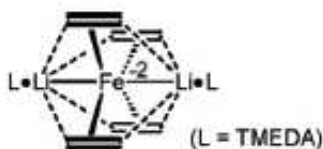


Figure 90

Ce complexe a tout d'abord été appliqué sur la réaction de couplage d'un chlorure aromatique avec un Grignard d'alkyle (Figure 91).

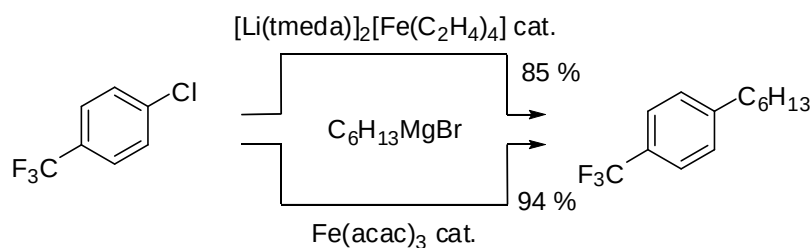


Figure 91

Ce complexe de fer de bas étage d'oxydation catalyse la réaction de couplage en quelques minutes dans un mélange THF-NMP à 0°C, ce qui est très analogue à ce qui est observé avec le complexe généré *in situ* à partir du Fe(acac)₃ et du Grignard d'alkyle.

Ce même complexe est aussi capable de catalyser le couplage d'halogénures d'alkyles avec des Grignards d'aryle en moins de dix minutes à -20°C dans le THF. Les iodures primaires et les bromures secondaires, ainsi que les halogénures allyliques et propargyliques réagissent pour donner les produits de couplage avec d'excellents rendements (Figure 92).

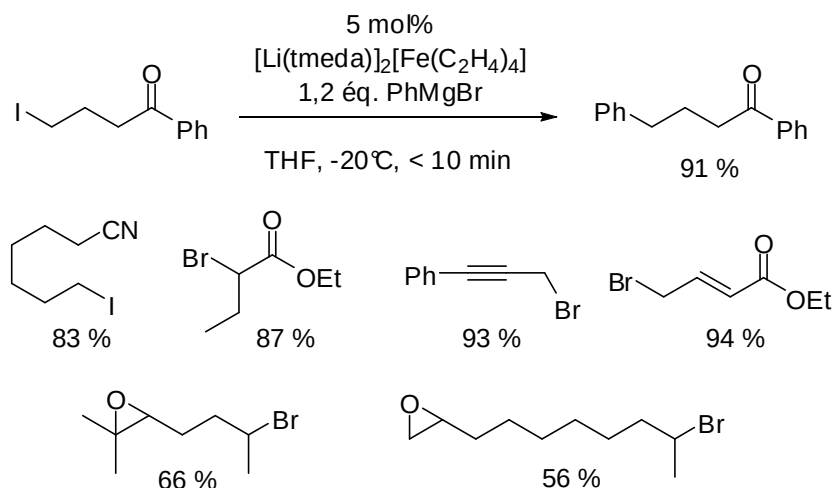


Figure 92

De plus, de nombreuses fonctions chimiques sont tolérées, comme les cétones, les nitriles, les esters, ou encore les époxydes internes et terminaux.

II.3.2. Optimisation des systèmes catalytiques

Le système développé par Nakamura présente des avantages, liés à la simplicité du catalyseur et à son faible coût, ainsi que les excellents rendements obtenus. Cependant, ce système a aussi des inconvénients importants. Il nécessite notamment un excès d'amine, qui doit être ajoutée avec le réactif de Grignard. De plus, ce mélange amine/Grignard doit être additionné très lentement, à l'aide d'un pousse-seringue.⁴⁷

Ayant pointé les principaux inconvénients du système développé par Nakamura, le groupe de Bedford a travaillé sur les conditions de la réaction et a pu mettre en place un protocole ne nécessitant pas l'addition lente du Grignard.⁵⁰

Divers ligands ont été testés, des phosphines et des arsines mono- et bidentates, des phosphites ainsi que des carbènes. D'une manière générale, les résultats sont bons, principalement avec les carbènes et les diphosphines. Quelques exemples de ligands qui ont donné de bons rendements sont présentés à la Figure 93.

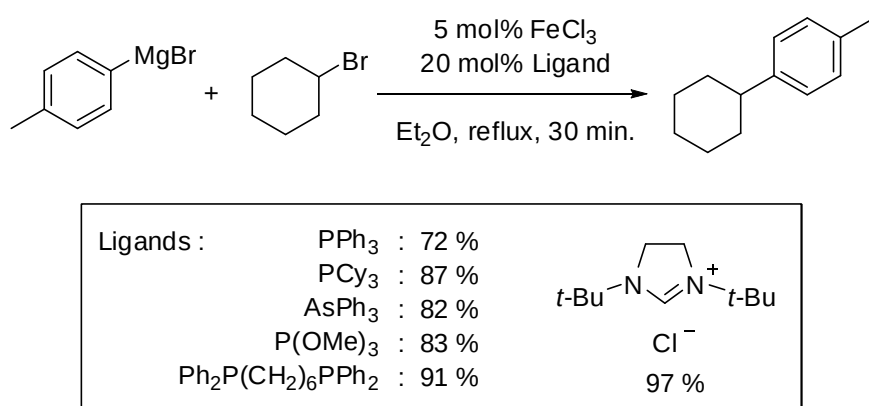


Figure 93

La triphénylarsine donne un rendement meilleur que la triphénylphosphine, avec un rendement de 82 %. Les performances des diphosphines dépendent du nombre de carbones espaçant les atomes de phosphore, le meilleur rendement étant obtenu lorsque six atomes de carbones sont présents. Les ligands carbènes donnent d'excellents résultats, particulièrement lorsque le groupement porté par l'azote est de type alkyle.

Dans ce système, les meilleurs substrats sont les bromures, la tendance générale est $\text{Br} > \text{I} > \text{Cl}$ et ce, indépendamment du catalyseur choisi. Les rendements s'échelonnent entre 41 et 85 %, les rendements les plus faibles sont obtenus avec des Grignards ou des bromures encombrés.

Dans le but de développer un système applicable sur de grosses quantités, le groupe de Cahiez a mis au point deux systèmes catalytiques bon marché et faciles à mettre en œuvre.⁵¹ Le premier résulte de la combinaison de deux ligands, le HMTA (hexaméthylènetétraamine) et la TMEDA (tétraméthyléthylènediamine) avec le précurseur $\text{Fe}(\text{acac})_3$. La combinaison de 5 mol% de HMTA et de 10 mol% de TMEDA pour 5 mol% de $\text{Fe}(\text{acac})_3$ permet d'obtenir un rendement supérieur à ceux obtenus avec un seul des deux ligands, quelque soit leur proportion (Figure 94).

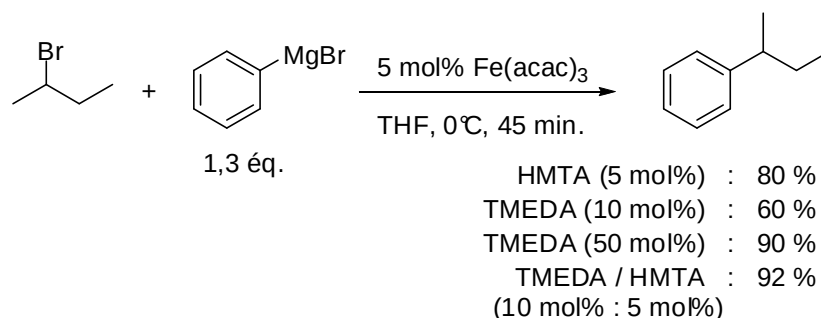


Figure 94

Ce système, basé sur une synergie de deux ligands est plus avantageux que le système de Nakamura, où il faut 26 équivalents de TMEDA pour 1 équivalent de chlorure de fer(III).

Le second système mis au point par l'équipe de Cahiez consiste à utiliser le complexe $[(\text{FeCl}_3)_2(\text{tmEDA})_3]$. Ce complexe est intéressant car il est très bon marché, et qu'il présente l'avantage de ne pas être hygroscopique, au contraire du chlorure de fer(III). Le complexe $[(\text{FeCl}_3)_2(\text{tmEDA})_3]$ est très facile à synthétiser, et catalyse efficacement la réaction de couplage avec seulement 1,5 mol%.

Les deux systèmes décrits peuvent catalyser le couplage d'halogénures secondaires et primaires avec des Grignards aromatiques avec de très bons rendements, les substrats secondaires donnant de meilleurs rendements que les substrats primaires.

II.3.3. Réaction domino catalysée par le fer

Un système très intéressant a été mis au point par le groupe de Jacobi von Wangelin, qui permet de coupler directement des halogénures d'alkyle et d'aryle ensemble, en présence de magnésium métallique et de chlorure de fer (Figure 95).⁵²

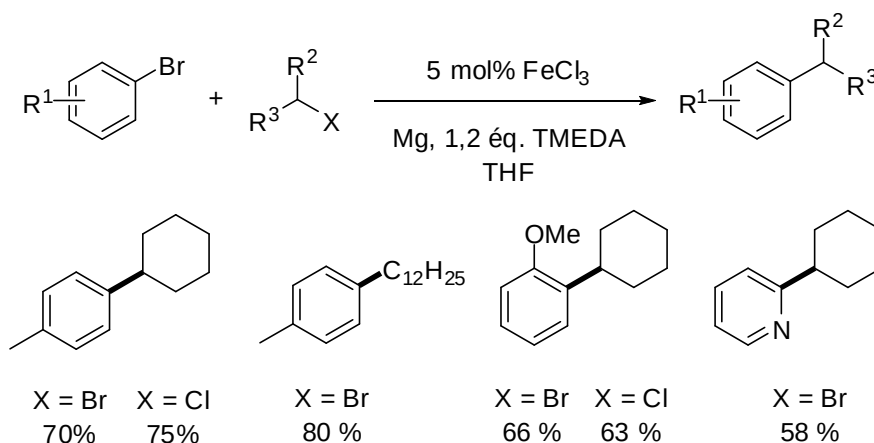


Figure 95

La réaction est catalysée par le chlorure de fer(III) en présence de TMEDA dans le tétrahydrofurane, le nouveau lien carbone-carbone formé est marqué en gras. La réaction est terminée en 3 heures à 0°C dans le cas des bromures, et donne des rendements moyens à bons. Avec les chlorures d'alkyle, la

réaction est agitée 2 heures à 0°C, puis 2 heures à température ambiante, pour donner des rendements similaires aux bromures.

La présence de la TMEDA est indispensable pour obtenir une bonne sélectivité en faveur du couplage croisé. Une quantité de 1,2 équivalent de TMEDA permet de minimiser la formation du produit de déhalogénéation réductrice (ArH) et de biaryle (Ar-Ar).

Les auteurs postulent la formation des deux Grignards d'alkyle et d'aryle au cours de la réaction. La formation des Grignards est elle aussi catalysée par le chlorure de fer, et représente l'étape limitante de vitesse dans la réaction, les Grignards formés étant rapidement consommés dans la réaction de couplage. La quantité de réactifs de Grignard formée reste donc très faible.

Ce système est donc très avantageux car il ne nécessite pas l'utilisation de réactifs organométalliques préalablement préparés.⁵²

II.4. Hypothèses mécanistiques

Malgré les nombreuses études, le mécanisme des réactions de couplage catalysées au fer reste peu connu. Cependant, il apparaît assez clairement qu'au moins deux mécanismes différents aient lieu, selon la nature du Grignard impliqué.⁴² Il y a d'une part les Grignards portant une chaîne alkyle avec des hydrogènes en β , et d'autre part, les Grignards n'ayant pas la possibilité de faire de la β -élimination (MeMgBr, PhMgBr).

Nous avons déjà présenté les hypothèses mécanistiques concernant les Grignards portant des hydrogènes en β (voir le point II.2.1.2 Mécanisme postulé, page 85). Pour rappel, ces Grignards capables de subir une

β -élimination réagissent avec les sels de fer pour générer un Grignard inorganique de formule $[\text{Fe}(\text{MgX})_2]_n$ dans lequel le fer a un étage d'oxydation de -2. Cette espèce très réductrice réagit rapidement avec les (pseudo)halogénures organiques et les Grignards d'alkyle pour donner le produit de couplage avec de très bons rendements. Le mécanisme proposé est montré ci-dessous (Figure 96).

La réaction commence par une addition oxydante de l'halogénure organique sur le complexe de fer, pour donner le complexe $[\text{Ar-Fe}^0(\text{MgX})]$. Celui-ci réagit alors avec l'organomagnésien, puis la réaction s'achève par l'élimination réductrice pour libérer le produit de couplage et régénérer le complexe $[\text{Fe}(\text{MgX})_2]$.

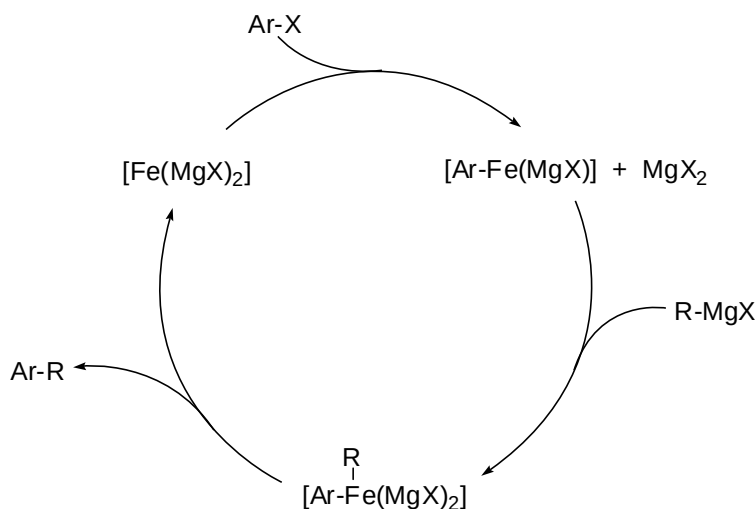


Figure 96

Par contre, les Grignards qui ne peuvent pas subir la réaction de β -élimination forment avec le fer des espèces totalement différentes du Grignard inorganique. Cependant, ces complexes formés sont très difficiles à

caractériser, de par leur très grande sensibilité tant à l'air qu'à la température. De plus, bien que différents complexes organoferrates, avec des centres métalliques de différents étages d'oxydation aient été isolés, cristallisés et caractérisés, le mécanisme de la réaction de couplage reste encore fort incertain.⁴²

II.4.1. Réaction entre les sels de fer et les organomagnésiens ou organolithiens sans hydrogène en β : formation de complexes de type ferrate

Différents complexes de fer ont été isolés, préparés en général à partir de chlorure de fer(III), avec de phényllithium ou de méthyllithium. Le point commun de ces complexes est qu'ils sont de type ferrate, avec du lithium comme contre cation. Le premier équivalent de PhLi (ou MeLi) réduit rapidement le fer(III) en fer(II), puis le centre métallique est alkylé plusieurs fois, pour porter quatre groupements organiques.

Ainsi, le groupe de Fürstner a réussi à cristalliser le complexe $[(\text{Me}_4\text{Fe})(\text{MeLi})][\text{Li}(\text{OEt}_2)_2]$, extrêmement sensible, pyrophorique, qui se décompose rapidement à 0°C (le complexe a été cristallisé entre -40 et -78°C). Ce complexe possède une géométrie tétraédrique, avec les quatre méthyles placés autour du fer(II) (Figure 97).^{42, 53}

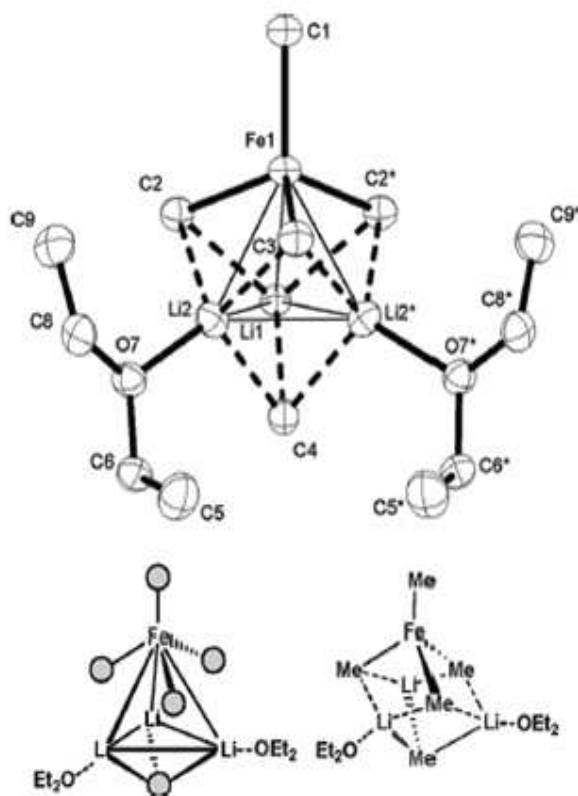


Figure 97

De manière similaire, lorsque le chlorure de fer(II) est traité avec quatre équivalents de PhLi, le complexe de fer(II) de formule $[\text{Ph}_4\text{Fe}][\text{Li}(\text{OEt}_2)_2][\text{Li}(\text{dioxane})]$ est obtenu. Par contre, si un large excès de PhLi est utilisé, la réaction donne le complexe $[\text{Ph}_4\text{Fe}][\text{Li}(\text{OEt}_2)]_4$, également pyrophorique et hautement instable thermiquement. Ce composé est le seul ate-complexe de fer(0) connu actuellement. La structure de ce complexe a été analysée par diffraction des rayons X. Le centre métallique Fe(0) présente une géométrie planaire rectangulaire comme l'illustre la Figure 98.⁴²

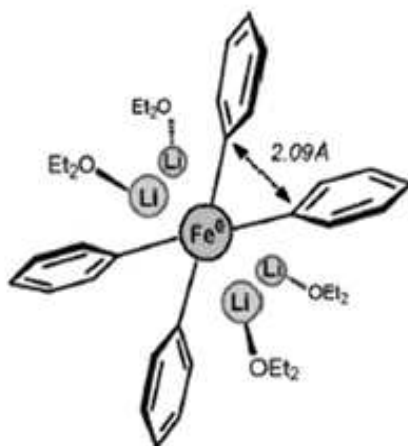


Figure 98

Ces complexes portant quatre phényles se décomposent thermiquement en formant du biphenyle comme produit majoritaire. Or, le biphenyle est un sous produit obtenu couramment en réaction de couplage croisé avec le bromure de phénylmagnésium, ce qui pourrait indiquer que des complexes de type ferrate soient impliqués dans ces réactions. Dans le cas des réactions de couplage aryle-aryle, une amélioration importante a été réalisée grâce à l'utilisation de fluorures de fer combinés à un ligand carbène comme catalyseur (voir le point II.2.2.2.2 Couplage d'halogénures d'aryles, page 95).⁴⁶ Il est tout à fait possible que les ligands fluorures limitent, voire empêchent la formation de complexes ferrates portant plusieurs entités aryles, ce qui minimiserait la réaction d'homocouplage parasite.^{42, 46}

Ces ate-complexes n'ont qu'une nucléophilicité modérée, et ne transfèrent leurs ligands organiques qu'à des électrophiles activés (Figure 99).^{42, 53}

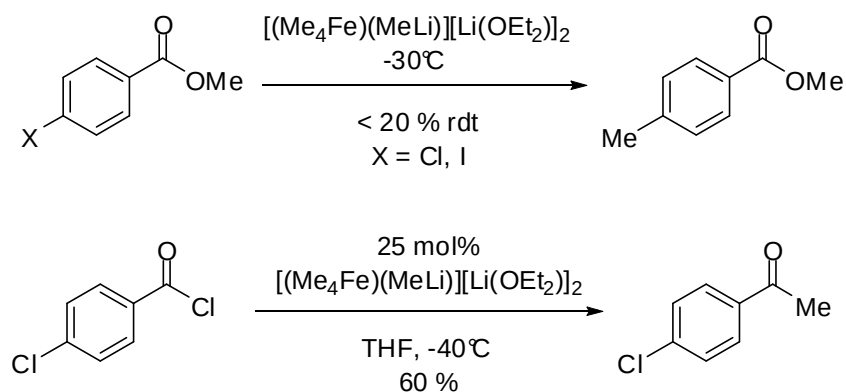


Figure 99

La méthylation du chlorure ou de l'iodure de benzoate de méthyle est un échec avec le complexe isolé par Fürstner, mais par contre, ce dernier est capable de réagir avec un chlorure d'acide pour donner la cétone correspondante.

Cependant, il existe une autre catégorie de complexes de type ferrate, plus riches en électrons, et dont le centre métallique est fortement réduit. Ces complexes de fer sont capables de catalyser des réactions de couplage entre divers halogénures organiques et des Grignards aromatiques. Le plus performant d'entre eux, le complexe $[\text{Li}(\text{tmeda})]_2[\text{Fe}(\text{C}_2\text{H}_4)_4]$ (Figure 100), est capable de catalyser cette réaction à -20°C en quelques minutes, comme cela a été expliqué dans le point II.3.1.4 Travaux de Fürstner, page 104.

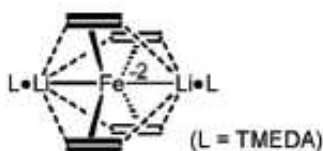


Figure 100

Avec la présence de liens intermétalliques lithium-fer, un étage d'oxydation très bas et une configuration d^{10} du fer, ainsi que la présence de ligands oléfiniques labiles, ce complexe représente un analogue des clusters intermétalliques de composition $[\text{Fe}(\text{MgX})_2]_n$ obtenus *in situ* par la réduction d'un sel de fer avec un réactif de Grignard portant des hydrogènes en β . Cette analogie se vérifie dans les faits, avec un comportement similaire de ces espèces en présence d'un chlorure aromatique et d'un Grignard d'alkyle (Figure 101).

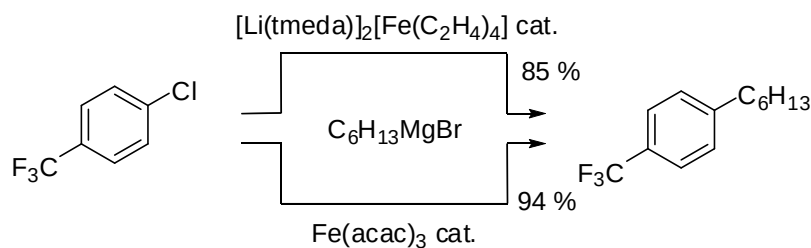
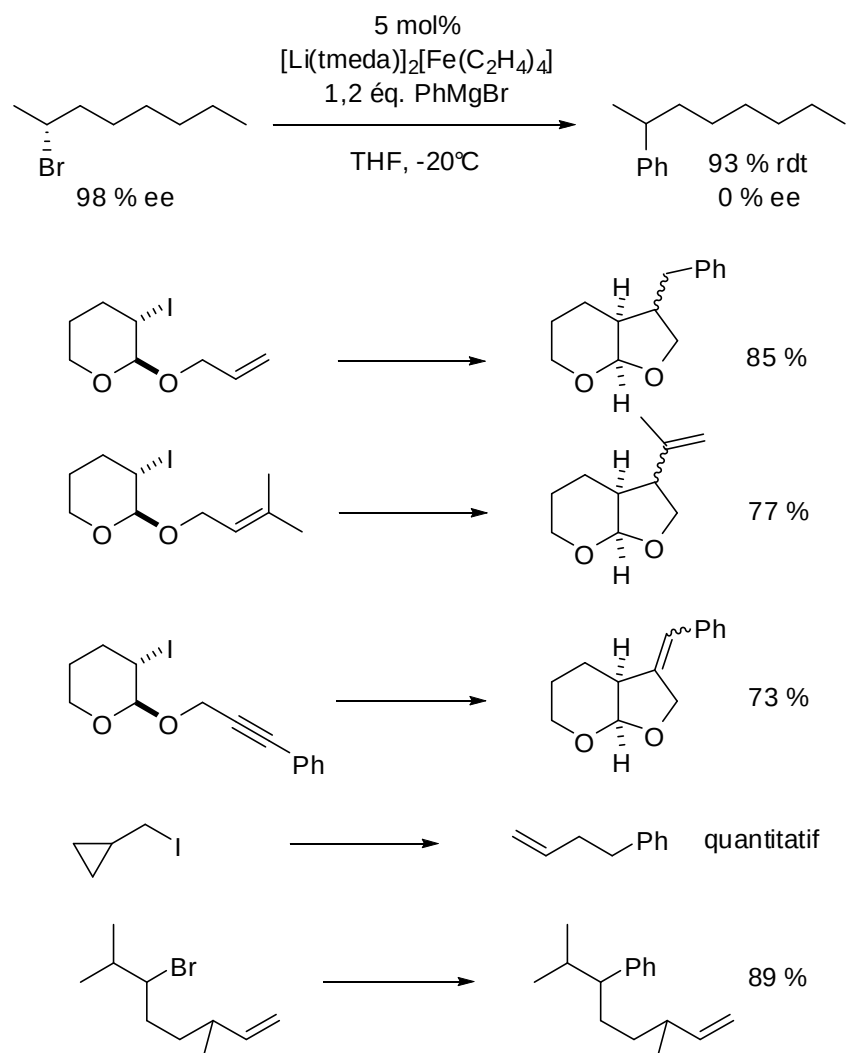


Figure 101

II.4.2. Intervention d'espèces radicalaires et transfert monoélectronique

Différents tests réalisés avec ce complexe $[\text{Li}(\text{tmeda})]_2[\text{Fe}(\text{C}_2\text{H}_4)_4]$ suggèrent l'intervention d'un processus de transfert monoélectronique dans les réactions de couplage alkyle-aryle catalysées par le fer, au moins dans certains cas. Ainsi, le (*R*)-2-bromooctane est racémisé au cours de la réaction avec le bromure de phénylmagnésium, et différents iodoacétals subissent une cyclisation 5-*exo* suivie ou non d'un couplage croisé (Figure 102).⁴²



Conditions : 5 mol% $[\text{Li}(\text{tmeda})]_2[\text{Fe}(\text{C}_2\text{H}_4)_4]$; 1,2 éq. PhMgBr ; THF, 0°C

Figure 102

Dans ces mêmes conditions, l'iodure de cyclopropylméthyle ne donne qu'un seul produit détectable, à savoir le produit d'ouverture du cycle, ce qui à nouveau montre l'intervention probable de radicaux. Par contre, le dernier

substrat ne subit pas de cyclisation 5-*exo*-trig avant de faire le couplage, ce qui illustre la complexité du système.

Des observations similaires ont été faites par Nakamura et Nagashima au cours de leurs travaux concernant l'étude du mécanisme de couplage d'halogénures d'alkyle avec des Grignards aromatiques.⁵⁴ Pour rappel, Nagashima a mis au point un des premiers systèmes permettant de coupler un halogénure d'alkyle avec un Grignard aromatique. Ce système utilise une quantité stoechiométrique de TMEDA, qui est mélangée au réactif de Grignard et additionnée très lentement au mélange réactionnel (voir le point II.3.1.1 sur les Travaux de Nakamura, page 100).⁴⁷

Les auteurs ont étudié la réaction de couplage entre le bromure de mésitylmagnésium et le 1-bromooctane (Figure 103) et proposent un mécanisme sur base de complexes organofer isolés.

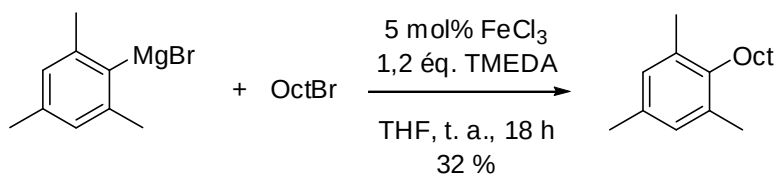


Figure 103

Lorsque le bromure de mésitylmagnésium est engagé avec du chlorure de fer (III) et de la TMEDA, sans bromooctane, le complexe $[(\text{tmeda})\text{Fe}(\text{mésityl})_2]$ **A** est obtenu (Figure 104).

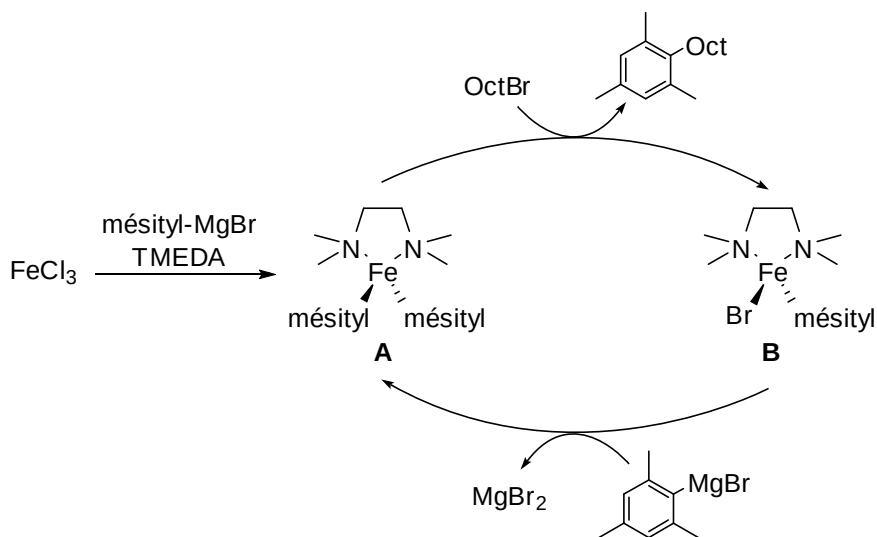


Figure 104

Ce complexe **A** a pu être caractérisé par diffraction des rayons X et par spectroscopie RMN ^1H . La réaction de **A** avec le bromooctane débouche sur la formation du produit de couplage et d'un nouveau complexe de fer **B**, dont la structure est $[(\text{tmeda})\text{Fe}(\text{mesityl})\text{Br}]$. Le complexe **B** réagit quant à lui avec le réactif de Grignard, ce qui suggère le cycle catalytique présenté dans la Figure 104.

Les auteurs ont utilisé ce qu'ils appellent une « horloge radicalaire » pour obtenir plus de renseignements sur le mécanisme. Le traitement du 1-bromo-5-hexène en présence du complexe **A** conduit à la formation exclusive du produit de couplage non cyclisé. Le bromométhylcyclopropane, engagé avec le complexe **A** donne quant à lui un mélange de produits de couplage avec le cyclopropane ouvert et fermé (Figure 105).

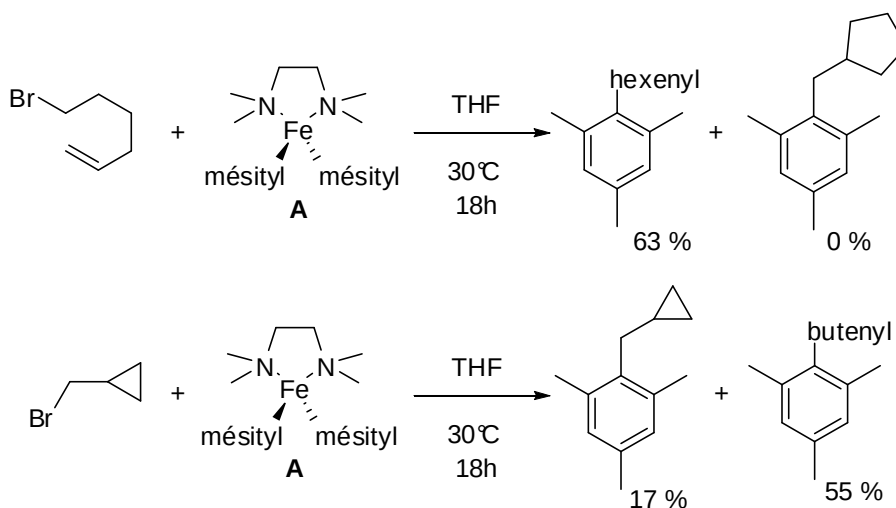


Figure 105

Les vitesses de cyclisation du radical 5-hexényle et d'ouverture du radical cyclopropylméthyle sont de $1,0 \cdot 10^5$ et $1,3 \cdot 10^8 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ respectivement à 25°C. Ces résultats suggèrent l'existence d'une oxydation à un électron du Fe(II) en Fe(III) lors de la réaction entre le complexe **A** et l'halogénure organique, et que le radical intermédiaire ait un temps de vie trop court pour que la cyclisation du radical 5-hexényle puisse avoir lieu, mais assez long que pour permettre l'ouverture du radical cyclopropylméthyle.

En d'autres termes, l'espèce radicalaire générée par la réaction entre le complexe **A** et le substrat est rapidement couplée au groupement mésityl présent sur le fer (Figure 106).

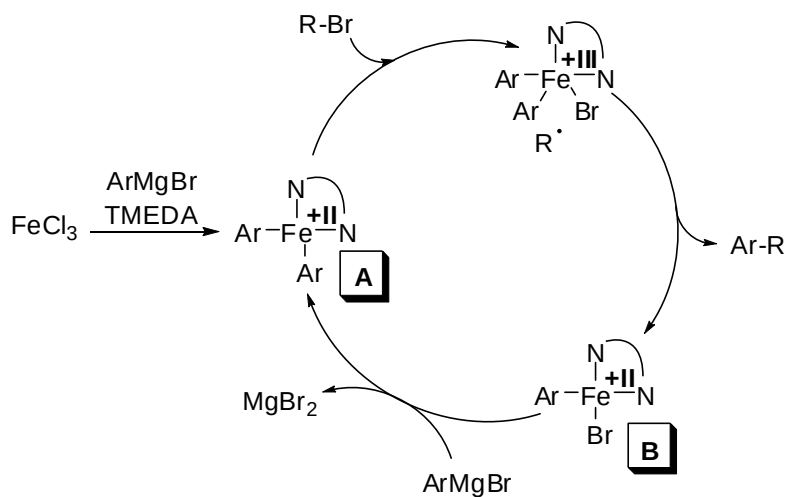


Figure 106

Cependant, ce même groupe a aussi remarqué que les produits obtenus pouvaient être différents en fonction du mode opératoire utilisé. Ainsi, lorsque le PhMgBr , le FeCl_3 , la TMEDA et le 1-bromo-5-hexène sont mélangés à -78°C et ensuite réchauffés à température ambiante, le seul produit obtenu est le composé cyclisé (Figure 107).

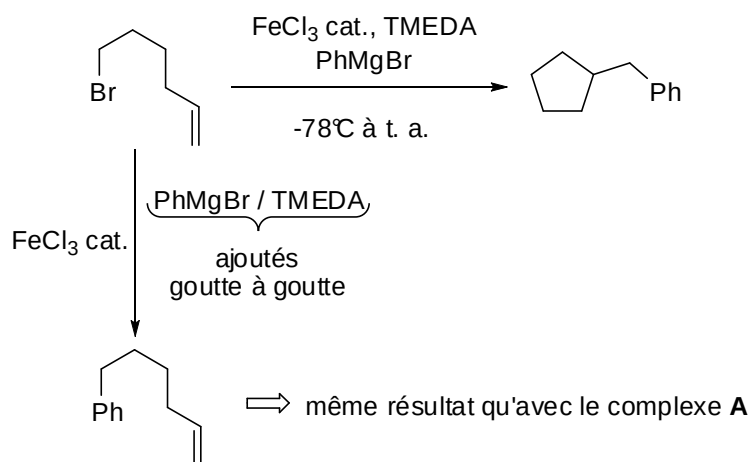


Figure 107

Par contre, lorsque le bromure de phénylmagnésium est mélangé à la TMEDA et que ce mélange est ajouté goutte à goutte à la solution contenant le substrat et le chlorure de fer(III), le seul produit formé est le composé linéaire. Ce résultat est le même que celui obtenu avec le complexe **A**.

Ces résultats suggèrent l'existence de deux processus différents, l'un impliquant une espèce radicalaire à temps de vie court, et l'autre impliquant un radical à temps de vie long. L'obtention du produit linéaire avec l'addition en goutte à goutte du mélange PhMgBr/TMEDA montre que l'addition lente permet de supprimer l'implication de l'espèce radicalaire à temps de vie long.

II.4.3. Mise en évidence de l'addition oxydante et preuves expérimentales d'un cycle catalytique

Différents tests ont permis de prouver l'insertion de complexes ferrates dans des halogénures allyliques et aromatiques.⁴² Ainsi, lorsque le complexe **C** est mis en présence de bromocyclooctène, le complexe **D** est formé. Ce dernier a pu être cristallisé et analysé par diffraction des rayons X. Ce même complexe **C** peut réagir avec du chlorobenzène pour donner le complexe **E**. Celui-ci n'a pas pu être obtenu de manière pure, mais en présence de triméthylphosphine donne le complexe **F**, qui a pu être cristallisé (Figure 108).

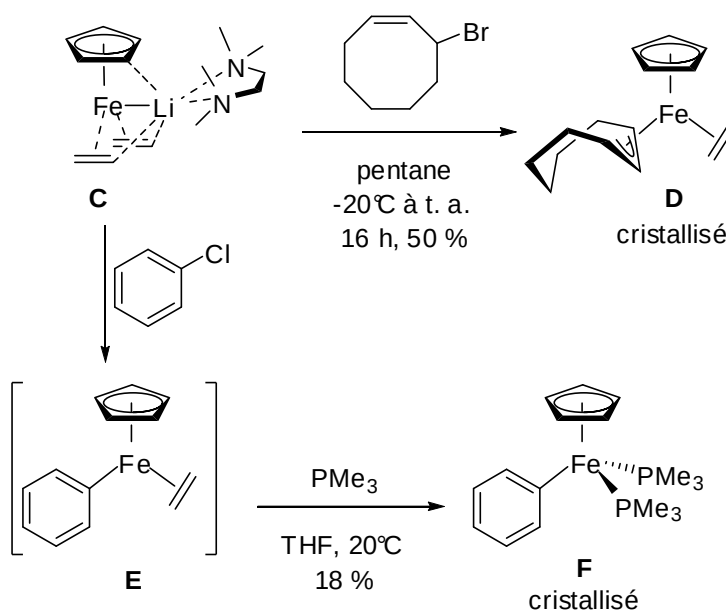


Figure 108

D'autre part, le complexe **H** de fer(II), formé à partir du complexe **G** de fer(0) en présence de chlorure d'allyle, réagit avec l'excès de chlorure d'allyle présent dans la solution pour donner le complexe **I** de fer(III) et de l'hexadiène comme sous produit, ce qui résulte formellement en une oxydation monoélectronique (Figure 109).⁴²

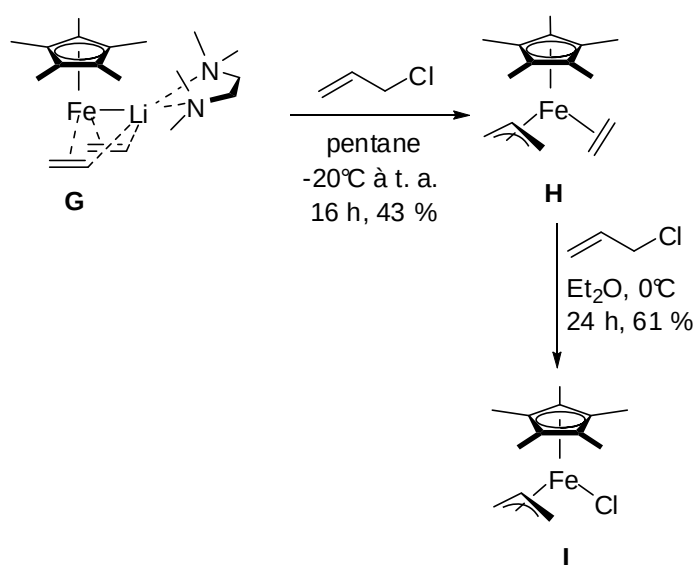


Figure 109

Ce complexe **I** a lui aussi pu être cristallisé et analysé par diffraction des rayons X. Ce résultat implique que des processus radicalaires peuvent intervenir à la fois lors de la réaction initiale entre un halogénure organique et un complexe lithium ferrate, mais aussi après qu'un complexe organofer soit formé.

Le traitement du complexe **I** par du bromure de phénylmagnésium ou du phényllithium permet d'obtenir le complexe triorganofer **J**. Celui-ci n'a pas

pu être cristallisé, mais le dérivé **K**, résultant de la réaction entre **I** et du méthyllithium a quant à lui pu être cristallisé et formellement caractérisé.

A température ambiante, le complexe **J** se décompose au cours du temps pour donner le produit de couplage. Le complexe résultant de l'élimination réductrice est supposé être celui dont la structure **L** est présentée dans la Figure 110. En effet, l'éthylène est présent dans le milieu, et le complexe **L** de fer(I), déjà isolé et rigoureusement identifié par diffraction des rayons X, réagit avec le chlorure d'allyle pour régénérer le complexe **I** (Figure 110).

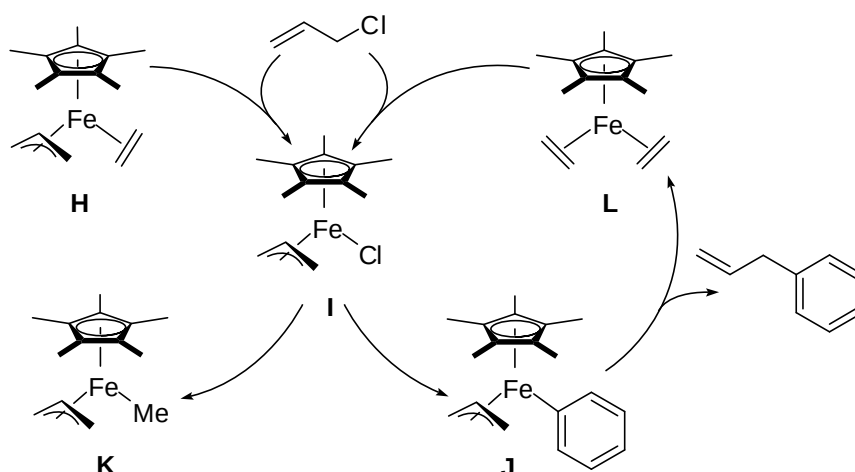


Figure 110

II.4.4. Réactivité et étage d'oxydation des complexes ferrates

Les résultats exposés dans le point précédent suggèrent donc un processus catalytique dans lequel le fer passe de l'étage d'oxydation +1 à +3. Cependant, les auteurs estiment que ce cycle catalytique ne doit avoir qu'une

Chapitre 1 : Bibliographie – Les réactions de couplage croisé catalysées par le fer

contribution mineure à la formation du produit de couplage dans les conditions de réaction habituelles (lorsque l'espèce catalytique est générée *in situ* à partir d'un sel de fer commercial et du réactif de Grignard).

En effet, différents complexes d'étage d'oxydation variant de -2 à +3 ont été comparés comme catalyseurs dans deux réactions modèles. Les résultats sont exposés dans la Figure 111 et dans la Figure 112.

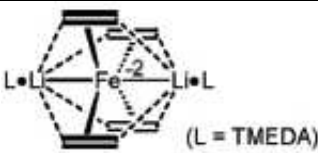
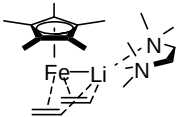
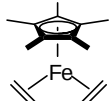
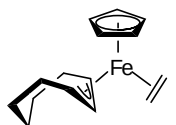
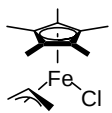
$\text{Br-CH}_2\text{-CH=CH-C(=O)OMe} \xrightarrow[\text{THF, -30}^\circ\text{C}]{1,2 \text{ éq. PhMgBr, [Fe] cat.}} \text{Ph-CH}_2\text{-CH=CH-C(=O)OMe}$				
Complexe	Taux	E. O.	Temps	rdt
 (L = TMEDA)	5 mol%	-2	<10 min	94 %
	5 mol%	0	30 min	45 %
	10 mol%	+1	30 min	50 %
	10 mol%	+2	30 min	46 %
	10 mol%	+3	30 min	73 %

Figure 111

Chapitre 1 : Bibliographie – Les réactions de couplage croisé catalysées par le fer

Les temps indiqués dans le tableau sont ceux nécessaire pour obtenir une conversion complète.

Tous les complexes testés sont capables de catalyser la réaction de couplage, mais leur efficacité est très différente. Le complexe de fer(-II) surpasse largement les autres complexes testés, que ce soit en termes de rapidité ou de rendement. Cette différence est encore nettement plus marquée lorsque le bromocyclooctène est utilisé comme substrat (Figure 112).

Complexe	Taux	E. O.	Temps	rdt
 (L = TMEDA)	5 mol%	-2	<20 min	81 %
	5 mol%	0	18 h	39 %
	10 mol%	+2	18 h	33 %

Figure 112

Le complexe de fer(-II) donne une conversion complète en moins de 20 minutes, et un rendement supérieur à 80 %, alors que les deux autres complexes testés ne donnent qu'un rendement autour de 30 à 40 %, et ce en 18 heures.

Le complexe de fer(-II) présenté plus haut a été testé sur différents substrats et est capable de catalyser la réaction de couplage en moins de 10 minutes à -20°C, comme cela a été abordé dans le point II.3.1.4 Travaux de Fürstner, page 104. L'énorme différence de réactivité observée entre les complexes de fer suggère que ces réactions, qui sont terminées en quelques minutes, démarrent avec cette espèce hautement réduite, mais que ce complexe de fer(-II) est régénéré au cours de la réaction.

Or, les réactions de couplage croisé catalysées par les complexes de fer générés *in situ* à partir de sels de fer et de bromure de phénylmagnésium sont très rapides.

II.4.5. Conclusions

De nombreux complexes de fer présentant différents étages d'oxydation pour le centre métallique ont pu être isolés et caractérisés. Tous les complexes isolés ont montré une capacité à catalyser la réaction de couplage, mais avec des vitesses assez variables. L'un d'entre eux a permis d'établir un cycle catalytique viable, mais celui-ci a une réactivité trop faible pour être considéré comme l'espèce réellement active.

Malgré l'abondance des travaux réalisés, il reste encore de nombreuses incertitudes, et l'espèce catalytique active générée *in situ* reste encore floue.

III. Conclusions et objectifs de la thèse

III.1. Conclusions

Au cours de ce chapitre, nous avons vu différents systèmes catalytiques mis au point pour la réaction de cyclisation radicalaire par transfert d'atome (ATRC). Grâce au développement de catalyseurs plus actifs, il est possible de réaliser des cyclisations à température ambiante et d'utiliser des substrats peu activés. Parmi les catalyseurs utilisés, le cuivre possède une place importante. Cependant, d'autres métaux sont aussi capables de catalyser cette réaction, notamment le fer.

D'autre part, nous avons aussi vu que ces dernières années, différents systèmes catalytiques à base de fer ont été utilisés avec succès pour le couplage d'halogénures (et pseudohalogénures) organiques avec divers types de réactifs de Grignard.

III.2. Présentation du projet de thèse et objectifs

A la fin de ce chapitre, différentes observations faites lors de l'étude des réactions de couplage croisé catalysées par des complexes de fer ont été présentées (II.4.2 Intervention d'espèces radicalaires et transfert monoélectronique, page 116). Ces observations ont conduit les auteurs à proposer des hypothèses mécanistiques, dont certaines impliquent la participation d'espèces radicalaires. Ces différentes hypothèses proposées nous ont inspirés l'idée de combiner la réaction de couplage avec une

cyclisation radicalaire. Bien que le réactif organométallique utilisé dans les réactions de couplage catalysées par des complexes de fer soit presque toujours de type organomagnésien, il est possible que la réaction soit faisable avec d'autres réactifs organométalliques.

Nous avons donc voulu étudier et développer une méthode efficace pour la cyclisation et le couplage entre des halogénures organiques insaturés et des réactifs organométalliques, catalysés par des complexes de fer (Figure 113).

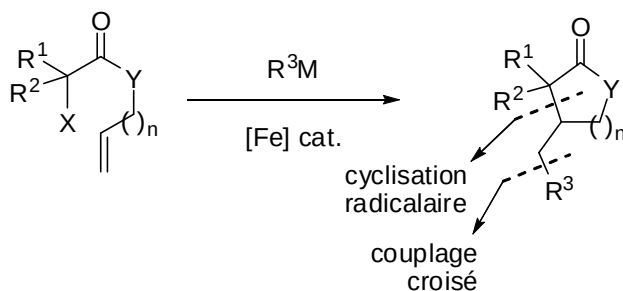


Figure 113

Au cours de cette réaction, deux nouveaux liens carbone-carbone sont formés, le premier étant créé par la cyclisation et le second par la réaction de couplage.

Dans la littérature, une telle réaction de cyclisation et couplage a été décrite, mais en présence de cobalt, entre des acétals mixtes halogénés et des réactifs de Grignard de type aryle (Figure 114).⁵⁵

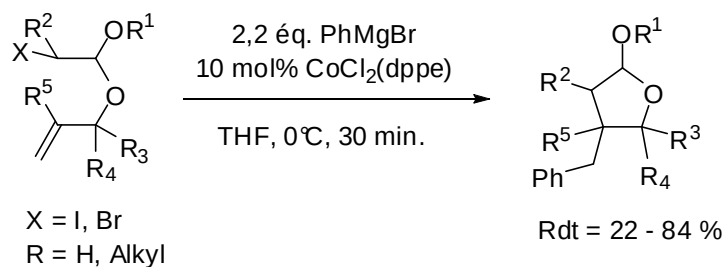


Figure 114

Comme dans le cas du fer, ces réactions sont rapides et le réactif de Grignard réagit avec le cobalt(II). Les rendements obtenus sont variables, selon la structure du substrat utilisé.

Une réaction similaire a été décrite, mais catalysée par le nickel cette fois, avec des organozinciques comme nucléophiles (Figure 115).⁵⁶

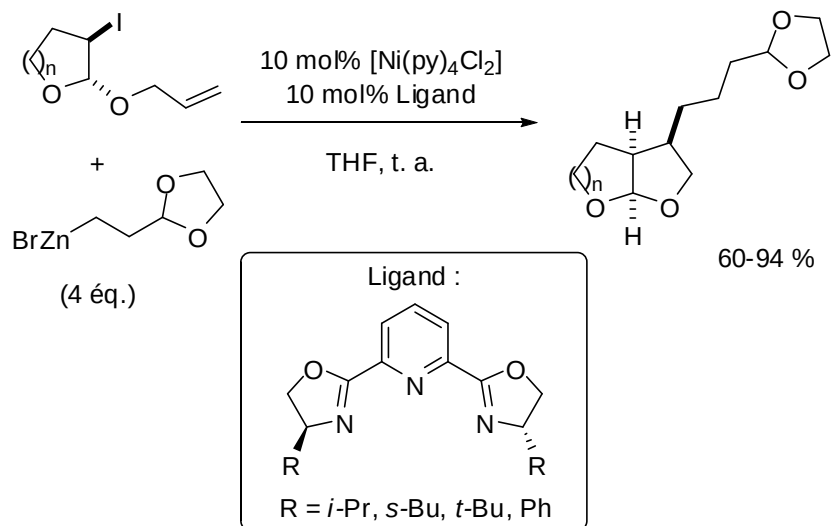


Figure 115

Conclusions et objectifs de la thèse

La réaction, nettement plus longue dans ce cas-ci, s'étale sur plusieurs heures, et nécessite un large excès de zincique. Par contre, les rendements obtenus sont généralement bons.

Dans un premier temps, le système serait évalué avec des réactifs de Grignard comme partenaire organométallique. En effet, les réactions de couplage au fer sont décrites avec des organomagnésiens essentiellement, de même que les réactions de cyclisation couplage catalysées au cobalt.

Par la suite, le système serait évalué avec d'autres réactifs organométalliques, dérivés du zinc et de l'aluminium.

CHAPITRE 2 : RESULTATS

I. Réaction de cyclisation et couplage catalysée par des complexes de fer

La réaction que nous allons étudier consiste en une cyclisation suivie d'un couplage catalysé par le fer (Figure 116).

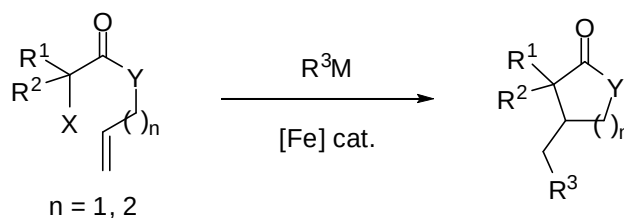


Figure 116

Comme l'indique la Figure 116, la réaction implique l'utilisation d'un substrat portant une double liaison et un atome d'halogène, lesquels doivent être placés à distance adéquate pour permettre la cyclisation. La réaction nécessite aussi l'emploi d'un réactif organométallique, ainsi que d'un complexe de fer.

L'espèce active est supposée être similaire à l'espèce catalytique des réactions de couplage, dont l'étude a été abordée au point II.4 Hypothèses mécanistiques, page 110. Bien que la structure et l'étage d'oxydation de cette espèce active soit encore incertaine, il est bien établi que cette espèce est générée par la réaction entre le sel de fer et le réactif de Grignard présent dans le milieu.

Comme nous l'avons abordé précédemment, une réaction similaire a été décrite dans la chimie du cobalt.⁵⁵ Les auteurs ont montré que le réactif de Grignard réagit avec le sel de cobalt pour donner l'espèce catalytique active. La réduction du sel de cobalt débouche sur une solution noire, et grâce à des tests réalisés avec une quantité stœchiométrique de cobalt, il s'est avéré qu'il était nécessaire d'introduire 4 équivalents de bromure de phénylmagnésium pour obtenir l'espèce catalytique active. Les auteurs ont proposé un mécanisme pour expliquer la formation des produits de cyclisation couplage (Figure 117).

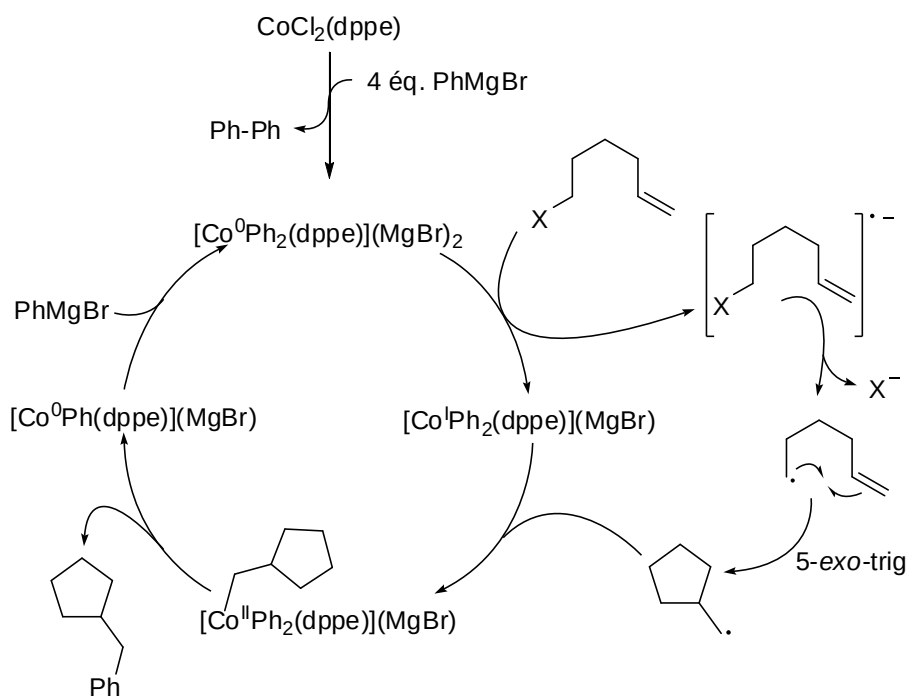


Figure 117

Le Grignard réagit avec le complexe de cobalt(II) pour former une espèce réduite $\text{Co}(0)$, qui porterait deux groupements phényle et qui serait l'espèce catalytique active. Ce complexe réagirait avec le substrat *via* un transfert

monoélectronique, générant un complexe de cobalt(I) et débouchant sur la perte d'un halogénure. Le radical ainsi formé peut s'additionner sur la double liaison présente dans le substrat pour former radical cyclique qui réagit ensuite avec l'espèce cobalt(I). Ceci débouche sur la formation d'une espèce organométallique dans laquelle le cobalt est à l'étage d'oxydation + II.

L'élimination réductrice permet la libération du produit de couplage et régénère une espèce cobalt(0) qui réagit avec l'organomagnésien pour reformer l'espèce catalytique active. Nous proposons un mécanisme similaire pour notre réaction.

Dans un premier temps, nous nous sommes concentrés sur l'application de ce type de réaction avec le fer comme catalyseur et les Grignards comme réactif organométallique.

II. Utilisation de réactifs de Grignard comme nucléophiles

II.1. Premiers tests

II.1.1. Choix du substrat

Pour entamer l'étude de la réaction qui nous intéresse, notre choix s'est porté sur un substrat de type bromoamide portant deux groupements allyles sur l'atome d'azote (Figure 118).

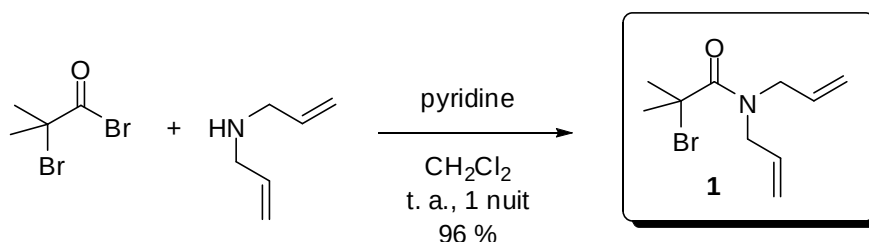


Figure 118

Plusieurs raisons nous ont poussés à faire ce choix. La première est d'ordre pratique, ce substrat **1** est en effet facile à synthétiser, notamment sur de grosses quantités (de l'ordre de 200 mmol) à partir du bromure d'acide correspondant et de la diallylamine, tous deux commerciaux. La seconde raison est que ce substrat peut cycliser *via* une réaction de type 5-*exo*-trig, qui est favorisée par la cinétique (règles de Baldwin).⁵⁷ Et enfin, la dernière raison est que ce substrat porte deux groupements allyle sur l'atome d'azote,

ce qui a pour conséquence que les deux rotamères possibles peuvent cycliser.

De plus ce substrat **1** avait déjà été synthétisé et utilisé au laboratoire au cours de travaux antérieurs sur des réactions de cyclisation radicalaire par transfert d'atome catalysées par des métaux de transition.^a

II.1.2. Premier essai

Nous avons engagé le substrat **1** en présence d'une quantité catalytique de bromure de fer(II) et du ligand bidenté **L1**, avec un excès de bromure de phénylmagnésium dans le THF à température ambiante (Figure 119).

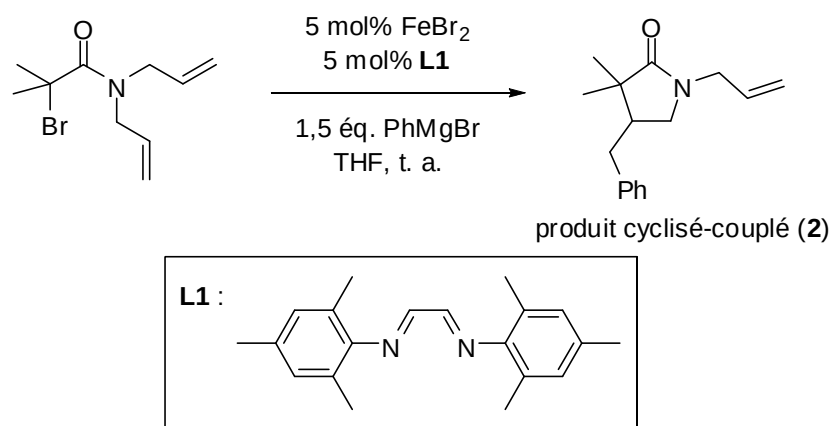


Figure 119

^a « Etude de réactions de cyclisation radicalaire catalysées par des complexes de métaux de transition » Caroline Joannesse, mémoire de licence, UCL, septembre 2006

A notre grande satisfaction, le produit de cyclisation-couplage **2** est bien obtenu comme produit majoritaire. Lors de l'addition du réactif de Grignard, le mélange prend immédiatement une couleur brun foncé à noire, détail caractéristique qui a été décrit en chimie du fer dans les réactions de couplage. La réaction est exothermique et est terminée en quelques minutes à température ambiante.

Cependant, le produit de cyclisation couplage **2** n'est pas le seul composé observé dans le mélange brut. Parmi les produits secondaires formés, on trouve du biphenyle, du produit cyclisé-réduit **3** et du produit cyclisé-dimérisé **4** (Figure 120).

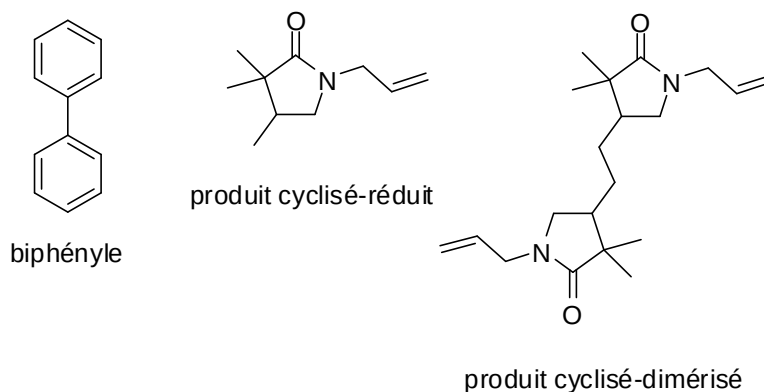


Figure 120

Le biphenyle et les produits de couplage, de réduction et de dimérisation représentent près de 90 % de la masse obtenue, les 10 % restants sont constitués d'un mélange complexe de produits polaires. Le produit de cyclisation-couplage désiré **2** est obtenu sous la forme d'un mélange avec le produit-cyclisé réduit **3** avec un rendement de 55 %.

Le même substrat a été engagé avec du bromure de phénylmagnésium, mais sans le complexe de fer, pour mettre en évidence le rôle du complexe de fer en tant que catalyseur. Après 15 minutes à température ambiante, le substrat de départ est presque entièrement consommé, mais aucune trace du produit de cyclisation-couplage **2** n'a été observée. Le brut consiste en un mélange complexe de produits, dans lequel on peut distinguer nettement la formation de produit cyclisé-réduit **3**.

II.1.3. Essais à basse température

Dès le premier test, le système s'est montré très réactif, avec une conversion totale obtenue en quelques minutes à température ambiante.

Les premiers essais à basse température (à -78°C) ont montré que le système était toujours capable de catalyser la formation du produit cyclisé-couplé. Cependant, il est nécessaire de générer l'espèce catalytique à température ambiante et de refroidir le mélange pour ensuite additionner le substrat. Ainsi, lorsque le substrat **1** est engagé avec 1,2 équivalent de bromure de phénylmagnésium, en présence de 2 mol% de bromure de fer(II) et de **L1**, une conversion supérieure à 60 % est obtenue en 15 minutes à -78°C (Figure 121).

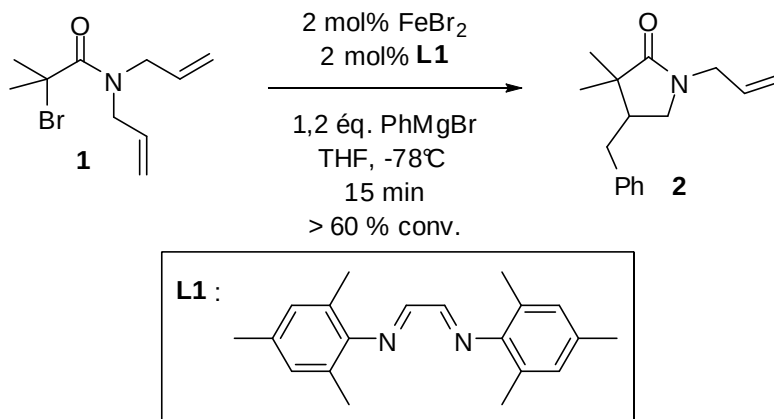


Figure 121

La sélectivité de la réaction est bonne, le produit **2** est majoritaire et est accompagné de biphenyle ainsi que de traces de produits non identifiés.

Cependant, cette réaction à -78°C est difficile à suivre car les prélèvements effectués ne reflètent pas la réalité (la réaction s'achève au cours du prélèvement à cause de la hausse de la température). De plus, des problèmes de reproductibilité sont survenus au niveau de la conversion, et il n'est pas exclu que ces problèmes trouvent leur cause au moment de la neutralisation du milieu. En effet, les réactions ont été neutralisées par addition d'une solution d'acide chlorhydrique, ce qui provoque une variation importante de la température du milieu et qui pourrait expliquer les irrégularités observées.

Lorsque **1** est engagé avec 1,5 équivalents de PhMgBr en présence de 5 mol% de FeBr_2 et 5 mol% de **L1** dans le THF à -50°C , il reste encore du produit de départ après 24 heures. Donc même après un temps prolongé à -50°C , la réaction n'est pas complète.

Nous n'avons pas cherché à savoir quelle était la cause exacte de ces problèmes de conversion, pour nous concentrer sur l'étude de la réaction à température ambiante.

II.2. Influence du complexe de fer

II.2.1. Premières observations

Différentes combinaisons de ligands et de sels de fer ont été testées. Dans un premier temps, c'est le bromure de fer(II) qui a été le plus utilisé, car il est soluble dans le THF et il n'est pas hygroscopique. Ces tests ont été réalisés sur le substrat **1** avec le PhMgBr à température ambiante (Figure 122).

Nous avons décidé de tester différents types de ligands phosphorés et azotés. Ainsi, parmi les ligands testés, se trouvent une phosphine monodentate (PPh_3), deux phosphines bidentates (dppp et BINAP racémique), une phosphite ($\text{P}(\text{OEt})_3$) et une diamine (TMEDA). Dans le cas des ligands monodentates, deux équivalents de ligands sont utilisés par rapport au sel de fer. La réaction a aussi été réalisée sans ligand, avec le bromure de fer (II) seul.

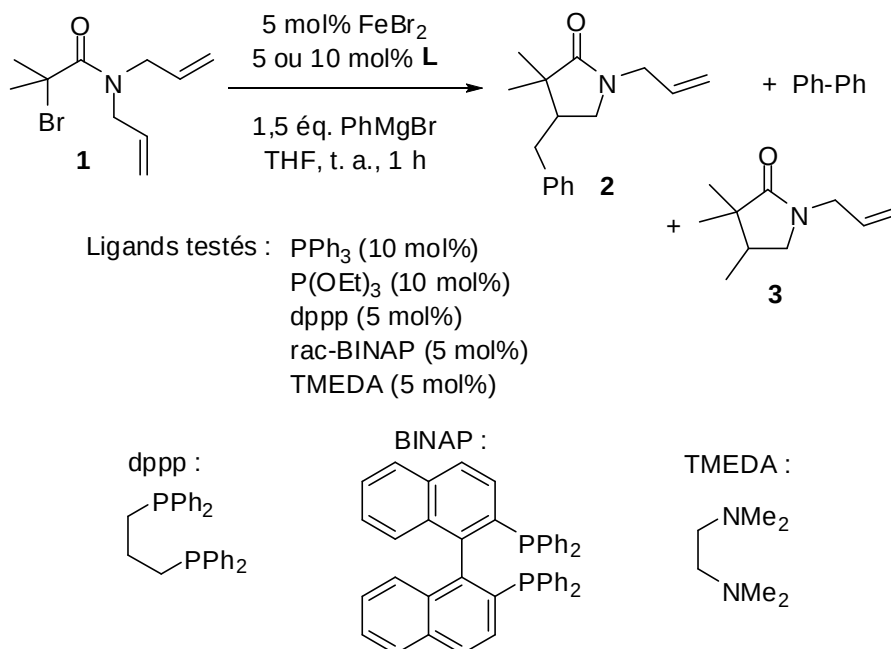


Figure 122

Les mélanges bruts ont été analysés par RMN. Dans tous les cas, une conversion totale est obtenue, et le mélange brut contient les produits cyclisés **2** et **3**, ainsi que du biphenyle. De plus, des signaux appartenant à des produits non identifiés sont observés en RMN entre 1 et 2 ppm, ce qui rend difficile toute quantification stricte. Cependant, cet inconvénient ne nous empêche pas d'étudier l'influence du ligand de manière qualitative.

Le Tableau 22 montre les rapports RMN entre les différents produits obtenus et identifiés. Il faut noter que ces rapports sont légèrement biaisés en ce qui concerne le produit **3**, au moins dans certains cas, car le proton sur lequel cette estimation est basée n'est pas toujours seul. Bien entendu, ce tableau ne reflète pas non plus la présence des produits non identifiés.

Entrée	Ligand	2	3	Ph-Ph
1	-	37	33	30
2	2 PPh ₃	32	26	42
3	2 P(OEt) ₃	29	35	36
4	dppp	40	17	43
5	BINAP	41	13	46
6	TMEDA	60	12	28

Tableau 22

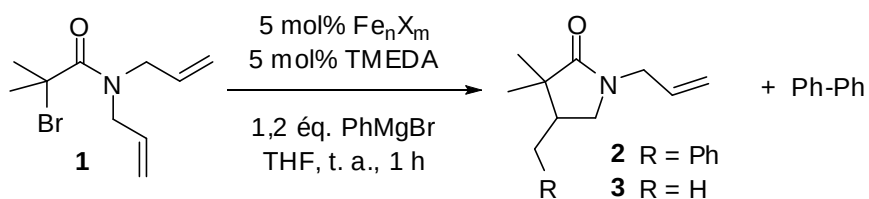
Lorsque le bromure de fer est utilisé sans ligand, les produits **2** et **3**, ainsi que le biphényle sont obtenus en quantités pratiquement équivalentes (entrée 1). De plus, le spectre RMN montre une quantité importante de signaux compris entre 1 et 2 ppm (en termes d'intégration).

Dans le cas des ligands monodentates, une part importante du substrat est convertie en un mélange de produits cyclisés couplé **2** et réduit **3**, dans une proportion proche de 1 : 1 (entrée 2 et 3), et une quantité importante de ces signaux compris entre 1 et 2 ppm est observée (toujours en termes d'intégration RMN). A nouveau, le biphényle est formé en quantité à peu près équivalente au produit **2** désiré.

Par contre, l'utilisation de diphosphines permet de minimiser la formation du produit de cyclisation réduction **3** (entrées 4 et 5). Cependant, la formation de biphényle reste importante. Par contre, le TMEDA donne des résultats particulièrement bons, sur tous les points : la formation des produits secondaires cyclisé-réduit **3** et biphényle est minimisée, et les produits non identifiés se sont plus formés qu'à l'état de traces (signaux entre 1 et 2 ppm).

II.2.2. Criblage de sels de fer

Par la suite, les chlorures et les fluorures de fer(II) et (III), ainsi que le $\text{Fe}(\text{acac})_3$ ont été évalués avec et sans TMEDA (Tableau 23).



Entrée	Fe_nX_m	Ligand	2	3	Ph-Ph	5
1	FeBr_2	-	36	4	60	-
2	FeBr_2	TMEDA	45	5	50	-
3	FeCl_3	-	47	3	50	-
4	FeCl_3	TMEDA	35	5	60	-
5	FeCl_2	-	49	6	45	-
6	FeCl_2	TMEDA	59	6	35	-
7	$\text{Fe}(\text{acac})_3$	-	37	6	57	-
8	$\text{Fe}(\text{acac})_3$	TMEDA	51	4	45	-
9	$\text{FeF}_3 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$	-	16	21	40	23
10	$\text{FeF}_3 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$	TMEDA	21	27	41	11
11	$\text{FeF}_3 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$	SIMes.HCl	6	35	35	24
12	FeF_2	-	16	16	41	16
13	FeF_2	TMEDA	11	26	42	20

Tableau 23

Les résultats ont été analysés par chromatographie gazeuse, qui permet de séparer les différents produits obtenus et d'obtenir les résultats rapidement. Il est à noter cependant que cette méthode présente l'inconvénient de ne pas rendre compte de la présence ou non de produits plus lourds et souvent polaires observés en RMN, dont le produit cyclisé-dimérisé **4** (Figure 123).

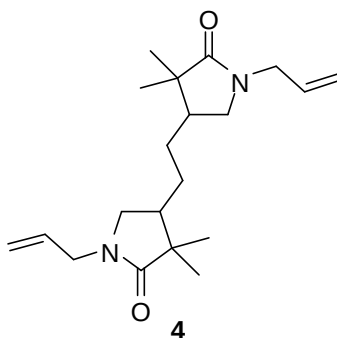


Figure 123

D'une manière générale, l'ajout de TMEDA permet d'obtenir de meilleurs résultats, comme on peut s'en rendre compte dans les entrées 2, 6 et 8. Seul le chlorure de fer(III) représente une exception à cette tendance, mais cet effet est assez faible (entrée 4). La meilleure chimiosélectivité est obtenue avec la combinaison du chlorure de fer(II) et le TMEDA (entrée 6).

Par contre, les fluorures de fer(II) et (III) donnent des résultats nettement moins bons que les autres sels de fer, et ce même avec le TMEDA (entrées 9 à 13). La majeure partie des produits obtenus se partage entre les produits **2** et **3**, le biphenyle et le substrat débromé **5** (Figure 124).

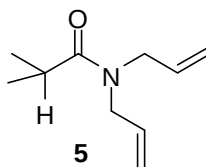


Figure 124

Ce résultat est assez unique, car c'est la seule fois où ce produit ouvert débromé **5** est observé avec les Grignards.

Au cours de ses travaux sur le couplage aryle-aryle catalysé par des fluorures de fer, Nakamura a remarqué l'effet important de l'ajout d'un carbène *N*-hétérocyclique (NHC) sur la réactivité du système.⁴⁶ Nous basant sur ce résultat, nous avons donc ajouté une quantité catalytique du ligand SIMes.HCl, dont la structure est montrée ci-dessous (Figure 125).

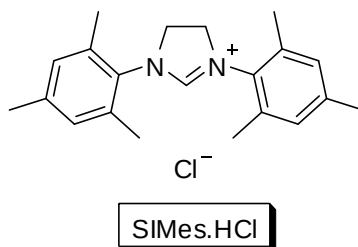


Figure 125

Cependant, dans ces conditions, le produit de cyclisation couplage **2** devient très minoritaire, le substrat de départ étant principalement converti en produits réduits **3** et **5** (entrée 11).

II.2.3. Remarques

II.2.3.1. Le biphényle

Au cours de ces travaux de thèse, nous nous sommes heurtés à des variations dans les résultats obtenus. Ainsi, des tests réalisés dans des conditions très similaires ont parfois donné des différences relativement importantes au niveau des résultats, principalement pour le biphényle. En ce qui concerne les autres produits, les rapports obtenus restent en général assez constants.

Une explication possible est que ce problème peut provenir de la qualité du réactif de Grignard engagé. En effet, ce dernier peut contenir du biphényle, probablement à cause d'une contamination à l'oxygène au cours du temps. Lorsqu'un même lot de réactif de Grignard est utilisé pour de nombreux tests, la quantité de biphényle observée au cours de ces tests est de plus en plus importante.

Cependant, comme les tests ont généralement été regroupés en séries et réalisés le même jour, et avec le même lot de Grignard, il est possible de comparer les résultats obtenus au sein d'une même série. De plus, des spectres RMN ^1H des mélanges bruts ont été régulièrement pris, ce qui permet de voir si les résultats obtenus en GC reflètent bien la réalité.

II.2.3.2. Traitement des données

Au cours des tests réalisés, nous nous sommes heurtés à des problèmes de purification récurrents. En effet, les produits secondaires formés ont une structure très proche du produit cyclisé-couplé et sont donc très difficiles à séparer. Il a en général été possible d'obtenir des fractions de produit

cyclisé-couplé propres, mais jamais le produit désiré n'a pu être entièrement isolé de façon à obtenir un rendement isolé.

Le moyen le plus rapide pour obtenir la composition des mélanges brut reste l'analyse par chromatographie gazeuse. Les rapports observés directement ne sont pas les rapports réels. Pour déduire les rapports réels à partir des observations faites en GC, il est nécessaire de passer par un étalonnage. Cependant, il n'était pas réaliste de faire un étalonnage pour tous les substrats que nous avons utilisé au cours de ces travaux de thèse.

Bien que les rapports donnés par la GC ne soient pas totalement fidèles à la réalité, ils nous donnent une idée assez précise de la composition du mélange réactionnel.

II.2.3.3. Le choix du sel de fer

De nombreux tests ont été réalisés avec le bromure de fer(II) et le TMEDA. Cependant, ce sel a par la suite été écarté car il est soupçonné de s'oxyder au cours du temps. En effet, celui-ci est un solide brun clair quand il est neuf, et a tendance à prendre une couleur brun orangé au cours du temps (sur plusieurs mois).

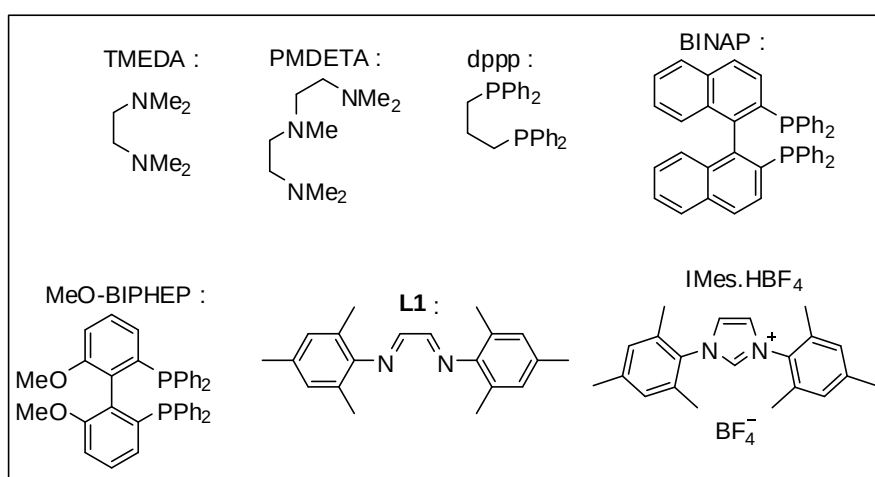
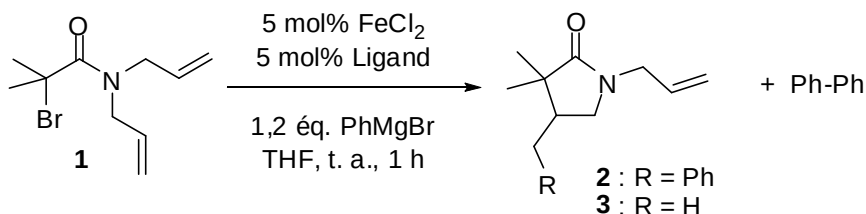
Le chlorure de fer(III) a quant à lui été assez peu utilisé au cours de ces travaux de thèse en raison de son caractère hygroscopique important, qui le rend peu commode d'utilisation.

Par contre, le $\text{Fe}(\text{acac})_3$ a beaucoup été utilisé car il présente l'avantage d'être plus soluble dans le THF que le chlorure de fer(II) et de ne pas être hygroscopique. De plus, sa masse moléculaire élevée présente un avantage pratique pour peser les quantités faibles nécessaires aux tests catalytiques.

Enfin, le chlorure de fer(II), bien que n'ayant pas une solubilité très élevée dans le THF, a été utilisé dans une série de tests sur des effets de ligands plutôt que le $\text{Fe}(\text{acac})_3$. En effet, les ligands bidentates de ce dernier pourraient très bien entraver la coordination des ligands étudiés.

II.2.4. Criblage de ligands et complexes de fer

Différents ligands ont été testés avec le chlorure de fer(II). Certains d'entre eux avaient déjà été testés précédemment, lors du premier criblage de ligands avec le bromure de fer(II) (voir Tableau 22). Le substrat **1** a été engagé avec 1,2 équivalent de réactif de Grignard et 5 mol% de catalyseur, les résultats sont exposés dans le Tableau 24.



Entrée	Ligand	2	3	Ph-Ph
1	-	49	6	45
2	TMEDA	59	6	35
3	PMDETA	52	9	39
4	2 PPh ₃	59	7	34
5	dppp	54	8	38
6	rac-BINAP	55	9	36
7	(<i>R</i>)-MeO-BIPHEP	45	10	45
8	L1	55	7	38
9	2 P(OEt) ₃	44	19	37
10	IMes.HBF ₄	56	9	35

Tableau 24

Dans tous les cas, le produit de cyclisation couplage **2** est le produit majoritaire. Cependant, certaines différences sont observées par rapport au premier criblage de ligands. En effet, la majorité des tests donne sensiblement le même rapport entre les différents produits, y compris le biphényle. De plus, la chimiosélectivité est meilleure en moyenne dans ces tests-ci que dans le premier criblage.

Le PMDETA donne des résultats un peu moins bons que le TMEDA, avec une légère augmentation de la quantité de biphényle et de produit cyclisé-réduit **3** (entrées 2 et 3).

L'addition de deux équivalents de triphénylphosphine donne les mêmes résultats que le TMEDA (entrées 2 et 4), alors que dans le criblage

précédent, la triphénylphosphine donnait le produit cyclisé-réduit **3** en quantité pratiquement équivalente au produit **2**.

Le dppp et la BINAP donnent des résultats identiques (entrées 5 et 6), alors que la méthoxy-BIPHEP donne quant à elle plus de biphenyle que les autres ligands (entrée 7). Le ligand diimide **L1** et le carbène IMes.HBF₄ donnent tous deux les mêmes résultats que le dppp et la BINAP (entrées 8 et 10).

Par contre, le triéthylphosphite donne à nouveau des résultats moins bons, avec un rapport **2** : **3** d'environ 2 : 1.

Les raisons exactes de ces différences observées entre ces criblages n'ont pas été identifiées.

Nous nous sommes intéressés à l'utilisation de complexes de fer décrits dans la littérature pour être très actifs en polymérisation de l'éthylène.⁵⁸ Ces complexes possèdent un ligand tridentate de type pyridine diimine, comme le montre la Figure 126.

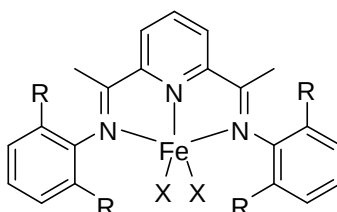


Figure 126

Ces ligands sont synthétisés à partir de la 2,6-diacétylpyridine et de l'aniline désirée. Une fois le ligand isolé, il suffit de le mettre en présence du sel de fer pour obtenir le complexe (Figure 127).⁵⁸

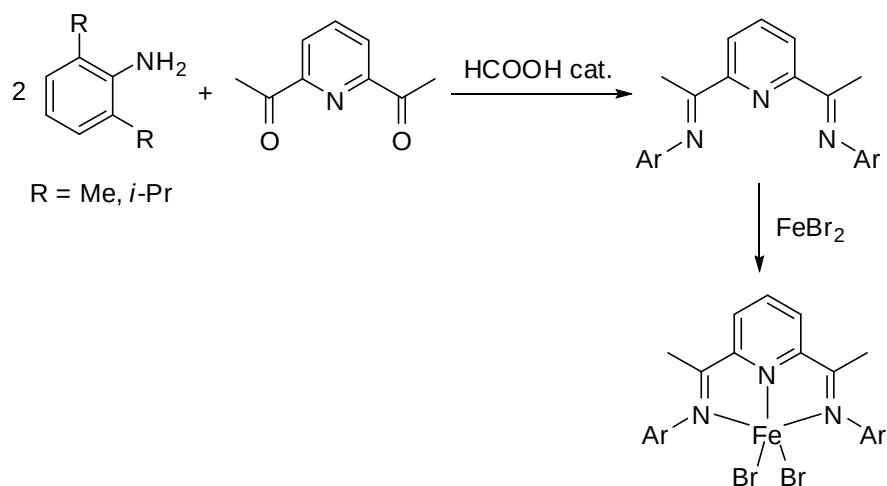


Figure 127

Les complexes sont isolés par précipitation sous la forme de poudre bleu-vert foncé. Ces complexes ont été testés en réaction dans les mêmes conditions que précédemment (Figure 128).

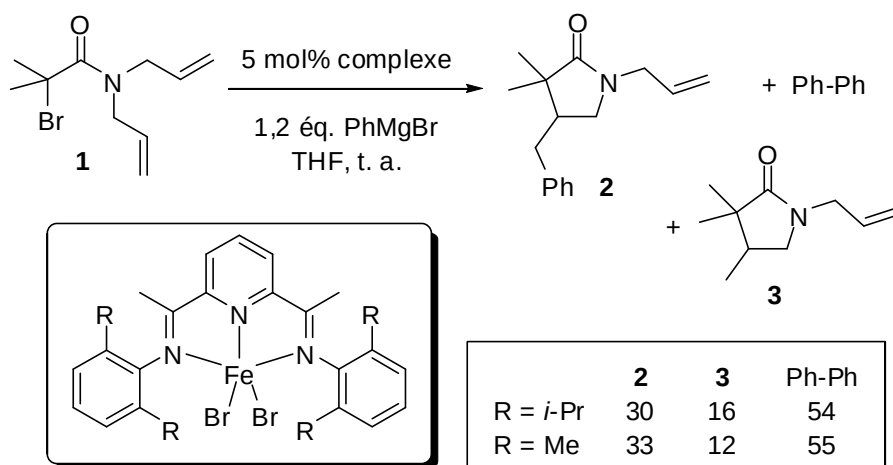


Figure 128

Cependant, ces complexes ne donnent pas de meilleurs résultats que les complexes précédents, générés *in situ*. Le complexe portant les deux méthyles semble donner une chimiosélectivité un peu meilleure que celui portant les groupements isopropyles. Par rapport aux complexes générés *in situ*, ces complexes donnent des quantités plus grandes de produit cyclisé réduit, avec un rapport **2 : 3** de l'ordre de 2 : 1 à 3 : 1, alors que les complexes montrés dans le Tableau 24 donnent des rapports **2 : 3** de l'ordre de 9 : 1. Ces complexes n'ont donc plus été utilisés par la suite.

II.3. Extension à d'autres substrats

II.3.1. Bromoamides tertiaires

La bromoamide **1** dont nous avons déjà beaucoup parlé est un substrat présentant des facilités de cyclisation indéniables, notamment grâce à la présence de deux groupements allyle sur l'atome d'azote (Figure 129). Changer un des groupements allyle en benzyle implique l'existence de deux rotamères en équilibre. Seul un des deux rotamères est capable de faire la réaction de cyclisation, puisque la double liaison doit être proche du radical généré en α du carbonyle pendant la réaction (Figure 129).

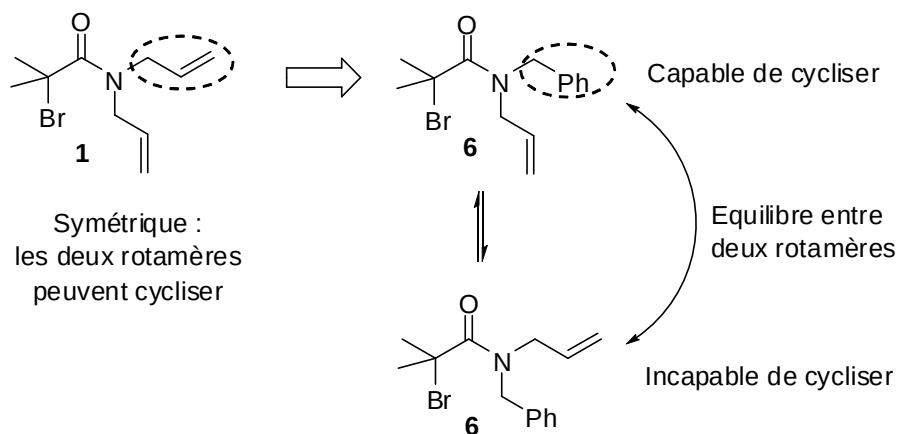


Figure 129

Parmi les groupements possibles pour remplacer le groupe allyle, nous avons choisi le benzyle, qui est similaire à l'allyle d'un point de vue électronique. La synthèse de la bromoamide **6** sera brièvement détaillée, puis les tests de cyclisation seront exposés.

II.3.1.1. Synthèse de la bromoamide **6**

La bromoamide **6** a été synthétisée en deux étapes à partir de la benzylamine commerciale. Dans la première étape, le bromure d'allyle est engagé avec un large excès de benzylamine (6 équivalents), sans solvant. Cette étape permet d'obtenir l'amine secondaire **7** avec un rendement de 63% (Figure 130). L'amine obtenue est ensuite mise en présence du bromure d'acide et de pyridine pour donner la bromoamide **6** avec un rendement de 95 %.

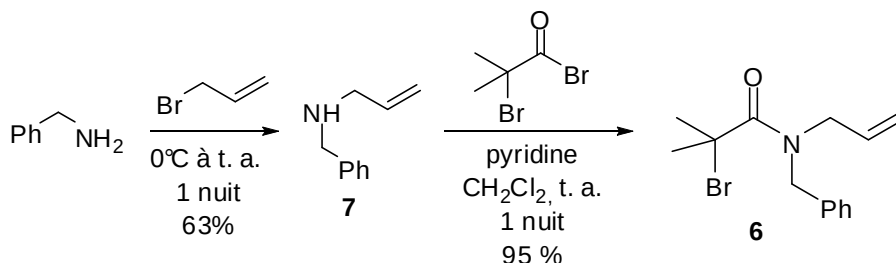


Figure 130

II.3.1.2. Cyclisation et couplage de la bromoamide 6

La bromoamide a été testée avec succès en présence de bromure de fer(II), du ligand diimine **L1** et du bromure de phénylmagnésium (Figure 131).

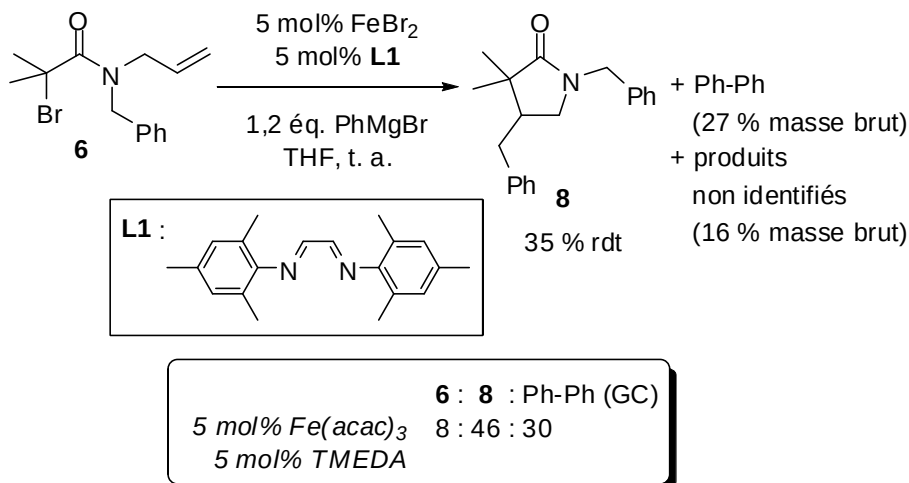


Figure 131

Le spectre brut montre la formation du produit **8**, du biphényle ainsi que d'autres produits non identifiés (signaux complexes entre 1 et 2 ppm). Une purification par chromatographie a permis d'isoler le produit cyclisé couplé **8** avec un rendement de 35 %. Le biphényle représente quant à lui 27 % de la masse du mélange brut. Une dernière fraction a pu être obtenue, représentant 16 % de la masse du mélange brut. La composition de cette dernière fraction n'a pas pu être déterminée car elle est constituée d'un mélange complexe de produits. De plus, une part non négligeable (26 %) de la masse du mélange brut n'a pas pu être récupérée en fin de colonne.

De meilleurs résultats ont pu être obtenus grâce à l'utilisation du précurseur acétylacétonate de fer(III) ($\text{Fe}(\text{acac})_3$) combiné avec la TMEDA. Dans ce cas, les deux produits principalement observés sont le γ -lactame **8** et le biphényle, le composé **8** étant le produit majoritaire (**8** = 46% en GC, Ph-Ph = 30% en GC). Les signaux observés précédemment entre 1 et 2 ppm ne sont pas présents cette fois-ci. Des traces du produit de départ **6** sont encore observées (>8% en GC), malgré un large excès de réactif de Grignard (2,4 éq.), à la différence du premier test, où tout le réactif avait été consommé. Des résultats similaires sont obtenus lorsque le chlorure de fer(III) est utilisé avec la TMEDA.

Le succès de ces essais nous a poussés à travailler sur cette structure en introduisant quelques variations au niveau de la substitution de la double liaison ainsi qu'au niveau de la longueur de chaîne.

II.3.1.3. Substitution de la double liaison : synthèse des bromoamides **10** et **12**

Nous avons introduit un groupement méthyle dans la structure, de telle manière à obtenir une double liaison 1,2-disubstituée (substrat **10**, Figure 132).

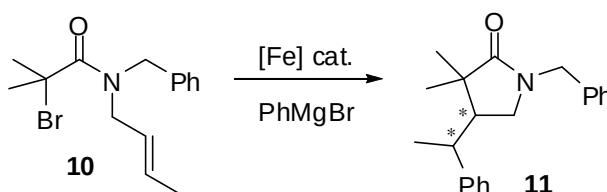


Figure 132

La cyclisation suivie du couplage de la bromoamide **10** débouche sur le lactame **11**, qui porte deux centres asymétriques, et qui se présente donc sous la forme de deux diastéréoisomères.

La bromoamide **12** porte quant à elle une oléfine 1,1-disubstituée, comme le montre la Figure 133. La présence du méthyle augmente l'encombrement stérique sur la double liaison, ce qui peut avoir une influence sur la sélectivité de la cyclisation, comme cela a été observé en cyclisation radicalaire par transfert d'atome dans le cas des trichloroacétates⁴ et des trichloroacétamides.¹³

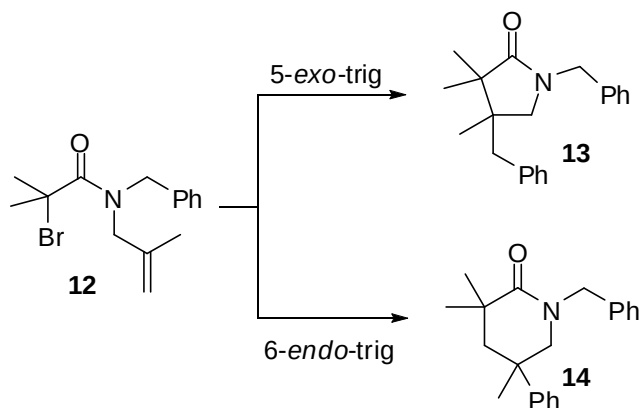


Figure 133

Les bromoamides **10** et **12** ont été synthétisées de manière très similaire au substrat **6**. La benzylamine commerciale est mise en présence du bromure d'allyle correspondant pour produire les amines **15** et **16** (Figure 134).

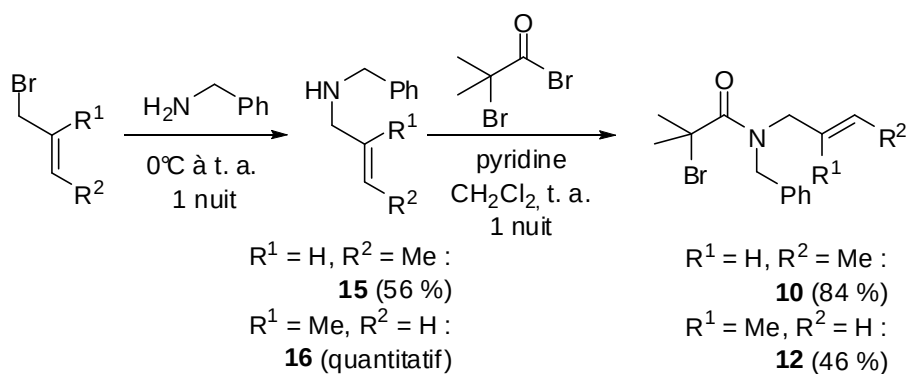


Figure 134

Les amines **15** et **16** sont ensuite additionnées sur le bromure d'acide en présence de pyridine pour donner les bromoamides **10** et **12**.

II.3.1.4. Tests de cyclisation des bromoamides 10 et 12

Les bromoamides **10** et **12** ont donc été engagées avec le bromure de phénylmagnésium en présence de fer.

Une conversion totale est obtenue dans les deux cas. La bromoamide **10** conduit à la formation de plusieurs produits cyclisés, dont le produit cyclisé couplé **11**, présent sous la forme de deux diastéréoisomères (3 : 1). Le produit cyclisé réduit **17** est lui aussi formé. Cependant, la séparation par chromatographie des différents produits formés n'a pas été possible, ce qui rend l'identification difficile. Des signaux vinyliques et la spectrométrie de masse suggèrent cependant la formation d'un produit éliminé, possédant la structure **18** (Figure 135).

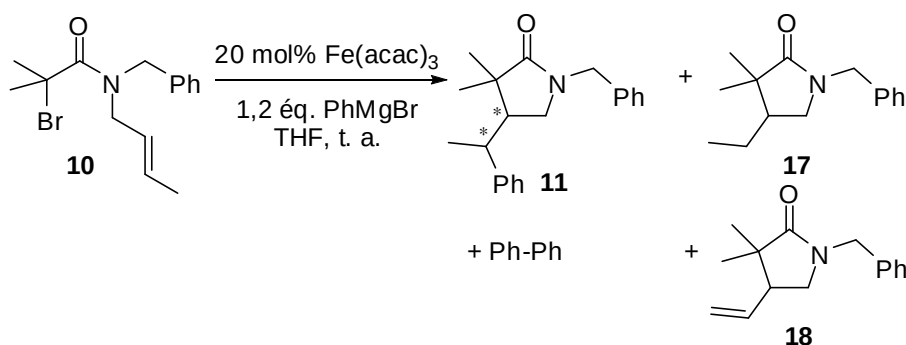


Figure 135

Dans le cas de la bromoamide **12**, différents produits ont été observés, les trois principaux étant les produits cyclisés couplé **13** et réduit **20**, et le biphényle, comme le présente la Figure 136.

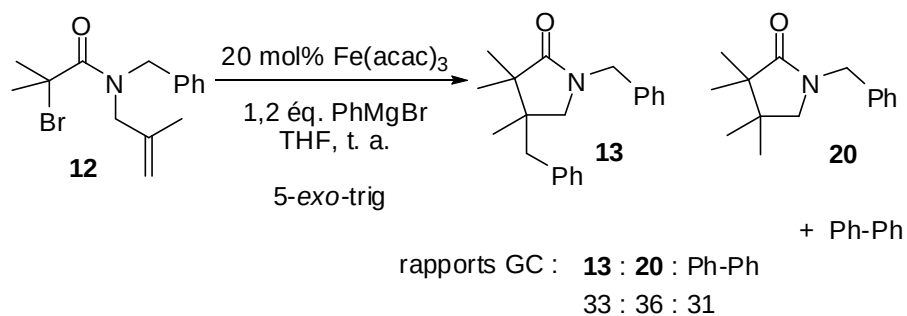


Figure 136

Il est à noter que les produits cyclisés obtenus proviennent d'une réaction de type 5-exo-trig exclusivement et aucune trace de lactames à six chaînons n'a été observée. Cette réaction montre que ce système avec le complexe de fer acétylacétonate est capable de catalyser la formation de centres quaternaires. Par contre, le produit de réduction **20** est formé en grande quantité, sa formation devenant aussi importante que le produit cyclisé couplé **13** souhaité.

II.3.1.5. Variation de la longueur de chaîne : synthèse de la bromoamide 21

La cyclisation et le couplage de la bromoamide **21** nous permettrait d'obtenir un cycle à 6 chaînons de type δ -lactame, comme l'illustre la Figure 137.

Figure 137

Figure 138

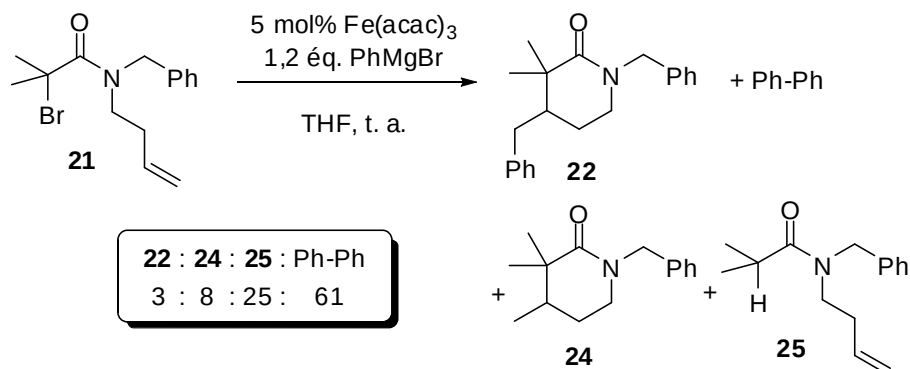


Figure 139

Plusieurs produits ont été formés au cours de la réaction, et la chromatographie gazeuse nous a permis d'identifier les principaux d'entre eux. Le produit cyclisé couplé **22** a bien été détecté, mais il est largement minoritaire. Les deux produits majoritairement observés sont les produits réduits, tant cyclisé **24** que ouvert **25** ainsi que le biphenyle.

A ce stade, il n'a pas été possible d'isoler le produit de cyclisation couplage **22** par chromatographie. La formation de **22** a été mise en évidence grâce à la spectrométrie de masse.

La même réaction a été reproduite dans le diéthyléther, moins bon donneur d'hydrogène que le THF, mais l'utilisation de ce solvant a pour effet principal d'augmenter la formation de **25**. Le taux catalytique a ensuite été augmenté à 20 mol% dans le THF. Malheureusement, cette modification n'a pas permis d'obtenir de meilleurs résultats.

Nous avons donc mis ce substrat de côté dans un premier temps.

II.3.1.7. Synthèse du substrat 34

Nous nous sommes intéressés à l'utilisation de β -cétoamides bromées comme substrat. Les composés visés possèdent une structure proche des substrats que nous avons déjà utilisés, le gem-diméthyle étant remplacé par un groupement cyclohexanone ou cyclopentanone (Figure 140).

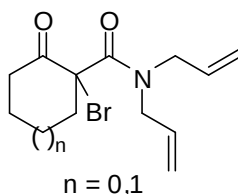


Figure 140

Ces substrats ont été synthétisés en deux étapes à partir des β -cétoesters correspondants. Ceux-ci ont été engagés avec de la diallylamine et de la diméthylaminopyridine (DMAP) dans le toluène à reflux (Figure 141).

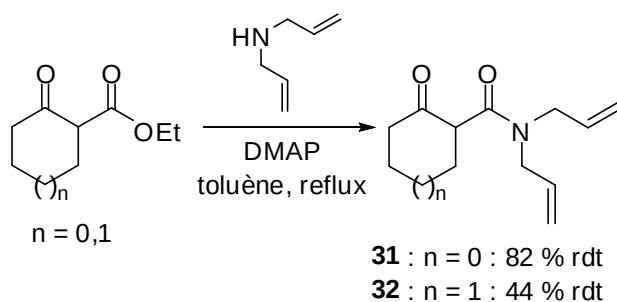


Figure 141

Les β -cétoamides **31** et **32** ont été obtenues avec des rendements de 82 et 44 % respectivement. L'étape suivante consiste en une bromation entre les deux carbonyles. Le β -cétoamide est mis en présence d'un acide de Lewis et de *N*-bromosuccinimide (NBS) (Figure 142).⁵⁹

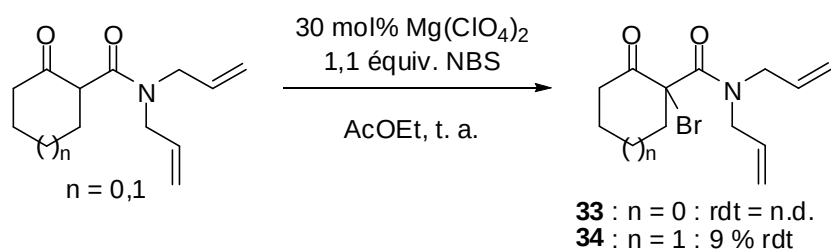


Figure 142

Cette étape a posé énormément de problèmes, la réaction n'étant pas du tout sélective. Différentes conditions ont été testées par la suite, l'utilisation d'un acide de Lewis a été remplacée par une déprotonation au NaH, mais quelque soient les conditions utilisées, un mélange complexe de produit a invariablement été obtenu. Dans le cas du composé **34**, nous avons finalement tenté une purification par chromatographie, ce qui nous a permis d'obtenir un peu de β -cétoamide bromée.

II.3.1.8. Test de cyclisation de **34**

La cyclisation du β -cétoamide bromé **34** conduit à la formation d'un bicyclic portant un centre quaternaire de type spiro. Le bicyclic **35** porte deux centres chiraux, donc deux diastéréoisomères peuvent être formés au cours de la réaction (Figure 143).

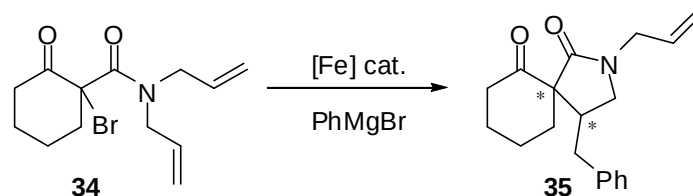


Figure 143

Nous avons donc engagé le substrat **34** avec un léger excès de réactif de Grignard en présence de $\text{Fe}(\text{acac})_3$, comme le montre la Figure 144.

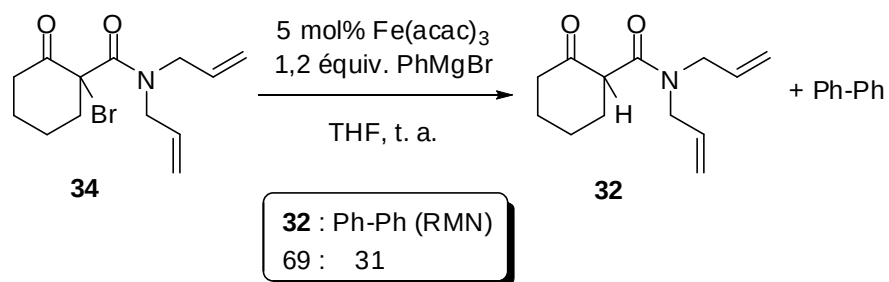


Figure 144

Malheureusement, aucune trace de produit cyclisé couplé **35** n'a pu être observée. Les seuls produits observés sont le biphényle et le produit ouvert débromé **32**. Au vu des difficultés de synthèse de ce substrat **34**, nous n'avons pas approfondi ce test.

II.3.2. Cétoester bromé

Nous nous sommes intéressés la cyclisation du β -cétoester **38**. Celui-ci formerait, après cyclisation et couplage, le cyclopentane **39**, portant un centre quaternaire en α de la cétone (Figure 145).

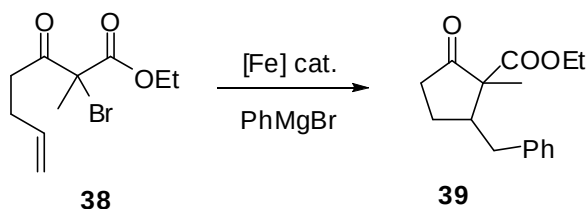


Figure 145

Sa synthèse est relativement facile, et se fait à partir du β -cétoester **36** commercial. La première étape consiste en une double déprotonation du cétoester commercial, suivie de l'addition du bromure d'allyle pour donner le cétoester **37** (Figure 146).⁶⁰

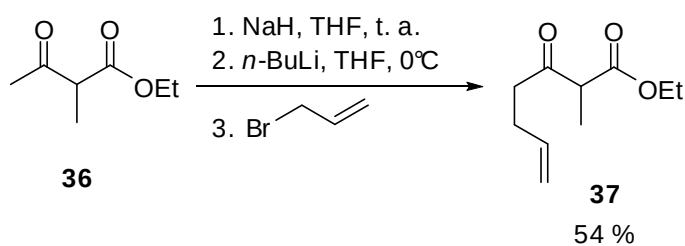


Figure 146

L'addition du cétoester **36** sur une suspension d'hydrure de sodium dans le THF permet d'arracher le proton le plus acide présent entre les deux

carbonyles. Ensuite, l'addition du *n*-butyllithium génère un dianion par un déprotonation en α de la cétone. Cette position est la plus réactive, et c'est donc l'anion terminal qui va attaquer le bromure d'allyle. Le cétoester **37** est ainsi obtenu avec un rendement de 54 %.

Ce dernier est ensuite engagé dans une étape de bromation, en présence de perchlorate de magnésium comme acide de Lewis et de *N*-bromosuccinimide (Figure 147).²⁶

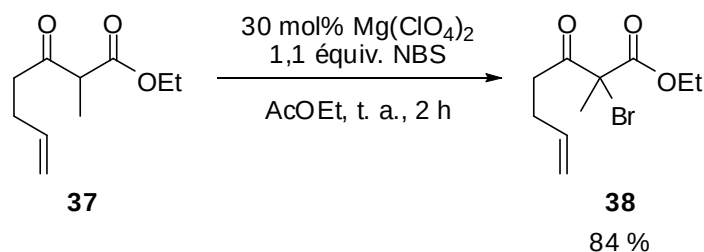


Figure 147

Le cétoester bromé **38** a été obtenu avec un rendement de 84 %, sans aucun problème, ce qui contraste avec les problèmes rencontrés lors de la synthèse du cétoamide **34** (voir point II.3.1.7, page 164).

Une fois obtenu, le β -cétoester bromé **38** a été testé dans les conditions usuelles, comme l'indique la Figure 148.

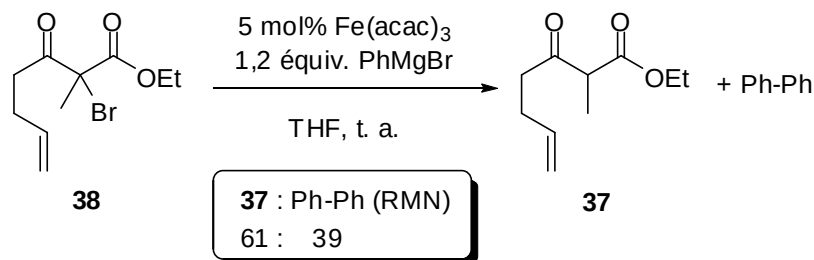


Figure 148

Aucune trace de produit cyclisé n'a pu être observée, les seuls produits de la réaction étant le biphenyle et le produit ouvert débromé **37**.

Bien que la réaction de cyclisation soit de type 5-*exo* et qu'elle doive être théoriquement assez rapide, la réaction de terminaison a lieu avant que la cyclisation ait lieu. Une explication possible vient de la flexibilité de chaîne carbonée, qui peut ralentir la cyclisation. Il est noté que les fonctions cétone et ester sont par contre retrouvées intactes en fin de réaction. Face à ce résultat, nous avons décidé de revenir à des substrats de type bromoamide.

II.3.3. Bromoamides primaire et secondaire

Jusqu'à présent, l'atome de brome a été placé sur un carbone tertiaire, et il nous a semblé utile d'essayer notre réaction sur des bromures secondaires et primaires. Nous avons donc synthétisé les substrats **42** et **43**, qui portent deux groupements allyles, à l'instar du substrat **1**, synthétisé au tout début du projet (Figure 149).

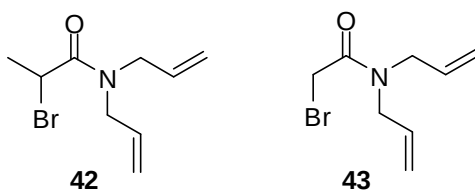


Figure 149

Ces deux substrats sont synthétisés à partir des bromures d'acides correspondants et de la diallylamine, en présence de pyridine, et ce avec d'excellents rendements (Figure 150).

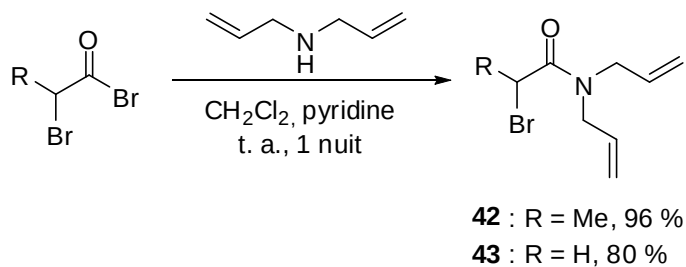


Figure 150

II.3.3.1. Tests de cyclisation de la bromoamide secondaire 42

La cyclisation de la bromoamide secondaire **42** implique la formation de deux centres chiraux contigus, et par conséquent, la formation de diastéréoisomères (Figure 151).

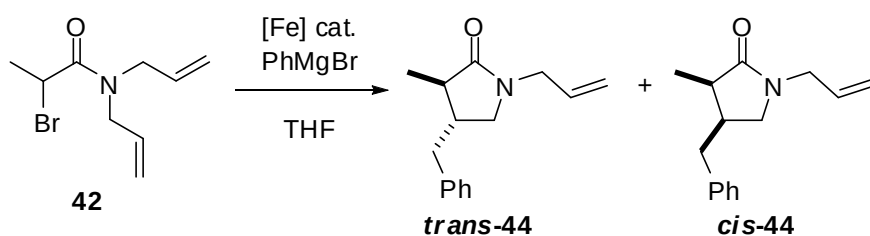


Figure 151

Les tests de cyclisation du bromoamide secondaire **42** ont montré qu'il était possible d'obtenir le produit de cyclisation couplage **44**. Cependant, celui-ci est accompagné de grandes quantités de biphenyle (66 % en GC), ainsi que d'autres produits non identifiés.

Il a aussi été remarqué qu'un léger excès de réactif de Grignard (1,2 équivalent) était insuffisant pour obtenir une conversion complète. Deux équivalents de bromure de phénylmagnésium sont nécessaires pour convertir tout le produit de départ (Figure 152).

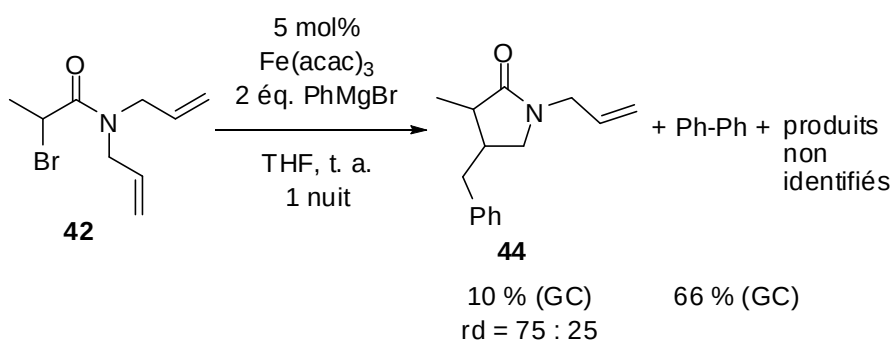


Figure 152

A ce stade, nous n'avons pas pu isoler les diastéréoisomères du produit de cyclisation couplage **44** par colonne de chromatographie. Les isomères **44** sont donc obtenus sous la forme de mélange complexe de produits.

Ces tests montrent qu'il est possible d'appliquer notre réaction sur des bromures secondaires, mais la sélectivité obtenue est plus faible que dans le cas des bromoamides tertiaires.

II.3.3.2. Tests de cyclisation de la bromoamide primaire **43**

La bromoamide **43** a été testée avec 5 mol% de chlorure de fer (II), du ligand diimine **L1** et du bromure de phénylmagnésium (Figure 153).

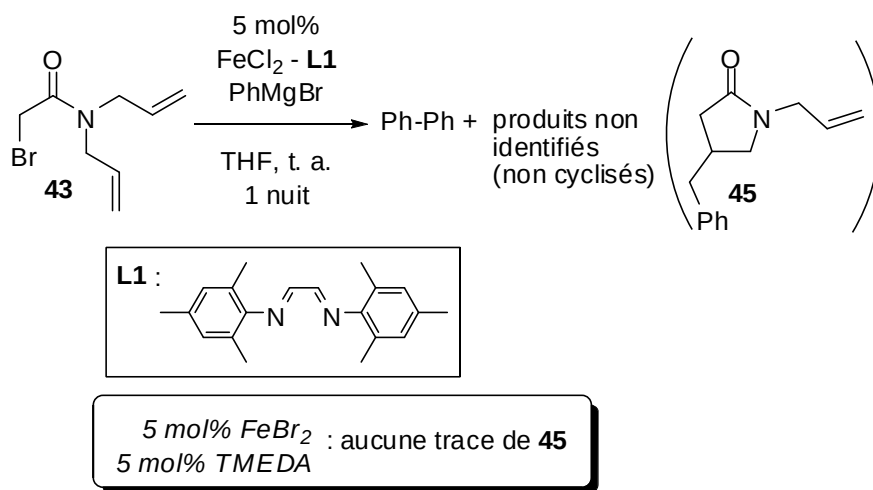


Figure 153

Le produit cyclisé-couplé **45** n'a pas pu être obtenu. Le mélange brut se partage entre le biphenyle, formé en grande quantité et un mélange de produits non cyclisés, qui n'ont pas pu être identifiés. Ce même substrat a été engagé avec 5 mol% du complexe formé à partir de bromure de fer(II) et de la TMEDA, et 1,2 équivalent de réactif de Grignard, mais à nouveau, aucune trace de produit cyclisé couplé n'a pu être observée.

Ces résultats portent à croire que les bromures primaires ne sont pas des substrats applicables à notre réaction.

Nous nous sommes par la suite intéressés à l'application de notre réaction sur un bromoester de même type de structure que la bromoamide **1** utilisée avec succès au début de notre étude.

II.3.4. Synthèse et cyclisation du bromoester **46**

Le bromoester **46** a été synthétisé très facilement, de la même manière que les bromoamides **42** et **43**, à partir du bromure d'acide commercial et de l'alcool allylique en présence de pyridine (Figure 154).

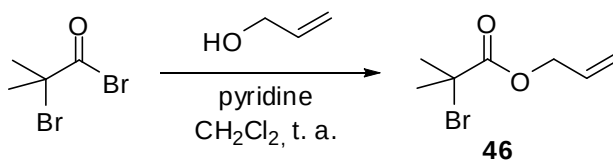


Figure 154

La cyclisation de **46** déboucherait sur la formation de la γ -lactone **47**. Ce substrat a donc été engagé avec du bromure de phénylmagnésium en présence de bromure de fer(II) et du ligand diimine **L1** (Figure 155).

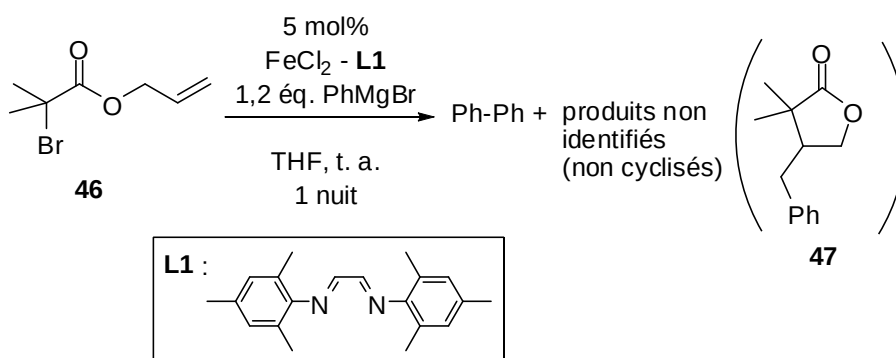


Figure 155

Après une nuit, tout le produit de départ est consommé, mais malheureusement, aucune trace de la lactone **47** n'a pu être observée. Le

mélange brut consiste en du biphenyle et des produits non identifiés (non cyclisés). Le produit d'addition de l'organomagnésien sur l'ester n'a pas non plus été observé.

Les problèmes rencontrés dans ce test sont très probablement dus au fait que l'ester se trouve majoritairement sous la forme *s-trans*, qui ne permet pas la cyclisation (Figure 156).

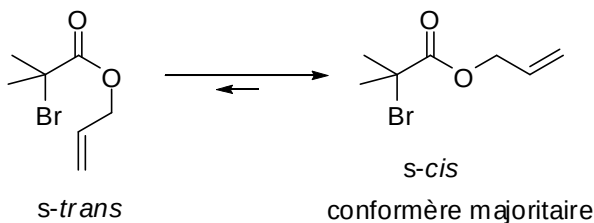


Figure 156

Ce problème, bien connu en cyclisation, peut être contourné par l'utilisation d'acétals mixtes.⁶¹ Ces acétals mixtes halogénés ont été utilisés dans la chimie du cobalt par le groupe de Oshima pour une réaction tandem de cyclisation couplage similaire à celle qui nous intéresse (Figure 157).⁵⁵

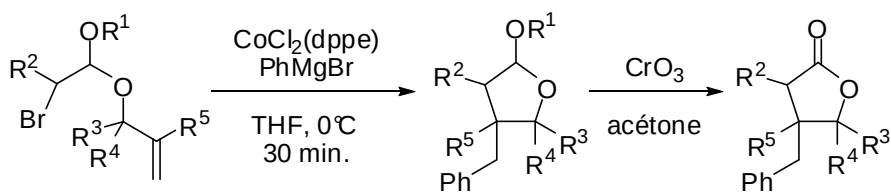


Figure 157

II.3.5. Préparation d'acétals mixtes et leur cyclisation

Nous nous sommes donc intéressés à l'application de ces acétals mixtes dans notre réaction. Dans un premier temps, nous nous sommes consacrés à la synthèse du bromoacétal **50**. La cyclisation du bromoacétal **50** déboucherait sur l'acétal cyclique **51**, qui après oxydation donnerait la lactone **47** (Figure 158).

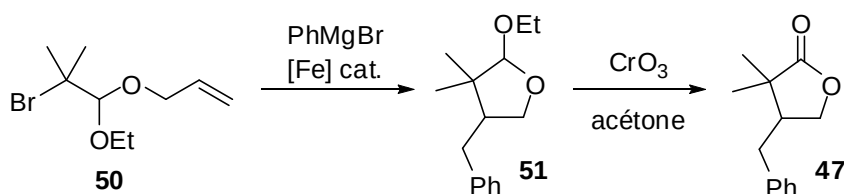


Figure 158

II.3.5.1. Synthèse du bromoacétal **50**

Nous avons envisagé la synthèse de ce composé **50** selon la voie montrée dans la Figure 159.

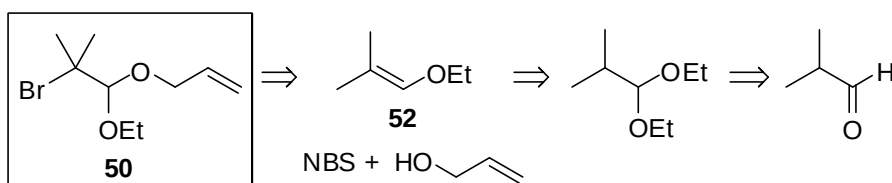


Figure 159

Le bromoacétal **50** serait synthétisé à partir de l'alcool allylique et de l'éther d'énol **52** en présence de *N*-bromosuccinimide. L'éther d'énol **52** proviendrait de l'isobutyraldéhyde *via* le diéthylacétal.

La formation du diéthylacétal depuis l'isobutyraldéhyde a tout d'abord été réalisée avec du triéthyl orthoformate en présence de nitrate d'ammonium (Figure 160).⁶²

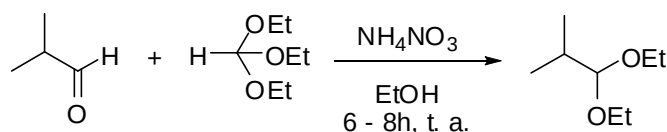


Figure 160

Le mélange est agité pendant 6 à 8 heures à température ambiante. L'acétal désiré est bien obtenu par cette méthode, mais il reste en général encore quelques traces de l'aldéhyde de départ (déterminé par RMN). Le produit est isolé par distillation à pression atmosphérique. Cependant, il est aussi possible de faire cette réaction en présence d'une goutte d'acide sulfurique concentré. Dans ce cas, la réaction est extrêmement rapide et exothermique. La totalité de l'isobutyraldéhyde est consommée en quelques minutes. A nouveau, il est nécessaire de purifier le produit par distillation, pour éliminer le formate d'éthyle formé au cours de la réaction. L'acétal désiré est ainsi obtenu avec un rendement de 92% (Figure 161).

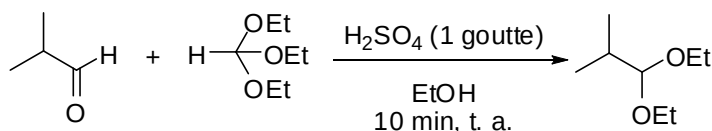


Figure 161

La seconde étape de la synthèse est la formation de l'éther d'énol à partir de l'acétal formé précédemment *via* une réaction d'élimination en milieu acide (Figure 162).

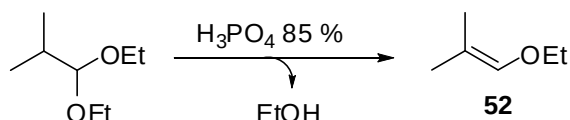


Figure 162

Il est possible de réaliser cette élimination en présence d'acide phosphorique et en distillant le produit au fur et à mesure de sa formation.⁶³ Cependant, de nombreux problèmes ont été rencontrés lors de cette réaction, essentiellement lors de la distillation, nécessaire pour éliminer l'éthanol. D'une manière générale, il est difficile d'obtenir une conversion totale, et l'éther d'énol **52** désiré a rarement pu être isolé. Celui-ci est en général recueilli sous la forme d'un mélange avec l'acétal de départ et l'éthanol. D'autres acides ont été testés, comme l'acide para-toluène sulfonique ou l'acide sulfurique. Cependant, aucune de ces conditions n'ont permis d'obtenir le produit désiré, et bien souvent, une dégradation est observée.

Les fractions contenant l'éther d'énol **52** ont été engagées dans l'étape suivante. Ainsi, le traitement de l'éther d'énol **52** avec l'alcool allylique en présence de *N*-bromosuccinimide (NBS) permet d'obtenir le bromoacétal **50** désiré (Figure 163).⁶⁴

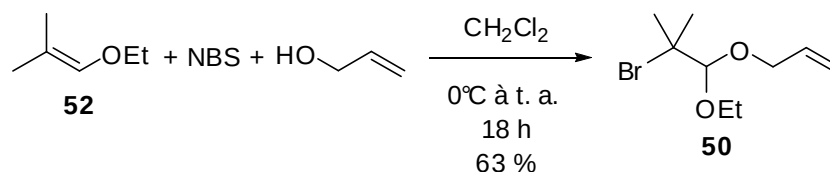


Figure 163

La réaction nous a permis d'obtenir le produit **50** avec un rendement de 63 %. Un autre produit a néanmoins été obtenu, provenant de l'attaque de l'éthanol (au lieu de l'alcool allylique) (Figure 164).

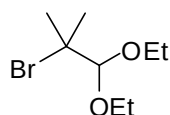


Figure 164

L'éthanol impliqué dans cette réaction parasite vient de l'éther d'énol de départ, que nous n'avons pas pu purifier totalement. Ce produit ainsi obtenu présente une structure très proche du bromoacétal mixte **50**, n'a pas pu être séparé de celui-ci, que ce soit par distillation ou par colonne de chromatographie.

II.3.5.2. Cyclisation et couplage du bromoacétal 50

Bien que le bromoacétal **50** n'ait pas pu être totalement purifié, ce substrat a été engagé dans un test de cyclisation et couplage, en présence de 5 mol% de bromure de fer(II) et de TMEDA avec un excès d'organomagnésien (Figure 165).

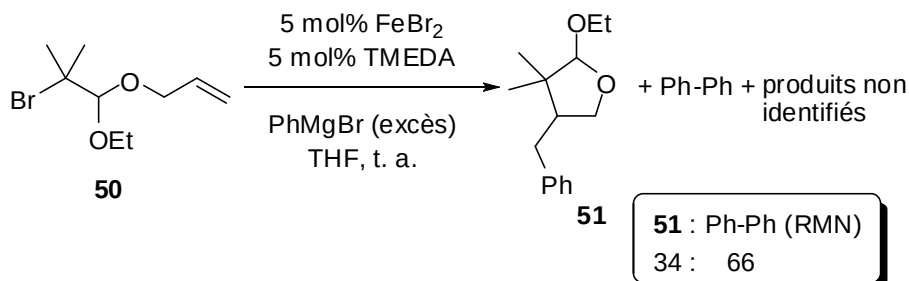


Figure 165

Ce test nous a permis de voir que la réaction est possible avec ce substrat **50**, l'acétal cyclique **51** ayant bien été observé. Cependant, la dégradation du bromoacétal **50** a rendu d'autres tests impossibles, et vu les problèmes de synthèse rencontrés lors de l'obtention de **50**, nous avons préféré nous tourner vers d'autres bromoacétals de synthèse plus aisée.

II.3.5.3. Synthèse du bromoacétal **53**

Le bromoacétal **53**, dont la structure est montrée ci-dessous (Figure 166), est un dérivé proche du bromoacétal **50** synthétisé précédemment. La différence entre ces deux substrats réside dans la présence des groupements méthyles en α du brome.

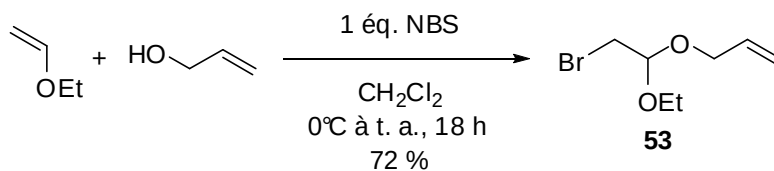


Figure 166

Cette différence a un impact au niveau de la synthèse car cette fois-ci, l'éther d'énol est disponible commercialement. Cette synthèse n'a posé aucun problème particulier, et le bromoacétal **53** a donc été obtenu avec un rendement de 72 %.

II.3.5.4. Cyclisation et coupage du bromoacétal **53**

Le bromoacétal **53** a tout d'abord été testé avec le bromure de phénylmagnésium en présence de bromure de fer (Figure 167).

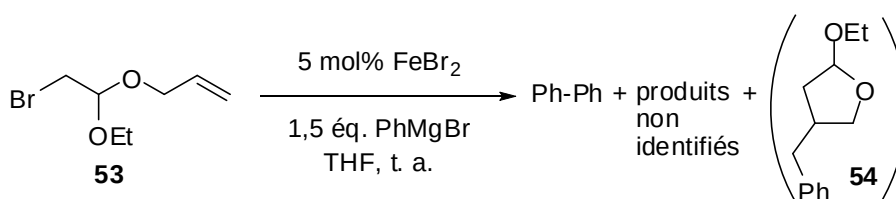


Figure 167

L'acétal cyclique **54** n'a pas pu être obtenu dans ces conditions-là. Il reste du produit de départ, et de grandes quantités de biphenyle sont formées au cours de la réaction. De plus, le spectre RMN montre la présence de nombreux produits non identifiés. Nous avons donc testé ce substrat dans d'autres conditions, qui sont répertoriées dans le Tableau 25.

Entrée	Catalyseur (mol%)	PhMgBr (équiv.)	T	Mélange brut
1	FeBr ₂ (2) TMEDA (2)	1,2	0°C	53 , Ph-Ph, produits non identifiés
2	FeBr ₂ (10) TMEDA (10)	2,2	0°C	53 , Ph-Ph, produits non identifiés
3	Fe(acac) ₃ (5) HMTA (5) TMEDA (10)	1,3	0°C	53 , Ph-Ph, produits non identifiés
4	[(FeCl ₃) ₂ (tmeda) ₃] (1,5)	1,3	t. a.	53 , traces de 54 , Ph- Ph, produits non identifiés
5	[(FeCl ₃) ₂ (tmeda) ₃] (1,5)	1,3	-20°C	53 , traces de 54 , 55 , Ph-Ph
6	CoCl ₂ (10) dppe (10)	2,2	0°C	53 , 55 , Ph-Ph, produits non identifiés

Tableau 25

Le substrat a tout d'abord été engagé avec 1,2 équivalent de bromure de phénylmagnésium, en présence de 2 mol% de bromure de fer(II) et de TMEDA comme catalyseur à 0°C. Dans ces conditions-là, il reste encore beaucoup de produit de départ après une nuit d'agitation, et le produit principalement formé est le biphényle (entrée 1). Un résultat similaire est

obtenu lorsque le taux catalytique est monté à 10 mol% et la quantité de Grignard à 2,2 équivalents (entrée 2).

Nous avons ensuite testé deux systèmes décrits par Cahiez pour le couplage de Grignards aromatiques avec des halogénures d'alkyle.⁵¹ Le premier utilise la combinaison de deux ligands, le HMTA (hexaméthylène tétraamine) et le TMEDA avec le complexe de fer Fe(acac)₃. Ce système catalytique a donc été utilisé pour la cyclisation du substrat **53** (entrée 3). A nouveau, il reste du produit de départ, accompagné de biphényle et de produits non identifiés. Le brut montre des traces de produit cyclisé couplé **54**, mais les signaux sont peu clairs et dans un premier temps, nous avons pensé que la réaction n'avait pas donné le produit **54** désiré.

Un second système a été décrit dans la même publication, qui nécessite la synthèse du complexe de fer [(FeCl₃)₂(TMEDA)₃]. Ce complexe de fer, qui est très facile à synthétiser au départ du chlorure de fer(III) et du TMEDA dans le THF (Figure 168), présente l'avantage de ne pas être hygroscopique.

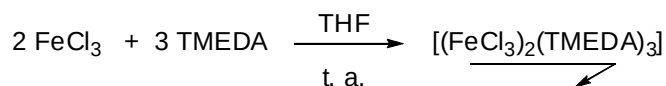


Figure 168

Nous avons donc testé ce catalyseur dans notre système à température ambiante (entrée 4). La conversion n'est pas complète, mais plusieurs produits cyclisés se sont formés au cours de la réaction, ainsi qu'un produit identifié comme étant de 2-bromo-1-phényléthanol **55** (Figure 169).

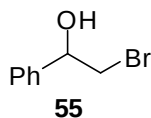


Figure 169

Nous avons voulu déterminer si une diminution de la température permettait d'obtenir une meilleure chimiosélectivité, et de limiter ainsi la formation du produit secondaire **55**. La réaction a donc été réalisée à -20°C (entrée 5). Ce test nous a permis d'isoler le produit de cyclisation couplage **54**, mais malheureusement ce dernier est très minoritaire, le mélange brut se composant essentiellement de produit de départ **53** et du composé **55**.

Devant ces résultats peu concluants, nous avons appliqué le système basé sur des complexes de cobalt décrit par Oshima.⁵⁵ Le bromoacétal **53** a donc été mis en présence de 10 mol% de chlorure de cobalt(II) et de dppe ($\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{PPh}_2$), avec 2,2 équivalents de réactif de Grignard. A nouveau, la conversion n'est pas totale (entrée 6). Le brut se compose essentiellement de biphenyle, de produit de départ **53** et du produit **55** (Figure 169), mais aucune trace de produit de cyclisation couplage **54** n'a été observée.

Nous avons par conséquent synthétisé un autre bromoacétal, qui présente une structure plus rigide que le substrat **53** que nous venons d'étudier.

II.3.5.5. Synthèse du bromoacétal 56

Le bromoacétal **56** a été synthétisé de la même manière que le substrat **53**, au départ de dihydropyrane, d'alcool allylique et de *N*-bromosuccinimide (Figure 170).

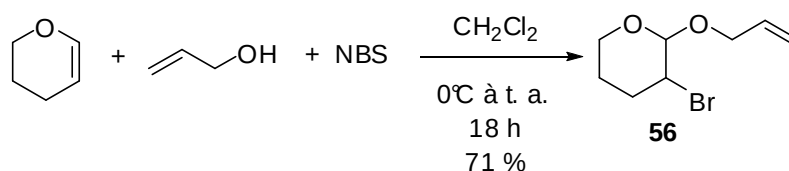


Figure 170

Cette étape n'a posé aucun problème particulier, et le bromoacétal **56** ainsi obtenu a pu être engagé dans la réaction de cyclisation couplage.

II.3.5.6. Cyclisation et couplage du bromoacétal 56

Le substrat **23** a été engagé avec du bromure de phénylmagnésium en présence d'une quantité catalytique de complexe $[(\text{FeCl}_3)_2(\text{TMEDA})_3]$ à température ambiante (Figure 171).

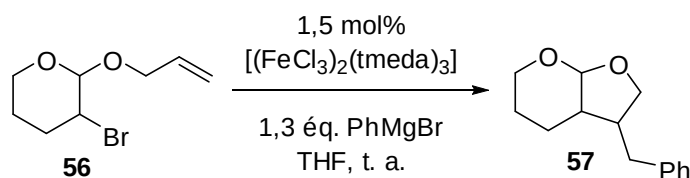


Figure 171

Un mélange complexe de produits a été obtenu, le seul produit identifié dans ce mélange est le biphenyle, aucune trace du produit **57** n'a été observée, et le produit de départ **56** a été totalement consommé.

Après tous ces essais peu concluants, nous avons décidé de mettre les bromoacétals de côté. Les problèmes de synthèse pour le bromoacétal **50** et le faible succès de tests de cyclisation couplage ont rendu l'utilisation des bromoacétals comme substrat peu pratiques.

II.3.6. Chloroamides

II.3.6.1. Chloroamide tertiaire

Nous avons voulu savoir si notre système était applicable aux chlorures, meilleurs marché mais moins activés. Nous avons alors synthétisé l'analogue chloré du substrat **1**, très souvent utilisé, et dont les produits cyclisés couplé, réduit, bromé et dimérisé sont connus.

La chloroamide **60** a été synthétisée au départ de la bromoamide **1**, via une réaction d'échange halogène-métal (Figure 172).

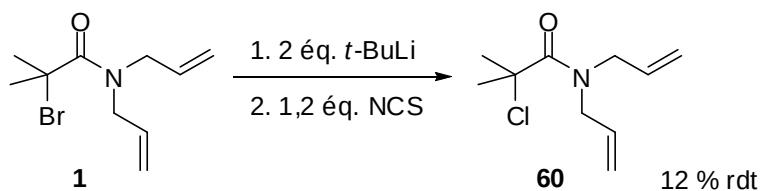


Figure 172

L'échange halogène métal se fait avec du *tert*-butyllithium à -78°C, et 30 min après, le *N*-chlorosuccinimide (NCS) est additionné. La réaction n'est pas très sélective, mais le composé **60** a néanmoins pu être obtenu, avec un rendement de 12 %, ce qui nous a permis de faire un test de cyclisation (Figure 173).

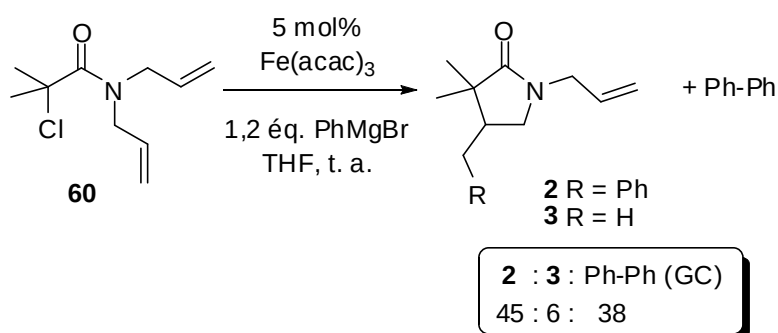


Figure 173

Une conversion totale est obtenue en moins de 30 minutes, et le produit cyclisé couplé est bien observé. Ce dernier est accompagné de biphényle et d'un peu de produit cyclisé réduit. Cependant, il y a encore un autre produit qui a été observé dans le mélange brut en RMN, mais il n'apparaît pas dans le chromatogramme GC. Celui-ci semble être un produit non cyclisé, mais n'a pas été identifié.

Ce test montre que les chlorures sont des substrats potentiels pour notre système catalytique, ce qui est intéressant car les chlorures sont meilleurs marché que les bromures.

II.3.6.2. Chloroamide secondaire

Nous avons synthétisé la chloroamide secondaire **61**, l'équivalent chloré de la bromoamide **42** synthétisée et testée précédemment. Dans ce cas-ci, le chlorure d'acide dérivé est commercial, et la synthèse se fait en le mélangeant avec la diallylamine et de la pyridine (Figure 174).

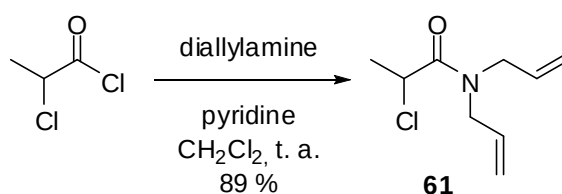


Figure 174

La réaction de cyclisation et couplage avec ce substrat **61** nous a permis d'obtenir le produit cyclisé couplé **44** désiré, mais celui-ci est accompagné de grandes quantités de biphényle (Figure 175).

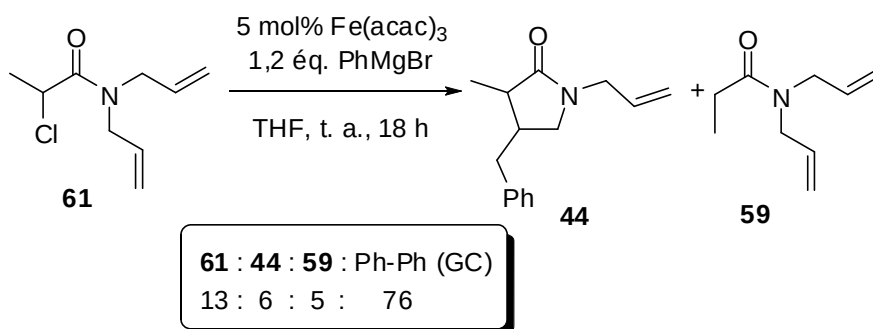


Figure 175

II.3.7. Trichloroacétamide

Nous nous sommes intéressés à l'utilisation de trichloroacétamides, qui ont beaucoup été utilisées en réactions de cyclisation radicalaire par transfert d'atome (ATRC). Nous avons donc synthétisé la trichloroacétamide **62**, portant deux groupements allyliques sur l'atome d'azote (Figure 176).

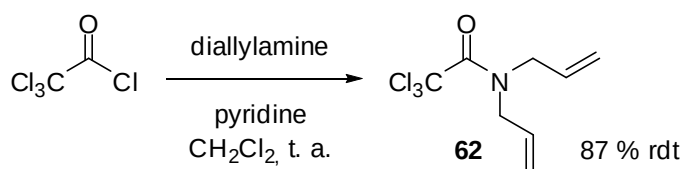


Figure 176

La trichloroacétamide **62** ainsi obtenue a été engagée avec une quantité catalytique de chlorure de fer(II) et de TMEDA, avec un léger excès de réactif de Grignard (Figure 177).

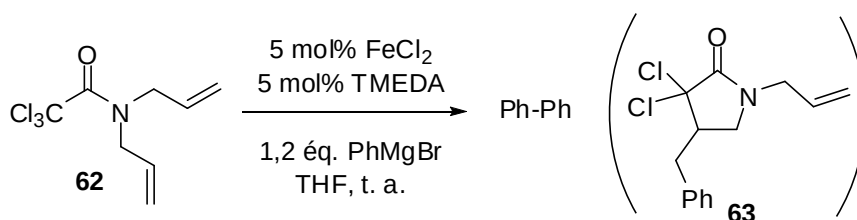


Figure 177

Aucune trace de produit cyclisé couplé **63** n'a pu être observée, le mélange brut consiste essentiellement en du biphényle. De faibles quantités de produits non identifiés sont aussi observées. Bien que la réaction soit exothermique, il reste encore beaucoup de produit de départ.

Au vu de l'exothermicité de la réaction, nous avons pensé que diminuer la température pouvait être bénéfique pour la sélectivité. Nous avons engagé l'acétamide **62** en présence de $\text{Fe}(\text{acac})_3$ et de PhMgBr à -35°C pendant une nuit. Cependant, aucune amélioration n'a été observée, il reste encore beaucoup de produit de départ, et le seul produit formé en quantité appréciable est le biphenyle.

II.4. Conclusions

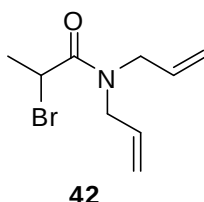
Le système catalytique mis au point avec les réactifs organomagnésiens nous a permis de catalyser la réaction de cyclisation radicalaire et de couplage croisé. Deux nouveaux liens carbone-carbone sont créés au cours de cette réaction.

Le système s'est révélé très efficace, la réaction étant terminée en quelques minutes à température ambiante. La réaction est catalysée tant par les chlorures de fer(II) et (III), que par le bromure de fer(II) et le complexe $\text{Fe}(\text{acac})_3$. Les fluorures de fer se sont par contre montrés inefficaces comme précurseurs. Les halogénures de fer donnent de meilleurs résultats lorsqu'ils sont associés à un ligand, le meilleur étant la TMEDA.

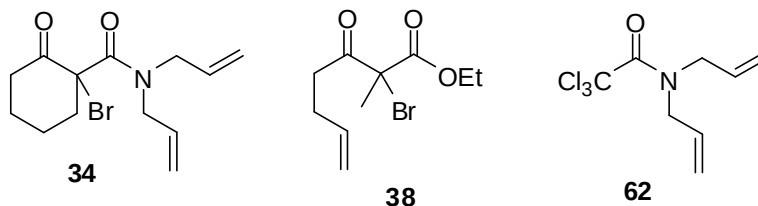
Diverses bromoamides ont ainsi pu être appliquées avec succès dans ce système. Les principaux produits secondaires obtenus sont le produit cyclisé réduit et le biphenyle.

Ce système, bien que très efficace, présente certaines limitations, essentiellement en ce qui concerne la variété de substrats possibles. La bromoamide secondaire **42** a ainsi pu être cyclisée et couplée, mais de

grandes quantités de biphenyle et de produits secondaires qui n'ont pas pu être identifiés sont aussi formées au cours de la réaction.



Les β -cétoamide bromée **34** et β -cétoester **38** n'ont pas donné de traces de produit de cyclisation, le seul produit obtenu en dehors du biphenyle est le substrat débromé. La trichloroacétamide **62** n'a quant à elle, pratiquement pas réagi dans les conditions opératoires, ce qui est relativement surprenant, sachant que ce substrat est considéré comme plus activé dans les réactions de cyclisations radicalaires par transfert d'atome (ATRC).



Une possibilité pour élargir la gamme de substrats possibles pour notre réaction est de changer la nature du réactif organométallique utilisé. Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés à l'utilisation de zinciques comme partenaires nucléophiles, ce qui sera exposé dans le point suivant.

III. Utilisation de zinciques comme nucléophile

Les composés organométalliques à base de zinc comportent plusieurs classes de composés différents, selon le nombre de groupements organiques présents autour de l'atome de zinc.⁶⁵ Les organozinciques portent un seul groupement organique, tandis que les diorganozincs en portent deux. Ces deux types de réactifs sont des espèces neutres, alors que les organozincates portent une charge négative et trois groupements organiques.

$RZnX$	Organozinciques
R_2Zn	Diorganozincs
$R_3Zn^- M^+$	Organozincates

Réactivité : $RZnX < R_2Zn < R_3ZnMgX < R_3ZnLi$

La réactivité augmente avec le nombre de groupements organiques présents sur le zinc.

Le point fort des zinciques est leur compatibilité fonctionnelle exceptionnelle pour des réactifs organométalliques. Il est ainsi possible de synthétiser des organozinciques portant des groupes fonctionnels tels que des esters, cétones, nitriles ou des alcynes terminaux.⁶⁶ Cette particularité provient du caractère covalent que possède la liaison carbone-zinc.

Nous avons voulu explorer le potentiel des zinciques en tant que partenaire nucléophile dans notre système. Nous avons commencé notre étude avec l'organozincique $PhZnBr$ et la bromoamide **1** comme substrat modèle.

III.1. Utilisation des organozinciques

Les organozinciques peuvent être synthétisés de différentes manières, notamment par insertion de zinc métallique dans une liaison carbone-halogène, par transmétallation, ou encore par échange halogène-zinc.⁶⁵

Le zinc métallique étant peu réactif, nous avons préféré utiliser la méthode de la transmétallation. Classiquement, ce sont les Grignards ou les lithiens qui sont utilisés comme réactifs organométalliques. Ces deux organométalliques ont été utilisés lors de la synthèse des zinciques.

III.1.1. Synthèse de l'organozincique à partir du réactif de Grignard

Nous avons utilisé le bromure de phénylmagnésium et du chlorure de zinc pour synthétiser notre organozincique (Figure 178).

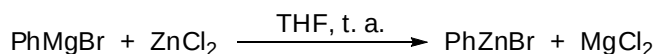


Figure 178

Le chlorure de zinc est fondu sous vide pour le sécher, puis est mis en solution dans le THF. L'addition du bromure de phénylmagnésium permet d'obtenir le zincique. Le complexe utilisé est généré à partir de bromure de fer(II) et du ligand diimine **L1** utilisé au début de notre étude (Figure 179).

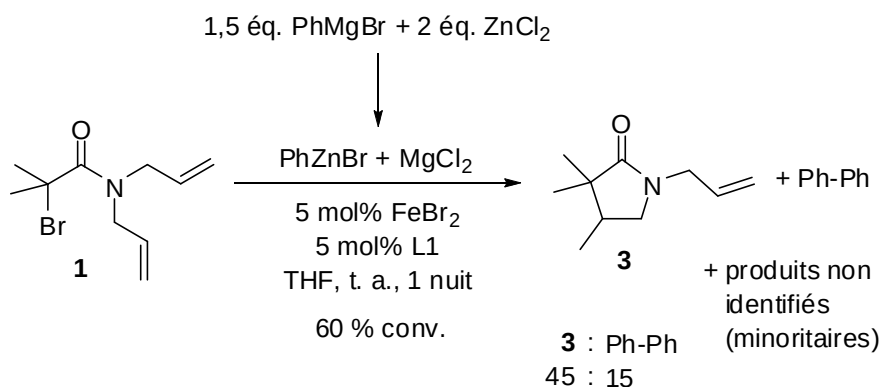


Figure 179

Ce test ne nous a pas permis d'obtenir le produit cyclisé couplé. Après une nuit à température ambiante, la conversion ne dépasse pas les 60 %, et le mélange obtenu consiste essentiellement en trois produits : le substrat **1**, le produit cyclisé réduit **3** et le biphenyle avec un rapport (RMN) **1** : **3** : Ph-Ph de 40 : 45 : 15.

Une seconde tentative a été réalisée avec du bromure de zinc, à la place du chlorure de zinc. De plus, les proportions ont été légèrement modifiées, ainsi le Grignard et le bromure de zinc ont été introduits dans les mêmes proportions. Le mélange obtenu est encore hétérogène, le catalyseur et le substrat sont donc ajoutés sur le zincique en solution (Figure 180).

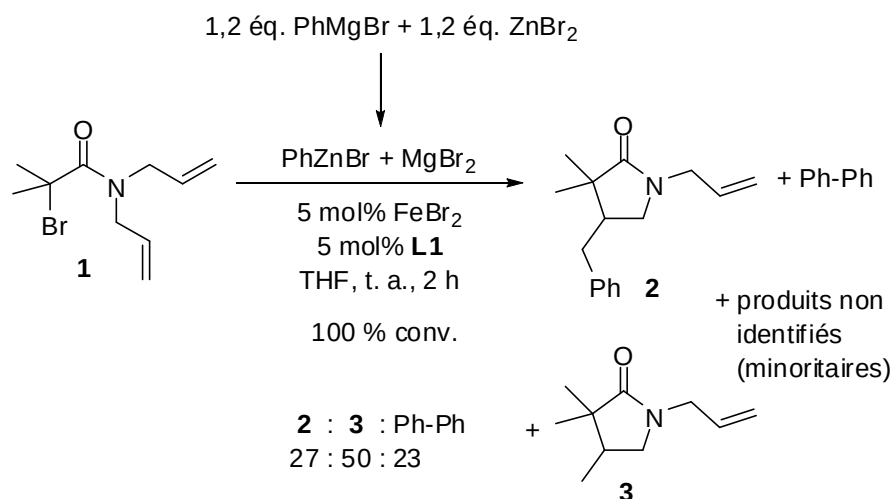


Figure 180

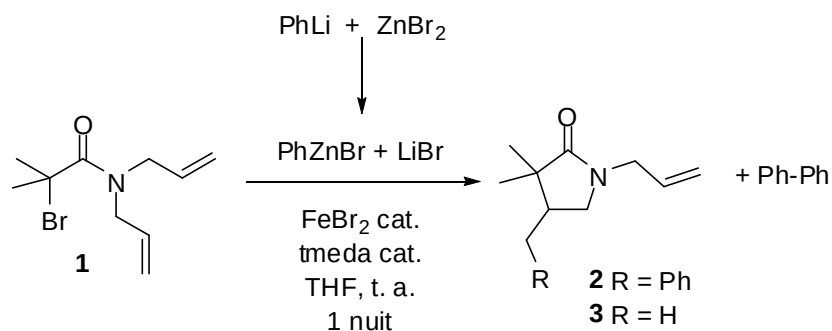
Ce test nous a permis d'obtenir une conversion complète en 2 h, et le mélange obtenu contient du produit cyclisé couplé **2**, ainsi que le composé **3** et du biphenyle, avec un rapport **2** : **3** : Ph-Ph de 27 : 50 : 23. A nouveau, plusieurs autres produits sont encore obtenus, mais toujours en faibles quantités.

A la différence des Grignards qui donnent une réaction exothermique et une solution noire caractéristique (systématiquement rapportée dans la littérature sur les réactions de couplage catalysées par les sels de fer), le zincique donne une couleur brune qui s'éclaircit en blanc cassé, et aucun dégagement de chaleur n'est perceptible lors de la réaction.

III.1.2. Synthèse de l'organozincique à partir du phényllithium

La sélectivité de la réaction est assez faible, la formation du produit réduit **3** primant sur celle de **2**. Différents tests ont été réalisés dans le but d'améliorer cette chimiosélectivité.

Le zincique a été préparé par addition de phényllithium sur du bromure de zinc en solution dans le THF (Figure 181). A la différence des tests précédents, le mélange résiduel est homogène, ce qui nous a permis de préparer une solution stock pour pouvoir faire plusieurs tests. Le zincique ainsi préparé a été engagé avec le substrat modèle **1** et une quantité catalytique de bromure de fer et de TMEDA.



Entrée	Conditions	Produits			
		1	2	3	Ph-Ph
1	2 éq. PhZnBr	48	-	34	7
	5 mol% [Fe]				
2	2 éq. PhZnBr	-	28	51	15
	10 mol% [Fe]				
3	2 éq. PhZnBr ^a	34	6	26	13
	5 mol% [Fe]				

^a effectué à un jour d'intervalle

Figure 181

La composition du mélange obtenu après une nuit à température ambiante est variable selon les conditions utilisées, comme l'illustre le tableau de la Figure 181. L'entrée 1 montre que la conversion n'est pas complète avec 5 mol% de catalyseur et 2 équivalents de zincique. Aucune trace de produit cyclisé couplé **2** n'est observée, le produit majoritairement formé étant le produit cyclisé réduit **3**. Par contre, l'augmentation du taux catalytique à 10 mol% permet d'obtenir une amélioration, à la fois sur le plan de la

conversion, qui devient totale, et sur le plan de la chimiosélectivité (entrée 2). En effet, le composé **2**, bien que toujours minoritaire, est formé en quantité non négligeable.

Le tableau ci-dessus montre aussi un problème concernant la reproductibilité des réactions. En effet, l'entrée 3 et l'entrée 1 montrent les compositions du mélange obtenu venant de réactions effectuées dans les mêmes conditions, à un jour d'intervalle, avec le même lot de zincique. Bien que la tendance générale reste la même, on peut noter certaines différences, notamment en termes de chimiosélectivité. Dans le mélange montré à l'entrée 3, de faibles quantités de composé cyclisé couplé **2** ont été détectées, et la quantité de **3** est légèrement plus faible que celle observée à l'entrée 1.

Ces différences ne nous ont pas empêchés de remarquer l'effet bénéfique de l'augmentation du taux catalytique, ce qui est le plus important.

La diminution de la réactivité est peut être liée à la diminution de la chimiosélectivité, et nous avons voulu explorer cette piste en essayant d'activer le complexe de fer en le faisant réagir avec une faible quantité de bromure de phénylmagnésium ou de phényllithium avant d'ajouter le zincique et le substrat.

III.1.3. Activation du complexe de fer avec le réactif de Grignard ou le phényllithium

Deux types de tests ont été réalisés. Dans les deux premiers, le complexe de fer a été mis en présence de 1,2 équivalent de PhMgBr (**test A**) ou de PhLi (**test B**) et de 1,2 équivalent de bromure de zinc pendant 15 minutes à température ambiante avant l'addition de la bromoamide **1**.

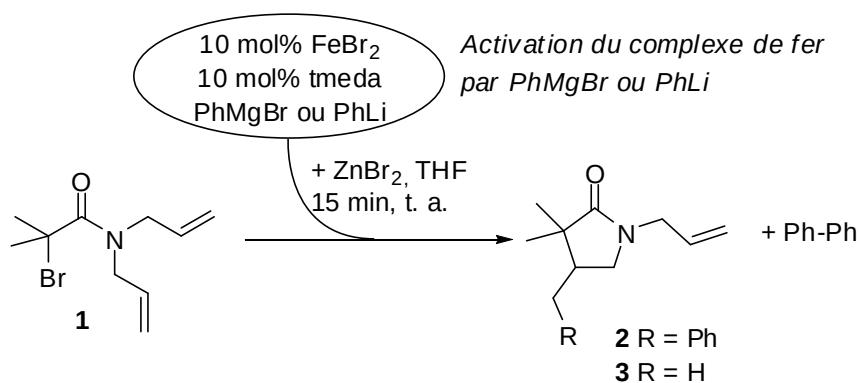


Figure 182

Dès l'ajout du PhMgBr ou du PhLi sur le complexe de fer, la solution prend une coloration noire, ce qui signifie que le lithien comme le magnésien réagissent avec le complexe de fer. Le bromure de zinc est ajouté immédiatement après, suivi du substrat 15 minutes plus tard.

Les deux tests présentent alors un aspect différent : le **test A** s'éclaircit immédiatement, et un échauffement est nettement perceptible, tandis que le **test B** reste noir, sans qu'un échauffement ait pu être observé.

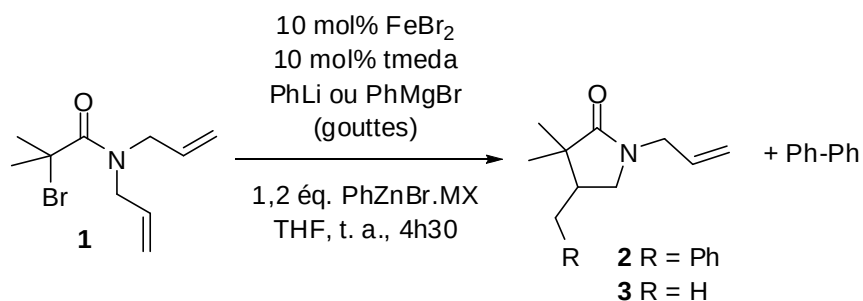
Un prélèvement après 15 minutes de réaction nous permet de déterminer que presque tout le produit de départ a disparu dans le **test A**. Les mélanges sont laissés sous agitation jusqu'au lendemain (Figure 183).

	PhM	Temps	Produits			
			1	2	3	Ph-Ph
Test A	PhMgBr	1 nuit	-	56	18	24
Test B	PhLi	1 nuit	5	28	48	13

Figure 183

De nettes différences apparaissent entre ces tests, au niveau de la chimiosélectivité. Ainsi le **test A** montre une sélectivité en faveur de la formation du produit couplé **2**, alors que dans le **test B**, la formation du produit réduit **3** reste prédominante. Cependant, avec les observations faites au moment où les tests ont été lancés, il est fort probable que ce soit le réactif de Grignard qui ait réagi, et non le zincique. En effet, l'exothermicité de la réaction est surprenante, car cela n'a pas été observé avec les zinciques. Il est possible que le temps accordé pour la transmétallation entre le réactif de Grignard et le bromure de zinc n'ait pas été suffisant.

Pour vérifier cette hypothèse, nous avons décidé de faire d'autres tests avec un zincique préparé à l'avance. Le complexe de fer a été activé par l'ajout de quelques gouttes de PhMgBr ou de PhLi avant l'addition du zincique et du substrat. Deux zinciques différents ont été synthétisés, l'un à partir du phényllithium, et l'autre à partir du bromure de phénylmagnésium, donc 4 tests ont été faits, qui sont présentés à la Figure 184.



Entrée	PhZnBr.MX	Activation	Produits			
			1	2	3	Ph-Ph
1	PhZnBr.LiBr	PhLi	20	25	18	17
2	PhZnBr.LiBr	PhMgBr	2	43	28	20
3	PhZnBr.MgBr ₂	PhLi	-	32	30	27
4	PhZnBr.MgBr ₂	PhMgBr	-	35	21	27

Figure 184

Le premier test a été fait avec le zincique synthétisé et activé avec le phényllithium (entrée 1). Ce test est le seul à ne pas atteindre une conversion complète après 4h30 d'agitation à température ambiante. La sélectivité penche très légèrement en faveur du composé couplé **2**.

Le second test, réalisé avec le zincique PhZnBr.LiBr et une activation avec PhMgBr est montré à l'entrée 2. Après 4h30, il ne reste que quelques traces du substrat **1**, et la chimiosélectivité est en faveur du composé couplé **2**.

Les deux derniers tests ont été réalisés avec le zincique provenant de la réaction entre le Grignard et le bromure de zinc. Dans les deux cas, une conversion totale est obtenue après 4h30 (entrées 3 et 4). A nouveau, la chimiosélectivité est légèrement en faveur du composé couplé **2**, le dernier

test donnant une sélectivité légèrement meilleure (entrée 3) que celui effectué avec le phényllithium comme activateur (entrée 4).

L'évolution au cours de ces 4 tests a été observée par chromatographie gazeuse, et les réactions présentent le même type d'évolution. Nous avons donc choisi de montrer l'évolution d'un de ces tests dans le tableau ci-dessous (Figure 185).

PhZnBr.MX	Activation	Temps	Produits			
			1	2	3	Ph-Ph
PhZnBr.LiBr	PhMgBr	10 min	65	22	4	9
PhZnBr.LiBr	PhMgBr	45 min	25	41	14	15
PhZnBr.LiBr	PhMgBr	4h30	2	43	28	20

Figure 185

Il est intéressant de remarquer que le produit **2** est formé très rapidement (entrée 1), alors que la formation du produit de réduit **3** ne devient significative qu'en fin de réaction (entrées 2 et 3). De plus, le produit de couplage ne se forme pratiquement plus après 45 minutes (entrées 2 et 3).

Cette évolution suggère qu'un nucléophile activé donnerait de meilleurs résultats, car la réaction évolue rapidement au début, et est en faveur du composé couplé **2** désiré. Ces observations nous ont poussés à nous intéresser à l'application d'autres zinciques plus activés, ce qui sera abordé plus loin.

Nous avons fait un essai avec un zincique synthétisé à partir du *tert*-butyllithium et du bromobenzène. Le phényllithium ainsi obtenu est additionné sur du bromure de zinc pour donner le zincique PhZnBr.2LiBr. Cet organozincique est ensuite additionné sur le mélange de complexe de fer et de bromoamide **1** dans le THF (Figure 186).

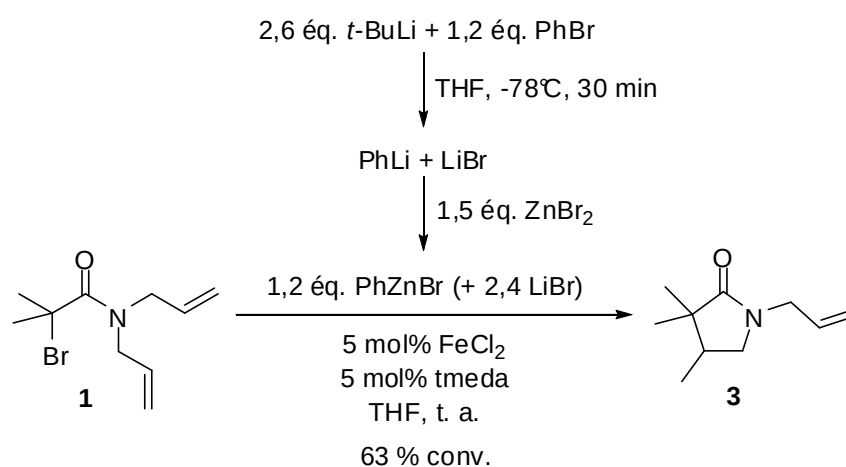


Figure 186

Le seul produit obtenu en quantité significative est le cyclisé réduit **3** et aucune trace de couplage n'a pu être détectée. La formation de ce produit de réduction peut être due à l'abstraction d'un atome d'hydrogène au solvant, mais une autre hypothèse est la formation d'un zincique en fin de cyclisation, dont la structure **64** est représentée dans la Figure 187. Ce zincique, s'il se forme, doit donner le dérivé cyclisé bromé **65** en présence de *N*-bromosuccinimide.

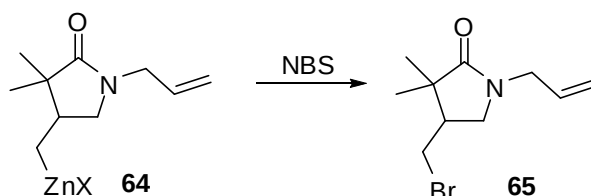


Figure 187

Le lactame bromé **65** est facilement accessible *via* la réaction de cyclisation radicalaire par transfert d'atome, ce qui nous a permis d'obtenir le produit et d'avoir une référence en GC. Pour faire cette réaction d'ATRC, nous sommes basés sur les résultats obtenus précédemment au laboratoire.^b

La bromoamide **1** a été engagée avec une quantité catalytique de chlorure de cuivre(I) et le ligand azoté tridenté PMDETA dans le dichlorométhane à température ambiante (Figure 188).

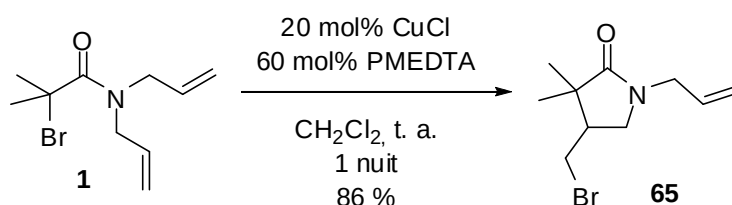


Figure 188

Nous avons donc fait la réaction entre la bromoamide **1** et le zincique provenant du *tert*-butyllithium, que nous avons laissé tourner pendant une nuit. Le lendemain, nous avons neutralisé une partie de la réaction avec du NBS et une autre partie avec une solution aqueuse de HCl (Figure 189).

^b Travail de mémoire de licence, Caroline Joannesse, UCL, septembre 2006

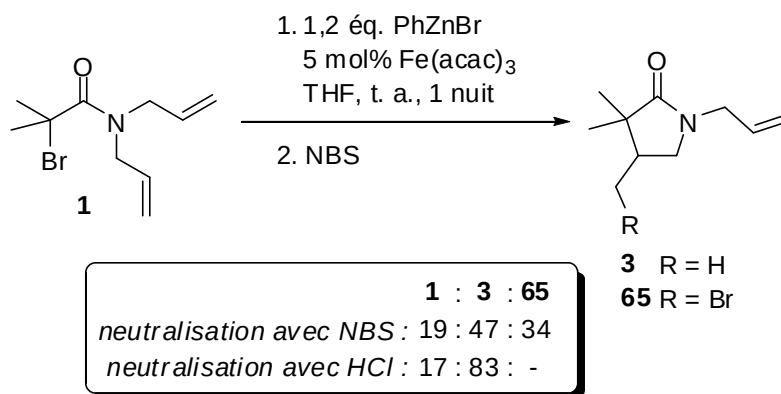


Figure 189

Lorsque l'acide chlorhydrique est utilisé pour neutraliser la réaction, le mélange obtenu est essentiellement composé du produit cyclisé réduit **3**, il reste un peu de produit de départ, et des traces d'autres produits (non identifiés) sont aussi observées. Par contre, lorsque le NBS est utilisé, un mélange de produits cyclisés réduit **3** et bromé **65** sont obtenus. Il semble donc qu'une partie de la réduction observée provienne bien de la formation d'un zincique en fin de cyclisation. Il est très probable que le reste de la réduction soit le résultat de l'abstraction d'un atome d'hydrogène au solvant, mais nous n'avons pas cherché à confirmer cette hypothèse.

La formation d'un organozincique en fin de cyclisation radicalaire a déjà été observée dans le cas des réactions domino d'addition 1,4 et de carbocyclisation.^{67, 68} Ces réactions passent par un mécanisme radicalaire, à la fois pour l'addition conjuguée et pour la cyclisation. En fin de cyclisation, le radical est alors réduit par le zincique. De manière similaire, le radical obtenu en fin de cyclisation dans notre réaction pourrait réagir avec le

bromure phénylzinc pour donner le zincique **64** et le radical phényle, qui pourrait ensuite donner du benzène par abstraction d'un atome d'hydrogène, probablement arraché au solvant (Figure 190).

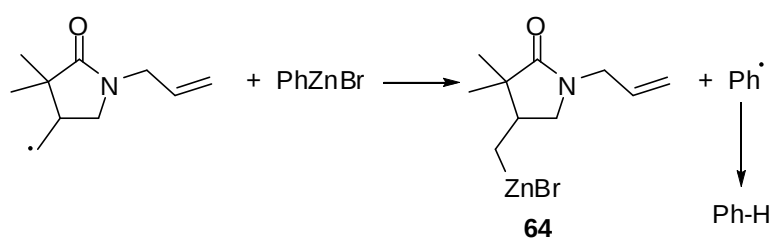


Figure 190

Ce mécanisme reste bien entendu purement hypothétique, et ne s'appuie sur aucune preuve expérimentale.

Nous nous sommes consacrés à l'application de zinciques plus réactifs, pour améliorer la chimiosélectivité de la réaction. Les diorganozincs présentent une réactivité supérieure aux organozinciques que nous venons d'utiliser. Les différents essais que nous avons réalisés seront donc exposés dans le point suivant.

III.2. Utilisation des diorganozincs

III.2.1. Premiers tests : comparaison des différents réactifs organométalliques

Nous avons entamé notre étude sur les diorganozincs par une série de tests visant à comparer les résultats pour différents organométalliques. Nous avons donc synthétisé l'organozincique PhZnBr.MgBr_2 et le diphénylzinc. Le diphénylzinc a été synthétisé à partir du bromure de zinc et de deux équivalents de réactif de Grignard dans le THF à température ambiante (Figure 191).

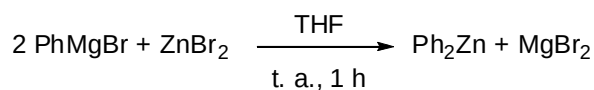
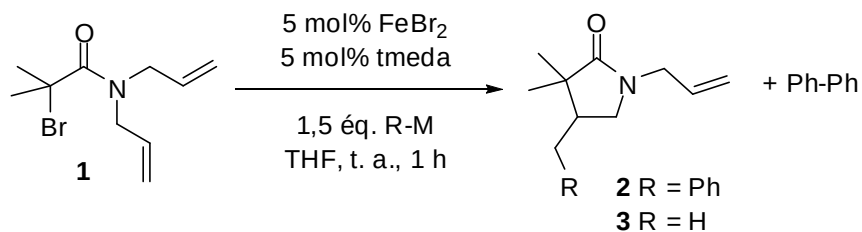


Figure 191

Les tests ont été réalisés avec la bromoamide **1** et trois organométalliques différents : PhMgBr , PhZnBr.MgBr_2 et Ph_2Zn , et 5 mol% de complexe de fer. Les réactions ont été arrêtées après une heure et les mélanges bruts ont été analysés par GC, les résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous (Figure 192).



R-M	Produits				
	1	2	3	Ph-Ph	Inconnu
PhMgBr	-	67	10	23	-
PhZnBr	58	8	24	5	4
Ph ₂ Zn	-	58	22	20	-

Figure 192

Concernant la r\u00e9activit\u00e9, le diph\u00e9nylzinc est int\u00e9ressant, car il donne une conversion totale apr\u00e8s une heure de r\u00e9action, comme le r\u00e9actif de Grignard. Par contre, dans le cas de l'organozincique, il reste encore beaucoup de produit de d\u00e9part.

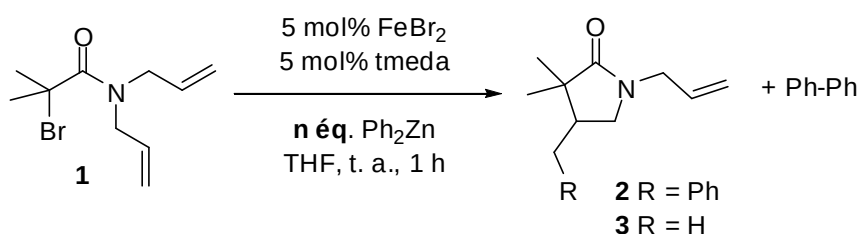
La chimios\u00e9lectivit\u00e9 d\u00e9pend aussi fortement de la nature de l'organom\u00e9tallique utilis\u00e9. Avec le r\u00e9actif de Grignard, elle est en faveur du produit coupl\u00e9 **2**, ainsi que dans le cas du diph\u00e9nylzinc. Par contre, comme cela avait \u00e9t\u00e9 observ\u00e9 dans les tests pr\u00e9c\u00e9dents, le zincique PhZnBr donne majoritairement de la r\u00e9duction.

En ce qui concerne le biph\u00e9nyle, le test avec le Grignard est celui qui en contient le moins.

En r\u00e9sum\u00e9, le Grignard donne les meilleurs r\u00e9sultats, le diph\u00e9nylzinc donnant une chimios\u00e9lectivit\u00e9 un peu moins bonne. L'organozincique, moins

réactif est aussi celui qui donne de loin la moins bonne chimiosélectivité. De plus, ce dernier donne un produit en faible quantité, qui n'a pas été identifié.

Nous avons ensuite varié la quantité de diphénylzinc engagée. Les tests ont été réalisés dans les mêmes conditions que précédemment, avec 5 mol% de catalyseur à température ambiante (Figure 193).



Entrée	n éq. Ph ₂ Zn	Produits				
		1	2	3	Ph-Ph	Inconnu
1	2	-	57	17	26	-
2	1	-	60	15,5	25,5	-
3	0,5	-	51	33	16	-

Figure 193

Les deux premiers tests montrent qu'un excès de diphénylzinc n'est pas nécessaire, la composition des mélanges bruts reste identique lorsque un ou deux équivalents de diphénylzinc sont engagés. Par contre, lorsque la quantité de Ph₂Zn est diminuée à 0,5 équivalent, la chimiosélectivité est moins bonne.

D'un point de vue macroscopique, les mélanges réactionnels obtenus après addition du diphénylzinc sont noirs, comme avec le réactif de Grignard. Ce

détail, combiné aux résultats similaires obtenus pour PhMgBr et Ph₂Zn, nous a fait penser que c'était peut être le réactif de Grignard qui réagissait dans notre réaction, et non le diphénylzinc. Ceci nous amène aux équilibres qui peuvent exister entre les différentes espèces et dont nous allons parler dans le point suivant.

III.2.2. Formation des diorganozincs et équilibres entre les espèces

Cette hypothèse est rendue possible par l'équilibre qui existe entre le diphénylzinc et le réactif de Grignard (Figure 194). Le diphénylzinc se forme en deux étapes à partir du bromure de phénylmagnésium, pour donner un organozincique comme espèce intermédiaire.

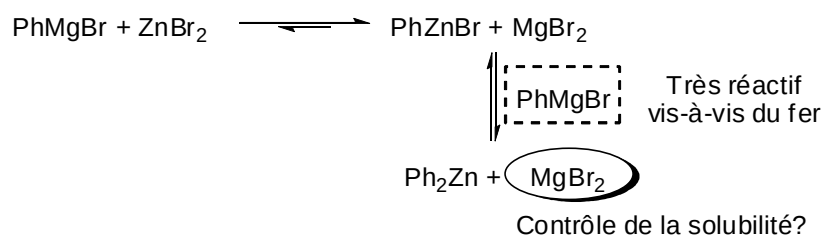


Figure 194

La première réaction est totalement déplacée vers la formation du zincique, alors que la deuxième étape est un équilibre. Le problème est que la réactivité du diphénylzinc vis-à-vis des complexes de fer est inconnue, alors que la réactivité du PhMgBr est connue pour être très élevée. Si le Grignard en équilibre réagit très vite avec le complexe de fer, il est possible que cela suffise à déplacer tout l'équilibre.

Une solution possible pour déplacer cet équilibre vers la formation du diphénylzinc serait de contrôler la solubilité du sel de magnésium formé. La méthode classique utilise du dioxane pour précipiter les sels de magnésium, mais entre temps, d'autres méthodes ont été décrites. Une de celles-ci utilise un solvant apolaire, comme l'hexane pour précipiter le bromure de magnésium.⁶⁹ Nous avons suivi ce mode opératoire, les résultats obtenus sont décrits dans le point suivant.

III.2.2.1. Synthèse du diphénylzinc : précipitation des sels de magnésium dans l'hexane

La réaction entre le bromure de zinc et le réactif de Grignard a lieu dans le diéthyldéther, puis le solvant est évaporé, pour être remplacé par l'hexane (Figure 195).

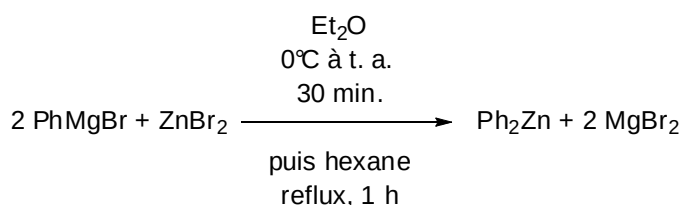


Figure 195

Le diphénylzinc, extrait du précipité grâce à l'hexane chaud est obtenu sous la forme d'un solide blanc. Celui-ci est soluble dans le THF et la solution ainsi obtenue a pu être titrée à l'iode (Figure 196).⁷⁰

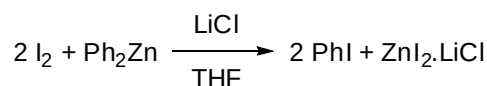
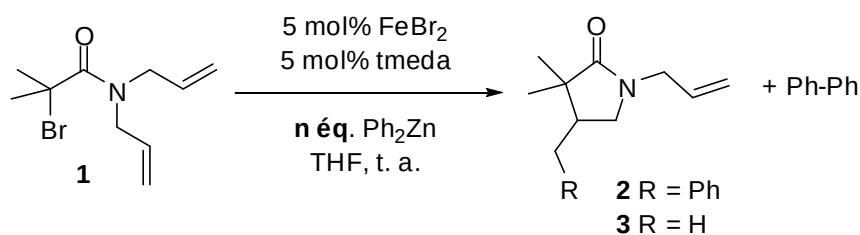


Figure 196

Une fois le titre de la solution obtenu, nous avons utilisé le diphénylzinc dans notre système, toujours avec la bromoamide **1**. Deux tests ont été réalisés, le premier avec un équivalent de Ph_2Zn et le second avec 0,5 équivalent (Figure 197).



n \acute{e}q. Ph_2Zn	Temps	Produits			
		1	2	3	Ph-Ph
1	15 min	2	47	23	25
0,5	1 nuit	8	20	52	13

Figure 197

Lorsque **1** \acute{e}quivalent de diphénylzinc est engag\acute{e}, la r\acute{e}action est termin\acute{e}e en 15 minutes, avec une chimios\acute{e}lectivit\acute{e} en faveur du compos\acute{e} cyclis\acute{e} coupl\acute{e}. Par contre, avec un demi-\acute{e}quivalent de Ph_2Zn , la conversion n'est pas compl\acute{e}te apr\`es une nuit, et la chimios\acute{e}lectivit\acute{e} est nettement moins bonne, ce qui est coh\acute{e}rent avec ce qui avait \acute{e}t\acute{e} observ\acute{e} avec les zinciques.

Ces observations contrastent avec celles faites lors des premiers tests avec le diphénylzinc (Figure 193). Cependant, ces tests diffèrent sur au moins deux points : lors des premiers tests, le diphénylzinc formé en solution n'a pas été dosé, donc la quantité engagée n'est pas connue avec autant de précision.

Le second point sur lequel les deux séries de tests diffèrent est lié aux observations faites lors de la réaction. En effet, l'addition de diphénylzinc ne provoque pas un changement de couleur de la solution vers le noir, comme ça avait été observé dans les premiers tests. L'addition de la bromoamide **1** est suivie par un échauffement de la solution dans le premier test, avec un équivalent de diphénylzinc.

La couleur claire observée lors de ces tests-ci laisse penser que c'est bien le réactif de Grignard qui a réagi lors des premiers tests, et non le diphénylzinc. Par contre, ces dernières manipulations nous indiquent que le diphénylzinc est un réactif adéquat pour notre système, car ce dernier nous a permis d'obtenir à la fois une bonne réactivité et une bonne chimiosélectivité. Il est possible que l'espèce générée par l'addition du diphénylzinc sur le complexe de fer soit différente de celle obtenue avec le Grignard, mais dans ce cas, il semble que celle-ci soit aussi très réactive.

La synthèse du diphénylzinc, bien qu'ayant donné un bon résultat, n'est pas facile à mettre en œuvre, et il reste encore beaucoup de diphénylzinc coincé dans le précipité collé aux parois. Nous avons donc cherché une autre méthode de synthèse, qui nous permettrait d'obtenir des quantités plus grandes de diphénylzinc. L'équipe de Charette a développé une synthèse de diorganozincs, basée sur l'utilisation de méthanolate de zinc.⁷¹ Nous avons donc reproduit la synthèse du diphénylzinc décrite par Charrette, et appliqué le zincique obtenu dans notre système catalytique.

III.2.2.2. Synthèse du diphénylzinc à partir du méthanolate de zinc

Le méthanolate de magnésium précipite dans l'éther, ce qui permet d'obtenir le diorganozinc (Figure 198).

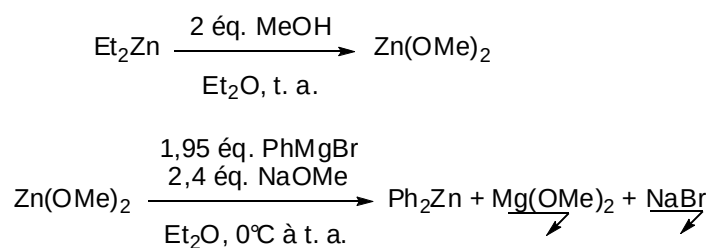


Figure 198

La première étape est la formation du méthanolate de zinc. Celui-ci est synthétisé par l'addition du méthanol sur du diéthylzinc en solution dans l'éther.

La deuxième étape est la synthèse du diphénylzinc proprement dit. L'organomagnésien est lentement additionné sur les méthanolates de zinc et de sodium. Les sels résiduels sont éliminés par filtration. La solution de diphénylzinc a été titrée à l'iode avant d'être utilisée dans le test catalytique (Figure 199).

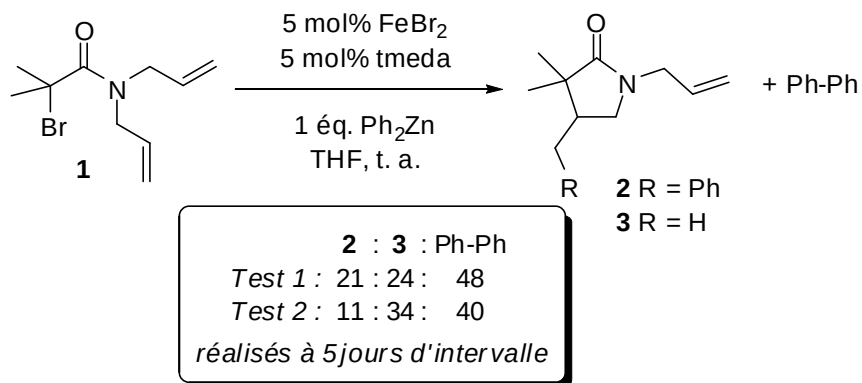


Figure 199

Deux tests ont été réalisés à 5 jours d'intervalle, dans les mêmes conditions, et on peut remarquer que les résultats ne sont pas les mêmes. Tout d'abord, la chimiosélectivité obtenue est moins bonne que celle atteinte dans le test précédent, avec le diphénylzinc synthétisé dans l'hexane. Dans le premier test, le produit réduit **3** est formé en quantité équivalente à celle du produit couplé **2**, et dans le second test, celui-ci devient même largement majoritaire. Cette différence de chimiosélectivité observée est peut être due à une mauvaise pureté du diphénylzinc. En effet, ce dernier a été séché, et au lieu d'obtenir un solide blanc comme lors de la synthèse avec l'hexane, nous avons eu une huile orange.

Nous avons alors essayé une autre méthode de synthèse, partant de phényllithium et de chlorure de zinc.⁷²

III.2.2.3. Synthèse du diphénylzinc à partir du phényllithium

Le phényllithium est synthétisé à partir du *tert*-butyllithium et du chlorobenzène, puis celui-ci est additionné sur une solution de chlorure de zinc dans l'éther à -20°C (Figure 200).

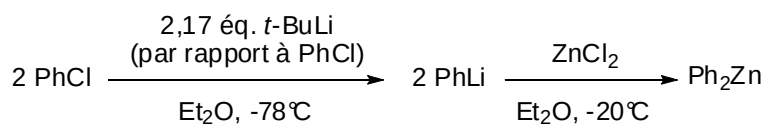
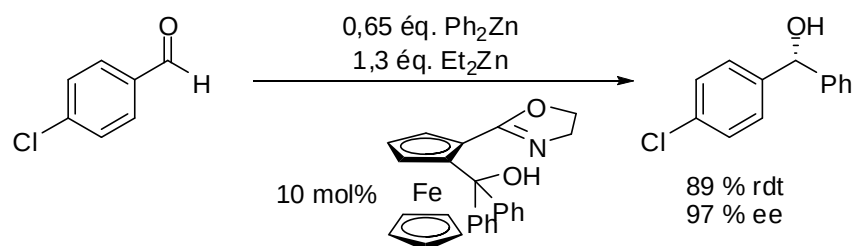


Figure 200

Le chlorure de lithium formé au cours de la réaction est insoluble dans l'éther, et forme une suspension fine.

Au cours de leurs travaux sur l'addition asymétrique du diphénylzinc sur des aldéhydes aromatiques, Bolm et son équipe ont remarqué l'effet bénéfique du diéthylzinc.⁷³ En effet, la difficulté principale rencontrée au cours de cette réaction est l'addition non catalysée, rapide, qui diminue les excès énantiomériques.



Le Ph_2Zn et le Et_2Zn (avec un rapport de 1 : 2) sont agités ensemble pendant 30 minutes à température ambiante avant d'être engagés dans la réaction. Cette étape permet à la fois d'améliorer les énantiosélectivités et de ne pas perdre un phényle (0,65 éq. de Ph_2Zn sont engagés).

Nous avons donc décidé d'ajouter du diéthylzinc dans notre réaction, afin d'étudier son influence sur la chimiosélectivité. Nous avons lancé trois tests : le premier avec du Ph_2Zn pur, le second avec un mélange de Ph_2Zn et Et_2Zn (1 : 1) et le troisième avec un mélange Ph_2Zn et Et_2Zn (1 : 2) (Figure 201).

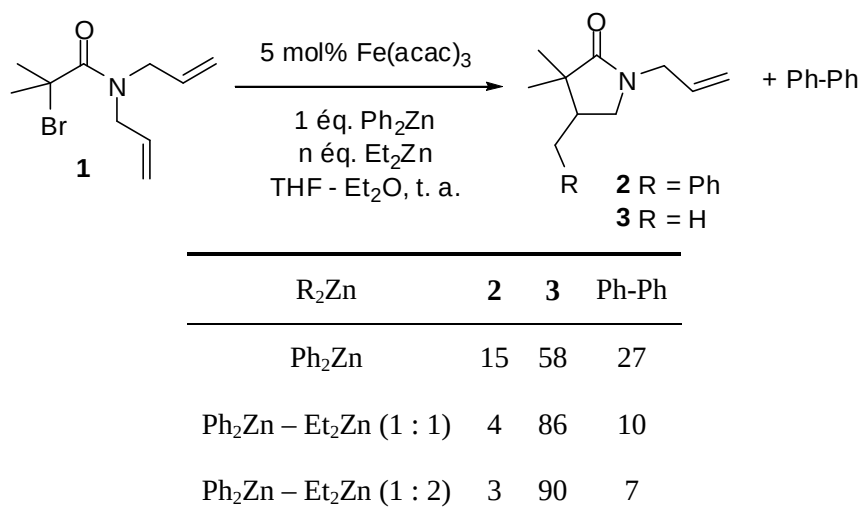


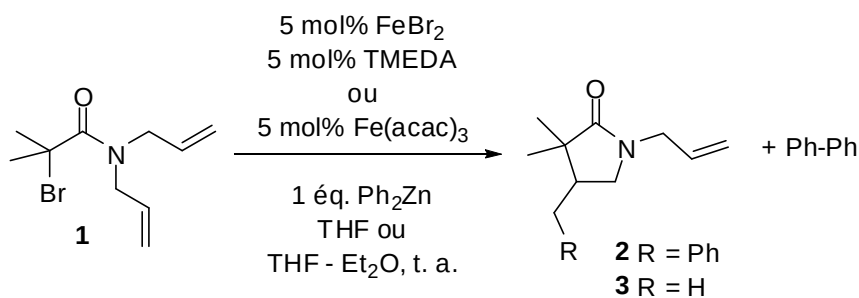
Figure 201

Avec le diphénylzinc synthétisé à partir du PhLi , la réaction est peu chimiosélective, le produit réduit **3** est majoritaire. Une explication possible est que le Ph_2Zn synthétisé de cette manière ne soit pas totalement pur. En effet, la solution obtenue est légèrement jaune.

Les tests avec le diéthylzinc débouchent sur la formation quasi exclusive du produit réduit **3**.

III.2.3. Conclusions

Le diphenylzinc est intéressant en tant que nucléophile dans notre réaction, mais les difficultés de synthèse sont telles que ce n'est pas réalisable de faire une étude complète de notre système avec ce réactif. De plus, les synthèses essayées ne sont pas équivalentes, et cela se ressent fort sur les résultats obtenus. Le tableau comparatif ci-dessous résume les principaux résultats obtenus avec les différentes méthodes de synthèse du diphenylzinc (Figure 202).



Synthèse de Ph ₂ Zn	1	2	3	Ph-Ph
PhMgBr, ZnBr ₂ dans l'hexane	2	47	23	25
PhMgBr, Zn(OMe) ₂ , NaOMe	-	21	24	48
PhLi, ZnCl ₂ dans l'éther	-	15	58	27

Figure 202

Le diphenylzinc obtenu par la première méthode est le seul à donner une sélectivité en faveur du composé cyclisé couplé **2**. Les deux autres méthodes de synthèse débouchent sur la formation majoritaire du produit cyclisé réduit **3**.

Chapitre 2 : Résultats – Utilisation des zinciques

Face à ces résultats, il nous a semblé nécessaire de nous tourner vers d'autres voies. Deux pistes différentes ont été explorées, la première est l'utilisation du cobalt en tant que catalyseur pour synthétiser des zinciques, qui sera exposée dans le point suivant, et la seconde est l'utilisation d'un autre type de réactif organométallique, à base d'aluminium, qui sera exposé plus loin.

IV. Réaction tandem catalysée au cobalt : formation d'un zincique suivie d'une réaction de cyclisation et de couplage croisé

IV.1. Introduction

La formation de zinciques par insertion directe du zinc métallique dans une liaison carbone-halogène est possible, mais nécessite habituellement des halogénures activés, tels que des iodures. La réaction est aussi possible avec des bromures, mais il est alors nécessaire de travailler avec du zinc métallique très activé, comme le zinc de Riecke.⁷⁴ Celui-ci est obtenu par réduction d'un halogénure de zinc, ce qui débouche sur une poudre très finement divisée, et donc très activée.

Récemment, des travaux ont montré qu'il était possible d'obtenir des organozinciques à partir de bromures aromatiques et de zinc commercial. La réaction est réalisée en présence de bromure de cobalt(II) en quantité catalytique.⁷⁴

La réaction nécessite l'activation du zinc métallique par des traces d'acide, ainsi que la présence de bromure de zinc en quantité catalytique (Figure 203).

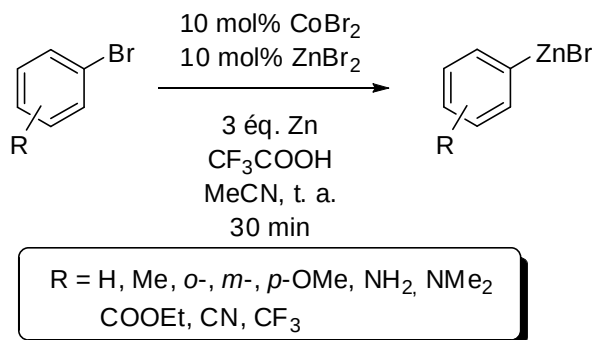


Figure 203

Différents groupes fonctionnels peuvent être introduits, autant à caractère donneur que capteur. La réaction est terminée en 30 minutes. Différents essais de solvants ont été réalisés, et l'utilisation de diméthylformamide (DMF), de diméthylacétamide (DMAC) ou du THF ne permet pas d'obtenir la formation du zincique. Le bromure de zinc permet quant à lui de minimiser la formation du dimère aryle-aryle.

Le fait que le cobalt soit capable de catalyser cette réaction nous a intéressés car il est à la fois connu pour catalyser une large variété de réactions de couplages croisés,⁷⁵ mais aussi la réaction de cyclisation radicalaire et de couplage croisé que nous étudions. En effet, le groupe de Oshima a développé un système catalytique à base de chlorure de cobalt(II) pour faire la réaction tandem de cyclisation et couplage sur des acétals mixtes bromés, en présence de réactifs de Grignard (Figure 204).⁵⁵

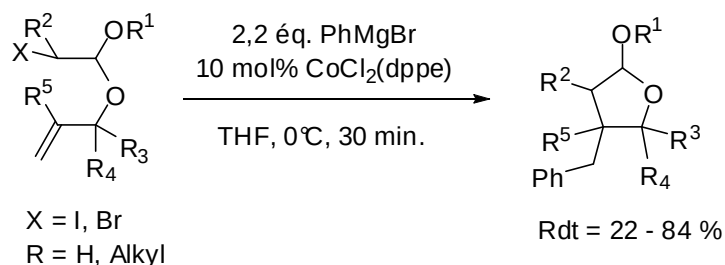


Figure 204

La réaction permet d'obtenir une conversion totale en 30 minutes. Bien que les conditions opératoires ne soient pas identiques, dans quelle mesure serait-il possible de combiner ces deux réactions ? Nous avons décidé de tenter de générer le zincique *in situ*, et d'ajouter notre bromoamide **1** dans le milieu pour voir si ces deux réactions peuvent avoir lieu dans les mêmes conditions.

IV.2. Application de la réaction tandem au laboratoire

IV.2.1. Tests préliminaires

La formation du zincique a tout d'abord été reproduite au laboratoire (Figure 205). Nous avons choisi un bromure d'aryle ayant donné de très bons résultats dans le laboratoire qui a mis au point le mode opératoire de la formation des zinciques. En effet, une conversion et une sélectivité totale ont été observées avec le 2-bromobenzonitrile.⁷⁴

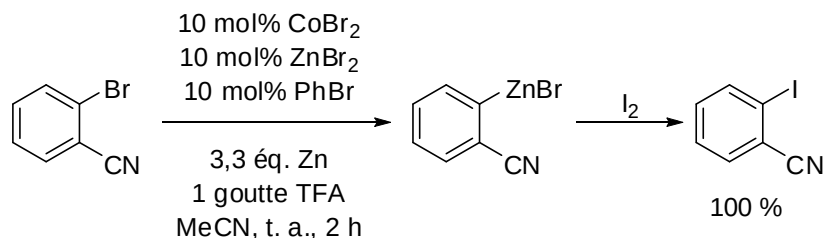


Figure 205

Le bromure de zinc, le bromure de cobalt et le zinc sont placés dans l'acétonitrile, puis l'acide trifluoroacétique (TFA) et le bromobenzène sont ajoutés. Le mélange est agité pendant 15 minutes avant d'ajouter le bromobenzonitrile.

De manière similaire à la publication d'origine, nous avons obtenu une sélectivité totale pour la formation du zincique. Le mélange réactionnel a été neutralisé après 2 h avec de l'iode (et non à l'acide), ce qui nous a permis de différencier le zincique d'une éventuelle réaction de réduction.

Nous avons ensuite vérifié que le fer n'était pas capable de catalyser cette réaction. Les mêmes conditions ont donc été reproduites, en remplaçant le bromure de cobalt par du bromure de fer(II). Sans surprise, aucune réaction n'est observée, même après un temps prolongé.

IV.2.2. Premiers tests de réaction tandem

Nous avons choisi des conditions opératoires proches de celles utilisées pour la synthèse des zinciques, car cette réaction semble fort sensible aux conditions, notamment en ce qui concerne le choix du solvant.

Les bromures de zinc et de cobalt ont été mis en solution dans l'acétonitrile avec le zinc métallique et le bromobenzène. L'acide trifluoroacétique a ensuite été ajouté, suivi de la bromoamide **1** (Figure 206).

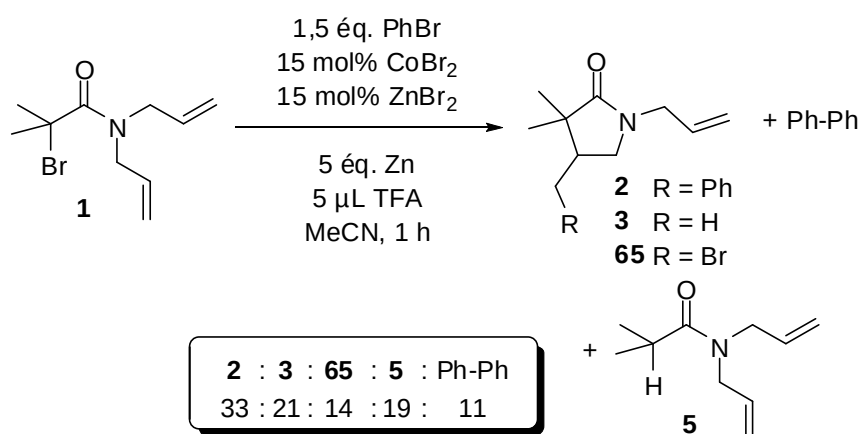


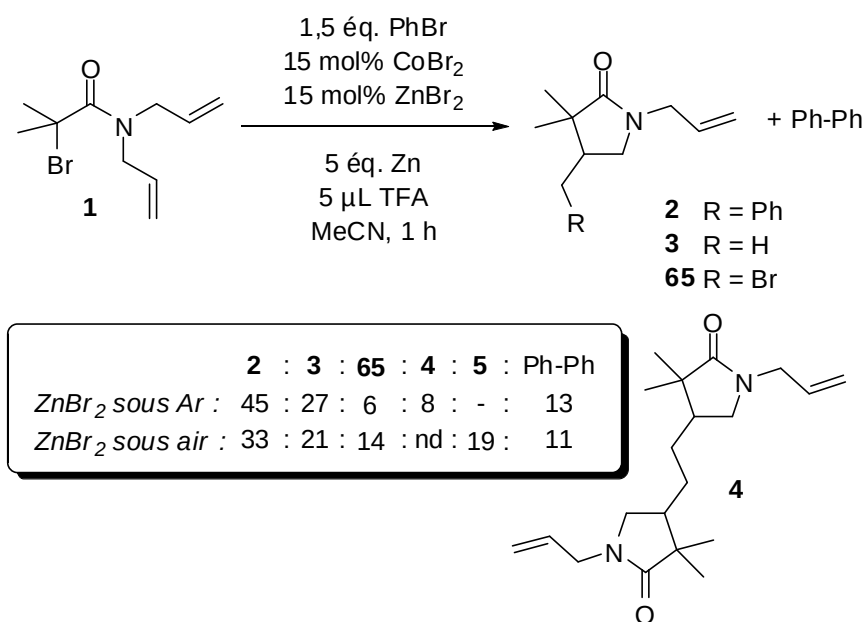
Figure 206

Après 1 h à température ambiante, un prélèvement a été effectué et analysé en chromatographie gazeuse. Tout le réactif a été consommé et à notre grande satisfaction, le produit cyclisé couplé **2** est formé au cours de la réaction. Celui-ci est accompagné des produits réduits cyclisé **3** et ouvert **5**, ainsi que du produit cyclisé bromé **65** et du biphenyle.

La manipulation a été reproduite, mais aucune trace du produit de cyclisation couplage n'a alors été formée. Le mélange brut se partage en effet entre les produits réduits **3** et **5**, et le produit bromé **65** (**3** : **5** : **65** = 29 : 31 : 28).

Ce deuxième essai nous a permis d'identifier un facteur important : le temps écoulé avant l'addition de la bromoamide **1**. En effet, les deux manipulations n'ont pas été réalisées exactement de la même manière : environ 15 minutes se sont passées entre le moment où tous les réactifs (excepté la

Lors du premier test, le bromure de zinc a été refroidi sous air par erreur, au lieu de refroidir sous argon. Pour évaluer l'incidence de cette erreur sur la réaction, un autre test a été lancé, dans les mêmes conditions que le premier test. Les résultats qui sont présentés dans la Figure 207 sont des rapports observés en RMN pour ce dernier test (ZnBr_2 sous Ar), alors que les rapports en dessous sont des rapports GC (ZnBr_2 sous air).



Le produit cyclisé couplé **2** est formé en plus grande quantité lors du dernier test que lors du premier test (ZnBr_2 sous air). Un autre point important est la disparition d'un produit secondaire : le produit réduit ouvert **5** ne se forme plus lorsque le bromure de zinc est refroidi sous argon. Par contre, il faut aussi noter la présence du produit cyclisé dimérisé **4**. Celui-ci est trop lourd pour passer en GC, et n'a donc pas pu être détecté lors de la première cyclisation. De plus, la formation du composé bromé **65** a été minimisée lors de ce dernier test.

IV.2.3. Variation des conditions expérimentales

IV.2.3.1. Variation de la concentration et de la nature du solvant

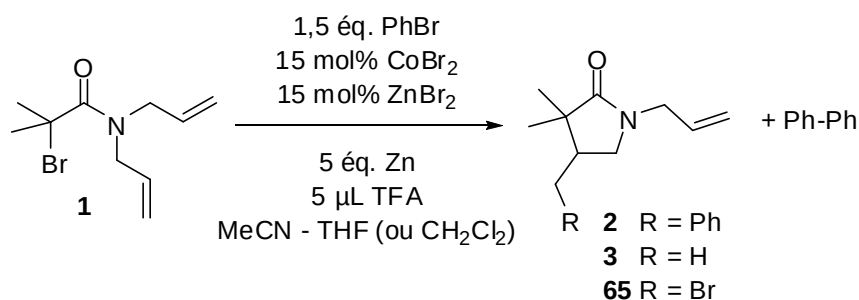
Au cours de la réaction de cyclisation et de couplage, certaines réactions parasites ont lieu après la réaction de cyclisation radicalaire, essentiellement de la réduction et de la dimérisation. Or, un moyen possible de minimiser cette dernière réaction serait de travailler à des concentrations plus diluées. Lors des tests précédents, la concentration était de $0,33 \text{ mol.L}^{-1}$, nous avons fait un nouvel essai à $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$.

Malheureusement, non seulement la réaction de dimérisation n'est pas diminuée, mais en plus la réduction devient aussi importante que le couplage (**2** : **3** : **4** = 43 : 42 : 15). Il est probable que ce soit le solvant qui joue le rôle de donneur d'atome d'hydrogène.

Dans cette optique-là, nous avons pensé qu'un changement de solvant pouvait être bénéfique. Comme la formation du zincique ne peut avoir lieu que dans l'acétonitrile, nous avons conservé l'acétonitrile au départ, pour

générer le zincique. Une fois le zincique formé, nous avons ajouté le substrat en solution dans le THF ou le dichlorométhane.

Les résultats sont présentés dans la Figure 208 ci-dessous.



	1	2	3	65	66	Ph-Ph
MeCN - THF (1-9) :	-	-	56	-	35	9
MeCN - CH ₂ Cl ₂ (1-9) :	75	3	13	4	-	-

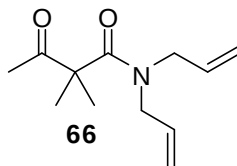


Figure 208

Les produits obtenus sont assez différents en fonction du solvant utilisé, mais il y a cependant deux points communs : premièrement, pas ou très peu de produit couplé **2** est obtenu. Deuxièmement, le produit cyclisé réduit **3** est le produit majoritairement formé. Nous avons observé la formation d'un nouveau produit en quantité appréciable lorsque le substrat est additionné dans le THF. Ce produit **66** provient probablement de l'addition du radical **A** sur l'acétonitrile (Figure 209).

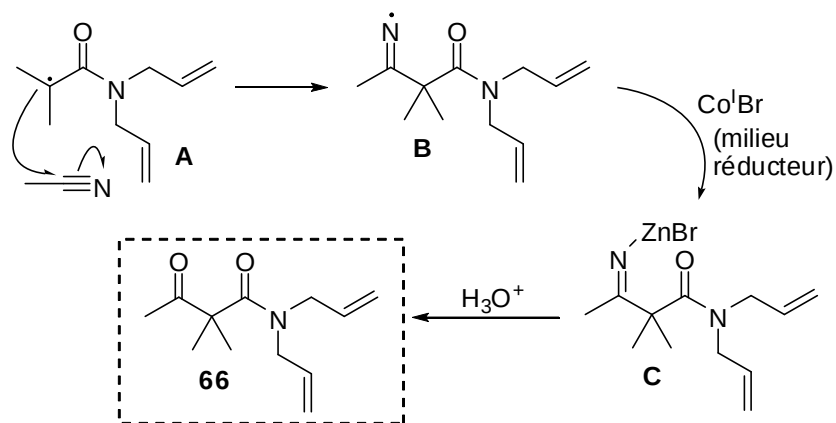


Figure 209

L'intermédiaire radicalaire **B** ainsi formé serait réduit par un complexe de cobalt(I), produisant alors l'anion azoté **C**, portant probablement une liaison covalente avec le zinc(II) présent dans le milieu. Cet anion **C** fournirait la β -cétoamide **66** après hydrolyse.

Une autre explication possible serait la formation d'un énolate de zinc. En effet, nous sommes en présence d'un excès de zinc métallique, qui pourrait s'insérer dans la liaison carbone-brome. Cet énolate, après addition sur l'acétonitrile, déboucherait sur la formation de l'anion **C** (Figure 210).

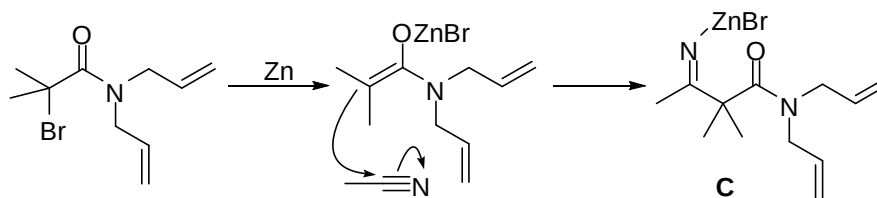


Figure 210

IV.2.3.2. Influence de la présence du bromobenzène

La formation du zincique avant l'addition de la bromoamide a effectivement lieu (et peut être facilement vérifiée par GC). Cependant, aucune trace du produit de cyclisation couplage n'est observée lorsque le substrat est additionné en solution dans le THF.

Nous nous sommes donc demandé si le zincique intervenait dans la réaction. Nous avons donc reproduit la réaction, mais sans ajouter le bromobenzène. Après une nuit à température ambiante, l'entièreté du produit de départ a été consommée, et deux produits sont obtenus : les produits réduits **3** et **5** (Figure 211).

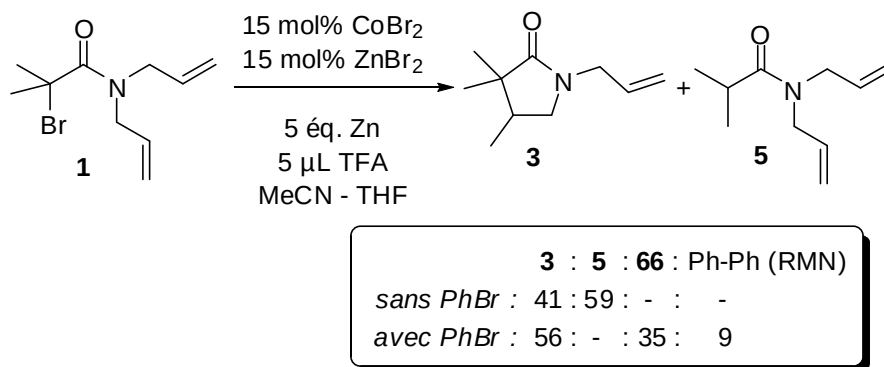


Figure 211

Aucune trace du produit **66**, résultant de l'addition du radical sur l'acétonitrile n'a été détectée dans le mélange brut.

La composition des mélanges obtenus dans les réactions avec et sans bromobenzène est différente, il semble donc que même si le zincique ne réagit pas, il influence la réaction.

IV.3. Conclusions

Dans cette partie, nous avons montré qu'il était possible d'obtenir le produit de cyclisation couplage **2** en présence d'une quantité catalytique de cobalt, avec un zincique généré *in situ*. Ceci représente un avantage important, puisqu'il nous affranchit de la préparation d'un réactif organométallique avant de faire la réaction de couplage.

Cependant, la réaction de formation du zincique est limitée par le choix du solvant, qui pose quelques problèmes de sélectivité dans la réaction de cyclisation et de couplage. Parmi les produits secondaires observés, il y a le cyclisé réduit **3**, le cyclisé dimérisé **4**, le substrat débromé **5**, et dans une moindre mesure le cyclisé bromé **65**. Une augmentation de la dilution ne nous a pas permis de minimiser la dimérisation, et a conduit à une augmentation de la réduction. De plus, nous avons observé le produit **66**, provenant probablement de l'addition du radical sur l'acétonitrile.

Ce problème de chimiosélectivité n'ayant pas pu être résolu, nous avons préféré concentrer nos efforts sur l'application de notre système catalytique au fer avec une autre classe d'organométallique, les alanes. Le travail consacré aux alanes sera exposé dans le point suivant.

V. Utilisation des triorganoalanes comme nucléophiles

L'aluminium est un des éléments chimiques les plus abondants sur la croûte terrestre, et est un métal particulièrement bon marché. Les propriétés caractéristiques des organoaluminiums dérivent principalement du caractère acide de Lewis de l'aluminium. La forte acidité de Lewis de l'aluminium se reflète dans sa tendance à faire des complexes 1 :1, même avec des bases neutres telles que des éthers. La formation de tels complexes influence la réactivité de l'aluminium : l'aluminium non complexé se comporte comme un acide de Lewis, mais une fois coordonné sur une base, celui-ci se comporte alors comme un ate complexe, et un de ses ligand réagit comme nucléophile.⁷⁶

La réactivité des organoaluminiums est donc fortement dépendante de la nature du solvant, celle-ci diminuant lorsque le solvant est de type étheré.

Les composés triorganoaluminium sont présents dans de nombreuses applications en chimie organique. Les réactions auxquelles ils peuvent participer sont d'une grande diversité, allant des additions sur des liaisons multiples carbone-carbone ou carbone hétéroatome aux réactions de couplage en passant par des réactions de polymérisation.⁷⁷

Les alanes sont connus pour prendre part à des réactions de couplage croisé, qui peuvent être catalysées par des complexes de palladium ou de nickel. Quelques exemples sont présentés, ce qui permet notamment d'illustrer la tolérance de groupe fonctionnel (Figure 212).⁷⁷

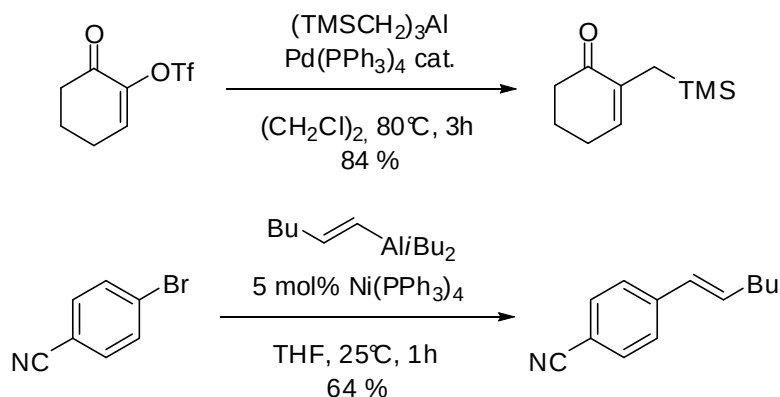


Figure 212

Ainsi, le premier exemple montre un couplage catalysé par le complexe palladium tetrakis(triphenylphosphine) d'un triflate sur une énone. Le rendement obtenu est très bon, et montre la compatibilité fonctionnelle importante dont les alanes font preuve. Le second exemple est un couplage vinyle aryle catalysé par le nickel, dans lequel une fonction nitrile est tolérée.

La réactivité particulière des alanes et leur compatibilité fonctionnelle nous ont poussés à nous pencher sur leur application dans notre système catalytique.

V.1. Premier test au laboratoire

V.1.1. Synthèse de l'alane

L'alane que nous avons utilisé au laboratoire a été synthétisé en deux étapes par réaction d'échange halogène-métal et de transmétallation. La première

étape est la synthèse du phényllithium à partir du bromobenzène et du *tert*-butyllithium dans le THF à -78°C (Figure 213).

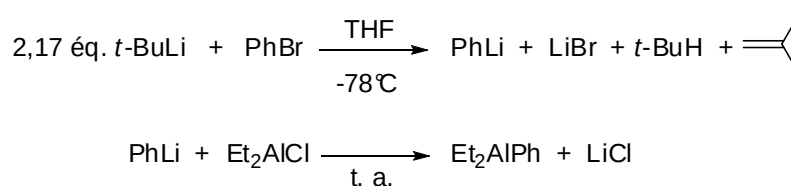


Figure 213

La formation de l'organoaluminium a lieu à la seconde étape, à partir du phényllithium synthétisé précédemment et du chlorure de diéthylaluminium commercial. La réaction de transmétallation a lieu à température ambiante, et un mélange biphasique (avec une phase limpide et une phase avec suspension de sels) est obtenu. Les solvants présents dans le milieu sont le THF, qui a servi pour la synthèse du phényllithium, et de l'hexane, provenant des solutions commerciales de *tert*-butyllithium et de chlorure de diéthylaluminium.

Ce mélange hétérogène a ensuite été engagé dans la réaction catalytique.

V.1.2. Test de cyclisation couplage avec l'alane

La réaction a été réalisée avec notre substrat modèle **1** à température ambiante, en présence de 5 mol% du complexe Fe(acac)₃ et de 1,2 équivalent d'alane (Figure 214).

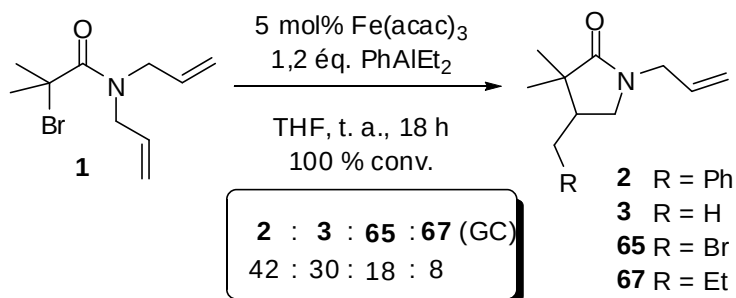


Figure 214

A notre grande satisfaction, une conversion totale est obtenue après deux heures de réaction, et le produit majoritaire est le produit cyclisé couplé **2**. Celui-ci est accompagné du produit cyclisé réduit **3**, et du cyclisé bromé **65**. De plus, le transfert du groupement éthyle est également observé, débouchant sur la formation du composé **67**. Les produits n'ont pas été isolés, mais ont clairement été identifiés en spectrométrie de masse, ce qui sera détaillé dans le point suivant.

Il est à noter qu'aucune trace de biphenyle n'a été détectée, ce qui contraste avec les résultats obtenus avec les réactifs de Grignard.

Par la suite, différents paramètres ont été testés, tels que l'influence de la nature des groupements alkyles portés par l'aluminium, le taux catalytique, la température ou l'ajout d'additifs. Tous ces essais sont détaillés dans les points suivants.

V.1.3. Analyse des produits par spectrométrie de masse

Parmi les différents produits cyclisés obtenus lors de ce test, les composés **2**, **3** et **65** avaient déjà été isolés auparavant, seul le produit **67** n'avait jamais

été obtenu avant. Ce dernier a pu être identifié par chromatographie gazeuse combinée à la spectrométrie de masse par impact électronique. Ces différents produits présentent des ions caractéristiques similaires dans ces conditions (Figure 215).

Ainsi, les ions moléculaires $[M]^+$ sont obtenus dans tous les cas, ainsi que l'ion résultant de la fragmentation du groupement allyle $[M-CHCH_2]^+$, l'ion provenant de la perte d'un méthyle $[M-CH_3]^+$ et l'ion $[M-CH_2R]^+$ de rapport $m/z = 152,1$. D'autres fragments non identifiés sont aussi présents dans le spectre de masse de ces 4 produits, de rapport $m/z = 124,0, 110,0, 97,0, 70,1$ et $69,1$.

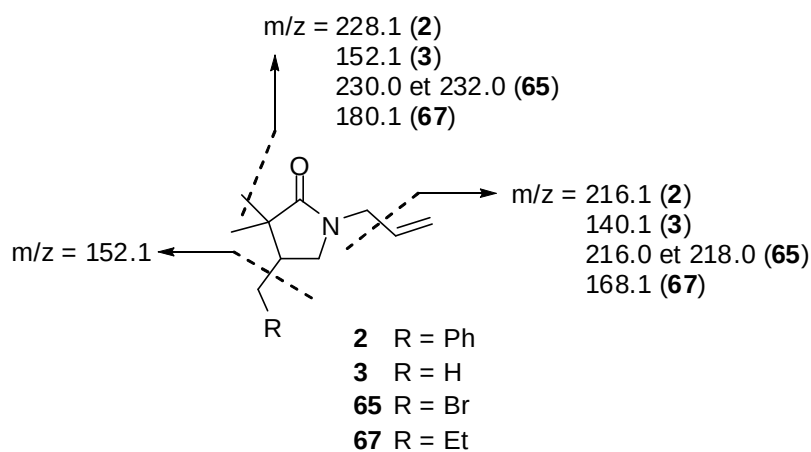


Figure 215

V.2. Optimisation du système catalytique

V.2.1. Influence du taux catalytique et de la nature du groupement alkyle porté par l'alane

Dans un premier temps, nous avons augmenté le taux catalytique à 20 mol%. Ce changement s'est avéré bénéfique, car il permet de diminuer le transfert du groupement éthyle, comme le montre la Figure 216.

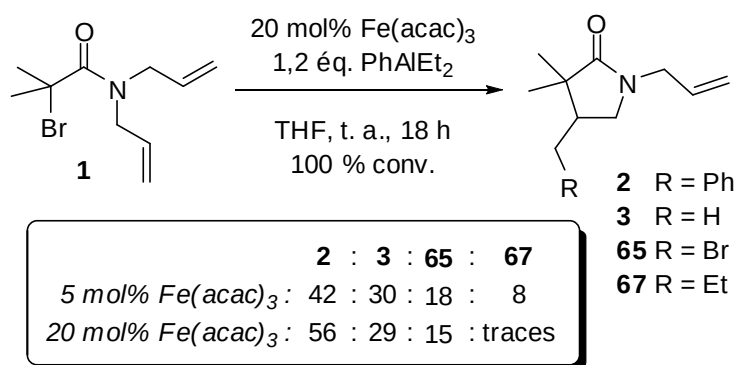
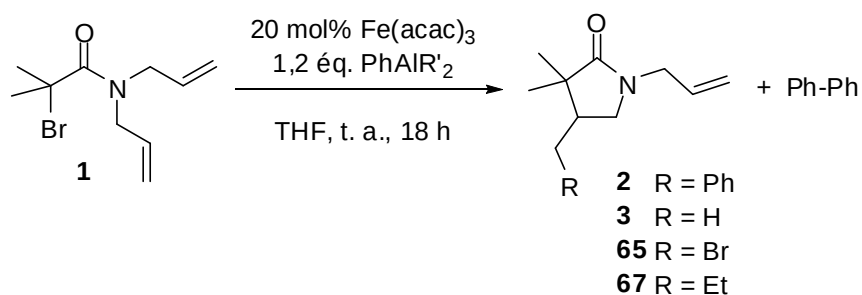


Figure 216

Le chlorure de diéthylaluminium que nous avons utilisé pour la synthèse de l'alane n'est pas le seul chlorure de dialkylaluminium disponible commercialement. Nous avons aussi testé les alanes portant les groupements diméthyles et diisobutyles. La nature des groupements alkyles présents sur l'atome d'aluminium influence la chimiosélectivité de la réaction, comme l'indique la Figure 217 ci-dessous. Trois tests ont été réalisés en parallèle avec des bouteilles neuves de chlorure de dialkylaluminium.



Alane (R')	1	2	3	65	67	Ph-Ph
Me	Traces	59	-	-	-	41
Et	-	75	14	-	12	-
<i>i</i> -Bu	6	60	23	11	-	-

Figure 217

Lorsque l'aluminium porte deux groupements méthyles, le mélange se partage entre le produit cyclisé couplé **2** et le biphényle. Ce résultat contraste avec les deux autres tests, dans lesquels aucune trace de biphényle n'est observée.

La meilleure chimiosélectivité est obtenue lorsque les groupements sont des éthyles. Ce test, bien que réalisé dans les mêmes conditions que le test présenté à la Figure 216, présente une composition du brut légèrement différente. Ainsi, seules de légères traces de **67** résultant du transfert d'éthyle étaient observées dans ce test (Figure 216), et étaient accompagnées de produit cyclisé bromé **65**. Par contre, dans le dernier test réalisé, aucune trace de **65** n'est observée en GC, alors que le transfert d'éthyle a lieu.

Cette différence est peut être due à une différence de qualité du chlorure de diéthylaluminium de départ. En effet, les premiers tests ont été réalisés avec

une bouteille entamée, alors que le dernier test a été réalisé avec une bouteille neuve.

Avec le diisobutylphényl aluminium, il reste une faible quantité de produit de départ, et la quantité de produit réduit **3** formée est plus importante que dans le deuxième test, avec le diéthylphényl aluminium.

V.2.2. Influence du solvant

Pour pouvoir faire plusieurs tests en parallèle tout en se limitant à une seule synthèse d'alane, il est nécessaire d'avoir une solution homogène pour la répartir entre les différents tests. Or, la solution d'alane que nous avons est à la fois biphasique et une suspension de sels. Il est donc impossible dans ces conditions de la diviser en parties égales.

La solution à ce problème a été d'évaporer totalement le solvant pour le remplacer soit par du THF soit par du diéthyléther. Lorsque le THF est utilisé comme solvant pour l'alane, un mélange limpide est obtenu, alors qu'avec le diéthyléther, le mélange prend la forme d'une suspension monophasique. Il est cependant possible de prélever une partie de cette solution tout en maintenant l'agitation.

Deux tests ont donc été réalisés avec le substrat modèle, en présence du complexe $\text{Fe}(\text{acac})_3$. La bromoamide **1** et le catalyseur sont mis en solution soit dans l'éther soit dans le THF, et l'alane est ensuite additionné sur ce mélange (Figure 218).

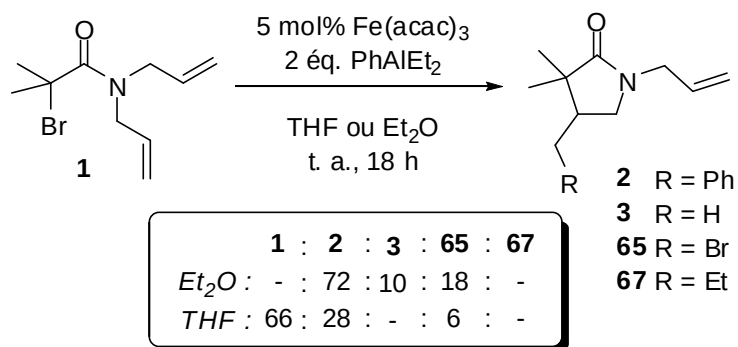


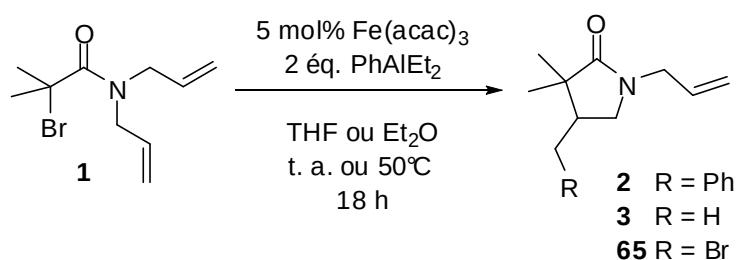
Figure 218

De manière surprenante, la réaction dans le THF ne fonctionne pas bien, avec une conversion qui plafonne à 35%. Par contre, la conversion est complète dans l'éther, et la chimiosélectivité est bonne, similaire à celle obtenue précédemment. La seule différence tient à la nature du produit secondaire obtenu : le produit bromé **65** est obtenu lors de ce test, alors que ce dernier n'était pas observé lors du dernier test (Figure 217).

V.2.3. Effet de la température

Au début de notre étude, un test à basse température a été réalisé, dans les conditions initialement utilisées. L'alane, une fois synthétisé, a été refroidi à -30°C et une solution contenant le catalyseur et la bromoamide **1** a ensuite été additionnée. Cependant, aucune réaction n'a été observée, même après un temps prolongé (18 h). De plus, même après être remonté à température ambiante, le mélange n'évolue pas.

Nous avons ensuite essayé d'augmenter la température. Pour ce faire, nous avons décidé de lancer trois tests différents : le premier dans l'éther à reflux, et les deux autres dans le toluène, à 50°C et à température ambiante (Figure 219).



Entrée	Conditions	1	2	3	65
1	Et_2O , t. a.	-	72	10	18
2	Et_2O , reflux	-	41	5	41
3	Toluène, t. a.	63	28	-	5
4	Toluène, 50°C	10	43	3	30

Figure 219

Le premier test montre qu'une augmentation de la température influence défavorablement la sélectivité, avec une augmentation forte de la formation du produit cyclisé bromé (entrée 2 vs entrée 1).

Une diminution de la réactivité du système a été observée dans le toluène à température ambiante sans qu'une amélioration de la sélectivité n'ait pu être obtenue (entrée 3). Une augmentation de la température à 50°C permet d'augmenter la conversion. Bien que l'effet soit un peu moins marqué que dans le cas de l'éther, la sélectivité de la réaction diminue (entrée 4).

Ces résultats nous ont donc convaincus de continuer nos tests à température ambiante.

V.2.4. Effet d'additifs

L'influence de la présence de deux additifs a été évaluée. Le premier additif est la *N*-méthyl-2-pyrrolidone (NMP), utilisé comme cosolvant dans les réactions de coupage croisé catalysées par le fer.³⁴ En effet, l'addition de ce cosolvant a permis d'augmenter fortement le rendement de la réaction de couplage entre un bromure vinylique et un Grignard d'alkyle (II.1.3 Optimisation du système catalytique, page 71).

Le deuxième additif testé est l'iodure d'isopropyle, qui a été décrit comme ayant un effet d'accélération dans les réactions de couplage entre des bromures d'aryle et des réactifs de Grignard aromatiques catalysées par le palladium (Figure 220).⁷⁸

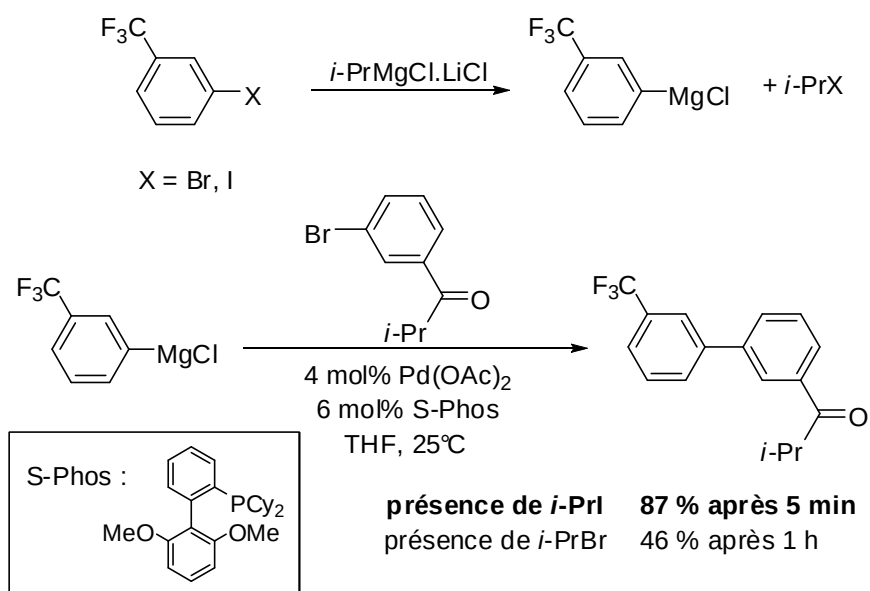


Figure 220

Selon que le réactif de Grignard utilisé dans la réaction de couplage de Kumada soit préparé à partir de l'iodure ou du bromure d'aryle, un équivalent d'iodure ou de bromure d'isopropyle est généré dans le milieu. Cette différence a une influence très importante sur la réactivité du système. En effet, le biphenyle fonctionnalisé est obtenu avec 87 % de rendement après seulement 5 minutes de réaction en présence de *i*-PrI, alors qu'en présence de *i*-PrBr, le rendement ne dépasse pas 46 % après une heure de réaction. Une explication a été proposée, impliquant un mécanisme radicalaire (Figure 221).

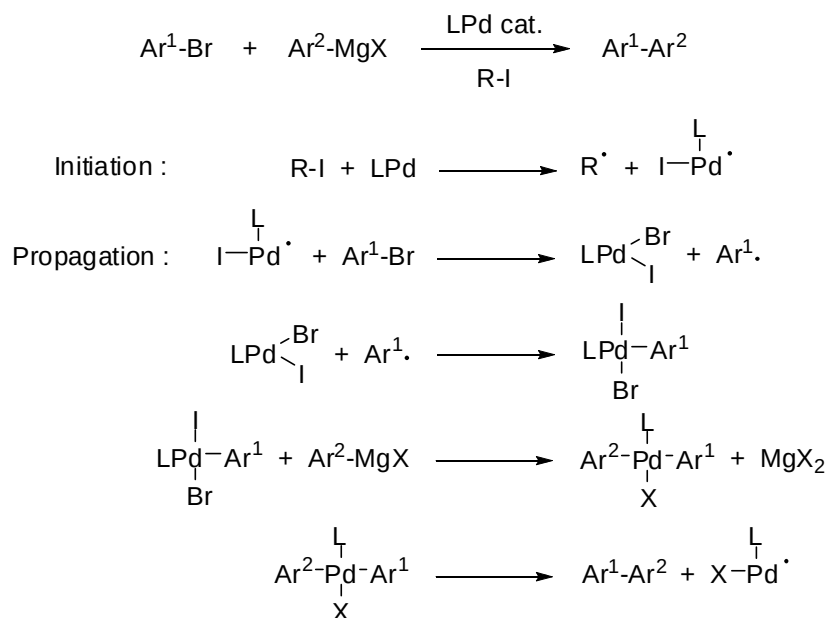
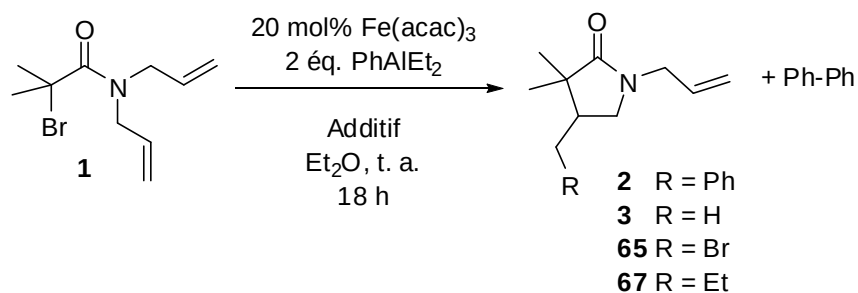


Figure 221

Le complexe de palladium $[\text{LPd}^0]$ réagit avec l'iodure pour donner l'espèce intermédiaire $[\text{LPd}^{\text{I}}\text{I}]$. Cette espèce réagit de manière similaire avec le bromure d'aryle pour donner le radical $\text{Ar}^1\cdot$. La capture de ce radical $\text{Ar}^1\cdot$ par $[\text{LPd}^{\text{II}}\text{X}_2]$ débouche sur la formation de l'espèce Pd^{III} intermédiaire $[\text{Ar}^1\text{PdL(I)(Br)}]$, qui après un échange de ligand avec $\text{Ar}^2\text{-MgX}$ donne l'halogénure de diarylpalladium $[(\text{Ar}^1)(\text{Ar}^2)\text{PdL(X)}]$. Enfin, l'élimination réductrice permet de libérer le biaryle et de régénérer l'espèce Pd^{I} catalytique.

Nous avons réalisé trois tests avec notre substrat modèle en présence du complexe $\text{Fe}(\text{acac})_3$ dans l'éther (Figure 222). Dans ces tests, deux équivalents d'alane sont engagés. Ces conditions ont été mises au point au cours de tests avec un autre substrat, qui seront détaillés plus loin.



Additif	2	3	65	67	Ph-Ph
NMP (9 \u00e9q.)	57	11	5	25	3
<i>i</i> -PrI (1,1 \u00e9q.)	89 ^a	3 ^a	-	3 ^a	5 ^a
Aucun	84	2	2	4	9

^a Pr\u00e9sence de produits non identifi\u00e9s

Figure 222

Dans tous les cas, une conversion totale est obtenue. L'ajout de NMP comme cosolvant diminue la s\u00e9lectivit\u00e9 de la r\u00e9action, essentiellement en augmentant le transfert du groupement \u00e9thyle. L'ajout d'iodure d'isopropyle ne diminue pas la chimios\u00e9lectivit\u00e9 de mani\u00e8re aussi importante que le NMP, mais n'apporte pas d'am\u00e9lioration. De faibles quantit\u00e9s de produits secondaires non identifi\u00e9s ont en effet \u00e9t\u00e9 observ\u00e9es avec *i*-PrI.

Le meilleur r\u00e9sultat reste donc celui obtenu lorsqu'aucun additif n'est pr\u00e9sent.

V.2.5. Extension aux bromoamides secondaires

Le système a rapidement été évalué avec la bromoamide secondaire **42**, utilisée précédemment avec les Grignards avec un succès assez mitigé. Le premier test a été réalisé en présence de 5 mol% de $\text{Fe}(\text{acac})_3$ et de 1,2 équivalent d'alane (Figure 223).

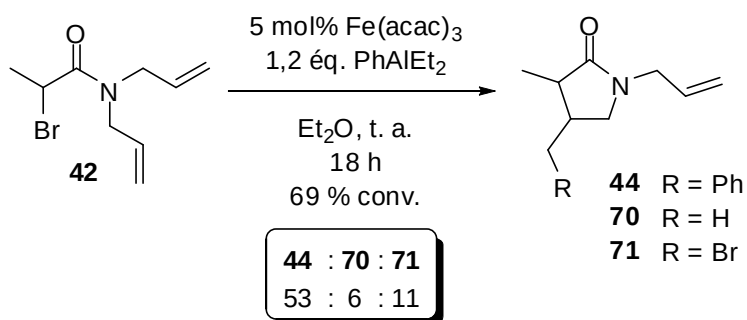
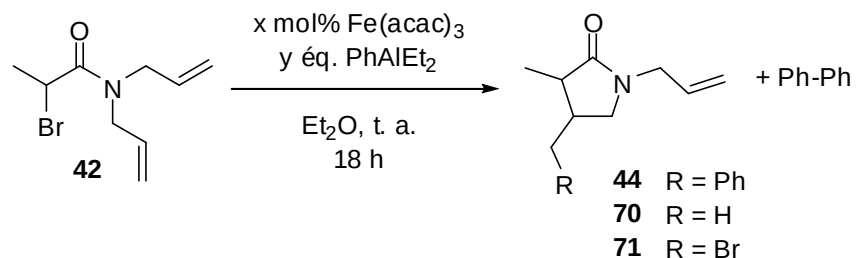


Figure 223

Comme cela avait déjà été observé avec les Grignards, un léger excès de réactif organométallique est insuffisant pour obtenir une conversion complète. Ce test nous a permis d'isoler les deux diastéréoisomères du produit cyclisé couplé **44**, et donc de les caractériser.

Le nombre d'équivalents d'alane engagé ainsi que le taux catalytique ont donc été modifiés, comme l'illustre la Figure 224.



Entrée	Conditions	Produits				
		42	44	70	71	Ph-Ph
1	1,2 éq. PhAlEt ₂ 5 mol% Fe(acac) ₃	31	53	6	11	-
2	2 éq. PhAlEt ₂ 5 mol% Fe(acac) ₃	22	46	11	19	-
3	3 éq. PhAlEt ₂ 5 mol% Fe(acac) ₃	2	78	13	1	-
4	2 éq. PhAlEt ₂ 20 mol% Fe(acac) ₃	-	91	1	-	8
5	3 éq. PhAlEt ₂ 20 mol% Fe(acac) ₃	-	85	8	-	7

Figure 224

Augmenter la quantité d'alane engagé à 2 équivalents permet d'augmenter légèrement la conversion, mais ceci au détriment de la chimiosélectivité. En effet, la quantité de produit cyclisé bromé **71** formé est pratiquement doublée (entrée 2 vs entrée 1).

Lorsque 3 équivalents d'alane sont engagés, la conversion est enfin totale, et la chimiosélectivité est restaurée (entrée 3). D'autre part, lorsque le taux

catalytique est augmenté à 20 mol%, il devient possible d'obtenir une conversion complète avec 2 équivalents d'alane (entrée 4). Ce résultat est le meilleur de la série de tests, en termes de sélectivité. Seules quelques traces de produit cyclisé réduit **70** sont observées, et le brut ne contient pas de produit bromé **71**. Le mélange brut contient du produit cyclisé couplé **44**, un peu de biphényle et une faible quantité (5 % en GC) d'un produit non identifié, et qui n'est pas observé dans les tests réalisés avec 5 mol% de catalyseur.

Le même test a été réalisé avec 3 équivalents d'alane (entrée 5), mais l'ajout d'un large excès d'alane débouche sur une diminution de la sélectivité de la réaction.

En ce qui concerne la diastéréosélectivité de la réaction, le rapport diastéréoisomérique reste invariablement de l'ordre de 2 : 1 au cours de tous les tests réalisés avec les alanes. Ce rapport obtenu est légèrement moins bon que celui obtenu avec les Grignards, qui était de 3 : 1. Dans tous les cas, c'est le même diastéréoisomère qui est majoritaire. D'autres substrats de type bromoamides secondaires ont été utilisés et les tests réalisés seront exposés plus loin. Différentes expériences RMN ont alors été réalisées pour déterminer la géométrie des diastéréoisomères obtenus, et seront donc exposées à ce moment-là.

Le résultat obtenu avec 20 mol% de $\text{Fe}(\text{acac})_3$ et 2 équivalents d'alane représente une amélioration très importante par rapport à tout ce qui a pu être obtenu avec les Grignards. Ce succès est donc très encourageant pour l'utilisation des alanes, car il semble possible d'élargir la gamme de substrats possibles pour notre système catalytique, ce qui sera l'objet de la partie suivante.

V.3. Extension à d'autres substrats

V.3.1. Bromoamides tertiaires

V.3.1.1. Cyclisation de la bromoamide **6**

La bromoamide **6** portant un groupement benzyle à la place d'un des groupements allyles avait été testée précédemment avec les Grignards avec succès. Nous avons engagé ce substrat avec 20 mol% de $\text{Fe}(\text{acac})_3$ et deux équivalents d'alane fraîchement préparé (Figure 225).

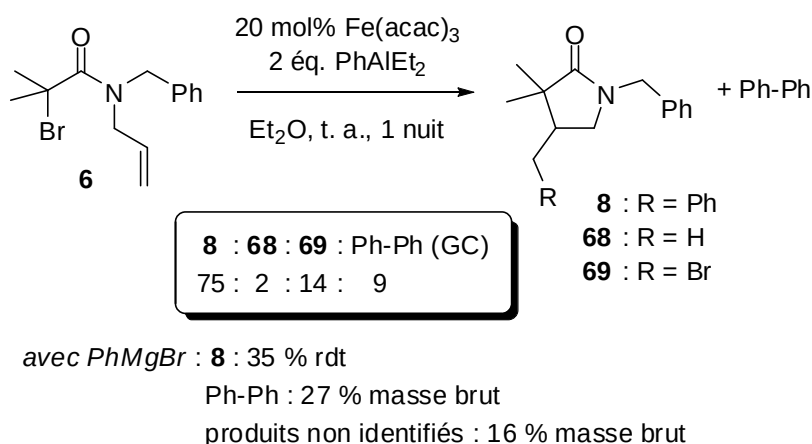


Figure 225

Le produit de couplage **8** est le produit majoritaire de la réaction, et est accompagné d'une faible quantité de produit réduit **68**. Le produit secondaire le plus important est le composé cyclisé bromé **69**. L'utilisation de PhAlEt_2 est avantageuse par rapport au bromure de phénylmagnésium. D'une part, la

quantité de biphenyle formée est plus limitée avec l’alane, et d’autre part, les produits non identifiés observés en quantité non négligeable avec le PhMgBr ne se sont pas formés au cours de ce dernier test.

V.3.1.2. Substitution de la double liaison : cyclisation des bromoamides **10** et **12**

Les bromoamides **10** et **12**, portant un groupement méthyle sur la double liaison, ont été synthétisées et testées précédemment avec le bromure de phénylmagnésium. Ces dernières ont donné un succès mitigé en termes de sélectivité (II.3.1.4 Tests de cyclisation des bromoamides **10** et **12**, page 160).

Lorsque le substrat **10** est engagé avec l’alane en présence de Fe(acac)₃, le produit cyclisé couplé **11** est bien obtenu comme produit majoritaire, sous la forme d’un seul diastéréoisomère (Figure 226).

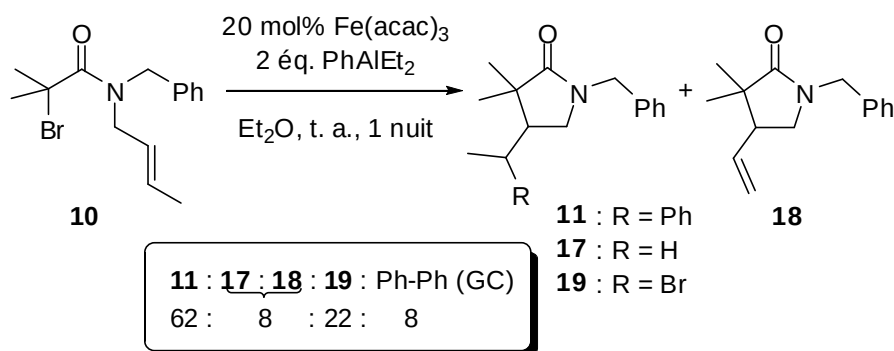


Figure 226

Comme dans le cas de la cyclisation de la bromoamide **6**, le produit secondaire le plus important est le composé bromé **19**. Une faible quantité de biphenyle et de produit cyclisé réduit **17** est aussi observée. De plus, le produit d'élimination **18**, déjà observé lors de la cyclisation en présence de PhMgBr , est à nouveau formé lors de ce test. Son temps de rétention en GC est très similaire au produit réduit **17**, et les deux pics observés n'ont pas pu être attribués à l'un ou l'autre produit. Les composés **17** et **18** sont formés en quantité similaire. Des problèmes de purification ne nous ont pas permis d'obtenir le produit cyclisé couplé **11** suffisamment pur que pour déterminer sa stéréochimie relative.

La cyclisation couplage de la bromoamide **12** s'est aussi déroulée avec succès, le produit désiré **13** a bien été obtenu. Ce dernier est accompagné des produits résultant des réactions parasites de réduction et de transfert d'éthyle. Par contre, aucune trace de produit bromé n'a été observée dans ce cas-ci, et le biphenyle est également absent du mélange brut.

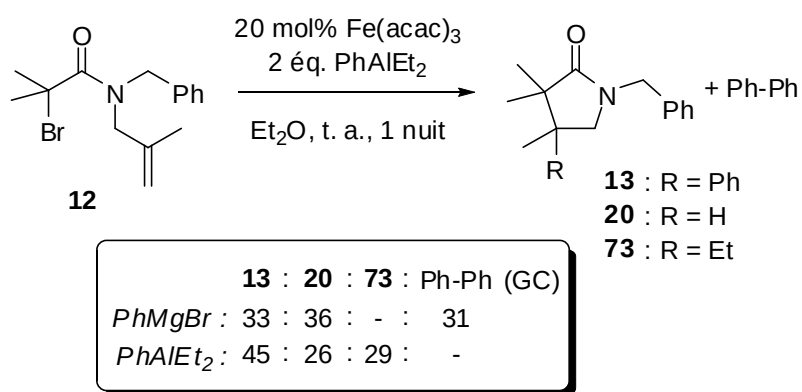


Figure 227

Les résultats obtenus avec l'alane diffèrent de ceux obtenus avec le réactif PhMgBr, comme le montre la Figure 227. Une légère amélioration a ainsi pu être obtenue en ce qui concerne la réduction, qui prend des proportions un peu moins importantes. La sélectivité de la réaction reste quant même relativement faible, le produit de cyclisation couplage **13** ne représentant pas 50 % des produits cyclisés.

V.3.1.3. Variation de la longueur de la chaîne : cyclisation des bromoamides **21** et **26**

La bromoamide **21**, dont la cyclisation conduit à la formation d'un δ -lactame, avait été testé avec les Grignards, mais n'avait donné qu'une faible sélectivité. La réaction principalement observée avait été la réduction, tant pour le produit cyclisé que pour le produit ouvert (II.3.1.6 Tests de cyclisation de la bromoamide **21**, page 162). Ce même substrat a aussi été testé avec l'alane, toujours dans les mêmes conditions (Figure 228).

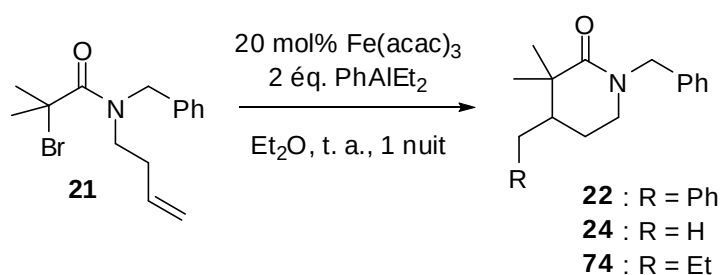


Figure 228

Le produit de cyclisation couplage **22** a pu être obtenu lors des tests de cyclisation avec l'organoaluminium. Cependant, celui-ci n'est pas le seul

produit obtenu lors de la réaction, et les autres produits formés n'ont pas pu être identifiés. De plus, pour des raisons de problèmes de purification, le produit **22** n'a pas pu être isolé.

Deux facteurs peuvent expliquer les problèmes de cyclisation rencontrés lors de cette réaction. D'une part, la cyclisation 6-*exo* est plus lente que la 5-*exo*, et d'autre part, seul un rotamère est capable de cycliser. Ceci ne présente en soi pas un problème, puisque la bromoamide **6** a pu être cyclisée, mais c'est un facteur défavorable, qui combiné avec lenteur de la cyclisation pourrait expliquer le mauvais résultat obtenu avec le substrat **21**.

Le passage d'un rotamère à l'autre est relativement lent à température ambiante, à cause de la présence de la conjugaison de la paire libre de l'azote avec le carbonyle (Figure 229).

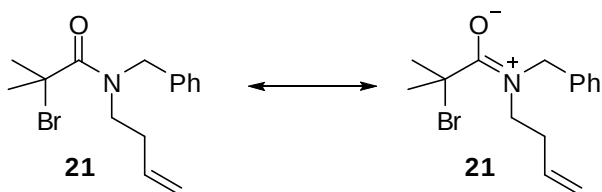


Figure 229

L'équilibre entre les deux rotamères, et plus particulièrement l'influence de la nature du groupement présent sur l'azote sur cet équilibre a été étudié par RMN,¹⁴ comme cela a été expliqué dans le point (I.1.2.3.3 Influence de la nature du groupement porté par l'atome d'azote, page 22)

La présence d'un groupement capteur sur l'azote rend la paire libre moins disponible pour entrer en conjugaison avec le carbonyle, ce qui permet d'accélérer l'échange entre les deux rotamères.

Nous avons donc pensé que remplacer le groupement benzyle par un groupement capteur, comme le tosyle pourrait faciliter la cyclisation 6-*exo*.

Le composé **26** a été synthétisé en 3 étapes, à partir du *tert*-butyltosylcarbamate commercial. Celui-ci, mis en présence d'alcool homoallylique, de triphénylphosphine et de diéthylazodicarboxylate (DEAD) nous a permis d'obtenir la tosylamide **29** avec un rendement de 77 % via une réaction de Mitsunobu (Figure 230).⁷⁹

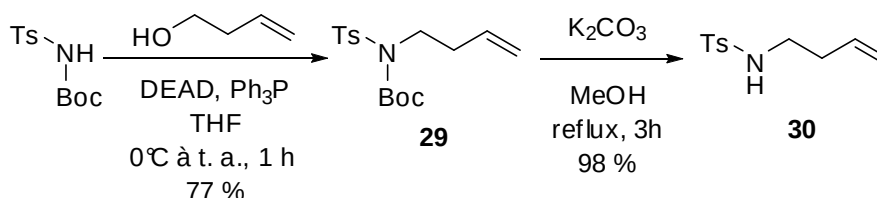


Figure 230

Ensuite, le groupement Boc est enlevé par un traitement avec du carbonate de potassium dans le méthanol à reflux,⁷⁹ la tosylamide **30** est obtenue avec un rendement quantitatif. De par la présence du groupement tosylo, l'atome d'azote perd sa nucléophilie, il est donc nécessaire de déprotoner la tosylamide **30** avec du *n*-butyllithium.²² L'anion amidure résiduel s'additionne alors sur le bromure d'acide pour donner la bromoamide **26** désirée avec un rendement de 51 % (Figure 231).

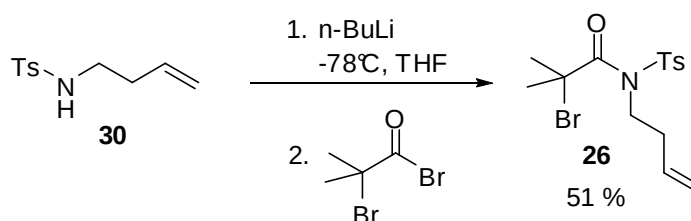


Figure 231

Ce substrat a été testé dans les mêmes conditions, comme le montre la Figure 232.

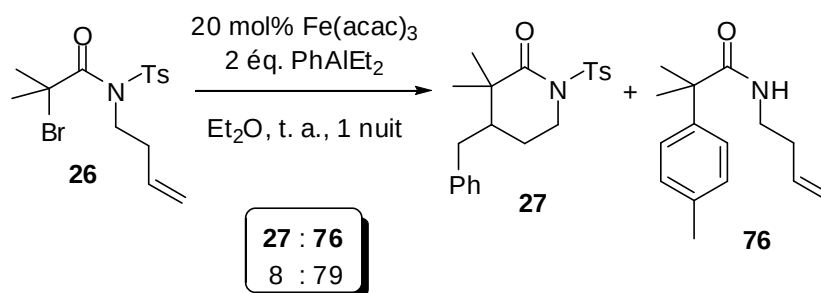


Figure 232

Le produit cyclisé couplé **27** est formé au cours de la réaction, mais est largement minoritaire. Le produit majoritaire de la réaction possède la structure montrée ci-dessus (produit **76**). Ce produit résulte d'une réaction parasite qui a déjà été observée dans certains cas en ATRC.¹⁶ Le groupement tosyle est à l'origine de cette réaction secondaire. Une fois le radical en α du carbonyle créé, celui-ci réagit avec le groupement aromatique du tosyle. Après la perte d'une molécule de dioxyde de soufre, le radical présent sur l'azote arrache un atome d'hydrogène, probablement au solvant (Figure 233).

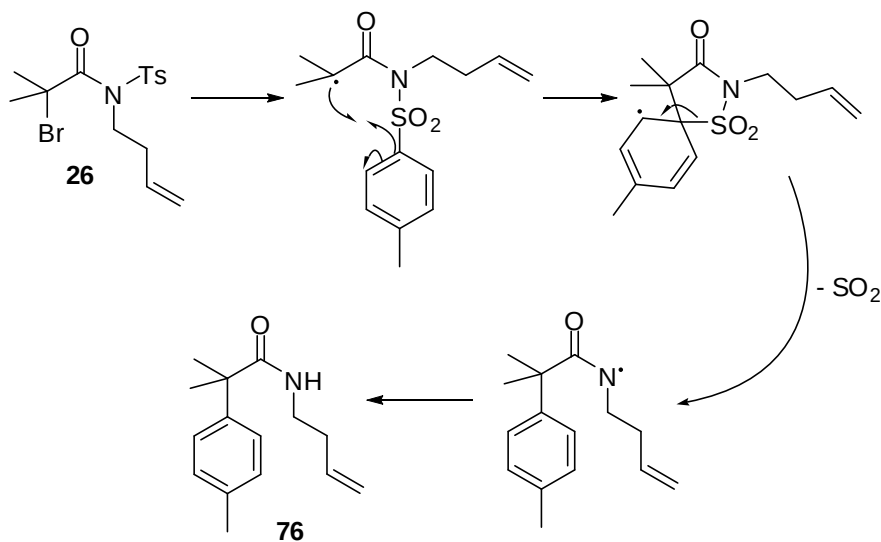


Figure 233

V.3.1.4. Cyclisation de la bromocétoamide **34**

La bromocétoamide **34**, qui avait été testée sans succès avec le PhMgBr , a été engagée avec l'alane en présence de $\text{Fe}(\text{acac})_3$ (Figure 234).

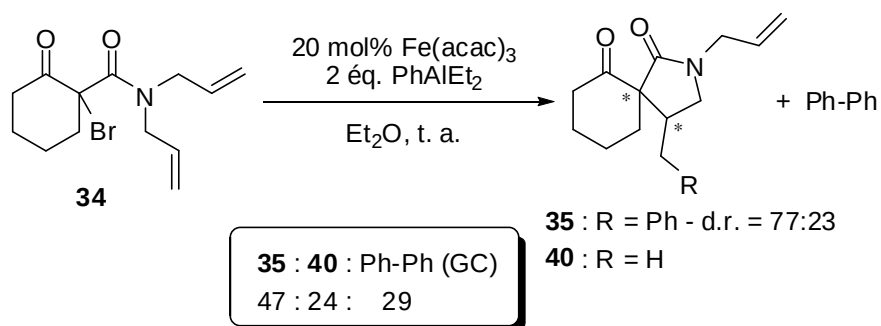


Figure 234

Cette fois-ci, la réaction s'est révélée être un succès. Le produit de cyclisation couplage **35** est effectivement bien obtenu, sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères. Ce composé **35** est accompagné du produit cyclisé réduit et de biphenyle.

Une colonne de chromatographie nous a permis d'isoler quelques milligrammes d'un mélange des diastéréoisomères **35**.

V.3.2. Test de cyclisation du cétoester bromé **38**

Le cétoester **38** avait lui aussi été testé sans succès avec le bromure de phénylmagnésium, et a été rapidement testé avec les alanes (Figure 235).

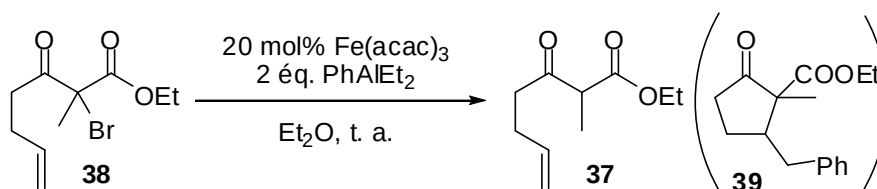


Figure 235

Malheureusement, aucune trace du produit cyclisé couplé **39** n'a pu être observée, l'unique produit de la réaction étant le produit débromé **37**. Ce résultat est totalement identique à celui obtenu avec le réactif de Grignard. A nouveau, il semble que la cyclisation soit trop lente pour avoir lieu, et soit devancée par l'abstraction d'un atome d'hydrogène. Nous n'avons donc pas poursuivi les tests avec ce substrat.

V.3.3. Bromoamides secondaires

V.3.3.1. Synthèse des substrats 76 - 78

Certains tests réalisés avec la bromoamide **42** ont déjà été détaillés plus tôt (V.2.5 Extension aux bromoamides secondaires, page 244). Ces derniers se sont montrés prometteurs, avec une sélectivité en faveur du composé cyclisé couplé jamais atteinte auparavant, avec les réactifs de Grignard.

Nous avons synthétisé trois autres bromoamides secondaires, portant différents groupements sur le carbone en α du carbonyle (Figure 236).

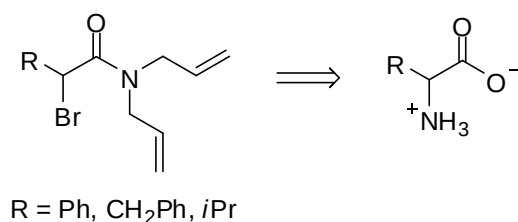


Figure 236

Ceux-ci ont été synthétisés en trois étapes à partir des acides aminés correspondants, la phénylglycine, la phénylalanine et la valine.

La première étape nous permet d'obtenir l'acide carboxylique bromé en α , via la formation du sel de diazonium (Figure 237).⁸⁰

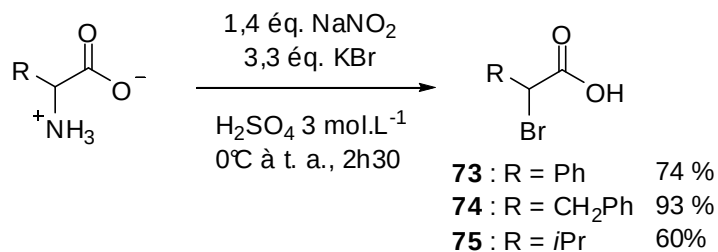


Figure 237

Les acides bromés ainsi obtenus n'ont pas été purifiés, et ont été engagés directement dans la réaction suivante. Les acides sont transformés en bromure d'acide par l'addition du PBr₃.⁸¹ Ces derniers sont ensuite additionnés sur une solution de diallylamine et de pyridine pour donner les bromoamides secondaires désirées (Figure 238).

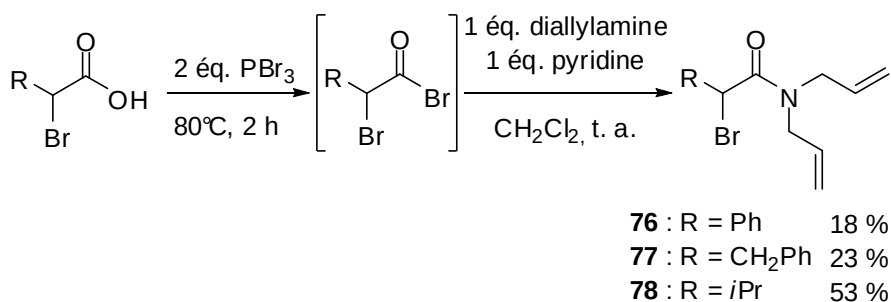


Figure 238

Les bromures d'acide n'ont pas été isolés, et les rendements indiqués concernent donc les deux étapes. Les substrats ainsi obtenus ont été ensuite testés en réaction de cyclisation couplage avec les alanes.

V.3.3.2. Tests de cyclisation couplage

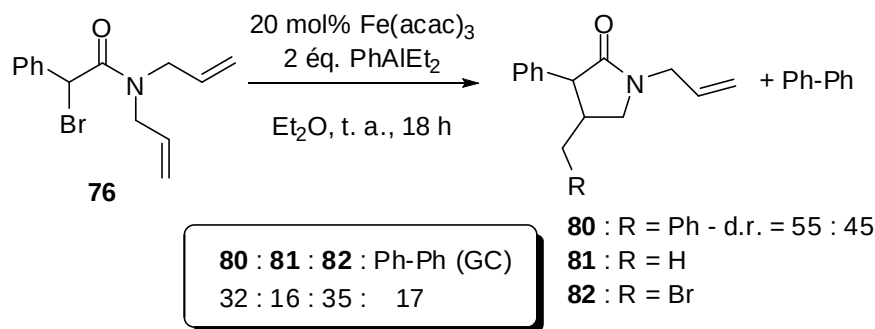


Figure 239

Dans les conditions habituelles, la bromoamide **76** donne un mélange de produits cyclisés portant soit un groupement phényle, soit un atome d'hydrogène ou de brome, ainsi que du biphenyle. Les composés couplé **80** et bromé **82** sont en formés en quantité équivalente. De plus, la diastéréosélectivité de la réaction est pratiquement nulle, avec un rapport de 55 : 45 (Figure 239).

Les différents produits obtenus n'ont pas été isolés, à l'exception du produit cyclisé couplé **80**, mais ont été identifiés par chromatographie gazeuse couplée à une spectrométrie de masse (GC-MS). Les produits **80-82** donnent tous les trois l'ion moléculaire [M]⁺ et l'ion [M-CH₂R]⁺ de rapport m/z = 200,2. D'autres fragments non identifiés sont présents dans les trois spectres de masse (m/z = 172.0, 144.1, 117.1, 115.1, 104.1, 91.1 et 70.1).

Des résultats sensiblement meilleurs ont été obtenus avec la bromoamide **77**. Le produit cyclisé couplé **84** est le produit majoritaire de la réaction, et la diastéréosélectivité est meilleure, avec un rapport de 80 : 20 (Figure 240).

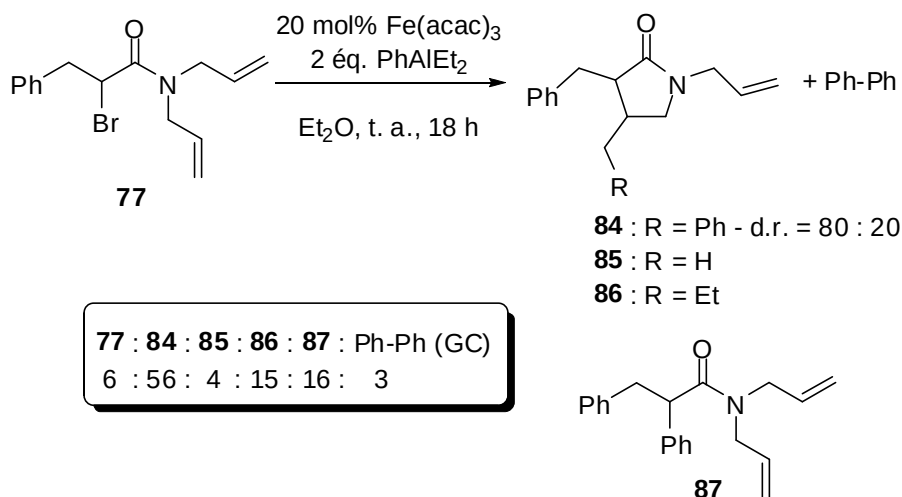


Figure 240

Les produits secondaires principaux sont d'une part le produit cyclisé **86** portant un groupement \u00e9thyle et d'autre part, le produit ouvert **87** portant un ph\u00e9nyle en α du carbonyle. Des traces de produit cyclis\u00e9 r\u00e9duit et de biph\u00e9nyle, ainsi que du produit de d\u00e9part sont aussi observ\u00e9es dans le m\u00e9lange brut.

Ce r\u00e9sultat diff\u00e8re donc du test pr\u00e9c\u00e9dent sur plusieurs points : la chimios\u00e9lectivit\u00e9 obtenue est meilleure, ainsi que la diast\u00e9ros\u00e9lectivit\u00e9. De plus, les produits secondaires obtenus ne sont pas les m\u00eames. Aucune trace du produit cyclis\u00e9 brom\u00e9 n'a \u00e9t\u00e9 d\u00e9tect\u00e9e lors de ce dernier test, alors que c'\u00e9tait le produit secondaire principal obtenu avec la bromoamide **76**. Inversement, les produits secondaires **86** et **87** obtenus dans ce test-ci ne sont pas form\u00e9s lors de la r\u00e9action avec le substrat **76**. Aucune explication concernant la diff\u00e9rence de produits secondaires obtenus n'a \u00e9t\u00e9 trouv\u00e9e.

La bromoamide **78** donne quant à elle une bonne chimiosélectivité en faveur du produit cyclisé couplé **88** désiré, avec un rapport de 73 : 27 entre les deux diastéréoisomères (Figure 241).

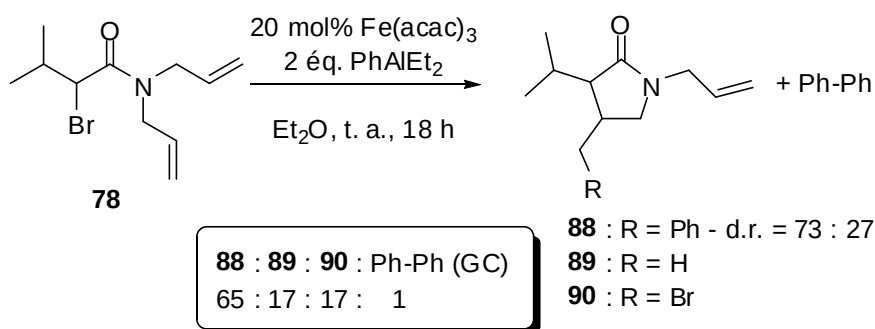


Figure 241

Les produits cyclisés réduit **89** et bromé **90** sont formés en quantité équivalente. Dans ce cas-ci, il a été possible d'isoler chaque diastéréoisomère du produit **88**, ce qui nous a permis de faire des expériences en RMN pour déterminer la stéréochimie relative des isomères obtenus.

V.3.3.3. Détermination de la stéréochimie relative des diastéréoisomères

La géométrie des diastéréoisomères obtenus a été déterminée par mesure des effets nOe entre les protons 5 à 9 (Figure 242). En effet, les constantes de couplage des protons sur les centres asymétriques sont soit trop difficiles à extraire, surtout pour le proton 5, soit sont trop peu caractéristiques pour en déduire directement la géométrie.

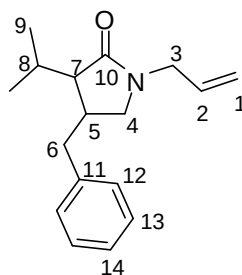


Figure 242

Les transferts de polarisation par nOe ont été mesurés pour les deux diastéréoisomères **88** provenant de la cyclisation du substrat **78**, ce qui nous a permis d'établir la stéréochimie de ces deux isomères.

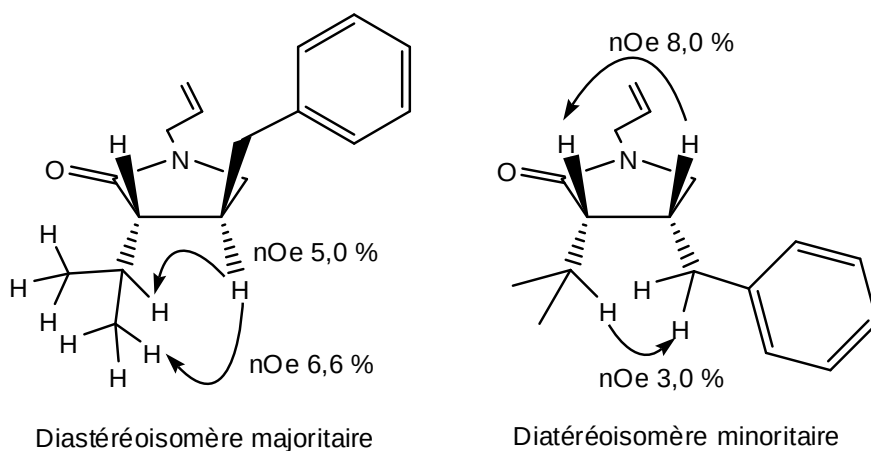


Figure 243

Le diastéréoisomère majoritaire est le composé **trans-88**. Pour établir la géométrie des autres produits cyclisés, nous prévoyons de comparer les constantes de couplage pour le proton en α du carbonyle des différents

composés obtenus. Malheureusement, si le proton 7 qui nous intéresse se trouve bien dans isolé dans le cas des isomères **trans-88** et **cis-88** dans le chloroforme-d, ce n'est pas le cas pour les isomères **trans-44** et **cis-44** (Figure 244).

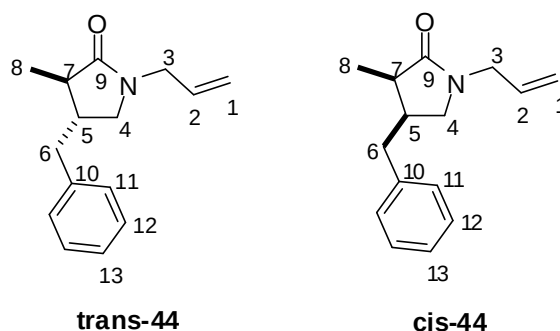


Figure 244

Les constantes de couplage pour le proton 7 ne pouvant pas du tout être déterminées dans le chloroforme-d, nous avons essayé de changer de solvant. Dans le benzène deutérié, il est maintenant possible de déterminer les constantes de couplage du proton 7. Cependant, les constantes de couplage ne pouvant être comparées que lorsque le solvant est le même, il a fallu passer dans le benzène pour les isomères **trans-88** et **cis-88**. A nouveau, le proton 7 est recouvert par d'autres signaux, empêchant la détermination des constantes de couplage.

Les nOe pour les isomères **trans-44** et **cis-44** ont donc été mesurés à leur tour (Figure 245).

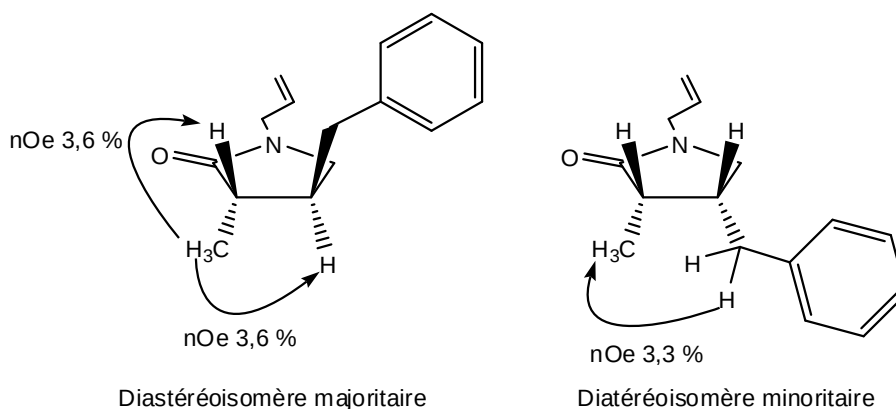


Figure 245

Dans ce cas-ci, les nOe obtenus sont moins importants que dans les cas des composés **trans-88** et **cis-88** analysés précédemment. Aucun transfert n'est observé du méthyle vers les protons benzyliques dans le diastéréoisomère majoritaire. Par contre, un transfert 3,6 % vers les protons 5 et 7, dont les signaux sont malheureusement superposés, est observé.

Un transfert de 3,3 % d'un des protons benzylique vers le méthyle a pu être obtenu pour le diastéréoisomère minoritaire. La comparaison des deux composés nous fait dire que le diastéréoisomère majoritaire est l'isomère *trans*, comme dans le cas du produit **88**.

Seul le diastéréoisomère majoritaire du composé **87** a pu être isolé. Il est probable que ce dernier soit de stéréochimie relative *trans*, à l'instar des composés **44** et **88**, mais cette hypothèse n'a pas pu être strictement vérifiée expérimentalement. Les transferts par nOe ont été mesurés sur seul diastéréoisomère dont nous disposions, et rien ne vient contredire notre hypothèse.

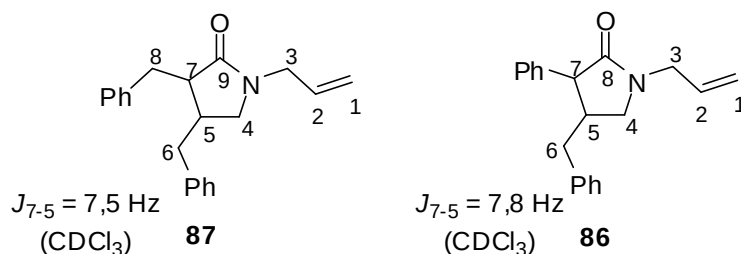


Figure 246

D'un autre côté, les constantes de couplages du proton 7 vers le proton 5 sont trop peu caractéristiques pour en déduire avec certitude la stéréochimie relative, tant pour le produit **87** que pour le composé **86**.

Une autre analyse possible en RMN aurait été l'expérience J-resolved. Celle-ci nous aurait permis de déterminer les différentes constantes de couplage des protons de nos produits. Les expériences nOe ont cependant suffi à nous renseigner sur la stéréochimie relative.

Les diastéréosélectivités observées varient en fonction de la nature du groupement R porté en par l'atome de carbone en α du carbonyle, comme le résume le Tableau 26 ci-dessous.

R	<i>trans</i> : <i>cis</i>
Me	66 : 34
<i>i</i> Pr	73 : 27
CH ₂ Ph ^a	80 : 20
Ph ^a	55 : 45

^a Stéréochimie relative non confirmée

Tableau 26

La sélectivité en faveur du diastéréoisomère *trans* peut être expliquée par la minimisation de la gêne stérique entre la double liaison et le groupement R porté par le carbone en α du carbonyle, comme l'illustre la Figure 247.

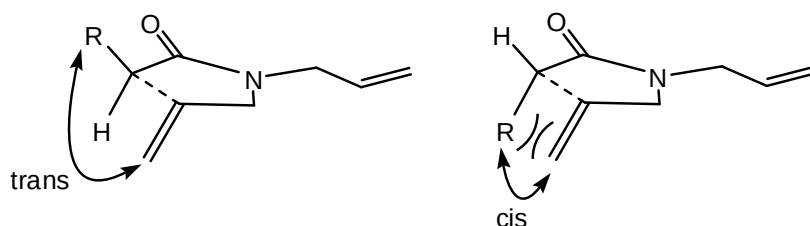


Figure 247

Plus le groupement R est volumineux, meilleure sera la diastéréosélectivité, ce qui est effectivement observé. Cette sélectivité en faveur de l'isomère *trans* est aussi observée dans les réactions d'ATRC.^{4, 16}

Lorsque R est un phényle, la diastéréosélectivité obtenue est pratiquement nulle, ce qui est peut être du à la combinaison d'un encombrement stérique moindre (du à la géométrie plane du cycle aromatique) et d'une délocalisation du radical dans le cycle aromatique, qui peut influencer la géométrie du radical.

V.3.4. Bromoester

Le bromoester **46** précédemment testé sans succès avec le bromure de phénylmagnésium a été engagé dans la réaction de cyclisation couplage avec l'organoaluminium (Figure 248).

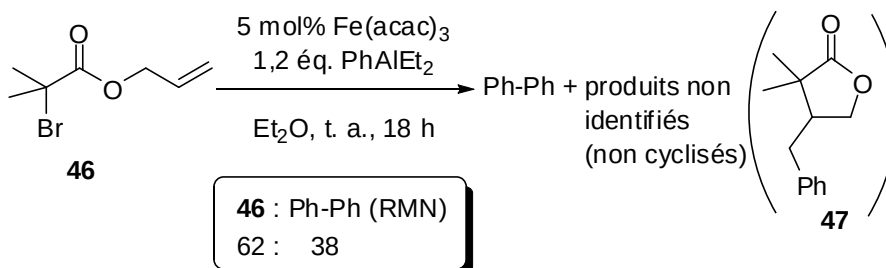


Figure 248

A nouveau, aucune trace du produit cyclisé couplé **47** n'a été observée. Le mélange brut contient essentiellement du produit de départ et du biphényle, ainsi que des produits non identifiés (mais non cyclisés).

Au vu de ces résultats, nous avons mis ce substrat sur le côté.

V.3.5. Chloroamides

V.3.5.1. Chloroamide secondaire

La chloroamide **60** avait déjà été testée avec succès avec le bromure de phénylmagnésium. Ce substrat a aussi été testé avec le phényldiéthylaluminium (Figure 249).

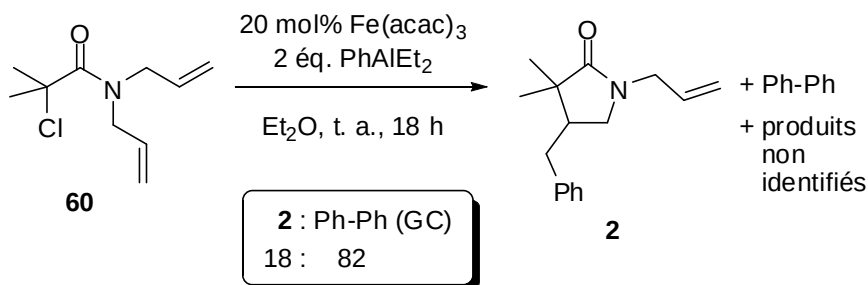


Figure 249

Le produit cyclisé couplé **2** désiré est bien obtenu lors de cette réaction, mais une grande quantité de biphényle est aussi formée, ce qui est inhabituel lorsque les alanes sont utilisés comme nucléophiles. De plus, le spectre RMN révèle la formation de produits non identifiés. Cependant, ce test a été réalisé sur une quantité très faible de substrat, et n'a pas été reproduit par la suite.

Ce test nous montre donc que les chlorures sont des substrats possibles pour notre système avec les alanes.

V.3.5.2. Chloroamide secondaire

Nous avons ensuite testé la chloroamide secondaire **61**, dont nous disposons en plus grande quantité. Ce test nous a permis d'obtenir le produit cyclisé couplé **44** avec une très bonne sélectivité et avec un rapport entre les diastéréoisomères de 65 : 35. Le produit **44** est accompagné d'une faible quantité de produit réduit **70** et de biphényle.

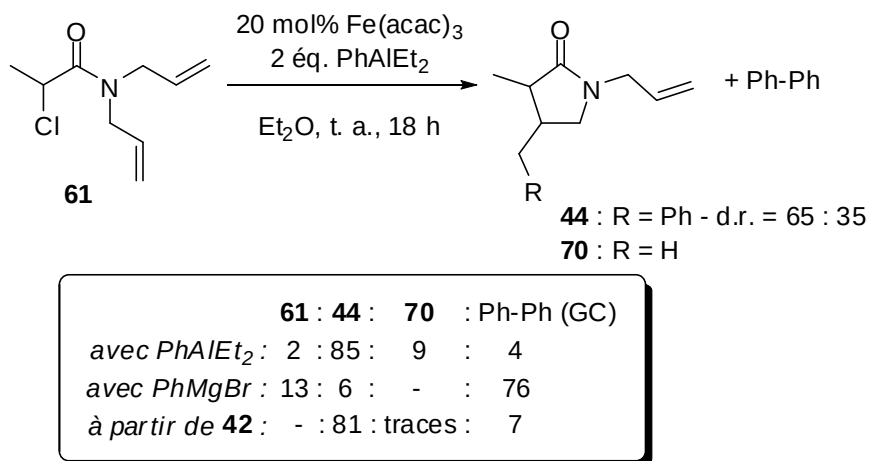


Figure 250

La sélectivité obtenue avec les alanes est comparable à celle obtenue avec l'équivalent bromé **42** du substrat **61**, comme le montre la Figure 250. Par contre, l'utilisation du phényldiéthylaluminium se révèle sans conteste être une amélioration par rapport au bromure de phénylmagnésium, lequel ne permettait d'obtenir que de très faibles quantités de produit cyclisé couplé **44** désiré.

V.3.6. Trichloroacétamide

La trichloroacétamide **62** testée sans succès avec les réactifs de Grignard a été engagée avec l'alane, et ce test a permis d'obtenir le produit cyclisé couplé **63**. Cependant, la conversion n'est pas complète et le produit cyclisé bromé **72** est formé en quantité non négligeable.

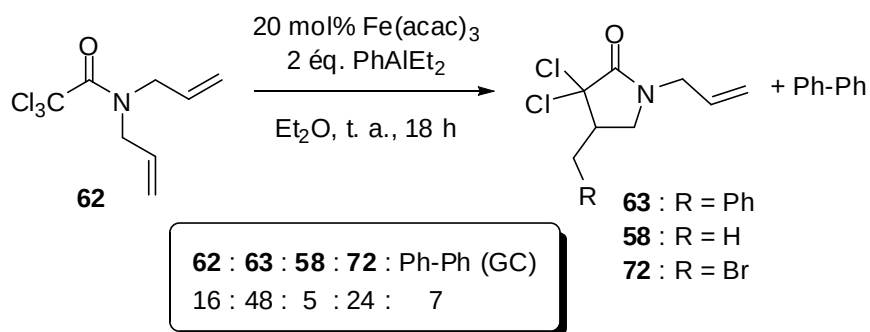


Figure 251

Le produit cyclisé bromé **72** a été identifié par GC-MS. Ce dernier donne les mêmes fragments moléculaires que le produit cyclisé couplé **63** dans les mêmes conditions (impact électronique). Ainsi, l'ion moléculaire $[M]^+$ est faiblement visible, l'ion résultant de la perte d'un atome de chlore $[M-Cl]^+$ étant l'ion majoritaire, tant pour **63** que pour **72**. Cet ion se présente sous la forme d'un amas isotopique qui correspond aux abondances isotopiques des différents atomes (Figure 252).

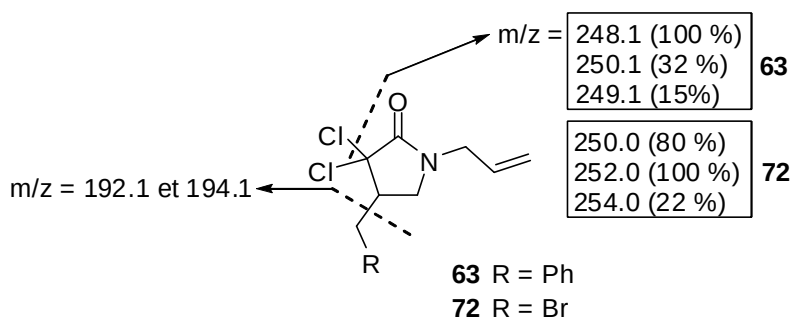


Figure 252

La formation de ce produit cyclisé bromé **72** peut sembler surprenante au premier abord, l'origine de l'atome de brome n'apparaissant pas

immédiatement. Il ne faut cependant pas oublier que la synthèse de l’alane implique la formation d’un équivalent de bromure de lithium lors de l’étape d’échange halogène-métal entre le bromobenzène et le *tert*-butyllithium. Comme deux équivalents d’alanes ont été engagés lors de ce test, il y a aussi deux équivalents de bromure de lithium dans le milieu.

Bien que la sélectivité ne soit pas très bonne, et que la conversion ne soit pas complète, ce résultat reste bien meilleur que celui obtenu avec le bromure de phénylmagnésium.

V.4. Utilisation d’organoaluminiums vinyliques

Les alanes vinyliques sont accessibles en une étape *via* la réaction d’hydroalumination d’alcynes. En effet, l’addition de l’hydruire de diisobutylaluminium (DIBAL) sur le 1-hexyne nous permet d’obtenir l’alane vinylique en deux heures (Figure 253).

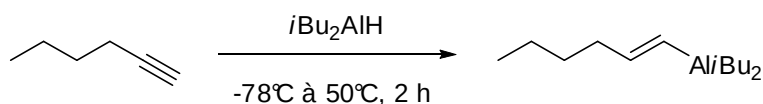


Figure 253

Cet alane vinylique ainsi synthétisé a été engagé dans la réaction de cyclisation couplage avec la bromoamide **1** (Figure 254).

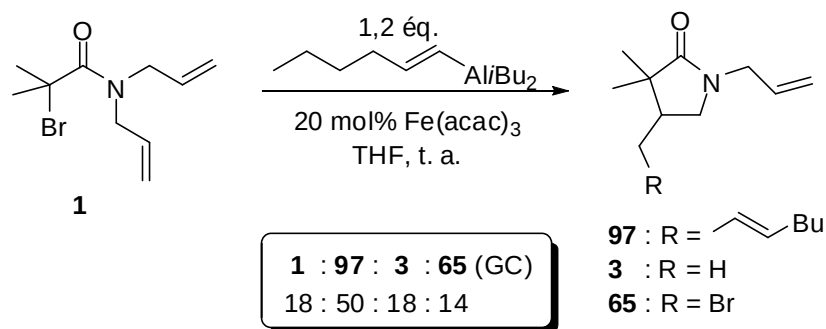


Figure 254

Le produit cyclisé couplé **97** est obtenu comme produit majoritaire de la réaction, mais la conversion est incomplète. De plus, les produits cyclisés réduit **3** et bromé **65** sont aussi formés en quantité relativement importante. Ce test a été réalisé vers le début de notre étude avec les réactifs organoaluminiums et les conditions testées ne sont pas celles qui ont été déterminées par la suite comme étant optimales, où deux équivalents d'alane sont engagés.

Deux différences existent entre ce système et le système étudié avec les arylaluminiums : d'une part, la nature des groupements alkyles portés par l'aluminium, et d'autre part, l'absence de sels de lithium dans le milieu. En effet, des sels de lithium sont générés dans le milieu, au cours des deux étapes de transmétallation nécessaires lors de la synthèse des arylalanes.

Une possibilité pour se rapprocher du système étudié est de synthétiser l'iodure vinylique **96** à partir de l'alane vinylique (Figure 255). Cet iodure **96** peut ensuite être engagé avec du *tert*-butyllithium et l'organolithien ainsi généré peut alors être transmétallé vers l'aluminium.

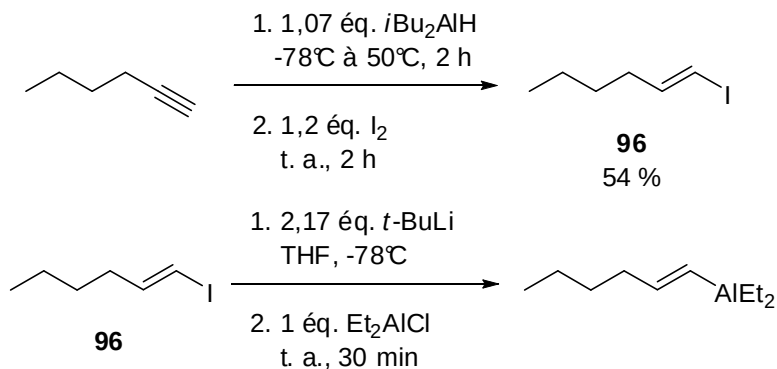
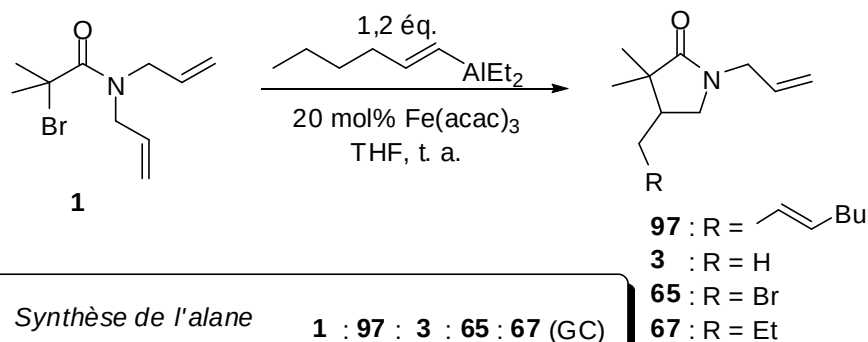


Figure 255

L'alane vinylique porte maintenant deux groupements éthyle, à l'instar des arylalanes utilisés précédemment. Celui-ci a donc été engagé dans la réaction de cyclisation couplage, toujours avec la bromoamide **1**.



Synthèse de l'alane **1** : **97** : **3** : **65** : **67** (GC)
 par hydroalumination : 18 : 50 : 18 : 14 : -
 par transmétallation : 4 : 52 : 12 : 22 : 10

Figure 256

La conversion est améliorée par l'utilisation de l'alane synthétisé par transmétallation, ce qui est cohérent avec les observations déjà faites avec

les alanes aromatiques (V.2.1 Influence du taux catalytique et de la nature du groupement alkyle porté par l’alane, page 235). D’autre part, les produits réduit **3** et bromé **65** sont encore observés lors de ce test, avec en plus le sous produit **67**, résultant du transfert du groupement éthyle.

Ces deux tests montrent qu’il est possible d’utiliser des réactifs organoaluminium vinyliques dans notre système catalytique et d’obtenir le composé cyclisé couplé **97** comme produit majoritaire. Une optimisation des conditions réactionnelles permettrait très probablement d’améliorer la chimiosélectivité obtenue. Ce travail n’a pas été réalisé pour des raisons de temps.

V.5. Conclusions

L’extension de notre système catalytique aux alanes s’est révélé être un succès. La réactivité des arylaluminiums est moins importante que celle des organomagnésiens, mais nous a permis d’augmenter la gamme des substrats. L’amélioration la plus marquée a été observée pour les substrats de type bromo- et chloroamides secondaires. En effet, ces substrats ne donnent qu’une sélectivité faible avec les réactifs de Grignard, mais ont pu être utilisés avec succès avec les alanes.

Le système a aussi été étendu à l’utilisation des alanes vinyliques. Cependant, une optimisation des conditions opératoires reste encore nécessaire pour obtenir une meilleure sélectivité.

A la différence des Grignards qui donnent une réaction exothermique et une solution noire caractéristique (systématiquement rapportée dans la littérature sur les réactions de couplage catalysées par les sels de fer), les alanes donnent une couleur claire, qui parfois évolue vers le brun gris. Lorsque le bromure de phénylmagnésium est utilisé, la réaction est immédiate et fortement exothermique, tandis qu'avec le diéthylphényl aluminium, le dégagement de chaleur est beaucoup plus faible, et n'est perceptible qu'après environ une minute après l'addition de l'organométallique dans le mélange réactionnel.

Ces différences tendent à montrer que les deux systèmes impliquent la formation d'espèces probablement différentes lorsque le réactif organométallique est changé.

VI. Réactions de couplage catalysées par des complexes de fer avec les alanes comme nucléophiles

Les réactions de couplage catalysées par les complexes de fer décrites dans la littérature nécessitent l'emploi des réactifs de Grignard comme nucléophiles.²⁹ Une exception est le système développé par le groupe de Nakamura, avec des diorganozincs.⁸² Ce système nécessite néanmoins la présence des sels de magnésium résultant de la transmétallation du réactif de Grignard en diorganozinc.

Aucune méthode concernant l'utilisation des alanes n'a, à notre connaissance, été décrite pour faire des réactions de couplage. Nous avons donc décidé de nous pencher sur la possibilité d'utiliser des réactifs organoaluminium avec des complexes de fer pour former de nouveaux liens carbone-carbone.

Des systèmes catalytiques à base de complexes de fer pour le couplage d'halogénures d'alkyle avec des réactifs organomagnésiens aromatiques ont déjà été décrits.⁴⁷⁻⁵¹ Ces derniers utilisent des bromures et des iodures primaires et secondaires comme substrats. Nous avons choisi d'étudier notre réaction avec un iodure primaire, l'iododécane. Les différents produits possibles de la réaction sont des produits commerciaux, ce qui présente un avantage d'un point de vue pratique.

VI.1. Tests préliminaires

Les premiers tests de couplage croisé avec les organoaluminiums ont été réalisés en parallèle avec les tests de cyclisation couplage, la mise au point d'un protocole a donc été développé en même temps pour les deux types de réaction.

Au départ, l'iododécane a été engagé avec 3 équivalents de phényldiéthylaluminium (Figure 257). Le solvant de la réaction est un mélange de diéthyléther et d'hexanes, provenant des solutions commerciales de *tert*-butyllithium et de chlorure de diéthylaluminium nécessaires à la synthèse de l'alane.

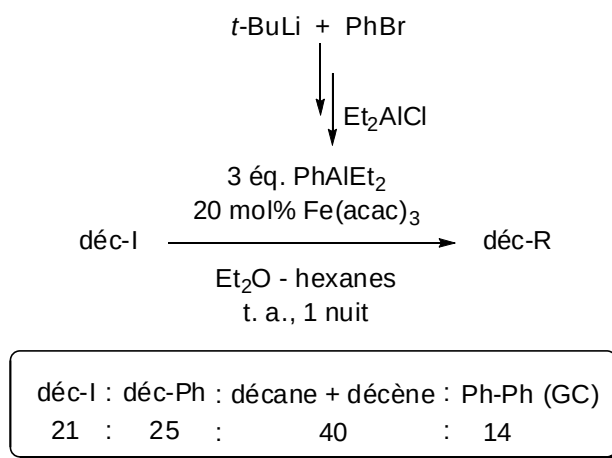


Figure 257

Malgré les trois équivalents d'organoaluminium engagés, il reste encore de l'iododécane. De plus, bien que le produit de couplage soit observé en quantité notable, le décane et le décène (non séparés en GC) sont présents en

grande quantité. Le décène provient d'une réaction d'élimination, qui n'avait jamais été observée auparavant.

Rapidement, il est apparu lors des tests de cyclisation couplage que l'évaporation du solvant à la fin de la synthèse de l'alane pour le mettre en solution dans solvant choisi (éther ou THF) était un avantage pratique. En effet, cela nous permet de fractionner l'alane pour faire plusieurs tests à partir d'une seule solution. L'alane a alors été mis en solution dans le diéthyléther d'une part et dans le tétrahydrofurane d'autre part, et la réaction de couplage croisé a donc été réalisée dans l'éther et dans le THF purs. Ce changement de solvant s'est avéré bénéfique en ce qui concerne la conversion tant pour le THF que pour l'éther, comme l'indique la Figure 258.

$$\text{déc-I} \xrightarrow[\text{THF ou Et}_2\text{O}]{\begin{array}{l} 3 \text{ éq. PhAlEt}_2 \\ 20 \text{ mol\% Fe(acac)}_3 \end{array}} \text{déc-R}$$

t. a., 1 nuit

	déc-I :	déc-Ph :	décane + décène :	Ph-Ph (GC)
THF :	6	:	34	:
			46	:
				6
Et ₂ O :	-	:	51	:
			33	:
				10

Figure 258

La chimiosélectivité est améliorée lorsque la réaction est faite dans l'éther, comme cela avait été observé précédemment pour les réactions de cyclisation couplage.

VI.2. Variation des conditions expérimentales

VI.2.1. Criblage de ligands

Dans un premier temps, la nature du complexe de fer a été variée. Différents types de ligands ont été testés avec le chlorure de fer(II). D'une manière générale, les conversions obtenues lors de ces tests sont mauvaises. La cause exacte de ces mauvaises conversions n'a pas été identifiée formellement. Une cause possible est la qualité du lot d'alane synthétisé ce jour-là. De plus, les mélanges bruts ont été évaporés par erreur, ce qui ne nous permet pas de doser le décane et le décène. Cependant, ces tests nous permettent de déterminer quels ligands donnent les complexes les plus performants en termes de conversion (Figure 259).

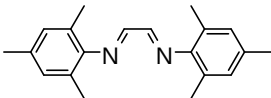
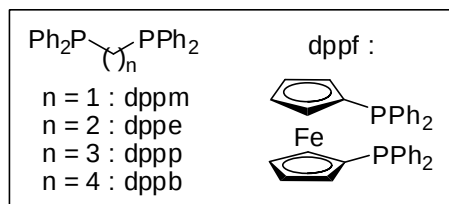
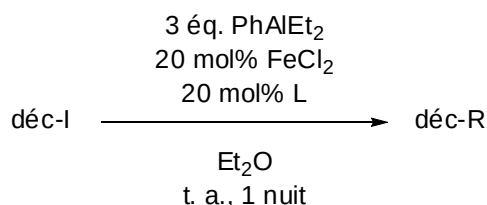
$\text{déc-I} \xrightarrow[\text{Et}_2\text{O, t. a., 1 nuit}]{\begin{matrix} 3 \text{ éq. PhAlEt}_2 \\ 20 \text{ mol\% FeCl}_2 \\ 20 \text{ mol\% L} \end{matrix}} \text{déc-R}$					
Ligand	Produits				
	déc-I	déc-Ph	décane + décène	dodécane	Ph-Ph
-	60	24	10	-	6
TMEDA	84	9	7	-	-
2 HMTA / TMEDA	74	20	6	-	-
	67	10	-	1	10
$[(\text{FeCl}_3)_2(\text{TMEDA})_3]$	69 ^a	-	21 ^a	-	1 ^a
dppp	45	50	-	3	-
2 PPh ₃	39 ^a	42 ^a	-	2 ^a	1 ^a
IMes.HBF ₄	76 ^a	2 ^a	-	-	4 ^a
^a accompagnés de deux produits non identifiés					

Figure 259

Le ligand bidenté azoté TMEDA, ainsi que la combinaison HMTA (hexaméthylène tétraamine) et TMEDA diminuent tous deux la conversion, par rapport à la réaction sans ligand. Le ligand diimine ne permet pas non

plus d'améliorer la conversion. Les ligands phosphines apportent quant à eux une amélioration, avec une augmentation de la quantité de phényldécane formée. Un ligand carbène a aussi été testé, mais celui-ci ne donne aucune trace du produit de couplage.

Le meilleur résultat est celui obtenu avec la diphosphine dppp (diphénylphosphinopropane). Un second criblage de diphosphines a donc été réalisé. La longueur ainsi que la rigidité de la chaîne carbonée entre les phosphines ont été variées (Figure 260).



Entrée	Ligand	Produits				
		déc-I	déc-Ph	Décane + décène	dodécane	Ph-Ph
1	dppm	30	54	12	3	-
2	dppe	40	41	19	-	-
3	dppp	13	64	6	12	2
4	dppb	46	32	14	4	2

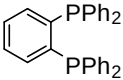
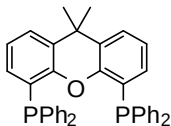
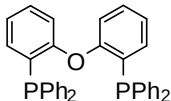
5	dppf	14	61	14	6	3
6	BINAP	36	43	14	-	-
7		32	37	23	-	-
8		69	13	8	6	4
9		21	62	12	3	3

Figure 260

La longueur de la chaîne carbonée entre les deux atomes de phosphore a une influence sur la sélectivité de la réaction, ainsi que sur la conversion. Le meilleur résultat est obtenu lorsque trois atomes de carbones sont présents entre les phosphines, c'est-à-dire avec le ligand dppp (entrée 3). Ce ligand donne la meilleure conversion, et il permet de minimiser les réactions de réduction et d'élimination (débouchant sur la formation du décane et du décène). Par contre, la formation du dodécane résultant du transfert du groupement éthyle est observée en quantité un peu plus importante (entrées 1-4).

Le ligand bis(diphénylphospho)ferrocène, de géométrie assez différente, donne lui aussi de bons résultats, très similaires à ceux obtenus avec le dppp (entrée 5).

Les ligands BINAP et bis(diphénylphosphino)benzène (entrées 6 et 7) donnent des résultats similaires, avec une diminution de la conversion et une quantité non négligeable de décane et décène.

Les deux derniers ligands testés présentent une structure proche, mais avec une flexibilité très différente. Cette différence se marque très fort au niveau de la conversion (entrées 8 et 9).

Il semble que les diphosphines utilisées comme ligand doivent être relativement flexibles pour obtenir de bonnes conversions. Cependant, même dans les meilleures conditions, la conversion reste incomplète, malgré les trois équivalents d'alane engagés. Le complexe $\text{Fe}(\text{acac})_3$ utilisé précédemment nous avait permis d'obtenir une conversion complète, et au vu de sa facilité d'utilisation, nous avons décidé de continuer l'étude du système avec ce dernier.

VI.2.2. Variation du taux catalytique

Nous avons voulu étudier l'influence du taux catalytique sur la conversion et la sélectivité de la réaction. Pour ce faire, nous avons varié le taux catalytique de $\text{Fe}(\text{acac})_3$ de 1 à 100 mol% (Figure 261).

	$\text{déc-I} \xrightarrow[\text{Et}_2\text{O, t. a., 1 nuit}]{\begin{matrix} 3 \text{ éq. PhAlEt}_2 \\ \mathbf{x \text{ mol\% Fe(acac)}_3} \end{matrix}} \text{déc-R}$				
Taux catalytique	Produits				
	déc-I	déc-Ph	décane + décène	dodécane	Ph-Ph
1 mol%	19	42	39	traces	-
5 mol%	-	70	22	8	-
20 mol%	-	67	33	-	-
50 mol%	-	51	38	-	10
100 mol%	-	49	30	-	18

Figure 261

Un taux catalytique de 1 mol% est insuffisant pour obtenir une conversion totale après une nuit d'agitation. De plus, ce faible taux catalytique a un impact défavorable sur la chimiosélectivité, les réactions de réduction et d'élimination deviennent alors aussi importantes que la réaction de couplage désirée.

Par contre, une fois le taux catalytique monté à 5 mol%, la conversion devient complète après une nuit, et la chimiosélectivité est nettement meilleure. En plus de la réduction et de l'élimination, la réaction de transfert du groupement éthyle est observée comme réaction parasite, mais dans des proportions relativement faibles. Cette réaction n'est par contre plus du tout observée une fois que le taux catalytique est de 20 mol%. Dans ce cas, la sélectivité reste assez similaire à celle obtenue avec 5 mol%.

Par contre, les deux derniers tests montrent qu'il n'y a aucun avantage à travailler avec un taux catalytique plus élevé. Il est par cependant intéressant de noter que 3 équivalents d'alane suffisent pour faire la réaction lorsque le complexe $\text{Fe}(\text{acac})_3$ est engagé en quantité stœchiométrique. En effet, nous avons déjà parlé plus tôt d'un système catalytique à base de complexes de cobalt pour faire la réaction de cyclisation et de couplage croisé à partir d'acétals mixtes halogénés en présence de bromure de phénylmagnésium.⁵⁵ Lors de leurs travaux sur ce système, le groupe de Oshima a mis en évidence la nécessité d'introduire au moins 4 équivalents de réactif de Grignard lorsque le complexe de cobalt était engagé en quantité stœchiométrique. Cette observation, corrélée avec le fait que le mélange complexe de fer-alane ne prenne pas la couleur noire caractéristique de la solution obtenue par addition du réactif de Grignard sur le $\text{Fe}(\text{acac})_3$ tend à montrer que notre système catalytique avec les alanes impliquent des espèces différentes que celles obtenues avec les organomagnésiens. Au vu des résultats de ces tests, nous avons continué nos tests catalytiques avec un taux catalytique de 5 mol%.

VI.2.3. Activation de l'alane

Pour obtenir une conversion complète, il est nécessaire d'introduire un large excès d'alane dans le milieu, ce qui représente une limitation importante du système. Dans le but de diminuer la quantité de réactif organométallique à introduire, nous avons testé différents additifs afin d'activer notre alane. Nous avons ainsi mélangé le diéthylphényl aluminium avec du méthyllithium afin d'obtenir un aluminat. D'autres additifs de type base de Lewis ont été testés. Sans aller jusqu'à la formation d'un aluminat à

proprement parler, ces bases de Lewis pourraient augmenter la réactivité de l'alane en se coordonnant sur l'atome d'aluminium.

La quantité d'alane a été diminuée à 2 équivalents pour la série de tests, afin de pouvoir évaluer l'impact des additifs utilisés sur la conversion (Figure 262).

$\begin{array}{c} 2 \text{ éq. PhAlEt}_2 \\ 5 \text{ mol\% Fe(acac)}_3 \\ \text{Additif} \\ \text{déc-I} \xrightarrow{\text{Et}_2\text{O, t. a., 1 nuit}} \text{déc-R} \end{array}$					
Entrée	Additif	Produits			
		déc-I	Déc-Ph	décane + décène	Dodécane
1	-	31	50	17	2
2	MeLi (2 éq.)	-	5	95	-
3	pyridine (1 éq.)	47	39	14	-
4	NEt ₃ (1 éq.)	58	32	10	-
5	HMTA (1 éq.)	42	48	10	-
6	DMSO (20 mol%)	59	30	11	-
7	HMPA (20 mol%)	40	40	18	2
8	O=PPh ₃ (20 mol%)	34	48	16	2

Figure 262

Le premier test a été fait sans additif, avec 5 mol% de Fe(acac)₃. Dans ces conditions-là, une conversion incomplète est obtenue (entrée 1).

Lors du second test, le diéthylphényl aluminium a été préalablement mélangé avec du méthyllithium pour obtenir un aluminat (Figure 263). Celui-ci a ensuite été additionné au mélange réactionnel.

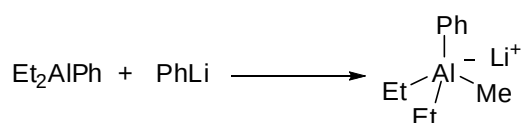


Figure 263

L'utilisation de cet aluminat nous permet d'avoir une conversion complète, mais présente l'inconvénient majeur d'être non sélectif. La réaction principalement observée est la réduction de l'iododécane en décane, ainsi que la réaction d'élimination, débouchant sur la formation du décène (entrée 2).

Diverses bases de Lewis ont été additionnées dans le milieu, en quantité stœchiométrique ou catalytique (entrées 3-8). Cependant, aucun de ces additifs n'a permis d'obtenir une meilleure conversion. Au contraire, la majeure partie de ces additifs a pour conséquence une diminution de la conversion.

VI.3. Conclusions

Ces différents tests réalisés ont montré que la réaction de couplage croisé pouvait être catalysée par notre système avec les alanes. Cependant, la réaction présente une limitation majeure. En effet, un large excès de réactif organométallique est nécessaire pour obtenir une conversion complète, et ce avec un iodure primaire, c'est-à-dire avec un substrat relativement activé.

Les différents changements opérés au niveau des ligands utilisés ou des additifs n'ont pas permis d'obtenir d'amélioration.

La quantité importante d'alane nécessaire rend la méthode difficile à mettre en valeur par rapport aux systèmes déjà développés dans la littérature. La majorité de ces systèmes utilisent les réactifs de Grignard comme nucléophiles, et ce en léger excès (typiquement 1,2 à 1,5 équivalent).²⁹

VII. Conclusions et perspectives

VII.1. Conclusions

Au cours de ces travaux de thèse, nous avons mis au point un système catalytique à base de complexes de fer, permettant de réaliser la réaction de cyclisation radicalaire et de couplage croisé, réaction au cours de laquelle sont formés deux nouveaux liens carbone-carbone.

Le système catalytique mis au point avec les réactifs organomagnésiens s'est révélé très efficace, la réaction étant terminée en quelques minutes à température ambiante. La réaction est catalysée tant par les chlorures de fer (II) et (III), que par le bromure de fer(II) et le complexe $\text{Fe}(\text{acac})_3$. Les fluorures de fer se sont par contre montrés inefficaces comme précurseurs. Les halogénures de fer donnent de meilleurs résultats lorsqu'ils sont associés à un ligand, le meilleur étant la TMEDA.

Diverses bromoamides ont ainsi pu être appliquées avec succès dans ce système. Les principaux produits secondaires obtenus sont le produit cyclisé réduit et le biphényle.

Ce système, bien que très efficace, présente certaines limitations, essentiellement en ce qui concerne la variété de substrats possibles. La bromoamide secondaire **42**, dont la structure est représentée dans la Figure 264 a ainsi pu être cyclisée et couplée, mais de grandes quantités de biphényle et de produits secondaires (qui n'ont pas pu être identifiés) sont aussi formées au cours de la réaction.

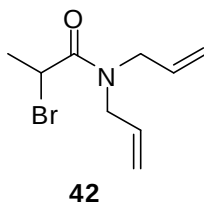


Figure 264

Les β -cétoamide bromée **34** et β -cétoester **38** (Figure 265) n'ont pas donné de traces de produit de cyclisation, le seul produit obtenu en dehors du biphenyle est le substrat débromé. La trichloroacétamide **62** n'a quant à elle, pratiquement pas réagit dans les conditions opératoires, ce qui est relativement surprenant, sachant que ce substrat est considéré comme plus activé dans les réactions de cyclisations radicalaires par transfert d'atome (ATRC).

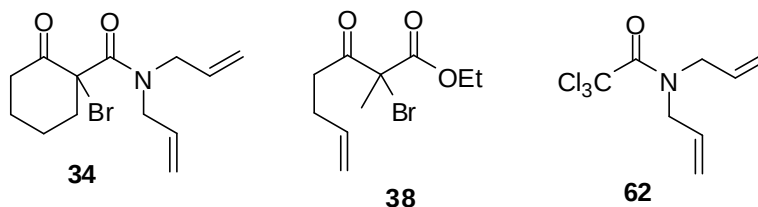


Figure 265

Nous nous sommes alors penchés sur la possibilité d'utiliser d'autres réactifs organométalliques afin d'élargir la gamme des substrats possibles. Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés à l'utilisation de zinciques comme partenaires nucléophiles, puis nous nous sommes orientés vers l'utilisation des alanes.

Conclusions et perspectives

L'utilisation des zinciques, générés soit à partir d'organomagnésiens soit à partir d'organolithiens, a pour conséquence une diminution importante de la réactivité du système, ce qui débouche principalement sur une diminution de la chimiosélectivité. Ainsi, la quantité de produit cyclisé réduit est augmentée de manière significative.

Nous avons alors essayé un autre type d'organozincique, plus activé, le diphénylzinc. Ce dernier s'est révélé intéressant en tant que nucléophile dans notre réaction, car il nous a permis de restaurer une bonne réactivité, avec pour conséquence une augmentation de la chimiosélectivité. Cependant, le diphénylzinc présente un inconvénient majeur qu'est sa synthèse qui est difficile.

Les difficultés de synthèse du diphénylzinc sont telles qu'il n'a pas été réalisable de faire une étude complète de notre système avec ce réactif. De plus, les synthèses essayées ne sont pas équivalentes, et cela se ressent fort sur les résultats obtenus. Au vu des difficultés pratiques, l'utilisation des diorganozincs a été abandonnée.

Nos recherches nous ont amenés à nous pencher sur l'utilisation du cobalt en tant que catalyseur à la fois pour générer des zinciques *in situ* et pour faire la réaction de cyclisation radicalaire et de couplage croisé qui nous intéresse. La possibilité de générer le zincique dans le milieu réactionnel représente un avantage important, puisqu'il nous affranchit de la préparation d'un réactif organométallique avant de faire la réaction de couplage.

Cependant, la réaction de formation du zincique est limitée en ce qui concerne le choix du solvant. En effet, il est impératif de travailler dans l'acétonitrile, ce qui pose quelques problèmes de sélectivité dans la réaction de cyclisation et de couplage. Parmi les produits secondaires observés, le

Conclusions et perspectives

produit **66** (Figure 266) est obtenu, provenant probablement de l'addition du radical sur l'acétonitrile. Les autres produits secondaires proviennent de réactions parasites telles que la réduction, la dimérisation et la bromation du radical cyclisé.

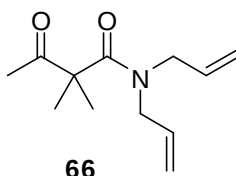


Figure 266

La chimiosélectivité n'a pas pu être résolue par un changement de solvant ou par un changement de la concentration, et nous avons préféré concentrer nos efforts sur l'application de notre système catalytique au fer avec les alanes.

L'extension de notre système catalytique aux alanes s'est révélé être un succès. La réactivité des arylaluminiums, moins importante que celle des organomagnésiens, nous a permis d'élargir la gamme des substrats possibles. L'amélioration la plus marquée a été observée pour les substrats de type bromo- et chloroamides secondaires. En effet, ces substrats ne donnent qu'une sélectivité faible avec les réactifs de Grignard, mais ont pu être utilisés avec succès avec les alanes.

Le système a aussi été étendu à l'utilisation des alanes vinyliques. Cependant, une optimisation des conditions opératoires reste encore nécessaire pour obtenir une meilleure sélectivité.

VII.2. Perspectives

La littérature concernant les réactions de cyclisations radicalaires par transfert d'atome montre l'importance de la nature du groupement porté par l'atome d'azote lorsque les bromoamides sont utilisées comme substrat.⁷ En effet, le caractère donneur ou capteur de ce groupement joue un rôle fondamental dans l'équilibre existant entre les deux formes rotamères possibles de l'amide. Cet effet est basé sur la disponibilité plus ou moins importante de la paire libre de l'atome d'azote, et de sa conjugaison avec le carbonyle adjacent. En résumé, lorsque l'azote porte un groupement capteur, l'équilibre de rotation est rapide à température ambiante, ce qui permet d'augmenter le rendement.

Au cours de ces travaux de thèse, nous avons synthétisé et testé une bromoamide portant un groupement tosyle. Cependant, les résultats obtenus n'ont pas été ceux attendus car une réaction secondaire impliquant le groupement tosyle a eu lieu. Il serait donc intéressant d'introduire d'autres groupements capteurs sur l'atome d'azote afin d'étudier leur influence sur la réaction. Les groupements capteurs ayant donné de bons résultats en ATRC, sont le mésyle, le tertbutyloxycarbonyle (Boc) et le benzyloxycarbonyle (Cbz).

Récemment, le groupe de Jacobi von Wangelin a décrit un système permettant la génération de réactifs de Grignards *in situ* et leur couplage avec un halogénure d'alkyle (Figure 267).⁵² Ce système présente l'avantage de s'affranchir de la manipulation de réactifs organométalliques.

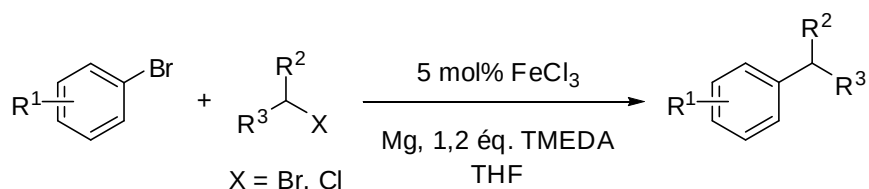


Figure 267

L'application d'un tel système à notre réaction serait similaire à ce nous avons voulu mettre au point avec le cobalt et les zinciques. Une différence majeure est le solvant utilisé dans la réaction. Pour rappel, il était indispensable de travailler dans l'acétonitrile pour pouvoir générer les zinciques en présence de cobalt, tandis que dans le système décrit par Jacobi von Wangelin, le solvant utilisé est le THF.

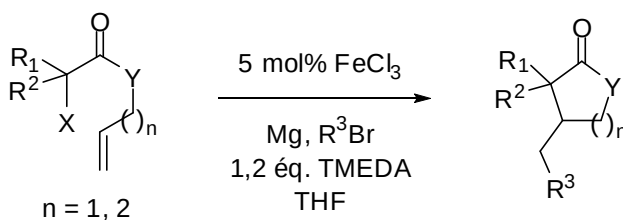


Figure 268

Lors de ces travaux de thèse, nous avons montré que l'utilisation des alanes permettait d'augmenter la variété des substrats possibles. Récemment, une méthode de préparation d'organoaluminiums fonctionnalisés a été décrite.⁸³ Cette méthode décrit l'insertion directe de l'aluminium métallique dans des bromures aromatiques. Des arylalanes portant notamment des groupements esters et amides ont ainsi pu être synthétisés en présence de chlorure de lithium et d'une quantité catalytique de sel métallique tel que TiCl_4 , PbCl_2 , InCl_3 ou BiCl_3 (Figure 269).

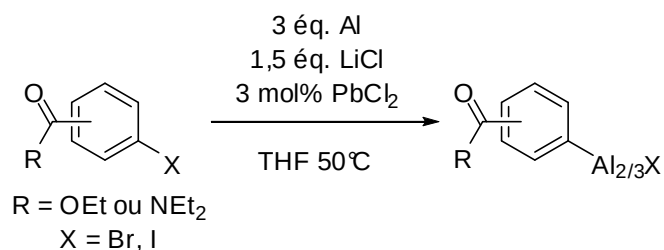


Figure 269

Selon les auteurs, les réactifs arylaluminiums ainsi préparés existent sous la forme d'équilibres complexes. La structure $\text{Ar}_3\text{Al}_2\text{X}_3$ (ou $\text{ArAl}_{2/3}\text{X}$) est une des possibilités parmi d'autres. Des structures de type aluminates $\text{Li}[\text{AlAr}_3]$ doivent aussi être présentes en solution.

Il serait donc intéressant de pouvoir utiliser de tels réactifs organoaluminiums dans notre système, et d'introduire des fonctionnalités supplémentaires dans les produits obtenus.

Au cours de nos travaux sur l'utilisation des alanes pour la réaction de cyclisation couplage, nous avons eu l'occasion de montrer que les alanes vinyliques, accessibles via la réaction d'hydroalumination pouvaient être employés dans notre système catalytique (Figure 270).

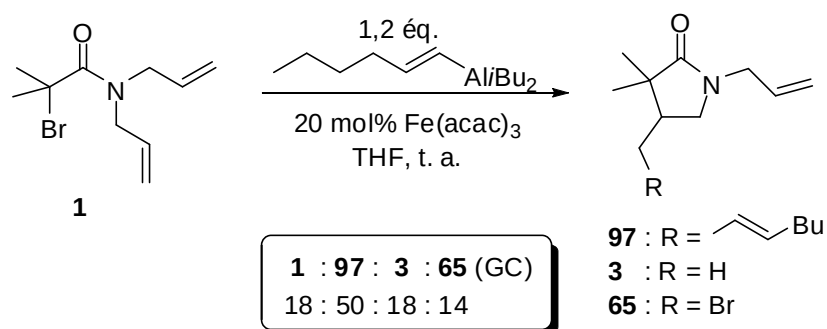


Figure 270

Cependant, seuls des tests pr\u00e9liminaires ont \u00e9t\u00e9 r\u00e9alis\u00e9s, et les conversions obtenues sont incompl\u00e8tes, une optimisation des conditions op\u00e9ratoires am\u00e9liorerait tr\u00e8s certainement les r\u00e9sultats.

CHAPITRE 3 : PARTIE EXPERIMENTALE

I. Generalities

I.1. Apparatus and analyses

Nuclear magnetic resonance spectra (NMR) of proton (^1H) and carbon (^{13}C) were recorded on Bruker-250, Bruker-300 and Bruker-500 spectrometer. Tetramethylsilane was used as internal standard for ^1H and ^{13}C . Chemical shift are given in part per million (ppm), and multiplicity given as follow: singlet (s), doublet (d), triplet (t), quadruplet (q), multiplet (m) and broad singlet (br s). Coupling constant J are given in Hertz (Hz)

Gas chromatography analyses were performed with a SL-5 (30 m, 0.25 mm, ID x 0.25 μm) column.

Mass analyses were performed at Université catholique de Louvain in the laboratory of Pr J.-L. Habib-Jiwan. Mass spectra were obtained using a ThermoFinnigan LCQ Quantum spectrometer for electrospray ionization (ESI) and atmospheric pressure chemical ionization (APCI) or using a FinniganMat TSQ7000 for chemical ionization (CI).

Infrared spectra (IR) were recorded on a Shimadzu FTIR-8400S spectrometer. Wave numbers are given in cm^{-1} .

I.2. Solvents and reagents

Solvents are of analytical grade or distilled before use:

Diethyl ether and THF were distilled on sodium/benzophenone under an argon atmosphere. Toluene was distilled on sodium under an argon atmosphere.

Acetonitrile and benzene were distilled on CaH_2 under an argon atmosphere. Solvents used for work-up were of technical grade. Commercial reagents

were purchased by Acros or Sigma-Adrich and used as received unless stated otherwise.

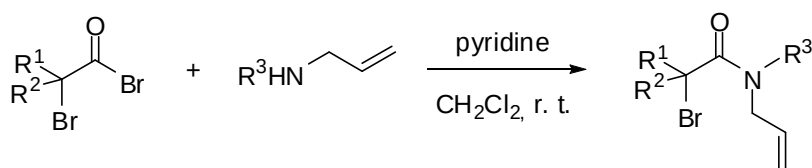
I.3. Purifications

Flash column chromatographies were performed on ROCC 60 (40-63 μm) silica gel. Solvents used are of technical grade.

Thin layer chromatographies (TLC) were done on commercially available MERCK 5179, 250 mesh with fluorescent indicator 60 PF254, and revealed under UV at 254 nm and a basic solution of KMnO_4 .

II. Synthesis of substrates

II.1. Synthesis of bromoamides and bromoester

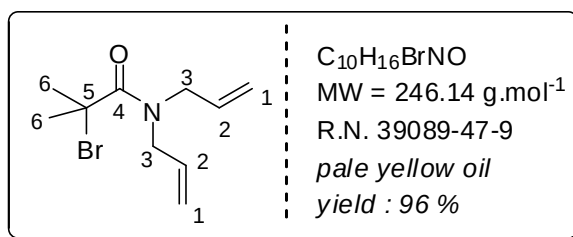


Pyridine (8,3 mL, 100 mmol, 1 equiv.) was added to a solution of amine (100 mmol, 1 equiv.) in dichloromethane (150 mL) at room temperature. Then the acid bromide was added dropwise (100 mmol, 1 equiv.) to the reaction mixture and the reaction mixture was allowed to stir overnight.

The reaction mixture was washed with water (100 mL), with a 1N HCl aqueous solution and with a saturated solution of Na₂CO₃. The combined organic layers were dried over MgSO₄ and were concentrated under reduced pressure.

The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate : 8/2).

N,N-diallyl-2-bromo-2-methylpropanamide (1)



^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , -30°C) δ 5.71 to 5.84 (m, 2H, H_1), 5.11 - 5.26 (m, 4H, H_2), 3.96 (d, $J = 4.7$ Hz, 2H, H_3), 4.36 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H, H_3), 1.94 (s, 6H, H_6)

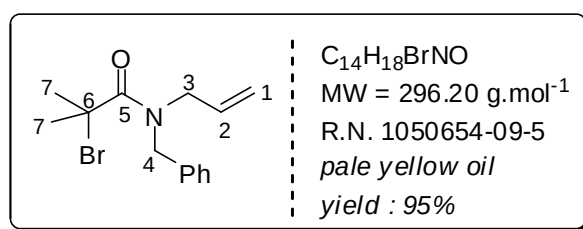
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , -30°C) δ 170.3 (C_4), 132.8 (C_2), 131.8 (C_2), 117.8 (C_1), 116.2 (C_1), 57.3 (C_5), 51.0 (C_3), 48.7 (C_3), 32.7 (C_6)

MS (+APCI): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 246.0$ (100 %), 248.0 (97 %)

IR (film, cm^{-1}): 3082, 3008, 2979, 2931, 1737, 1633, 1371, 1172, 923, 740

GC : T = 100°C (1 min) to 250°C (3 min), $7^\circ\text{C}/\text{min}$; P = 90 kPa ; $t_{\text{R}} = 10.7$ min

***N*-allyl-*N*-benzyl-2-bromo-2-methylpropanamide (6)**



^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , -30°C , mixture of 2 rotamers) δ 7.27 - 7.47 (m, 5H, H_{ar}), 5.81 - 5.93 (m, 1H, H_2), 5.18 - 5.40 (m, 2H, H_1), 5.10 (br s, 0.85H, H_4), 4.69 (br s, 1.15H, H_4), 4.42 (d, $J = 4$ Hz, 1.15H, H_3), 3.97 (d, $J = 4$ Hz, 0.85H, H_3), 2.04 (s, 3H, H_7), 2.01 (s, 3H, H_7)

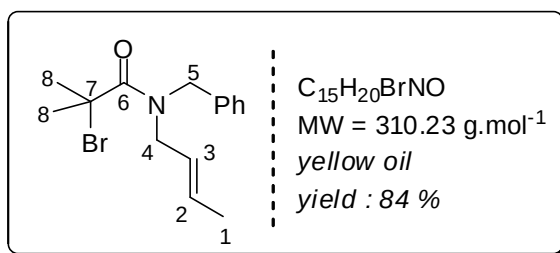
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , -30°C , mixture of 2 rotamers) δ 176.2 (C_5), 170.9 (C_5), 136.7 ($\text{C}_{\text{quat ar}}$), 136.1 ($\text{C}_{\text{quat ar}}$), 132.6 (C_2), 131.4 (C_2), 128.9, 128.7, 127.5, 127.2, 127.1 (C_{arom}), 118.3 (C_1), 116.6 (C_1), 57.2, 55.6, 51.9, 50.9, 48.9, 48.8 (C_3 , C_4 and C_6), 32.7 (C_7), 30.5 (C_7)

MS (+APCI) : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 295.9$ (100 %), 297.9 (97 %)

IR (film, cm^{-1}) : 2930, 1738, 1634, 1464, 1250, 1109, 930, 729, 696

(E)-N-benzyl-2-bromo-N(but-2-enyl)-2-methylpropanamide

(10)



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, -30°C, mixture of 2 rotamers) δ 7.26 - 7.47 (m, 5H, H_{ar}), 5.45 - 5.73 (m, 2H, H₂ and H₃), 5.07 (s, 0.8H, H₅), 4.66 (s, 1.2H, H₅), 4.31 (d, J = 6.3 Hz, 1.2H, H₄), 3.89 (d, J = 5.3 Hz, 0.8H, H₄), 2.09 (s, 3.6H, H₈), 2.03 (s, 2.4H, H₈), 1.82 (d, J = 6.3 Hz, 1.8H, H₁), 1.76 (d, J = 6.1 Hz, 1.2H, H₁)

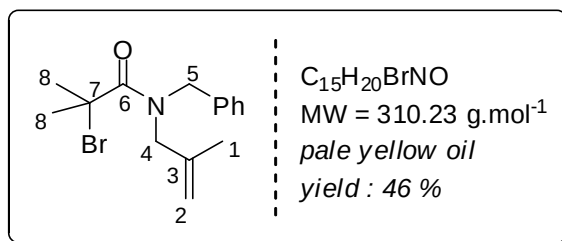
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, -30°C, mixture of 2 rotamers) δ 170.5 (C₆), 170.4 (C₆), 137.1 (C_{quat ar}), 136.4 (C_{quat ar}), 130.2, 128.8, 128.7, 128.6, 127.4, 127.3, 127.1, 126.5, 125.4, 124.3 (C₁, C₂ and C_{ar}), 57.3, 57.2, 51.4, 50.3, 48.3, 48.1 (C₄, C₅ and C₇), 32.8 (C₈), 18.2 (C₁)

MS (+APCI) : [M+H]⁺ = 309.9 (9.5 %), 311.9 (9 %), [M-Br]⁺ = 230.1 (100 %)

IR (film, cm⁻¹) : 2920, 2852, 1634, 1605, 1462, 1435, 1416, 1370, 1360, 1242, 1167, 1107, 1001, 968, 945, 727, 696

HRMS (+CI) : theoretical mass (310.08065), measured mass (310.07953)

***N*-benzyl-2-bromo-2-methyl-*N*-(2-methylallyl)propanamide
(12)**



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, -30°C, mixture of 2 rotamers) δ 7.25 - 7.47 (m, 5H, H_{ar}), 5.11 (s, 1.06H, H₅), 5.07 (s, 0.47H, H₂), 4.96 (s, 0.53H, H₂), 4.88 (s, 0.47H, H₂), 4.84 (s, 0.53H, H₂), 4.69 (s, 0.94H, H₅), 4.29 (s, 0.94H, H₄), 3.93 (s, 1.06H, H₄), 2.05 (s, 6H, H₈), 1.89 (s, 1.41H, H₁), 1.84 (s, 1.59H, H₁)

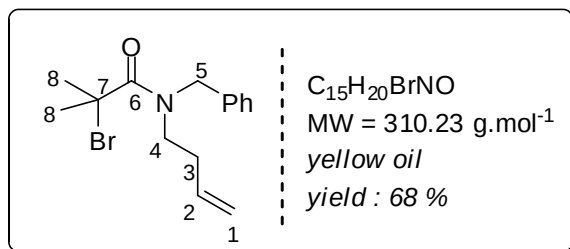
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, -30°C, mixture of 2 rotamers) δ 171.0 (C₆), 170.7 (C₆), 139.8 (C₃), 139.5 (C₃), 136.9 (C_{quat ar}), 136.3 (C_{quat ar}), 128.8, 128.7, 127.4, 127.2, 126.9, 126.4 (C_{ar}), 111.3 (C₂), 110.5 (C₂), 57.7, 57.3, 53.8, 51.9, 51.3, 49.8 (C₄, C₅ and C₇), 32.8 (C₈), 20.6 (C₁), 20.5 (C₁)

MS (+APCI) : [M+H]⁺ = 310.0 (28 %), 312.0 (26 %), [M-Br]⁺ = 230.1 (61 %)

IR (film, cm⁻¹) : 2922, 2853, 1636, 1605, 1462, 1454, 1412, 1371, 1358, 1250, 1169, 1109, 1001, 899, 729, 698

HRMS (+CI) : theoretical mass (310.08065), measured mass (310.08041)

N-benzyl-2-bromo-N-(but-3-enyl)-2-methylpropanamide (21)



^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, $-30^\circ C$, mixture of 2 rotamers) δ 7.19 - 7.39 (m, 5H, H_{ar}), 5.68 - 5.78 (m, 1H, H_2), 5.01 - 5.12 (m, 3.35H, H_1 and H_5), 4.66 (s, 0.65H, H_5), 3.70 - 3.73 (m, 0.65H, H_4), 3.30 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 1.35H, H_4), 2.41 - 2.45 (m, 0.65H, H_3), 2.32 (q, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 1.35H, H_3), 2.02 (s, 1.85H, H_8), 1.94 (s, 4.15H, H_8)

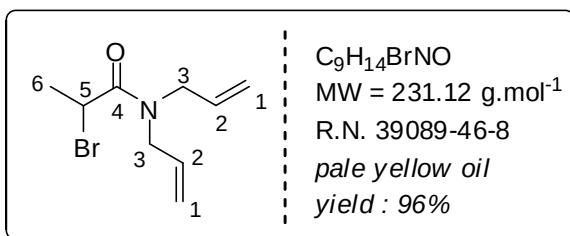
^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$, $-30^\circ C$, mixture of 2 rotamers) δ 170.7 (C_6), 170.5 (C_6), 136.9 ($C_{quat \text{ ar}}$), 136.3 ($C_{quat \text{ ar}}$), 135.1 (C_2), 133.9 (C_2), 128.8, 128.7, 127.5, 127.2, 126.9, 126.6 (C_{ar}), 117.6 (C_1), 117.3 (C_1), 57.2, 57.1, 52.7, 49.1, 47.7, 46.5 (C_4 , C_5 and C_7), 32.8 (C_8), 32.5 (C_3), 31.0 (C_3)

MS (+APCI): $[M+H]^+ = 310.0$ (8 %), 312.0 (7 %), $[M-Br]^+ = 230.1$ (100 %)

IR (film, cm^{-1}): 2977, 2932, 1738, 1632, 1495, 1454, 1416, 1367, 1246, 1170, 1107, 1001, 914, 727, 696

HRMS (+CI): theoretical mass (310.08065), measured mass (310.08002)

N,N-diallyl-2-bromopropanamide (42)



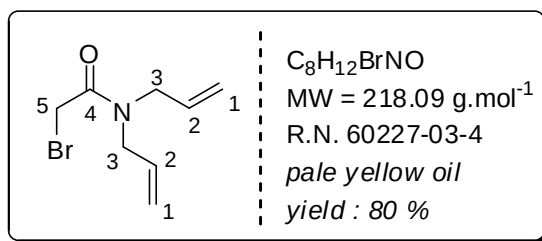
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.72 to 5.91 (m, 2H, H_2), 5.12 à 5.24 (m, 4H, H_1), 4.48 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H, H_5), 4.32 to 4.40 (m, 1H, H_3), 4.15 - 4.23 (m, 1H, H_3), 3.77 - 3.86 (m, 1H, H_3), 3.65 (dd, $J = 15.3$ Hz, $J = 6.3$ Hz, 1H, H_3), 1.81 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H_6)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 169.4 (C_4), 132.3 and 133.1 (C_2), 116.5 and 117.3 (C_1), 48.4 and 49.5 (C_3), 38.4 (C_5), 21.7 (C_6)

MS (+APCI) : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 232.0$ (100 %), 234.0 (97 %)

GC : T = 100°C (2 min) to 250°C (3 min) ; 7°C/min ; P = 90 kPa ; $t_R = 12.6$ min

***N,N*-diallyl-2-bromoacetamide (43)**



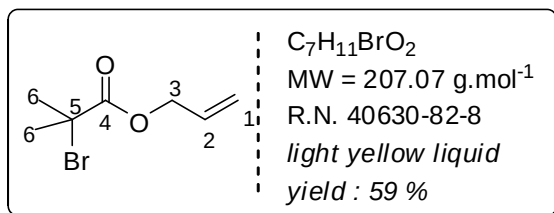
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.69 - 5.88 (m, 2H, H_2), 5.15 - 5.25 (m, 4H, H_1), 3.96 - 4.00 (m, 4H, H_3), 3.83 (s, 2H, H_5)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 166.9 (C_4), 132.1 and 132.5 (C_2), 117.1 and 117.6 (C_1), 48.1 and 50.0 (C_3), 26.1 (C_5)

MS (+APCI): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 218.0$ (100 %), 220.0 (97 %)

IR (film, cm $^{-1}$): 3082, 2984, 1636, 1450, 1412, 1254, 1190, 1107, 991, 924, 733

Allyl-2-bromo-2-methylpropanoate (46)



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.87 - 5.99 (m, 1H, H₂), 5.25 - 5.41 (m, 2H, H₁), 4.67 (dt, J = 5.7 Hz, J = 1.5 Hz, 2H, H₃), 1.95 (s, 6H, H₆)

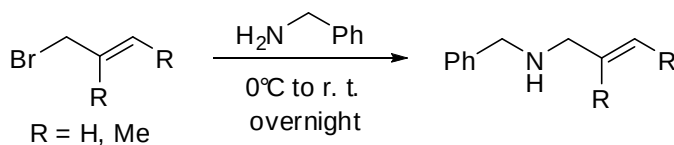
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 171.6 (C₄), 131.7 (C₂), 118.8 (C₁), 66.6 (C₃), 55.9 (C₅), 31.1 (C₆)

MS (+APCI): [M+H]⁺ = 206.9 (40 %), 208.9 (37 %)

IR (film, cm⁻¹): 2924, 2854, 2361, 2341, 1740, 1458, 1366, 1215, 1161, 1110, 930

II.2. Synthesis of secondary amines

II.2.1. Procedure A⁸⁴

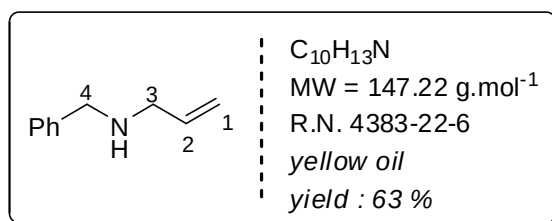


Allyl bromide (0.87 mL, 10 mmol, 1 equiv.) was added dropwise to benzylamine (6.6 mL, 60 mmol, 6 equiv.) at 0°C. The mixture is then allowed to stir at room temperature overnight.

The solution is quenched with an aqueous solution of NaHCO₃ (10 mL), extracted with Et₂O (3 x 10 mL) and dried over K₂CO₃.

The crude product was purified by silica gel chromatography (CH₂Cl₂/MeOH : 98/2 to 95/5).

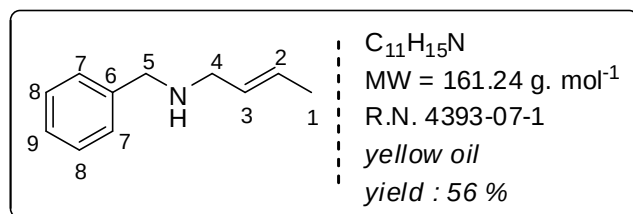
***N*-benzyl-prop-2-en-1-amine (7)**



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.23 - 7.34 (m, 5H, H_{ar}), 5.94 (ddt, J = 17.1 Hz, J = 10.2 Hz, J = 6.0 Hz, 1H, H₂), 5.20 (dq, J = 17.1 Hz, J = 1.5 Hz, 1H, H_{1 trans}), 5.12 (dq, J = 10.2 Hz, J = 1.5 Hz, 1H, H_{1 cis}), 3.80 (s, 2H, H₄), 3.28 (dt, J = 6.0 Hz, J = 1.5 Hz, 2H, H₃), 1.49 (br s, 1H, NH)

Analyses are consistent with those described in the literature.⁸⁴

***(E)*-N-benzylbut-2-en-1-amine (15)**



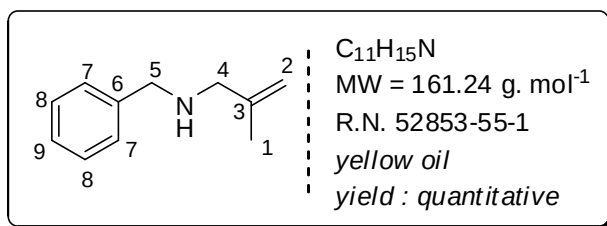
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.21 -7.33 (m, 5H, H_{ar}), 5.57 - 5.60 (m, 2H, H₂ and H₃), 3.78 (s, 2H, H₅), 3.20 - 3.22 (m, 2H, H₄), 1.68 - 1.70 (m, 3H, H₁), 1.34 (bs, 1H, NH)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 140.6 (C₆), 129.6 (C₃), 128.5 and 128.3 (C₇ and C₈), 127.6 (C₉), 127.0 (C₂), 53.5 (C₅), 51.3 (C₄), 17.9 (C₁)

MS (+ESI): [M+H]⁺ = 162.1 (100%), 163.1 (11%)

IR (film, cm⁻¹): 3346, 2922, 2852, 2361, 1664, 1456, 968, 729, 698

***N*-benzyl-2-methylprop-2-en-1-amine (16)**



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.22 -7.35 (m, 5H, H_{ar}), 4.92 (s, 1H, H₂), 4.87 (s, 1H, H₂), 3.78 (s, 2H, H₅), 3.20 (s, 2H, H₄), 1.78 (s, 3H, H₁), 1.51 (bs, 1H, NH)

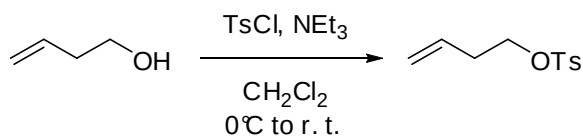
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 139.3 (C₆), 130.7 (C₃), 128.3 and 128.1 (C₇ and C₈), 128.0 (C₉), 110.8 (C₂), 55.0 (C₄), 53.1 (C₅), 20.8 (C₁)

MS (+ESI): [M+H]⁺ = 162.1 (100%), 163.1 (11%)

IR (film, cm⁻¹): 3346, 2922, 2851, 2359, 1645, 1452, 1028, 895, 750, 734, 694

II.2.2. Procedure B⁸⁵

II.2.2.1. Tosylation of homoallyl alcohol

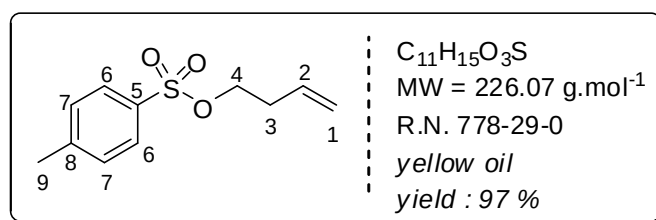


A solution of 3-buten-1-ol (3.7 mL, 41.6 mmol, 1 equiv.) and triethylamine (7.0 mL, 50 mmol, 1.2 equiv.) in CH₂Cl₂ (40 mL) was cooled to 0°C. *p*-toluenesulfonyl chloride (8.39 g, 43.6 mmol, 1.05 equiv.) in 40 mL of CH₂Cl₂ was then added. The reaction mixture was allowed to stir at 0°C for 1h, then at room temperature for 3h.

The reaction was poured into 80 mL of water. The aqueous layer was extracted with 2 x 40 mL of CH₂Cl₂, and the combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure.

Purification by silica gel chromatography (petrol ether/AcOEt : 90/10) afforded the tosylate **23**.

But-3-enyl-4-methylbenzenesulfonate (**23**)

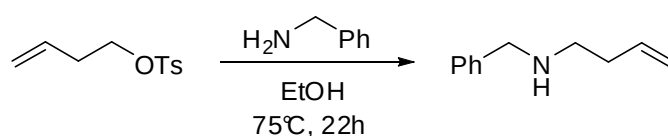


¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H₆), 7.35 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H₇), 5.67 (ddt, *J* = 17.7 Hz, *J* = 10.8 Hz, *J* = 6.6 Hz, 1H, H₂), 5.05 -5.11 (m, 2H, H₁), 4.06 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, H₄), 2.45 (s, 3H, H₉), 2.40 (qt, *J* = 6.9 Hz, *J* = 1.2 Hz, 2H, H₃)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 144.9 (C₅), 133.3 (C₈), 132.5 (C₂), 130.0 (C₇), 128.1 (C₆), 118.4 (C₁), 69.5 (C₄), 33.3 (C₃), 21.8 (C₉)

Spectroscopic data are in agreement with the literature.^{85, 86}

II.2.2.2. Amination of the tosylate

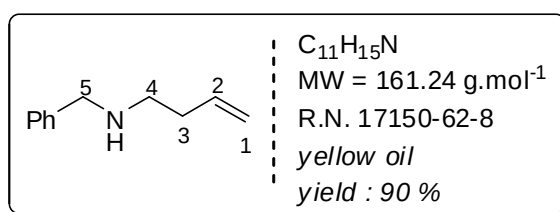


Tosylate **23** (9.16 g, 40.48 mmol, 1 equiv.) and benzylamine (22.8 mL, 202.4 mmol, 5 equiv.) were combined in 40 mL of EtOH and heated at 75°C for 22h. The reaction mixture was then partitioned between 120 mL of 1

mol.L⁻¹ KOH and 120 mL of CH₂Cl₂. The aqueous layer was extracted with 2 x 60 mL of CH₂Cl₂. The combined organic layers were dried over K₂CO₃ and concentrated under reduced pressure.

The crude mixture was purified by silica gel chromatography (petroleum ether/AcOEt/NEt₃ : 80/10/10) to afford the secondary amine **24**.

***N*-benzylbut-3-en-1-amine (24)**

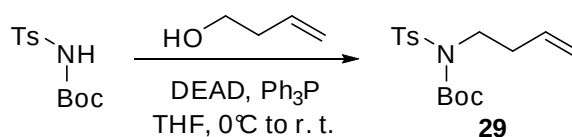


¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.25 - 7.45 (m, 5H, H_{ar}), 5.75 - 5.85 (m, 1H, H₂), 5.03 - 5.13 (m, 2H, H₁), 3.80 (s, 2H, H₅), 2.70 - 2.78 (m, 2H, H₃), 2.30 - 2.35 (m, 2H, H₄), 1.45 (br s, 1H, NH)

Spectroscopic data are in agreement with the literature.⁸⁷

II.3. Synthesis of tosylamides

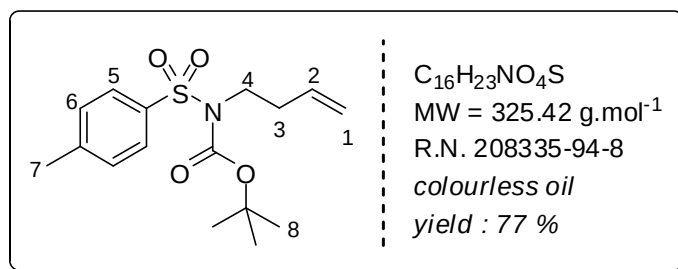
II.3.1. Alkylation of *tert*-butyltosylcarbamate⁷⁹



N-(*tert*-butoxycarbonyl)-*p*-toluene sulfonamide (0.548 g, 2 mmol, 1 equiv.), triphenylphosphine (0.530 g, 2 mmol, 1 equiv.) and 3-buten-1-ol (0.18 mL, 2 mmol, 1 equiv.) were introduced in 5 mL of THF. The mixture was then cooled to 0°C and diethyl azodicarboxylate (0.33 mL, 2 mmol, 1 equiv.) was added dropwise. After stirring for 5 min, the mixture was allowed to warm

up to room temperature and stir for 1 h. The solvent was removed and the residue was purified on a silica gel column (petroleum ether/Et₂O : 9/1 to 4/1).

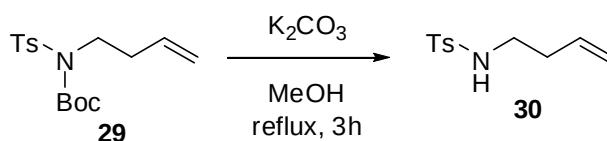
***Tert*-butyl-3-butenyl(tosyl)carbamate (**29**)**



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H, H₅), 7.30 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H₆), 5.81 (ddt, *J* = 17.2 Hz, *J* = 10.2 Hz, *J* = 7.0 Hz, 1H, H₂), 5.06 - 5.16 (m, 2H, H₁), 3.88 (dd, *J* = 7.6 Hz, *J* = 7.4 Hz, 2H, H₄), 2.50 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H, H₃), 2.44 (s, 3H, H₇), 1.34 (s, 9H, H₈)

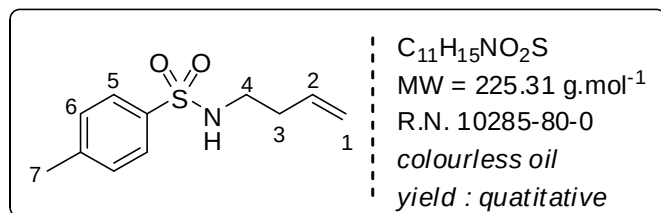
Spectroscopic data are in agreement with the literature.⁸⁸

II.3.2. Removing the Boc group⁷⁹



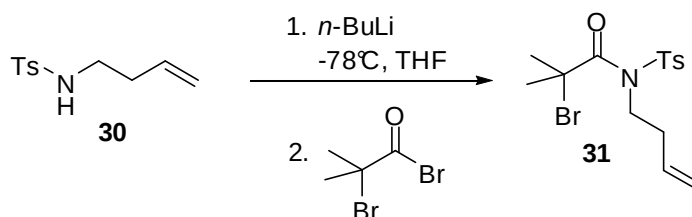
In a flask containing a solution of **29** (0.500 g, 1.54 mmol, 1 equiv.) in methanol (15 mL) was added K₂CO₃ (1.06 g, 7.7 mmol, 5 equiv.). After refluxing for 3 h, water (4 mL) was introduced and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated.

***N*-(but-3-enyl)-4-toluenesulfonamide (30)**



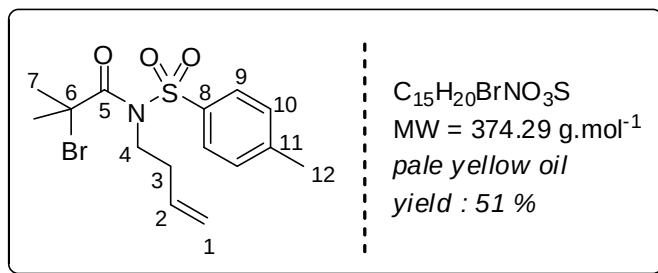
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.74 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H₅), 7.31 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H₆), 5.62 (ddt, J = 17.0 Hz, J = 10.3 Hz, J = 6.8 Hz, 1H, H₂), 5.00 - 5.08 (m, 2H, H₁), 3.01 (q, J = 6.5 Hz, 2H, H₄), 2.43 (s, 3H, H₇), 2.20 (q, J = 6.7 Hz, 2H, H₃)

II.3.3. Synthesis of the bromotosylamide (31)²²



A solution of *n*-BuLi (0.6 mL, 2.5 mol.L⁻¹ in hexane, 1.5 mmol, 1 equiv.) was added dropwise over 5 min to a stirred solution of **30** (0.338 g, 1.5 mmol, 1 equiv.) in dry THF (18 mL) at -78°C under argon and the mixture was stirred for 30 min at -78°C. The acyl bromide was added and the mixture was stirred for 2 h at -78°C. The reaction was quenched with ammonium chloride (3 mL) and allowed to warm up to room temperature. This mixture was extracted with diethyl ether (3 x 20 mL) and washed with saturated NaHCO₃ (2 x 20 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated. The crude compound was then purified on silica gel column (hexane/AcOEt : 4/1).

2-bromo-N-(but-3-enyl)-2-methyl-N-tosylpropanamide (26)



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H₉), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H₁₀), 5.80 (ddt, J = 17.4 Hz, J = 10.5 Hz, J = 6.9 Hz, 1H, H₂), 5.11 - 5.21 (m, 2H, H₁), 4.21 - 4.27 (m, 2H, H₄), 2.64 - 2.71 (m, 2H, H₃), 2.43 (s, 3H, H₁₂), 1.89 (s, 6H, H₇)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 170.5 (C₅), 144.8 (C₈), 136.3 (C₁₁), 133.4 (C₂), 129.6 (C₉), 128.7 (C₁₀), 118.0 (C₁), 56.7 (C₆), 47.9 (C₄), 35.1 (C₃), 32.1 (C₇), 32.0 (C₇), 21.8 (C₁₂)

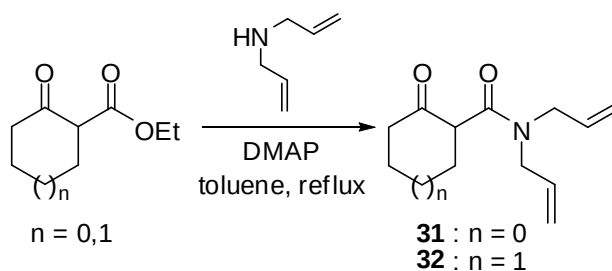
MS (+APCI) : [M+H]⁺ = 374.0 (100 %) and 376.0 (97 %), [M-Br]⁺ = 294.2 (49 %)

IR (film, cm⁻¹) : 2924, 2854, 1682, 1458, 1354, 1169, 1076, 918, 814, 714

HRMS (+CI) : theoretical mass (374.04255), measured mass (374.04079)

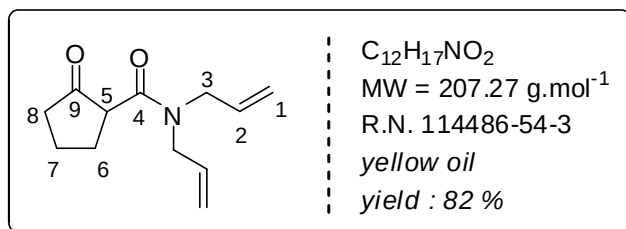
II.4. Synthesis of bromo β -ketoamide 34

II.4.1. Synthesis of ketoamides 31 and 32



To a catalytic amount of 4-(dimethylamino)pyridine (0.367 g, 3 mmol, 10 mol%) in toluene (330 mL) were added the β -ketoester (3.57 mL, 30 mmol, 1 equiv.) and the diallylamine (7.54 mL, 60 mmol, 2 equiv.). The reaction mixture was refluxed for 15 h. The toluene was then evaporated under reduced pressure and the crude product was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/AcOEt : 7/3)

***N,N*-diallyl-2-oxocyclopentanecarboxamide (31)**



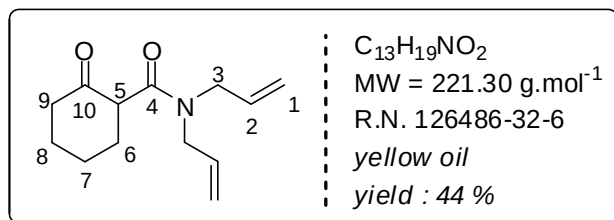
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.69 - 5.87 (m, 2H, H₂), 5.12 - 5.22 (m, 4H, H₁), 4.29 - 4.36 (m, 2H, H₃), 3.77 - 3.85 (m, 1H, H₃), 3.64 - 3.71 (m, 1H, H₃), 3.38 (dd, J = 9.3 Hz, J = 8.1 Hz, 1H, H₅), 2.45 - 2.55 (m, 1H, H₆), 2.28 - 2.33 (m, 2H, H₆ and H₈), 2.11 - 2.24 (m, 2H, H₈ and H₇), 1.78 - 1.91 (m, 1H, H₇)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 214.9 (C₉), 169.1 (C₄), 133.4 (C₂), 132.8 (C₂), 117.1 (C₁), 116.5 (C₁), 52.2 (C₅), 49.4 (C₃), 48.4 (C₃), 38.8 (C₈), 27.7 (C₇), 21.2 (C₆)

MS (+APCI) : [M+H]⁺ = 208.1 (100 %) and 209.1 (13 %)

IR (film, cm⁻¹) : 2966, 2920, 2883, 1737, 1631, 1467, 1438, 1413, 1251, 1215, 1110, 995, 919, 833, 723

***N,N*-diallyl-2-oxocyclohexanecarboxamide (32)**



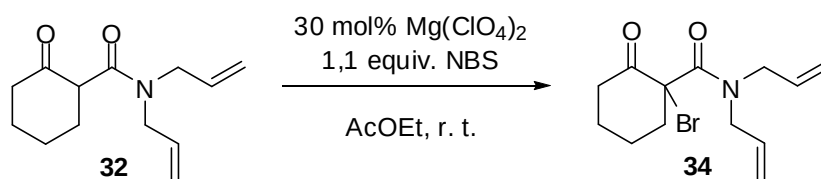
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.71 - 5.84 (m, 2H, H₂), 5.10 - 5.28 (m, 4H, H₁), 4.26 - 4.33 (m, 1H, H₃), 3.68 - 3.88 (m, 3H, H₃), 3.50 (dd, J = 10.2 Hz, J = 4.8 Hz, 1H, H₅), 2.56 (dt, J = 14.1 Hz, J = 4.8 Hz, 1H, H₆), 2.17 - 2.36 (m, 2H, H₆ and H₉), 1.97 - 2.17 (m, 3H, H₈ and H₉), 1.74 - 1.89 (m, 1H, H₇), 1.59 - 1.72 (m, 1H, H₇)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 207.7 (C₁₀), 169.8 (C₄), 133.5 (C₂), 132.9 (C₂), 117.1 (C₁), 116.6 (C₁), 54.6 (C₅), 49.4 (C₃), 48.2 (C₃), 42.1 (C₉), 30.5 (C₈), 27.1 (C₇), 23.7 (C₆)

MS (+APCI) : [M+H]⁺ = 222.1 (100 %) and 223.1 (14 %)

IR (film, cm⁻¹) : 2941, 2864, 1709, 1634, 1441, 1414, 1346, 1292, 1236, 1182, 1128, 995, 923

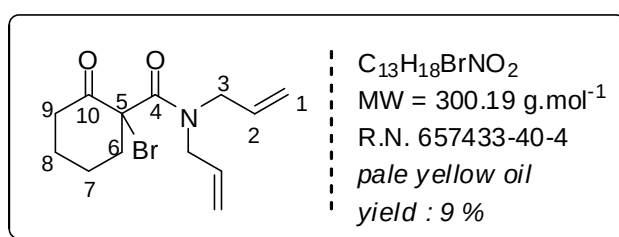
II.4.2. Bromation of ketoamide 32



To a stirred solution of ketoamide **32** (2.90 g, 13.1 mmol, 1 equiv.) in AcOEt (260 mL) was added Mg(ClO₄)₂ (0.878 g, 3.93 mmol, 30 mol%) at room temperature. Solid NBS (2.59 g, 14.41 mmol, 1.1 equiv.) was added to the mixture 5 min later. The reaction mixture was stirred at room temperature

overnight. The mixture was then diluted with Et₂O, washed with water and dried over MgSO₄. After concentration, a highly viscous brown oil was obtained (soluble only in chlorinated solvents), the crude product was purified by flash chromatography (CH₂Cl₂/MeOH : 99/1).

***N,N*-diallyl-1-bromo-2-oxocyclohexanecarboxamide (34)**



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.59 - 5.83 (m, 2H, H₂), 5.11 - 5.30 (m, 4H, H₁), 4.13 - 4.20 (m, 1H, H₃), 3.99 - 4.07 (m, 1H, H₃), 3.73 - 3.81 (m, 2H, H₃), 3.05 - 3.10 (m, 1H, H₆), 2.81 - 2.86 (m, 1H, H₉), 2.41 - 2.51 (m, 1H, H₉), 2.16 - 2.25 (m, 1H, H₆), 1.93 - 2.05 (m, 2H, H₇ and H₈), 1.79 - 1.88 (m, 2H, H₇ and H₈)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 203.0 (C₁₀), 165.5 (C₄), 132.4 (C₂), 131.8 (C₂), 118.6 (C₁), 117.7 (C₁), 68.8 (C₅), 50.7 (C₃), 48.5 (C₃), 44.6 (C₆), 40.8 (C₉), 29.0 (C₈), 24.3 (C₇)

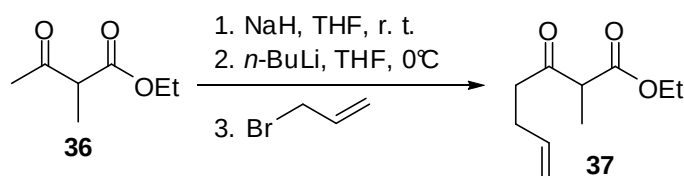
MS (+APCI) : [M+H]⁺ = 300.0 (22 %) and 302.0 (21 %), [M-Br]⁺ = 220.1 (100 %)

IR (film, cm⁻¹) : 2928, 2868, 1726, 1713, 1651, 1435, 1410, 1238, 928

GC : T = 100°C to 280°C (12 min) ; 10°C/min ; P = 90 kPa ; t_R = 15.7 min

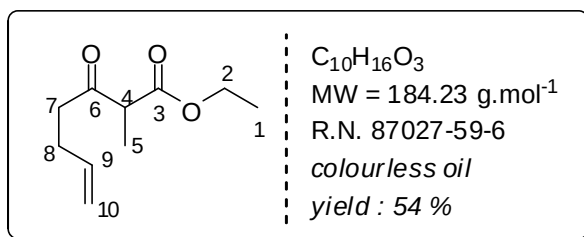
II.5. Synthesis of bromo β -ketoester **38**^{26, 60}

II.5.1. Alkylation of ketoester **36**



Ketoester **36** (2.8 mL, 18.5 mmol, 1 equiv.) is added dropwise to a suspension of NaH (1.6 g, 24.05 mmol, 1.3 equiv.) in THF (100 mL), and the reaction mixture is allowed to stir for 30 min at room temperature. The mixture is then cooled to 0°C, and *n*-BuLi (9.6 mL, 2.5 mol.L⁻¹ in hexane, 24.05 mmol, 1.3 equiv.) is added dropwise. The reaction mixture is stirred for 30 min, then allyl bromide (1.65 mL, 18.5 mmol, 1 equiv.) is added. The mixture is stirred overnight at room temperature. The crude product is purified on a silica gel column (petroleum ether/AcOEt : 8/2).

Ethyl-2-methyl-3-oxohept-6-enoate (**37**)



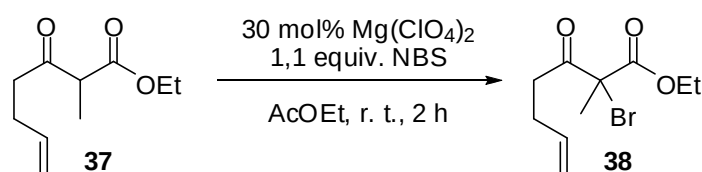
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.79 (ddt, $J = 17.1$ Hz, $J = 10.2$ Hz, $J = 6.6$ Hz, 1H, H₉), 4.96 - 5.07 (m, 2H, H₁₀), 4.19 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, H₂), 3.51 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H, H₄), 2.54 - 2.75 (m, 2H, H₇), 2.36 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, H₈), 2.32 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, H₈), 1.33 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, H₅), 1.27 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, H₁)

^{13}C NMR : spectroscopic data were in agreement with the literature²⁶

MS (+APCI) : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 185.0$ (100 %) and 186.0 (11 %)

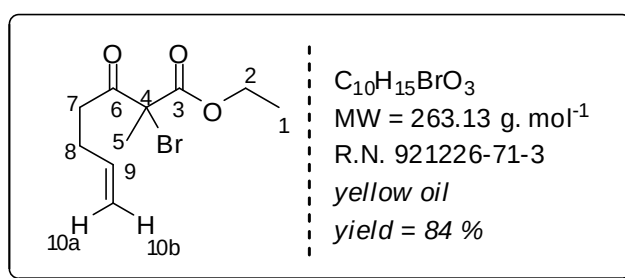
IR (film, cm^{-1}) : 2957, 2924, 2853, 1736, 1715, 1641, 1456, 1377, 916

II.5.2. Bromination of ketoester **37**



To a stirred solution of ketoester **37** (0.184 g, 1 mmol, 1 equiv.) in AcOEt (20 mL) was added $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$ (0.067 g, 0.3 mmol, 30 mol%) at room temperature. Solid NBS (0.200 g, 1.1 mmol, 1.1 equiv.) was added to the mixture 5 min later. The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h. The mixture was diluted with Et_2O , washed with water and dried over MgSO_4 . After concentration, the product was purified by flash chromatography (petroleum ether/AcOEt : 9/1).

Ethyl-2-bromo-2-methyl-3-oxohept-6-enoate (**38**)



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.81 (ddt, $J = 16.8$ Hz, $J = 10.2$ Hz, $J = 6.6$ Hz, 1H, H_9), 5.07 (dq, $J = 17.1$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H, H_{10a}), 5.00 (dq, $J =$

10.2 Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H, H_{10b}), 4.27 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, H₂), 2.96 (dt, $J = 17.7$ Hz, $J = 7.5$ Hz, 1H, H₈), 2.79 (dt, $J = 17.7$ Hz, $J = 7.5$ Hz, 1H, H₈), 2.34 - 2.43 (m, 2H, H₇), 1.99 (s, 3H, H₅), 1.30 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, H₁)

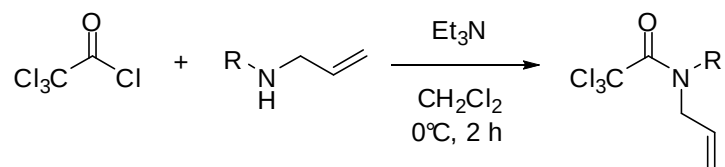
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 200.2 (C₆), 168.4 (C₃), 136.7 (C₉), 115.8 (C₁₀), 63.3 (C₂), 62.9 (C₄), 37.5 (C₇), 28.6 (C₈), 25.5 (C₅), 14.0 (C₁)

MS (+APCI) : [M+H]⁺ = 263.1 (100 %) and 265.1 (97 %)

IR (film, cm⁻¹) : 3080, 2982, 2934, 1722, 1641, 1445, 1375, 1242, 1113, 914

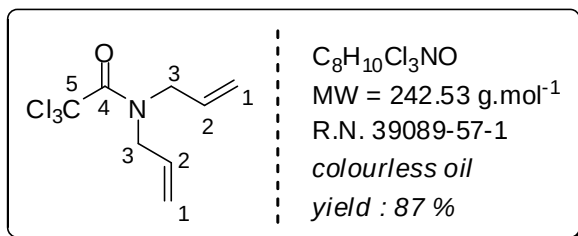
GC : T = 100°C (2 min) to 250°C (2 min) ; 7°C/min ; P = 90kPa ; t_R = 12.8 min

II.6. Synthesis of trichloroacetamide (62)



Trichloroacetyl chloride (1.2 mL, 11 mmol, 1.1 equiv.) was dissolved in dichloromethane (30 mL) and cooled down to 0°C. Allylamine (1.3 mL, 10 mol, 1 equiv.) was slowly added, then a solution of triethylamine (2.8 mL, 2 mmol, 2 equiv.) in dichloromethane (7 mL) was added dropwise to the reaction mixture. After 2 hours at 0°C, a 2 M HCl solution (15 mL) was poured into the reaction flask. The organic phase was washed with a saturated solution of NaHCO₃ and water until the pH 7 is reached. The organic layer was dried over MgSO₄, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product didn't need any purification.

***N,N*-diallyl-2,2,2-trichloroacetamide (62)**



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.71 - 5.95 (m, 2H, H₁), 5.18 - 5.30 (m, 4H, H₂), 4.33 (br s, 2H, H₃), 4.02 (br s, 2H, H₃)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 160.3 (C₄), 132.0 and 131.0 (C₂), 119.4 and 118.1 (C₁), 77.2 (C₅), 51.6 and 49.7 (C₃)

MS (+APCI) : [M+H]⁺ = 242.0 (100 %), 244.0 (95 %), 246.0 (31 %)

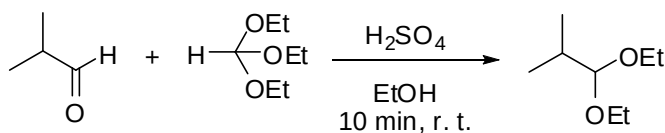
IR (film, cm⁻¹) : 3084, 2928, 1674, 1645, 1435, 1408, 1231, 1182, 991, 926, 843, 808, 710, 667

GC : T = 100°C (1 min) to 280°C (7 min) ; 7°C/min ; P = 90kPa ; t_R = 13.1 min

II.7. Synthesis of bromoacetals

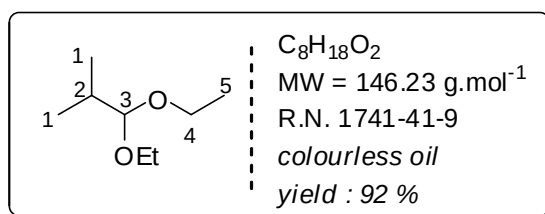
II.7.1. Synthesis of bromoacetal 50

II.7.1.1. Synthesis of isobutyraldehyde diethyl acetal⁶²



Triethyl orthoformate (4 mL, 24 mmol, 1.2 equiv.) is added to a solution of isobutyraldehyde (1.8 mL, 20 mmol, 1 equiv.) in ethanol (1 mL). Then one or two drops of H₂SO₄ 98% are added. The reaction is exothermic. The mixture is stirred for 10 minutes. The crude product is then purified by distillation (b. p. = 133-134°C at 1 atm).

1,1-diethoxy-2-methyl-propane

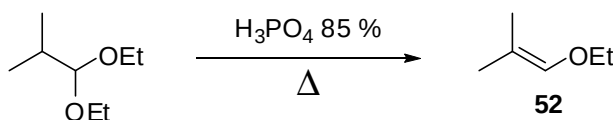


¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.08 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, H₃), 3.63 - 3.69 (m, 2H, H₄), 3.47 - 3.52 (m, 2H, H₄), 1.86 (oct, *J* = 6.8 Hz, 1H, H₂), 1.20 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H, H₅), 0.91 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H, H₁)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 107.7 (C₃), 61.8 (C₄), 31.3 (C₂), 17.7 (C₅), 15.3 (C₁)

Spectroscopic data are in agreement with the literature.^{63, c}

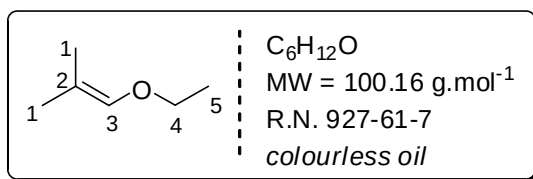
II.7.1.2.Synthesis of enol ether 52⁶³



^c Spectral DataBase for Organic Compounds

A mixture of isobutyraldehyde diethyl acetal and phosphoric acid 85 % (4-5 drops) is slowly warmed up to 90-100°C. The enol ether is distilled during the reaction (b. p. = 92-94°C at 1 atm).

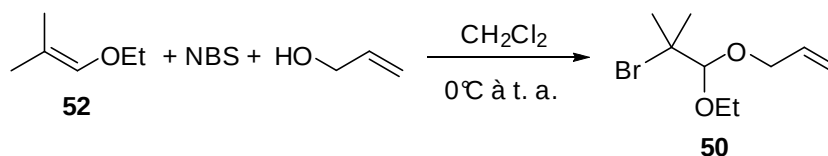
1-ethoxy-2-methylprop-1-ene (52)



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.78 -5.80 (m, 1H, H₃), 3.71 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H, H₄), 1.60 (s, 3H, H₁), 1.54 (s, 3H, H₁), 1.32 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, H₅)

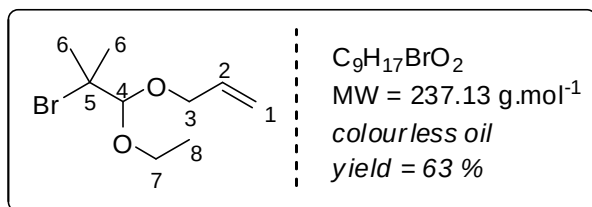
Spectroscopic data are in agreement with the literature.⁶³

II.7.1.3.Synthesis of bromoacetal 50⁶⁴



A suspension of NBS (0.812 g, 4.56 mmol, 1 equiv.) in dichloromethane (0.5 mL) and allyl alcohol (0.47 mL, 6.84 mmol, 1.5 equiv.) was cooled to 0°C. Then, enol ether **52** was added dropwise. The reaction mixture was stirred for 12 h at 0°C, then diluted with diethylether (10 mL), and poured on ice-water (20 mL). The aqueous layer was extracted with ether (3 x 10 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, and the solvent was evaporated. Purification by silica gel chromatography (petroleum ether/AcOEt : 99/1) of the residual oil afforded the bromoacetal **50**.

3-(2-bromo-1-ethoxy-2-methylpropoxy)prop-1-ene (50)



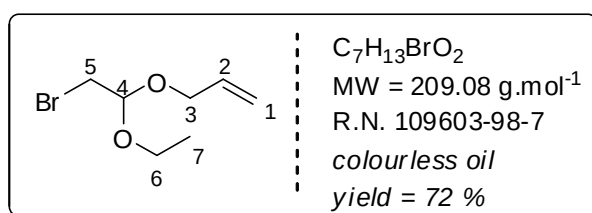
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.88 - 6.01 (m, 1H, H₂), 5.32 (dq, *J* = 17.1 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H, H_{1 trans}), 5.20 (dq, *J* = 10.5 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H, H_{1 cis}), 4.45 (s, 1H, H₄), 4.29 (ddt, *J* = 12.6 Hz, *J* = 5.4 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H, H₃), 4.16 (ddt, *J* = 12.6 Hz, *J* = 5.7 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H, H₃), 3.84 (dd, *J* = 9.0 Hz, *J* = 7.2 Hz, 1H, H₇), 3.69 (dd, *J* = 9.0 Hz, *J* = 7.2 Hz, 1H, H₇), 1.74 (s, 6H, H₆), 1.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H₈)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 134.2 (C₂), 117.1 (C₁), 107.7 (C₃), 71.0 (C₃), 66.8 (C₇), 66.4 (C₅), 28.7 and 28.6 (C₆), 15.3 (C₈)

MS (+CI) : 193.2 (55 %), 191.2 (57 %), 181.1 (97 %), 179.2 (100 %), 157.2 (81 %)

II.7.2. Synthesis of bromoacetal 53

For the procedure, see the synthesis of bromoacetal 50.

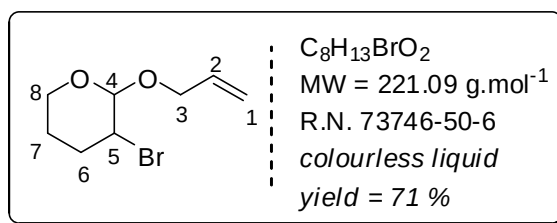


¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.85 - 5.98 (m, 1H, H₂), 5.31 (dq, *J* = 17.2 Hz, *J* = 1.6 Hz, 1H, H_{1 trans}), 5.19 (dq, *J* = 10.4 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H, H_{1 cis}), 4.71 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H, H₄), 4.11 (dddt, *J* = 14.5 Hz, *J* = 12.7 Hz, *J* = 5.4 Hz,

$J = 1.4$ Hz, 2H, H₃), 3.53 - 4.03 (m, 2H, H₆), 3.37 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H, H₅), 1.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H₇)
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 134.0 (C₂), 117.4 (C₁), 100.9 (C₄), 67.5 (C₃), 62.4 (C₆), 31.6 (C₅), 15.1 (C₇)

II.7.3. Synthesis of bromoacetal 56

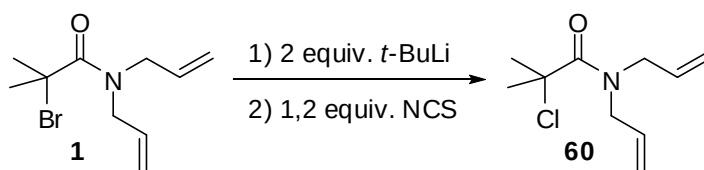
For the procedure, see the synthesis of bromoacetal 50.



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.86 - 5.99 (m, 1H, H₂), 5.32 (dq, $J = 17.2$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 1H, H₁), 5.21 (dq, $J = 10.4$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H, H₁), 4.65 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H, H₄), 4.26 (ddt, $J = 12.9$ Hz, $J = 5.2$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H, H₃), 3.86 - 4.10 (m, 3H, H₃, H₅, H₈), 3.54 - 3.62 (m, 1H, H₈), 2.34 - 2.45 (m, 1H, H₆), 1.87 - 2.00 (m, 2H, H₆, H₇), 1.47 - 1.60 (m, 1H, H₇)
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 133.9 (C₂), 117.5 (C₁), 100.1 (C₄), 68.7 (C₃), 62.5 (C₈), 49.3 (C₅), 30.1 (C₆), 23.3 (C₇)

III. Synthesis of chloroamides

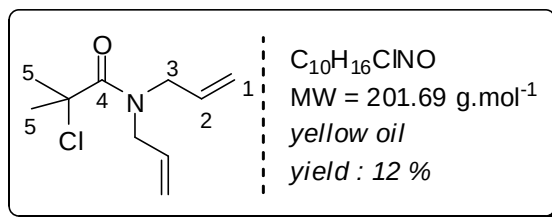
III.1.1. Synthesis of tertiary chloroamide 60



A solution of *t*-BuLi (12.8 mL, 21.7 mmol, 1.7 mol.L⁻¹ in hexane, 2.17 equiv.) is added dropwise to a solution of 1 (2.46 g, 10 mmol, 1 equiv.) in dry THF (10 mL) at -78°C. The reaction mixture is stirred for 30 min at -78°C. NCS (1.635 g, 12 mmol, 1.2 equiv.) is then added for 2 h.

The mixture is quenched with water (10 mL), the aqueous phase is extracted with Et₂O (15 mL) and with CH₂Cl₂ (15 mL). The organic phase is dried over MgSO₄ and concentrated. The crude product is purified by chromatography column (petroleum ether/AcOEt : 9/1).

N,N-diallyl-2-chloro-2-methylpropanamide (60)

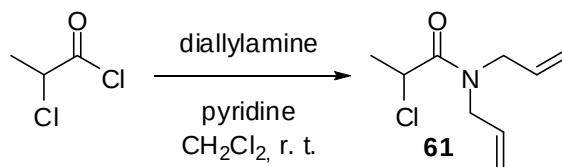


¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.79 (br s, 2H, H₂), 5.20 (br s, 4H, H₁), 4.33 (broad s, 2H, H₃), 3.94 (broad s, 2H, H₃), 1.81 (s, 6H, H₅)

MS (+APCI) : [M+H]⁺ = 202.1 (60 %), 204.1 (22 %)

GC : T = 100°C (2 min) to 250°C (2 min) ; 7°C/min ; P = 90kPa ; t_R = 10.4 min

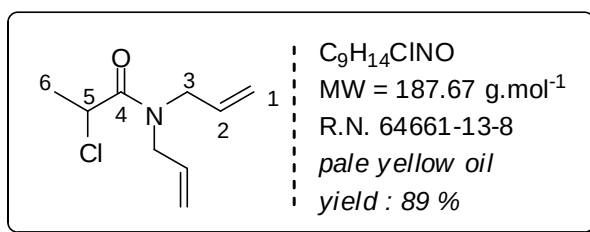
III.1.2. Synthesis of secondary chloroamide 61



Procedure : similar to synthesis of bromoamide **1** (page 300)

Purification by chromatography column (petroleum ether/AcOEt : 95/5)

N,N-diallyl-2-chloropropanamide (**61**)



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.69 - 5.88 (m, 2H, H₂), 5.11 - 5.23 (m, 4H, H₁), 4.49 (q, J = 6.5 Hz, 1H, H₅), 4.14 - 4.32 (m, 2H, H₃), 3.82 (ddt, J = 17.8 Hz, J = 4.5 Hz, J = 1.7 Hz, 1H, H₃), 3.69 (dd, J = 15 Hz, J = 6.2 Hz, 1H, H₃), 1.64 (d, J = 6.5 Hz, 3H, H₆)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 169.2 (C₄), 133.1 and 132.4 (C₂), 117.5 and 116.8 (C₁), 49.5 and 49.2 (C₃), 48.5 (C₅), 21.0 (C₆)

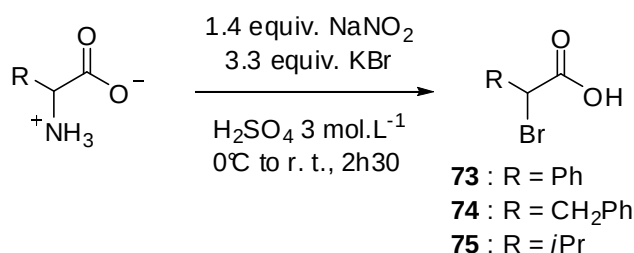
MS (+APCI) : $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 188.2 (100 %), 190.1 (33 %)

IR (film, cm⁻¹) : 3082, 2982, 2932, 1659, 1416, 1373, 1246, 1192, 1065, 991, 922, 786, 690

GC : T = 100°C (1 min) to 250°C (1 min) ; 7°C/min ; P = 90kPa ; t_R = 10.4 min

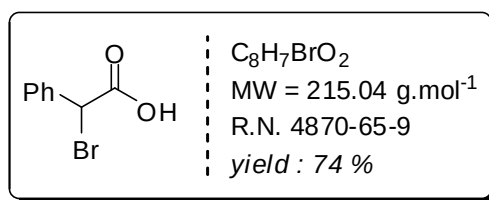
IV. Synthesis of bromoamides 76-78

IV.1. Synthesis of bromoacids 73-75⁸⁰

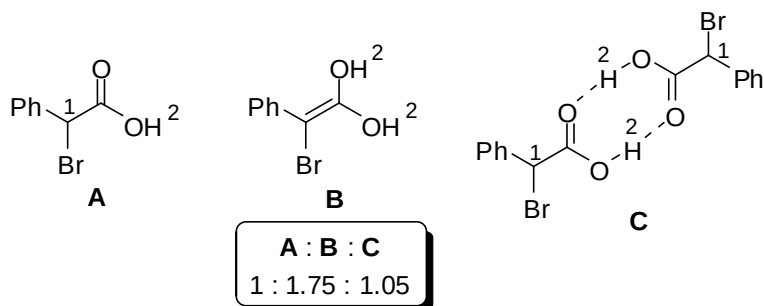


Sodium nitrite (0.97 g, 14 mmol, 1.4 equiv.) in 2 mL of water was added over 15 min to a stirred solution of aminoacid (10 mmol, 1 equiv.) and potassium bromide (3.903 g, 32.8 mmol, 3.28 equiv.) in sulfuric acid 3 mol.L⁻¹ (16 mL) at 0°C. Stirring was continued for 1 h at 0°C and for 1.5 h at room temperature. Then the mixture was extracted with diethylether (4 x 15 mL), the combined organic layers were washed with water (2 x 15 mL), dried over MgSO₄, and evaporated.

2-bromo-2-phenylacetic acid (73)⁸⁹

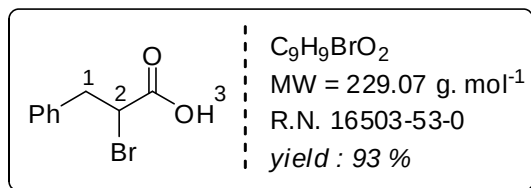


Three different species in equilibrium are observed by ¹H NMR :



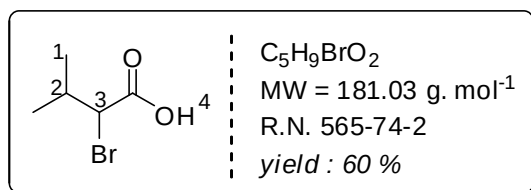
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.00 (br s, 3.8H, $\text{H}_{2\text{A}}$, $\text{H}_{2\text{B}}$, $\text{H}_{2\text{C}}$), 7.35 - 7.57 (m, 16.3H, H_{ar}), 5.36 (s, 1.75H, $\text{H}_{1\text{C}}$), 5.27 (s, 1H, $\text{H}_{1\text{A}}$)

2-bromo-3-phenylpropanoic acid (74)⁸⁰



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.70 (br s, 1H, H_3), 7.24 - 7.38 (m, 5 H, H_{ar}), 4.45 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H_2), 3.49 (dd, $J = 14.3$ Hz, $J = 8.3$ Hz, 1H, H_1), 3.28 (dd, $J = 14.3$ Hz, $J = 7.4$ Hz, 1H, H_1)

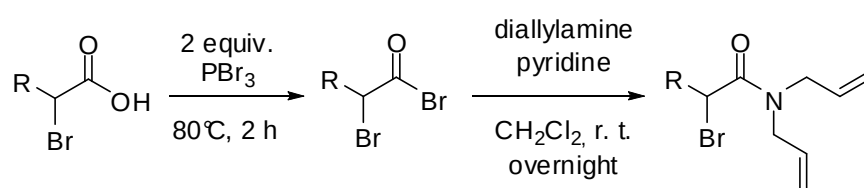
2-bromo-3-methylbutanoic acid (75)^d



^d Integrated Spectral Database System of Organic Compounds

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.08 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H₃), 2.19 - 2.31 (m, 1H, H₂), 1.12 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H₁), 1.08 (d, J = 6.7 Hz, 3H, H₁)

IV.2. Synthesis of bromoamides 76-78⁸¹



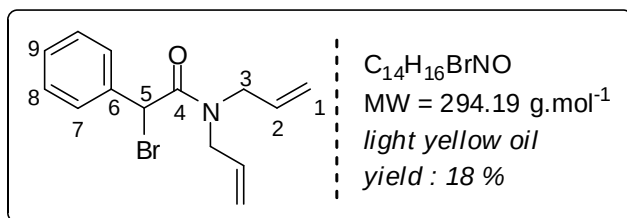
To the stirred α -bromoacid was added PBr_3 (2 equiv.) and the reaction mixture was heated to 80°C for 2 h. The solution was then cooled down to room temperature. The acyl bromide was directly used in the following step, without any purification.

Pyridine (2 equiv.) was added to a solution of diallylamine (2 equiv.) in dichloromethane (15 mL for 10 mmol of diallylamine) at room temperature. Then, the acid bromide was added dropwise (1 equiv.) to the reaction mixture and the reaction mixture was allowed to stir overnight.

The reaction mixture was washed with water (100 mL), with a 1N HCl aqueous solution and with a Na_2CO_3 saturated solution. The combined organic layers were dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure.

The residue was purified by flash chromatography (petroleum ether/ethyl acetate : 95/5)

***N,N*-diallyl-2-bromo-2-phenylacetamide (76)**



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.56 - 7.53 (m, 2H, H₈), 7.31 - 7.39 (m, 3H, H₇ and H₉), 5.71 - 5.86 (m, 2H, H₂), 5.59 (s, 1H, H₅), 5.12 - 5.29 (m, 4H, H₁), 3.84 - 4.13 (m, 4H, H₃)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 167.7 (C₄), 136.5 (C₆), 132.8 and 132.4 (C₂), 129.1 and 128.8 (C₇, C₈ and C₉), 117.8 and 117.1 (C₁), 49.7 and 49.3 (C₃), 46.1 (C₅)

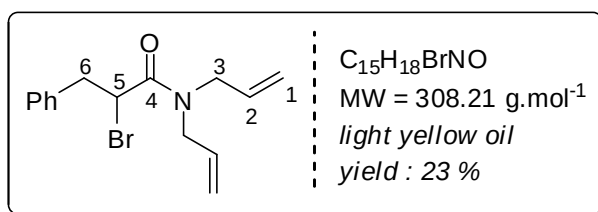
MS (+APCI) : [M+H]⁺ = 294.0 (100 %), 295.9 (97 %)

IR (film, cm⁻¹) : 3082, 2981, 2924, 2851, 1659, 1458, 1431, 1412, 1284, 1219, 1188, 991, 926, 698

GC : T = 100°C (2 min) to 280°C (10 min) ; 7°C/min ; P = 90kPa ; t_R = 22.7 min

HRMS (+CI) : theoretical mass (294.04935), measured mass (294.04856)

***N,N*-diallyl-2-bromo-3-phenylpropanamide (77)**



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.22 - 7.30 (m, 5H, H_{ar}), 5.59 - 5.80 (m, 2H, H₂), 5.01 - 5.17 (m, 3H, H₁), 4.77, (d, *J* = 17.2 Hz, 1H, H₁), 4.49 (dd, *J* = 8.7

Hz, $J = 6.1$ Hz, 1H, H₅), 4.22 - 4.29 (m, 1H, H₃), 3.99 - 4.07 (m, 1H, H₃), 3.57 - 3.73 (m, 3H, H₃ and H₆), 3.25 (dd, $J = 13.7$ Hz, $J = 6.1$ Hz, 1H, H₆)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 168.5 (C₄), 137.3 (C_{quat ar}), 132.3 and 132.1 (C₂), 129.5, 128.4 and 127.0 (C_{ar}), 117.2 and 116.2 (C₁), 49.1 and 48.6 (C₃), 43.2 (C₅), 41.0 (C₆)

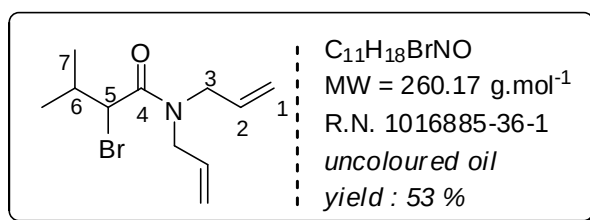
MS (+APCI) : [M+H]⁺ = 308.2 (100 %), 310.0 (97 %)

IR (film, cm⁻¹) : 3082, 3028, 2927, 1659, 1492, 1438, 1416, 1230, 1188, 1157, 991, 925, 748, 702

GC : T = 100°C (2 min) to 280°C (10 min) ; 7°C/min ; P = 90kPa ; t_R = 23.1 min

HRMS (+CI) : theoretical mass (308.06500), measured mass (308.06554)

***N,N*-diallyl-2-bromo-3-methylbutanamide (78)**



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.70 - 5.87 (m, 2H, H₂), 5.11 - 5.23 (m, 4H, H₁), 4.25 - 4.32 (m, 1H, H₃), 4.05 - 4.13 (m, 1H, H₃), 3.97 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H, H₅), 3.75 - 3.84 (m, 1H, H₃), 3.66 (dd, $J = 15.3$ Hz, $J = 6.2$ Hz, 1H, H₃), 2.32 - 2.44 (m, 1H, H₆), 1.12 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H₇), 0.94 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H₇)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 169.2 (C₄), 133.0 and 132.4 (C₂), 117.4 and 116.7 (C₁), 52.0 (C₅), 49.5 and 48.6 (C₃), 32.0 (C₆), 21.1 and 20.2 (C₇)

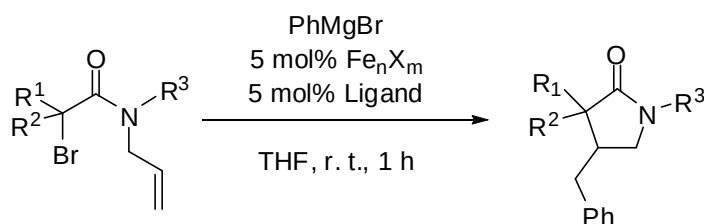
MS (+APCI) : [M+H]⁺ = 260.3 (100 %), 262.0 (97 %)

IR (film, cm⁻¹) : 3082, 2962, 2931, 2873, 1655, 1470, 1443, 1416, 1288, 1227, 1188, 1161, 1134, 991, 957, 922

GC : T = 100°C to 250°C (10 min) ; 7°C/min ; P = 90kPa ; t_R = 13.5 min

V. Cyclization tests

V.1. General procedure A (Grignard reagent)

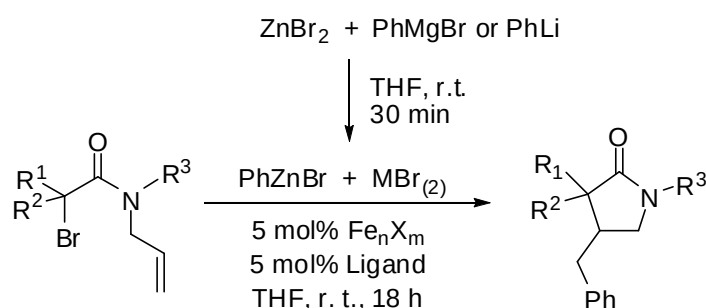


A Schlenk flask under argon was charged with the substrate (1 mmol, 1 equiv.), the iron salt (0.05 mmol, 5 mol%) and THF (4.8 mL). Then, the Grignard reagent was added slowly at room temperature. The solution turned immediately dark brown, and the reaction was found to be exothermic. The reaction mixture was allowed to stir for 1 h.

The mixture was quenched with HCl 1N aqueous solution (5 mL) and diluted with diethylether (25 mL), then washed with water (30 mL) and brine (30 mL). The aqueous layers were extracted twice with diethylether. The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure.

V.2. General procedure B (organozinc reagents)

V.2.1. Catalytic test with organozinc PhZnBr

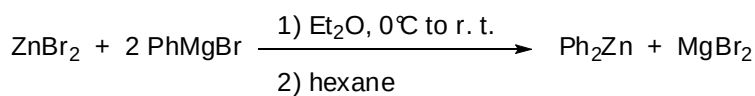


Zinc bromide (0.270 g, 1.2 mmol, 1.2 eq.) was charged in a Schlenk flask and dried under *vacuo* with a heat gun. Then, THF (1 mL) was added, and PhMgBr (solution of 0.78 mol.L⁻¹ in THF, 1.5 mL, 1.2 mmol, 1.2 eq.) is slowly added at room temperature.

A Schlenk flask under argon was charged with the substrate (1 mmol, 1 equiv.), the iron salt (0.05 mmol, 5 mol%) and THF (3.5 mL). Then, the organozinc reagent was added slowly at room temperature. The reaction mixture was allowed to stir for 18 h.

The mixture was quenched with HCl 1N aqueous solution (5 mL) and diluted with diethylether (25 mL), then washed with water (30 mL) and brine (30 mL). The aqueous layers were extracted twice with diethylether. The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure.

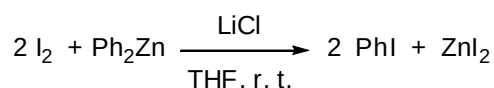
V.2.2. Synthesis of diphenylzinc



A Schlenk flask under argon was charged with dry zinc bromide (2.25 g, 10 mmol, 1 eq.) and diethylether (15 mL). The solution was cooled to 0°C, then PhMgBr (solution of 1.77 mol.L⁻¹ in diethylether, 11.5 mL, 20 mmol, 2 eq.) was added at 0°C. Then, the reaction mixture was allowed to stir at room temperature for 30 min.

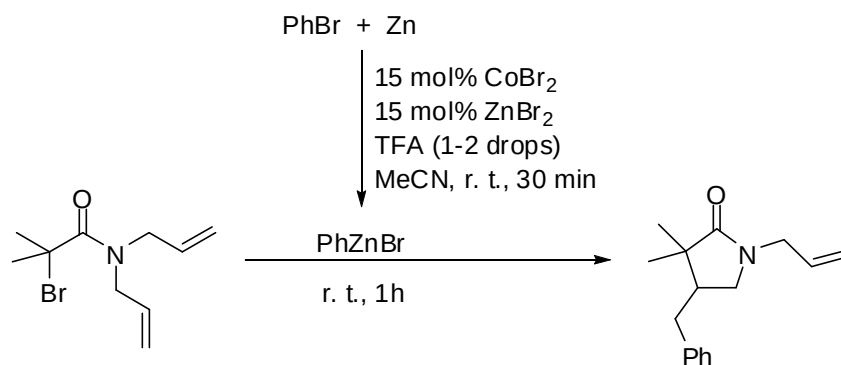
The solvent was removed under *vacuo*, then dry hexane (40 mL) was added and the mixture was refluxed for 1h. The solution was filtered and concentrated under reduced pressure.

A white solid is obtained, which is then solubilised in THF (6 mL). The solution obtained is then titrated by iodine.



A Schlenk flask under argon was charged with iodine (0.127 g, 0.5 mmol, 2 eq.), lithium chloride (0.085 g) and THF (4 mL). Then, diphenylzinc in THF was added dropwise at room temperature. When the solution became colourless, the equilibrium is achieved.

V.3. Cobalt-catalyzed organozinc formation and cyclization cross-coupling reaction



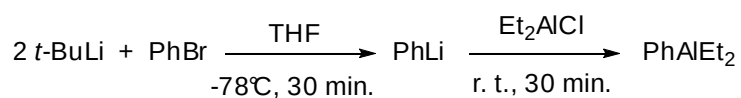
A Schlenk flask under argon was charged with dry zinc bromide (0.034 g, 0.15 mmol, 15 mol%), cobalt bromide (0.033 g, 0.15 mmol, 15 mol%), acetonitrile (3 mL), bromobenzene (0.16 mL, 1.5 mmol, 1.5 eq.) and trifluoroacetic acid (1-2 drops). The reaction mixture was stirred for 30 min at room temperature.

Then bromoamide (0.246 g, 1 mmol, 1 eq.) is added, and the mixture was stirred for 1 h at room temperature.

The mixture was quenched with HCl 1N aqueous solution (5 mL) and diluted with diethylether (25 mL), then washed with water (30 mL) and brine (30 mL). The aqueous layers were extracted twice with diethylether. The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure.

V.4. General procedure C (alanes)

V.4.1. Synthesis of alane

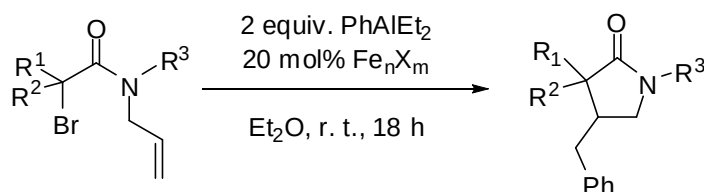


A solution of bromobenzene (2.13 mL, 20 mmol, 1 equiv.) in THF (30 mL) is cooled to -78°C. Then a solution of *tert*-butyllithium (27 mL, solution 1.6 mol.L⁻¹ in hexane, 43.3 mmol, 2.17 equiv.) is added dropwise. The reaction mixture is stirred for 30 min. at -78°C, and then is allowed to warm to room temperature. The reaction mixture is then slowly cannulated to the diethylaluminium chloride (20 mL, solution of 1 mol.L⁻¹ in hexane, 20 mmol, 1 equiv.) at room temperature.

The reaction is exothermic and the resulting mixture is a biphasic heterogeneous solution. The solvent was evaporated under reduced pressure

at room temperature. The resulting residue was diluted with diethylether until the total volume of the solution reached 20 mL (1 mol.L⁻¹ solution). The solution obtained contains solid salts in suspension, and the mixture has to be stirred with each volume taken.

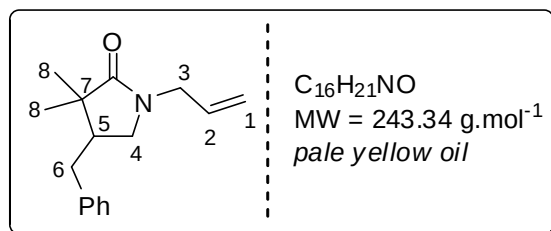
V.4.2. Catalytic tests with alane



A Schlenk flask under argon is charged with the substrate (1 mmol, 1 equiv.), the iron salt (0.2 mmol, 20 mol%) and Et₂O (4 mL). Then, the alane was added slowly at room temperature. An immediate change of colour followed the addition of alane. The solution turned usually white, and the reaction was found to be exothermic. The reaction mixture was allowed to stir overnight.

The mixture was then quenched very carefully with water (1-2 drops, then 5 mL). A HCl 1N aqueous solution (5 mL) was added, then diethylether (15 mL). The aqueous phase was separated then extracted with diethylether (2 x). The combined organic layers were washed with water and brine, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure.

1-allyl-4-benzyl-3,3-dimethylpyrrolidin-2-one (2)



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.15 - 7.32 (m, 5H, H_{ar}), 5.67 (ddt, J = 16.8 Hz, J = 10.8 Hz, J = 6.0 Hz, 1H, H₂), 5.09 - 5.19 (m, 2H, H₁), 3.76 - 3.88 (m, 2H, H₃), 2.93 - 3.08 (m, 2H, H₄), 2.85 (dd, J = 13.5 Hz, J = 4.5 Hz, 1H, H₆), 2.50 (dd, J = 13.5 Hz, J = 10.8 Hz, 1H, H₆), 2.20 - 2.31 (m, 1H, H₅), 1.18 (s, 3H, H₈), 1.08 (s, 3H, H₈)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 179.3 (C₉), 139.6 (C_{ar}), 132.5 (C₂), 128.6 (C_{quat. ar}), 126.3 (C_{ar}), 117.7 (C₁), 48.9 (C₄), 45.8 (C₅), 45.2 (C₃), 43.4 (C₇), 34.4 (C₆), 23.8 (C₈), 18.8 (C₈)

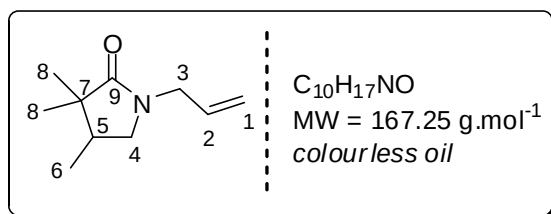
MS (+APCI): [M+H]⁺ = 244.1 (100 %), 245.1 (17 %)

IR (film, cm⁻¹): 2962, 2924, 1681, 1415, 1290, 1269, 1170, 925, 754, 727, 700

GC : T = 100°C (2 min) to 250°C (3 min) ; 7°C/min ; P = 90 kPa ; t_R = 22.6 min

HRMS (+CI) : theoretical mass (244.17014), measured mass (244.16930)

1-allyl-3,3,4-trimethylpyrrolidin-2-one (3)



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.64 - 5.77 (m, 1H, H₂), 5.13 - 5.19 (m, 2H, H₁), 3.87 (d, J = 6 Hz, 2H, H₃), 3.28 (dd, J = 9.6 Hz, J = 7.6 Hz, 1H, H₄), 2.84 (dd, J = 9.4 Hz, J = 9.1 Hz, 1H, H₄), 2.00 - 2.12 (m, 1H, H₅), 1.12 (s, 3H, H₈), 0.98 (d, J = 7.0 Hz, 3H, H₆), 0.94 (s, 3H, H₈)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 179.6 (C₉), 132.6 (C₂), 117.6 (C₁), 50.6 (C₄), 45.1 (C₃), 43.2 (C₇), 38.2 (C₅), 23.5 (C₈), 18.2 (C₈), 12.4 (C₆)

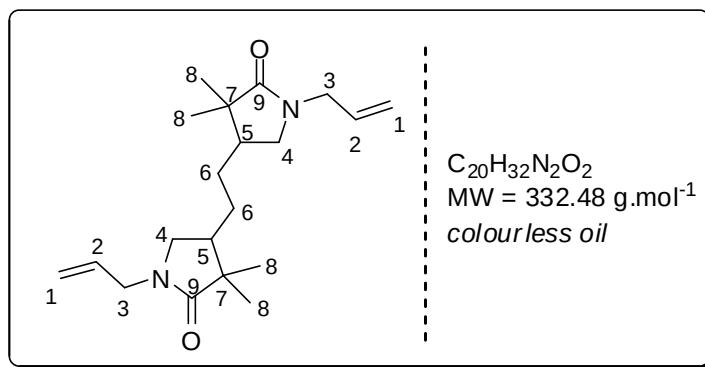
MS (+APCI): [M+H]⁺ = 168.3 (100 %), 169.3 (14 %)

IR (film, cm⁻¹): 2961, 2924, 1682, 1439, 1416, 1265, 1190, 926, 756

GC : T = 100°C (2 min) to 250°C (3 min) ; 7°C/min ; P = 90 kPa ; t_R = 10.3 min

HRMS (+CI) : theoretical mass (168.13884), measured mass (168.13869)

4,4'-(ethane-1,2-diyl)bis(1-allyl-3,3-dimethylpyrrolidin-2-one) (4)



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.64 - 5.78 (m, 2H, H₂), 5.14 - 5.21 (m, 4H, H₁), 3.88 (d, J = 6.1 Hz, 4H, H₃), 3.26 - 3.35 (m, 2H, H₄), 2.87 (dd, J = 20.1 Hz, J = 9.6 Hz, 2H, H₄), 1.84 - 2.02 (m, 2H, H₅), 1.40 - 1.53 (m, 2H, H₆), 1.21 - 1.31 (m, 2H, H₆), 1.15 (s, 6H, H₈), 0.94 (s, 6H, H₈)

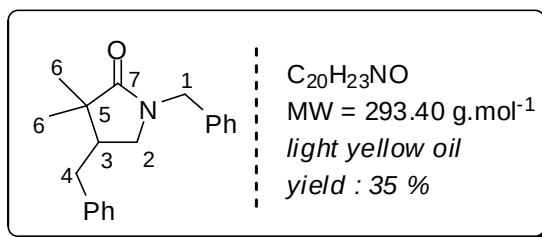
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 179.4 (C_9), 132.5 (C_2), 117.8 (C_1), 49.2 (C_4), 45.2 (C_3), 44.2 and 44.1 (C_5), 43.2 (C_7), 26.5 and 26.3 (C_6), 24.0 (C_8), 18.6 (C_8)

MS (+ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 333.3$ (100 %), 334.3 (22 %)

IR (film, cm^{-1}): 2962, 2928, 1674, 1643, 1490, 1434, 1416, 1272, 993, 926, 756, 730, 700

HRMS (+CI) : theoretical mass (333.25420), measured mass (333.25352)

1,4-dibenzyl-3,3-dimethylpyrrolidin-2-one (8)



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.16 - 7.31 (m, 8H, H_{ar}), 7.05 - 7.08 (m, 2H, H_{ar}), 4.57 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H, H_1), 4.24 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H, H_1), 2.99 (dd, $J = 9.6$ Hz, $J = 7.5$ Hz, 1H, H_2), 2.78 - 2.88 (m, 2H, H_2 and H_4), 2.43 (dd, $J = 13.2$ Hz, $J = 11.1$ Hz, 1H, H_4), 2.19 - 2.30 (m, 1H, H_3), 1.21 (s, 3H, H_6), 1.09 (s, 3H, H_6)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 179.5 (C_7), 139.5 and 136.7 ($\text{C}_{\text{quat. ar}}$), 128.6 (2 peaks), 128.5, 128.0, 127.4 and 126.3 (C_{ar}), 50.5 (C_5), 48.8 (C_2), 46.6 (C_1), 45.7 (C_3), 34.4 (C_4), 23.8 (C_6), 18.7 (C_6)

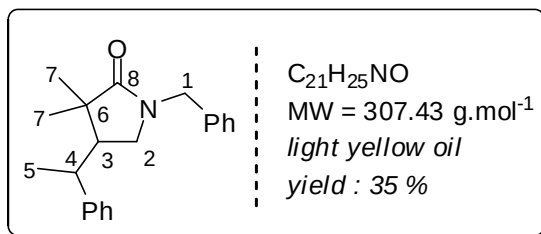
MS (+APCI): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 294.1$ (100 %), 295.1 (21 %), 296.1 (2 %)

IR (film, cm^{-1}): 2962, 2924, 1682, 1494, 1425, 1267, 1169, 1080, 1029, 725, 698, 652

GC : T = 100°C to 280°C (7 min) ; 10°C/min ; P = 90 kPa ; $t_{\text{R}} = 21.6$ min

HRMS (+CI) : theoretical mass (294.18579), measured mass (294.18629)

1-benzyl-3,3-dimethyl-4-(1-phenylethyl)pyrrolidin-2-one (11)

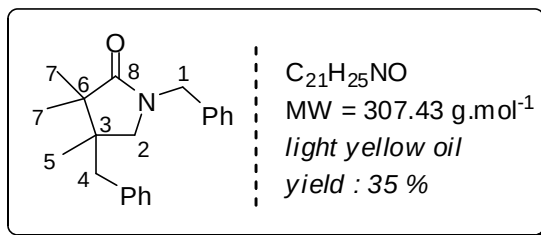


MS (+APCI): $[M+H]^+ = 308.1$ (100 %), 309.1 (21 %)

GC : T = 100°C to 280°C (7 min) ; 10°C/min ; P = 90 kPa ; $t_R = 22.9$ min and 23.4 min (mixture of two diastereoisomers)

HRMS (+CI) : theoretical mass (308.20144), measured mass (308.20038)

1,4-dibenzyl-3,3,4-trimethylpyrrolodin-2-one (13)



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.16 - 7.35 (m, 10H, H_{ar}), 4.59 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H, H₁), 4.27 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H, H₁), 3.16 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H, H₂), 2.58 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H, H₂), 2.57 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H, H₄), 2.45 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H, H₄), 1.16 (s, 3H, H₇), 1.10 (s, 3H, H₇), 1.02 (s, 3H, H₅)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 179.5 (C₈), 126.3, 127.6, 128.1, 128.3, 128.6, 128.8, 137.0 and 138.0 (C_{ar}), 54.3 (C₆), 53.5 (C₂), 46.8 (C₁), 42.5 (C₃), 40.4 (C₄), 22.9 (C₇), 19.6 (C₅), 19.5 (C₇)

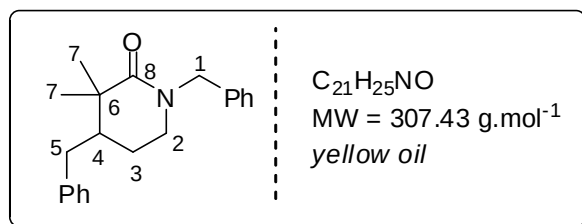
MS (+CI): $[M]^+ = 307.2$ (63 %), 308.2 (14 %)

IR (film, cm⁻¹): 2968, 2924, 2870, 1678, 1493, 1427, 1308, 1163, 1078, 1029, 746, 700

GC : T = 100°C to 280°C (7 min) ; 10°C/min ; P = 90 kPa ; $t_R = 22.9$ min

HRMS (EI) : theoretical mass (307.19307), measured mass (307.19326)

1,4-dibenzyl-3,3-dimethylpiperidin-2-one (22)



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.14 - 7.40 (m, 10H, H_{ar}), 4.68 (d, J = 14.7 Hz, 1H, H₁), 4.49 (d, J = 14.4 Hz, 1H, H₁), 3.02 - 3.18 (m, 2H, H₂), 2.97 (dd, J = 13.2 Hz, J = 2.7 Hz, 1H, H₅), 2.24 (dd, J = 13.2 Hz, J = 11.4 Hz, 1H, H₅), 1.87 (tt, J = 11.1 Hz, J = 2.7 Hz, 1H, H₄), 1.52 - 1.73 (m, 2H, H₃), 1.48 (s, 3H, H₇), 1.30 (s, 3H, H₇)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 176.1 (C₈), 140.7 and 137.6 (C_{quat.ar.}), 129.2, 128.7, 128.5, 128.0, 127.4 and 126.2 (C_{ar.}), 57.2 (C₆), 50.8 (C₁), 46.3 (C₂), 45.3 (C₄), 36.6 (C₅), 26.0 (C₇), 22.7 (C₃), 21.8 (C₇)

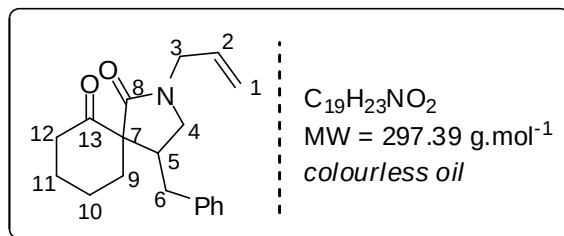
MS (+CI): [M]⁺ = 308.1 (95 %), 309.1 (21 %)

IR (film, cm⁻¹): 2966, 2928, 2872, 1631, 1495, 1452, 1346, 1209, 1190, 1080, 1030, 914, 731, 700

GC : T = 100°C to 280°C (7 min) ; 10°C/min ; P = 90 kPa ; t_R = 24.5 min

HRMS (+CI) : theoretical mass (308.20144), measured mass (308.20075)

2-allyl-4-benzyl-2-azaspiro[4,5]decane-1,6-dione (35)



Isolated as a mixture of diastereoisomers (3 : 1)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.16 - 7.35 (m, 5H, H_{ar}), 5.61 - 5.74 (m, 1H, H₂), 5.11 - 5.18 (m, 2H, H₁), 3.74 - 3.92 (m, 1H, H₃), 2.82 - 3.40 (m, 4H), 1.56 - 2.68 (m, 9H)

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 206.6 (C₉), 172.5 (C₈), 139.5 (C_{quat.ar.}), 132.2 (C₂), 128.9, 128.8, 128.7, 126.6 (C_{ar}), 118.3 (C₁), 61.5 (C₇), 50.3, 48.3 (C₄), 47.3, 45.6 (C₃), 41.8, 40.7, 38.7, 34.7, 31.1, 27.1, 24.5, 20.9

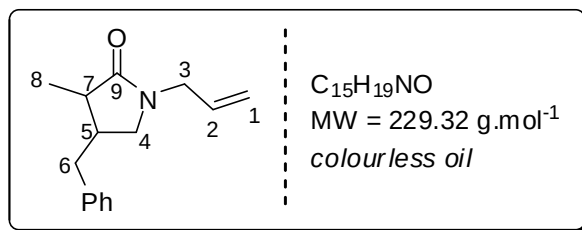
MS (+APCI): [M]⁺ = 298.1 (100 %), 299.1 (21 %)

IR (film, cm⁻¹): 2927, 2862, 1680, 1643, 1493, 1448, 1436, 1416, 1269, 1128, 933, 702

GC: T = 100°C to 280°C (7 min) ; 10°C/min ; P = 90 kPa ; t_R = 21.5 min (major) and 22.1 min (minor)

HRMS (+CI) : theoretical mass (298.18070), measured mass (298.17937)

1-allyl-4-benzyl-3-methylpyrrolidin-2-one (44)



Purification by chromatography column (Et₂O) and (*i*-PrOH/Hexane : 5/95)

Trans diastereoisomer:

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.15 - 7.32 (m, 5H, H_{ar}), 5.69 (ddt, *J* = 16.9 Hz, *J* = 10.4 Hz, *J* = 6.1 Hz, 1H, H₂), 5.11 - 5.16 (m, 2H, H₁), 3.89 (dd, *J* = 15.2 Hz, *J* = 6.1 Hz, 1H, H₃), 3.82 (dd, *J* = 15.2 Hz, *J* = 6.2 Hz, 1H, H₃), 3.20 (dd, *J* = 9.8 Hz, *J* = 7.5 Hz, 1H, H₄), 2.92 - 2.99 (m, 2H, H₄ and H₆), 2.63 (dd, *J* = 13.7 Hz, *J* = 8.8 Hz, 1H, H₆), 2.17 - 2.22 (m, 2H, H₅ and H₇), 1.16 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, H₈)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 176.4 (C_9), 139.2 ($\text{C}_{\text{quat.ar.}}$), 132.5 (C_2), 128.7, 128.6, 126.4 (C_{ar}), 117.8 (C_1), 50.3 (C_4), 45.2 (C_3), 42.9 and 42.5 (C_7 and C_5), 39.4 (C_6), 15.1 (C_8)

^1H NMR (500 MHz, C_6D_6) δ 7.04 - 7.14 (m, 3H, H_{ar}), 6.88 - 6.86 (m, 2H, H_{ar}), 5.46 - 5.54 (m, 1H, H_2), 4.87 - 4.90 (m, 2H, H_1), 3.73 (dd, $J = 15.2$ Hz, $J = 6.0$ Hz, 1H, H_3), 3.66 (dd, $J = 15.2$ Hz, $J = 6.1$ Hz, 1H, H_3), 2.72 (dd, $J = 9.4$ Hz, $J = 7.9$ Hz, 1H, H_4), 2.46 - 2.52 (m, 2H, H_4 and H_6), 2.12 (dd, $J = 13.6$ Hz, $J = 9.4$ Hz, 1H, H_6), 1.86 - 1.92 (m, 1H, H_7), 1.74 - 1.82 (m, 1H, H_5), 1.11 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, H_8)

^{13}C NMR (125 MHz, C_6D_6) δ 175.3 (C_9), 139.8 ($\text{C}_{\text{quat.ar.}}$), 133.5 (C_2), 129.0, 128.8, 126.6 (C_{ar}), 117.2 (C_1), 50.1 (C_4), 45.3 (C_3), 42.9 (C_5 and C_7), 39.5 (C_6), 15.3 (C_8)

MS (+APCI): $[\text{M}]^+ = 320.3$ (100 %), 231.3 (18 %)

IR (film, cm^{-1}): 2960, 2924, 2852, 1690, 1493, 1454, 1416, 991, 927, 752, 700

GC : $T = 100^\circ\text{C}$ (2 min) to 250°C (2 min) ; $7^\circ\text{C}/\text{min}$; $P = 90$ kPa ; $t_{\text{R}} = 22.6$ min

HRMS (+CI) : theoretical mass (230.15449), measured mass (230.15363)

Cis diastereoisomer :

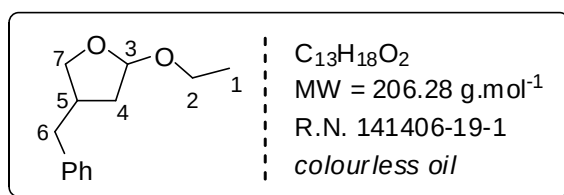
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.15 - 7.32 (m, 5H, H_{ar}), 5.70 (ddt, $J = 16.8$ Hz, $J = 10.5$ Hz, $J = 6.1$ Hz, 1H, H_2), 5.13 - 5.18 (m, 2H, H_1), 3.91 (dd, $J = 15.2$ Hz, $J = 6.0$ Hz, 1H, H_3), 3.81 (dd, $J = 15.2$ Hz, $J = 6.3$ Hz, 1H, H_3), 3.14 (dd, $J = 9.9$ Hz, $J = 6.8$ Hz, 1H, H_4), 3.01 (dd, $J = 9.9$ Hz, $J = 5.8$ Hz, 1H, H_4), 2.86 (dd, $J = 13.6$ Hz, $J = 4.5$ Hz, 1H, H_6), 2.62 - 2.72 (m, 2H, H_5 and H_7), 2.44 (dd, $J = 13.7$ Hz, $J = 10.3$ Hz, 1H, H_6), 1.20 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, H_8)

^1H NMR (500 MHz, C_6D_6) δ 7.16 - 7.27 (m, 3H, H_{ar}), 7.00 - 6.98 (m, 2H, H_{arom}), 5.59 - 5.66 (m, 1H, H_2), 4.98 - 5.02 (m, 2H, H_1), 3.92 (dd, $J = 15.2$ Hz, $J = 5.9$ Hz, 1H, H_3), 3.69 (dd, $J = 15.2$ Hz, $J = 6.3$ Hz, 1H, H_3), 2.71 - 2.72 (m, 2H, H_4), 2.54 (dd, $J = 13.3$ Hz, $J = 4.7$ Hz, 1H, H_6), 2.42 (quint, $J = 7.5$ Hz, 1H, H_7), 2.22 - 2.29 (m, 1H, H_5), 2.18 (dd, $J = 13.3$ Hz, $J = 11.0$ Hz, 1H, H_6), 1.18 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H, H_8)

^{13}C NMR (125 MHz, C_6D_6) δ 175.8 (C_9), 140.3 ($\text{C}_{\text{quat.ar.}}$), 133.5 (C_2), 129.0, 128.8, 126.5 (C_{ar}), 117.2 (C_1), 49.1 (C_4), 45.1 (C_3), 40.4 (C_7), 37.6 (C_5), 34.8 (C_6), 11.1 (C_8)

GC : T = 100°C (2 min) to 250°C (2 min) ; 7°C/min ; P = 90 kPa ; t_{R} = 23.3 min

4-benzyl-2-ethoxytetrahydrofuran (54)

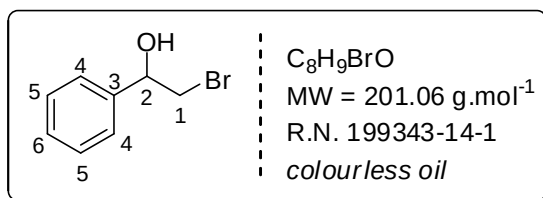


^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.15 - 7.32 (m, 5H, H_{ar}), 5.11 - 5.14 (m, 1H, H_3), 3.87 - 3.92 (m, 1H, H_7), 3.76 (dd, $J = 9.6$ Hz, $J = 7.2$ Hz, 1H, H_2), 3.61 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H, H_7), 3.45 (dd, $J = 9.6$ Hz, $J = 7.2$ Hz, 1H, H_2), 2.76 - 2.79 (m, 2H, H_6), 2.40 - 2.56 (m, 1H, H_5), 2.15 - 2.24 (m, 1H, H_4), 1.59 - 1.66 (m, 1H, H_4), 1.22 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, H_1)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 141.4 ($\text{C}_{\text{quat. ar.}}$), 128.7 (C_{ar}), 128.6 (C_{ar}), 126.2 (C_{ar}), 104.5 (C_3), 71.8 (C_7), 63.2 (C_2), 40.3 (C_5), 39.3 (C_6), 38.9 (C_4), 15.5 (C_1)

MS (+CI): 175.0 (100 %), 161.0 (81 %), 143.1 (53 %)

(±)-2-bromo-1-phenylethanol

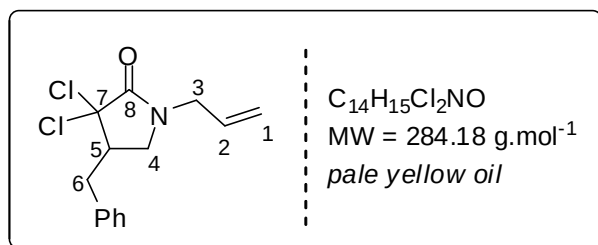


¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.33 - 7.39 (m, 5H, H_{ar}), 4.93 (dt, J = 9.0 Hz, J = 3.0 Hz, 1H, H₂), 3.65 (dd, J = 10.5 Hz, 3.3 Hz, 1H, H₁), 3.55 (dd, J = 10.5 Hz, J = 9 Hz, 1H, H₁), 2.65 (d, J = 3 Hz, 1H, OH)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 140.2 (C₃), 128.7 (C₅), 128.5 (C₆), 126.0 (C₄), 73.8 (C₂), 40.3 (C₁)

MS (+CI): [M-OH]⁺ = 185.0 (93 %) and 183.1 (89 %), [M-Br]⁺ : 121.1 (52 %), [M-CH₂Br]⁺ : 107.1 (100%)

1-allyl-4-benzyl-3,3-dichloropyrrolidin-2-one (63)



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.22 - 7.38 (m, 5H, H_{ar}), 5.70 (ddt, J = 16.8 Hz, J = 10.5 Hz, J = 6.0 Hz, 1H, H₂), 5.18 - 5.33 (m, 2H, H₂), 3.80 - 3.96 (m, 1H, H₃), 3.80 - 3.89 (m, 1H, H₃), 3.30 - 3.35 (m, 1H, H₆), 3.07 - 3.18 (m, 2H, H₄), 2.84 - 3.01 (m, 2H, H₅ and H₆)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 166.6 (C₈), 137.0 (C_{quat ar}), 130.7 (C₂), 128.8 (two peaks, C_{ar}), 119.2 (C₁), 86.0 (C₇), 52.0 (C₅), 48.2 (C₄), 46.3 (C₃), 33.8 (C₆)

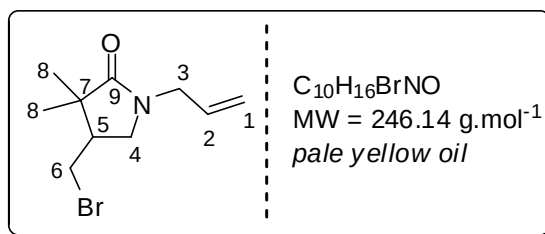
MS (+APCI): [M+H]⁺ = 284.0 (100 %), 285.0 (15 %), 286.0 (65 %)

IR (film, cm⁻¹): 3028, 2918, 2874, 1645, 1481, 1439, 1418, 1265, 1194, 1180, 1041, 991, 953, 935, 840, 800, 756, 711, 700

GC : T = 100°C (1 min) to 280°C (3 min) ; 7°C/min ; P = 90 kPa ; t_R = 24.9 min

HRMS (+CI) : theoretical mass (284.06089), measured mass (284.05949)

1-allyl-4-(bromomethyl)-3,3'-dimethylpyrrolidin-2-one (65)



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.72 (ddt, *J* = 16.8 Hz, *J* = 10.8 Hz, *J* = 6.0 Hz, 1H, H₂), 5.16 - 5.23 (m, 2H, H₂), 3.90 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H, H₃), 3.44 - 3.55 (m, 2H, H₆), 3.31 (dd, *J* = 10.8 Hz, *J* = 10.2 Hz, 1H, H₄), 3.03 (dd, *J* = 10.2 Hz, *J* = 8.7 Hz, 1H, H₄), 2.40 - 2.51 (m, 1H, H₅), 1.23 (s, 3H, H₈), 1.01 (s, 3H, H₈)

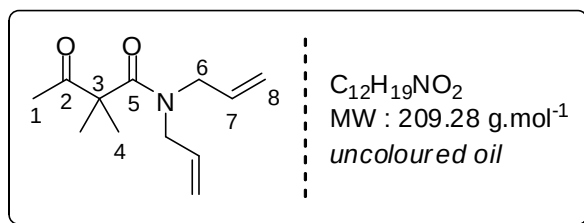
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 178.3 (C₉), 132.1 (C₂), 118.3 (C₁), 49.0 (C₄), 47.7 (C₇), 46.1 (C₅), 45.3 (C₃), 31.5 (C₆), 24.2 (C₈), 18.4 (C₈)

MS (+APCI): [M+H]⁺ = 246.1 (100 %), 248.1 (97 %)

IR (film, cm⁻¹): 2964, 2926, 2870, 1442, 1415, 1361, 1271, 1167, 928, 756, 727, 673

GC : T = 100°C (2 min) to 250°C (3 min) ; 7°C/min ; P = 90 kPa ; t_R = 16.4 min

N,N-diallyl-2,2-dimethyl-3-oxobutanamide (66)



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.59 - 5.84 (m, 2H, H₇), 5.12 - 5.25 (m, 4H, H₈), 3.93 - 3.97 (m, 2H, H₆), 3.67 - 3.70 (m, 2H, H₆), 2.14 (s, 3H, H₁), 1.37 (s, 6H, H₄)

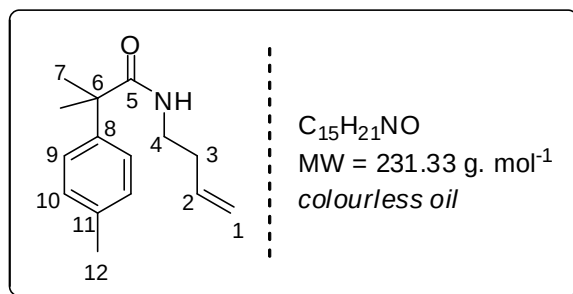
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 208.5 (C₂), 172.0 (C₅), 132.4 and 132.2 (C₇), 118.6 and 117.9 (C₈), 56.4 (C₃), 48.9 and 47.8 (C₆), 25.9 (C₁), 23.3 (C₄)

MS (+APCI): [M+H]⁺ = 210.0 (100 %), 211.0 (13 %), [M-CH₂CH=CH₂]⁺ = 168.2 (37 %)

GC : T = 100°C (1 min) to 250°C ; 7°C/min ; P = 90 kPa ; t_R = 13.0 min

HRMS (+CI) : theoretical mass (210.14940), measured mass (210.14849)

***N*-(but-3-enyl)-2-methyl-2-*p*-tolylpropanamide (76)**



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.25 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H₉), 7.15 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H₁₀), 5.62 (ddt, *J* = 17.1 Hz, *J* = 10.5 Hz, *J* = 6.9 Hz, 1H, H₂), 4.87 - 4.95 (m, 2H, H₁), 3.20 (dd, *J* = 12.6 Hz, *J* = 6.6 Hz, 2H, H₄), 2.34 (s, 3H, H₁₂), 2.13 (dd, *J* = 13.5 Hz, *J* = 6.9 Hz, 2H, H₃), 1.54 (s, 6H, H₇)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 177.6 (C_5), 142.2 (C_{11}), 136.6 (C_9), 135.3 (C_2), 129.4 (C_{10}), 126.5 (C_9), 117.1 (C_1), 46.7 (C_6), 38.5 (C_4), 33.8 (C_3), 27.2 (C_7), 21.0 (C_{12})

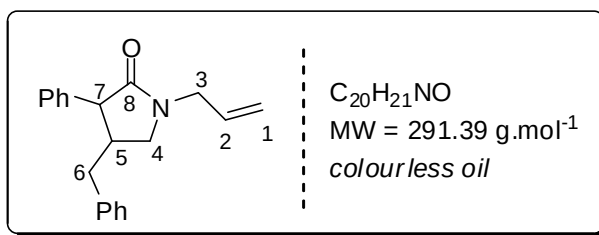
MS (+APCI): $[\text{M}-\text{H}]^+ = 232.1$ (100 %), 233.1 (16 %)

IR (film, cm $^{-1}$): 3348, 2974, 2927, 2852, 1643, 1512, 1439, 1362, 1265, 1180, 1099, 991, 914, 818, 725

GC: T = 100°C (1 min) to 280°C (7 min) ; 7°C/min ; P = 90 kPa ; t_{R} = 10.1 min

HRMS (+CI) : theoretical mass (232.17014), measured mass (232.17064)

1-allyl-4-benzyl-3-phenylpyrrolidin-2-one (80)



Purification by chromatography column (*i*-PrOH/PE : 5/95)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.10 - 7.37 (m, 10H, H_{ar}), 5.68 - 5.82 (m, 1H, H_2), 5.17 - 5.23 (m, 2H, H_1), 4.01 (dd, $J = 15.0$ Hz, $J = 6.0$ Hz, 1H, H_3), 3.89 (dd, $J = 6.3$ Hz, $J = 15.3$ Hz, 1H, H_3), 3.42 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H_7), 3.33 (dd, $J = 9.9$ Hz, $J = 7.2$ Hz, 1H, H_4), 3.10 (dd, $J = 9.9$ Hz, $J = 6.9$ Hz, 1H, H_4), 2.94 - 3.04 (m, 1H, H_6), 2.62 - 2.71 (m, 2H, H_5 and H_6)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 174.2 (C_8), 138.9 and 138.8 ($\text{C}_{\text{quat ar}}$), 132.5 (C_2), 128.8, 128.7, 128.6, 128.5, 127.3, 126.6 (C_{ar}), 118.3 (C_1), 55.2 (C_7), 50.4 (C_4), 45.7 (C_3), 43.6 (C_5), 39.3 (C_6)

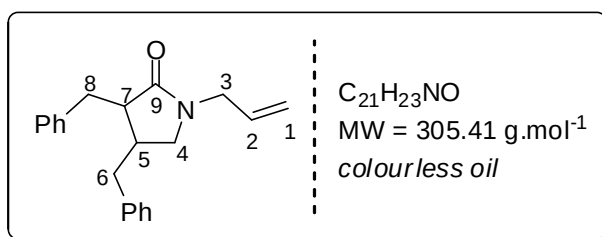
MS (+APCI): $[\text{M}-\text{H}]^+ = 292.3$ (100 %), 293.2 (19 %)

IR (film, cm $^{-1}$): 2924, 2854, 1686, 1492, 1450, 1416, 1269, 1180, 1030, 1003, 926, 752, 702

GC: T = 100°C (2 min) to 280°C (7 min) ; 7°C/min ; P = 90 kPa ; t_R = 30.7 min (major), 31.1 (minor)

HRMS (+CI) : theoretical mass (291.16177), measured mass (291.16166)

1-allyl-3,4-dibenzylpyrrolidin-2-one (84)



Purification by chromatography column (*i*-PrOH/PE : 5/95)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.21 - 7.36 (m, 10H, H_{ar}), 5.67 (ddt, *J* = 17.1 Hz, *J* = 10.2 Hz, *J* = 6.0 Hz, 1H, H₂), 5.15 (dd, *J* = 10.2 Hz, *J* = 1.3 Hz, 1H, H₁), 5.10 (dd, *J* = 17.1 Hz, *J* = 1.4 Hz, 1H, H₁), 3.91 (dd, *J* = 15.2 Hz, *J* = 6.0 Hz, 1H, H₃), 3.83 (dd, *J* = 15.2 Hz, *J* = 6.0 Hz, 1H, H₃), 3.10 (dd, *J* = 13.7 Hz, *J* = 4.7 Hz, 1H, H₈), 3.05 (dd, *J* = 9.9 Hz, *J* = 7.9 Hz, 1H, H₄), 2.93 (dd, *J* = 9.9 Hz, *J* = 6.7 Hz, 1H, H₄), 2.91 (dd, *J* = 13.8 Hz, *J* = 7.8 Hz, 1H, H₈), 2.55 - 2.62 (m, 2H, H₆ and H₇), 2.46 (dd, *J* = 13.5 Hz, *J* = 9.4 Hz, 1H, H₆), 2.30 - 2.38 (m, 1H, H₅)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 175.1 (C₉), 138.9 and 139.2 (C_{quat ar}), 132.4 (C₂), 129.5, 128.8, 128.6, 128.5, 126.4 (C_{ar}), 117.8 (C₁), 50.5 (C₄), 49.4 (C₇), 45.3 (C₃), 40.2 (C₆), 38.1 (C₅), 36.2 (C₈)

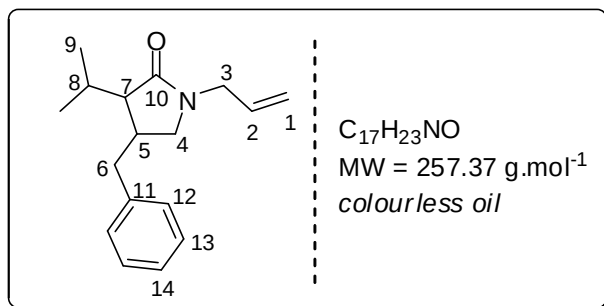
MS (+ESI): [M-Na]⁺ = 328.1 (100 %), 329.1 (23 %), [M-H]⁺ = 306.3 (55 %)

IR (film, cm⁻¹): 3024, 2920, 2854, 1682, 1493, 1450, 1416, 1339, 1269, 1180, 1076, 1029, 991, 926, 752, 702

GC: T = 100°C (2 min) to 280°C (7 min) ; 7°C/min ; P = 90 kPa ; t_R = 31.4 min (major), 32.8 (minor)

HRMS (+CI) : theoretical mass (306.18579), measured mass (306.18454)

1-allyl-4-benzyl-3-isopropylpyrrolidin-2-one (88)



Purification by chromatography column (iPrOH/PE : 5/95)

Trans diastereoisomer :

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.27 - 7.30 (m, 2H, H_{ar}), 7.19 - 7.22 (m, 1H, H_{ar}), 7.15 - 7.16 (m, 2H, H_{ar}), 5.64 - 5.72 (m, 1H, H₂), 5.12 - 5.16 (m, 2H, H₁), 3.93 (dd, J = 15.2 Hz, J = 6.0 Hz, 1H, H₃), 3.79 (dd, J = 15.2 Hz, J = 6.3 Hz, 1H, H₃), 3.25 (dd, J = 10.0 Hz, J = 8.2 Hz, 1H, H₄), 2.95 (dd, J = 10.0 Hz, J = 4.4 Hz, 1H, H₄), 2.81 (dd, J = 13.6 Hz, J = 6.4 Hz, 1H, H₆), 2.63 (dd, J = 13.6 Hz, J = 9.2 Hz, 1H, H₆), 2.37 - 2.42 (m, 1H, H₅), 2.12 - 2.20 (m, 2H, H₇ and H₈), 0.89 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H₉), 0.87 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H₉)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 175.4 (C₁₀), 139.4 (C₁₁), 132.7 (C₂), 129.0 and 128.6 (C₁₂ and C₁₃), 126.6 (C₁₄), 117.9 (C₁), 54.0 (C₇), 51.2 (C₄), 45.2 (C₃), 42.1 (C₆), 34.7 (C₅), 29.2 (C₈), 20.0 and 18.6 (C₉)

MS (+ESI): [M-Na]⁺ = 280.2 (40 %), [M-H]⁺ = 258.3 (100 %), 259.3 (20 %)

IR (film, cm⁻¹): 2959, 2928, 2870, 1682, 1493, 1450, 1416, 1273, 1200, 1177, 991, 926, 752, 702

GC: T = 100°C (2 min) to 280°C (7 min) ; 7°C/min ; P = 90 kPa ; t_R = 22.6 min

HRMS (+CI) : theoretical mass (258.18579), measured mass (258.18503)

Cis diastereoisomer :

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.28 - 7.31 (m, 2H, H_{ar}), 7.20 - 7.23 (m, 1H, H_{ar}), 7.14 - 7.16 (m, 2H, H_{ar}), 5.70 (ddt, J = 17.4 Hz, J = 9.8 Hz, J = 6.3 Hz,

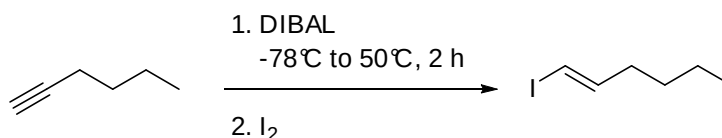
1H, H₂), 5.14 - 5.18 (m, 2H, H₁), 3.98 (dd, $J = 15.0$ Hz, $J = 6.0$ Hz, 1H, H₃), 3.75 (dd, $J = 15.0$ Hz, $J = 6.6$ Hz, 1H, H₃), 3.04 (dd, $J = 9.9$ Hz, $J = 6.9$ Hz, 1H, H₄), 2.98 (dd, $J = 9.9$ Hz, $J = 5.7$ Hz, 1H, H₄), 2.94 (dd, $J = 13.8$ Hz, $J = 4.4$ Hz, 1H, H₆), 2.65 - 2.72 (m, 1H, H₅), 2.46 (dd, $J = 13.7$ Hz, $J = 11.4$ Hz, 1H, H₆), 2.34 (dd, $J = 7.6$ Hz, $J = 6.6$ Hz, 1H, H₇), 2.09 (hex, $J = 6.6$ Hz, 1H, H₈), 1.16 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H₉), 1.15 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H₉)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 175.2 (C₁₀), 140.1 (C₁₁), 132.9 (C₂), 128.8 and 128.7 (C₁₂ and C₁₃), 126.5 (C₁₄), 118.2 (C₁), 51.6 (C₇), 50.0 (C₄), 45.4 (C₃), 38.1 (C₅), 34.1 (C₆), 26.7 (C₈), 22.5 and 20.0 (C₉)

GC: T = 100°C (2 min) to 280°C (7 min) ; 7°C/min ; P = 90 kPa ; t_R = 23.2 min

V.5. Cyclization cross-coupling reactions with vinylalanes

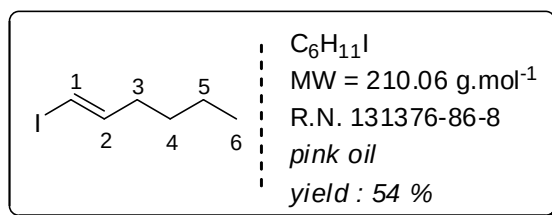
V.5.1. Synthesis of vinylalanes from vinyl iodide



1-hexyne (0.6 mL, 5 mmol, 1 equiv.) is introduced in a dry Schlenk flask under inert atmosphere. DIBAL (1.1 mol.L⁻¹ solution in cyclohexane, 4.9 mL, 5.35 mmol, 1.07 equiv.) is added dropwise at -78°C. The reaction mixture is warmed to room temperature, and then allowed to stir at 50°C for 2 h. Then I₂ (1.52 g, 6 mmol, 1.2 equiv.) was added as a solid and Et₂O was added for better solubility of I₂. The mixture is stirred for 2 h at room temperature, then the reaction is carefully quenched with MeOH and HCl 10 %. Organic phases were washed with a solution of Na₂S₂O₈ and water,

dried over MgSO_4 , filtered over silicagel and then the solvent was evaporated. The crude product was purified by bulb to bulb distillation to afford the vinyl iodide as a pink oil.

(E)-1-iodohex-1-ene (96)

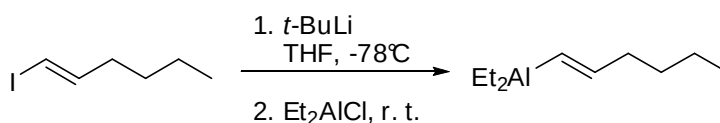


^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.50 (dt, $J = 14.3$ Hz, $J = 7.1$ Hz, 1H, H_2), 5.96 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H, H_1), 2.01 - 2.08 (m, 2H, H_3), 1.58 - 1.90 (m, 4H, H_4 and H_5), 0.88 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, H_6)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 146.7 (C_2), 74.2 (C_1), 35.7 (C_3), 30.4 (C_4), 21.9 (C_5), 13.8 (C_6)

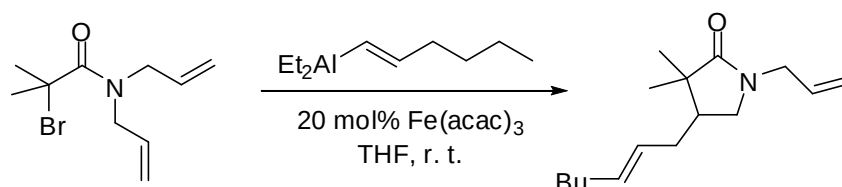
MS (+APCI): $[\text{M}]^+ = 210.1$ (100 %)

IR (film, cm⁻¹): 2957, 2926, 2854, 1737, 1464, 1180, 1101, 1024, 949, 804, 739



Vinyl iodide (0.126 g, 0.6 mmol, 1 equiv.) in THF (1 mL) is introduced in a dry Schlenk flask, and cooled to -78°C . *Tert*-butyllithium (1.6 mol.L⁻¹ solution in hexane, 0.81 mL, 1.3 mmol, 2.17 equiv.) is added dropwise at -78°C . The mixture is stirred at -78°C , then is allowed to warm to room temperature. Diethylaluminium chloride (1 mol.L⁻¹ solution in hexane, 0.6 mL, 0.6 mmol, 1 equiv.) is added dropwise to the reaction mixture.

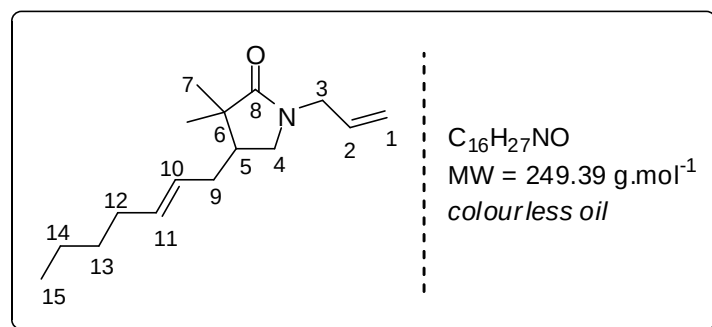
V.5.2. Cyclization test



To a mixture of diallylpropanamide bromide (0.123 g, 0.5 mmol, 1 equiv.) and $\text{Fe}(\text{acac})_3$ (0.036 g, 0.1 mmol, 0.2 equiv.) in THF (1 mL) was added the vinylalane freshly prepared. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight.

The mixture was quenched very carefully with water (1-2 drops, then 5 mL). A HCl 1N aqueous solution (5 mL) is then added and diluted with diethylether (15 mL), then washed with water (15 mL) and brine (15 mL). The aqueous layers were extracted 2 times with diethylether. The combined organic layers were dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure.

(*E*)-1-allyl-4-(hetp-2-enyl)-3,3-dimethylpyrrolidin-2-one (97)



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.63 - 5.76 (m, 1H, H_2), 5.42 - 5.52 (m, 1H, H_{10} or H_{11}), 5.26 - 5.36 (m, 1H, H_{10} or H_{11}), 5.12 - 5.18 (m, 2H, H_1), 3.86 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H, H_3), 3.23 (dd, $J = 9.8$ Hz, $J = 7.2$ Hz, 1H, H_4), 2.86 (dd, $J = 9.5$ Hz, $J = 9.0$ Hz, 1H, H_4), 2.16 - 2.22 (m, 1H, H_5), 1.91 - 2.00 (m, 4H, H_9

and H₁₂), 1.24 - 1.33 (m, 4H, H₁₃ and H₁₄), 1.15 (s, 3H, H₇), 0.96 (s, 3H, H₇), 0.88 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, H₁₅)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 179.6 (C₈), 132.6 (C₂ and C₁₀ or C₁₁), 127.2 (C₁₀ or C₁₁), 117.6 (C₁), 49.0 (C₄), 45.2 (C₃), 43.8 (C₅), 43.2 (C₆), 32.2 (C₉), 31.5 (C₁₂ and C₁₃), 24.1 (C₇), 22.1 (C₁₄), 18.6 (C₇), 13.9 (C₁₅)

MS (+APCI): [M-H]⁺ = 250.2 (100 %), 251.1 (18 %)

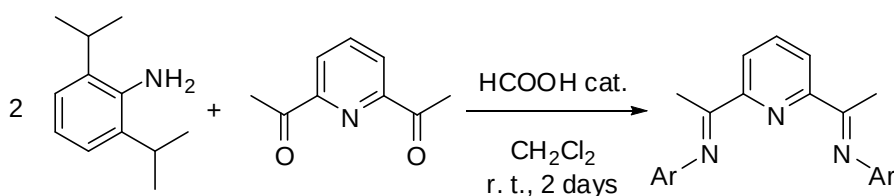
IR (film, cm⁻¹): 2959, 2926, 2872, 1689, 1643, 1462, 1439, 1416, 1269, 1173, 991, 968, 923, 733

HRMS (+CI) : theoretical mass (250.21709), measured mass (250.21634)

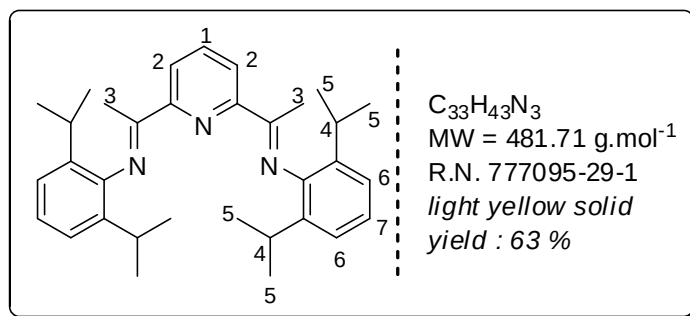
VI. Synthesis of iron complexes

VI.1. Synthesis of pyridine diimine ligands

2,6-bis-[1-(2,6-diisopropylphenylimino)ethyl]pyridine⁵⁸



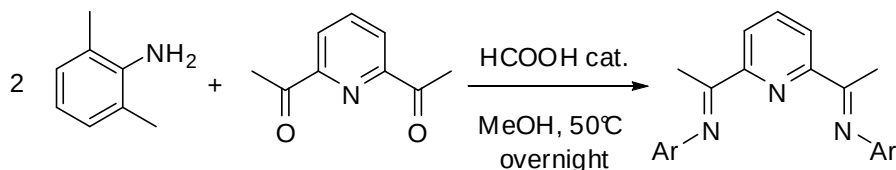
2,6-diethylpyridine (2 mmol, 0.326 g, 1 eq.) and 2,6-diisopropylaniline (6 mmol, 1.2 mL, 3 eq.) were dissolved in 6 mL of CH_2Cl_2 in a round-bottomed flask. Two drops of 97 % formic acid were added, and the solution was stirred for two days at room temperature. The CH_2Cl_2 was removed *in vacuo*, and the solids were redissolved in CH_2Cl_2 and recrystallized by slow evaporation to give a light yellow solid.



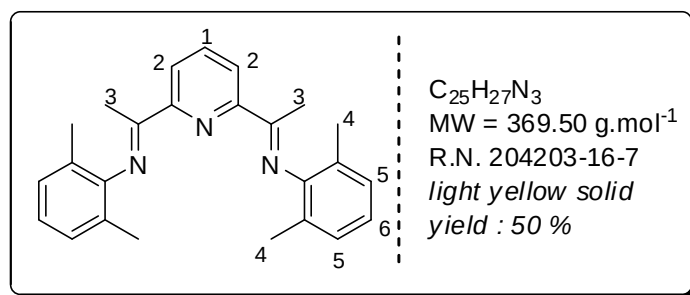
¹H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.47 (d, J = 7.8 Hz, 2H, H_2), 7.93 (t, J = 7.8 Hz, 1H, H_1), 7.08 - 7.26 (m, 6H, H_6 et H_7), 2.77 (hept, J = 6.7 Hz, 4H, H_4), 2.27 (s, 6H, H_3), 1.16 (d, J = 6.7 Hz, 24H, H_5)

Spectroscopic data are in agreement with the literature.⁵⁸

2,6-bis-[1-(2,6-dimethylphenylimino)ethyl]pyridine⁵⁸



2,6-diacetylpyridine (2 mmol, 0.326 g, 1 eq.) and 2,6-dimethylaniline (6 mmol, 0.75 mL, 3 eq.) were dissolved in 10 mL of methanol in a round-bottomed flask. Two drops of 97 % formic acid were added and the reaction mixture was stirred overnight at 50°C. The solution was cooled in an ice bath, resulting in the formation of a light yellow precipitate that was isolated by filtration. Partial evaporation of the solvent *in vacuo* can be necessary to induce precipitation.

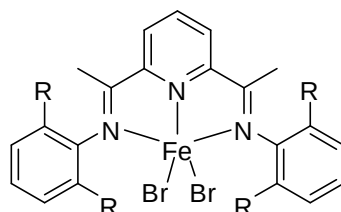


¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.48 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, H₂), 7.92 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, H₁), 7.08 (d, *J* = 7.5 Hz, 4H, H₅), 6.95 (t, *J* = 7.5, 2H, H₆), 2.24 (s, 6H, H₃), 2.06 (s, 12H, H₄)

Spectroscopic data are in agreement with the literature.⁵⁸

VI.2. Synthesis of complexes

The ligand (1.05 eq.) and iron bromide (1 eq.) were added together in a Schlenk flask that was back-filled at least twice with argon and then charged with THF. The reaction mixture was stirred until there were no detectable unreacted salts in the flask. Et₂O was then added to the reaction to precipitate the complex, and the resultant solids were filtered, washed with Et₂O and pentane, and dried *in vacuo*.



R = <i>i</i> -Pr	R = Me
66 % yield	58 % yield
dark blue powder	dark blue-green powder

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Minisci F. and Galli R., *Tetrahedron Lett.* **1962**, 533-538.
2. Murai S., Sonoda N. and Tsutsumi S., *J. Org. Chem.* **1964**, 2104-2105.
3. Nagashima H., Wakamatsu H., Itoh K., Tomo Y. and Tsuji J., *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 2395-2398.
4. Nagashima H., Seki K., Nobuyasu O., Wakamatsu H., Itoh K., Tomo Y. and Tsuji J., *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 985-990.
5. Nagashima H., Wakamatsu H. and Itoh K., *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1984**, 652-653.
6. Nagashima H., Ara K.-i., Wakamatsu H. and Itoh K., *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1985**, 518-519.
7. Nagashima H., Ozaki N., Ishii M., Seki K., Washiyama M. and Itoh K., *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 464-470.
8. Lee G. M., Parvez M. and Weinreb S. M., *Tetrahedron* **1988**, 44, 4671-4678.
9. Hayes T. K., Villani R. and Weinreb S. M., *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 5533-5543.
10. Lee G. M. and Weinreb S. M., *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1281-1285.
11. Mori Y. and Tsuji J., *Tetrahedron* **1972**, 28, 29-35.
12. Tseng C. K., Teach E. G. and Simons R. W., *Synthetic Communications* **1984**, 14, 1027-1031.
13. Nagashima H., Wakamatsu H., Ozaki N., Ishii T., Watanabe M., Tajima T. and Itoh K., *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 1682-1689.
14. Iwamatsu S.-i., Matsubara K. and Nagashima H., *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 9625-9631.

Références bibliographiques

15. Nagashima H., Ozaki N., Seki K., Ishii M. and Itoh K., *Journal of Organic Chemistry* **1989**, 54, 4497-4499.
16. Clark A. J., *Chem. Soc. Rev.* **2002**, 31, 1-11.
17. Clark A. J., Duncalf D. J., Filik R. P., Haddleton D. M., Thomas G. H. and Wongtap H., *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 3807-3810.
18. Clark A. J., Battle G. M., Heming A. M., Haddleton D. M. and Bridge A., *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 2003-2005.
19. Clark A. J., Filik R. P. and Thomas G. H., *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4885-4888.
20. Pintauer T. and Matyjaszewski K., *Coordination Chemistry Reviews* **2005**, 249, 1155-1184.
21. Matyjaszewski K. and Xia J. H., *Chemical Reviews* **2001**, 101, 2921-2990.
22. Clark A. J., De Campo F., Deeth R. J., Filik R. P., Gatard S., Hunt N. A., Lastecoueres D., Thomas G. H., Verlhac J.-B. and Wongtap H., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 671-680.
23. De Campo F., Lastecoueres D. and Verlhac J.-B., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 575-580.
24. Stevens C. V., Van Meenen E., Eeckhout Y., Vanderhoydonck B. and Hooghe W., *Chem. Commun.* **2005**, 4827-4829.
25. Felluga F., Forzato C., Ghelfi F., Nitti P., Pitacco G., Pagnoni U. M. and Roncaglia F., *Tetrahedron-Asymmetry* **2007**, 18, 527-536.
26. Yang D., Gu S., Yan Y. L., Zhu N. Y. and Cheung K. K., *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 8612-8613.
27. Curran D. P., Morgan T. M., Schwartz C. E., Snider B. B. and Dombroski M. A., *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 6607-6617.
28. Yang D., Gu S., Yan Y.-L., Zhao H.-W. and Zhu N.-Y., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 3014-3017.

Références bibliographiques

29. Czaplik W. M., Mayer M., Cvengros J. and Jacobi von Wangelin A., *ChemSusChem* **2009**, 2, 396-417.
30. Tamura M. and Kochi J. K., *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 1487-1489.
31. Neumann S. M. and Kochi J. K., *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 599-606.
32. Smith R. S. and Kochi J. K., *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 502-509.
33. Molander G. A., Rahn B. J., Shubert D. C. and Bonde S. E., *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 5449-5452.
34. Cahiez G. and Marquais S., *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 1773-1776.
35. Avedissian H., Berillon L., Cahiez G. and Knochel P., *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6163-6166.
36. Itami K., Higashi S., Mineno M. and Yoshida J., *Org. Lett.* **2005**, 7, 1219-1222.
37. Scheiper B., Bonnekessel M., Krause H. and Fürstner A., *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 3943-3949.
38. Dohle W., Kopp F., Cahiez G. and Knochel P., *Synlett* **2001**, 1901-1904.
39. Fürstner A. and Leitner A., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 609-611.
40. Fürstner A., Leitner A., Mendez M. and Krause H., *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 13856-13863.
41. Bogdanovic B. and Schwickardi M., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 4610-4612.
42. Fürstner A., Martin R., Krause H., Seidel G., Goddard R. and Lehmann C. W., *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 8773-8787.
43. Nagano T. and Hayashi T., *Org. Lett.* **2005**, 7, 491-493.
44. Cahiez G., Chaboche C., Mahuteau-Betzer F. and Ahr M., *Org. Lett.* **2005**, 7, 1943-1946.
45. Quintin J., Franck X., Hocquemiller R. and Figadere B., *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 3547-3549.

Références bibliographiques

46. Hatakeyama T. and Nakamura M., *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9844-9845.
47. Nakamura M., Matsuo K., Ito S. and Nakamura B., *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3686-3687.
48. Nagano T. and Hayashi T., *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1297-1299.
49. Martin R. and Fürstner A., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3955-3957.
50. Bedford R. B., Betham M., Bruce D. W., Danopoulos A. A., Frost R. M. and Hird M., *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1104-1110.
51. Cahiez G., Habiak V., Duplais C. and Moyeux A., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4364-4366.
52. Czaplik W. M., Mayer M. and Jacobi von Wangelin A., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 607-610.
53. Fürstner A., Krause H. and Lehmann C. W., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 440-444.
54. Noda D., Sunada Y., Hatakeyama T., Nakamura M. and Nagashima H., *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6078-6079.
55. Wakabayashi K., Yorimitsu H. and Oshima K., *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5374-5375.
56. Phapale V. B., Bunuel E., Garcia-Iglesias M. and Cardenas D. J., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8790-8795.
57. Fossey J., Lefort D. and Sorba J., *Les radicaux libres en chimie organique*, Editions Masson **1993**, 165-169.
58. Small B. L., Brookhart M. and Bennett A. M. A., *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4049-4050.
59. Yang D., Yan Y. L. and Lui B., *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7429-7431.
60. Huckin S. N. and Weiler L., *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 1082-1087.

Références bibliographiques

61. Salom-Roig X. J., Denes F. and Renaud P., *Synthesis* **2004**, 1903-1928.
62. VanAllan J. A., *Org. Syntheses* **1952**, 32, 5.
63. Gosselin P., Rouessac F. and Zamarlik H., *Bull. Soc. de France* **1981**, 192-198.
64. Vaupel A. and Knochel P., *J. Org. Chem* **1996**, 61, 5743-5753.
65. Schlosser M., Hegedus L. S., Lipshutz B. H., A. M. J., Nakamura E., Negishi E., Reetz M. T., Semmelhack M. F., Smith K. and Yamamoto H., *Oganometallics in Synthesis, a manual (Wiley)* **2002**, 581-587.
66. Krasovskiy A., Malakhov V., Gavryushin A. and Knochel P., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 6040-6044.
67. Denes F., Chemla F. and Normant J. F., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 4043-4046.
68. Denes F., Cutri S., Perez-Luna A. and Chemla F., *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 6506-6513.
69. Fielden J. M. and Blacker A. J., WO 9828306
70. Krasovskiy A. and Knochel P., *Synthesis* **2006**, 890-891.
71. Côté A. and Charette A. B., *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 2771-2773.
72. Brown M. K., May T. L., Baxter C. A. and Hoveyda A. H., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 1097-1100.
73. Bolm C., Hermanns N., Hildebrand J. P. and Muniz K., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3465-+.
74. Fillon H., Gosmini C. and Perichon J., *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 3867-3870.
75. Cahiez G. and Moyeux A., *Chem. Rev.* **2010**, 110, 1435-1462.
76. Schlosser M., Hegedus L. S., Lipshutz B. H., Marshall J. A., Nakamura E., Negishi E., Reetz M. T., Semmelhack M. F., Smith K. and

Références bibliographiques

- Yamamoto H., *Oganometallics in Synthesis, a manual (Wiley)* **2002**, 537-575.
77. Oishi M. and Yamamoto H., *Science of synthesis* **2004**, 7, 261-385.
78. Manolikakes G. and Knochel P., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 205-209.
79. Marion F., Coulomb J., Servais A., Courillon C., Fensterbank L. and Malacria M., *Tetrahedron* **2006**, 62, 3856-3871.
80. Briggs M. T. and Morley J. S., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1979**, 2138-2143.
81. Ward R. S., Pelter A., Goubet D. and Pritchard M. C., *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 469-498.
82. Nakamura M., Ito S., Matsuo K. and Nakamura E., *Synlett* **2005**, 1794-1798.
83. Blümke T., Chen Y.-H., Peng Z. and Knochel P., *Nature Chemistry* **2010**, 2, 313-318.
84. Harvey D. F. and Sigano D. M., *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 2268-2272.
85. Scheideman M., Shapland P. and Vedejs E., *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 10502-10503.
86. Ren X. F., Turos E., Lake C. H. and Churchill M. R., *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 6468-6483.
87. McCann S. F. and Overman L. E., *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 6107-6114.
88. Ito H., Omodera K., Takigawa Y. and Taguchi T., *Org. Lett.* **2002**, 4, 1499-1501.
89. Balboni G., Salvadori S., Marastoni M., Tomatis R., Borea P. A. and Bianchi C., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1988**, 1645-1651.