

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE  
UNIVERSITE MOULOUD MAMMERI TIZI OUZOU



FACULTE DES SCIENCES  
DEPARTEMENT DE CHIMIE

MEMOIRE DE MASTER II

Spécialité : Chimie  
Option Chimie pharmaceutique

Présenté par :  
**FADHILA RABHI**

*THEME*

\*\*\*\*\*

ARYLATION D'HETEROARENES VIA  
ACTIVATION / FONCTIONNALISATION  
DE LA LIAISON C-H PAR DES CATALYSEURS A BASE DU PALLADIUM

\*\*\*\*\*

**JURY**

M. Mohand AIDENE	Maitre de conférences, Université de Tizi-Ouzou	<i>Président</i>
Mme Fatma BELKESSAM	Maitre assistante, Université de Tizi-Ouzou	<i>Rapporteur</i>
Mme Dalila MEZIANE	Maitre de conférences, Université de Tizi-Ouzou	<i>Examinatrice</i>
Mme Malika MAKHLOUFI	Maitre de conférences, Université de Tizi-Ouzou	<i>Examinatrice</i>

Année 2015

# *Dédicaces*

*A mes très chers parents*

*A ma sœur*

*A mes frères*

*A toute ma famille ainsi qu'à mes amies*

*Fadhila*

*Avant-propos*

*Ce travail a été réalisé au laboratoire de Catalyse et Organométalliques de l'université de Rennes 1.*

*Je tiens à remercier Monsieur le docteur **H. DOUCET**, pour m'avoir accueilli dans son laboratoire. Je lui exprime ma profonde gratitude pour m'avoir dirigé et conseillé durant la réalisation de ce travail.*

*Je tiens à remercier très chaleureusement Madame **Fatma BELKESSAM** maitre assistante à l'université Mouloud MAMMERY de Tizi-Ouzou en tant que mon encadrante pour la confiance qu'elle m'a témoigné, pour son soutien, ses conseils, sa disponibilité, ces précieuses directives tout au long de la réalisation de ce travail.*

*Je suis sensible à l'honneur que me fait Monsieur **Mohand AIDENE** maitre de conférences à l'université Mouloud MAMMERY de Tizi-Ouzou d'avoir accepté d'examiner et de juger ce travail et d'en présider le jury. Qu'il trouve ici le témoignage de ma profonde reconnaissance.*

*Mes sincères remerciements s'adressent également au membre de jury qui me font le grand honneur d'examiner et de jugé ce travail :*

*Madame **Dalila MEZIANE** maitre de conférences à l'université Mouloud MAMMERY de Tizi-Ouzou, a bien voulu participer à ce jury, je la prie d'accepter mes remerciements les plus sincères.*

*Madame **Malika MAKHLOUFI** maitre de conférences à l'université Mouloud MAMMERY de Tizi-Ouzou, participe également à ce jury, je lui adresse mes vifs remerciements.*

*Je remercie toute ma famille de m'avoir soutenue dans toutes les circonstances en particulier mes chers parents pour leur patience, leurs sacrifices et leur soutien tout au long de mes études.*

*Enfin, je remercie tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce mémoire.*



## Liste des abréviations

Ac	Acétyle
Ar	Aryle
AcOEt	Acétate d'éthyle
BuLi	Butyllithium
Cat.	Catalyseur
CCM	Chromatographie sur couche mince
CMD	Métallation-déprotonation Concertée
DMF	Diméthyleformamide
DMSO	Diméthylesulfoxyde
DMAc	N,N-diméthyleacétamide
dppb	1,4-bis(diphénylphosphino)butane
dppe	1,2-(diphénylphosphino)éthane
GC	Chromatographie en phase gazeuse
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Carbonate de potassium
OAc	Acétate
Otf	Triflate(CF <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> O <sup>-</sup> )
ppm	Partie par million
Pd(OAc) <sub>2</sub>	Acétate de palladium
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)
SEAr	Substitution Électrophile sur les cycles aromatiques
THF	Tétrahydrofurane

# SOMMAIRE

AVANT PROPOS

Liste des abréviations

Introduction générale..... 1

## Première Partie : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

### CHAPITRE I : LES VOIES D'ACCES AU BI ARYLE PAR L'UTILISATION DE PALLADIUM.

<b>1. Introduction.....</b>	<b>2</b>
<b>2. Généralités sur le Palladium.....</b>	<b>3</b>
2.1. <i>Le palladium.....</i>	3
2.2. <i>Propriétés.....</i>	3
2.3. <i>Utilisation.....</i>	4
2.4. <i>Les catalyseurs à base de palladium.....</i>	4
<b>3. La réaction de couplage.....</b>	<b>5</b>
<b>4. Obtention de biaryles.....</b>	<b>7</b>
4.1. <i>Les motifs biaryles.....</i>	9
4.2. <i>Le couplage biaryle.....</i>	9
<b>5. Méthodes de couplage croisé traditionnelles et activation de liaisons C-H.....</b>	<b>10</b>
5.1. <i>Synthèse de biaryles par couplage de Kumada-1972.....</i>	11
5.2. <i>Synthèse de biaryles par couplage de Stille-1977.....</i>	13
5.3. <i>Synthèse de biaryles par couplage de de Negishi-1977.....</i>	14
5.4. <i>Synthèse de biaryles par couplage de de Suzuki-Miyaura-1979.....</i>	16
5.5. <i>Synthèse de biaryles par couplage de de Hiyama-1988.....</i>	17
<b>6. Cycle catalytique des couplages organométalliques.....</b>	<b>18</b>
6.1. <i>Addition oxydante.....</i>	19
6.2. <i>La transmétallation.....</i>	20
6.3. <i>L'élimination réductrice.....</i>	20

## CHAPITRE II : ACTIVATION DE LA LIAISON C-H

<b>1. Introduction.....</b>	<b>23</b>
<b>2. Synthèse de biaryle par activation de la liaison C-H utilisant le palladium .....</b>	<b>23</b>
2.1. <i>Les stratégies d'arylation par l'activation de la liaison C-H.....</i>	<i>24</i>
2.2. <i>Exemples de synthèses par l'activation de la liaison C-H.....</i>	<i>25</i>
<b>3. Mécanismes d'activation de la liaison C-H .....</b>	<b>29</b>
3.1. <i>Mécanisme de type Heck ou carbométallation.....</i>	<i>30</i>
3.2. <i>Mécanisme de type SEAr.....</i>	<i>31</i>
3.3. <i>Mécanisme de CMD .....</i>	<i>32</i>
3.4. <i>Mécanisme de déprotonation directe.....</i>	<i>34</i>
<b>4. Les différents métaux possibles pour la réaction d'arylation directe .....</b>	<b>34</b>
4.1. <i>Ruthénium .....</i>	<i>35</i>
4.2. <i>Rhodium .....</i>	<i>36</i>
4.3. <i>Nickel .....</i>	<i>38</i>
4.4. <i>Cuivre.....</i>	<i>39</i>

## *Deuxième partie : PARTIE EXPERIMENTALE*

### CHAPITRE I : MATERIELS ET METHODES

<b>1. Introduction.....</b>	<b>42</b>
<b>2. Solvants et réactifs .....</b>	<b>43</b>
2.1. <i>Le N, N-diméthylacétamide (DMAc).....</i>	<i>43</i>
2.2. <i>Carbonate de césium Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> .....</i>	<i>44</i>
2.3. <i>L'acétate de potassium KOAc.....</i>	<i>44</i>
<b>3. Techniques d'analyses .....</b>	<b>44</b>
3.1. <i>La chromatographie et les techniques de purification .....</i>	<i>44</i>
3.1.1. <i>La chromatographie en phase gazeuse. ....</i>	<i>44</i>
3.1.2. <i>La chromatographie sur colonne.....</i>	<i>43</i>
3.1.3. <i>La chromatographie sur couche mince .....</i>	<i>45</i>
3.2. <i>La spectroscopie.....</i>	<i>46</i>
3.2.1. <i>Spectrométrie de masse.....</i>	<i>47</i>

3.2.2. Spectroscopie RMN.....	47
-------------------------------	----

## CHAPITRE II : RESULTAS ET DISCUSSION

<b>1. Réaction de 4-bromo-2-thiophèncarboxaldéhyde avec 9- bromoanthracène .....</b>	<b>48</b>
1.1. Spectre de la GC masse de la réaction 1 avant la purification .....	49
1.2. Spectre de la CPG de produit 1 après purification .....	49
1.3. Spectre RMN <sup>1</sup> H de produit 1 .....	50
1.4. Spectre RMN <sup>13</sup> C de produit 1.....	50
1.5. Spectre de RMN DEPT 135 de produit 1.....	51
<b>2. Réaction de cyclisation de 9-(3-Bromo-5-formylthiophène-2-yl) anthracène .....</b>	<b>51</b>
2.1. Spectre de la GC masse de la réaction 2 avant la purification .....	54
2.2. Spectre de la CGP de produit 2 après purification .....	52
2.3. Spectre RMN <sup>1</sup> H de produit 2 .....	53
2.4. Spectre RMN <sup>13</sup> C masse de produit 2.....	53
<b>3. Réaction 3- bromo- thiophène avec 4- bromo- isoquinilone .....</b>	<b>55</b>
3.1. Spectre de la GC masse de la réaction 3 avant la purification .....	55
3.2. Spectre de la CPG de produit 3 après la purification .....	56
3.3. Spectre de la GC masse de produit 3 .....	56
3.4. Spectre de RMN <sup>1</sup> H de produit 3 .....	57
3.5. Spectre de RMN <sup>13</sup> C de produit 3.....	57
3.6. Spectre de RMN DEPT 135 de produit 3.....	58
<b>4. Réaction de cyclisation de 4- (3-bromo- thiophène 2-yl) isoquinilone.....</b>	<b>58</b>
4.1. Spectre la GC masse de la réaction 4.....	59
<b>5. Tableau récapitulatif des réactions réalisées.....</b>	<b>61</b>
Conclusion générale .....	63
Références bibliographiques.....	64

## **INTRODUCTION GENERALE**

Les inquiétudes écologiques et économiques actuelles et la recherche de nouvelles molécules comme les systèmes cycliques qui sont des composés très recherchés en chimie médicinale et qui rentrent dans la composition de plusieurs produits pharmaceutiques ainsi que leurs utilisations dans d'autres domaines, ont incité l'intérêt des chimistes organiciens à développer de nouvelles méthodologies pour la préparation de composés ou de matériaux toujours plus efficaces.

Et comme la synthèse organique repose généralement sur la transformation de groupements fonctionnels ou de structures caractéristiques présentant une haute réactivité chimique mais elle est difficile à réaliser dans la plupart des cas d'où, les plus gros challenges actuels de la chimie organique, malgré les avancées récentes réalisées dans ce domaine c'est l'activation et la fonctionnalisation de la liaison C-H, ce qui a conduit au développement des méthodes permettant de convertir directement des liaisons carbone-hydrogène en liaison carbone-carbone et construire un domaine en plein essor.

Le présent travail comporte les parties suivantes :

- La première partie est répartie en deux chapitres :

- ✍ Le premier chapitre est consacré à une étude bibliographique traitant des généralités sur le palladium et les réactions de couplage et décrit brièvement les différentes méthodes de couplages possibles pour l'arylation d'hétéroaromatiques (couplage croisé de type Suzuki, Negishi, Stille,.....), et le cycle catalytique des couplages organométalliques.
- ✍ Le deuxième chapitre étudie la synthèse des biaryles par l'activation de la liaison C-H en utilisant le palladium, et les différentes stratégies d'arylation possibles suivi par des exemples de synthèses. il regroupe aussi les mécanismes possibles pour l'activation de la liaison C-H ; ainsi que les différents métaux susceptibles d'être utilisés dans les réactions d'arylation.

- La deuxième partie est répartie en deux chapitres :

- ✍ Le chapitre I décrit les différentes substances utilisées dans la réalisation de ce travail, ainsi que le processus de synthèse suivi, et les techniques analytiques permettant l'identification des produits synthétisés.
- ✍ Le chapitre II présente l'ensemble des résultats explicatifs obtenus d'après les réactions de synthèses réalisées dans ce travail.

**Première partie : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE**

## 1. INTRODUCTION

Au début de ce siècle ; le développement des méthodes catalytique utilisant les métaux nobles comme le ruthénium, le rhodium, le platine . . . . ., ou le palladium dans le but d'établir des liaisons carbone – carbone, explique le développement de la chimie des métaux de transition. Ces méthodes ont permis d'effectuer des réactions plus propres et avec un coût de production plus réduit.

Parmi les métaux de transition, le palladium est aujourd'hui le métal le plus approprié et le plus utilisé en synthèse organique pour la formation des liaisons carbone – carbone, dans les réactions de couplage croisé ou il est utilisé comme catalyseur.

L'émergence des réactions de couplage croisé en synthèse organique découle à la fois de la diversité des réactifs organométalliques utilisés et de large gamme de groupes fonctionnels qui peuvent être incorporés dans les réactifs. Ces réactions de couplage utilisant le palladium comme catalyseur ont été appliquées avec succès en synthèse organique.

A noter que l'importance de cette classe de réactions a été reconnue par l'attribution de prix Nobel de chimie 2010 conjointement au chimiste américain *Heck, R.F* et aux chimistes japonais *Negishi, E* et *Suzuki, A* par les couplages croisés en synthèse organique catalysés par le palladium.

## **2. Généralités sur le Palladium**

### **2.1. Le palladium**

Le palladium a été découvert en 1807 par William Hyde Wollaston. Le nom, donné par Wollaston lui-même l'année suivant sa découverte, dérive de l'astéroïde. *Pallas* découvert deux ans auparavant. Ce nom fait référence à la déesse grecque de la sagesse Palladion ou Pallas, épiclèse (surnom) d'Athéna.

Wollaston a découvert le palladium dans du platine brut d'Amérique du Sud en dissolvant le minerai dans l'eau régale, en neutralisant la solution avec de la soude, puis en précipitant le platine sous forme de chloroplatinate d'ammonium  $((\text{NH}_4)_2\text{PtCl}_6)$  par du chlorure d'ammonium. Il a ensuite ajouté du cyanure mercurique pour former le cyanure de palladium, qu'il a finalement chauffé pour extraire le palladium métal.<sup>1</sup>

### **2.2. Propriétés**

Le palladium est un élément chimique métallique relativement peu abondant dans la croûte terrestre (0.015ppm), de symbole Pd et de numéro atomique 46. C'est un métal précieux rattaché au groupe du platine. Il appartient à la 10<sup>ème</sup> colonne du tableau périodique des éléments et occupe la 5ème ligne. Il se trouve à la 4<sup>ème</sup> place des métaux précieux, après l'or, l'argent et le platine. Il fait partie de la famille des platinoïdes comme le platine, le rhodium, le ruthénium, l'iridium et l'osmium.

Sa structure électronique fondamentale est  $1s^2 2p^6 3s^2 3p^6 3d^{10} 4s^2 4p^6 4d^{10}$ , par conséquence sa sous-couche 4d est complète, étant plus stable que la sous-couche 5s. Ce qui n'est pas le cas par exemple pour le nickel qui possède la configuration  $3d^8 4s^2$  et le rhodium a pour structure  $4d^8 5s^1$ ; la configuration  $4d^{10}$  est assez particulière, elle n'est rencontrée qu'avec le cuivre(I) ( $3d^{10}$ ), l'argent Ag(I) ( $4d^{10}$ ) et parfois me platine Pt(0) ( $5s^2 5p^6 5d^9 6s^1$ ) qui peut prendre la configuration  $5d^{10}$ .

Le palladium sous sa forme solide, est un métal mou, de couleur argentée, malléable et ductile que l'on trouve à l'état naturel, allié à d'autres métaux précieux comme le nickel, le cuivre ou l'or. Il est moins dense (11.4) des métaux du groupe du platine et possède le plus faible point de fusion (1554°C). Le palladium se dissout lentement dans les acides sulfurique, nitrique et chlorhydrique.<sup>1</sup>

Les états d'oxydation usuels du palladium sont 0(métal), +1, +2 et +4. Pour les isotopes de Pd, il en existe sept dans la nature six sont stable  $^{91}\text{Pd}$ ,  $^{123}\text{Pd}$ ,  $^{101}\text{Pd}$ ,  $^{109}\text{Pd}$ ,  $^{117}\text{Pd}$ ,  $^{107}\text{Pd}$ ,  $^{103}\text{Pd}$  et  $^{100}\text{Pd}$  et les plus stables de ses radio-isotopes sont :  $^{107}\text{Pd}$ ,  $^{103}\text{Pd}$  et  $^{100}\text{Pd}$  <sup>1</sup>.

### **2.3. Utilisation**

Le palladium est principalement utilisé comme catalyseur dans l'industrie chimique, il a aussi d'autres applications. Il offre notamment une très grande résistance à la corrosion et est par conséquent utilisé en médecine dentaire pour la fabrication de couronne dentaires.

L'ajout de ruthénium ou de rhodium durcit le palladium et donne des alliages qui offrent divers applications, notamment en joaillerie. Il est utilisé en bijouterie puisque il rentre dans la fabrication de l'or blanc. Ses propriétés proche de celles du platine, en font un catalyseur de lindlare est la base de palladium.<sup>2</sup>

### **2.4. Catalyseur a base de palladium**

Parmi les métaux de transition, le palladium est aujourd'hui le métal le plus appropriée et le plus utilisé en synthèse organique pour la formation des liens carbone-carbone dans plusieurs type de réactions comme celles de couplage croisé, connues sous le nom de réaction pallado-catalysées dans lesquelles il joue le rôle de catalyseur ou précurseurs a d'autres catalyseurs.

Le palladium et ses complexes formés par l'ajout de ligands phosphines sont les catalyseurs qui ont connu le plus de succès dans les réactions organiques.<sup>3</sup>

Actuellement, l'éventail catalyseurs au palladium est très large. Ces catalyseurs sont soit à base de palladium(0) ou palladium(II). On distingue : <sup>3</sup>

- ⇒ Les complexes au palladium(0) dans lesquels le métal est très souvent coordiné d es ligands à base de phosphines ou d'amines.
- ⇒ Les complexes de sels de palladium(II) (acétate, chlorure, ...).
- ⇒ Les complexes de palladacycles (dans lesquels le palladium est au degré d'oxydation II et est incorporé dans un hétérocycle).

**Les catalyseurs les plus fréquemment utilisés sont :**

- ➔ Le tétrakis(triphénylphosphine) palladium(0)  $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ .
- ➔ L'acétate de palladium (II)  $[\text{Pd}(\text{OAc})_2]$ .
- ➔ Le tris(dibenzylidène acétone) dipalladium(0)  $[\text{Pd}_2\text{dba}_3]$ .
- ➔ Le  $[\text{Pd}_2\text{dba}_3]$ , beaucoup moins utilisé que le  $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ , est une forme stable du Pd(0).

C'est un solide rouge qui peut être synthétisé par réduction de l'hexachloropalladate.



*Figure 1. Le palladium.*

**3. La réaction de couplage**

En chimie organique une réaction de couplage, est une transformation qui permet l'association de deux radicaux hydrocarbures en générale à l'aide d'un catalyseur métallique. Deux classifications sont possibles en fonction de la nature du produit formé ou celles des réactifs mis en jeu ; on peut avoir l'homocouplage ou bien le couplage croisé.<sup>4</sup>

Le développement de la chimie des métaux de transition a mis un grand nombre de nouvelles réactions importantes à la disposition des chimistes travaillant dans le domaine de la synthèse organique. Grâce à sa capacité exceptionnelle à établir des liaisons carbone - carbone. Le palladium occupe une place particulière parmi les métaux de transition utilisés en synthèse organique.

En effet, les réactions de couplage pallado-catalysés sont très utilisées en synthèse organique pour l'élaboration de nombreux types de molécules organiques complexes. Les réactions de couplages croisés font appel aux différents dérivés organométalliques comme les dérivés du :

- ➔ Magnésium Mg (réaction de *Kumada*).
- ➔ L'étain Sn (réaction de *Stille*).
- ➔ Zinc Zn (réaction de *Negishi*).
- ➔ Bore B (Réaction de *Suzuki-Miyaura*).
- ➔ Silicium Si (réaction de *Hiyama*).

Les principales réactions de couplage carbone-carbone catalysées par le palladium sont représentées sur le (Schéma 1).<sup>5</sup>

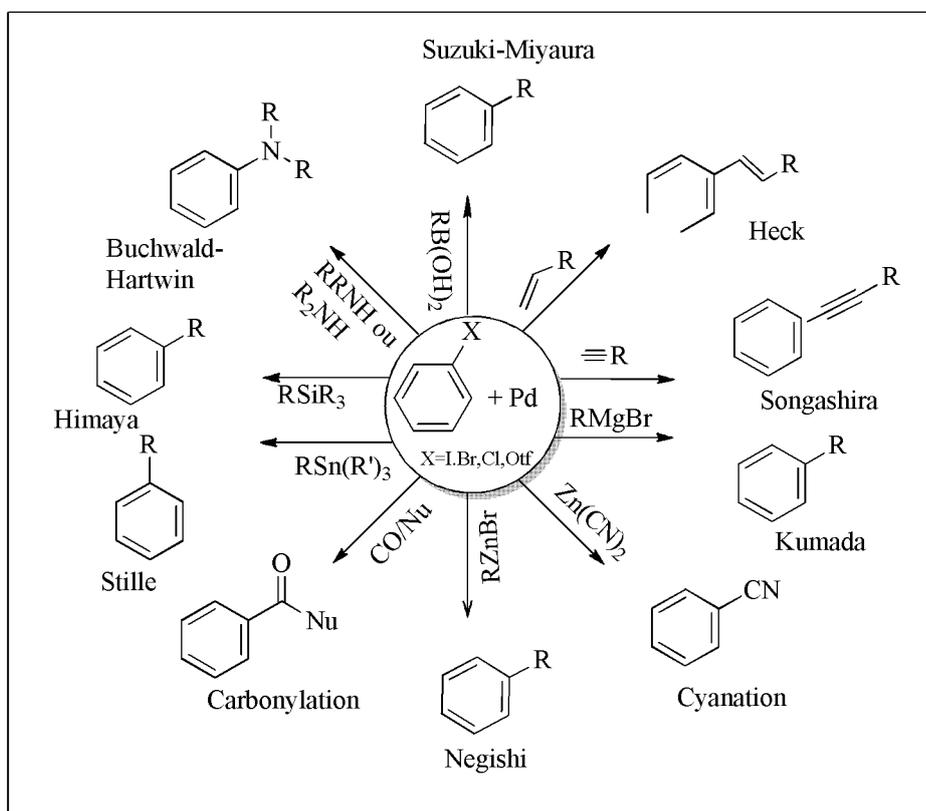
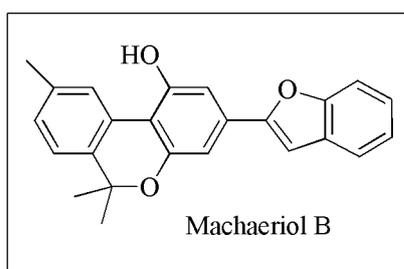


Schéma 1. Différents types de réactions de couplage croisé.

#### 4. Obtention de biaryles

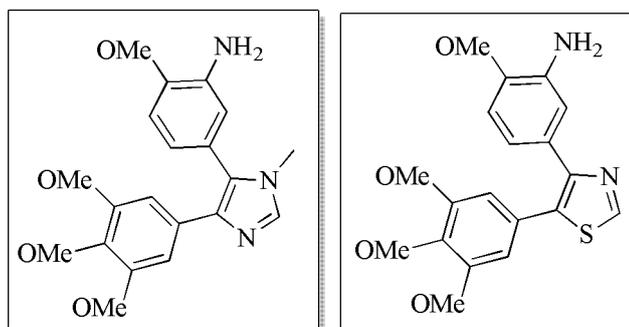
Les motifs biaryles se retrouvent dans de nombreux produits, touchant pratiquement tous les domaines de la chimie. Ils sont particulièrement présents dans des molécules bioactives, comme les antibiotiques, les anticancéreux les anti-inflammatoires ou les fongicides et permettent d'étudier les mécanismes fonctionnels du vivant.

Par exemple, l'équipe d'Avery a décrit la synthèse de Machaeriol B qui est une molécule efficace dans la lutte contre la maladie parasitaire qu'est la malaria (figure 2).<sup>6</sup> La synthèse de telles molécules s'avère nécessaire depuis que l'on observe la résistance croissante du parasite au traitement déjà existant. Dans le Machaeriol B, on retrouve un groupement benzofurane lié à un benzène fonctionnalisé.



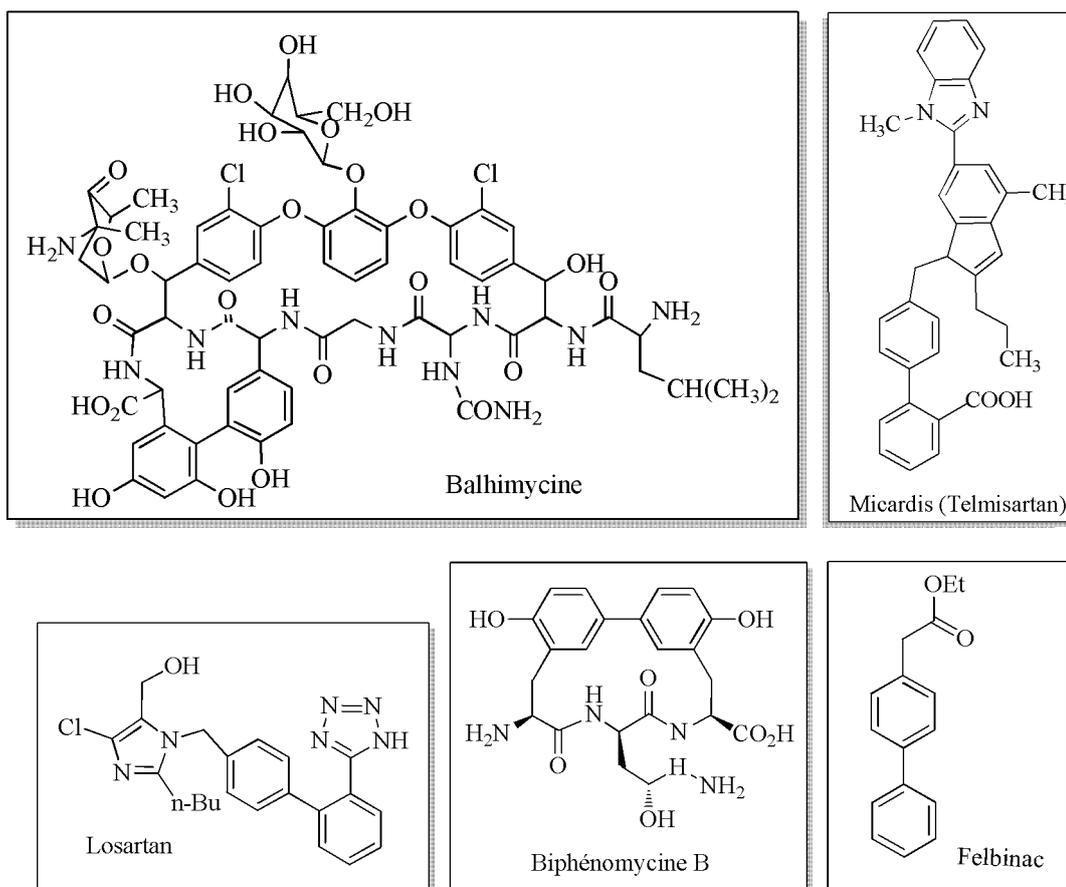
**Figure 2.** Structure de la molécule Machaeriol B.

Un groupe thiazole ou imidazole arylé en position C4 et C5 est aussi retrouvé dans des molécules utilisées pour le traitement de cancers avancés (figure 3). Ces résultats ont été publiés par le groupe de Jiang et Boykin en 2009.<sup>7</sup> Ils ont démontrés que ces molécules avaient des effets cytotoxiques sur plusieurs types de cellules cancéreuses (du foie, du sein, du pancréas ou du colon), même sur des types résistants aux traitements habituels.



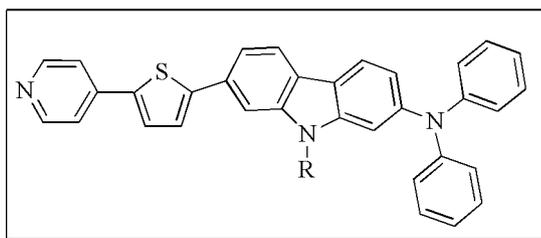
**Figure 3.** Structures de deux molécules utilisées pour le traitement de cancers avancés.

Ces composés biaromatiques sont des structures de base de plusieurs antibiotiques à structure glycopeptidique comme Vancomycine, la Balhimycine,....etc. Le Micardis et le Biphénomycine B sont utilisés également comme antibiotiques. Le Losartan est un médicament qui traite l'hypertension. Le Felbinac fait partie des anti-inflammatoires non stéroïdien (AINS)(figure 4). Tous démontrent une puissante activité physiologique et contiennent cette même structure moléculaire biaryle.<sup>8,9</sup>



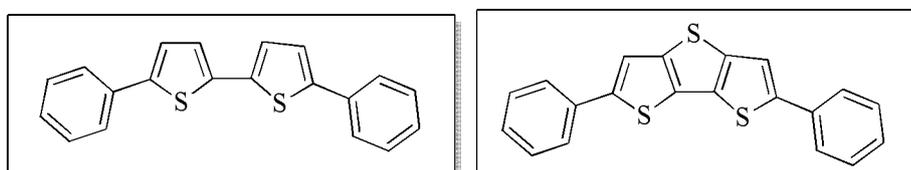
**Figure 4.** Structures de quelques molécules utilisées comme médicaments.

Les propriétés physiques intrinsèques des bis aryles, comme leur absorption dans l'UV-Visible ou leur fluorescence, permettent aussi leur application dans les domaines de l'optique ou de l'électronique. Harima et ses collaborateurs ont présenté une molécule dans donneur-accepteur  $\pi$ -conjuguee utilisant un motif pyridine-thiophène présentant des propriétés intéressantes pour des applications dans des panneaux solaires (figure 5).<sup>10</sup>



**Figure 5.** Structure d'une molécule utilisée dans des applications dans les panneaux solaires.

Et enfin, Rasmussen et son équipe ont présenté la synthèse de plusieurs bis-thiophènes aryles en position C5 qui présentent des propriétés d'absorption dans l'UV autour de 380 ou 400nm, ainsi que des propriétés d'émission en fluorescence autour de 420 ou 450 nm (figure 6).<sup>11</sup>



**Figure 6.** Structures des molécules présentant des propriétés physiques (Absorption et Fluorescence)

#### 4.1. Les motifs biaryles

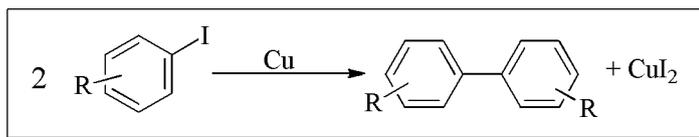
Les biaryles, composés organiques de structures très variées, comportent au moins deux cycles aromatiques reliés entre eux par une liaison aryle-aryle. On distingue :<sup>12</sup>

- Les biaryles ou bi phényles substitués qui correspondent à deux cycles benzéniques fonctionnalisés.
- Les hétérobiaryles qui comportent un cycle aromatique l'autre un hétéroaromatique.
- Les bihétéroaryles eux sont formés par deux cycles hétéroaromatiques.

#### 4.2. Le couplage biaryle

Le couplage biaryle est connu depuis plus d'un siècle. Une première réaction d'obtention de biaryles celle d'Ullmann en 1901, est un exemple d'homocouplage.

Cette réaction consiste à condenser des halogénures aromatiques avec eux-mêmes en présence de poudre de cuivre à haute température et en absence de base pour former un biaryle et un halogénure de cuivre (Schéma 2).<sup>12</sup>



*Schéma 2. Homocouplage d'Ullmann des halogénures d'aryles utilisant les catalyseurs de cuivre.*

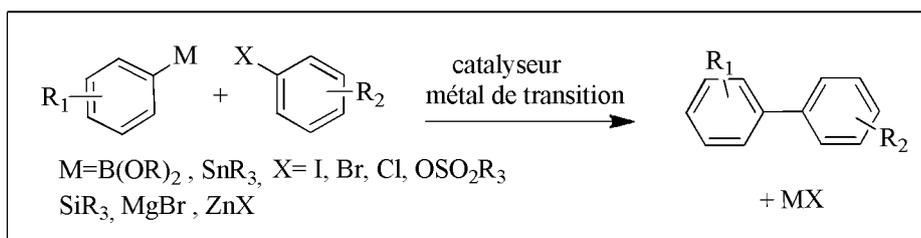
La réaction d'Ullmann a été étendue à une grande variété de substrats hétérocycliques tels que le furanne, le thiophène, la pyridine, la pyrimidine. Les hétérocycles arylés sont obtenus avec des rendements variables. Cette réaction est maintenant une des réactions classique et facile à mettre en œuvre pour la formation de biaryles. Néanmoins, en raison de sa limitation à la synthèse de composés symétriques et une température assez élevée ; elle est remplacée de plus en plus par les réactions de couplage croisées utilisant le palladium.

Les réactions de couplage croisé catalysées par le palladium de Kumada, Stille, Nishishi, etc largement développées dans les années 1970, ont apporté une contribution majeure à la construction des motifs biaryles. Les réactions de couplage croisé utilisant le palladium comme catalyseur permettant d'accéder à une grande variété de biaryles par formation d'une liaison C-C sont décrites dans le paragraphe suivant.<sup>13</sup>

## **5. Méthodes de couplage croisé traditionnelles et activation de liaisons C-H**

Il existe de nombreuses méthodes catalytiques pour la formation de composés biaryles, nécessitant la plupart du temps l'utilisation de métaux de transition. Ces réactions impliquent un halogénure ou pseudohalogénure d'aryle avec un réactif organométallique (Schéma 3).

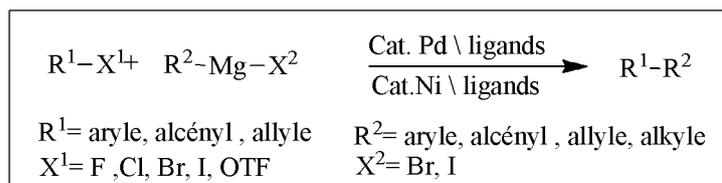
Parmi ces méthodes, les plus connues sont les couplages croisés dit de Suzuki-Miyaura, Stille ou Negishi. Ces méthodes sont étudiées depuis de nombreuses années et ont été optimisées de manière à pouvoir être réalisées dans des conditions douces, en utilisant une très faible quantité de catalyseur.<sup>14</sup>



*Schéma 3. Réactions de couplage croisé traditionnelles.*

### 5.1. Synthèse de biaryles par couplage de *Kumada-1972*

Historiquement, le développement des réactions de couplage organométalliques catalysées par des métaux de transition a débuté en 1972 lorsque les groupes de *Kumada* et de *Curriu* rapportent, indépendamment, que la réaction d'un organomagnésien avec un halogénure d'aryle ou devinyle peut être efficacement catalysée par des complexes de nickel ou de palladium (Schéma 4).<sup>15,16</sup>



*Schéma 4. Préparation des composés biaryles par la réaction de Kumada.*

Cette réaction est l'un des exemples de réaction de couplage croisé. Les partenaires sont un organomagnésien et un dérivé halogéné, ce couplage fait intervenir un réactif de grignard alkyle ou aryle et un dérivé Halogéné ou vinyle en présence de nickel ou de palladium. Cette méthode est basée sur un travail plus ancien effectué par *Tamura* et *Kochi* en 1971.<sup>17</sup>

Le premier rapport du groupe *Kumada* décrivait la réaction du bromure de phénylmagnésien avec un chlorure d'aryle ou de vinyle comme par exemple le chlorure de vinyle pour conduire au styrène, catalysé par un complexe du nickel tel que  $\text{NiCl}_2(\text{dppe})$ . Cette réaction a été utilisée pour synthétiser des biaryles non symétriques en présence de palladium comme le montre la réaction suivante (Schéma 5).<sup>18</sup>

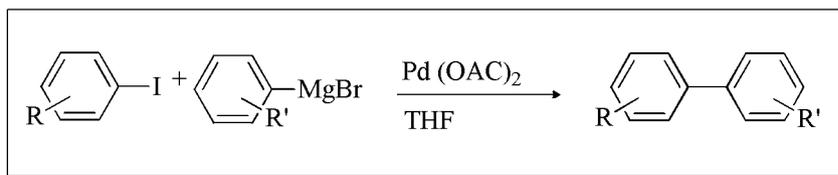


Schéma 5.

La principale limitation de cette réaction est due à l'incompatibilité entre les organomagnésiens et certains groupements fonctionnels. Mais l'avantage de cette réaction réside dans sa simplicité. Cette réaction de couplage croisé a fait l'objet de plusieurs travaux<sup>19</sup>, quelques exemples de réactions conduisant à la formation des biaryles faisant intervenir le couplage de *Kumada* sont présentes ci – après :

### Exemple 1

En 1994, *Uemura et coll.* ont rapporté des réactions palladocatalysées impliquant un bromure d'aryle complexe par du chrome et le bromure de phenylmagnésium pour fournir un biaryle. (Schéma 6).<sup>20</sup>

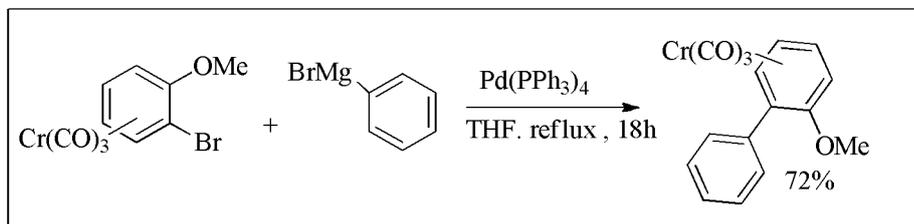


Schéma 6.

### Exemple 2

En 1997, *Bumagine* a effectué le couplage croisé de composé organomagnésien avec des halogénures d'aryle contenant un groupement carboxy, hydroxy, ou des groupements amino avec du palladium comme catalyseur. Ces espèces organométalliques sont utilisées directement sans protection des groupes fonctionnels cependant le réactif de grignard en excès est nécessaire pour éviter que la fonction acide ne réagisse (Schéma 7).<sup>21</sup>

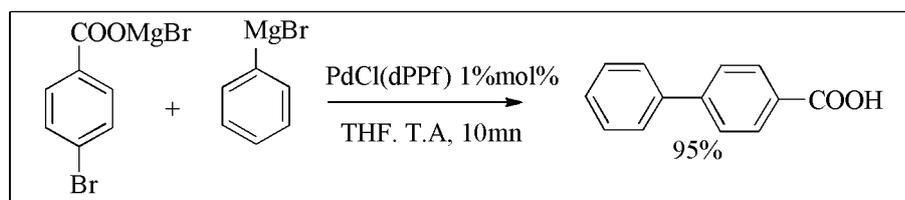


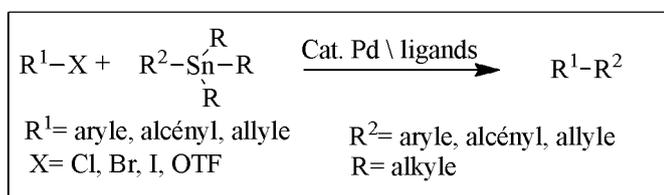
Schéma 7.

## 5.2. Synthèse de biaryles par couplage de *Stille-1977*

La réaction de *Stille* consiste à faire réagir un composé organostannique et un dérivé halogène hybride  $sp^2$  en présence d'un catalyseur à base de palladium. Elle a été découverte en 1977 par *Stille* et *Milstein*<sup>22</sup>, elle a trouvé des applications dans la synthèse de produits naturels, la découverte de médicaments<sup>23</sup> et la chimie des matériaux.<sup>24</sup>

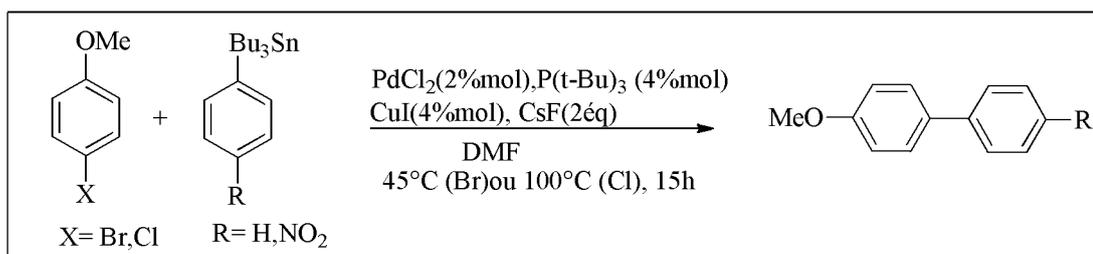
Ce couplage forme une liaison C-C entre des stannanes et des halogénures ou des pseudo-halogénures avec très peu de restriction sur le groupe R. C'est une méthode bien élaborée qui permet la préparation de différents produits à partir de toutes les combinaisons possibles d'halogénures et de stannanes. Le tri méthyle et le tributyle d'étain sont également employés. La réaction fonctionne également avec les trifilats comme groupe partant.

La réaction de *Stille* nécessite la préparation d'halogénure d'organostannique et/ou de leurs dérivés. Cette réaction est bien adaptée à la préparation de biaryles asymétrique. La réaction est efficace avec des iodures ou des bromures d'aryl substitués par différents groupes tels que : l'aldéhyde, le méthoxy, le nitro, le cyano, ou l'halogène. (Schéma 8).<sup>25</sup>

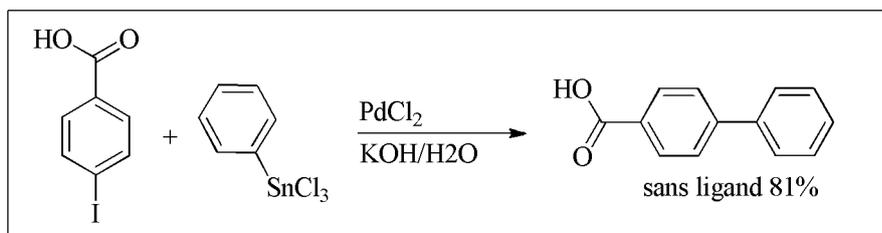
Schéma 8. Préparation des composés biaryles par la réaction de *Stille*.

**Exemple 1**

La réaction de couplage entre des bromures ou des chlorures d'aryles avec des dérivés de tributyl(phényle)stannanes en présence des systèmes catalytiques PdCl<sub>2</sub>/P(t-Bu)<sub>3</sub> facilitée par l'ajout d'un sel de cuivre et un ion fluorure dans du DMF conduit à des biaryles complétés avec des rendements moyens à bons (Schéma 9).<sup>26</sup>

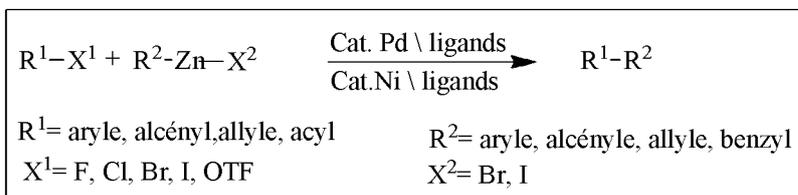
*Schéma 9.***Exemple 2**

*Collum et coll.* ont indiqué que le couplage de Stille peut avoir lieu sans phosphine et dans des conditions douces. Aussi l'ajout de ligands solubles dans l'eau améliore le rendement de la réaction. Des halogénures d'aryles et de vinyle solubles dans l'eau ont été couplés au vinyltrichlorostannane de cette manière (Schéma 10).<sup>27</sup>

*Schéma 10.***5.3. Synthèse de biaryles par couplage de Negishi-1977**

La réaction de couplage de Negishi publiée en 1977, fut la première réaction qui a permis la synthèse de biaryles asymétriques avec de bons rendements. C'est le couplage de composés organozinciques avec des halogénures d'aryles, de benzyles ou d'allyles, catalysé par le nickel ou le palladium. Cette réaction a une portée large et ne se limite pas à la

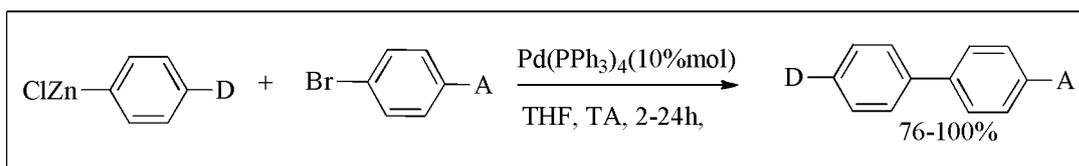
formation de biaryles. Cette réaction a été largement appliquée en synthèse organique (Schéma 11).<sup>28</sup>



*Schéma 11. Préparation des composés biaryles par la réaction de Negishi .*

### Exemple 1

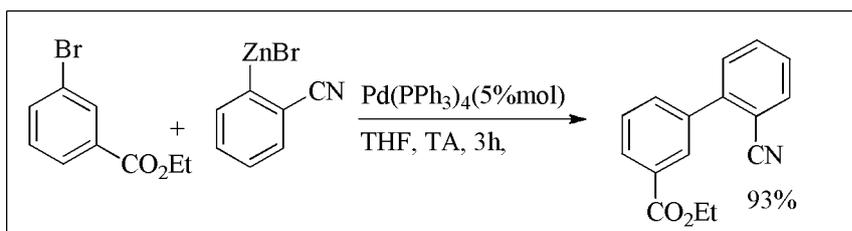
Les dérivés du zinc ont été utilisés par *Jutand et coll.* Pour l'obtention de biphényles asymétriques substitués par des groupements donneurs ou attracteurs. La plus faible réactivité des composés organozinciques comparée aux réactifs de grignard permet l'utilisation de différents groupes fonctionnels sur la fraction aryle (Schéma 12).<sup>29</sup>



*Schéma 12.*

### Exemple 2

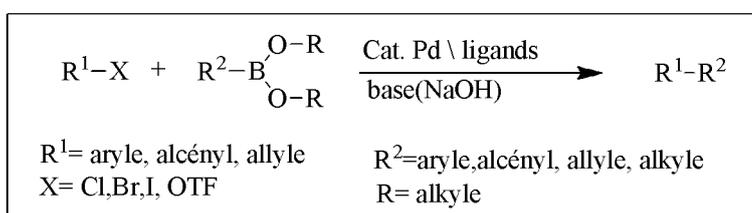
*Rieke et coll.* ont testé avec succès la réactivité d'un composé organozincique substitué en position *ortho* par un groupe carbonitrile avec un bromure d'aryle. La réaction, catalysée par la palladium conduit au biaryl correspondant avec un bon rendement (Schéma 13).<sup>30</sup>



*Schéma 13.*

#### 5.4. Synthèse de biaryles par couplage de *Suzuki-Miyaura-1979*

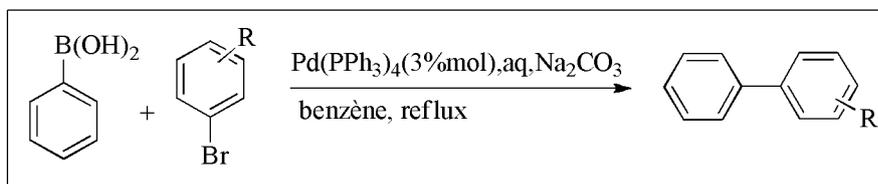
La réaction de Suzuki appelée également, réaction de Suzuki-Miyaura ou couplage de Suzuki est une réaction de couplage utilisée en chimie organique dans laquelle deux groupes aryles se condensent pour donner une seule molécule. Généralement cette réaction utilise un acide boronique qui réagit avec un dérivé halogéné, tel un bromure ou un iodure avec un catalyseur au palladium. Cette réaction chimique a été publiée pour la première fois en 1979 par Akira Suzuki. La réaction nécessite un catalyseur au palladium comportant des ligands phosphines (Schéma 14).<sup>31</sup>



*Schéma 14. Préparation des composés biaryles par la réaction de Suzuki-Miyaura.*

##### Exemple 1

Le premier couplage biarylique réalisé par la réaction de *Suzuki* a été décrit en 1981. L'utilisation de catalyseur au palladium dans le benzène en présence d'une base pour la formation de la liaison aryle-aryle en utilisant des acides boroniques a été mise en oeuvre (Schéma 15).<sup>32</sup>



*Schéma 15.*

##### Exemple 2

*Anderson et coll.* ont publié une méthodologie pour le couplage d'acide boronique de mésityle avec divers bromures aromatiques en utilisant TiOH comme base et DMAc comme

solvant, en présence de Pd(PPh<sub>3</sub>). La réaction effectuée à température ambiante engendre la formation des biaryles correspondants au bout de 12 heures (Schéma 16).<sup>33</sup>

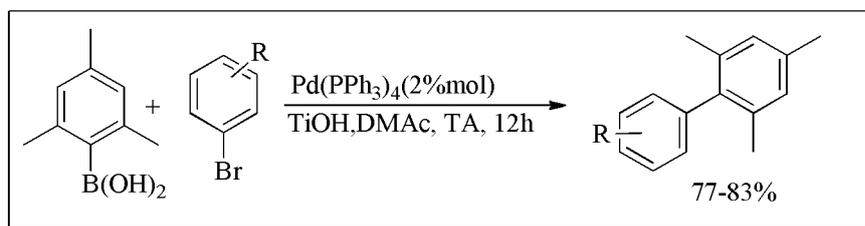


Schéma 16.

### 5.5. Synthèse de biaryles par couplage de *Hiyama-1988*

La formation d'une liaison C-C, catalysée par le palladium, entre les halogénures d'aryle, d'acétyle, d'alkyle ou de triflates et des organosilanes est connue sous le nom de réaction de couplage d'Hiyama. Cette réaction a été décrite pour la première fois par Hatanaka et Hiyama en 1988 dans laquelle le 1-iodonaphtalène réagit avec le triméthylsilane pour conduire au 1-vinylnaphtalène par une catalyse au chlorure d'allylpalladium (Schéma 17).<sup>34</sup>

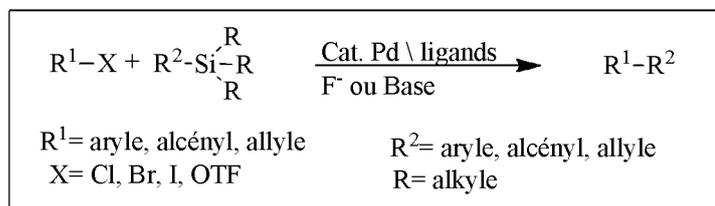


Schéma 17. Préparation des composés biaryles par la réaction de Hiyama.

#### Exemple 1

Le couplage croisé d'arylsilanols avec les bromures et les iodures d'aryle, effectué dans l'eau et catalysé par le palladium en présence de carbonate de césium fournit des produits biaryliques variés avec de hauts rendements. Il a été montré que la base Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> est un activateur efficace pour la formation de biaryles asymétriques. L'utilisation de l'eau comme solvant et l'ajout de ligands ont été également identifiés comme des paramètres expérimentaux qui influent sur la vitesse et la sélectivité du processus de couplage (Schéma 18).<sup>35</sup>

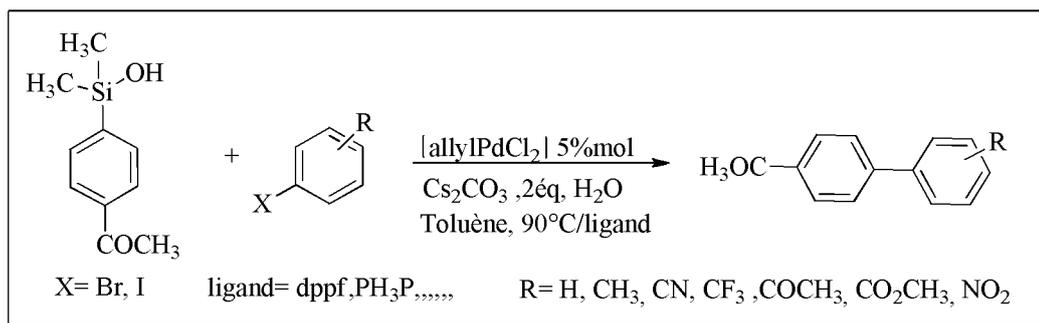


Schéma 18.

**Exemple 2**

Les réactions de couplages C-C de bromures d'aryles et d'arylsiloxanes effectuées dans l'eau et catalysées par les complexes de palladium de triarylphosphanes modifiés avec l'éther de couronnes génèrent des biaryles avec des rendements satisfaisants (Schéma 19).<sup>36</sup>

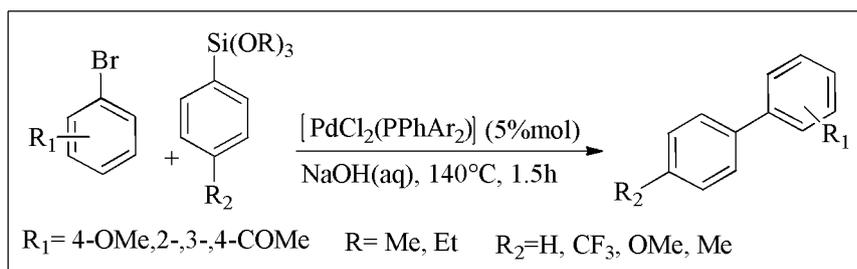


Schéma 19.

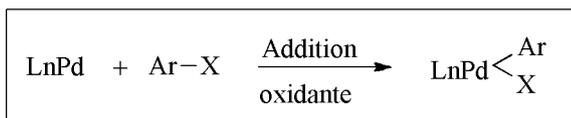
**6. Cycle catalytique des couplages organométalliques**

Le cycle catalytique de ces réactions de couplage organométallique est similaire et se décompose en 3 étapes successives et clé qui sont<sup>37</sup> :

- ⇒ l'addition oxydante qui n'est rien d'autre que l'addition de l'halogénure d'aryle  $\text{ArX}$  sur le catalyseur au palladium (espèce catalytique présentée par  $\text{PdL}_2$  préalablement forme) qui conduit à une insertion dans la liaison carbone – halogène.
- ⇒ la transmétallation : c'est la transformation de l'espèce organopalladium par transfert du ligand sur  $\text{Pd}^{\text{II}}$  par substitution de l'halogène.
- ⇒ l'élimination réductrice du biaryle  $\text{Ar-Ar}$  avec régénération de Pd au degré 0 qui est réintroduit dans le cycle catalytique.

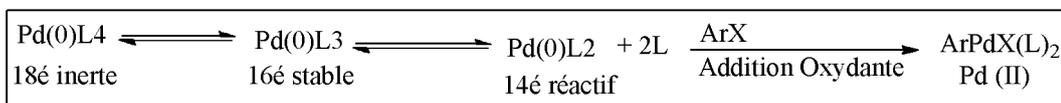
### 6.1. Addition oxydante

L'addition oxydante est l'étape dans laquelle le Pd(0) réagit avec l'halogénure en s'insérant entre l'halogène ou le triflate ( Br, Cl, I, ou OTf) et le groupe aryle avec oxydation du métal vers le degré d'oxydation II pour former le complexe Ar-Pd(II)-X cette inclusion du palladium s'effectue selon plusieurs mécanismes ( concerté – type SN2- radicalaire – ionique).



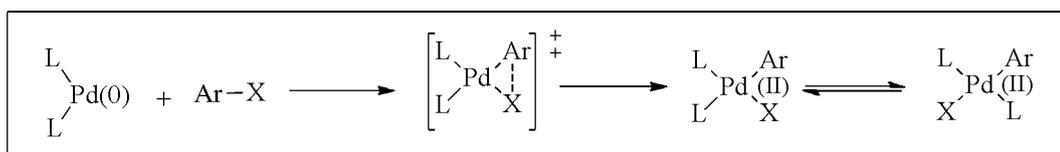
Elle est favorisée par des ligands  $\sigma$  donateurs qui compensent le déficit électronique du palladium, dans ces réactions de couplage les espèces catalytiques possèdent des atomes de Pd de degré d'oxydation (0).

Le catalyseur actif doit être suppose un complexe réactif du palladium à 14 électrons de type Pd(0)L<sub>2</sub>. Il peut être obtenu par réduction in situ d'un catalyseur de type Pd(II)L<sub>4</sub> 18 électrons. L'espèce réactive lors de l'addition oxydante est un complexe faiblement ligandé Pd(0)L<sub>2</sub> obtenu après décomplexation de deux ligands présenté dans le (Schéma20).



*Schéma 20. Mécanisme d'addition oxydante à partir de Pd(0) L<sub>4</sub>.*

L'addition oxydante se déroule d'abord par insertion du palladium dans la liaison C-X de l'halogénure formant un état de transition suivie de l'isomérisation cis-trans de l'espèce formée (Schéma21).

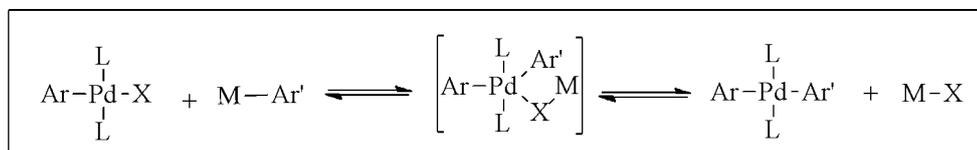


*Schéma 21. Formation du complexe - $\sigma$ -palladium (II) lors de l'addition oxydante.*

Différents facteurs peuvent influencer la vitesse de la réaction d'addition oxydante en particulier la nature du groupement X de la molécule Ar-X et celle du ligand. Il est à noter que les halogénures d'aryle, activés par la présence de groupement électroattracteurs sont beaucoup plus réactifs que ceux possédant des groupements électro-donneurs. Le ligand a lui aussi une incidence sur la facilité avec laquelle l'addition oxydante se produit. Ainsi les phosphines basiques suffisamment riches en électrons, favorisent cette réaction.

## 6.2. La transmétallation

La transmétallation est la réaction inverse de l'addition oxydante. C'est l'étape moins connue de cycle catalytique qui correspond à la transformation de l'espèce organopalladiée. Son mécanisme dépend du composé organométallique et des conditions réactionnelles mises en jeu cette étape peut être assimilée à une réaction de substitution nucléophile. En effet le composé organométallique M-Ar à base de magnésium, de bore, d'étain ou de zinc, .... Réagit avec le complexe Ar-Pd (II)-X formée lors de l'addition oxydante et le groupement organique Ar polarisé  $\delta^-$ , et transféré au palladium par échange avec l'anion X (Schéma 22).

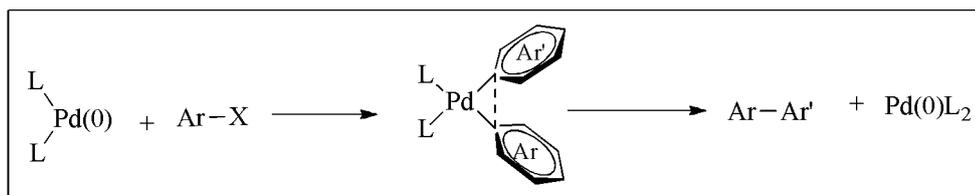


*Schéma 22. Etape de transmétallation.*

## 6.3. Elimination réductrice

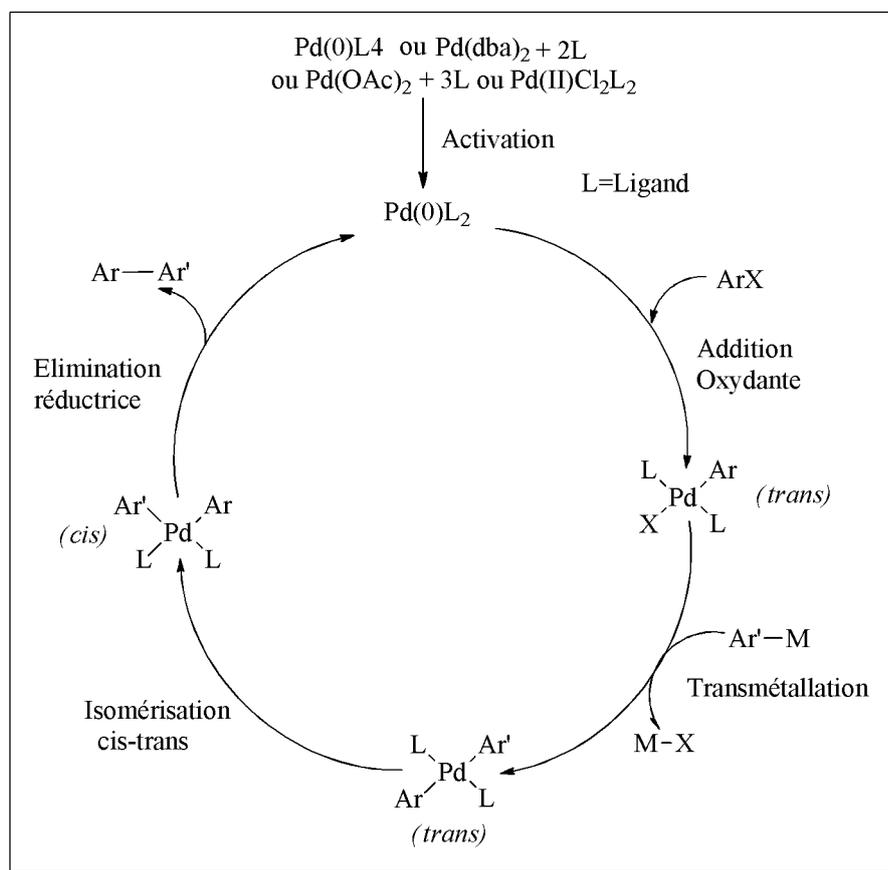
La dernière étape du cycle est l'étape ; élimination réductrice. Elle libère le produit de couplage Ar-Ar ainsi que le complexe Pd(0)L<sub>2</sub> à partir du complexe Ar-Pd-Ar' formé lors de la transmétallation .

Les fragments Ar et Ar' doivent être en position cis pour que l'élimination réductrice puisse se produire (isomérisation de complexe trans Ar-Pd-Ar' en complexe cis) la réactivité des groupes aryles peut probablement être expliquée par la participation des orbitales  $\pi$  de ces groupes pour former la nouvelle liaison (Schéma 23).



**Schéma 23.** Isomérisation et élimination réductrice des complexes diarylpalladium.

Le cycle catalytique des réactions de couplage organométallique qui peut être établi est reporté sur le (schéma 24) dans lequel les trois étapes du processus catalytique de formation des systèmes biaryliques sont schématisées :



**Schéma 24.** Cycle catalytique classique des réactions catalysées par le palladium.

Les unités biaryles ont donc une importance considérable dans de nombreux domaines. Ils jouent un rôle important dans la chimie médicinale, en chimie des polymères, en chimie des matériaux,.....c'est pourquoi leurs synthèses représentent un défi majeur en chimie organique moderne.

L'approche la plus commode pour leur obtention est **L'activation de la liaison C-H.**

Afin d'éviter l'utilisation de ces composés organométalliques, les recherches se sont focalisées sur l'activation de liaisons C-H. Une telle stratégie permet de diminuer drastiquement la quantité de déchets produits au cours de la réaction, améliorant de fait son économie atomique.

L'économie atomique est un indice obtenu en divisant la masse molaire du produit final par la somme des masses molaires des réactifs. Il permet donc d'avoir une idée du pourcentage d'atomes utilisés dans le produit final et par corrélation du pourcentage d'atomes retrouvés dans les déchets.

Le cas idéal serait l'activation de liaisons C-H sur les deux aryles. Ce couplage est appelé couplage oxydant, car un oxydant est utilisé afin de régénérer l'espèce active du catalyseur. Néanmoins l'oxydant le plus utilisé jusqu'à maintenant est la benzoquinone, qui produit beaucoup de sous-produits, une alternative plus intéressante serait d'utiliser de l'oxygène. Par ailleurs, la liaison C-H étant particulièrement forte, le couplage oxydant est thermodynamiquement défavorisé et un problème de régiosélectivité existe si plusieurs liaisons C-H sont réactives, même si certains groupements directeurs sont capables d'orienter la réaction sur certaines positions.<sup>38</sup>

Une autre possibilité consiste à faire réagir une liaison C-H avec un halogénure ou pseudo halogénure d'aryle. Une telle réaction est thermodynamiquement plus favorisée et l'interaction entre l'espèce d'halogénure d'aryle et les métaux de transitions est déjà bien connue. Afin de permettre une réaction régiosélective, des groupements directeurs peuvent également être utilisés.<sup>38</sup> L'utilisation d'hétéroaromatiques permet de simplifier le système, puisque leur réactivité intrinsèque permet à la réaction d'être le plus souvent régiosélective en position C2 ou C5.

## 1. INTRODUCTION

L'activation de liaison carbone-hydrogène, ou activation C-H, est une réaction qui rompt une liaison carbone-hydrogène. L'expression se limite le plus souvent à la désignation de réaction mettant en jeu des complexes organométalliques et qui procèdent par la coordination d'un hydrocarbure à la sphère interne du métal, soit par un intermédiaire "alcane ou aryle complexe" soit comme un état de transition menant à un intermédiaire "M-C". Cette définition inclut aussi le fait que, lors de la rupture de la liaison C-H, l'espèce hydrocarbure reste associée à la sphère interne et sous l'influence du métal.

Les études théoriques aussi bien que les investigations expérimentales indiquent que la liaison C-H, usuellement considérée comme non réactive, peut être rompue par coordination. De nombreux efforts ont été effectués pour la synthèse de nouveaux réactifs et catalyseurs dans ce domaine. Un des principaux intérêts au développement de cette recherche, l'idée que l'activation C-H pourrait permettre la conversion d'alcanes peu onéreux est disponible en grande quantités en des composés fonctionnalisés de plus haute valeur ajoutée.

## 2. Synthèse de biaryle par activation de la liaison C-H utilisant le palladium

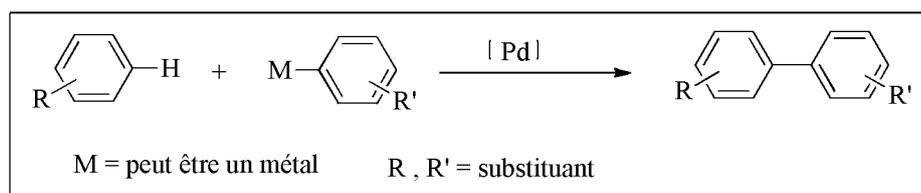
La première réaction d'activation de la liaison C-H a été découverte par *Orth et al.* en 1990<sup>39</sup>. Il a été montré que différents hétérocycles comme l'indole, le furanne, le thiophène, le benzofurane.....etc. peuvent être arylés sous catalyse au palladium avec des rendements de moyens à bons, en utilisant 5% molaires de tétrakis(triphénylphosphine)palladium [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>]. Comme catalyseur. C'est une méthode alternative à celle utilisant les métaux de transition avec un partenaire de couplage.

Habituellement un organométallique est remplacé par un simple arène. L'activation formelle d'une liaison C-H permet elle aussi un accès facile à de nombreux biaryles à partir d'arènes et d'halogénures aryliques variés, en présence d'un catalyseur à base de palladium.<sup>39</sup>

## 2.1. Les stratégies d'arylation par l'activation de la liaison C-H.

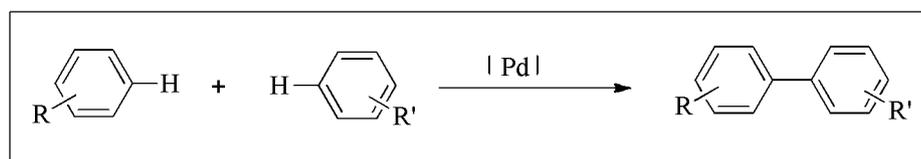
L'arylation direct catalytique par clivage d'une liaison C-H, peut se faire selon trois stratégies qui se différencient par la nature de partenaire de couplage mis en jeu.

✍ *Arylation direct oxydative* faisant intervenir des organométalliques avec de simples arènes comme partenaire (Schéma 25).



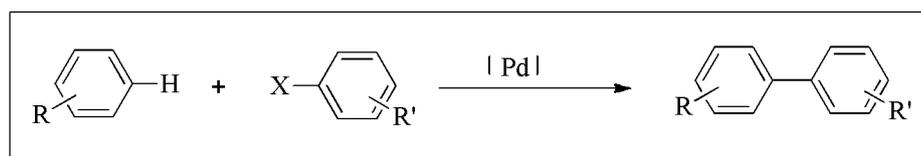
*Schéma 25. L'arylation direct oxydative.*

✍ *Arylation déshydrogénative* faisant intervenir comme partenaires de couplage deux arènes seulement (Schéma 26).



*Schéma 26. L'arylation déshydrogénative.*

✍ *Arylation direct* faisant intervenir des halogénures d'aryles ou de pseudo halogénures d'aryle comme partenaires électrophiles avec de simples arènes (schéma 27).



*Schéma 27. L'arylation direct.*

Ces dernières années, cette technologie émergente est devenue un outil puissant largement applicable dans le domaine de la synthèse organique par de nombreux groupes de recherches.<sup>41</sup> Et comparativement aux méthodes traditionnelles l'arylation direct offre des composés en moins étapes et élimine moins de déchets.<sup>40</sup>

## 2.2. Exemples de synthèses par l'activation de la liaison C-H

### 2.2.1 Exemple 1

L'arylation direct des benzamides en position ortho a été développée par *Scabashovet Dauglis*. Cette réaction a été catalysée par le diacétate de palladium avec des iodures d'aryle fonctionnalisés dans l'acide trifluoroacétique (TFA) et en présence d'acétate d'argent (Schéma 28).<sup>41</sup>

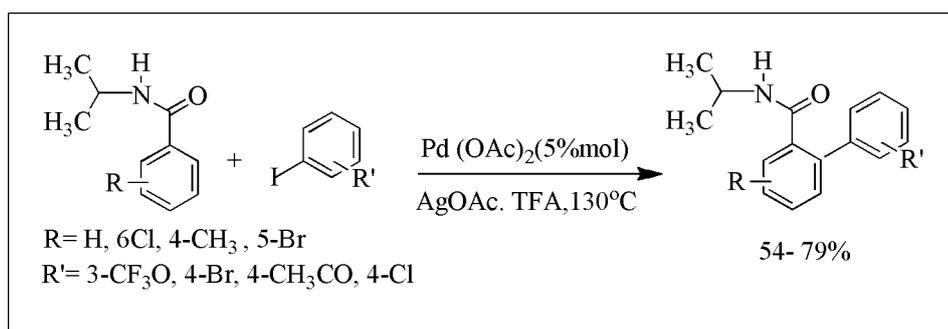


Schéma 28.

### 2.2.2 Exemple 2

Le même groupe a réalisé une réaction d'arylation avec des anilines protégées avec succès. Le groupe acyle est ensuite éliminé par une hydrolyse basique et l'amine biarylique a été obtenue avec un rendement de 91% (Schéma 29).<sup>42</sup>

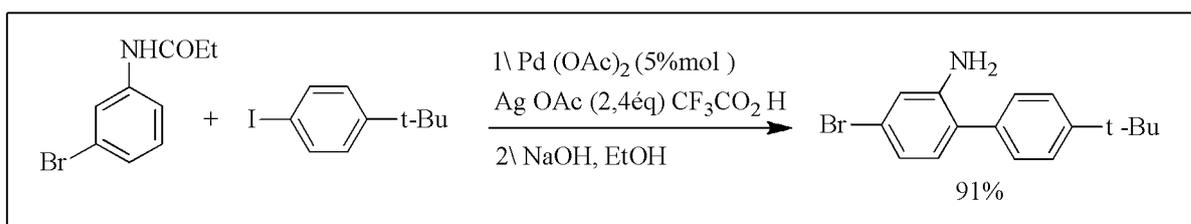


Schéma 29.

2.2.3 Exemple 3

L'ortho arylation oxydative d'acétanilides via une catalyse au palladium a été rapporté par *Shi*. L'utilisation du triméthoxyarylsilane substitué comme partenaire de couplage avec le N-phénylacétamide conduit au biaryle correspondant. Dans ce cas la fonction amide a joué le rôle d'un groupement directeur (Schéma 30).<sup>43</sup>

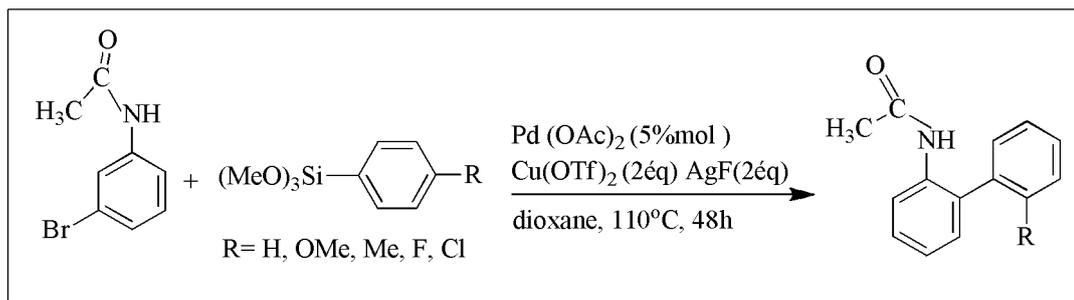


Schéma 30.

2.2.4. Exemple 4

L'utilisation de trifluoroborate comme agent de couplage sur un aryle activé a été réalisée sous atmosphère d'oxygène de l'air. De nouveaux groupements fonctionnelles comme les bromures, nitriles et cétones enlisées ont été bien tolérés en présence de catalyseur au palladium. Le couplage avec l'acide 2-acétylbenzoïque a permis d'obtenir le biaryle correspondant avec un rendement de 69% (Schéma 31).<sup>44</sup>

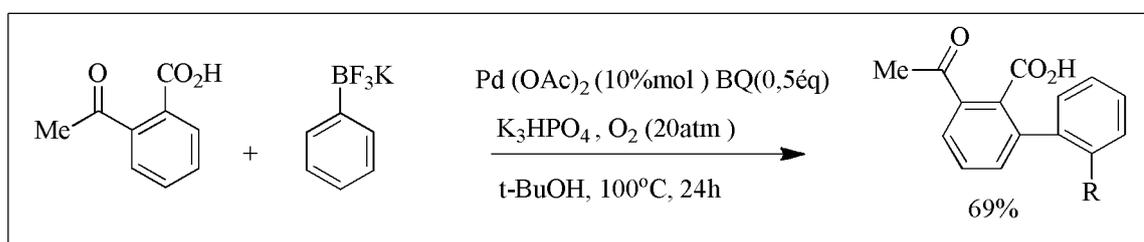


Schéma 31.

2.2.5. Exemple 5

*Yuetcoll.* ont développé les conditions de réaction pour l'arylation direct des acides benzoïques substitués avec un ester arylbronique en présence de la benzoquinone et du carbonates d'argent comme additif. La réaction a généré le composé biarylique correspondant avec un rendement de 63% pour l'acide 2-méthylbenzoïque (Schéma 32).<sup>45</sup>

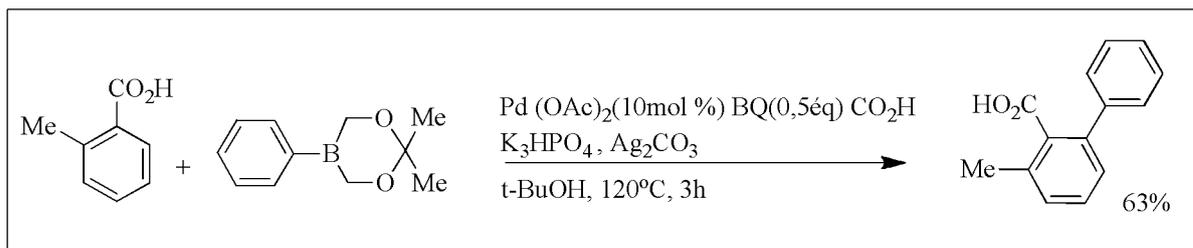


Schéma 32.

2.2.6. Exemple 6

*Buchwal et coll.* ont aussi réalisé un couplage croisé déshydrogéné catalysé par le palladium en absence des sels de métaux de transition. Le couplage oxydant se fait en présence de Pd(OAc)<sub>2</sub> dans l'acide trifluoroacétique sous atmosphère d'oxygène et 10% en moles de diméthylesulfoxyde pendant 18 heures. De manière significative aucun autre co-catalyseur contenant un métal tel que Cu ou Ag n'a été nécessaire (Schéma 33).<sup>46</sup>

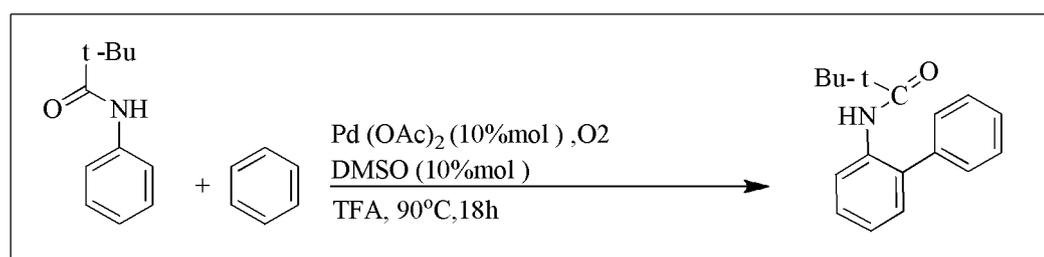


Schéma 33.

2.2.7. Exemple 7

Une C-H activation hautement para-sélective des arènes monosubstitués (y compris le toluène) catalysée par le palladium a été développée pour la première fois à l'aide d'un réactif F<sup>+</sup> comme oxydant. Ce résultat fournit une nouvelle voie par une substitution en position para pour la synthèse de biaryle via un couplage croisé (Schéma 34).<sup>47</sup>

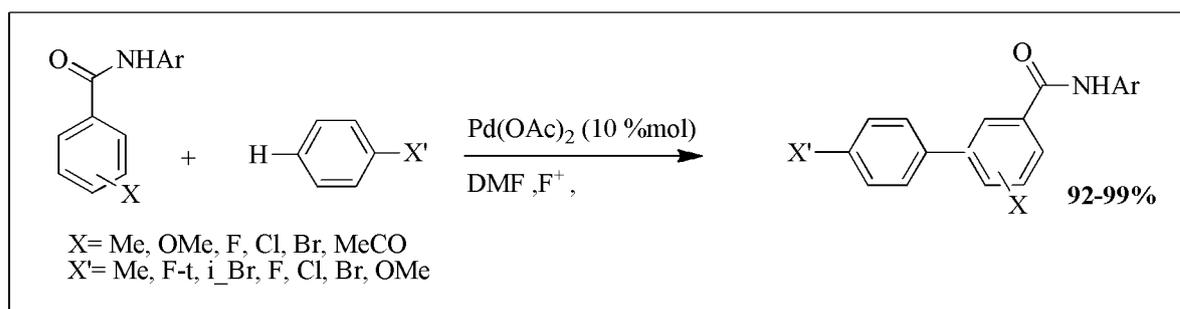


Schéma 34.

2.2.8. Exemple 8

L'arylation direct d'arènes fluorés pauvres en électrons catalysée par le palladium dans des conditions biphasique a été effectuée. L'utilisation de l'eau et d'un solvant organique permettant une solubilité complète de tous les composants du système, a permis de poursuivre la réaction à température ambiante et d'obtenir des biaryles fluores avec des rendement pouvant atteindre 99% (Schéma 35).<sup>48</sup>

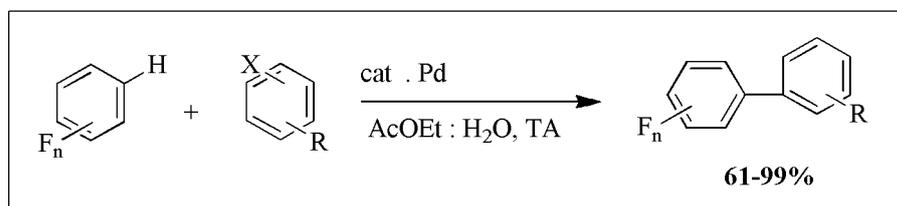


Schéma 35.

2.2.9. Exemple 9

Les réactions intermoléculaires (CH)(CH) entre des polyfluoroarènes et des arènes simples catalysées par Pd(OAc)<sub>2</sub> ont été mis au point pour la synthèse de biaryle fluorés (Schéma 36).<sup>49</sup>

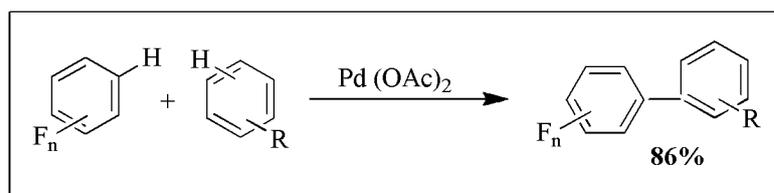


Schéma 36.

2.2.10. Exemple 10

Zhang et coll. ont apporté l'arylation directe de polyfluoroarènes avec des iodures d'aryles sous catalyse au palladium. Cette réaction menée dans des conditions réactionnelles douces, en présence de triphénylphosphine ( $\text{PPh}_3$ ), ligand peu coûteux, dans l'eau comme milieu réactionnel présente une grande efficacité et une excellente compatibilité avec différents groupements fonctionnels (Schéma 37).<sup>50</sup>

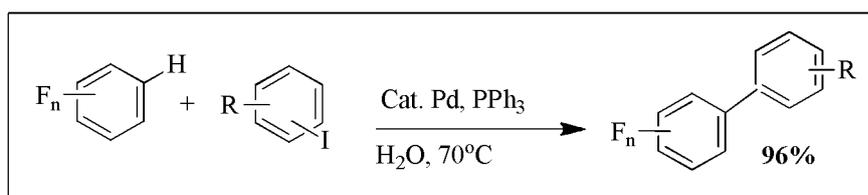


Schéma 37.

3. Mécanismes d'activation de la liaison C-H

Il n'existe pas de mécanisme générale pour la réaction d'activation de la liaison C-H des aromatiques. Ce mécanisme est en fonction de plusieurs paramètres : la nature de substrat, de solvant, de catalyseur, de la base et de ligands utilisés. Plusieurs mécanismes potentiels ont été proposés pour la fonctionnalisation de la liaison C-H :

Par une substitution électrophile ( $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$ ), un processus concerté  $\text{S}_{\text{E}3}$ , une métathèse, une carbométallisation de type Heck, ou une addition oxydative (Schéma 38).<sup>51</sup>

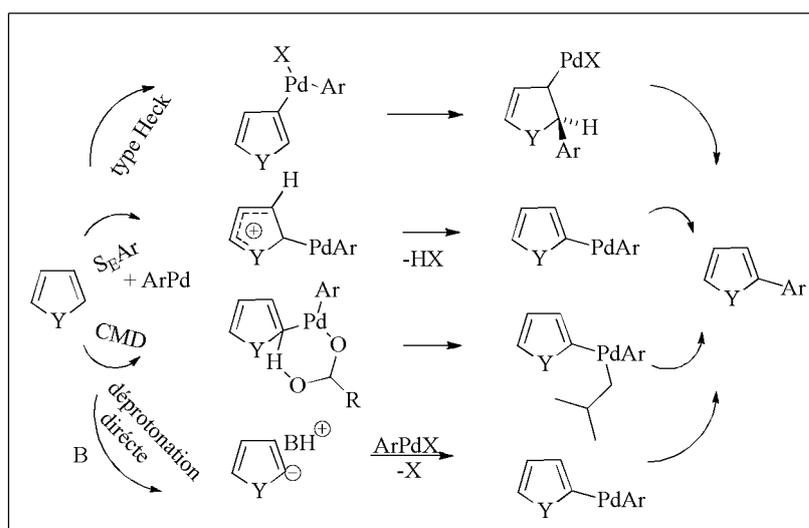


Schéma 38.

### 3.1. Mécanisme de type Heck ou carbométallation

La relation peut-être faite entre l'hétéro aromatique et les diènes, si l'on considère les doubles liaisons indépendamment les unes des autres. On a alors une double liaison capable de réagir de la même façon qu'une autre qui ne serait pas comprise dans un système aromatique. Le mécanisme de type Heck<sup>52</sup> a été proposé de fait pour la réaction d'arylation directe pour ces similarités. L'insertion de l'alcène s'effectue donc par une *syn*-addition afin de donner l'espèce carbométallée, l'intermédiaire *syn*-palladium-aryle. La différence avec le mécanisme de Heck s'effectue à ce moment, puisqu'aucun proton n'est présent en *syn* pour l'élimination du palladium et la restauration de l'aromaticité et que la rotation s'avère impossible du fait du cycle fermé.

Grigg a supposé une isomérisation par stéréopermutation du palladium sur le cycle aromatique, afin que celui-ci se retrouve en *syn* d'un proton et que l'élimination soit possible (Schéma 39).<sup>53</sup> Fu a, lui, présenté une *anti*- $\beta$ -élimination grâce à la base présente dans le milieu.<sup>54</sup>

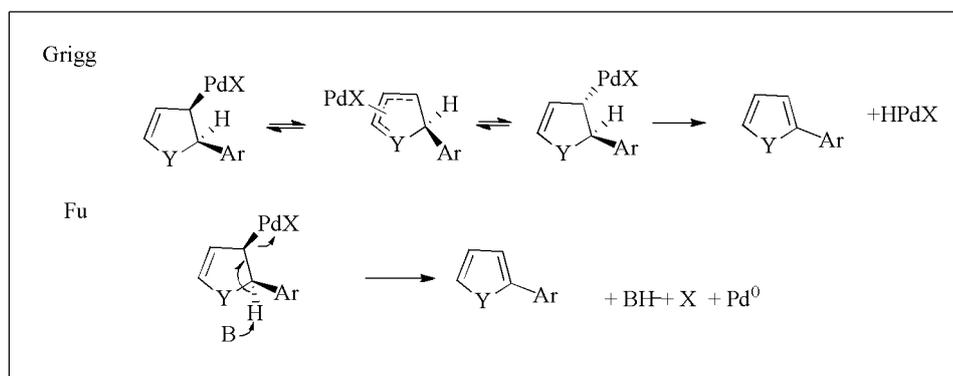


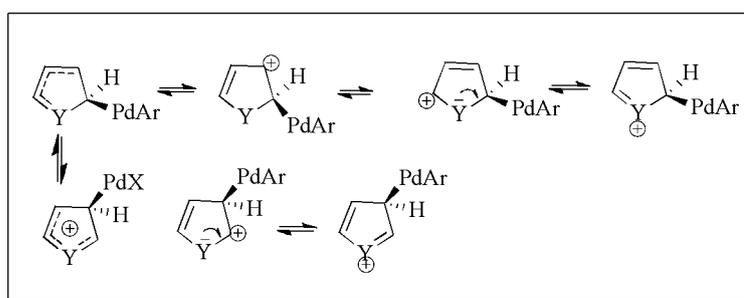
Schéma 39.

Ce mécanisme n'avait reçu que peu d'attention de la part de la communauté scientifique, mais semble retrouver un certain crédit depuis la publication d'un article traitant d'un ligand pauvre en électrons. Fu a tenté d'expliquer l'arylation en C3 de manière sélective, bien que la position C2 soit libre, en regardant les différences apportées par le ligand pour le mécanisme de  $S_EAr$ , de Heck ou CMD. Il a conclu que le mécanisme de Heck est

cinétiquement favorisé et que des liaisons hydrogènes entre le ligand et la base permettent de stabiliser l'état de transition.<sup>55</sup>

### 3.2. Mécanisme de type S<sub>E</sub>Ar

C'est le premier mécanisme à avoir été proposé. La première étape du cycle catalytique étant l'addition oxydante, le palladium se retrouve plus électrophile ce qui est propice à une attaque nucléophile par un hétéroaromatique enrichi en électrons. La différence de régiosélectivité peut s'expliquer par les différentes formes mésomères probables pour l'arylation sur chaque position (Schéma 40). Plausible lors de l'utilisation d'hétéroaromatiques riches en électrons, il est malgré tout peu probable en cas d'utilisation d'hétéroaromatiques déficitaires en électrons.



*Schéma 41.*

Sames et son équipe présentaient en 2005 un article montrant que le KIE (Kinetic isotope effect ou effet isotopique) lors d'une substitution avec un deutérium en position C2 ou C3 était de 1,2 et 1,6 respectivement, démontrant l'importance du carbone 3, même en cas d'arylation en position 2.<sup>56</sup> L'effet isotopique est un indice représentant le ratio des constantes de vitesse de réaction pour une réaction donnée lorsqu'un des atomes d'un réactif est remplacé par un isotope. Dans notre cas, l'hydrogène en C2 ou C3 de l'hétéroaromatique a été remplacé par un deutérium. Si cet atome est inclus dans le mécanisme de la réaction, le KIE sera alors différent de 1 et sa valeur dépendra de la nature de la réaction et de l'importance du changement apporté pour la réaction par le changement isotopique.

$$\text{KIE} = \frac{k(\text{H})}{k(\text{D})}$$

Malgré cela, des études ultérieures de Fagnou<sup>57</sup> et Zhu<sup>58</sup> ont démontré que des hétéroaromatiques comportant un groupement chlore ou fluor étaient plus réactifs, or ils appauvrissent l'hétéroaromatique qui les portent en électrons, mettant à mal l'hypothèse de  $S_EAr$ .

### 3.3. Mécanisme de CMD

Le mécanisme CMD est celui qui est perçu le plus souvent comme plausible et, au cours de ces dernières années<sup>59</sup>, a été le mécanisme le plus souvent conforté par des preuves matérielles. Macgregor et son équipe ont été les premiers à évoquer et présenter une étude théorique de ce mécanisme.<sup>60</sup> Fagnou et son groupe ont par la suite oeuvré activement pour ce mécanisme. Ils ont démontré, grâce à des calculs théoriques, que les énergies d'activation des différents protons par ce mécanisme variaient, mais que les énergies les plus basses étaient retrouvées sur les positions les plus réactives lors des tests catalytiques (Schéma 42).<sup>61</sup>

Le groupe de Marsais et de Hoarau s'est lui aussi penché sur les énergies d'activation des liaisons C-H des hétéroaromatiques.<sup>62</sup> Le schéma 14 représente les énergies d'activation des liaisons C-H ( $\Delta G^\ddagger$ , kcal.mol<sup>-1</sup>) de plusieurs hétéroaromatiques différents en prenant comme hypothèse un mécanisme de CMD et mettant en jeu un ligand acétate. Les énergies les plus basses obtenues se retrouvent sur les liaisons C-H les plus réactives. Ces résultats recourent parfaitement la sélectivité naturelle observée lors des tests catalytiques.

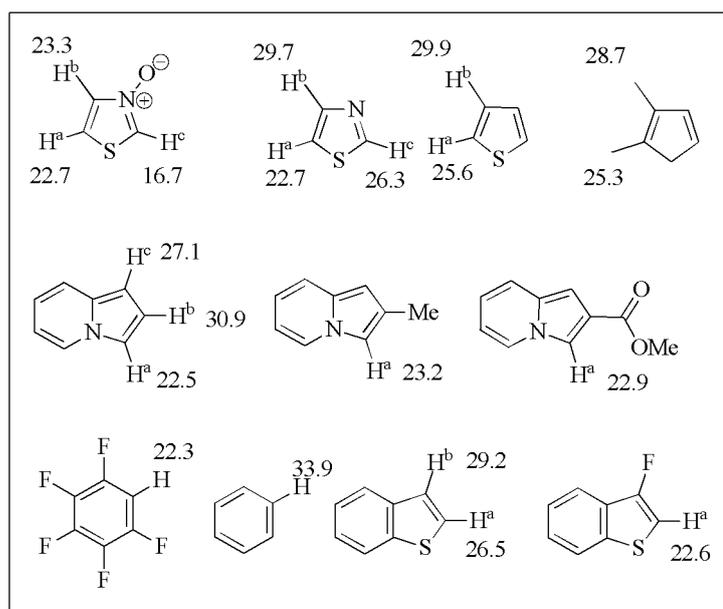
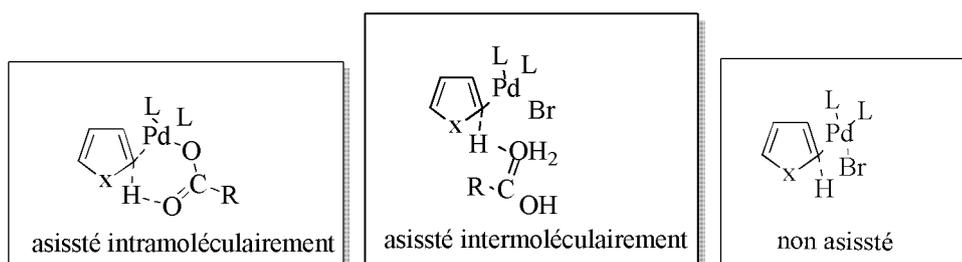


Schéma 42.

Maseras et Echavarren ont imaginé trois possibilités pour l'abstraction du proton : intramoléculaire, intermoléculaire, et non assisté par la base (Schéma 43).<sup>63</sup> Si le chemin intramoléculaire semble intéressant pour des réactions avec des ligands monodentés, une étude pour l'arylation directe intramoléculaire aryl-aryl permet de montrer qu'en présence de ligand bidenté le chemin d'abstraction intermoléculaire était plus probable et expliquait mieux les résultats expérimentaux obtenus.



**Schéma 43.**

Ce mécanisme permet aussi de prendre en compte les effets des groupements électrodonneurs et électroattracteurs portés par l'hétéroaromatique. En effet, l'énergie de distorsion de la liaison C-H ( $E_{\text{Dist}}$ ) activée lors de la réaction est un facteur particulièrement important et permet de prendre en compte l'acidité de ce proton.<sup>64</sup> Les groupements électroattracteurs entraînent une diminution de  $E_{\text{Dist}}$  permettant une palladation plus facile.

L'énergie d'interaction électronique ( $E_{\text{Int}}$ ), quant à elle, reflète la force de liaison entre le carboxylate et l'hydrogène, mais aussi entre le palladium et le carbone de l'hétéroaromatique. Cette interaction permet donc de prendre en compte la stabilisation de l'espèce intermédiaire, stabilité qui est augmentée par les groupements électrodonneurs. L'énergie de distorsion est plus facilement modulée par les groupements portés par l'hétéroaromatique que l'énergie d'interaction électronique, les groupements attracteurs permettant donc de favoriser la réaction de manière plus importante.

### 3.4. Mécanisme de déprotonation directe :

Le dernier mécanisme plausible est la déprotonation directe, proposé par Wilson et son équipe.<sup>65</sup> Il postule simplement une déprotonation directe de l'hétéroaromatique par la base et sa coordination au palladium. Ce mécanisme semble probable dans le cas des dihéteroaromatiques, tels les oxazoles et thiazoles dont le pKa du proton en C2 est plus faible que celui d'un hétéroaromatique simple. De plus, une forme mésomère peut être créée par ouverture de cycle, venant stabiliser cette espèce ionique.

Des tests de différentes bases ont été conduits avec un oxazole pour justifier ce mécanisme. On peut remarquer que lorsqu'une base forte est utilisée, l'arylation en position 2 est obtenue en quasi exclusivité. A l'opposé, l'arylation en position 5 est obtenue lors de l'utilisation d'une base faible, probablement via le mécanisme CMD (Schéma 44). Ce mécanisme semble malgré tout peu probable pour des hétéroaromatiques simples dont le pKa est élevé et dans les conditions habituellement utilisées, à savoir avec des bases faibles.

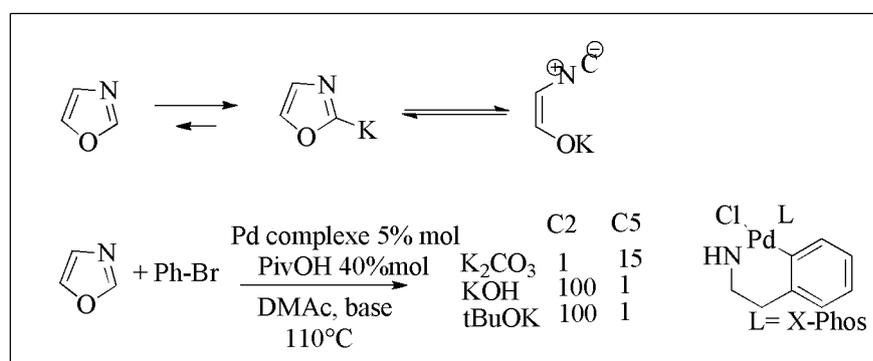


Schéma 44.

### 4. Les différents métaux possibles pour la réaction d'arylation directe

Si les premiers essais d'arylation directe d'hétéroaromatiques ainsi que la grande majorité des études qui ont suivi ont été effectuées avec du palladium, d'autres métaux peuvent également être utilisés (schéma 45). Certains groupes ont développé des méthodes mettant en jeu du ruthénium, du rhodium, du nickel ou du cuivre pour effectuer cette réaction.



Schéma 45.

#### 4.1. Ruthénium

Le ruthénium a été utilisé dès 2001 pour des réactions de fonctionnalisation de liaisons C-H. La stratégie principale utilisée avec ce métal est de faire réagir un aryle comprenant un groupement directeur afin d'avoir une activation C-H sélective. Oi et son équipe ont été les premiers à publier des résultats avec le ruthénium, utilisant comme groupement directeur une pyridine.<sup>66</sup>

Cette stratégie rencontre une limitation majeure lors de la présence de deux sites d'arylation possible, la monoarylation sélective devenant alors très difficile à obtenir. Néanmoins, cette spécificité a permis l'arylation directe d'hétéroaromatiques, non pas en se basant sur la meilleure réactivité de la position C2/C5 comme pour le palladium, mais grâce à des groupements directeurs. Comme exemple, Ackermann et ses collaborateurs ont publié un article en 2011 traitant de l'arylation directe d'indoles et de pyrroles possédant un groupement pyridyle comme groupement directeur (Schéma 46).<sup>67</sup> 2,5 mol% de  $[\text{RuCl}_2(\text{p-cymène})]_2$  ont été utilisés comme catalyseur, ainsi que l'utilisation d'une quantité catalytique de (1-Ad)CO<sub>2</sub>H à hauteur de 30 mol%.

Non seulement l'arylation a été régiospécifique en C2 de l'hétéroaromatique lors de l'utilisation d'un indole dont le groupement directeur est supporté par l'atome d'azote, mais elle l'a été également lors de l'utilisation de pyrroles ou de thiophènes comportant le groupement directeur en C3, alors même que deux sites d'arylation sont disponibles. Les produits de 2-arylation ont été les seuls à être obtenus lors de cette réaction et aucun produit

de 4-arylation n'a été détecté. De plus, la réaction fonctionne avec des bromures ainsi que des chlorures d'aryle. Le ruthénium peut donc être utilisé pour la réaction d'arylation directe d'hétéroaromatiques par des halogénures d'aryle mais nécessite un groupement directeur en ortho.

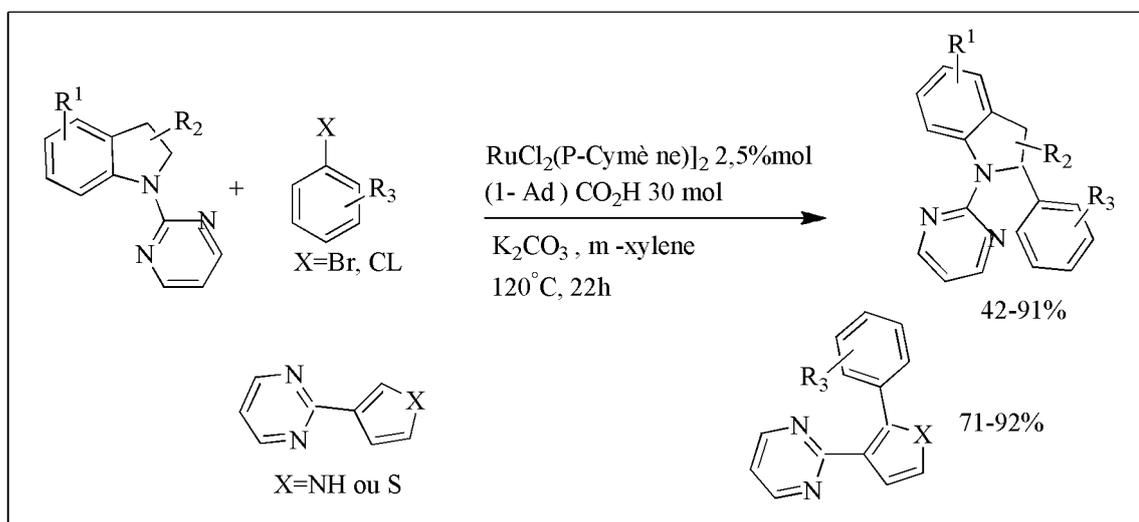


Schéma 46.

## 4.2. Rhodium

Sames et son équipe ont publié en 2005 un article sur l'arylation directe d'indoles par des iodures d'aryle grâce à l'utilisation d'un complexe de Rhodium associé à un ligand phosphine pauvre en électron, plutôt inhabituel pour ce genre de réaction.<sup>68</sup>

La méthode de chauffage est traditionnelle, CsOPiv a été utilisé comme base dans le dioxane à 120°C pendant 18-36h (Schéma 47). Ils ont obtenu de bons rendements.

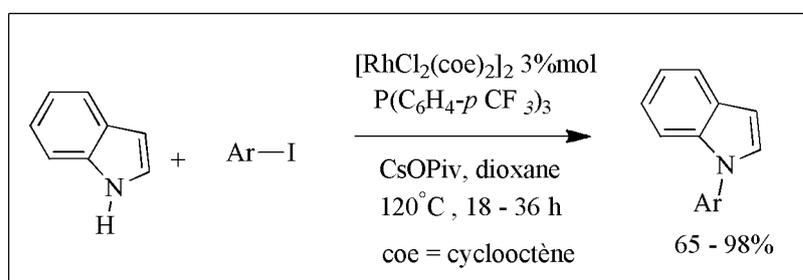


Schéma 47.

Le groupe de Bergman et Ellman s'est ensuite particulièrement intéressé à la réaction d'arylation directe d'hétéroaromatiques par des halogénures d'aryle en présence du même catalyseur au rhodium. Ils ont présenté dans un premier article des résultats portant sur différents hétérocycles réagissant avec des iodures d'aryle.<sup>69</sup> Malgré l'utilisation de ce substrat généralement réactif, ils utilisèrent 5 %mol de catalyseur au rhodium associées à 40 % molde ligand phosphine et 4équivalents de base (Schéma 48).

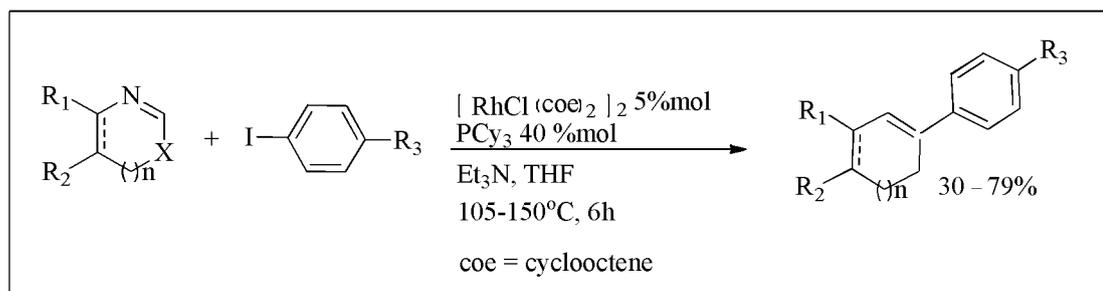


Schéma 48.

Ce groupe a publié 5 ans plus tard un article décrivant cette fois la réaction entre des bromures d'aryle et des benzimidazoles.<sup>70</sup> Les conditions sont similaires au premier article, mais l'utilisation d'un ligand spécifique est alors requis, une phosphépine comportant un substituant *tertio*-butyle (Schéma 49). De plus, l'utilisation de micro-ondes semble aider le système, peut-être simplement en permettant au milieu réactionnel d'atteindre les 200 °C. Comme c'est souvent le cas avec les micro-ondes, les temps de réactions sont plutôt courts.

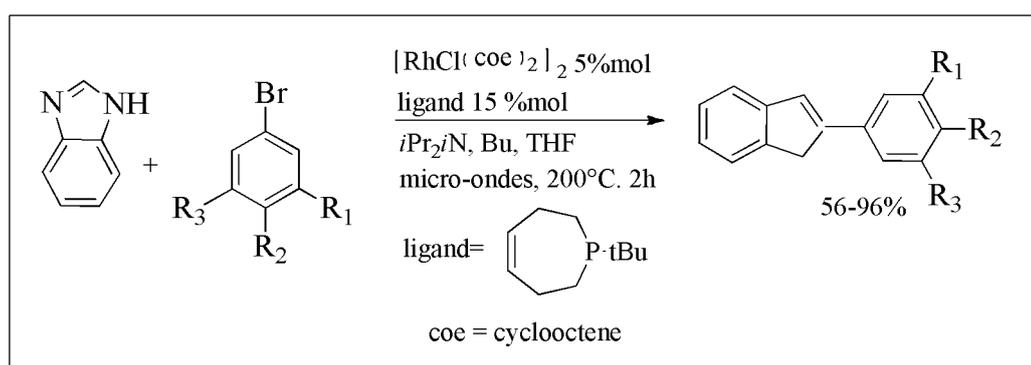
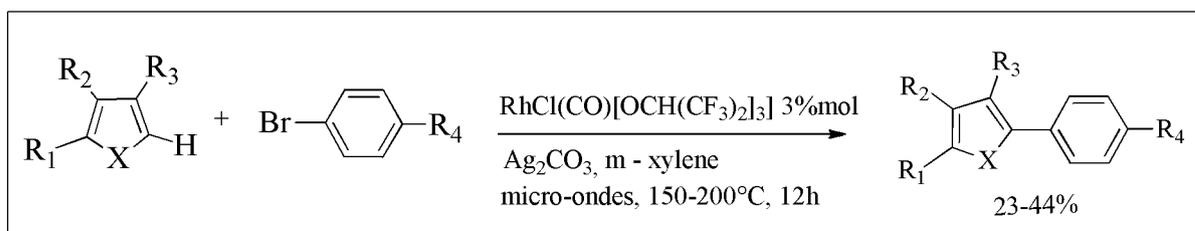


Schéma 49.

Un an plus tard, Itami et son équipe ont présenté un article décrivant un complexe de rhodium pauvre en électrons qui a permis l'arylation directe de thiophènes, furanes et pyrroles par des iodures d'aryle comportant des groupements donateurs d'électrons.<sup>71</sup> Ils ont utilisé du  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$  comme base dans le *m*-xylène, ainsi que des micro-ondes pour chauffer le milieu réactionnel à 150-200 °C pendant 12h (Schéma 50).



**Schéma 50.**

Le rhodium est donc efficace pour ce type de couplage dans des temps de réaction souvent plus courts que ceux requis pour le palladium, mais il nécessite de grandes quantités de catalyseur et souvent l'utilisation de micro-ondes comme mode de chauffage.

### **4.3. Nickel**

Le nickel est un métal de transition moins classique pour l'arylation directe. En effet, très peu d'exemples ont décrit des couplages avec ce métal. Malgré tout, le nickel est un métal plus abondant et moins cher que le rhodium, ruthénium ou même que le palladium. Il serait donc intéressant de développer des méthodes d'arylation directe avec ce métal.

En 2009, *Itami* et son équipe ont présenté des résultats sur l'arylation directe d'hétéroaromatiques par des halogénures d'aryle utilisant un catalyseur au nickel.<sup>72</sup> Ils ont utilisé du simple nickel acétate comme catalyseur, associé à un ligand comme la bipyridine ou le dppf (bis-(diphénylphosphino)ferrocène) et une base forte,  $\text{LiOtBu}$ , dans le dioxane.

La température de la réaction varie de 85 à 140°C, en fonction de l'halogénure d'aryle utilisé. Les temps de réaction ont été plutôt longs, entre 36 et 40 heures (Schéma 51). On peut malgré tout remarquer l'utilisation de chlorures d'aryle, qui sont habituellement des réactifs nettement plus difficile à mettre en œuvre que les bromures ou iodures d'aryle.

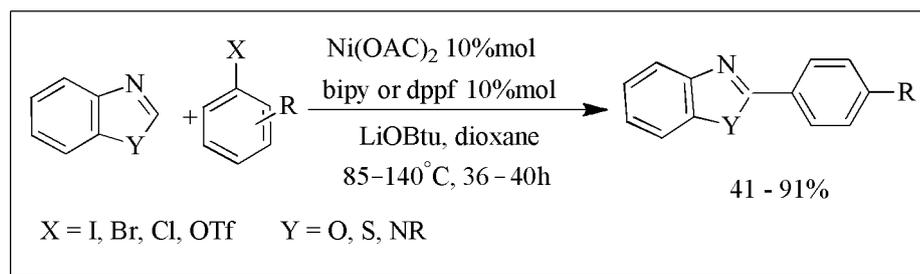


Schéma 51.

Deux ans plus tard, ce même groupe a publié un article dans lequel les possibilités de la réaction sont grandement augmentées par l'extension des halogénures d'aryle et des hétéroaromatiques utilisables. Une deuxième méthode, utilisant  $\text{Mg(O}i\text{Bu)}_2$  comme base dans le DMF y est aussi décrite (Schéma 52).<sup>73</sup>

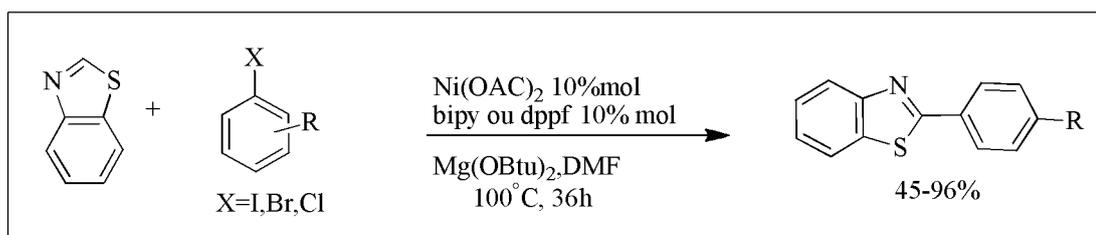


Schéma 52.

#### 4.4. Cuivre

Encore moins cher et plus abondant que le nickel, le cuivre serait aussi une alternative aux métaux traditionnellement utilisés pour l'arylation directe. Ce métal a attiré particulièrement l'attention depuis quelques années, puisque souvent associé comme additif de la réaction lorsque celle-ci utilise un catalyseur au palladium. Il a donc été naturellement testé seul, pour donner parfois des résultats intéressants.

En 2008, Miura et son équipe ont présenté une méthode partant de conditions utilisées précédemment avec du palladium, mais en retirant celui-ci du système.<sup>74</sup> Ils ont observé que le benzoxazole ou le benzimidazole ont réagi avec des iodures d'aryle avec de bons rendements, utilisant CuI associé à  $\text{PPh}_3$  comme catalyseur (Schéma 53).

Les quantités de cuivre ont varié entre 0,1 et 1 équivalent, alors que la quantité de ligand est restée fixe à 0,2 équivalent. La réaction a été effectuée dans le DMF avec différentes bases, à 160 °C pendant 8h.

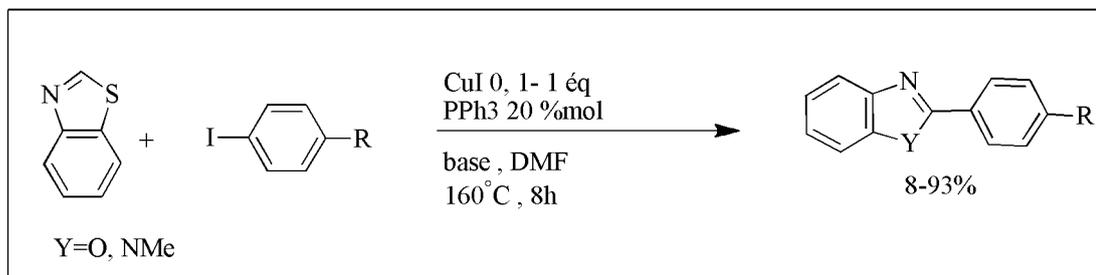


Schéma 53.

Ce même groupe a publié un an plus tard un article présentant l'arylation directe d'oxazoles.<sup>75</sup> Ils ont utilisé les mêmes conditions de réaction, la base étant cette fois-ci Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> et le temps de réaction de 2h (Schéma 54). Ce temps de réaction particulièrement court est impressionnant, même si l'utilisation d'une quantité stoechiométrique de cuivre restreint grandement le potentiel en synthèse dans l'industrie de la réaction. Ils ont présenté aussi quelques résultats obtenus avec des iodures d'aryle possédant deux benzènes reliés par une triple liaison. Cette dernière n'est pas affectée par la réaction et les produits obtenus présentent des propriétés d'absorption UV-Vis et de fluorescence intéressantes.

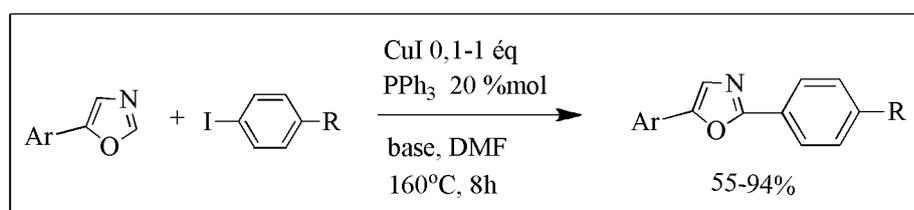
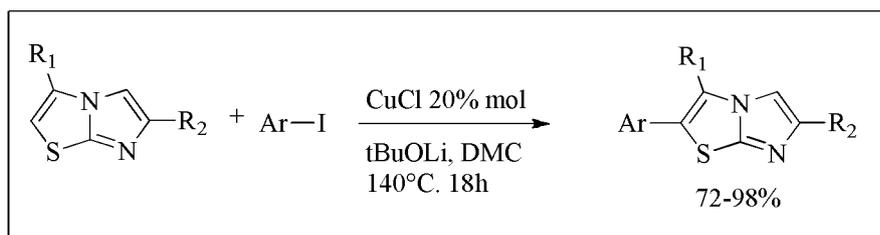


Schéma 54.

Enfin en 2011, les équipes de Jiang et Wang ont présenté l'arylation directe d'imidazo[2,1-b]thiazoles par des iodures d'aryle.<sup>76</sup> Ils utilisèrent 20 mol% de CuCl sans ligand, *t*BuOLi comme base, dans le DMAc à 140 °C pendant 18h (Schéma 55). Ils ont obtenu de très bons rendements avec des iodures d'aryle comportant des groupements attracteurs ou donneurs en électrons.

*Schéma 55.*

Malheureusement, l'utilisation de très grandes quantités de cuivre est l'une des principales limitations de la réaction. De plus, seuls des hétéroaromatiques comportant plusieurs hétéroéléments ont réagi jusqu'à présent, alors même qu'ils sont connus pour être particulièrement réactifs.

De nombreux métaux de transition peuvent être utilisés pour cette réaction d'arylation directe d'hétéroaromatiques par des halogénures ou pseudohalogénures d'aryle. Néanmoins, la grande majorité des études utilisent le palladium, qui a donné les meilleurs résultats jusqu'à présent.

## **Deuxième partie : PARTIE EXPERIMENTALE**

## 1. Introduction

La synthèse organique est une branche de la synthèse chimique qui est concernée par la création de composés organiques à l'aide de réactions organiques. Les molécules organiques ont souvent un degré de complexité plus élevé que celles dites inorganiques et qui se trouvent dans plusieurs produits tels que les produits pharmaceutiques. De nos jours, la synthèse organique occupe une place importante dans tous les domaines de la chimie spécialement en chimie organiques. C'est pour ça les chimistes ont développés plusieurs voies et méthodes de synthèses afin d'aboutir à des nouvelles molécules d'intérêts.

Toutes les réactions ont été effectuées sous argon (à l'aide d'une rampe à vide), dans des tubes de Schlenk à vis propres et secs. Le DMAc de qualité analytique, et les différents hétéroaromatiques employés n'ont pas été distillés avant utilisation. Le KOAc (99%) a été utilisé sans être séché. Les réactions ont été suivies par CPG. Les chromatographies sur couches minces (CCM) ont été effectuées sur plaques de silice Merck 60F254 et ont été révélées par UV. Les chromatographies sur gel de silice ont été réalisées avec de la micro silice Merck 230-400 mesh. Les analyses par chromatographie en phase gazeuse (CPG) ont été réalisées sur un appareil Shimadzu GC-2014 : colonne Supelco Equity™ -5 Fused Silica capillary column 30M × 0.25 mm épaisseur du film : 0,25 µm.

Les spectres RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  ont été enregistrés sur des appareils Bruker DPX 200 et AM 300. Les spectres ont été effectués à 20 °C dans du  $\text{CDCl}_3$  et les déplacements chimiques sont donnés en partie par million (ppm, =  $10^{-6}$ ). La référence interne prise pour le  $\text{CDCl}_3$  est de 7.26 ppm pour le  $^1\text{H}$  et de 77,0 ppm pour le  $^{13}\text{C}$ . Nous avons utilisé les abréviations suivantes pour l'interprétation des spectres : (s) singul et, (d) doublet, (t) triplet, (q) quadruplet, (sex) sextupl et, (sept) septupl et, (dd) doublet de doublet, (ddd) doublet de doublet de doublet, (dt) doublets de triplet, (tt) triplet de triplet, (m) multiplet. Les constantes de couplage sont notées  $J$  et sont exprimées en Hz.



## 2. Solvants et réactifs

### 2.1. Le N,N-diméthylacétamide (DMAc)

est un solvant utilisé dans divers industries notamment : industrie pharmaceutique, cosmétique (milieu réactionnelle en synthèse organique, solvant de recristallisation, chimie fine...). Le DMAc est un solvant incolore, d'odeur ammoniaquée, légèrement hygroscopique, miscible à l'eau et la plupart des solvants organiques y compris : les alcools, les solvants aromatiques... etc.

C'est un très bon solvant pour de nombreux composés minéraux ou organiques y compris les polymères, stable jusqu'à son point d'ébullition et se décompose qu'au-dessus de 350°C. Ses principales caractéristiques sont :

Le N,N-diméthylacétamide (DMAc) C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> NO	
Masse molaire g/mol	87.1
Point de fusion °C	-20
Point d'ébullition °C	163-165
T <sup>re</sup> auto-inflammation °C	400
Densité	0.94

## **2.2. Carbonate de césium**

Carbonate de césium est un solide cristallin blanc de formule  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , composé d'ions carbonate et d'ions césium. C'est une base polyvalente en synthèse organique car il est plus soluble dans les solvants organiques que les autres carbonates comme le carbonate de potassium.

## **2.3. L'acétate de potassium**

L'acétate de potassium est un sel de l'acide acétique et du potassium. De formule semi-développée  $\text{CH}_3\text{COOK}$ . Le sel réduit la pression vapeur du solvant dans lequel il est le plus soluble.

## **3. Techniques d'analyse**

### **3.1. La chromatographie et les techniques de purification :**

La chromatographie (du grec ancien  $\chi\rho\omega\mu\alpha$  /  $\text{chr\^o}ma$ , « couleur » et  $\gamma\rho\acute{\alpha}\phi\epsilon\upsilon\nu$  /  $\text{graphein}$ , « écrire ») est une méthode physico-chimique de séparation des espèces présentes dans un échantillon en phase homogène liquide ou gazeuse.

La chromatographie est une technique séparative analytique et/ou préparative : analytique (visant à l'identification des substances présentes) ou préparative (visant à la séparation des constituants d'un mélange). La chromatographie analytique est largement utilisée à l'échelle du laboratoire, en chimie organique.

Elle consiste à faire migrer les constituants à séparer sur une phase stationnaire immobile de nature différente. Chaque molécule sera plus au moins rapidement entraînée selon son affinité pour respectivement la phase stationnaire et la phase mobile, permettant la séparation des différents constituants présents.

#### **3.1.1. La chromatographie en phase gazeuse**

La chromatographie en phase gazeuse (CPG) est, comme toutes les techniques de chromatographie, une technique qui permet de séparer des molécules d'un mélange éventuellement très complexe de nature très diverses. Elle s'applique principalement aux

composés gazeux ou susceptibles d'être vaporisés par chauffage sans décomposition. Elle est de plus en plus utilisée dans les principaux domaines de la chimie.

Le mélange à analyser est vaporisé à l'entrée d'une *colonne*, qui renferme une substance active solide ou liquide appelée *phase stationnaire*, puis il est transporté à travers celle-ci à l'aide d'un *gaz porteur* (ou *gaz vecteur*). Les différentes molécules du mélange vont se séparer et sortir de la colonne les unes après les autres après un certain laps de temps qui est fonction de l'affinité de la phase stationnaire avec ces molécules.

La nature des composants est donnée par le temps au bout duquel apparaît le pic (temps de rétention). Pour mettre en relation le temps et la nature chimique, on se sert d'un échantillon de référence. À la sortie, le chromatogramme va fournir une série de pics plus ou moins séparés, plus ou moins grands et plus ou moins larges. La surface d'un pic est, suivant la méthode de détection, proportionnelle à la quantité de produit représentée par ce pic. En mesurant la surface de chaque pic et en la rapportant à la surface totale de tous les pics, on détermine le pourcentage de chacun des composants contenus dans le mélange analysé.

### 3.1.2. La chromatographie sur couche mince

La chromatographie sur couche mince, ou sur plaque (CCM), est effectuée surtout en vue d'une analyse d'un mélange. La phase stationnaire solide est fixée sur une plaque, et la phase mobile liquide, nommée éluant, est un solvant ou un mélange de solvants.

On dépose sur la phase fixe une petite quantité du mélange à séparer et on met cette phase au contact de la phase mobile. Qui migre de bas en haut, par capillarité, le long de la phase fixe en entraînant les constituants du mélange.

C'est le phénomène d'élution, qui permet la séparation des constituants du mélange à analyser. Chaque constituant migre d'une certaine hauteur, caractéristique de la substance, que l'on appelle rapport frontal ou rétention frontale (Rf) : 
$$Rf = \frac{\text{hauteur de la tache}}{\text{hauteur du front du solvant}}$$

Chaque tache correspond à un constituant et on l'identifie par comparaison du Rf avec un témoin (une même substance migre à la même hauteur dans des conditions opératoires identiques : même Rf).

### **3.1.3. La chromatographie sur colonne**

Cette chromatographie est basée sur le même principe que la CCM, sauf que la phase stationnaire généralement la silice est placée dans une colonne et non sur une plaque.

Le but est toutefois différent:

La chromatographie sur colonne sert à séparer des produits, ou à purifier un produit de réaction. C'est la méthode standard de purification dans un laboratoire de chimie organique. C'est une méthode préparative, elle permet de purifier 50 mg à environ 20 g en laboratoire.

### **3.3. La spectroscopie**

La spectroscopie, ou spectrométrie, est l'étude expérimentale du spectre d'un phénomène physique, c'est-à-dire de sa décomposition sur une échelle d'énergie, ou toute autre grandeur se ramenant à une énergie (fréquence, longueur d'onde, etc.).

#### **3.3.1. Spectrométrie de masse**

La spectrométrie de masse (en anglais, *mass spectrometry* ou MS) est une technique physique d'analyse permettant de détecter et d'identifier des molécules d'intérêt par mesure de leur masse, et de caractériser leur structure chimique. Son principe réside dans la séparation en phase gazeuse de molécules chargées (ions) en fonction de leur rapport masse/charge ( $m/z$ ). Elle est utilisée dans pratiquement tous les domaines scientifiques : physique, astrophysique, chimie en phase gazeuse, chimie organique, dosages, biologie, médecine...



### 3.3.2. Spectroscopie RMN

La **spectroscopie RMN** est une technique qui exploite les propriétés magnétiques de certains noyaux atomiques. Elle est basée sur le phénomène de résonance magnétique nucléaire. Les applications les plus importantes pour la chimie organique sont la RMN du proton et du carbone 13 effectuée sur des solutions liquides. La spectroscopie RMN repose sur la détection du phénomène RMN, qui se produit lorsque des noyaux atomiques de spin non nuls sont placés dans un champ magnétique externe généralement uniforme et qu'ils sont excités par un rayonnement radio fréquence accordé sur les différences d'énergie entre les différents états possibles du spin nucléaire.



Grâce à leurs propriétés biologiques et / ou physiques nous nous sommes proposés de synthétiser des hétéroaryles à travers les réactions de couplage direct catalysé au palladium via activation / fonctionnalisation de la liaison C-H.

Cette synthèse se fera en deux étapes :

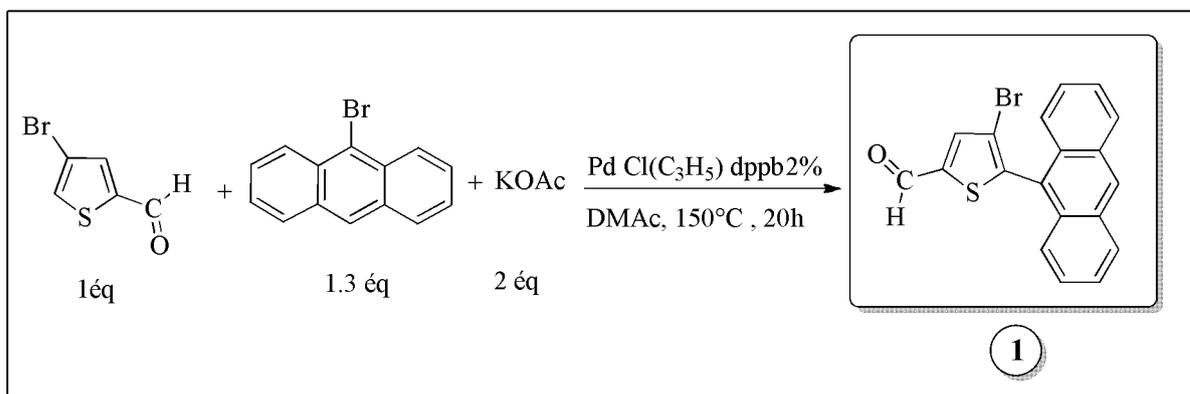
La première étape consiste un couplage direct intermoléculaire entre un hétéroarène bromé sur C3 fonctionnalisé ou non sur la position C2, avec des bromures d'aryles ou des hétéroaryles variés.

Le composé bihétéroaryle bromé obtenu sera suivi d'une nouvelle arylation intramoléculaire pour aboutir au produit de cyclisation.

Se basant sur les conditions opératoires utilisées antérieurement au laboratoire. Nous avons ôté pour les conditions suivantes :

Le DMAc comme solvant, l'acétate de potassium comme base  $\text{PdCl}(\text{C}_3\text{H}_5)\text{dppb}$  2% comme catalyseur. Ses réactions ont été menées sous atmosphère d'argon (inerte) à  $150^\circ\text{C}$  pendant 20h. Nous avons ainsi réussi à mettre au point les réactions suivantes :

### 1. Réaction de 4-bromo-2-thiophéncarboxaldéhyde avec 9-bromoanthracène

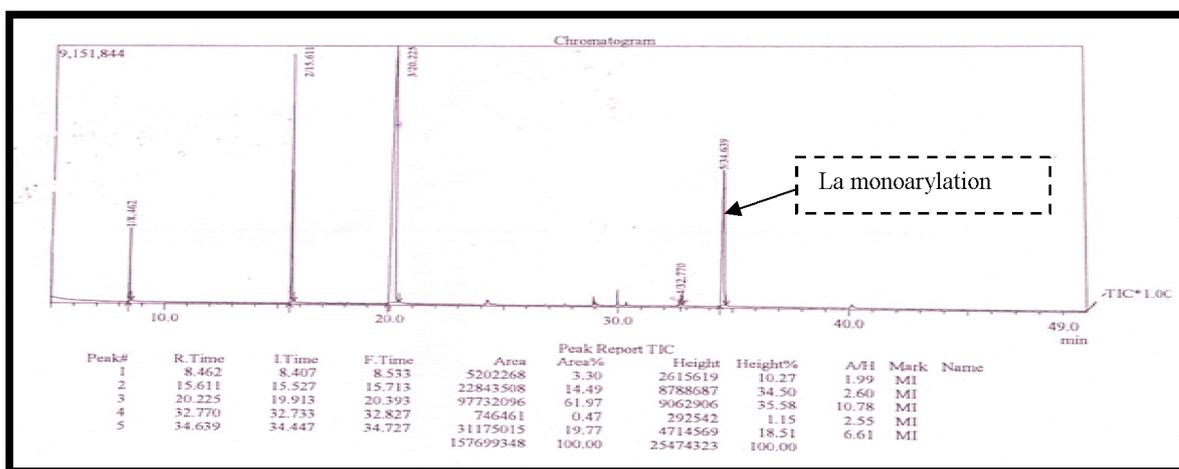


*Schéma 1.*

La réaction entre 1 équivalent de 4-bromo-2-thiophéncarboxaldéhyde avec 1.3 équivalent de 9-bromoanthracène en utilisant toujours les mêmes conditions que précédemment (schéma 1).

L'analyse par spectrométrie de masse couplé à la chromatographie en phase gazeuse nous a montré que le produit d'arylation sur C5 a été formé avec 55% de rendement.

### 1.1. Spectre de la GC masse de la réaction 1 avant purification :

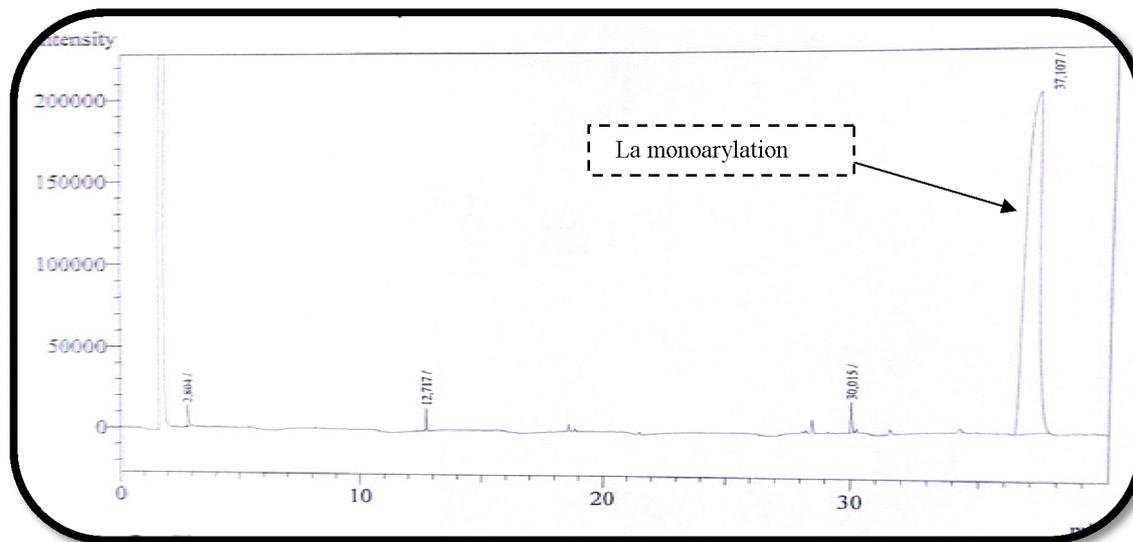


**Schéma 2. Spectre de la GC masse de la réaction 1 avant purification**

La purification du produit a été réalisée sur une colonne de silice en utilisant le mélange, 10% de diéthyléther et 90% de pentane comme éluant.

Le produit de la monoarylation purifié à 98% est analysé par les techniques suivantes :

### 1.2. Spectre de la CPG du produit 1 après purification :



**Schéma 3. Spectre de la CPG du produit 1 après purification**

### 1.3. Spectre RMN $^1\text{H}$ du produit 1

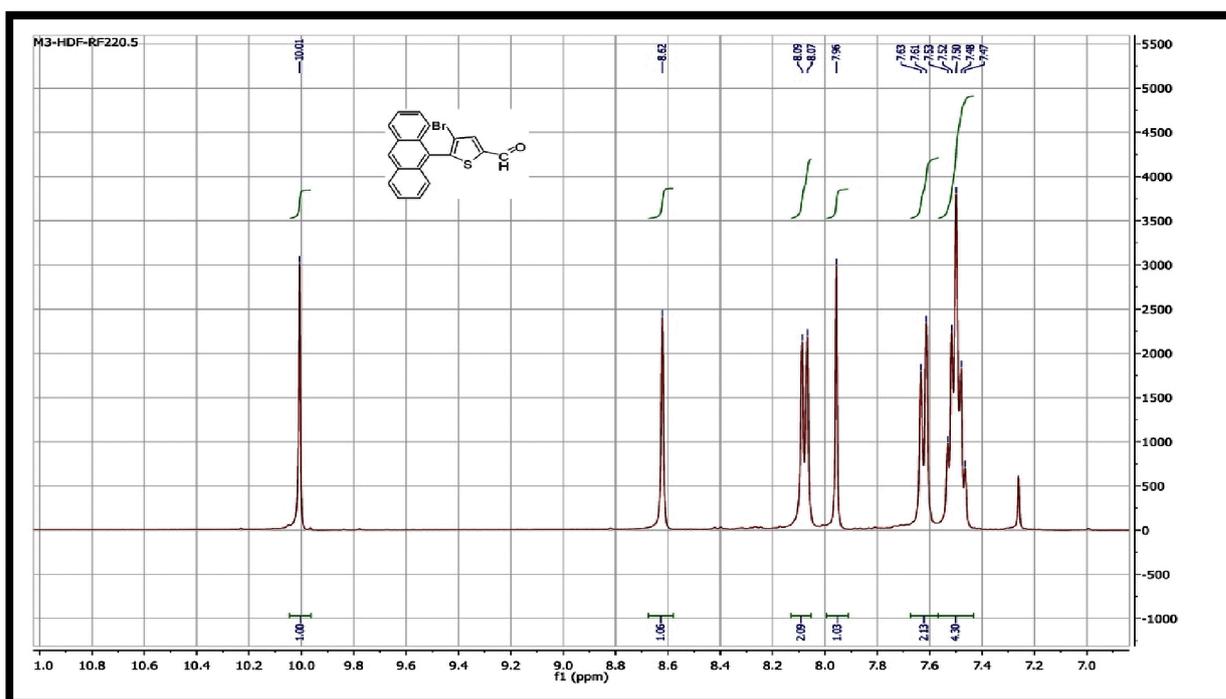


Schéma 4. Spectre RMN  $^1\text{H}$  du produit 1

### 1.4. Spectre RMN $^{13}\text{C}$ du produit 1

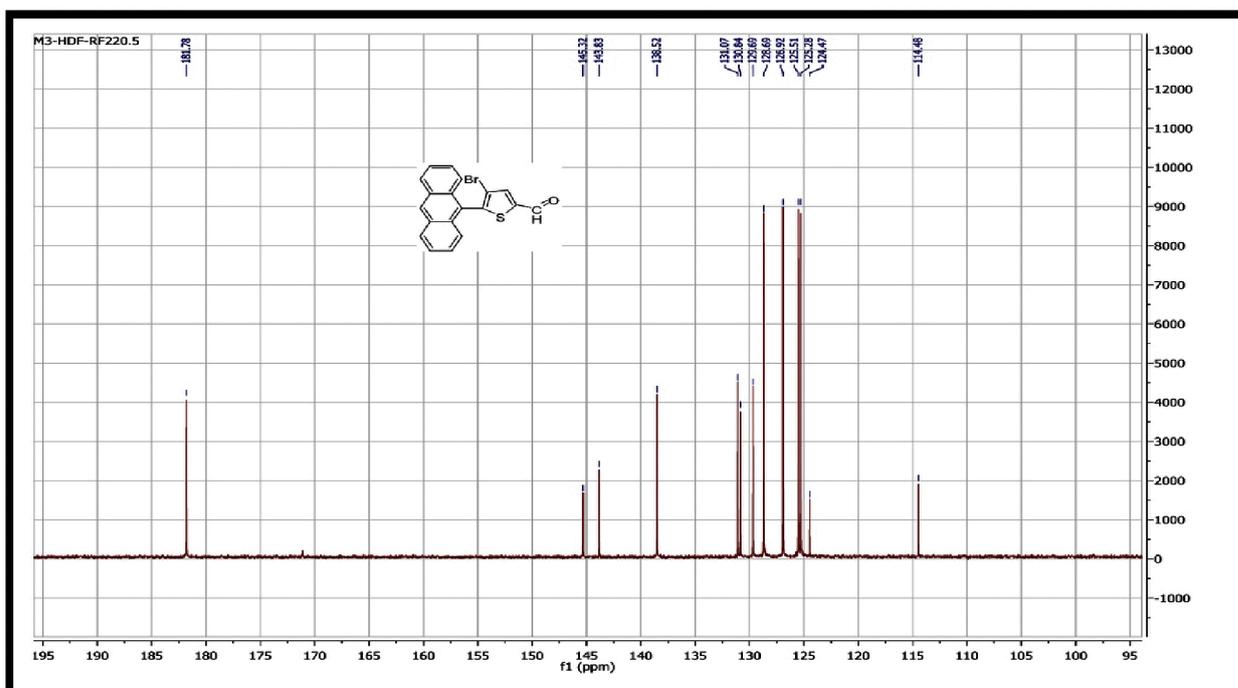
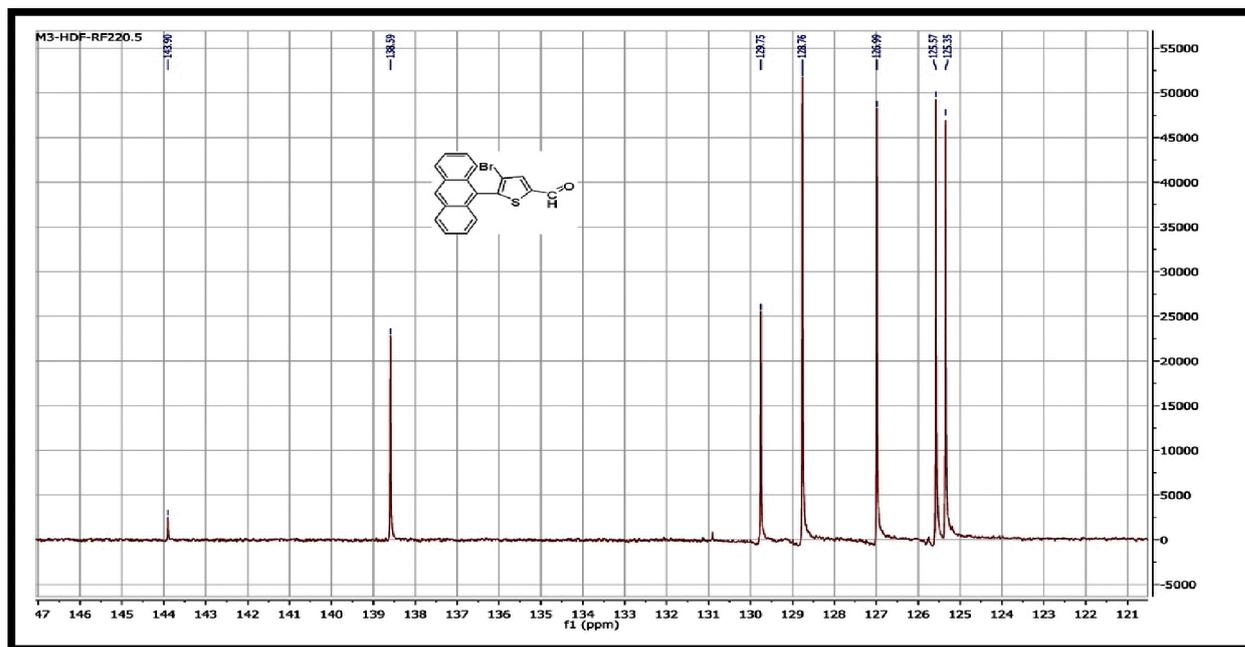


Schéma 5. Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du produit 1

### 1.5. Spectre de RMN DEPT 135 du produit 1



*Schéma 6. Spectre de RMN DEPT 135 du produit 1*

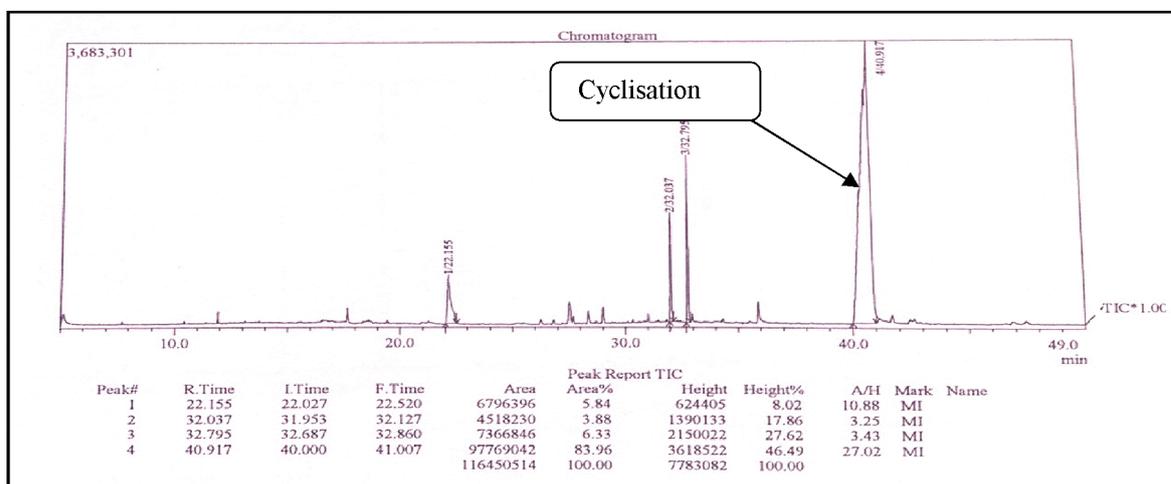
Le produit de la cyclisation formé par une réaction d'arylation intramoléculaire est obtenu en traitant le produit 1 de la monoarylation dans les mêmes conditions réactionnelles (Schéma 7).

## 2. Réaction de cyclisation de 9-(3-Bromo-5-formylthiophène-2-yl) anthracène

*Schéma 7.*

Les résultats de l'analyse par spectrométrie de masse couplée à une chromatographie en phase gazeuse nous confirment la formation du produit de cyclisation avec un rendement de 84%

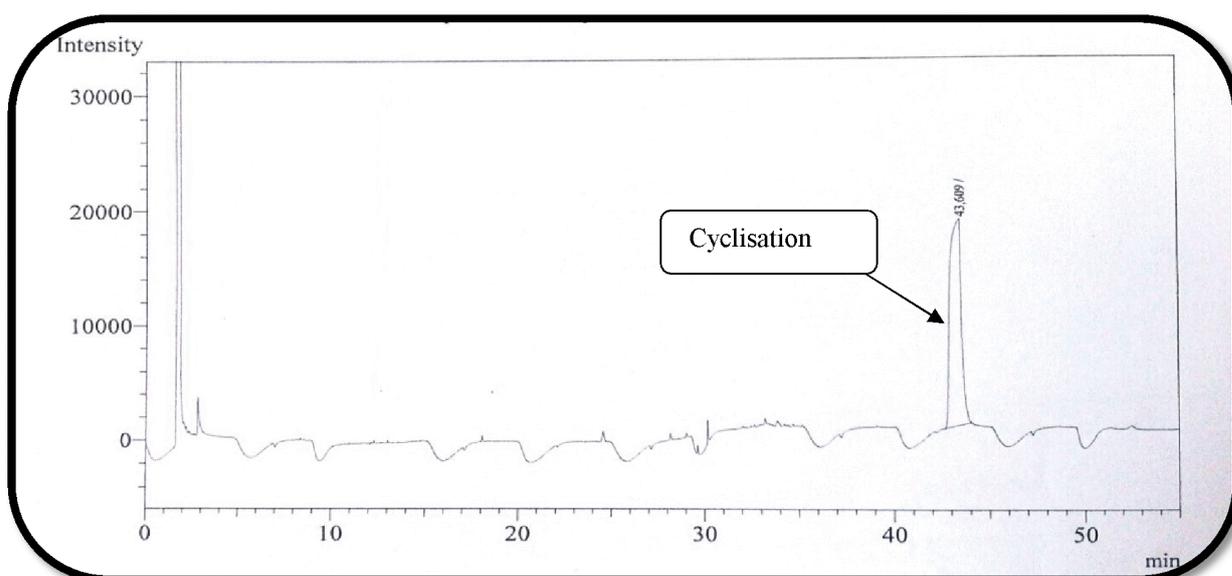
### 2.1. Spectre de la GC masse de la réaction 2 avant purification :



### Schéma 8. Spectre de RMN DEPT 135 du produit 1

Le produit est purifié sur une colonne de silice à presque 100% en utilisant 20% diéthyléther et 80% de pentane puis analysé avec les mêmes techniques.

### 2.2. Spectre de la CPG du produit 2 après purification :



### Schéma 9. Spectre de la CPG du produit 2 après purification

### 2.3. Spectre RMN $^1\text{H}$ du produit 2 :

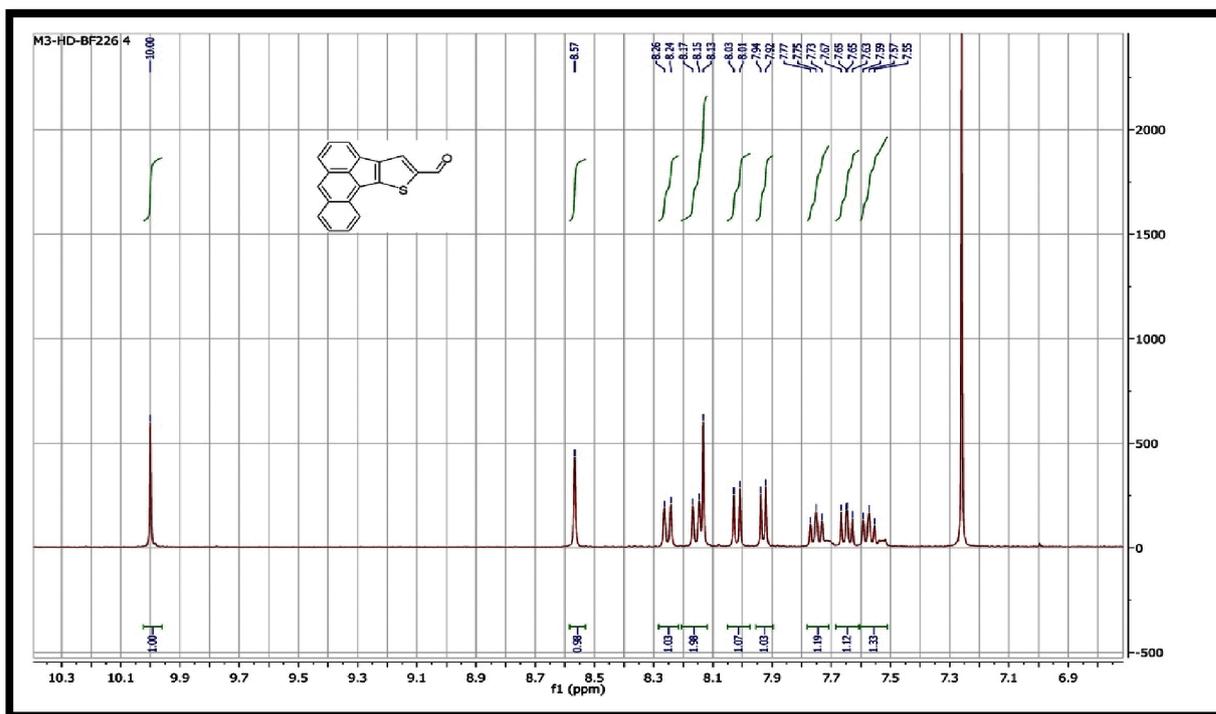


Schéma 10. Spectre RMN  $^1\text{H}$  du produit 2

### 2.4. Spectre RMN $^{13}\text{C}$ de produit 2

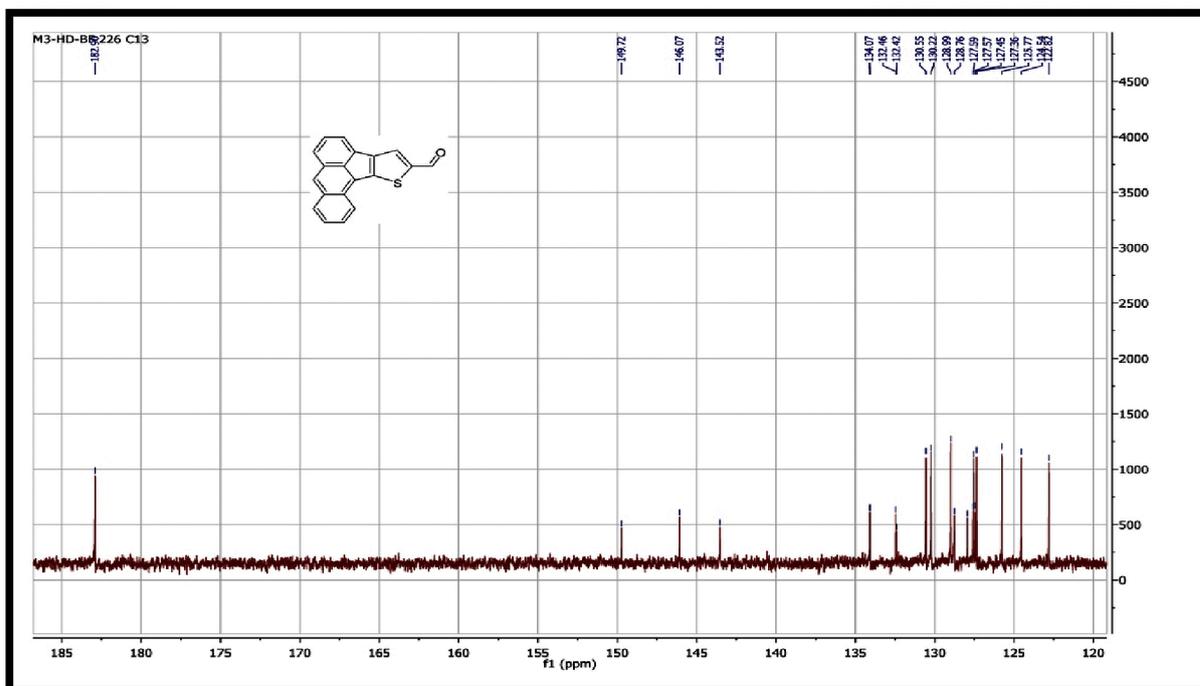
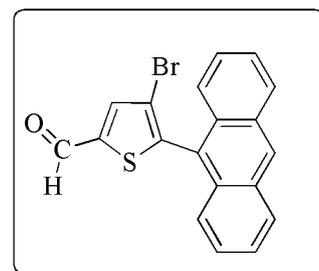


Schéma 10. Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  de produit 2

**Méthode de préparation**

A partir de 4-bromo-2-thiophéncarboxaldéhyde (1 mmol 0.191g) et 9- bromoanthracène(1.3mmol 0.334g) le produit **1** a été obtenu avec 55% de rendement.



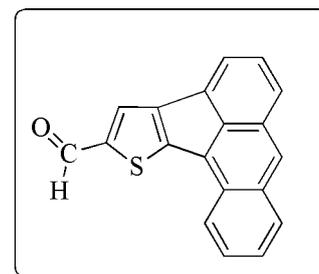
**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.01 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.57-7.4(m, 4H).

**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 181.8, 145.3, 143.8, 139.5, 131.0, 130.9, 129.7, 128.7, 126.9, 126.5, 125.3, 124.5, 114.5

**RMN DEPT 135** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 143.9, 138.6, 129.5, 128.7, 126.9, 125.5, 125.3

**Méthode de préparation**

A partir de 9-(3-Bromo-5-formylthiophène-2-yl) anthracène (1.3 mmol, 0.367g) le produit **2** a été obtenu avec 84% de rendement.



**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.01 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), .7.93 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.79 - 7.71 (m, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.63-7.53 (m, 1H),

**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 182.9, 149.7, 146.1, 143.5, 134.3, 132.6, 132.4, 130.5, 130.2, 129.0, 128.8, 127.9, 127.6, 127.5, 127.4, 127.3, 125.8, 124.5, 122.8.

La seconde réaction effectuée est l'action de 1 équivalent de 3-bromo-thiophène et 1.3 équivalent de 4-bromo-isoquinilone conduit à la formation du produit de couplage avec un rendement de 55% (Schéma 12).

## 2. Réaction 3- bromo- thiophène avec 4-bromo-isoquinilone

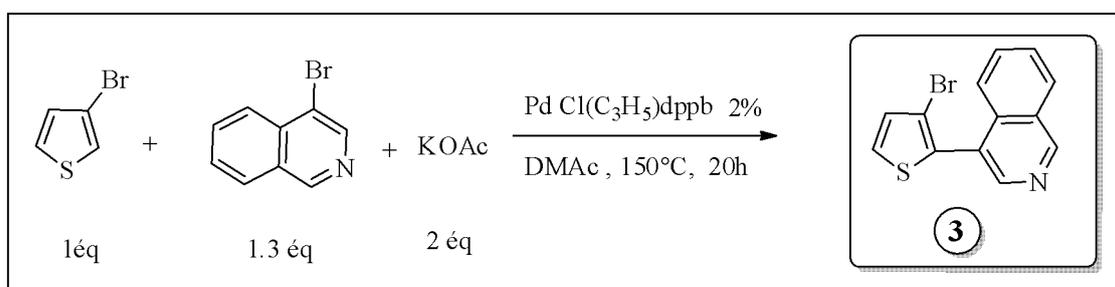


Schéma 12.

### 3.1. Spectre de la GC masse de la réaction 3 avant purification :

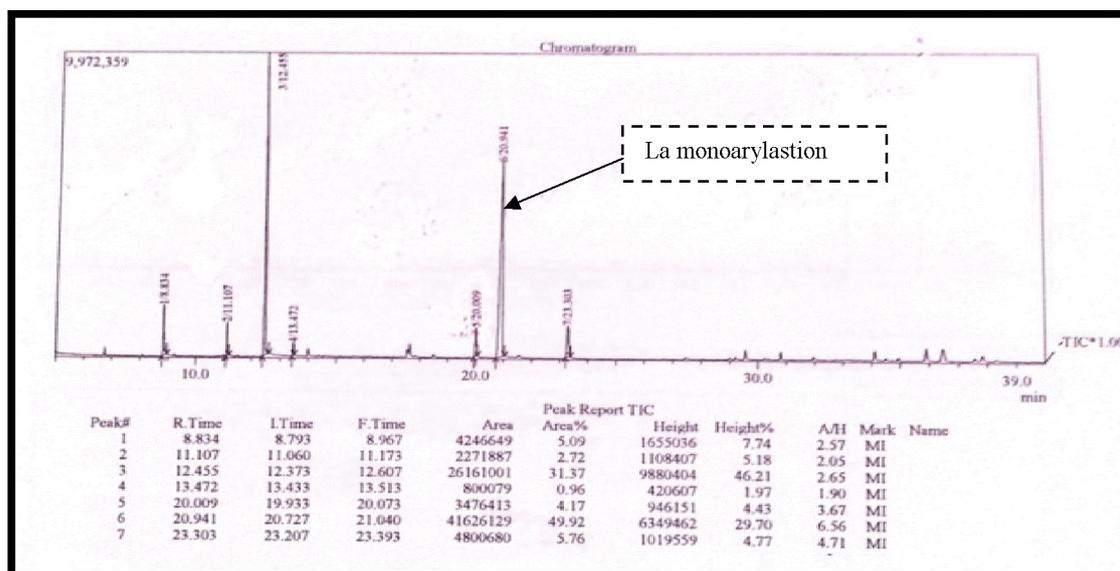


Schéma 13. Spectre de la GC masse de la réaction 3 avant purification

Ce produit de la monoarylation a été purifié sur colonne de silice. En utilisant le mélange de 30% de diéthyléther et 70% de pentane comme solvant. Après purification le produit est analysé par les techniques suivantes :

### 3.2. Spectre de la CPG du produit 3 après purification :

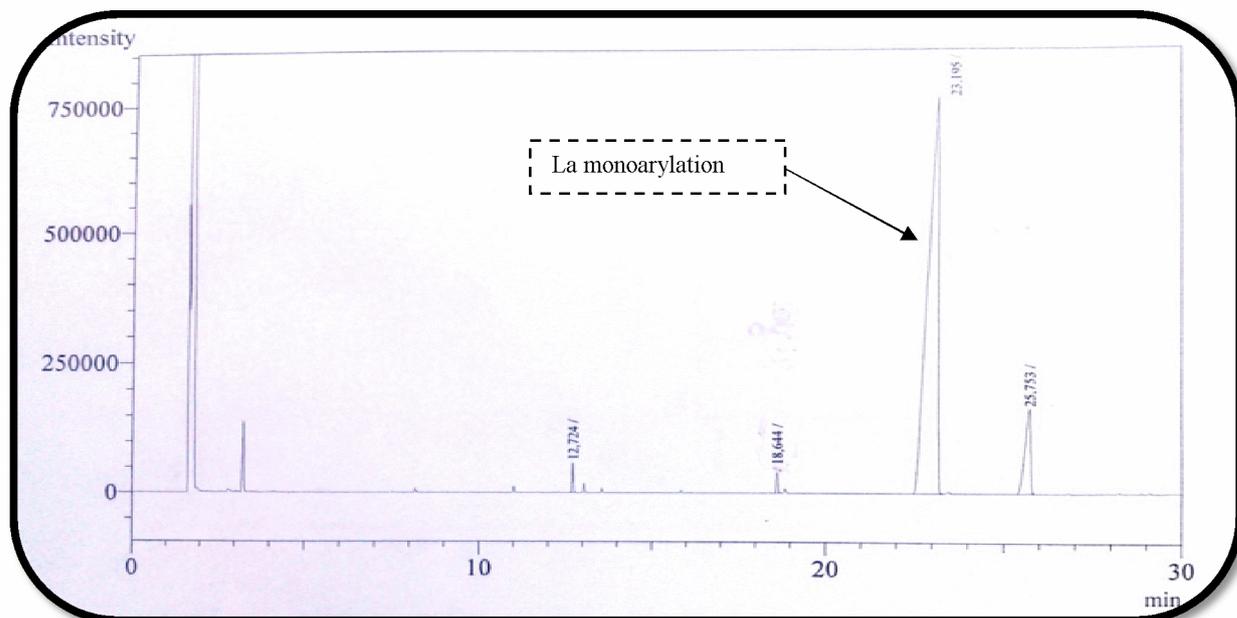


Schéma 14. Spectre de la CPG du produit 3 après purification

### 3.3. Spectre de la GC masse du produit 3

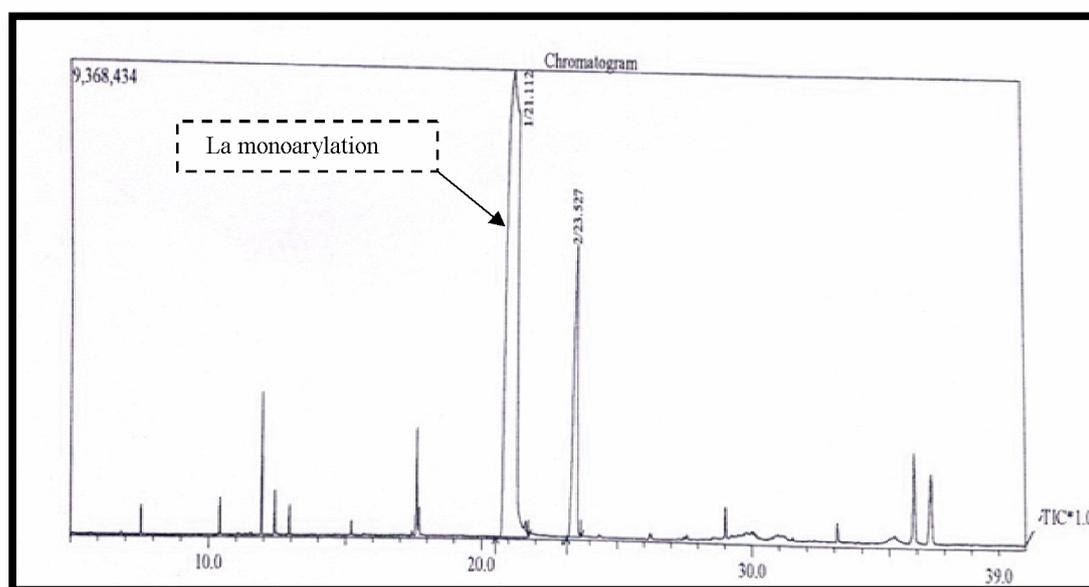


Schéma 15. Spectre de la GC masse du produit 3

3.4. Spectre de RMN <sup>1</sup>H du produit 3

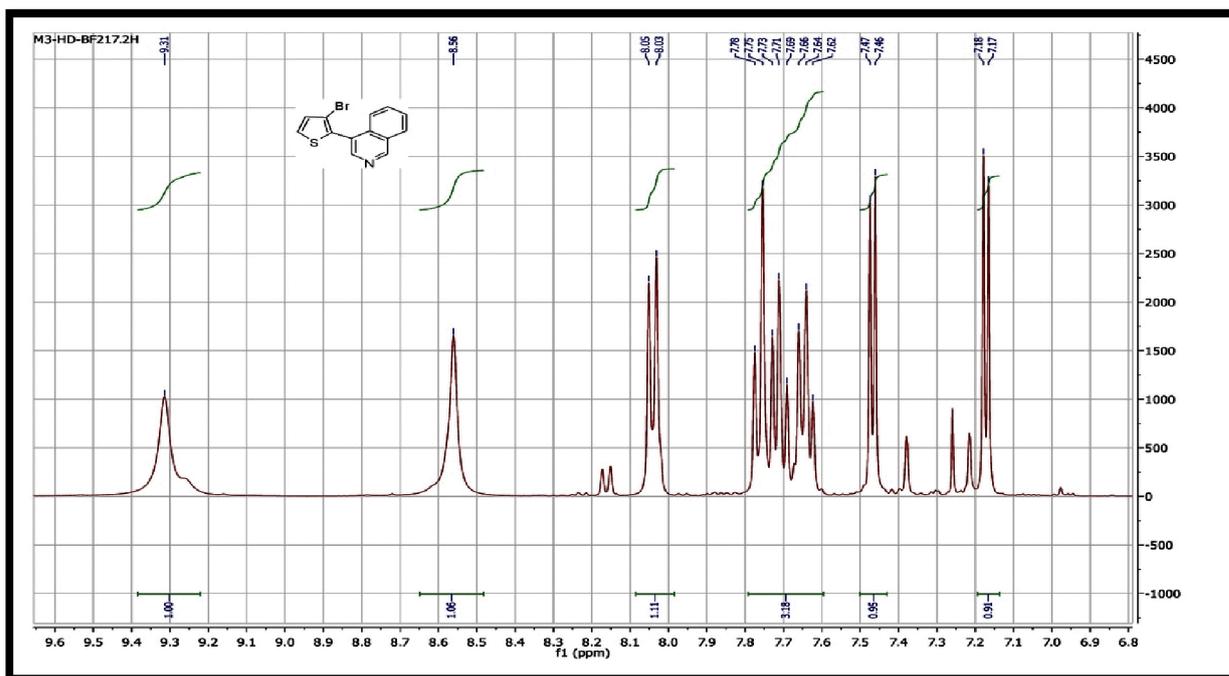


Schéma 16. Spectre de RMN <sup>1</sup>H du produit 3

3.1. Spectre de RMN <sup>13</sup>C de produit 3

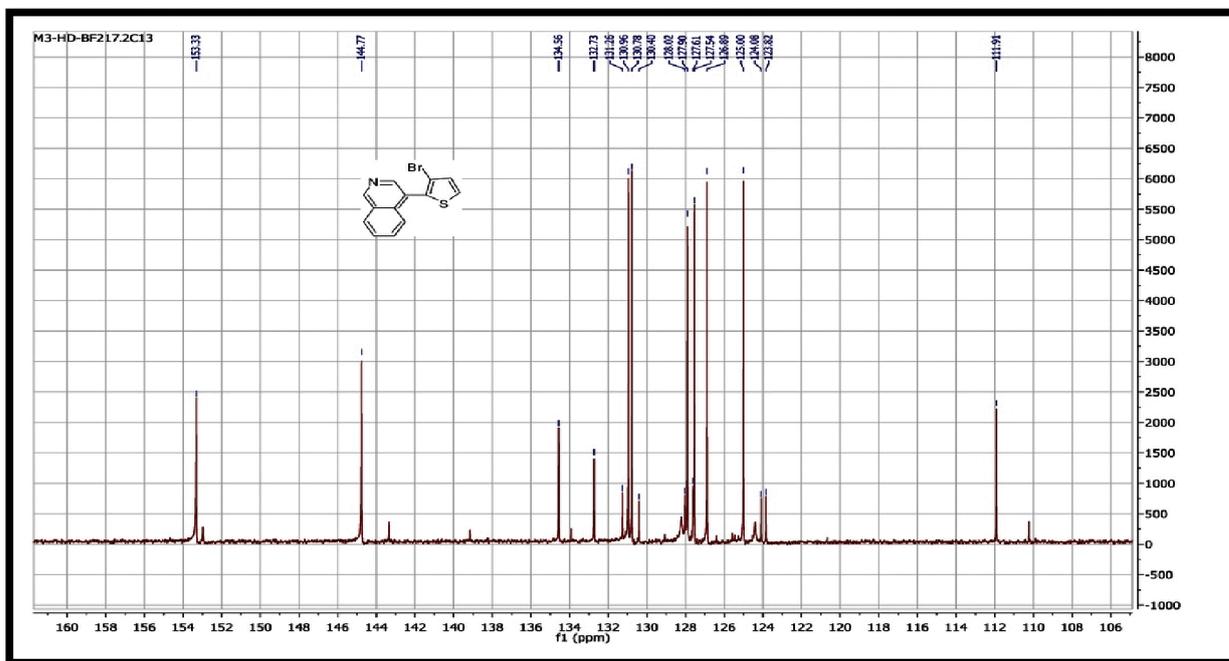


Schéma 17. Spectre de RMN <sup>13</sup>C de produit 3

### 3.2. Spectre de RMN DEPT 135 du produit 3

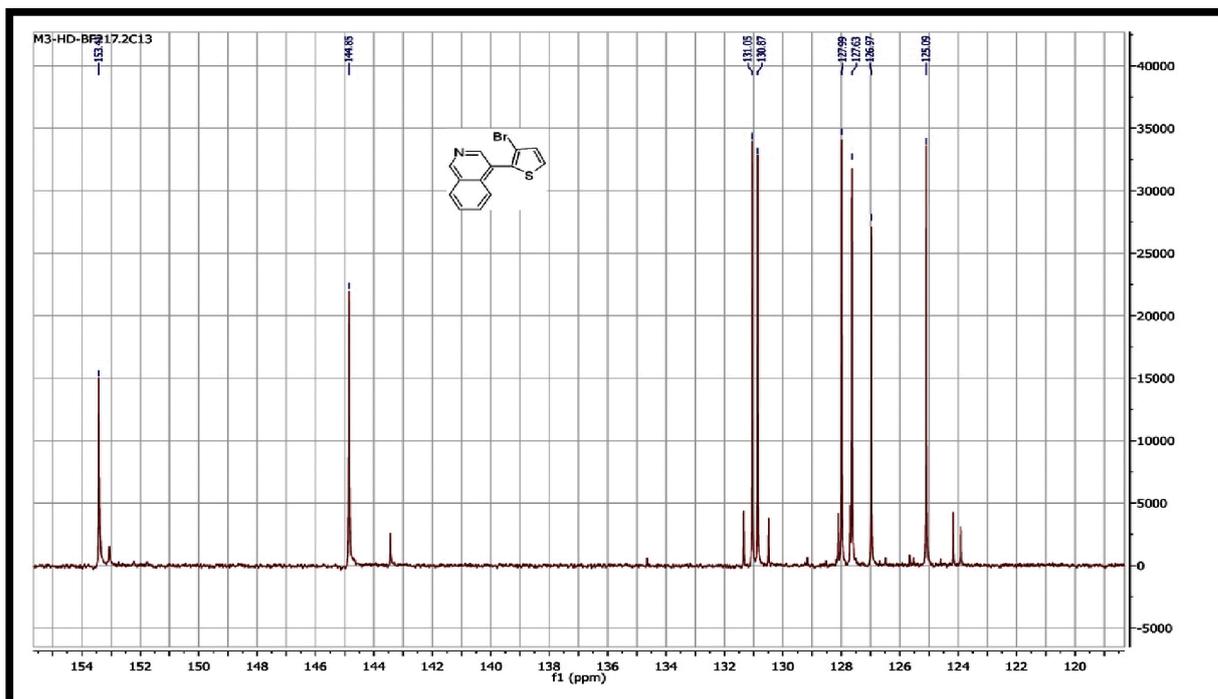


Schéma 18 Spectre de RMN DEPT 135 du produit 3

Au produit de la monoarylation obtenu (le produit 3) nous lui avons fait subir les conditions d'une second arylation, en vue d'obtenir le produit de la dihéteroarylation intramoléculaire (schéma 19).

#### 4. Réaction de cyclisation de 4-(3-bromo- thiophène 2-yl) isoquinilone

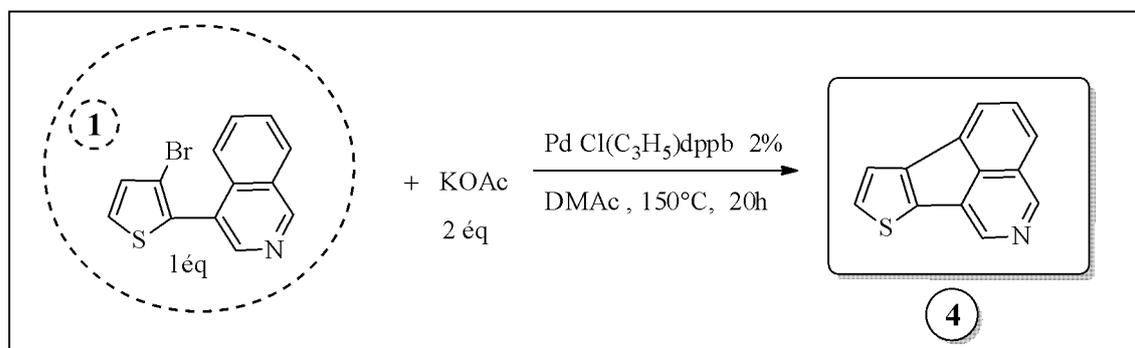
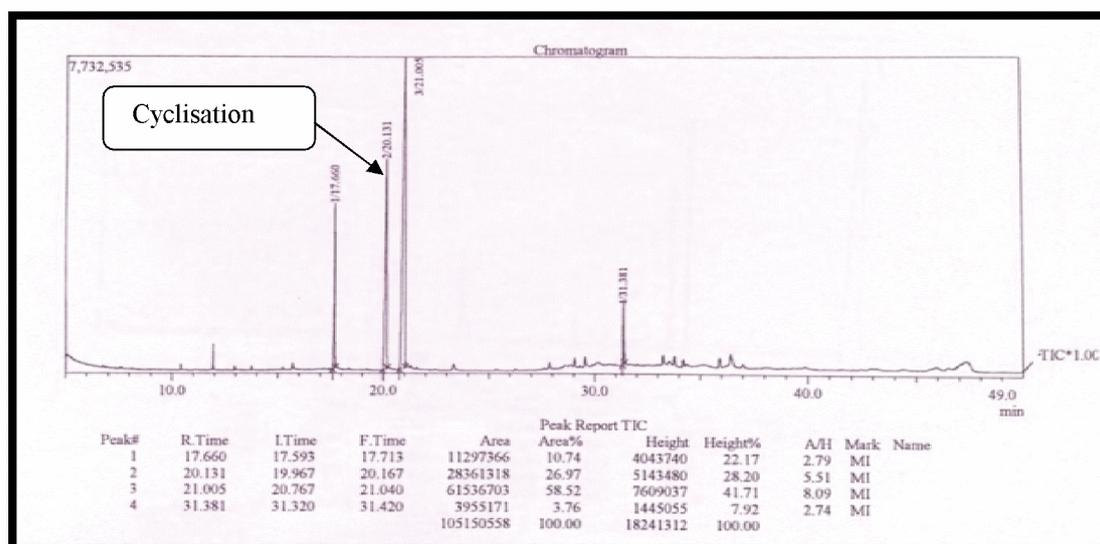


Schéma 19.

A la fin de la réaction le mélange réactionnel est analysé par spectroscopie de masse couplé à une chromatographie en phase gazeuse.

Le produit de la cyclisation (produit désiré 4) s'est formé avec un rendement de 27%.

#### **4.1. Spectre la GC masse de la réaction 4 avant purification :**

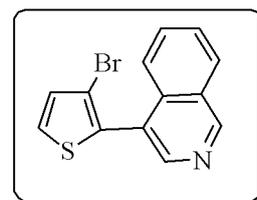


***Schéma 20. Spectre la GC masse de la réaction 4 avant purification***

Le produit brut a été purifié sur une colonne de silice en utilisant le mélange suivant, 30% de diéthyléther et 70% de pentane comme éluant. Le produit purifié est analysé par les techniques précédentes.

**Méthode de préparation**

A partir de 3- bromo- thiophène (1.3mmol 0.163g) et de 4- bromo- isoquinilone (1.3mmol 0.270g) le produit **3a** été obtenu avec 00% de rendement.



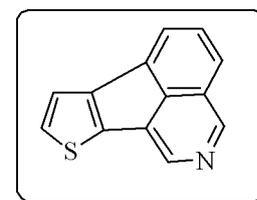
**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.31 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.0Hz, 1H), 7.78-7.62 (m, 3H), 7.47 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.17 - 7.4(d, *J* = 7.3Hz, 1H).

**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 153.3, 144.8, 134.6, 132.7, 130.9, 130.7, 128.2, 127.9, 127.5, 126.9, 125.0, 124.4, 111.9

**RMN DEPT** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 153.4, 144.8, 131.0, 130.8, 128.0, 127.6, 127.0, 125.1

**Méthode de préparation**

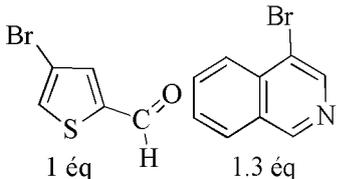
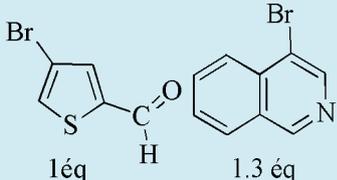
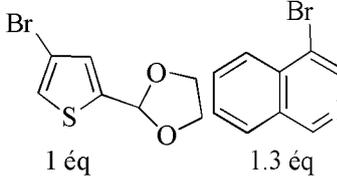
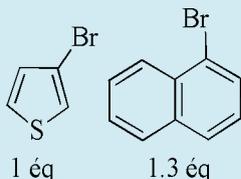
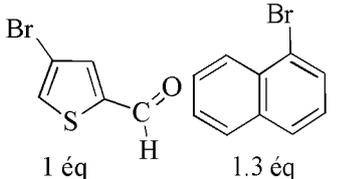
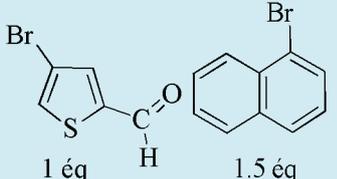
A partir de 4- (3-bromo- thiophène 2-yl)isoquinilone (1. mmol 0.290g) le produit **4a** été obtenu avec 00% de rendement.

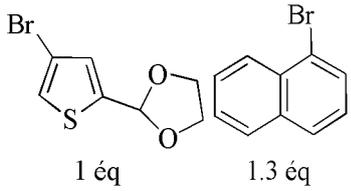
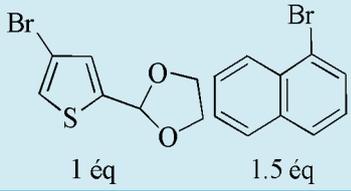
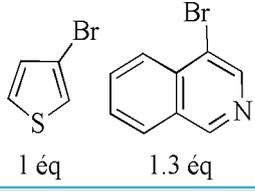
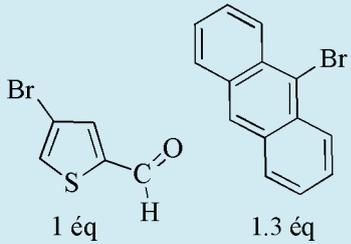
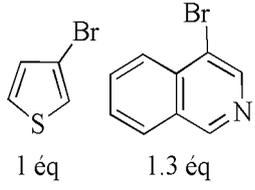
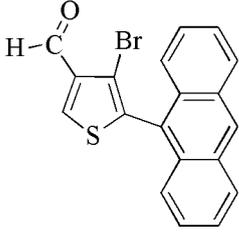


**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.31 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.72 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H).

**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 155.3, 145.5, 134.6, 134.0, 133.2, 131.4, 129.1, 128.0, 127.3, 126.8, 126.5, 125.0, 124.2

5. Tableau récapitulatif des réactions réalisées

<i>Les réactions réalisées</i>		
<i>Réactifs utilisés</i>	<i>Conditions</i>	<i>Observations</i>
 <p>1 éq                      1.3 éq</p>	$\xrightarrow[\text{KOAc 2 éq}]{\text{Pd(OAc)}_2 \text{ 1\%}}$ DMAc , 150°C, 20h	Un petit pic de cyclisation Pas de produit de la mono-arylation
 <p>1 éq                      1.3 éq</p>	$\xrightarrow[\text{KOAc 2 éq}]{\text{PdCl(C}_3\text{H}_5\text{)dppb 2\%}}$ DMAc , 150°C, 20h	Un petit pic de cyclisation
 <p>1 éq                      1.3 éq</p>	$\xrightarrow[\text{KOAc 2 éq}]{\text{Pd(OAc)}_2 \text{ 1\%}}$ DMAc , 150°C, 20h	Un grand pic non identifié
 <p>1 éq                      1.3 éq</p>	$\xrightarrow[\text{KOAc 2 éq}]{\text{PdCl(C}_3\text{H}_5\text{)dppb 2\%}}$ DMAc , 150°C, 20h	Produit de la mono-arylation et la biarylation
 <p>1 éq                      1.3 éq</p>	$\xrightarrow[\text{KOAc 2 éq}]{\text{PdCl(C}_3\text{H}_5\text{)dppb 2\%}}$ DMAc , 150°C, 20h	Petit pic de la mono-arylation et pic de la cyclisation
 <p>1 éq                      1.5 éq</p>	$\xrightarrow[\text{KOAc 2 éq}]{\text{PdCl(C}_3\text{H}_5\text{)dppb 2\%}}$ DMAc , 150°C, 20h	N'a rien donné

 <p>1 éq                      1.3 éq</p>	$\xrightarrow[\text{KOAc 2 éq}]{\text{PdCl(C}_3\text{H}_5\text{)dppb 2\%}}$ <p>DMAc, 150°C, 20h</p>	<p>Un pic très important non identifié</p>
 <p>1 éq                      1.5 éq</p>	$\xrightarrow[\text{KOAc 2 éq}]{\text{PdCl(C}_3\text{H}_5\text{)dppb 2\%}}$ <p>DMAc, 150°C, 20h</p>	<p>Idem la réaction précédente</p>
 <p>1 éq                      1.3 éq</p>	$\xrightarrow[\text{KOAc 2 éq}]{\text{Pd(OAc)}_2 \text{ 1\%}}$ <p>DMAc, 150°C, 20h</p>	<p>Produit de la mono-arylation isolé</p>
 <p>1 éq                      1.3 éq</p>	$\xrightarrow[\text{KOAc 2 éq}]{\text{PdCl(C}_3\text{H}_5\text{)dppb 2\%}}$ <p>DMAc, 150°C, 20h</p>	<p>Produit de la mono-arylation</p>
 <p>1 éq                      1.3 éq</p>	$\xrightarrow[\text{KOAc 2 éq}]{\text{PdCl(C}_3\text{H}_5\text{)dppb 2\%}}$ <p>DMAc, 150°C, 20h</p>	<p>Changement de catalyseur Produit de la mono-arylation isolé Légère amélioration de rendement par rapport à la réaction 3</p>
 <p>1 éq</p>	$\xrightarrow[\text{KOAc 2 éq}]{\text{PdCl(C}_3\text{H}_5\text{)dppb 2\%}}$ <p>DMAc, 150°C, 20h</p>	<p>Produit de la cyclisation</p>
 <p>1 éq</p>	$\xrightarrow[\text{KOAc 2 éq}]{\text{PdCl(C}_3\text{H}_5\text{)dppb 2\%}}$ <p>DMAc, 150°C, 20h</p>	<p>Produit de la cyclisation</p>



## CONCLUSION

L'arylation directe catalysée au palladium via l'activation de la liaison C-H donne un accès simple aux molécules complexes seulement en une seule étape. Ce procédé utilisant une très petite quantité de catalyseur (jusqu'à 2% au maximum) est très attractif du point de vue économique et écologique. Les principaux sous-produits sont un acide HX associé à une base au lieu des sels métalliques comme dans les procédés de couplages classiques tels que les réactions de Suzuki, Stille ou Nigishi. D'ailleurs ce procédé ne nécessite aucune préparation de dérivés organométalliques, réduisant ainsi le nombre d'étapes nécessaires pour accomplir la synthèse, et par conséquent, la quantité de rejet.

Ainsi, dans la deuxième partie, nous avons rapporté une méthode catalytique de synthèse en deux étapes, la première étape nous conduisant au produit de la monoarylation-couplage direct intermoléculaire- avec de bons rendements (jusqu'à 89%). Une nouvelle arylation intramoléculaire à ce produit dans la deuxième étape afin d'aboutir au produit de cyclisation. En respectant des conditions bien déterminé (seulement 2% molaire de catalyseur PdCl(C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>)dppb, sous atmosphère inerte en présence de KOAc comme base, une variété d'hétéroarènes tels que ; les thiophènes comme réactifs associés).

Les composés obtenus après réactions sont purifiés sur une colonne de silice. Puis ils sont caractérisés par la chromatographie en phase gazeuse couplé à la spectroscopie de masse et la résonance magnétique nucléaire du proton et de carbone 13 et le DEPT 135.

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] [http://fr.wikipedia.org/wiki/Palladium\\_\(chimie\)](http://fr.wikipedia.org/wiki/Palladium_(chimie))(consulté 2015).
- [2] [http://fr.wikipedia.org/wiki/Catalyseur\\_de\\_Lindlar](http://fr.wikipedia.org/wiki/Catalyseur_de_Lindlar)(consulté 2015).
- [3] Fischer, E. O.; Werner, H. *Chem. Ber.* **1962**, *95*, 703.
- [4] Nicolaou, K. C.; Paul G. Bulger, P; G.; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**,*44*, 4442
- [5] Pour des revues sur les réactions de couplage, consulter :
- a) Molnár, À. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2251;
- b) Jana,R.; Pathak, T.P.; Sigman, M. S. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1417;
- c) So, C. M. and Kwong, F. Y. *Chem. Soc. Rev.***2011**, *40*, 4963;
- [6] Chittiboyina, A. G.;Reddy C. R.;Watkins E. B.; Avery M. A. *Tet. Lett.* **2004**, *45*, 1689.
- [7] Wang, Z.Y. Liu, Y. M.;Jiang , Z. R. Li; Boykin, J. D. W. *Bioorg. Med. Chem. lett.* **2009**, *19*, 5661.
- [8] Nicolaou, K.C.; Li, H.; Boddy, C. N. C.; Ramanjulu, J. M.; Yue, T.Y.; Natarajan, S.; Chu,X.J.; Brfise,S. et Rtibsam, F. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2584.
- [9] Kupchan, S.M.; Britton, R. W.; Ziegler, M. F.; Gilmore, C. J.; Restivo R. J.; et Bryan R.F. *J. Am. Chem. So c.***1973**, *95*, 1335.
- [10] Oyama, Y.;Inoue S.;Nagano, T.;Kushimoto, K.;Ohshita, J.;Imae, I.; Komaguchi,K.;Harima, Y. ; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7429
- [11] Evenson, S. J.; Pappenfus, T. M., Delgado, M. C. R. ; Radke-Wohlers, K. R.; Navarrete,J. T. L. ;Rasmussen, S. C. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2012**, *14*, 6101.
- [12] Tang, S.Y.; Guo ,Q.X.; Y. Fu, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 13866.
- [13] Ueda, K.;Yanagisawa, S.;Yamaguchi, J.;Itami, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8946.
- [14] Yamamoto, T.;Muto, K.;Komiyama, M.;Canivet, J.;Yamaguchi ,J.;Itami ,K. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*,10113.
- [15] a)Tamao, K.; Sumitani, K.; Kumada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4374;
- b) Kumada, M.; *Pure Appl. Chem.* **1980**, *52*, 669.
- [16] Corriu, R. J. P.; Masse, J. P. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1972**, 144.
- [17] Kochi, J. K.; Tamura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1483
- [18] Banno, T.; Hayakawa; Y.; Umero, M.J. *Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 288.
- [19] Knappke, C. E. I.; von Wangelin, A. *J. Chem. Soc. Rev.***2011**, *40*, 4948 .

- [20] García-Cuadrado, D.; de Mendoza, P.; Braga, A. A. C.; Maseras, F.; Echavarren, A.M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6880.
- [21] Bumagin, N. A.; Luzikova, E. V. *J. Organomet. Chem.* **1997**, *532*, 271.
- [22] a) Milstein, D.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3636;  
b) D. Milstein, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4992.
- [23] a) Lord, A.M.; Mahon, M. F.; Lloyd, M. D.; Threadgill, M. D. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 868.
- [24] Song, C.; Swager, T. M. *Macromolecules* **2009**, *42*, 1472.
- [25] Nolsoe, J. M. J.; Gundersen, L. L.; Rise, F. *Acta Chem. Scand.* **1999**, *53*, 366;
- [26] Mee, S. P. H.; Lee, V.; Baldwin, J. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1132.
- [27] Rai, R.; Aubrecht, K. B.; Collum, D. B. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3111.
- [28] a) Negishi, E.; King, A. O.; Okukado, N. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1821;  
b) Negishi, E. *Acc. Chem. Res.* **1980**, *52*, 669;
- [29] Amatore, C.; Jutand, A.; Negri, S.; Fauvarque, J.F. *J. Organomet. Chem.* **1990**, *390*, 389.
- [30] Zhu, L.; Wehmeyer, R. M.; Rieke, R. D. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1445.
- [31] Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3457.
- [32] Miyaura, N.; Yanagi, T.; Suzuki, A. *synth. Commun* **1981**, *11*, 503
- [33] a) Anderson, J. C.; Namli, H. *Synlett* **1995**, 765.  
b) Anderson, J. C.; Namli, H.; Roberts, C. A. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 15123;
- [34] Hatanaka, Y.; Hiyama, T. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 918.
- [35] Denmark, S. E.; Ober, M. H.; Baird, J. D. *Org. Lett. Chem.* **2003**, *5*, 1357.
- [36] Gordillo, Á.; de Jesús, E.; López-Mardomingo, C. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3517.
- [37] Geissler, H. *Transition Metal Catalyzed Cross Coupling Reactions, in Transition Metal for Organic Synthesis*, vol.1, ed. Beller, M. and Bolm, C. WileyVCH, Weinheim, **1998**
- [38] Pour quelques exemples de groupements directeurs permettant de fonctionnaliser intermoléculairement des arènes voir :  
a) T. Nishikata, A. R. Abela, B. H. Lipshutz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *49*, 781 ;  
b) L. Caron, L.-C. Campeau, K. Fagnou, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4533 ;
- [39] Ohta, A.; Akita, Y.; Ohkuwa, T.; Chiba, M.; Fukunaga, R.; Miyafuji, A.; Nakata, T.; Tani, N.; Aoyagi, Y. *Heterocycles*, **1990**
- [40] Verrier, C.; Lassalas, P.; Théveau, L.; Quéguiner, G.; Trécourt, F.; Marsais, F.; Hoarau, C. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1584;

- [41] Shabashov, D.; Daugulis, O. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4947.
- [42] Shabashov, D.; Daugulis, O. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7720.
- [43] Yang, S.; Li, B.; Wan, X.; Shi, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6066.
- [44] T.-S.; Yu, J. -Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17676.
- [45] Giri, R.; Mangel, N.; Li, J.J.; Wang, D. H.; Breazzano, S. P.; Sanders, Yu, J.Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3510 .
- [46] Brasche, G.; García-Fortanet, J.; Buchwald, S.L. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2207.
- [47] Wang, X.; Leow, D.; Yu, J-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13864.
- [48] René, O.; Fagnou, K. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2116.
- [49] Wei, Y. and Su, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 16377.
- [50] Chen, F.; Min, Q.-Q.; Zhang, X. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 2992.
- [51] Alberico, D.; Scott, M. E.; Lautens, M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 174 238
- [52] Heck, R. F.; *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 6707.
- [53] Grigg, R.; Sridharan, V.; Stevenson, P.; Sukirthalingam, S.; Worakun, T. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4003.
- [54] Tang, S.-Y.; Guo, Q.-X.; Fu, Y. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 13866.
- [55] Ueda, K.; Yanagisawa, S.; Yamaguchi, J.; Itami, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8946.
- [56] Lane, B. S.; Brown, M. A.; D. Sames, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8050.
- [57] Liégault, B. I.; Petrov, S. I. Gorelsky, K. Fagnou, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1047.
- [58] Li, P.; Chai, Z.; Zhao, G.; Zhu, S. Z. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1673.
- [59] Lapointe, D.; Fagnou, K. *Chem. Lett.* **2010**, *39*, 1118.
- [60] Davies, D. L.; Donald, S. M. A.; Macgregor; S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13754.
- [61] Gorelsky, S. I.; Lapointe, D.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10848.
- [62] Théveau, L.; Verrier, C.; Lassalas, P.; Martin, T.; Dupas, G.; Querolle, O.; Van Hijfte, L.; Marsais, F.; Hoarau, C. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 14450.
- [63] García-Cuadrado, D.; de Mendoza, P.; Braga, A. A. C.; Maseras, F.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6880.
- [64] Li, P.; Chai, Z.; Zhao, G.; Zhu, S. Z. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1673.
- [65] Strotman, N. A.; Chobanian, H. R.; Guo, Y.; He, J.; Wilson, J. E. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3578.
- [66] Oi, S.; Fukita, S.; Hirata, N.; Watanaki, N.; Miyano, S.; Inoue, Y. *Org. Lett.* **2001**, *16*, 2579.

- [67] Ackermann, L.; Lygin, A. V. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3332.
- [68] X. Wang, B. S. Lane, D. Sames, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4996.
- [69] Lewis, J. C.; Wiedemann, S. H.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *Org. Lett.* **2003**, *6*, 35.
- [70] Lewis, J. C.; Berman, A. M.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2493.
- [71] Yanagisawa, S.; Sudo, T.; Noyori, R.; Itami, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11748.
- [72] Canivet, J.; Yamaguchi, J.; Ban, I.; Itami, K. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1733.
- [73] Yamamoto, T. K.; Muto, M.; Komiyama, J.; Canivet, J.; Yamaguchi, K.; Itami, K. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 10113.
- [74] Yoshizumi, T.; Tsurugi, H.; Satoh, T.; Miura, M. *Tetrahedron. Lett.* **2008**, *49*, 1598.
- [75] Yoshizumi, T.; Satoh, T.; Hirano, K.; Matsuo, D.; Orita, A.; Otera, J.; Miura, M.; *Tetrahedron. Lett.* **2009**, *50*, 3273.
- [76] Huang, G.; Sun, H.; Qiu, X.; Jin, C.; Lin, C.; Shen, Y.; Jiang, J.; Wang, L. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5224.

**Résumé** - Au cours de ce travail de master, nous nous sommes concentrés sur l'activation / fonctionnalisation de la liaison CH pour la formation des biaryles, qui peut se révéler être un outil intéressant pour la perspective économique et écologique par rapport à d'autres types de couplage tels que Suzuki, Stille ou Negishi. Le procédé de synthèse de ces composés subdivisés en deux étapes successives : le couplage intermoléculaire direct - mono arylation - et la cyclisation par arylation intramoléculaire, réalisés dans des conditions opératoires déterminées. Le meilleur système catalytique semble être PdCl(C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>)dppb avec KOAc comme base dans le DMAc, avec une large gamme d'hétéroarènes tels que : les thiophènes, les furanes . Les produits synthétisés, sont purifiés et caractérisés par diverses techniques chromatographiques et spectroscopiques.

**Mots clés** : *Palladium; biaryles; Hétéroarènes, Couplage ; activation de la liaison C-H; arylation; Chromatographie; spectroscopie, produits synthétisés.*

**Abstract** - During this master thesis, we focused on activation / functionalization CH bond, for the formation of biaryls, which proved to be an interesting tool for economic and environmental perspective compared to other types of coupling such as Suzuki, Stille or Negishi. The method of synthesizing these compounds subdivided into two successive steps, the direct intermolecular coupling - mono arylation- and cyclization by intramolecular arylation, realized in determined Operating Conditions, the best catalyst system appears to be PdCl(C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>)dppb with KOAc as base in DMAc, with a wide range of heteroarenes such as thiophenes, furans. The synthesized products were purified and characterized by various chromatographic and spectroscopic techniques.

**Keywords**: *palladium; Biaryls; Heteroarenes; Coupling; C-H bond activation; arylation; chromatography; spectroscopy; synthesized products.*