

Université
de Toulouse

THÈSE

En vue de l'obtention du

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

Délivré par :

Université Toulouse 3 Paul Sabatier (UT3 Paul Sabatier)

Présentée et soutenue par :

Pauline LOXQ

le vendredi 14 novembre 2014

Titre :

Ligands carbènes N-hétérocycliques fonctionnalisés chiraux pour les réactions
de couplage C-C asymétriques

École doctorale et discipline ou spécialité :

ED SDM : Chimie organométallique de coordination - CO 043

Unité de recherche :

Laboratoire de Chimie de Coordination (LCC)

Directeur(s) de Thèse :

Dr. Agnès Labande

Jury :

Dr. Stéphane Bellemin-Lapponnaz (rapporteur)

Pr. Gérard Buono (rapporteur)

Pr. Blanca Martin-Vaca (présidente)

Pr. Nicholas J. Long (invité)

Dr. Agnès Labande (directrice de thèse)

A lui, elles et eux...

J'ai dans les bottes des montagnes de questions...

Alain Bashung, *La nuit je mens*

We can be heroes
Just for one day

David Bowie, *Heroes*

Hey!
Wait!

I've got a new complaint
Forever in debt to your priceless advice

Nirvana, *Heart shaped box*

I could have been a sailor, could have been a cook
A real live lover, could have been a book.
I could have been a signpost, could have been a clock
As simple as a kettle, steady as a rock.
I could be
Here and now
I would be, I should be
But how?
I could have been
One of these things first

Nick Drake, *One of these things first*

I said I know it's only rock 'n roll but
I like it
I know it's only rock 'n roll but I like
it, like it, yes, I do

The Rolling Stones, *It's only rock and roll*

So many people have come and gone
Their faces fade as the years go by
Yet I still recall as I wander on
As clear as the sun in the summer sky

Boston, *More than a feeling*

Et derrière moi j'laisse mon bateau
Pour la dernière fois seul au bord de l'eau
Oui mais voilà tout s'arrête parfois
Et ce matin je prends le premier train

Matmatah, *Dernière journée en mer*

People say I'm crazy doing what I'm doing,
Well they give me all kinds of warnings to save me from ruin,
When I say that I'm o.k. they look at me kind of strange,
Surely you're not happy now you no longer play the game

John Lennon, *Watching the wheels*

How does it feel, how does it feel?
To be on your own, with no direction home
A complete unknown, like a rolling stone

Bob Dylan, *Like a rolling stone*

Soyons désinvoltes
N'ayons l'air de rien

Noir Désir, *Tostaky*

Je bois à trop forte dose
Je vois des éléphants roses
Des araignées sur le plastron de mon smoking
Des chauves-souris au plafond du living- Room

Serge Gainsbourg, *Intoxicated man*

Free as a bird,
it's the next best thing to be
Free as a bird

The Beatles, *Free as a bird*

Many dreams come true and some have silver linings
I live for my dream and a pocketful of gold.

Led Zeppelin, *Over the hills and far away*

*They call me the seeker, I've been searching
low and high
I won't get to get what I'm after, till the day I die*

The Who, *The seeker*

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier Denis Neibecker et Azzedine Bousseksou pour m'avoir accueilli pendant ces trois ans au laboratoire de chimie de coordination.

Je remercie également Stéphane Bellemin-Lapponnaz et Gérard Buono d'avoir accepté de juger ce travail, ainsi que Blanca Martin-Vaca pour avoir présidé ce jury avec brio.

Mes sincères remerciements vont également à Nick Long pour m'avoir accueilli au sein de son équipe pendant presque 3 mois durant le chaud été 2013 à Londres, mais également pour avoir fait ce long chemin jusqu'à Toulouse pour faire partie de mon jury de soutenance.

Je tiens à remercier Chantal Zedde et Isabelle Fabing du service HPLC de l'ICT pour leur collaboration pendant ces trois ans, ainsi que Süleyman Gülcemal, Bekir Çetinkaya et Nathalie Debono. Mes remerciements vont également vers les services administratifs et techniques du laboratoire de chimie de coordination.

Ces trois ans ont également été passés sous le regard et l'aile bienveillants d'Agnès (directrice Agnès), qui a su m'accompagner, me guider, me supporter aussi dans tous les accomplissements de cette thèse, et pour cela je voudrais lui dire un grand merci. La présence ensoleillée de notre chère Sandrine, maman du labo ex aequo avec Agnès, a rendu bien douces ces trois années et la cohabitation dans notre hall de gare préféré, j'ai bien sur nommé le bureau B214 (qui serait un nom parfait pour un bar). Lorsqu'en fin de journée (début de soirée), des pensées philosophiques se bousculant dans ma petite tête de thésarde cherchaient une oreille attentive, il y avait toujours le bureau d'en face du très aimé et estimé chargé puis directeur Eric, qui bien qu'il fut normand (et oui personne n'est parfait), trouvait toujours du temps, pourtant précieux, pour m'écouter. A lui également je souhaiterai rendre hommage.

Grâce aux rituels matinaux, dirigés par Jean-Claude, nous n'avons jamais été en manque de café (élément essentiel à la survie d'un thésard) et par les différentes anecdotes racontées par Rinaldo nous n'avons jamais été à court de sujets de conversations. Merci du fond du cœur à vous deux pour votre présence rassurante.

Les séminaires d'équipe du jeudi matin nous permettaient d'agrandir notre microcosme quotidien en hébergeant quelques castrais toujours ébahis par la modernité de la grande ville (il y a toujours plus pecno que soit, mais là c'était facile, en même temps ils le cherchent aussi : Castres !). Et se fut un plaisir d'échanger avec Eric, le petit dit le fourbe, Catherine et

Remerciements

le dernier arrivé dans les rangs Pascal (dernier représentant des bretons dans l'équipe : attention sois-en digne !), merci à vous trois pour les sympathiques discussions du jeudi.

Au cours de ces trois années, nombres d'étudiants (en fait je voulais dire jeunes mais c'était pour ne pas faire de peine à Eric) se sont succédés et ont tracé le chemin jusqu'à la soutenance, je parle bien sûr d'Andrès, Aurélien, Aurélie, Muh-Mei et Katya. Aux deux premiers, je leur exprime ma reconnaissance pour les moments de manips épiques (les triplés fantastiques ou encore Iron Man dans le labo). A Aurélien : j'ai fait ce que j'ai pu pour me trouver un rôle qui sert, je ne suis pas bien sûre d'y être arrivée pour l'instant. A Aurélie, maman Chagasse, ces presque trois années passées en ta compagnie ont été réellement un bonheur, tu fais partie de ceux que l'on appelle des amis, denrée rare et précieuse. A Muh-Mei et Katya : vous avez su apporter votre part d'exotisme dans le labo. Muh-Mei , ton ouverture des vannes de gaz d'une manière « élancée » et gracile restera un souvenir indélébile de ton passage dans l'équipe. Quant à Katya, ton opiniâtreté ainsi que ton goût certain dans le choix du caviar et de la vodka (dégustation certes très clichés mais vraie) imprégneront mes souvenirs de l'équipe.

Quant aux étudiants arrivés après moi : Si, Audric, Andrii, Ahmad, Weili, je leur souhaite bon courage. A Si : garde ton sourire radieux, tu es la bouffée d'air rafraichissante de l'équipe. A Audric : maintenant que tu as fini de manger des tacos et de boire du mescal, il serait peut être temps de se sortir un peu les doigts de la patte à cul...

Quoi de mieux que d'écrire ces pages quand l'esprit est le plus clair, c'est-à-dire la nuit juste avant la soutenance, lorsque le sentiment de nostalgie est le plus fort. Parce que de la nostalgie il y en a, à la remémoration de toutes ces personnes que j'ai eu le plaisir de côtoyer pendant ces 3 années. Je vous épargnerai les allusions métaphoriques à la navigation, ce n'est pas mon genre...

Comment ne pas parler des pauses café pendant lesquelles les frustrations sont évacuées, quand les oreilles attentives d'Hélène (chagasse récessive, reste pas trop là haut quand même parce que tu me manques un peu ici), Emilie, Aurélien et Pascal me permettaient de m'évader surtout pendant ces derniers mois. Les apéros du jeudi où Kevin, Jérémy et Justine étaient tout simplement parfait pour se taper des barres. Enfin les accomplissements qui vous donnent l'envie de vous exprimer en des termes empreints de fierté « c'est moi qui l'est fait ». Tous ces instants resteront gravés dans mes souvenirs du labo.

Remerciements

La proximité avec the A team (l'agence tous risques), en plus du plaisir d'échanger pendant nos séminaires joint du jeudi matin, donnait lieu à de sympathiques réunions/café/discussions chimie/ cinéma. Merci à Vincent, Stéphanie, Cécile et Dmitry. Un big-up aussi à Mirko et Yin, mais par pitié changez la musique dans votre labo...Un petit mot pour le futur Dr Ludo, n'oublie pas ton shoot de sirop d'érable pour affronter les dernières épreuves de la thèse.

Dans tout le labo, on compte aussi d'autres étudiants partenaires de galère avec lesquels on a pu échanger les coups de stress comme les victoires : futur Dr Luca (tu es le suivant sur la liste, courage), futur Dr Gérald (courage tu vas tout casser ☺), futur Dr Marlène (tu approches de la fin, avance vers la lumière), futur Dr Tugce (Keep smiling, and stay away from the bench), Dr Audrey (félicitations chère consœur), futur Dr Nuria (plus que quelques semaines et tu seras libérée) et Dr Joëlle (félicitations et bon courage pour la suite).

Et il y a ceux qui sont passés avant nous : une pensée pour Katie, Gaëtan, Michel, Hanna, Nabil, Ganna, Fred, Remys, Gilles, Aurélien, Bruno...

On ne pourrait pas travailler sans la collaboration des services techniques et administratifs du labo et qui nous rendent également la vie plus belle. Un grand merci à Michel et Philippe les seigneurs Du Magasin ; Fabrice et Jérôme, notre « IT crowd » ; Brigitte, la première personne qui vous sourit le matin et Michel, la dernière le soir ; Mélanie et Isabelle, merci pour votre bonne humeur ; José, Philippe, Pascal et Jean-Michel, les gentlemen de l'atelier ; Christian, Yannick, Francis et David, les gardiens de la RMN ; Martine, Lady LCC ; Nataly et Gaëtan, pour le rituel du vendredi après midi et du lundi matin...et enfin je souhaiterai dire un grand merci à Patricia pour son amitié. Et toutes les autres personnes qui sont passées par le labo que j'ai oublié, je vous remercie également...

Une pensée particulière traverse La Manche et se dirige vers les bords de la Tamise où j'ai passé un fantastique été 2013 dans le Long group avec Charlie, Andie, Dave, James, Sheena, Sara, Mike, Anna, André, Tom, Natasha, Shuoren et Charles.

Je tiens à remercier également Nadia pour son amitié, sa gentillesse et sa blonditude, Cendrine pour son grand cœur, Amaury pour sa constance dans les invitations (je te promets qu'un jour je serai disponible) et Arnaud pour sa répartie toujours bien placée (j'espère ne pas avoir trop poussé Agnès à bout pendant ces trois ans).

Remerciements

Une pensée toute particulière à Marie, qui est ma fidèle amie depuis de nombreuses années, je te remercie d'être venue vivre ces moments intenses avec moi.

Un remerciement sincère à Yohan, mon acolyte depuis bientôt 4 ans, et qui a subi toutes les phases de cette thèse avec bienveillance et soutien. J'ai fini en rockstar tu vois...

Last but not least, je remercie très chaleureusement ma famille n'importe où ils se trouvent...

Enfin, je terminerai en empruntant ces mots à la superbe chanson de Rilo Kiley, With arms outstretched, « it's sixteen miles to the promise land, but I promise you I'm doing the best I can... ».



Sommaire

Remerciements	
Abréviations	
Introduction générale	1
 Chapitre I : Ligands chiraux pour la réaction de Suzuki-Miyaura asymétrique	
I.1- La réaction de Suzuki-Miyaura	2
I.2- La réaction de Suzuki-Miyaura asymétrique	4
I.2.1- Ligands phosphorés bifonctionnels à squelette biaryle	6
I.2.2- Ligands monophosphines P-chirales	12
I.2.3- Ligands bidentes P/N chiraux	15
I.2.3.1- Ligands phosphoramidite-oxazoline	16
I.2.3.2- Ligands phosphino-hydrazone	17
I.2.4- Ligands ferrocéniques	21
I.2.4.1- Efficacité catalytique du ligand PPFA	21
I.2.4.2- Modification de la structure du ligand PPFA	23
I.2.4.3- Ligands ferrocéniques phosphine/aryle	26
I.2.5- Ligands carbènes N-hétérocycliques	28
I.2.5.1- Introduction sur les carbènes N-hétérocycliques	28
I.2.5.2- Les carbènes N-hétérocycliques pour le couplage de Suzuki-Miyaura	29
Conclusions	33
Références	34
 Chapitre II : Complexes de palladium à ligands NHC/phosphine	
II.1- Introduction et objectifs	38
II.1.1- Complexes de palladium à ligands imidazol-2 ylidène phosphine ferrocénique pour la réaction de Suzuki-Miyaura asymétrique	38
II.1.2- Complexes de rhodium à ligand benzimidazol-2 ylidène pour la réaction d'hydrosilylation de groupements carbonyles	39
II.1.3- Conception de nouveaux complexes de palladium à ligand (benz)imidazol-2 ylidène phosphine ferrocénique pour la réaction de Suzuki-Miyaura asymétrique	41
II.2- Synthèse de sels de (benz)imidazolium phosphine ferrocéniques II-8 , II-9 et II-10	43
II.2.1- Synthèse du précurseur II-14 en version racémique	43
II.2.2- Synthèse du précurseur II-14 en version énantiomériquement pure	43
II.2.3- Séparation des énantiomères du mélange racémique de II-14 par chromatographie chirale	45
II.2.4- Synthèse des sels de (benz)imidazolium II-15(S) , II-16(S) et II-17(S)	46

Sommaire

II.2.5- Désulfuration des sels de (benz)imidazolium II-15(S) , II-16(S) et II-17(S)	51
II.3- Synthèses des complexes de palladium à ligands phosphine (benz)imidazol-2 ylidène ferrocéniques II-20(S) , II-21(S) et II-22(S)	53
II.3.1- Tentative de synthèse de complexe de palladium par transmétallation à partir d'un complexe d'argent	53
II.3.2- Synthèse de complexe de palladium par substitution d'un ligand L après génération du carbène libre	53
II.3.3- Synthèse des complexes de palladium après génération in-situ du carbène libre	54
II.4- Etudes catalytiques avec les complexes de palladium II-1(R) , II-20(S) , II-21(S) et II-22(S)	59
II.4.1- Réaction de Suzuki-Miyaura asymétrique	59
II.4.1.1- Mise au point des conditions catalytiques	59
II.4.2.2- Utilisation des complexes de palladium II-20(S) , II-21(S) et II-22(S)	60
II.4.2- Addition 1,2 énantiosélective d'acides boroniques sur des benzaldéhydes	63
Conclusions et perspectives	64
Références	66
Partie expérimentale du chapitre II	68
Chapitre III : Complexes de palladium à ligands NHC/amine	
III.1- Introduction et objectifs	81
III.1.1- Conception de nouveaux ligands hémilabiles NHC/amine ferrocéniques	81
III.1.2- Voies de synthèse envisagées	82
III.1.2.1- Voie de synthèse des ligands III-1	82
III.1.2.2- Voie de synthèse des ligands III-2	83
III.1.2.2.1- Construction de l'entité (benz)imidazolium par cyclisation via une amine ferrocénique	83
III.1.2.2.2- Introduction de l'imidazole par couplage de type Ullmann	84
III.2- Synthèse des ligands	85
III.2.1- Synthèse du produit de couplage III-12	85
III.2.1.1- Synthèse du 1-iodo-2-diméthylaminométhylferrocène III-15	86
III.2.1.2- Optimisation des conditions de couplage de type Ullmann	87
III.2.1.3- Traitement et purification de III-12 synthétisé par couplage de type Ullmann	88

Sommaire

III.2.1.4- Tentative de synthèse de III-12 par une réaction d'amination de Buchwald-Hartwig	90
III.2.2- Synthèse des sels d'imidazolium III-17 et III-18	91
III.2.2.1- Tentatives de protection du groupement aminé par génération d'un complexe amine-borane	91
III.2.2.2- Tentative de protonation sélective du groupement aminé	93
III.2.2.3- Synthèse du sel d'imidazolium III-27 à contre-anion iodure	94
III.2.2.4- Synthèse du sel d'imidazolium III-29 à contre-anion tétrafluoroborate	94
III.2.2.5- Tentative de synthèse du sel d'imidazolium III-32	96
III.3- Synthèse des complexes de palladium	99
III.3.1- Tentative de synthèse des complexes de palladium par transmétallation à partir du complexe d'argent	100
III.3.2- Tentative de synthèse des complexes de palladium par substitution de ligand après génération du carbène libre	100
III.3.2.1- Synthèse du carbène libre III-39	100
III.3.2.2- Tentative de synthèse du complexe de palladium après génération du carbène libre	101
III.3.3- Tentatives de synthèse des complexes de palladium après génération in-situ du carbène libre	102
III.3.3.1- Utilisation de K_2CO_3	102
III.3.3.2- Utilisation de $tBuOK$	102
III.3.3.2.1- Synthèse et caractérisation du complexe de palladium III-43	103
III.3.3.2.2- Synthèse et caractérisation du complexe de palladium III-44	104
III.4- Synthèse des ligands en version énantiomériquement pure	105
III.4.1- Voie de synthèse diastéréosélective	106
III.4.2- Voie de synthèse par dédoublement de diastéréoisomères	106
III.4.2.3- Séparation des énantiomères du mélange racémique par des techniques de chromatographie chirale	107
Conclusion et perspectives	110
Références	112
Partie expérimentale du chapitre III	115

Sommaire

Chapitre IV : Synthèses de Ferrocyanines

IV.1- Introduction	123
IV.1.1- Généralités sur les phthalocyanines	123
IV.1.2- Phthalocyanines substituées pas des groupements ferrocényles	124
IV.1.3- Ferrocyanines	125
IV.1.4- Voies de synthèse d'une phthalocyanine	126
IV.2- Travaux préliminaires réalisés dans le groupe du Professeur Long	128
IV.2.1- Tentatives de synthèse de précurseurs de ferrocyanine	128
IV.2.2- Première tentative de synthèse de la ferrocyanine IV-3	129
IV.3- Synthèse du 1,2-dicyanoferrocène IV-4	132
IV.3.1- Synthèse du 1,2-ferrocènedicarboxaldéhyde IV-5	132
IV.3.2- Synthèse du 1,2-dicyanoferrocène IV-4	133
IV.4- Tentatives de synthèse d'une ferrocyanine	134
IV.5- Tentatives de synthèse de composés mixtes ferrocyanine/phthalocyanine	135
IV.6- Optimisation de la solubilité des macrocycles	138
Conclusions et perspectives	140
Références	143
Partie expérimentale du chapitre IV	145
Conclusion générale	149
Annexes	
ANNEXE 1 : Appareillages, techniques, solvants et réactifs	151
ANNEXE 2 : Données cristallographiques	155

Abréviations

Ar : Aryl
Blm : Benzimidazole
Blm⁺ : Benzimidazolium
Bn : Benzyl
Cat. : Catalyseur
CCM : Chromatographie sur couche mince
scCO₂ : Dioxyde de carbone à l'état supercritique
Cp_A : Cyclopentadiényl substitué
Cp_B : Cyclopentadiényl non substitué
C^q : Carbone quaternaire
dba : (1E,4E)-1,5-diphényl-penta-1,4-diène-3-one
DBU : 1,8-diaza-bicyclo[5,4,0]undéc-7-ène
DEA : Diéthylamine
DFT : Théorie de la fonctionnelle de la densité
DIPP : 2,6-diisopropylphényl
DMF : Diméthylformamide
DMSO : Diméthylsulfoxyde
e.e : Excès énantiomérique
eq. : Equivalent
ESI : Electrospray Ionisation
FAB : Fast Atom Bombardment
Fc : Ferrocényl
Hep : Heptyl
HMBC : Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HPLC : Chromatographie Liquide Haute Performance
IAd : 1,3-bis-(adamantyl)-imidazol-2-ylidène
Im : Imidazole
Im⁺ : Imidazolium
IR (ATR) : Infra-Rouge Attenuated Total Reflection
MALDI-TOF : Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time Of Flight
Mes : Mésityl ou 2,4,6-triméthylphényl
Nap : Naphthyl
NHC : Carbène N-hétérocyclique
NHC.HX : sel d'azolium
ORTEP : Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot Program
OTf : Trifluorométhane sulfonate
Pc : Phthalocyanine
PEG : Poly(éthylèneglycol)
PEPPSI : Pyridine Enhanced Precatalyst Preparation Stabilisation and Initiation
Ph : Phényl
Phen. : Phénanthroline
ⁱPr : Isopropyl
SM : Spectrométrie de Masse
SMHR : Spectrométrie de Masse à Haute Résolution
SMIS : Spectrométrie de Masse à Ionisation Secondaire
T. A. : Température Ambiante
THMD : 2,2,6,6-tétraméthyl-3,5-heptanedione

Introduction générale

Un grand nombre de molécules que l'on trouve dans la nature sont chirales. Bien souvent, chacun de leurs énantiomères en interaction avec un site biologique présente un comportement particulier. Par exemple, l'énantiomère *R* de la carvone est responsable de l'odeur de menthe verte, alors que son énantiomère *S* dégage plutôt une odeur anisée. Dans le domaine de la pharmacologie, ce phénomène peut avoir de graves conséquences pour la santé, comme l'a montré l'utilisation de la Thalidomide. Il est donc nécessaire de développer des méthodologies de synthèse permettant l'accès privilégié à un seul énantiomère.

La catalyse asymétrique s'inscrit dans cette démarche, et le développement de nouveaux catalyseurs pour des réactions d'intérêt en synthèse organique reste un défi à l'heure actuelle. Parmi ces réactions on compte le couplage de Suzuki-Miyaura en version asymétrique, qui suscite l'attention des chimistes depuis à peine une vingtaine d'années. La difficulté à utiliser les catalyseurs actuels avec de larges gammes de substrats dans cette réaction de couplage nécessite donc un travail de conception de nouveaux ligands chiraux. Un savoir-faire dans la synthèse de ce type de ligands apparaît donc comme nécessaire.

Afin d'exposer une piste de travail qui sera développée par la suite, nous présenterons dans le premier chapitre de ce manuscrit une étude bibliographique sur l'efficacité des ligands chiraux existants dans la réaction de Suzuki-Miyaura asymétrique. Nous nous intéresserons en particulier à trois grandes familles de ligands : les ligands phosphines bifonctionnels, les ligands ferrocéniques et les carbènes N-hétérocycliques (NHC).

La synthèse et la caractérisation de ligands carbène N-hétérocyclique/phosphine ferrocéniques chiraux ainsi que leurs complexes de palladium neutres correspondants seront étudiés dans un deuxième chapitre. L'efficacité de ces complexes dans la réaction de Suzuki-Miyaura asymétrique sera également abordée.

Le développement d'une voie de synthèse originale, la caractérisation de ligands carbène N-hétérocyclique/amine ferrocéniques chiraux ainsi que l'étude de leur chimie de coordination avec le palladium seront discutés dans le troisième chapitre.

Enfin, le quatrième et dernier chapitre sera consacré à une autre thématique, puisqu'il traitera de la synthèse de phthalocyanines comportant des unités ferrocéniques baptisées ferrocyanines. Ces recherches ont été effectuées au « Chemistry Department » de l'Imperial College de Londres (Royaume-Uni) dans le groupe du professeur Nicholas J. Long lors d'un stage doctoral de deux mois.

Chapitre I :

Ligands chiraux pour la réaction de Suzuki-Miyaura asymétrique

La production de molécules chirales est devenue une nécessité pour l'industrie pharmaceutique, l'agrochimie et la parfumerie. Dans le secteur de la pharmacie, 80% des molécules actuellement en développement sont des molécules chirales. En effet, très souvent, seul un énantiomère possédera une activité pharmacologique tandis que l'autre sera toxique ou au mieux inactif lors de la reconnaissance par le site actif de la macromolécule biologique cible.¹

Un des défis majeurs de la synthèse organique est donc la recherche de procédés efficaces au niveau du rendement et de la sélectivité. De plus, il est nécessaire de mettre en œuvre des méthodes économiques et respectueuses de l'environnement. Dans ce contexte, les notions d'économie d'atomes deviennent fondamentales et la catalyse asymétrique représente un enjeu majeur pour la chimie verte.² La catalyse asymétrique permet en effet, par l'utilisation d'une quantité minimale de catalyseur chiral, d'obtenir une grande quantité de produit sous la forme d'un énantiomère à partir d'une matière dépourvue de chiralité.³

Parmi ces réactions catalytiques, on compte notamment la réaction de Suzuki-Miyaura asymétrique à laquelle nous allons nous intéresser ici.

I.1- La réaction de Suzuki-Miyaura :

La réaction de Suzuki-Miyaura a été décrite pour la première fois en 1979.⁴ Cette réaction permet le couplage de deux carbones hybridés sp^2 , le premier provenant d'halogénures ou de triflates d'aryles ou encore de vinyles et le second d'un dérivé d'acide ou d'ester boronique, en présence d'une base et catalysée par un complexe de palladium⁵ (figure I-1). Mise en valeur par le prix Nobel de A. Suzuki en 2010⁶, elle trouve de multiples applications et est largement utilisée de nos jours.^{7,5}

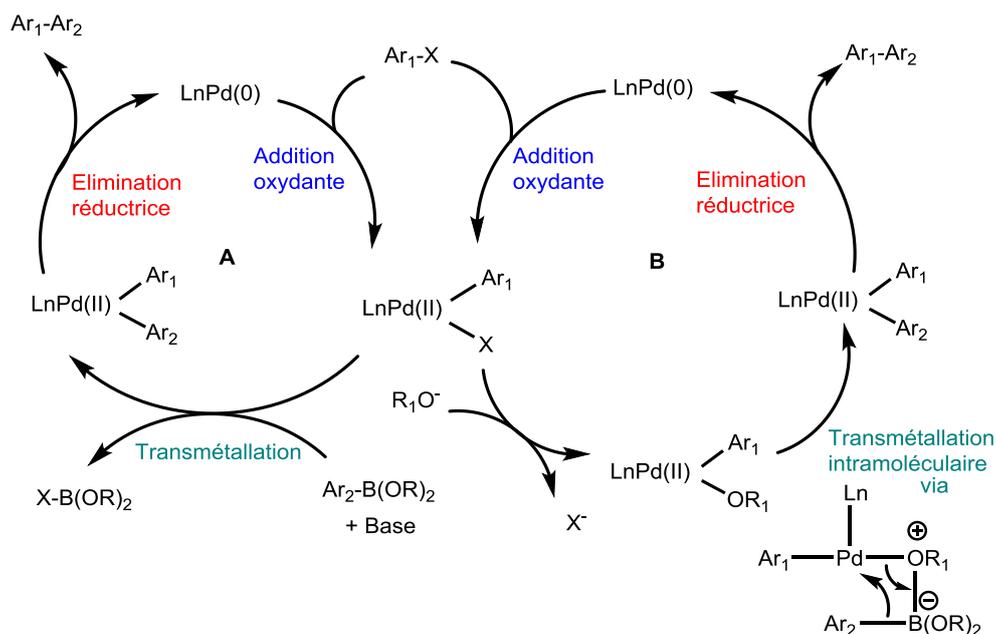
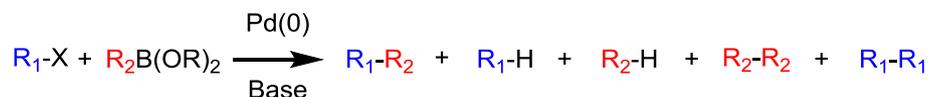


Figure I-1 : Cycle catalytique général d'un couplage de Suzuki-Miyaura^{5c}

Les avantages de la réaction de Suzuki-Miyaura sont l'utilisation de dérivés d'acides ou d'esters boroniques comme partenaires de couplage, qui sont des composés facilement stockables, la compatibilité de la réaction avec un large choix de groupement fonctionnels ainsi que la production de sous-produits non ou peu toxiques. Les sous-produits principaux pouvant être formés sont le produit de déshalogénéation, le produit d'homocouplage et le produit de déboration représentés schéma I-1.

Les systèmes catalytiques développés à l'heure actuelle pour le couplage de Suzuki-Miyaura permettent le couplage de chlorures d'aryles, dont l'activation est réputée difficile, dans des conditions douces avec une charge catalytique faible. De plus, l'utilisation de ligands encombrés et riches en électrons constitue un paramètre de choix pour l'obtention de bonnes activités catalytiques.⁵



R_1-R_2 : produit de la réaction de couplage croisé

R_1-H : produit de déshalogénéation

R_2-H : produit de déboration

R_2-R_2, R_1-R_1 : produits d'homocouplage

Schéma I-1 : Réactions secondaires possibles lors du couplage croisé de Suzuki-Miyaura

I.2- La réaction de Suzuki-Miyaura asymétrique :

La réaction de Suzuki-Miyaura permet également le couplage plus difficile d'aryles encombrés. Le produit de la réaction présente ainsi une chiralité axiale résultant du blocage de la rotation autour de la liaison C-C nouvellement formée (appelée également atropoisomérisation) dû à la présence de substituants encombrés en position ortho de cette liaison : on parle alors de réaction de Suzuki-Miyaura asymétrique⁸ (schéma I-2).

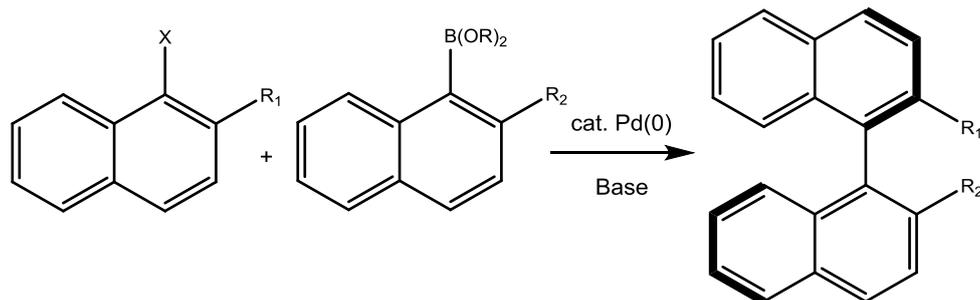


Schéma I-2 : Exemple de couplage asymétrique de Suzuki-Miyaura

La version asymétrique de la réaction de Suzuki-Miyaura trouve diverses applications comme la synthèse de ligands performants pour la catalyse asymétrique par des complexes de métaux de transition (BINAP⁹, MOP¹⁰ et BINOL¹¹ par exemple), mais également dans la synthèse de molécules biologiquement actives comme la vancomycine¹² (antibiotique) ou encore la michellamine B¹³(anti VIH) (figure I-2).

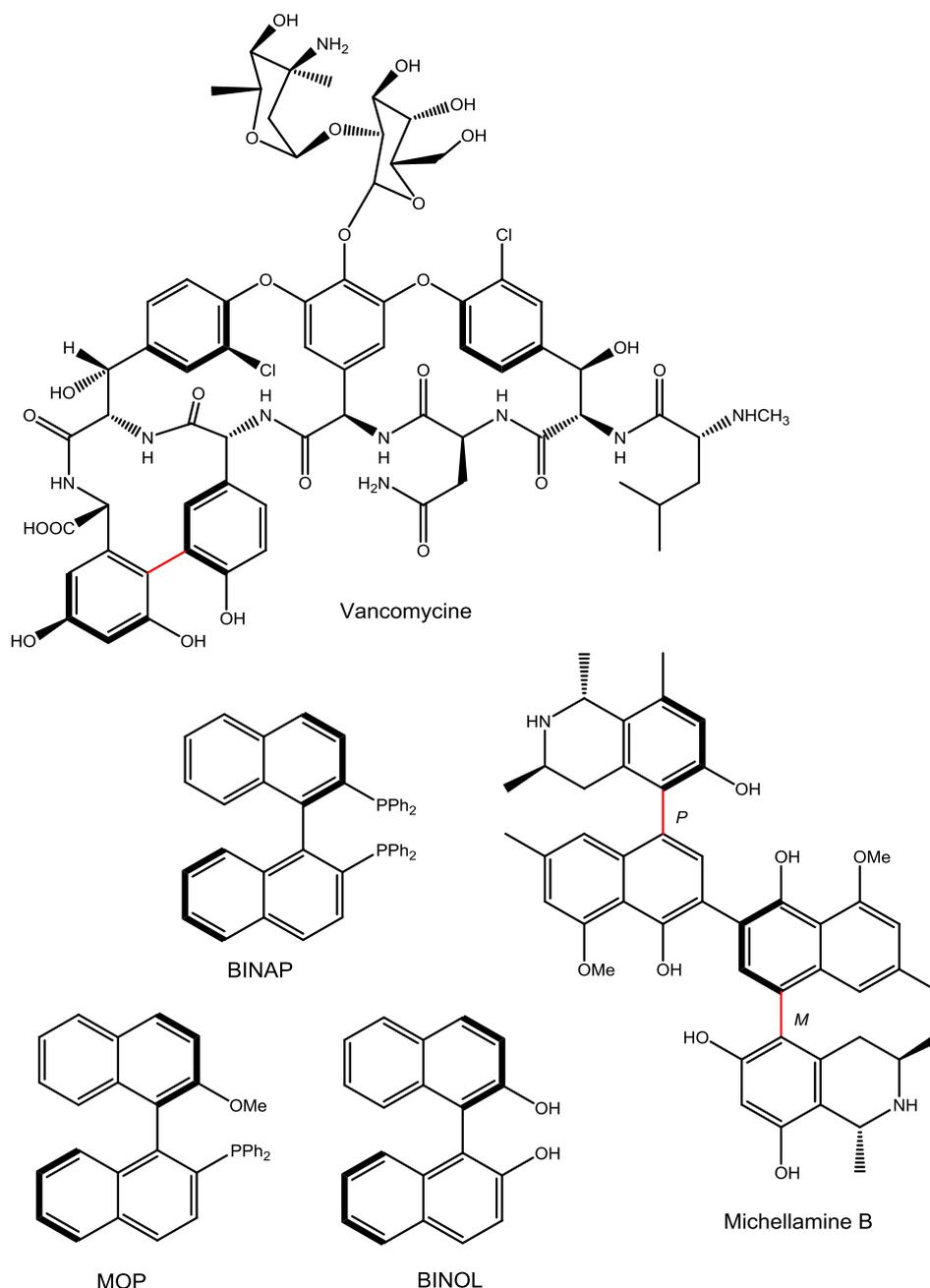


Figure I-2 : Structures de la vancomycine, de la michellamine, de la BINAP, de la MOP et du BINOL

Deux approches sont utilisées dans la réaction de Suzuki-Miyaura asymétrique :

- Le couplage diastéréosélectif faisant intervenir un ligand chiral ou achiral

Cette approche consiste à coupler des substrats possédant initialement un ou plusieurs éléments de chiralité en présence d'un catalyseur, chiral ou non. Notamment utilisée lors de la synthèse totale de produits à intérêt biologique¹⁴, cette approche laisse apparaître certains inconvénients, notamment des effets de « match-mismatch », laissant penser que les éléments de chiralité présents initialement sur le substrat ainsi que la chiralité du catalyseur

influencent l'atroposélectivité de la réaction de couplage positivement ou négativement, ainsi que l'accès peu aisé aux substrats à coupler en version énantiomériquement pure.¹⁵

- Le couplage énantiosélectif faisant intervenir un ligand chiral

Cette approche, relativement peu étudiée et permettant le couplage de substrats facilement accessibles et fonctionnalisables, est celle à laquelle nous allons nous intéresser ici. Ce couplage nécessite la conception de nouveaux ligands chiraux, encombrés et modulables électroniquement.

Dans les différents exemples de couplage de Suzuki-Miyaura énantiosélectifs, on retrouve différentes classes de ligands chiraux tels que des monophosphites et leurs dérivés¹⁶, des diènes¹⁷, des bis-hydrazones¹⁸, des pyridylméthylamines N-hétérocycliques¹⁹, des ligands pinces²⁰, des phosphines supportées par une entité polyquinoxaline à chiralité hélicoïdale²¹ ou une résine amphiphile²², des ligands phosphorés bifonctionnels, des ligands ferrocéniques ou encore des carbènes N-hétérocycliques.

Notre groupe possède un savoir-faire reconnu dans la synthèse et l'application en catalyse asymétrique de ligands bi- ou monodentes à base de phosphines, carbènes N-hétérocycliques, amines, éthers ou encore thioéthers ferrocéniques.²³ Nous avons choisi de nous intéresser aux ligands chiraux les plus couramment appliqués en réaction de Suzuki-Miyaura (pour la plupart bifonctionnels), et nous les avons regroupés selon trois grands types principaux : les ligands phosphorés bifonctionnels, les ligands ferrocéniques et les ligands carbènes N-hétérocycliques (NHC). Chaque classe de ligands que nous avons choisie de détailler par la suite va nous permettre de discuter de tous les paramètres influençant l'efficacité de la réaction de Suzuki-Miyaura asymétrique et ainsi d'en dégager une piste de travail pour la conception de nos propres ligands.

I.2.1- Ligands phosphorés bifonctionnels à squelette biaryle :

Pour obtenir des composés biaryles chiraux de configuration stable, il faut au moins trois substituants en position ortho²⁴ ; une telle condition constitue l'élément déterminant l'efficacité de la réaction de couplage généralement sensible à l'encombrement stérique. En 1999, Buchwald *et al.* ont reporté un protocole efficace de couplage croisé de Suzuki-Miyaura applicable à un large choix de substrats encombrés en utilisant un catalyseur à ligand phosphine comportant un squelette biphenyle achiral riche en électrons et encombré²⁵.

L'utilisation des analogues binaphthyles chiraux de ces ligands a constitué une des premières études de couplage de Suzuki-Miyaura énantiosélectif.²⁶ Le ligand KenPhos, développé par le

groupe de Buchwald²⁷, est un ligand dicyclohexylphosphine possédant un bras diméthylamine pouvant intervenir en support de coordination lors de la catalyse. Il a permis d'obtenir des énantiosélectivités de 57 à 92% selon les substrats ainsi que d'excellents rendements, en utilisant de 0,2 à 10 mol% de catalyseur au palladium dans la réaction de couplage entre le bromure de diéthylphosphonylnaphthalène et différents acides boroniques.

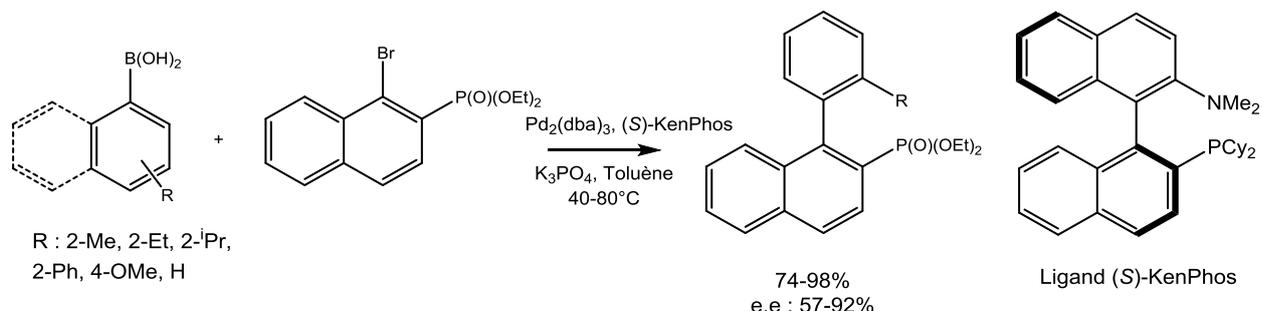


Schéma I-3 : Couplage de Suzuki-Miyaura asymétrique étudié par Buchwald et al.²⁶

Les performances catalytiques du ligand BINAP, développé par Noyori et qui a fait ses preuves en catalyse asymétrique²⁸, ont été également évaluées et comparées à celles du ligand KenPhos de Buchwald.

Là où le ligand KenPhos est le plus performant, le ligand BINAP présente des activités modérées mais de faibles énantiosélectivités. Utilisés sur différents substrats modèles dans des conditions de réaction variées faisant intervenir des précurseurs de palladium neutres, le ligand BINAP et ses dérivés BINAP(O) et BINAP(O)₂ (figure I-3) ne permettent pas une bonne induction asymétrique en réaction de Suzuki-Miyaura énantiosélective en conditions homogènes²⁹.

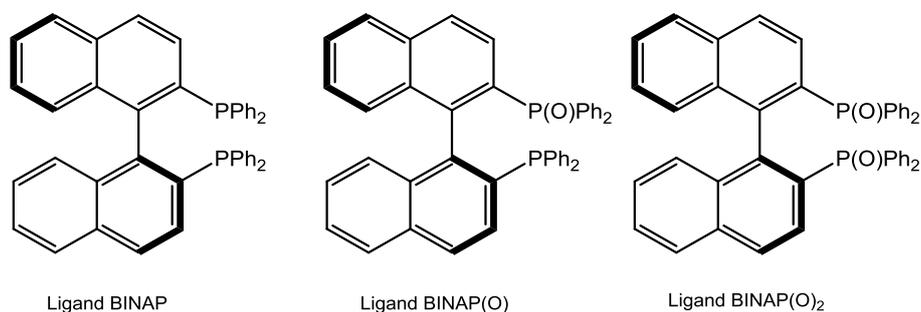


Figure I-3 : Structures des ligands BINAP, BINAP(O) et BINAP(O)₂

Baudoin *et al.* ont suggéré une explication pour ces résultats : ils proposent que l'angle de cône de Tolman des groupements phosphines sur les ligands utilisés pourrait être à l'origine des faibles niveaux d'énantiosélectivité lorsque les ligands BINAP et dérivés sont utilisés.³⁰

Dans le cas des ligands dérivés de KenPhos (alkylphosphines), l'étude de leurs performances catalytiques montre que lorsque l'encombrement des substituants alkyles de la phosphine devient trop important, et de la même façon la basicité de celle-ci, l'énantiosélectivité baisse. Le ligand KenPhos présenterait alors un angle de cône de Tolman optimal pour ce genre de couplage.

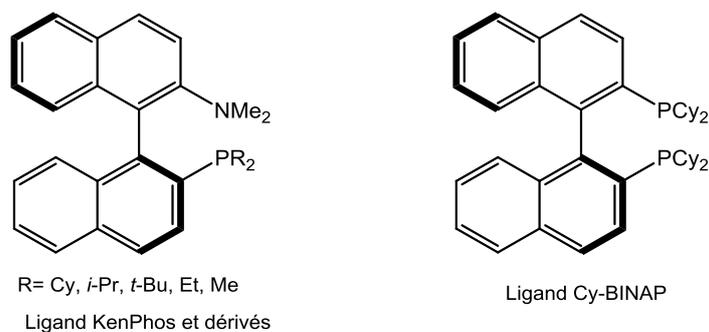


Figure I-4 : Structures des ligands KenPhos et dérivés et Cy-BINAP

La BINAP se révèle pourtant être un bon ligand pour la stabilisation de nanoparticules de palladium utilisées en réaction de Suzuki-Miyaura asymétrique, permettant le couplage de substrats modèles avec de bons rendements et énantiosélectivités.³¹ De plus, l'utilisation d'un ligand analogue à la BINAP - la Cy-BINAP - comme ligand pour un catalyseur de palladium(II) cationique permet le couplage de différents bromures de naphyles avec l'acide naphthylboronique avec de bons rendements et énantiosélectivités (jusqu'à 97% de rendement et jusqu'à 84% d'e.e), en moins d'une heure pour certains exemples et jusqu'à 6h pour d'autres, alors que les temps de réactions correspondants se comptent en jours lorsqu'un complexe de palladium neutre à ligand KenPhos est utilisé. La structure obtenue par analyse par diffraction des rayons X du complexe [(S)-(Cy-BINAP)PdCl₂] présente une symétrie de type C₁ alors que les complexes de palladium neutres à ligand de type BINAP présentent une symétrie de type C₂ : cette différence de géométrie pourrait expliquer les meilleures performances catalytiques du ligand Cy-BINAP par rapport à son analogue BINAP.³²

Afin d'expliquer les performances catalytiques du ligand KenPhos pour le couplage énantiosélectif d'halogénures d'aryles substitués en position ortho par un groupement phosphonate avec des acides arylboroniques, une étude détaillée et étendue à d'autres substrats a été proposée par Buchwald *et al.* en 2010.

Les auteurs ont réussi à cristalliser le produit de la réaction entre le complexe de Pd(KenPhos) généré *in situ* et l'oxyde de (1-chloro-2-naphthyl)diisopropylphosphine, correspondant au produit d'addition oxydante du chlorure de naphthyle sur le palladium. La structure obtenue par des mesures de diffraction des rayons X a révélé la présence d'une potentielle interaction

entre le palladium et l'atome d'oxygène du groupement oxyde de phosphine. Il a donc été postulé que cette interaction pourrait être responsable de l'induction asymétrique en jouant le rôle d'une ancre pour le dérivé phosphoré lors de l'étape d'élimination réductrice.

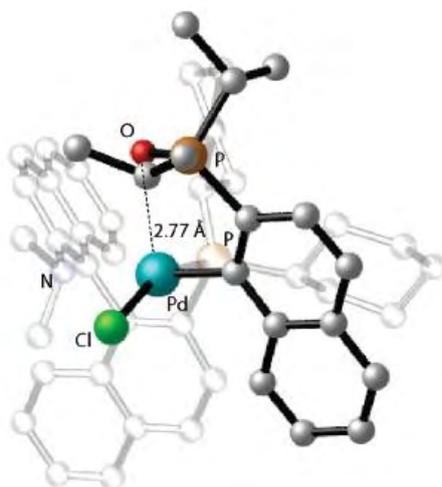


Figure I-5 : Structure obtenue par des mesures en diffraction des rayons X du produit d'addition oxydante de l'oxyde de (1-chloro-2-naphthyl)diisopropylphosphine sur le complexe Pd(KenPhos)³³

D'autres halogénures d'aryles possédant un groupement en ortho où un atome d'oxygène pourrait potentiellement créer une interaction avec le palladium ont été utilisés pour tenter de corroborer cette hypothèse : esters, phosphonates, oxydes de phosphines et amides (schéma I-4).

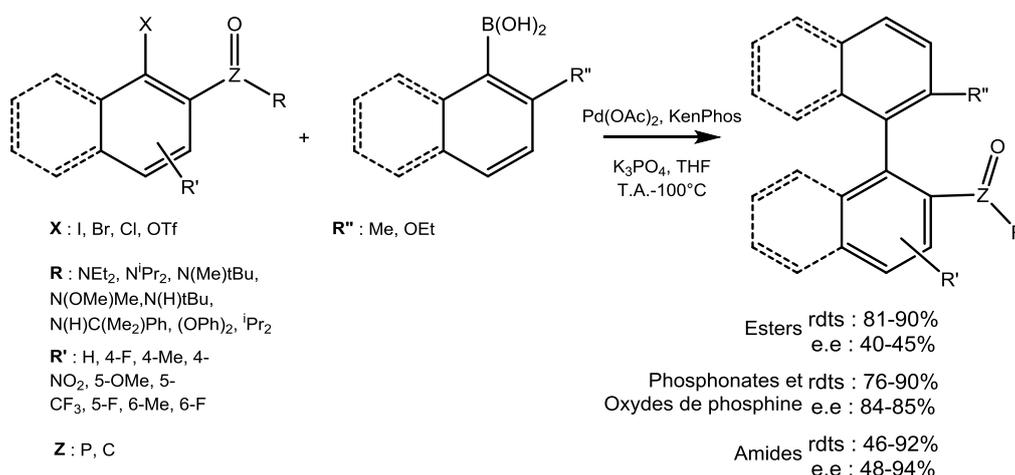


Schéma I-4 : Réaction de Suzuki-Miyaura asymétrique pour des substrats phosphonates, oxydes de phosphines et amides

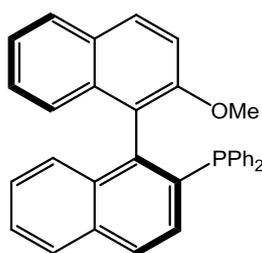
Dans le cas des substituants esters, les rendements de réaction sont bons (plus de 80%), en revanche les énantiosélectivités demeurent modestes (40-45%).

Les phosphonates et oxydes de phosphines offrent les résultats escomptés, à savoir de bons rendements (plus de 76%) et d'excellentes énantiosélectivités (80-85%).

Enfin dans le cas de substituants amides, l'énantiosélectivité augmente avec l'encombrement stérique du substrat (48-94%) et il semblerait que pour ces types de substrats également, l'interaction Pd---O pourrait expliquer ces énantiosélectivités élevées.

Des études théoriques, en utilisant des techniques de fonctionnelles de la densité (DFT), ont ensuite été menées sur la réaction entre un halogénure de naphthylphosphonate et un acide 2-tolylboronique catalysée par le complexe Pd(KenPhos). Ces études ont montré 14 états de transition pour l'étape d'élimination réductrice qui détermine la sélectivité. Les énergies relatives de ces états de transition dépendent d'une combinaison d'interactions de type liaisons hydrogène entre le phosphonate accepteur et des atomes d'hydrogène sur le groupement tolyle et sur le squelette du ligand KenPhos. La stéréochimie du produit de la réaction est grandement influencée par l'orientation de l'entité tolyle ; les énergies relatives des différents états de transition dépendent donc de l'interaction entre le groupement méthyle ou l'hydrogène sur le tolyle (selon la direction dans laquelle le tolyle se tourne) avec le groupement phosphonate. Buchwald *et al.* en concluent donc qu'une synergie ligand/substrat est nécessaire pour atteindre de bonnes énantiosélectivités.³³

Depuis les premiers ligands monophosphines chiraux développés par Hayashi en 1991, et leur application dans la réaction d'hydrosilylation asymétrique pallado-catalysée³⁴, le ligand MOP (2-diphénylphosphino-2'-méthoxy-1,1'-binaphthalène) et ses analogues³⁵ ont été utilisés dans différentes réactions de catalyse asymétrique donnant de très bonnes énantiosélectivités.³⁶



Ligand MOP

Figure I-6 : Structure du ligand MOP

L'utilisation des ligands MOP et dérivés dans la réaction de catalyse de Suzuki-Miyaura asymétrique a été reportée par le groupe de Qiu en 2013.³⁷ De cette étude, il ressort que lorsque le ligand BINAP ne permet pas le couplage du bromure de phosphonylnaphthalène avec des acides boroniques substitués en position ortho par un groupement formyle, le ligand MOP permet l'obtention de bonnes activités et énantiosélectivités. En revanche, l'analogue

oxygéné du ligand KenPhos, le Cy-MOP, utilisé dans le couplage de bromure de phosphonylnaphthalène et d'acides phénylboroniques substitués en position 2 par un groupement formyle (schéma I-5, couplage I), donne des énantiométries (la plupart supérieures à 90%), et des rendements dépendant des propriétés électroniques des substituants de l'acide boronique utilisé. En effet, dans le cas où le substituant sur l'acide boronique est un groupement électroattracteur, la réaction secondaire de déboration est facilitée, expliquant ainsi les rendements plus faibles dans ces cas-là.

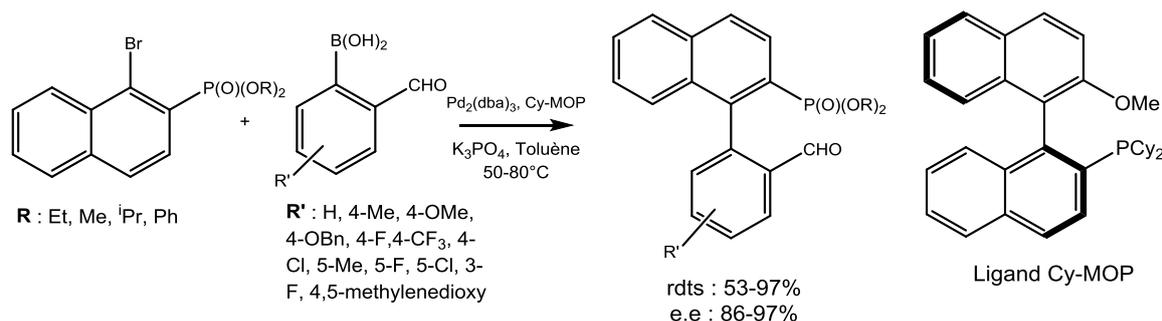


Schéma I-5 : Réaction de Suzuki-Miyaura asymétrique entre des substrats phosphonates et des acides phénylboroniques (Couplage I)

Le ligand Cy-MOP a également été utilisé pour le couplage du bromure de diphenylphosphinylnaphthalène avec différents acides phénylboroniques substitués en position 2 par un groupement alkoxy (schéma I-6, couplage II), donnant accès aux produits de couplage correspondants avec de bons rendements mais de modestes énantiométries.³⁷

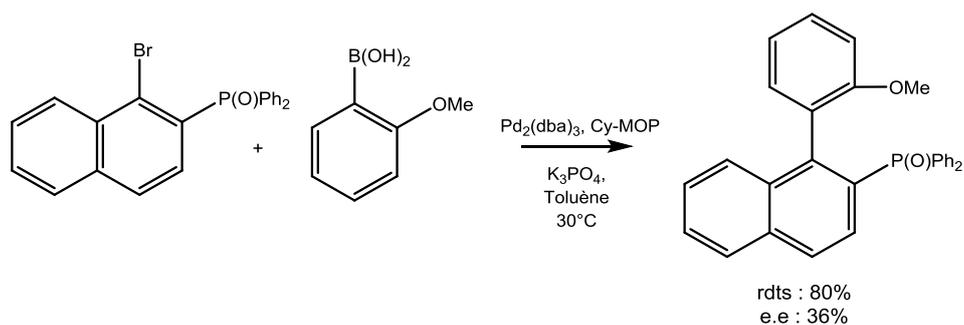


Schéma I-6 : Réaction de Suzuki-Miyaura asymétrique entre le bromure de diphenylphosphinylnaphthalène et l'acide 2-méthoxyphénylboronique (Couplage II)

Le développement de nouveaux ligands phosphines atropoisomériques à pont chiral, analogues de MOP et de KenPhos, par le groupe de Qiu a permis l'obtention de bonnes activités et énantiométries dans la réaction de couplage asymétrique du bromure de phosphonylnaphthalène et de différents acides boroniques à température ambiante ou modérée.³⁸ L'encombrement stérique de l'acide boronique semble jouer un rôle clé dans

l'induction asymétrique : en effet plus celui-ci est important, plus l'énantiosélectivité est importante. En revanche, le rendement de la réaction de couplage est dépendant des effets électroniques des substituants de l'acide boronique.

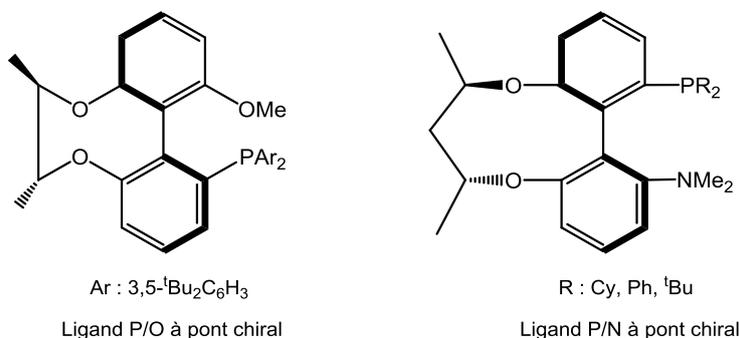


Figure I-7 : Structures des ligands P/O et P/N à pont chiral

Utilisés dans les mêmes conditions catalytiques, les ligands KenPhos, P/O et P/N à pont chiral ne présentent pas les mêmes performances. En effet, le ligand KenPhos requiert des temps de réaction longs pour atteindre des conversions totales (près de 4 jours contre 24h) et permet l'obtention d'énantiosélectivités plus faibles que lorsque les ligands P/O ou P/N à pont chiral sont mis en jeu. De plus, le ligand KenPhos est plus sensible aux changements de conditions catalytiques que son analogue biphényle.

Les ligands P/O à pont chiral ont été comparés au ligand Cy-MOP : il s'avère que les premiers semblent être plus adaptés au couplage II (schéma I-6) alors que le ligand Cy-MOP semble, lui, être plutôt adapté au couplage I (schéma I-5).

Des calculs DFT ont été réalisés pour tenter d'expliquer pourquoi le couplage II est moins efficace en termes d'énantiosélectivité que le couplage I lorsque le ligand Cy-MOP est utilisé. Comme Buchwald *et al.* l'avaient observé³³, il y a ici encore une interaction entre l'atome d'oxygène doublement lié du groupement phosphonate et le palladium, mais dans le cas du couplage I, il y a également une interaction de type liaison hydrogène entre l'hydrogène du groupement formyle et le palladium, orientant les deux aryles vers la formation d'un énantiomère privilégié du produit de couplage lors de l'étape d'élimination réductrice.³⁹

I.2.2- Ligands monophosphines P-chirales :

Depuis le développement par Knowles⁴⁰ des ligands CAMP et DIPAMP pour l'hydrogénation asymétrique, les ligands phosphorés P-chiraux (par exemple BisP*, MiniPhos, TangPhos, DuanPhos ou encore QuinoxPhos* représentés figure I-8) ont été largement utilisés en catalyse asymétrique⁴¹. Les avantages de tels ligands sont tout d'abord la chiralité apportée

par l'atome de phosphore, qui se trouve à proximité du centre métallique et donc des sites de coordination des substrats. La présence de trois substituants différents sur l'atome de phosphore permet également de moduler finement les propriétés stériques et électroniques de ces ligands, et on sait que le changement d'un des substituants peut dramatiquement changer les performances catalytiques des complexes correspondants.

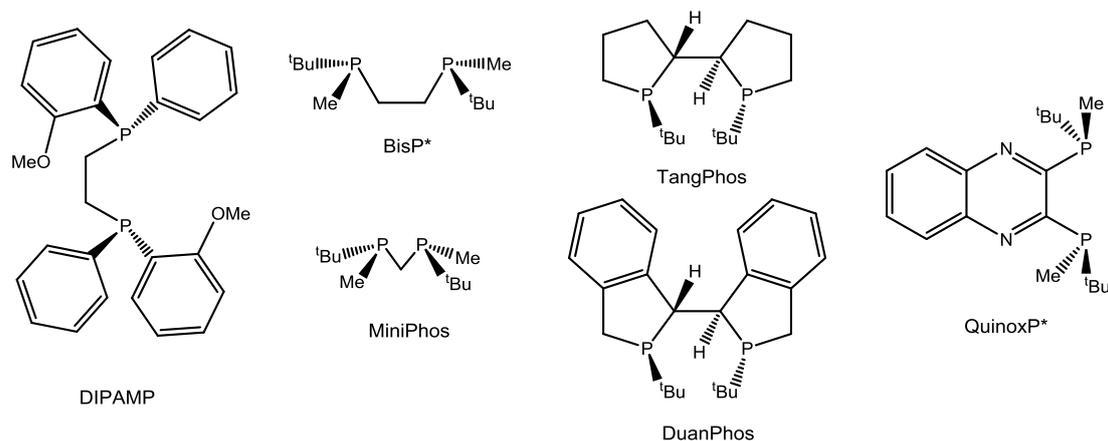
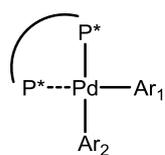


Figure I-8 : Structures de ligands diphosphines P-chirales

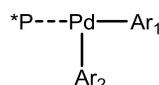
En revanche les diphosphines P-chirales ne semblent pas être adaptées aux réactions de couplage de Suzuki-Miyaura. Pour illustration, l'utilisation des ligands BisP* et MiniPhos en réaction de Suzuki-Miyaura asymétrique n'a pas permis l'obtention de bons rendements et énantiosélectivités⁴², alors que des ligands monodentes riches en électrons et stériquement encombrés semblent y être plus adaptés⁴³, puisque l'utilisation de ligands monophosphines riches en électrons a permis l'activation de liaison C-Cl traditionnellement difficiles à activer.⁴⁴ En revanche, les monophosphines chirales n'occupant qu'un seul site de coordination, contre deux pour les diphosphines, donnent lieu à une espèce métallique moins bien définie, et rendent de ce fait plus difficile la possibilité d'obtenir de hauts degrés d'énantiosélectivité.⁴⁵ Une stratégie originale a été développée par Tang *et al.* afin d'améliorer les niveaux d'énantiosélectivité. Celle-ci se base sur le développement de ligands monophosphines P-chirales, qui ont fait leurs preuves en catalyse pour la synthèse de biaryles encombrés par réaction de Suzuki-Miyaura⁴⁶, et l'utilisation d'une interaction secondaire (de type π - π ou liaison hydrogène par exemple) entre les deux partenaires de couplage pour orienter les groupements aryles lors de l'étape d'élimination réductrice.⁴⁵

Ligand diphosphine chirale



Structure bien définie
Faible réactivité

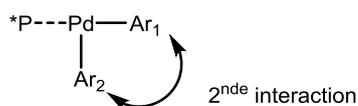
Ligand monophosphine chirale



Structure moins bien définie
Haute réactivité
Obtention de faibles énantiométries

Stratégie de Tang *et al.* :

Ligand monophosphine chirale avec l'assistance d'une 2nde interaction



Structure bien définie
Haute réactivité
Obtention de hautes énantiométries

Figure I-9 : Stratégie de conception de ligands développée par Tang *et al.*⁴⁵

Les auteurs se sont intéressés au couplage de Suzuki-Miyaura asymétrique de substrats bromures de naphthyles substitués en position 2 par des groupements formyles, amides ou carbonyl(benz)oxazolidinones fonctionnalisables pour des applications en synthèse organique, et d'acides boroniques. La réaction a permis l'obtention des produits de couplage avec des rendements compris entre 85 et 96% et des excès énantiomériques allant jusqu'à 96% à température ambiante (schéma I-7).

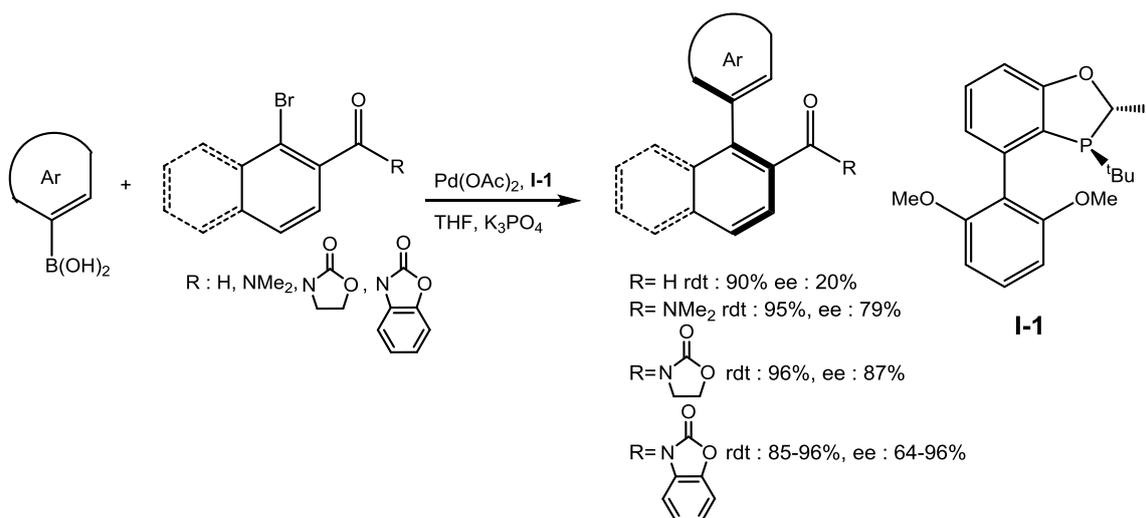


Schéma I-7 : Couplages de Suzuki-Miyaura asymétriques étudiés par Tang *et al.*⁴⁵

Des calculs DFT ont été menés sur les états de transition de l'étape d'élimination réductrice dans la réaction de couplage du 1-bromo-2-carbonylbenzoxazolidinone naphthalène avec l'acide naphthylboronique catalysé par le complexe de palladium à ligand **I-1** : ceux-ci montrent la présence d'une interaction de type π - π entre la fonction carbonyle de la benzoxalidone et le groupement naphthyle qui serait responsable des hauts degrés d'énantiosélectivité de la réaction.^{47,45}

L'utilisation de la monophosphine P-chirale **I-1** lors d'une étape clé de la synthèse de la korupensamine A a permis d'obtenir l'intermédiaire de synthèse **I-2** avec un rendement de 96% et 93% d'excès énantiomérique.⁴⁸

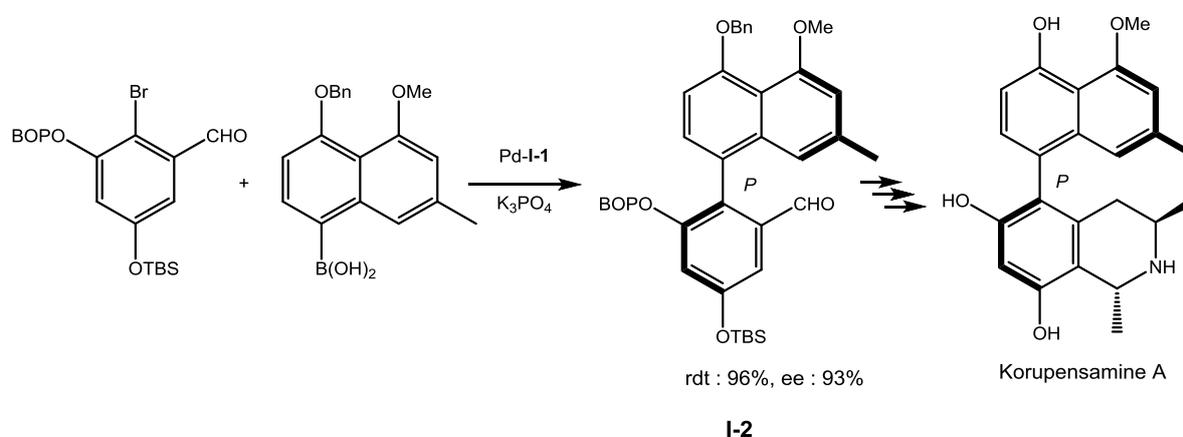
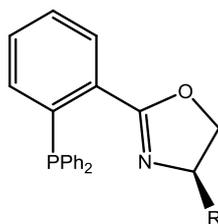


Schéma I-8 : Utilisation du ligand **I-1** dans la synthèse de l'intermédiaire **I-2**

I.2.3- Ligands bidentes P/N chiraux :

Les ligands hétérobidentes chiraux constituent une famille de composés qui ont fait leurs preuves dans de nombreuses réactions de catalyse⁴⁹. En effet, les complexes de métaux de transition comportant ce type de ligands ont permis l'accès à de hauts niveaux de conversions et de sélectivités dans certaines réactions grâce à des effets *trans* différents.^{53a} Parmi ces ligands, les ligands P/N ont été les plus populaires, après notamment les travaux pionniers de Helmchen⁵⁰, Pfaltz⁵¹ et Williams⁵² sur l'utilisation de phosphino-oxazolines (PHOX) dans la réaction de substitution allylique pallado-catalysée⁵³. Ces composés ont trouvé d'autres applications dans beaucoup de réactions et sont considérés comme des ligands privilégiés en catalyse asymétrique⁵⁴.



Ligands PHOX

Figure I-10 : Structure des ligands PHOX

I.2.3.1- Ligands phosphoramidite-oxazoline :

Suivant le succès de ces ligands PHOX, plusieurs groupes ont montré que les ligands phosphite et phosphinite-oxazoline ou dérivés pouvaient être également efficaces dans un large choix de réactions et permettaient l'accès à d'excellentes conversions et énantiosélectivités⁵⁵. C'est pour cela que Guiry *et al.*, en 2007, ont reporté la synthèse et l'utilisation en réaction de Suzuki-Miyaura asymétrique de ligands phosphoramidite-oxazoline.⁵⁶

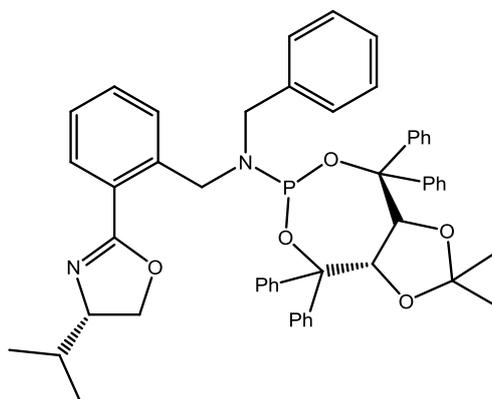


Figure I-11 : Structure du ligand phosphoramidite-oxazoline développé par Guiry *et al.*⁵⁶

Les auteurs ont montré que lorsque le ligand phosphoramidite-oxazoline (figure I-11) était utilisé dans la réaction de Suzuki-Miyaura entre l'acide naphthylboronique substitué en position 2 par un groupement méthyle et le 1-bromonaphtalène, la base utilisée avait un rôle déterminant à la fois sur la conversion et sur l'énantiosélectivité de la réaction. De plus, il semblerait que la configuration de l'unité oxazoline détermine la chiralité du produit de couplage.

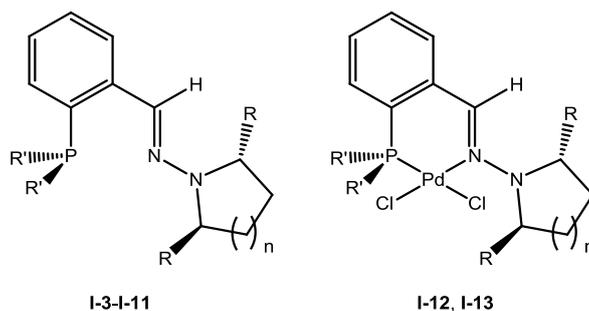
I.2.3.2- Ligands phosphino-hydrazone :

Suite à l'utilisation d'un ligand bis-hydrazone dans le couplage asymétrique de Suzuki-Miyaura qui avait permis l'obtention de très bons rendements et énantiosélectivités¹⁸, Lassaletta, Fernández *et al.* ont développé de nouveaux ligands phosphino-hydrazones.⁵⁷ La présence d'une phosphine donneuse au sein d'une architecture P/N bidente permet d'éviter l'isomérisation *cis/trans* après l'étape d'addition oxydante des substrats sur le palladium. La flexibilité limitée autour de la liaison N-N offre un encombrement stérique assez important et salutaire pour la stabilisation du complexe de Pd(0) à 14 électrons. La combinaison de ces deux effets serait intéressante pour le couplage énantiosélectif de Suzuki-Miyaura.

Une étude préliminaire a été réalisée sur le couplage du 1-bromo-2-méthoxynaphthalène et de l'acide naphthylboronique en présence des complexes **I-12** et **I-13** générés in-situ ou non, donnant de bons à très bons rendements et des excès énantiomériques allant jusqu'à 80%.

Table I-1 : Etude des performances catalytiques de différents ligands phosphino-hydrazones en réaction de Suzuki-Miyaura asymétrique

précat.	R	R'	n	rdt(%)	ee(%)
I-3 /[Pd]	Ph	Ph	1	90	66
I-4 /[Pd]	Ph	Ph	2	91	18
I-5 /[Pd]	ⁱ Pr	Ph	1	80	76
I-6 /[Pd]	Ph	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	1	72	58
I-7 /[Pd]	Ph	3,5-(CF ₃) ₂ C ₆ H ₄	1	53	6
I-8 /[Pd]	Ph	3,5-Me ₂ C ₆ H ₄	1	86	50
I-9 /[Pd]	Ph	<i>p</i> -FC ₆ H ₄	1	81	44
I-10 /[Pd]	Ph	<i>o</i> -tolyl	1	99	36
I-11 /[Pd]	Ph	Cy	1	20	0
I-12	Ph	Ph	1	97	56
I-13	ⁱ Pr	Ph	1	90	80



R : Ph, ⁱPr.

R' : Ph, *p*-MeOC₆H₄, 3,5-(CF₃)₂C₆H₄,
3,5-Me₂C₆H₄, *p*-FC₆H₄, *o*-tolyl, Cy.

n : 1, 2.

Figure I-12 : Structures des ligands phosphino-hydrazones I-3 à I-11 et des précatalyseurs de palladium à ligands phosphino-hydrazones I-12 et I-13

Les phosphino-hydrazones basées sur une entité pyrrolidine (n=1) apportent le meilleur environnement chiral par rapport aux analogues portant un groupement pipéridine (n=2), une observation pouvant être attribuée à une rigidité conformationnelle plus importante, associée à une conjugaison n- π plus forte dans le cas des ligands I-3 et I-5.

La modulation du pouvoir donneur de l'entité phosphine a été réalisée en substituant les aryles de cette dernière par des groupements électrodonneurs ou électroattracteurs. Cependant, cette modulation n'a pas permis de dégager une réelle tendance quant aux résultats en catalyse. De plus, l'encombrement stérique de l'entité phosphine semble constituer un handicap en matière d'énantiosélectivité. En effet, le ligand I-11 faisant intervenir des groupements cyclohexyles sur l'entité phosphine a mené à un faible rendement (20%) en produit de couplage et aucune induction asymétrique. Ce résultat suggérerait qu'une phosphine très donneuse faciliterait la décoordination de l'azote sp² du groupement hydrazone, rendant ainsi le comportement du ligand identique à celui d'une phosphine achirale monodente en catalyse.

Enfin, l'utilisation des précatalyseurs déjà formés I-12 et I-13 a permis l'obtention des meilleurs résultats. Pour expliquer ceux-ci, les auteurs ont isolé l'intermédiaire de réaction correspondant au produit d'addition oxydante du 1-bromonaphtalène sur le complexe de palladium I-12. Ce composé se présente sous la forme d'un mélange 1 : 1 de deux atropoisomères, et la structure obtenue par des mesures en diffraction des rayons X sur monocristaux montre que le composé I-14 présente les mêmes caractéristiques que les précatalyseurs I-12 et I-13, c'est-à-dire une conformation de type enveloppe avec le plan de

coordination du palladium fortement dévié de celui contenant le cycle benzaldimine et les atomes de phosphore et d'azote. Bien que la structure cristalline ne représente qu'un seul des atropoisomères (configuration (S_a) de la liaison C-Pd), la configuration de l'axe chiral s'est révélée labile en solution, en effet la barrière de rotation libre autour de la liaison Pd-C a été observée vers 80°C par une analyse RMN ^{31}P à différentes températures. Enfin l'acide naphthylboronique substitué en position 2 par un groupement méthoxy a été ajouté à une solution de l'intermédiaire **I-15** pour donner le binaphthyle correspondant avec 65% de rendement et 36% d'excès énantiomérique, contre 40% dans la réaction catalytique. La même réaction a été étudiée en utilisant cette fois ci le 1-bromo-2-méthoxynaphthalène et l'acide naphthylboronique. L'intermédiaire **I-15** correspondant au produit d'addition oxydante du substrat halogéné sur le complexe de palladium est constitué d'un mélange 7 : 1 d'atropoisomères et contrairement à l'expérience précédente, la configuration de l'axe chiral reste stable à des températures plus élevées. Enfin, après l'ajout de l'acide boronique, le produit de couplage est obtenu avec un rendement 92% et 60% d'excès énantiomérique contre 66% dans la réaction de catalyse.

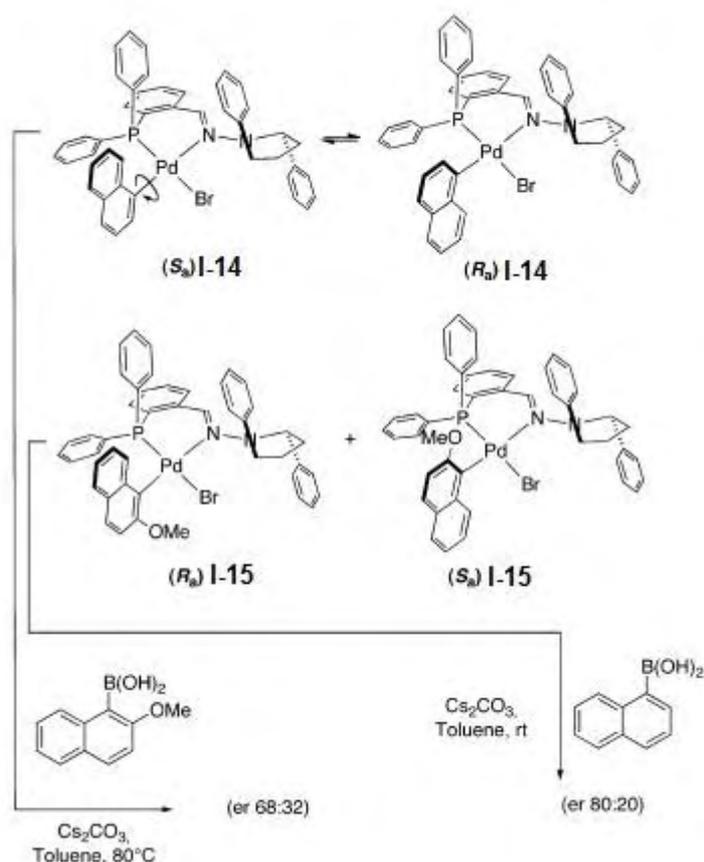


Figure I-13 : Différences d'énantiosélectivités en fonction de l'acide boronique utilisé⁵⁷

Cette étude suggère que les étapes d'addition oxydante et de transmétallation influencent l'énantiosélectivité de la réaction. En effet, quand un dérivé halogéné peu encombré est utilisé, une rapide rotation autour de la liaison C-Pd a lieu lors de l'étape d'addition oxydante, cependant l'utilisation d'un acide boronique encombré permettra le contrôle de l'énantiosélectivité lors de l'étape de transmétallation. En revanche, l'addition oxydante d'halogénures d'aryles plus encombrés permet l'obtention d'intermédiaires de configuration stable, donc dans ce cas l'énantiosélectivité peut être principalement contrôlée par l'étape d'addition oxydante.

Finalement, le complexe **I-12** et les ligands phosphino-hydrzones **I-3** et **I-5** ont été utilisés en 2013 lors d'une étude sur la synthèse totale de la streptonigrine (antibiotique antitumeur) par Donohoe *et al.* pour la construction de l'axe chiral reliant les cycles C et D de celle-ci par couplage de Suzuki-Miyaura asymétrique.⁵⁸ Ainsi, le complexe **I-12** de Lassaletta et Fernández a permis l'obtention du produit de couplage **I-16** avec un faible rendement (15%) et un excès énantiomérique de 42%. Le rendement de la réaction a pu être amélioré (jusqu'à 65%) et l'énantiosélectivité conservée lorsque le catalyseur a été généré *in situ* à partir du ligand phosphino-hydrazone **I-3** et du précurseur Pd₂(dba)₃. Ce ligand s'est révélé plus efficace que les ligands de type BINAP et de type SEGPHOS également utilisés dans cette étude.

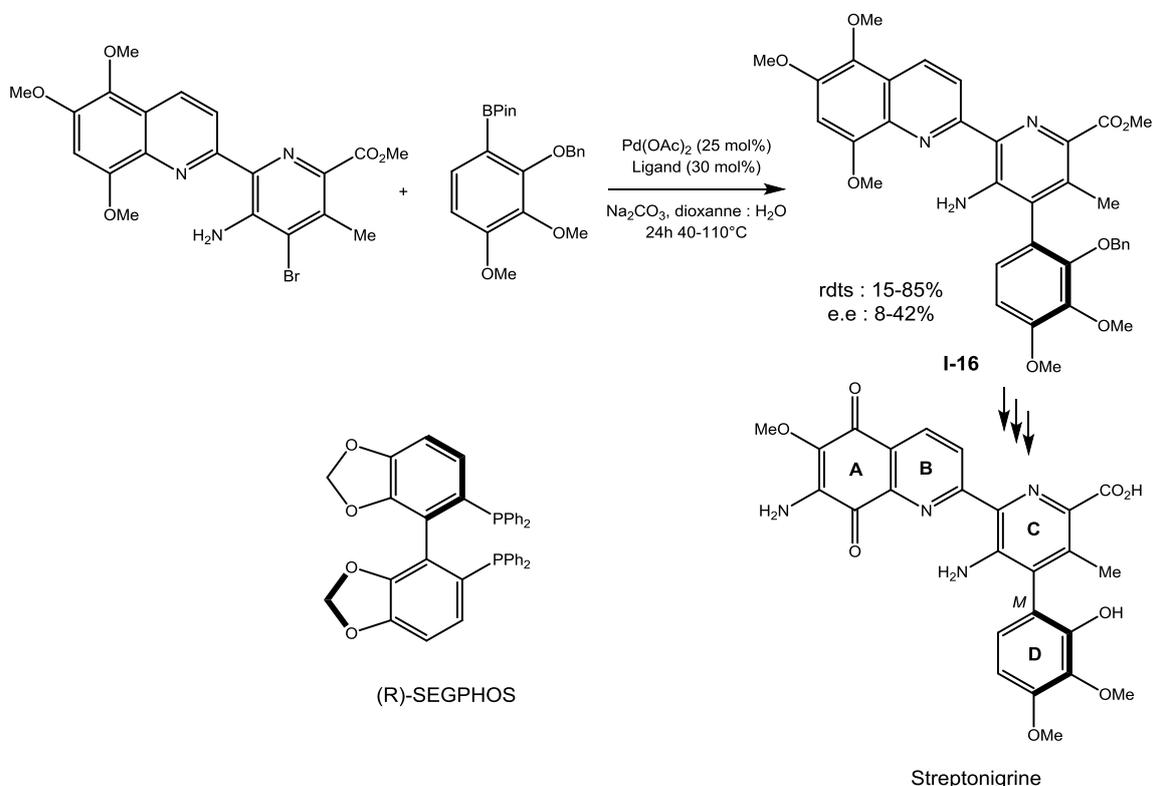


Schéma I-9 : Utilisation des ligands **I-3** et **I-5** dans la synthèse de la streptonigrine

I.2.4- Ligands ferrocéniques :

Depuis l'utilisation en catalyse asymétrique du premier ligand ferrocénique chiral, PPFA, décrit par Kumada, Hayashi *et al.* en 1974⁵⁹, le développement de ce type de ligands pour la catalyse asymétrique a été très rapide. Par exemple, le ligand Josiphos a été utilisé par Togni (synthèse reportée par Togni *et al.*⁶⁰) et Blaser dans la réaction d'hydrogénation par transfert d'imines pour la production de Métolachlor, qui détient toujours le record du plus haut tonnage obtenu par une réaction de catalyse asymétrique⁶¹.

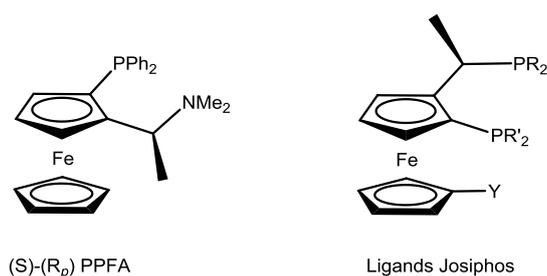


Figure I-14 : Structures des ligands PPFA et Josiphos

En 1988, Hayashi, Ito *et al.* ont reporté l'utilisation du ligand ferrocénique chiral PPFOMe⁶² complexé au nickel dans la réaction de couplage de Kumada-Corriu asymétrique entre des bromures de naphthylmagnésiens et des bromures de naphthyles avec de bons à très bons rendements (jusqu'à 92%) et de très hautes énantiosélectivités (jusqu'à 95%).⁶³

I.2.4.1- Efficacité catalytique du ligand PPFA :

En 2000, Cammidge *et al.*⁶⁴ ont réutilisé les ligands de Hayashi (PPFA, PPFOMe et BPPFA) et les ont comparés à des ligands classiquement utilisés en catalyse asymétrique (tels que BINAP et BINAM⁶⁵) dans le premier exemple de couplage énantiosélectif de Suzuki-Miyaura. Une étude plus détaillée, étendue à d'autres ligands (Josiphos, DIAMCY, BisP* et MiniPhos), a également été réalisée par le même groupe en 2004.⁴²

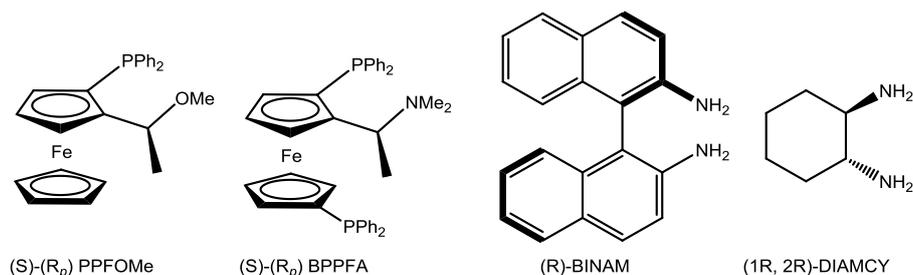


Figure I-15 : Structures des ligands PPFOMe, BPPFA, BINAM et DIAMCY

Après une étude préliminaire des conditions de couplage en version non asymétrique, dans l'objectif d'une optimisation des rendements, l'utilisation d'esters boroniques comme partenaires de couplage s'est révélée être un paramètre indispensable à l'obtention de bons rendements. Cela a également permis d'éviter la réaction de déboration, favorisée quand les acides boroniques correspondants ont été utilisés avec des halogénures de naphthyles encombrés nécessitant des temps de réaction longs.

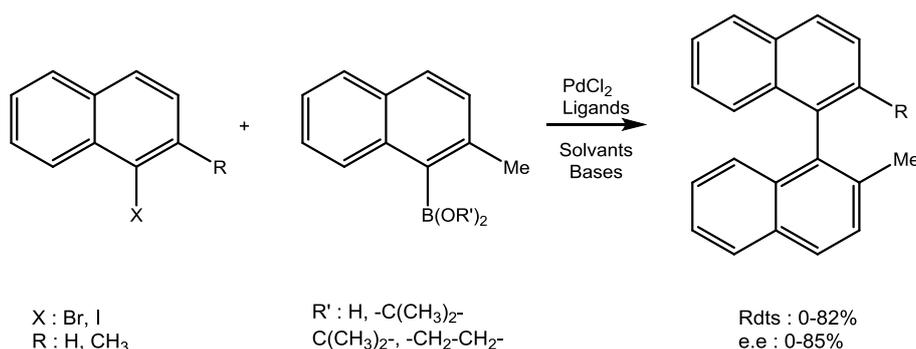


Schéma I-10 : Réaction de Suzuki-Miyaura asymétrique entre des halogénures de naphthyles et des acides ou esters naphthylboroniques catalysée par divers complexes de palladium

L'utilisation de ligands diamino (BINAM et DIAMCY) n'a pas été adaptée à ce type de réaction. En ce qui concerne les ligands diphosphines non ferrocéniques (BINAP, BisP* et Miniphos), ils n'ont pas été très performants dans cette étude non plus, avec l'obtention de modestes rendements en produit de couplage et de modestes énantiosélectivités.

Contrairement aux résultats obtenus en réaction de couplage de Kumada-Corriu⁶³, l'utilisation du ligand PPFOMe dans la catalyse de la réaction de Suzuki-Miyaura n'a pas permis d'obtenir de bons excès énantiomériques (2 et 14%), malgré de bonnes activités (rendements de 82 et 74%, respectivement). Les auteurs expliquent cette différence d'énantiosélectivité entre les deux réactions quand ce ligand est utilisé par une interaction possible entre le groupement méthoxy du ligand et l'atome de magnésium du réactif de Grignard, permettant ainsi un

contrôle de la stéréochimie dans la réaction de couplage de Kumada-Corriu, interaction qui n'est pas possible avec les boronates intervenant dans le couplage de Suzuki-Miyaura.

En revanche, l'utilisation du ligand PPFA dans le couplage de Suzuki-Miyaura asymétrique de bromures ou d'iodures de naphthyles substitués ou non en position 2 par un groupement méthyle avec différents esters boroniques a permis l'obtention des meilleures énantiosélectivités (jusqu'à 85%) avec des rendements jusqu'à 60%. Les auteurs ont tenté d'expliquer cette stéréosélectivité par une possible pré-complexation de l'atome d'azote du ligand PPFA sur l'atome de bore avant l'étape de transmétallation.

Enfin, l'utilisation des ligands diphosphines ferrocéniques BPPFA et Josiphos a eu pour résultat de faibles énantiosélectivités (4% pour BPPFA et 0% pour Josiphos), un rendement équivalent à celui obtenu avec les ligands PPFOME dans le cas du ligand BPPFA et un rendement très faible (6%) dans le cas du ligand Josiphos.

Il est à noter que dans les conditions étudiées ici, la configuration absolue du produit de couplage semble être dépendante de l'ester boronique utilisé (l'ester pinacolboronique donne l'énantiomère opposé à celui donné par l'ester éthylèneglycolboronique), ce qui conduit à la conclusion du contrôle cinétique de la réaction de couplage, suggérant ainsi que l'étape contrôlant l'asymétrie serait la transmétallation.

Le ligand PPFA a permis l'obtention de produits de couplage par la réaction de Suzuki-Miyaura avec de bonnes énantiosélectivités, en revanche les temps de réaction nécessaires pour obtenir la conversion totale de l'halogénure de départ sont relativement longs (jusqu'à 6 jours).⁶⁴ Une solution a été apportée par Espinet *et al.* pour réduire les temps de réaction : l'irradiation par micro-ondes. Cette méthode a permis de diminuer drastiquement les temps de réaction, passant de plusieurs jours par chauffage avec un bain d'huile à seulement une heure par irradiation micro-ondes pour obtenir une conversion totale. En revanche, ce type de chauffage n'a pas permis de conserver l'énantiosélectivité obtenue par la méthode classique de chauffage, quant aux rendements de réaction, ils n'ont pas ou peu été améliorés.⁶⁶

I.2.4.2- Modifications de la structure du ligand PPFA :

Espinet *et al.* se sont également intéressés à un autre paramètre de la réaction de Suzuki-Miyaura asymétrique que Cammidge *et al.*⁶⁴ ont considéré comme problématique : l'utilisation d'acides boroniques dans le couplage avec un halogénure de naphthyle encombré. En effet, ce dernier avait observé la consommation non négligeable de l'acide boronique en produit de déboration ; pour remédier à cela, l'utilisation d'esters boroniques s'était révélée être une

solution efficace. Espinet *et al.*⁶⁷ ont alors proposé une solution pour continuer à utiliser les acides boroniques, plus simples à manipuler que les esters correspondants : la purification des acides naphthylboroniques. En effet, la dernière étape de synthèse de ces composés fait intervenir l'acide chlorhydrique, dont des traces peuvent toujours subsister dans le produit final. Ces traces d'acide peuvent être responsables de la faible sélectivité lors des réactions de couplage faisant intervenir ces dérivés borés (réaction de déboration facilitée). Une simple purification par colonne chromatographique, optimisée par les auteurs, a permis d'augmenter de manière significative les rendements de la catalyse : de traces de produit de couplage avant purification de l'acide naphthylboronique à 95% de rendement en produit de couplage après purification, lorsque la réaction de couplage a lieu dans les mêmes conditions que celles décrites par Cammidge.

Les auteurs se sont également intéressés à la modification de la structure du ligand PPFA, qui présente les meilleures inductions asymétriques dans l'étude réalisée par Cammidge *et al.*⁶⁴ La modulation de l'encombrement stérique et du pouvoir donneur du ligand PPFA a été étudiée dans la réaction de couplage de Suzuki-Miyaura de bromures de naphthyles et d'acides boroniques. Différents précurseurs de palladium cationiques et neutres ont également été testés.

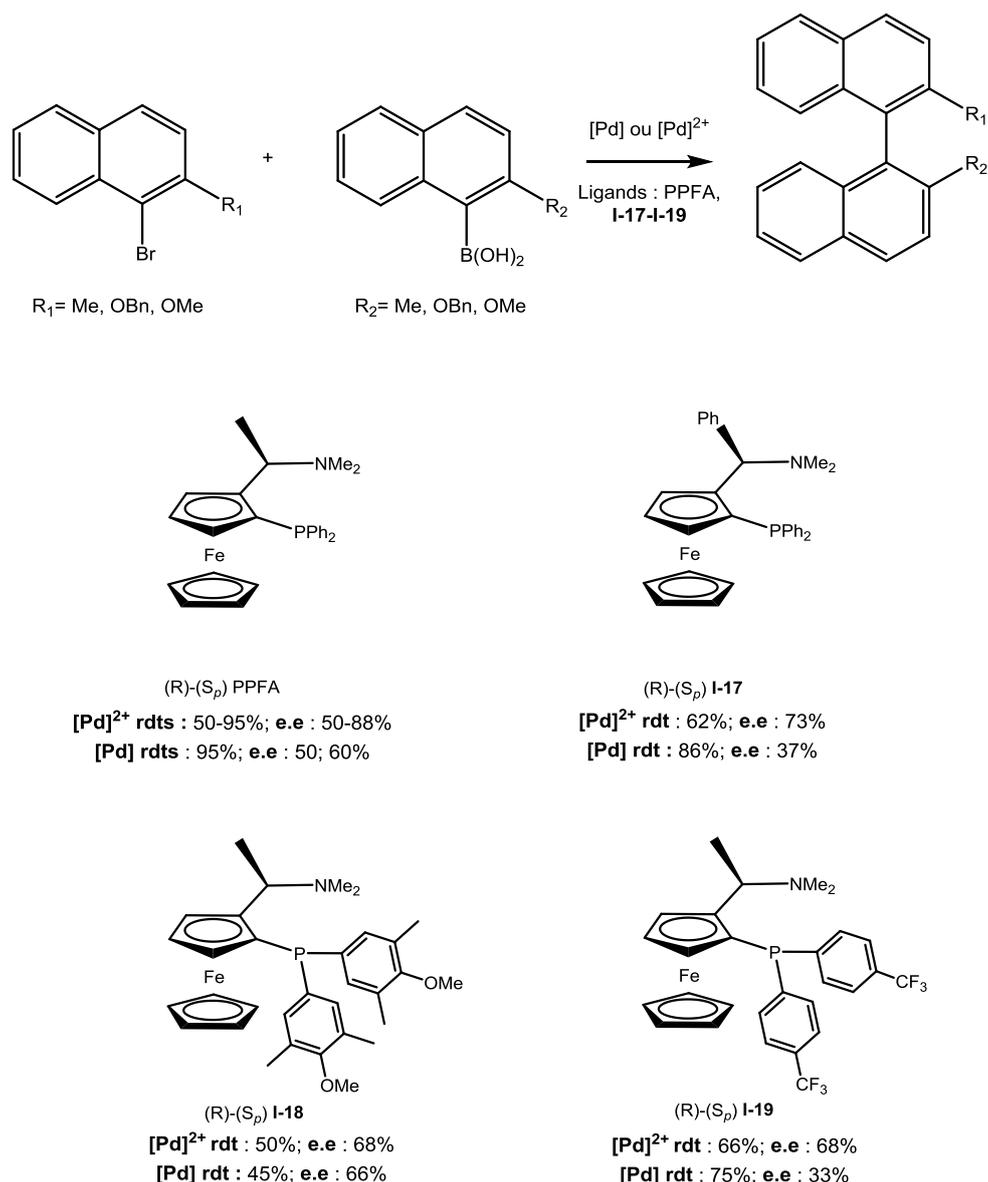


Schéma I-11 : Performances catalytiques des ligands PPFA, I-17, I-18 et I-19 en réaction de Suzuki-Miyaura asymétrique

La modulation du pouvoir donneur et de l'encombrement du groupement phosphine ou sur le carbone en position α du groupement amino n'a pas permis l'augmentation des rendements et excès énantiomériques : en effet, le ligand PPFA demeure le ligand le plus performant dans cette étude. En revanche, la nature du précurseur de palladium utilisé a un effet non négligeable sur la réaction étudiée ici, puisque de manière générale l'utilisation d'un complexe de palladium cationique a permis l'obtention de meilleurs excès énantiomériques quand le complexe de palladium neutre a plutôt fourni les meilleurs rendements. Cependant, l'obtention d'une bonne activité et énantiosélectivité a nécessité dans tous les cas une quantité importante de catalyseur (jusqu'à 10 mol%).⁶⁷

Dans le même but d'étudier l'impact de la modification structurale du ligand PPFA, Baudoin *et al.*³⁰ ont reporté en 2003 la synthèse et l'utilisation de **I-20** comme ligand pour la réaction de Suzuki-Miyaura asymétrique entre le 1-bromo-2-phosphonylnaphthalène et l'acide 2-méthylphénylboronique.

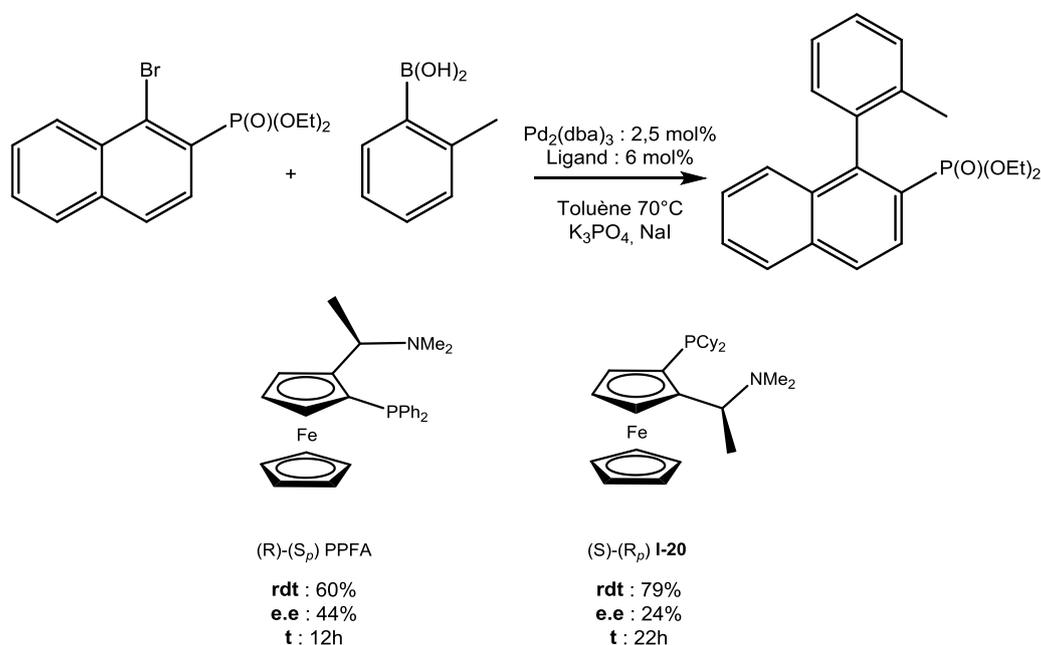


Schéma I-12 : Performances catalytiques des ligands PPFA et **I-20** dans la réaction de couplage de Suzuki-Miyaura asymétrique entre le bromure de phosphonylnaphthalène et l'acide 2-méthylphénylboronique

La substitution des groupements phényles de la phosphine par des groupements cyclohexyles a permis une augmentation du rendement en produit de couplage, en revanche l'énantiosélectivité s'en est retrouvée diminuée et le temps de réaction nécessaire pour obtenir une conversion totale de l'halogénure de départ a augmenté.

I.2.4.3- Ligands ferrocéniques phosphine/aryle :

Les ligands ferrocéniques étudiés dans la partie précédente présentent des efficacités catalytiques variables. En effet, les ligands PPFA et PPFOMe ont chacun permis l'obtention de bons rendements en produit de couplage, en revanche le ligand PPFOMe s'est trouvé bien moins performant que le ligand PPFA en termes d'énantiosélectivité.⁶⁴

L'importance d'une deuxième interaction intervenant au cours du cycle catalytique de manière à orienter les deux partenaires de couplage semble être une condition essentielle pour la conception d'un ligand efficace en réaction de Suzuki-Miyaura asymétrique.

C'est dans cette optique qu'en 2003, Johannsen *et al.*⁶⁸ ont reporté une étude sur la synthèse et les propriétés catalytiques de ligands ferrocéniques phosphine/aryle riches en électrons baptisés aryl-MOPF. L'étude a été réalisée dans un premier temps sur la version non asymétrique de la réaction de Suzuki-Miyaura avec différents chlorobenzènes (activés ou non) et acides phénylboroniques. L'utilisation de ces ligands a permis l'obtention de bons rendements (jusqu'à 96%) en utilisant de 2 à 5 mol% de précurseur de palladium et de 5 à 6 mol% de ligand.

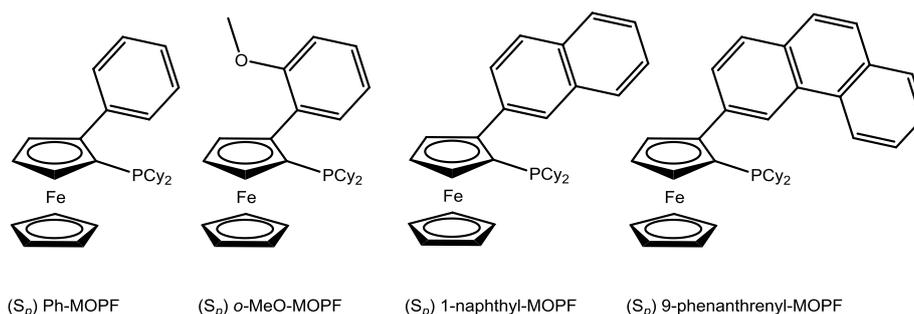


Figure I-16 : Structures des ligands Ph-MOPF, *o*-MeO-MOPF, 1-naphthyl-MOPF et 9-phénanthrényl-MOPF

De ces résultats préliminaires, il ressort que le ratio ligand/Pd influence grandement l'activité catalytique et il semblerait que cette activité soit optimale pour des ratios compris entre 0,9 et 1,2 ligand par métal. Les auteurs ont postulé que l'activité catalytique particulière de ces ligands pourrait être due à une interaction entre l'aryle du ligand et le palladium, stabilisant et activant ainsi les intermédiaires de type Pd(0) au cours du cycle catalytique.

Ces ligands ont ensuite été utilisés dans la version asymétrique de la réaction de Suzuki-Miyaura. Les conditions optimisées précédemment avec les chlorures d'aryles n'ont pas permis le couplage du 1-bromo-2-méthyl-naphthalène et de l'acide 2-méthyl-naphthylboronique. L'énantiosélectivité ne varie pas ou peu (43-54%) selon le ligand, la base ou le solvant utilisé. De plus, le ligand *o*-MeO-MOPF, qui a permis l'obtention des meilleurs rendements lors de l'étude préliminaire, présente ici les rendements les plus faibles. Le ligand 1-naphthyl-MOPF, pourtant encombré, a permis l'obtention des meilleurs rendements (65%) et énantiosélectivités (54%). Ces résultats montrent la grande influence de la nature du substrat sur l'efficacité de la catalyse de la réaction de Suzuki-Miyaura.

La même année, Baudoin *et al.*³⁰ ont reporté la synthèse et l'utilisation du ligand *o*-MeO-MOPF dans la réaction de Suzuki-Miyaura représentée schéma I-12. Au bout de 44h de réaction, le produit de couplage a pu être obtenu avec 52% de rendement et 3% d'excès énantiomérique.

I.2.5- Ligands carbènes N-hétérocycliques :

I.2.5.1- Introduction sur les carbènes N-hétérocycliques :

Depuis le premier exemple d'isolation d'un carbène N-hétérocyclique (NHC) par Arduengo *et al.* en 1991⁶⁹, les NHC n'ont eu de cesse de susciter l'intérêt des chimistes, notamment grâce aux travaux pionniers de Herrmann *et al.*⁷⁰ sur l'utilisation des ligands NHC en catalyse homogène. Souvent considérés comme des analogues des phosphines, ils constituent pourtant une classe de ligands bien plus riches en électrons que la plus basique des trialkylphosphines. Ils présentent divers avantages par rapport aux phosphines, comme par exemple la robustesse des complexes de métaux de transition à ligands NHC, souvent stables à l'air, l'utilisation de réactifs peu onéreux lors de leur synthèse ou encore la faible toxicité de leurs précurseurs. De plus, la plus grande stabilité des complexes à ligands NHC à la température permet de limiter la désactivation du catalyseur.

Alors que les phosphines possédant trois substituants sur l'atome de phosphore forment un cône, les NHC ont plutôt une géométrie en forme d'éventail possédant un encombrement stérique particulier.⁷¹ Les substituants en position N₁ et N₃ du NHC pointent directement vers le métal, ils sont donc plus disponibles pour interagir de manière productive avec le centre métallique alors que les substituants de la phosphine pointent à l'opposé de celui-ci (figure I-17).⁷²

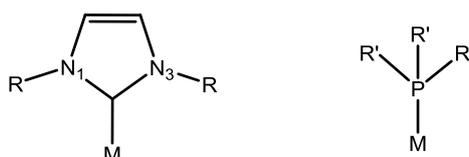


Figure I-17 : Encombrement stérique des ligands NHC et phosphine

Cependant, la géométrie particulière des ligands NHC permet la rotation libre des substituants autour des liaisons R-N₁, R-N₃ mais également C-M. De telles rotations au sein de la molécule font que l'espace chiral autour du centre métallique s'en trouve difficilement défini, ce qui peut constituer un handicap en catalyse asymétrique.⁷³ Cette limitation rend difficile les méthodes généralisables de synthèse de NHC chiraux et nécessite donc un travail de conception de ligands de manière à trouver le substituant chiral idéal. En revanche, l'accès à des ligands carbènes chiraux reste malgré tout relativement aisé par la facilité de fonctionnalisation de ces derniers ; en plus de leurs propriétés stériques et électroniques, ils constituent donc des ligands de choix pour la catalyse asymétrique.⁷⁴

Le développement de ligands NHC chiraux pour la catalyse asymétrique a débuté par les travaux pionniers d'Enders⁷⁵ et Herrmann⁷⁶ en 1996. Cependant, il a fallu attendre 2001 et les travaux de Burgess⁷⁷ pour voir apparaître le premier catalyseur comportant un ligand NHC chiral vraiment efficace. Depuis lors, les NHC sont largement appliqués en catalyse asymétrique.^{73,74}

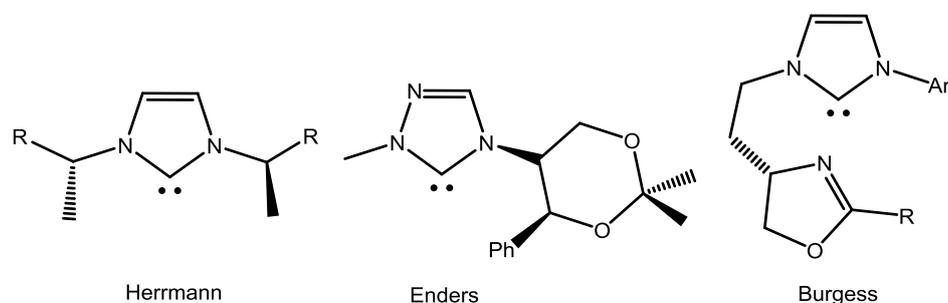


Figure I-18 : Exemples de ligands NHC chiraux appliqués en catalyse asymétrique

I.2.5.2- Les carbènes N-hétérocycliques pour le couplage de Suzuki-Miyaura :

Les NHC constituent des ligands de choix dans de nombreuses réactions de catalyse, notamment dans les réactions de couplages croisés faisant intervenir des chlorures d'aryles non activés.⁷⁸ Ainsi, leur richesse électronique permettrait de faciliter l'étape d'addition oxydante, tandis que l'utilisation d'un ligand NHC stériquement encombré serait bénéfique dans l'étape d'élimination réductrice. Dès 2002, Herrmann *et al.*⁷⁹ ont reporté l'utilisation du catalyseur [Pd(IAd)₂] pour la réaction de Suzuki-Miyaura entre le 4-chlorotoluène et l'acide phénylboronique. En 2011, ce couplage réalisé avec un TON de 573 constituait le TON le plus élevé en catalyse de couplage croisé à température ambiante utilisant des chlorures d'aryles.⁸⁰ En 2003, le développement de nouveaux ligands NHC IBiox a permis le couplage de chlorures d'aryles encombrés avec de très bons rendements par la réaction de Suzuki-Miyaura à température ambiante.⁸¹

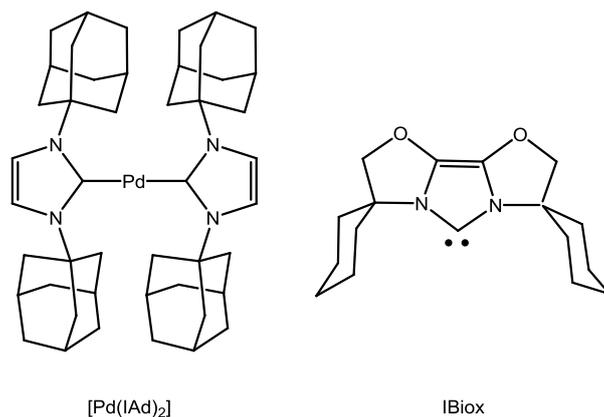
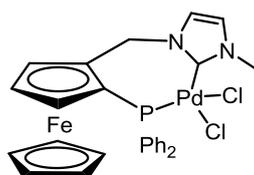


Figure I-19 : Structures du complexe de palladium $[Pd(IAd)_2]$ et du ligand IBiox

En 2010, notre groupe a reporté le premier exemple d'utilisation d'un ligand NHC chiral en couplage de Suzuki-Miyaura asymétrique. L'utilisation de ligands ferrocéniques semblait naturelle après les bons résultats obtenus par Cammidge *et al.*⁶⁴ dans la réaction de Suzuki-Miyaura asymétrique. De plus, la synthèse des sels d'imidazolium ferrocéniques a été facilement développée en partant d'un alcool ferrocénique énantiomériquement pur, précurseur de synthèse bien exploité dans notre groupe par E. Manoury.²³

Le pré-catalyseur **I-21** (figure I-20) comportant un ligand chélatant NHC/phosphine ferrocénique a montré de très bonnes activités catalytiques dans le couplage de bromonaphtalènes substitués et de l'acide naphthylboronique (jusqu'à 93% de rendement isolé), dans des conditions douces (40°C) et avec une faible charge catalytique (0,5 mol%). Les énantiosélectivités sont cependant restées modestes (jusqu'à 42%).⁸²



I-21

Figure I-20 : Structure du pré-catalyseur **I-21**

En 2012, Zhang *et al.* ont étudié les performances catalytiques de pré-catalyseurs de palladium à ligands bis-NHC chiraux comportant comme motif de base la 1,2-cyclohexanediamine **I-22** (figure I-21). Après avoir optimisé les paramètres de la réaction lors de cette étude préliminaire⁸³, les auteurs ont montré l'influence de l'encombrement stérique des substituants du ligand sur l'énantiosélectivité de la réaction lors d'une seconde étude en 2014. Ainsi, il semblerait que des interactions secondaires non covalentes entre les aryles des substituants du ligand ainsi qu'une liaison hydrogène puissent expliquer les excès

énantiomériques obtenus. Notamment, la réaction entre le 1-chloro-2-méthoxynaphthalène et l'acide naphthylboronique a permis l'obtention d'un excès énantiomérique de 64%, qui est le meilleur obtenu au cours de cette étude.⁸⁴

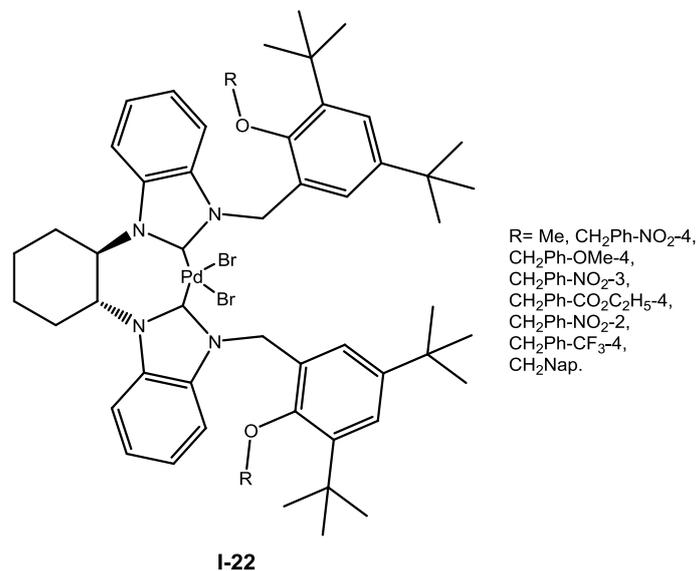


Figure I-21 : Structure des pré-catalyseurs **I-22**

En 2013, Dorta *et al.* ont décrit le premier exemple de complexe de palladium à ligand NHC chiral *monodente* **I-23** (figure I-22) utilisé en réaction de Suzuki-Miyaura asymétrique. Les auteurs ont montré que chacun des diastéréoisomères du complexe de palladium donnait des résultats différents dans la réaction de couplage du 1-bromo-2-méthoxynaphthalène avec l'acide naphthylboronique. L'obtention de bonnes énantiosélectivités est possible grâce à l'arrangement des substrats via des interactions secondaires. Les diastéréoisomères de **I-23**, de par leur encombrement stérique propre, ne permettraient pas tous l'arrangement des substrats favorable à de bonnes énantiosélectivités.⁸⁵

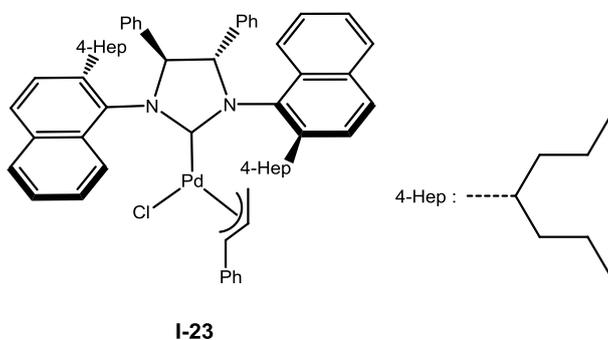


Figure I-22 : Structure du pré-catalyseur **I-23**

Il a été montré que l'utilisation de complexes de palladium PEPPSI développés par Organ *et al.*⁸⁶ en réaction de Suzuki-Miyaura permettait le couplage d'halogénures d'aryles encombrés avec des acides boroniques diversement substitués à la température ambiante.⁸⁷ C'est dans cette optique que très récemment, Kündig *et al.* ont décrit la synthèse de complexes de palladium PEPPSI à ligands NHC chiraux monodentes stériquement encombrés **I-24-I-28** (figure I-23).

Les pré-catalyseurs **I-24** à **I-28**, possédant des ligands pour lesquels l'encombrement stérique ainsi que le pouvoir donneur ont été modulés, ont été utilisés pour la réaction de Suzuki-Miyaura asymétrique. Les meilleurs résultats ont été obtenus lorsque le pré-catalyseur à ligand imidazol-2-ylidène (insaturé) **I-24** a été utilisé. Cependant les résultats sont très dépendants des substrats : en effet, le couplage en présence d'un acide boronique substitué s'est révélé impossible pour des substrats à squelette naphthyle et modestement énantiosélectif dans le cas des composés à squelette phényle. L'extension de l'étude de ces catalyseurs au premier couplage de Suzuki-Miyaura asymétrique de dérivés du thiophène avec les acides naphthylboroniques a permis l'obtention de meilleurs rendements mais de plus faibles énantiosélectivités⁸⁸ que ceux obtenus en réaction d'activation C-H énantiosélective.⁸⁹

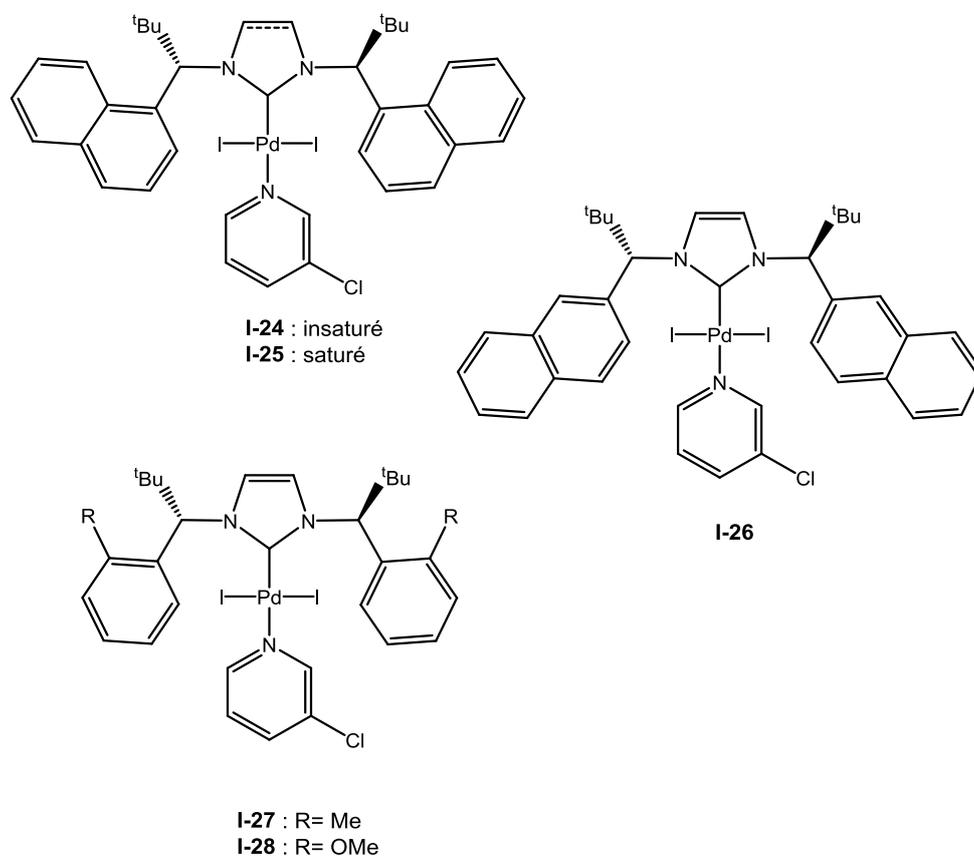


Figure I-23 : Structure des pré-catalyseurs **I-24** à **I-28**

Conclusions :

La réaction de Suzuki-Miyaura énantiosélective pallado-catalysée permet le couplage C(sp²)-C(sp²) de substrats facilement accessibles et fonctionnalisables, cependant elle nécessite la conception de nouveaux ligands chiraux, encombrés et modulables électroniquement. En effet, les ligands diphosphines (type BINAP ou JosiPhos) utilisées largement dans les réactions de catalyse asymétrique se révèlent pas ou peu adaptés au couplage énantiosélectif de Suzuki-Miyaura.^{29,30,42}

Les systèmes efficaces à l'heure actuelle font intervenir des interactions secondaires soit du type ligand-substrat, soit substrat-substrat.^{30,33,38,45,47,66,67,85,84} Cette spécificité a pour conséquences le manque de généralisation des systèmes catalytiques actuels. De plus, la charge catalytique, la température ainsi que le temps de réaction sont autant de paramètres rentrant en compte dans la conception de ligands efficaces pour ce type de couplage.

Les ligands phosphines et NHC monodentes encombrés présentent de très bonnes performances catalytiques en réaction de Suzuki-Miyaura non énantiosélective. En ce qui concerne la version asymétrique de cette réaction, l'utilisation de ligands bifonctionnels (KenPhos, phosphino-hydrzones par exemple) a permis l'obtention de bonnes énantiosélectivités.^{26,33,57} La combinaison de ces deux paramètres - phosphines ou NHC encombrés et bifonctionnalité - peut constituer le point de départ pour concevoir des ligands efficaces apportant activité et énantiosélectivité aux complexes correspondants. De plus, il est important d'avoir accès à des systèmes catalytiques performants quel que soit le type de substrats mis en jeu, pour une application à plus ou moins court terme dans la synthèse de molécules à intérêt biologique.

Références :

¹ *L'Usine Nouvelle*, mars 1998, n° 2633

² P. T. Anastas, J. C. Warner, *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press: New York, 1998, p.30.

³ P. Laszlo, « CHIMIE- la chimie aujourd'hui », *Encyclopædia Universalis* [en ligne], consulté septembre 2014, URL : <http://www.universalis.fr/encyclopedie/chimie-la-chimie-aujourd'hui/>

⁴ N. Miyaura, A. Suzuki, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1979, 866.

⁵ a) N. Miyaura, in : *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, (Ed. A. de Meijere, F. Diederich), Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2nd edn, 2004, ch. 2, pp. 41–123; b) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.*, 1995, 95, 2457; c) R. Martin, S. L. Buchwald, *Acc. Chem. Res.*, 2008, 41, 1461; d) G. A. Molander, B. Canturk, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2009, 48, 9240; e) A. Suzuki, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2011, 50, 6722; f) D. Ortiz, M. Blug, X.-F. Le Goff, P. Le Floch, N. Mézailles, P. Maître, *Organometallics*, 2012, 31, 5975; g) R. J. Lundgren, M. Stradiotto, *Chem. Eur. J.*, 2012, 18, 9758; h) S. Doherty, J. G. Knight, N. A. B. Ward, D. M. Bittner, C. Wills, W. McFarlane, W. Clegg, R. W. Harrington, *Organometallics*, 2013, 32, 1773.

⁶ A. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2011, 50, 6723.

⁷ a) G. Hervé, G. Sartori, G. Enderlin, G. MacKenzie, C. Len, *R. Soc. Chem. Adv.*, 2014, 4, 18558; b) S. S. Gujral, S. Khatri, P. Riyal, V. Gahlot, Indo. Global, *J. Pharm. Sci.*, 2013, 2, 351; c) M. M. Heravi, E. Hashemi, *Tetrahedron*, 2012, 68, 9145; d) M. Mora, C. Jimenez-Sandichidrian, J. R. Ruiz, *Curr. Org. Chem.*, 2012, 16, 1128; e) R. Narayarran, *Molecules*, 2010, 15, 2124; f) F. Alonso, I. P. Beletskaya, M. Yus, *Tetrahedron*, 2012, 64, 3047 ; g) R. Franzen, *Can. J. Chem.*, 2000, 78, 957.

⁸ O. Baudoin, *Eur. J. Org. Chem.*, 2005, 4223.

⁹ a) M. McCarthy, P. J. Guiry, *Tetrahedron*, 2001, 37, 3809. b) R. Noyori, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2002, 41, 2008.

¹⁰ T. Hayashi, *Acc. Chem. Res.*, 2000, 33, 354.

¹¹ J. M. Brunel, *Chem. Rev.*, 2005, 105, 857.

¹² G. P. Moss, *Pure Appl. Chem.*, 1996, 68, 2193.

¹³ M. A. Rizzacasa, in: *Studies in Natural Product Chemistry* (Ed.: Atta-Ur-Rahman), Elsevier, 1998, vol. 20, pp. 407-455.

¹⁴ a) K.C. Nicolaou, H. Li, C. N. C. Boddy, J. M. Ramanjulu, T.-Y. Yue, S. Natarajan, X.-J. Chu, S. Bräse, F. Rübsam, *Chem. Eur. J.*, 1999, 5, 2584; b) M. Uemura, H. Nishimura, T. Hayashi, *Tetrahedron Lett.*, 1993, 34, 107; c) S.Y. Cho, M. Shibasaki, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1998, 9, 3751; d) G. Bringmann, A. Hamm, M. Schraut, *Org. Lett.*, 2003, 5, 2805. e) G. Bringmann, R.-M. Pfeifer, P. Schreiber, K. Hartner, M. Schraut, M. Breuning, *Tetrahedron*, 2004, 60, 4349.

¹⁵ a) K. Kamikawa, M. Uemura, *Synlett*, 2000, 938; b) S. G. Nelson, M. A. Hilfiker, *Org. Lett.*, 1999, 1, 1379; c) D. L. Boger, S. Miyazaki, S. H. Kim, J. H. Wu, O. Loiseleur, S. L. Castle, *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, 121, 3226; d) B. Breit, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1996, 35, 2835; e) B. H. Lipshutz, J. M. Keith, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1999, 38, 3530; f) O. Baudoin, A. Décor, M. Césario, F. Guéritte, *Synlett*, 2003, 2009; g) P.-E. Broutin, F. Colobert, *Org Lett.*, 2003, 5, 3281. h) P.-E. Broutin, F. Colobert, *Eur. J. Org. Chem.*, 2005, 1113.

¹⁶ a) T. Kamei, A. H. Sato, T. Iwasawa, *Tetrahedron Lett.*, 2011, 52, 2638; b) X. Urbaneja, A. Mercier, C. Besnard, E. P. Kündig, *Chem. Commun.*, 2011, 47, 3739; c) V. R. Jumde, A. Iuliano, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2011, 22, 2151; d) A. Balanta Castillo, B. F. Perandones, E. Zangrando, S. Gladiali, C. Godard, C. Claver, *J. Organomet. Chem.*, 2013, 743, 31.

¹⁷ S.-S. Zhang, Z.-Q. Wang, M.-H. Xu, G.-Q. Lin, *Org. Lett.*, 2010, 12, 5546.

¹⁸ A. Bermejo, A. Ros, R. Fernández, J. M. Lassalletta, *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, 130, 15798.

¹⁹ G. Grach, G. Pieters, A. Dinut, V. Terrasson, R. Medimagh, A. Bridoux, V. Razafimahaleo, A. Gaucher, S. Marque, J. Marrot, D. Prim, R. Gil, J. G. Planas, C. Viñas, I. Thomas, J.-P. Roblin, Y. Troin, *Organometallics*, 2011, 30, 4074.

- ²⁰ a) T. Takemoto, S. Iwasa, H. Hamada, K. Shibatomi, M. Kameyama, Y. Motoyama, H. Nishiyama, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 3397; b) B.-S. Zhang, W. Wang, D.-Dan Shao, X.-Q. Hao, J.-F Gong, M.-P. Song, *Organometallics*, **2010**, 29, 2579.
- ²¹ T. Yamamoto, Y. Akai, Y. Nagata, M. Suginome, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, 50, 8844.
- ²² Y. Uozumi, Y. Matsuura, T. Arakawa, Y. M. A. Yamada, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, 48, 2708.
- ²³ a) L. Routaboul, S. Vincendeau, J.-C. Daran, E. Manoury, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, 16, 2685; b) N. Mateus, L. Routaboul, J.-C. Daran, E. Manoury, *J. Organomet. Chem.*, **2006**, 691, 2297; c) A. Labande, J.-C. Daran, E. Manoury, R. Poli, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2007**, 9, 1205; d) R. Malacea, L. Routaboul, E. Manoury, J.-C. Daran, R. Poli, *J. Organomet. Chem.*, **2008**, 693, 1469; e) E. M. Kozinets, O. Koniev, O. A. Filippov, J.-C. Daran, R. Poli, E. S. Shubina, N. V. Belkova, E. Manoury, *Dalton Trans.*, **2012**, 41, 1189; f) M.-M. Wei, M. Garcia-Melchor, J.-C. Daran, C. Audin, A. Lledos, R. Poli, E. Deydier, E. Manoury, *Organometallics*, **2012**, 31, 6669; g) C. Audin, J.-C. Daran, E. Deydier, E. Manoury, R. Poli, *C. R. Chim.*, **2010**, 13, 890; h) L. Routaboul, S. Vincendeau, C.-O. Turrin, A.-M. Caminade, J.-P. Majoral, J.-C. Daran, E. Manoury, *J. Organomet. Chem.*, **2007**, 692, 1064; i) R. Malacea, E. Manoury, L. Routaboul, J.-C. Daran, R. Poli, J. P. Dunne, A. C. Withwood, C. Godard, S. B. Duckett, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2006**, 1803; j) S. Mourgues, D. Serra, F. Lamy, S. Vincendeau, J.-C. Daran, E. Manoury, M. Gouygou, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2003**, 2820.
- ²⁴ E. L. Eliel, S. H. Wilen, in: *Stereochemistry of organic compounds*; John Wiley and Sons: New York, **1994**, 1142.
- ²⁵ a) J. P. Wolfe, R. A. Singer, B. H. Yang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, 9550; b) J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1999**, 38, 2413.
- ²⁶ J. Yin, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 12051.
- ²⁷ a) S. L. Buchwald, D. W. Old, J. P. Wolfe, M. Palucki, K. Kamikawa, Biaryl phosphine and amine ligands for improved metal catalyzed processes. US Patent 6307087, **2001**; b) S. L. Buchwald, X. Huang, D. Zim, Preparation of phosphine ligands for metals and improved metal catalyzed processes based thereon, PCT. Int. App. 2004052939, **2004**.
- ²⁸ a) T. Ohkuma, N. Kurono, in: *Privileged chiral ligands and catalysts*, (Ed: Q.-L. Zhou), Wiley-VCH Verlag, Weinheim, Germany, **2011**, pp. 1-53; b) E. Framery, B. Andrioletti, M. Lemaire, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2010**, 21, 110; c) J. A. Raskatov, A. L. Thompson, J. M. Brown, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2010**, 21, 1737; d) R. Noyori, T. Ohkuma, C. A. Sandoval, K. Muniz, *Asymmetric Synthesis* (2nd Edition) (Ed: M. Christmann, S. Bräse), Wiley-VCH Verlag, Weinheim, Germany, **2008**, pp. 337-341; e) M. Berthod, G. Mignani, G. Woodward, M. Lemaire, *Chem. Rev.*, **2005**, 105, 1801; f) R. Noyori, *Adv. Synth. Catal.*, **2003**, 345, 15; g) H. Kumabayashi, T. Miura, N. Sayo, T. Saito, X. Zhang, *Synlett*, **2001**, 1055; h) R. Noyori, H. Takaya, *Acc. Chem. Res.*, **1990**, 23, 345.
- ²⁹ A.-S. Castanet, F. Colobert, P.-E. Broutin, M. Obringer, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2002**, 13, 659.
- ³⁰ A. Herrbach, A. Marinetti, O. Baudoin, D. Guénard, F. Guéritte, *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 4897.
- ³¹ a) K. Sawai, R. Tatumi, T. Nakahodo, H. Fujihara, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, 47, 6917; b) K. Mori, Y. Kondo, H. Yamashita, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2009**, 11, 8949.
- ³² K. Mikami, T. Miyamoto, M. Hatano, *Chem. Commun.*, **2004**, 2082.
- ³³ X. Shen, G. O. Jones, D. A. Watson, B. Bhayana, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, 132, 11278.
- ³⁴ a) T. Hayashi, Y. Uozumi, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 9887. b) Y. Uozumi, S.-Y. Lee, T. Hayashi, *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 1945.
- ³⁵ T. Hayashi, H. Iwamura, Y. Uozumi, Y. Matsumoto, F. Ozawa, *Synthesis*, **1994**, 5, 526.
- ³⁶ a) T. Hayashi, *Acc. Chem. Res.*, **2000**, 33, 354. b) C. Chen, X. Li, S.-L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 10174. c) M. Shi, L.-H. Chen, C.-Q. Li, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 3790. d) R. Shintani, M. Inoue, T. Hayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, 45, 3353. e) T. Hoshi, K. Sasaki, S. Sata, Y. Ishii, T. Suzuki, H. Hagiwara, *Org. Lett.*, **2011**, 13, 932.

- ³⁷ Y. Zhou, S. Wang, W. Wu, Q. Li, Y. He, Y. Zhuang, L. Li, J. Pang, Z. Zhou, L. Qiu, *Org. Lett.*, **2013**, 15, 5508.
- ³⁸ W. Wu, S. Wang, Y. Zhou, Y. He, Y. Zhuang, L. Li, P. Wan, L. Wang, Z. Zhou, L. Qiu, *Adv. Synth. Catal.*, **2012**, 354, 2395.
- ³⁹ Y. Zhou, X. Zhang, H. Liang, Z. Cao, X. Zhao, Y. He, S. Wang, J. Pang, Z. Zhou, Z. Ke, L. Qiu, *ACS Catal.*, **2014**, 4, 1390.
- ⁴⁰ a) W. S. Knowles, M. J. Sabacky, B. D. Vineyard, *Chem. Commun.*, **1972**, 10; b) B. D. Vineyard, W. S. Knowles, M. J. Sabacky, G. L. Bachman, O. J. Weinkauff, *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, 99, 5946; c) W. S. Knowles, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, 41, 1998.
- ⁴¹ a) T. Imamoto, J. Watanabe, Y. Wada, H. Masuda, H. Yamada, H. Tsuruta, S. Matsukawa, K. Yamaguchi, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 1635; b) Y. Yamanoi, T. Imamoto, *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 2988; c) W. Tang, X. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, 41, 1612; d) I. C. Lennon, *Chem. Today*, **2010**, 28, 46; e) D. Liu, X. Zhang, *Eur. J. Org. Chem.*, **2005**, 646; f) T. Imamoto, K. Sugita, K. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 11934; g) T. Imamoto, K. Tamura, Z. Zhang, Y. Horiuchi, M. Sugiya, K. Yoshida, A. Yanagisawa, I. D. Gridnev, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, 134, 1754.
- ⁴² A. N. Cammidge, K. V. L. Crépy, *Tetrahedron*, **2004**, 60, 4377.
- ⁴³ G. C. Fu, *Acc. Chem. Res.*, **2008**, 41, 1555.
- ⁴⁴ U. Christmann, R. Vilar, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, 44, 366.
- ⁴⁵ G. Liu, G. Xu, R. Luo, W. Tang, *Synlett*, **2013**, 24, 2465.
- ⁴⁶ Q. Zhao, C. Li, C. Senanayake, W. Tang, *Chem. Eur. J.*, **2013**, 19, 2261.
- ⁴⁷ W. Tang, N. D. Patel, G. Xu, X. Xu, J. Lavoie, S. Ma, M.-H. Hao, S. Keshipeddy, A. G. Capacci, X. Wei, Y. Zhang, J. J. Gao, W. Li, S. Rodriguez, B. Z. Lu, N. K. Yee, C. H. Senanayake, *Org. Lett.*, **2012**, 14, 2258.
- ⁴⁸ G. Xu, W. Fu, G. Liu, C. H. Senanayake, W. Tang, *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, 136, 570.
- ⁴⁹ a) Y.-X. Gao, L. Chang, H. Shi, B. Liang, K. Wongkhan, D. Chaiyaveij, A. S. Batsanov, T. B. Marder, C.-C. Li, Z. Yang, Y. Huang, *Adv. Synth. Catal.*, **2010**, 352, 1955; b) M. Ma, R. Lu, S. A. Pullarkat, W. Deng, P.-H. Leung, *Dalton Trans.*, **2010**, 39, 5453; c) C. G. Arena, G. Arico, *Curr. Org. Synth.*, **2010**, 14, 546; d) A. G. Coyne, P. J. Guiry, in: *Modern Reduction Methods*, (Ed : P. G. Andersson, I. J. Munslow), Wiley-VCH Verlag, Weinheim, Germany, **2008**, pp. 65-86; e) N. Fuchs, M. D'Augustin, M. Humam, A. Alexakis, R. Taras, S. Gladiali, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, 16, 3143; f) S. Gladiali, G. Loriga, S. Medici, R. Taras, *J. Mol. Catal. A - Chemical*, **2003**, 196, 27; g) S. Gladiali, F. Grepioni, S. Medici, A. Zucca, Z. Berente, L. Kollar, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2003**, 556; h) J. W. Faller, X. Liu, J. Parr, *Chirality*, **2000**, 12, 325.
- ⁵⁰ J. Sprinz, G. Helmchen, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 1769.
- ⁵¹ P. von Matt, A. Pfaltz, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **1993**, 32, 566.
- ⁵² G. J. Dawson, C. G. Frost, J. M. J. Williams, S. J. Coote, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 3149.
- ⁵³ a) G. Helmchen, A. Pfaltz, *Acc. Chem. Res.*, **2000**, 33, 336; b) D. R. Hou, J. H. Reibenspies, K. J. Burgess, *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 206.
- ⁵⁴ T. P. Yoon, E. N. Jacobsen, *Science*, **2003**, 299, 1691.
- ⁵⁵ a) R. Pretot, A. Pfaltz, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **1998**, 37, 323; b) R. Hilgraf, A. Pfaltz, *Synlett*, **1999**, 1814; c) P. G. Cozzi, N. Zimmermann, R. Hilgraf, S. Schaffner, A. Pfaltz, *Adv. Synth. Catal.*, **2001**, 343, 450; d) J. Blankenstein, A. Pfaltz, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2001**, 40, 4445; e) F. Menges, A. Pfaltz, *Adv. Synth. Catal.*, **2002**, 344, 4044; f) A. Pfaltz, J. Blankenstein, R. Hilgraf, E. Hormann, S. McIntyre, F. Menges, M. Schonleber, S. P. Smidt, B. Wustenberg, N. Zimmermann, *Adv. Synth. Catal.*, **2003**, 345, 33; g) K. Yonehara, T. Hashizume, K. Mori, K. Ohe, S. Uemura, *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 9374; h) K. Yonehara, T. Hashizume, K. Mori, K. Ohe, S. Uemura, *Chem. Commun.*, **1999**, 415; i) G. Jones, C. J. Richards, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 5553; j) D. K. Heldmann, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta*, **1999**, 82, 1096; k) Y. Mata, M. Dieguez, O. Pamies, C. Claver, *Adv. Synth. Catal.*, **2005**, 347, 1943.
- ⁵⁶ R. P. J. Bronger, P. J. Guiry, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2007**, 18, 1094.
- ⁵⁷ A. Ros, B. Estepa, A. Bermejo, E. Alvarez, R. Fernández, J. M. Lassaletta, *J. Org. Chem.*, **2012**, 77, 4740.

- ⁵⁸ T. J. Donohoe, C. R. Jones, A. F. Kornahrens, L. C. A. Barbosa, L. J. Walport, M. R. Tatton, M. O'Hagan, A. H. Rathi, D. B. Baker, *J. Org. Chem.*, **2013**, 78, 12338.
- ⁵⁹ T. Hayashi, K. Yamamoto, M. Kumada, *Tetrahedron lett.*, **1974**, 15, 4405.
- ⁶⁰ A. Togni, C. Breutel, A. Schnyder, F. Spindler, H. Landert, A. Tijani, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 4062.
- ⁶¹ a) H.-U. Blaser, W. Brieden, B. Pugin, F. Spindler, M. Studer, A. Togni, *Top. Catal.*, **2002**, 19, 3; b) H.-U. Blaser, H. P. Buser, K. Coers, R. Hanreich, H. P. Jalett, E. Jelsch, B. Pugin, H. D. Schneider, F. Spindler, A. Wegmann, *Chimia*, **1999**, 53, 275; c) L.-X. Dai, X.-L. Hou in : Chiral ferrocenes in asymmetric catalysis. (Ed : L.-X. Dai, X.-L. Hou) Wiley-VCH, **2010**, p 10.
- ⁶² T. Hayashi, T. Mise, M. Fukushima, M. Kagotani, N. Nagashima, Y. Hamada, A. Matsumoto, S. Kawakami, M. Konishi, K. Yamamoto, M. Kumada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1980**, 53, 1138.
- ⁶³ T. Hayashi, K. Hayashizaki, T. Kiyoi, Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 8153.
- ⁶⁴ A. N. Cammidge, K. V. L. Crépy, *Chem. Commun.*, **2000**, 1723.
- ⁶⁵ a) K. Ding, X. Li, B. Ji, H. Guo, M. Kitamura, *Curr. Org. Synth.*, **2005**, 2, 499; b) S. G. Telfer, R. Kuroda, *Coord. Chem. Rev.*, **2003**, 242, 33.
- ⁶⁶ M. Genov, A. Almorín, P. Espinet, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2007**, 18, 625.
- ⁶⁷ M. Genov, A. Almorín, P. Espinet, *Chem. Eur. J.*, **2006**, 12, 9346.
- ⁶⁸ J. F. Jensen, M. Johannsen, *Org. Lett.*, **2003**, 5, 3025.
- ⁶⁹ A. J. Arduengo, R. L. Harlow, M. Kline, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 361.
- ⁷⁰ a) W. A. Herrmann, M. Elison, J. Fischer, C. Köcher, G. R. J. Artus, *Angew. Chem.*, **1995**, 107, 2602; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1995**, 34, 2371; b) W. A. Herrmann, L. J. Gooßen, C. Köcher, G. R. J. Artus, *Angew. Chem.*, **1996**, 108, 2980 c) W. A. Herrmann, C.-P. Reisinger, M. Spiegler, *J. Organomet. Chem.*, **1998**, 557, 93.
- ⁷¹ F. Glorius, *N-Heterocyclic Carbenes in Transition Metal Catalysis*; Springer-Verlag: Heidelberg, Germany, **2007**.
- ⁷² R. H. Crabtree, *J. Organomet. Chem.*, **2005**, 690, 5451.
- ⁷³ F. Wang, L.-J. Liu, W. Wang, S. Li, M. Shi, *Coord. Chem. Rev.*, **2012**, 256, 804.
- ⁷⁴ a) V. César, S. Bellemin-Laponnaz, L. H. Gade, *Chem. Soc. Rev.*, **2004**, 33, 619; b) L. H. Gade, S. Bellemin-Laponnaz, *Coord. Chem. Rev.*, **2007**, 251, 718.
- ⁷⁵ D. Enders, K. Beuer, J. Runsink, J. H. Teles, *Helv. Chim. Acta.*, **1996**, 79, 1899.
- ⁷⁶ W. A. Herrmann, L. J. Goossen, C. Kocher, G. R. J. Artus, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1996**, 35, 2805.
- ⁷⁷ M. T. Powell, D.-R. Hou, M. C. Perry, X. Cui, K. Burgess, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 8878.
- ⁷⁸ E. A. B. Kantchev, C. J. O. Brien, M. J. Organ, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46, 2768.
- ⁷⁹ C. W. K. Gstöttmayr, V. P. W. Böhm, E. Herdtweck, M. Grosche, W. A. Herrmann, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, 41, 1363.
- ⁸⁰ G. C. Fortman, S. P. Nolan, *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, 40, 5151.
- ⁸¹ G. Altenhoff, R. Goddard, C. W. Lehmann, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, 42, 3690.
- ⁸² N. Debono, A. Labande, E. Manoury, J.-C. Daran, R. Poli, *Organometallics*, **2010**, 29, 1879.
- ⁸³ G. Shigeng, J. Tang, D. Zhang, Q. Wang, Z. Chen, L. Weng, *J. Organomet. Chem.*, **2012**, 700, 223.
- ⁸⁴ Y. Li, J. Tang, J. Gu, Q. Wang, P. Sun, D. Zhang, *Organometallics*, **2014**, 33, 876.
- ⁸⁵ L. Wu, A. Salvador, A. Ou, M. W. Shi, B. W. Skelton, R. Dorta, *Synlett*, **2013**, 24, 1215.
- ⁸⁶ C. J. O'Brien, E. A. B. Kantchev, C. Valente, N. Hadei, G. A. Chass, A. Lough, A. C. Hopkinson, M. G. Organ, *Chem. Eur. J.*, **2006**, 12, 4743.
- ⁸⁷ D. Canseco-Gonzalez, A. Gniewek, M. Szulmanowicz, H. Muller-Bunz, A. M. Trzeciak, M. Albrecht, *Chem. Eur. J.*, **2012**, 18, 6055.
- ⁸⁸ L. Benhamou, C. Besnard, E. P. Kündig, *Organometallics*, **2014**, 33, 260.
- ⁸⁹ K. Yamaguchi, J. Yamaguchi, A. Studer, K. Itami, *Chem. Sci.*, **2012**, 3, 2165.

Chapitre II :

Complexes de palladium à
ligands NHC/phosphine

Comme nous l'avons décrit dans le chapitre I, il a été montré que des ligands fortement électro-donneurs et encombrés favorisaient l'étape d'addition oxydante de substrats halogénés sur le palladium et aidaient à stabiliser les espèces intermédiaires dans les réactions de couplage carbone-carbone, comme la réaction de Suzuki-Miyaura à laquelle nous nous intéressons ici.¹

Les carbènes N-hétérocycliques (NHC) nous ont paru être des cibles de choix pour obtenir de tels catalyseurs. En effet, les NHC sont des ligands fortement σ -donneurs qui ont fait leurs preuves en catalyse, notamment pour la réaction de Suzuki-Miyaura.^{2,1e} Ils présentent plusieurs avantages comme le peu de décoordination du ligand NHC du catalyseur, ainsi que la non nécessité d'utiliser un excès de ligand.^{2,3}

II.1- Introduction et objectifs :

II.1.1- Complexes de palladium à ligands imidazol-2-ylidène/phosphine ferrocéniques pour la réaction de Suzuki-Miyaura asymétrique :

Comme il a été dit dans le chapitre précédent, des résultats intéressants et encourageants ont été obtenus en utilisant des complexes de palladium portant des ligands imidazol-2-ylidène/phosphine ferrocéniques en version énantiomériquement pure **II-1(R)**, **II-2(S)** et **II-3(S)** (figure II-1). Ce travail a été réalisé par le Dr Nathalie Debono lors d'un stage post-doctoral.⁴

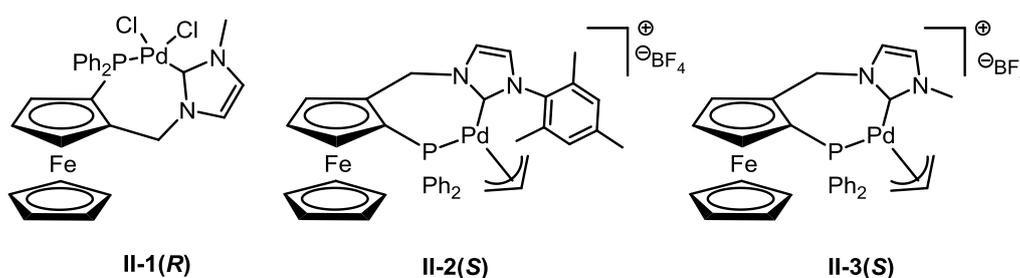


Figure II-1 : Complexes de palladium(II) à ligands imidazol-2-ylidène/phosphine ferrocéniques **II-1(R)**, **II-2(S)** et **II-3(S)**

Les complexes de palladium **II-1(R)** et **II-2(S)** présentent une bonne activité catalytique (rendements supérieurs à 80%), des énantiosélectivités prometteuses pour le complexe **II-1(R)** (42%) avec de faibles charges catalytiques et une température de réaction douce (tableau II-1 et schéma II-1). Les complexes décrits dans cette étude constituent le premier exemple de catalyseur pour la réaction de Suzuki-Miyaura asymétrique comportant un ligand NHC chiral.

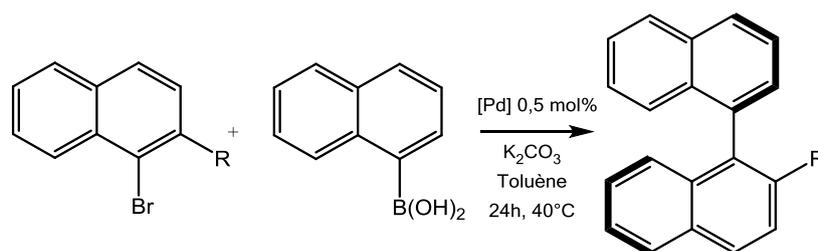


Schéma II-1 : Réaction de Suzuki-Miyaura asymétrique

Table II-1 : Etude catalytique pour la réaction de Suzuki-Miyaura asymétrique par les complexes **II-1(R)**, **II-2(S)** et **II-3(S)**

Catalyseur	R	Rendement ^a (%)	ee ^b (%)
II-1(R)	Me	88	42
II-1(R)	OMe	93	33
II-1(R)	OEt	92	24
II-2(S)	Me	86	19
II-2(S)	OMe	82	≤ 2
II-2(S)	OEt	0	0
II-3(S)	Me	0	0
II-3(S)	OMe	30	28
II-3(S)	OEt	14	10

^a Rendements isolés

^b Déterminés par chromatographie liquide haute performance (HPLC) sur colonne chirale (OJ)

II.1.2- Complexes de rhodium à ligands benzimidazol-2-ylidène pour la réaction d'hydrosilylation de groupements carbonyles :

Quelque temps auparavant, dans le cadre d'une collaboration avec l'équipe du professeur Bekir Çetinkaya de l'université d'Izmir (Turquie), le Dr Süleyman Gülcemal a développé des ligands ferrocéniques disubstitués en position 1,1' de type benzimidazol-2-ylidène/phosphine. Ceux-ci ont été utilisés en catalyse pour la réaction d'hydrosilylation de groupements carbonyles par des complexes de rhodium(I) (figure II-2 et schéma II-2).⁵

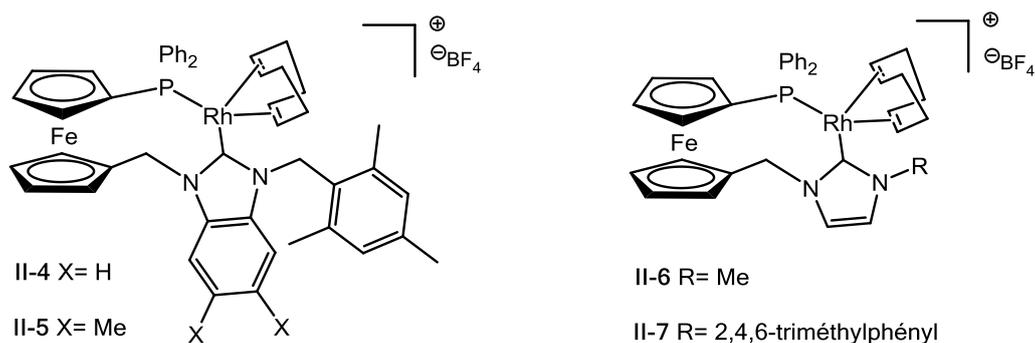


Figure II-2 : Complexes de rhodium II-4, II-5, II-6 et II-7

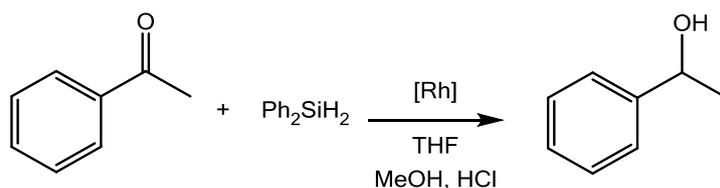


Schéma II-2 : Réaction d'hydrosilylation de groupements carbonyles

Table II-2 : Etude catalytique pour la réaction d'hydrosilylation de groupement carbonyles par les complexes II-4, II-5, II-6 et II-7

Catalyseur	t	Conversion ^a (%)	Rendement ^b (%)
II-4	20h	80	78
II-5	2h	100	98
II-6	5j	63	63
II-7	5j	90	87

^a Déterminées par intégration des protons caractéristiques en RMN ¹H avant hydrolyse.

^b Déterminés par intégration des protons caractéristiques en RMN ¹H après hydrolyse.

Le remplacement de l'entité imidazol-2-ylidène par une entité benzimidazol-2-ylidène plus encombrée et plus riche en électrons (2 groupements méthyles sur le cycle aromatique) a permis d'augmenter l'activité catalytique de manière significative (table II-2). En effet, alors qu'une conversion totale a été obtenue pour le complexe **II-5** en seulement 2h, le complexe **II-4**, comportant un ligand NHC moins donneur (squelette benzimidazol-2-ylidène) que **II-5** a permis d'atteindre une conversion de 80% en 20h, et 5 jours de réaction ont été nécessaires avec les complexes à ligand imidazol-2-ylidène **II-6** et **II-7** pour convertir 63% et 90% du substrat, respectivement.

Ces résultats montrent l'impact de petites variations structurales du ligand sur la réaction d'hydrosilylation des carbonyles. Les ligands benzimidazol-2-ylidène se révèlent être des ligands de choix pour cette réaction de par leurs propriétés stéréoélectroniques, en effet leurs

propriétés σ -donneuses se retrouvent entre celles des imidazol-2-ylidènes (insaturés) et celles des imidazolin-2-ylidènes (saturés).^{2b,3a}

II.1.3- Conception de nouveaux complexes de palladium à ligands (benz)imidazol-2-ylidène/phosphine ferrocéniques pour la réaction de Suzuki-Miyaura asymétrique :

Forts des résultats obtenus pour les catalyseurs au palladium à ligands imidazol-2-ylidène/phosphine ferrocéniques et en considérant l'augmentation de l'activité catalytique apportée par la modification du squelette carbénique des ligands (imidazol-2-ylidène à benzimidazol-2-ylidène) portés par le rhodium, nous nous sommes donc tournés naturellement vers la synthèse de complexes de palladium comprenant de nouveaux ligands chiraux ferrocéniques disubstitués en position 1,2 par un groupement phosphine et par un bras benzimidazol-2-ylidène en version énantiomériquement pure.

Notre but est ici de faire varier les propriétés stéréoélectroniques des ligands phosphine/NHC ferrocéniques et nous nous sommes appliqués à changer le motif NHC sans modifier le groupement diphénylphosphino.⁶

En plus de leurs propriétés électroniques différentes, les benzimidazol-2-ylidènes présentent un encombrement stérique certain, apporté par le cycle aromatique du benzimidazol-2-ylidène. L'environnement à proximité du centre métallique sera modulé en faisant varier les substituants portés par l'atome d'azote du NHC (figure II-3).

Finalement, un autre complexe de palladium-(imidazol-2-ylidène) (figure II-4) comportant un groupement permettant la modulation de l'encombrement stérique à proximité du centre métallique sera synthétisé. Tous ces nouveaux complexes de palladium seront utilisés comme catalyseurs de la réaction de Suzuki-Miyaura asymétrique^{7,8,1i} dans le but d'étudier l'impact des modifications structurales du ligand (propriétés électroniques et stériques) sur l'activité et l'énantiosélectivité de la catalyse.

Pour cette étude nous allons nous intéresser exclusivement à la synthèse de complexes de palladium neutres⁴ puisque dans l'étude précédente⁴, le complexe de palladium neutre présentait la meilleure efficacité catalytique.

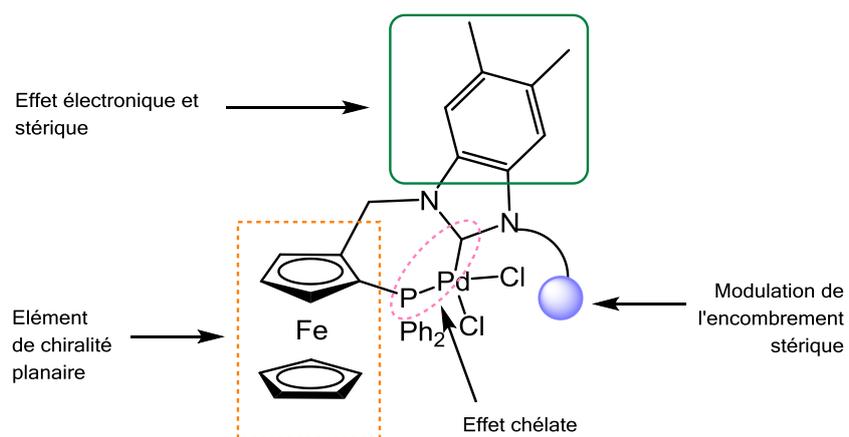


Figure II-3 : Structure des complexes de palladium à ligands benzimidazol-2-ylidène/phosphine ferrocéniques

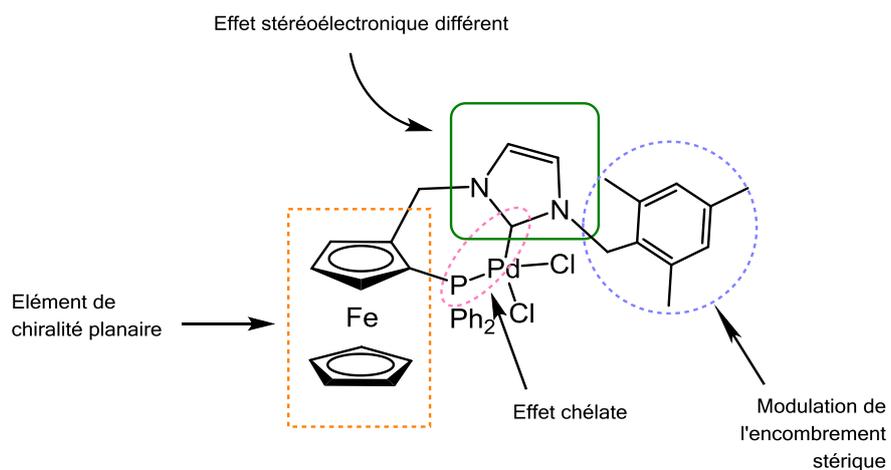


Figure II-4 : Structure du complexe de palladium à ligand imidazol-2-ylidène/phosphine ferrocénique

II.2- Synthèse de sels de (benz)imidazolium/phosphine ferrocéniques II-8, II-9 et II-10 :

La synthèse des sels de (benz)imidazolium/phosphine ferrocéniques **II-8**, **II-9** et **II-10**, précurseurs de NHC, a d'abord été optimisée sur le mélange racémique, puis ils ont été synthétisés en version énantiomériquement pure.

II.2.1- Synthèse du précurseur **II-14** en version racémique :

En suivant un protocole de synthèse bien établi et développé dans notre équipe par les docteurs Lucie Routaboul et Eric Manoury⁹, l'alcool **II-14** en version racémique a été obtenu avec un rendement global de synthèse de 81% (schéma II-3).

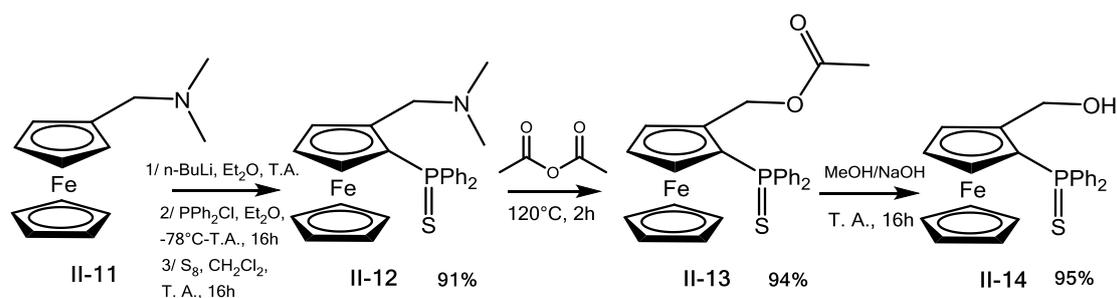


Schéma II-3 : Voie de synthèse de l'alcool **II-14** en version racémique

II.2.2- Synthèse du précurseur **II-14** en version énantiomériquement pure :

Quant à la synthèse de l'alcool ferrocénique **II-14** en version énantiomériquement pure, il a été obtenu selon une voie de synthèse en 5 étapes avec un rendement global de synthèse de 76% (schéma II-4).

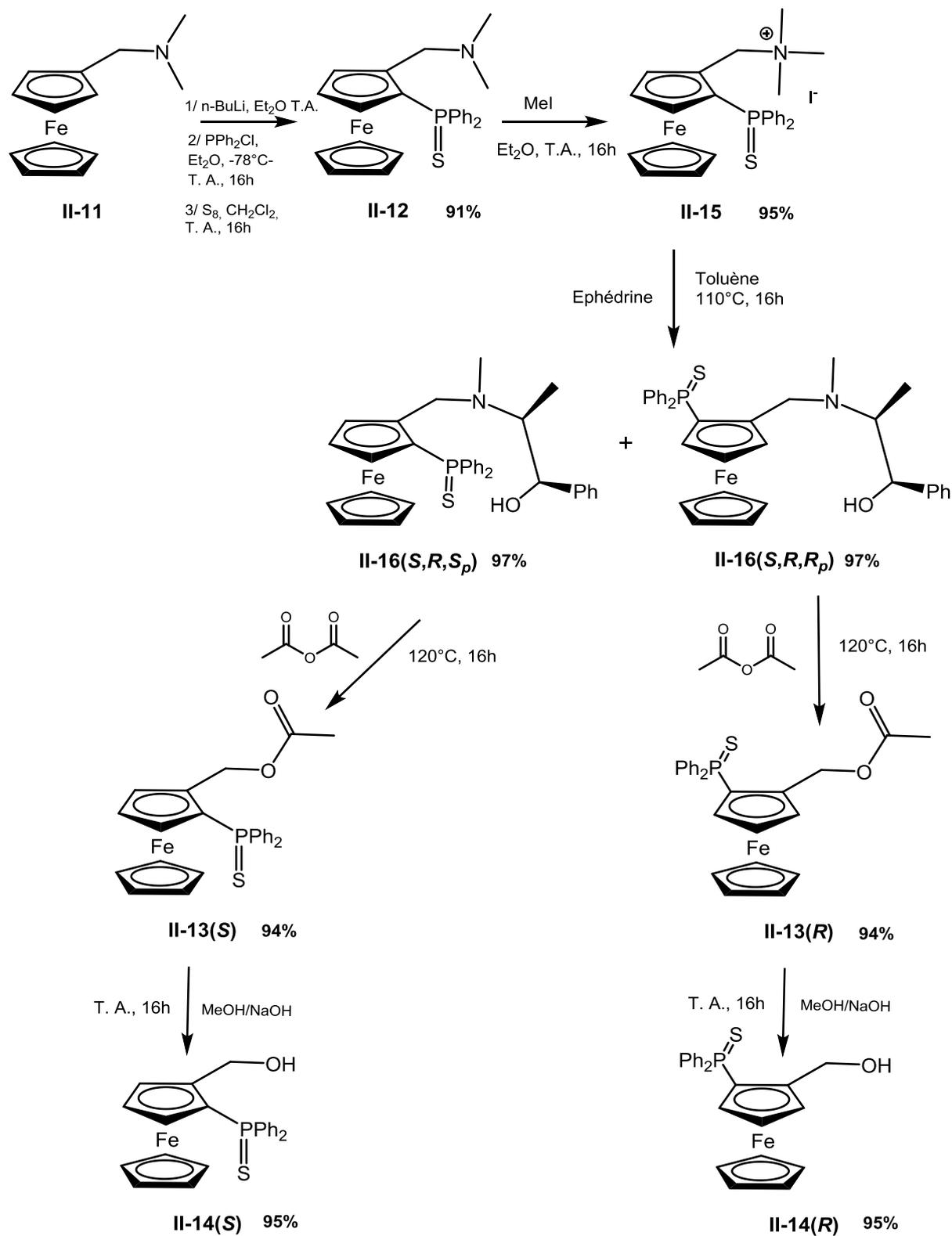


Schéma II-4 : Voie de synthèse de l'alcool en version énantiomériquement pure II-14(S) et II-14(R)

Il s'agit d'une voie de synthèse énantiosélective par dédoublement de diastéréoisomères. En effet, par introduction de l'éphédrine, un mélange de diastéréoisomères II-16(S,R,S_p) et II-

16(S,R,R_p) est formé. Ces deux diastéréoisomères peuvent être séparés par colonne de chromatographie sur gel de silice en utilisant un mélange éluant pentane/éther diéthylique (1/1). La pureté diastéréoisomérique est contrôlée par RMN ¹H ; afin d'obtenir chacun des deux diastéréoisomères purs, la séparation doit être effectuée plusieurs fois, ce qui nécessite de grandes quantités de solvants et de silice, et génère beaucoup de déchets.

II.2.3- Séparation des énantiomères du mélange racémique de **II-14** par chromatographie chirale :

La séparation d'énantiomères d'un mélange racémique par des techniques de chromatographie chirale constitue une méthode de choix s'inscrivant dans une démarche de chimie verte.¹⁰ Elle présente une bonne alternative aux voies de synthèse comportant des étapes supplémentaires de fonctionnalisation et qui produisent de grandes quantités de déchets.

L'institut de Chimie de Toulouse (ICT) comporte un service HPLC équipé de moyens très performants, notamment des chaînes HPLC utilisant le CO₂ à l'état supercritique (s_cCO₂) comme phase mobile.

Dans l'objectif de développer une méthode de séparation des énantiomères d'un mélange d'un de nos intermédiaires, nous avons fait appel à l'expertise de Chantal Zedde et Isabelle Fabing. Nous leur avons donc fourni des échantillons de **II-12**, **II-13**, **II-14**, **II-15** pour tenter de séparer les énantiomères du mélange racémique de ces produits en HPLC avec le s_cCO₂ sur des colonnes analytiques (taille : 4,6 X 250 mm). Après cette étude, il s'est avéré que la séparation du mélange racémique de **II-14** était la plus efficace dans les conditions suivantes : colonne IC-H (4,6 X 250) mm, débit 4mL/min, éluant : s_cCO₂ + 25% co-solvant (mélange 80% MeOH, 20% CH₂Cl₂).

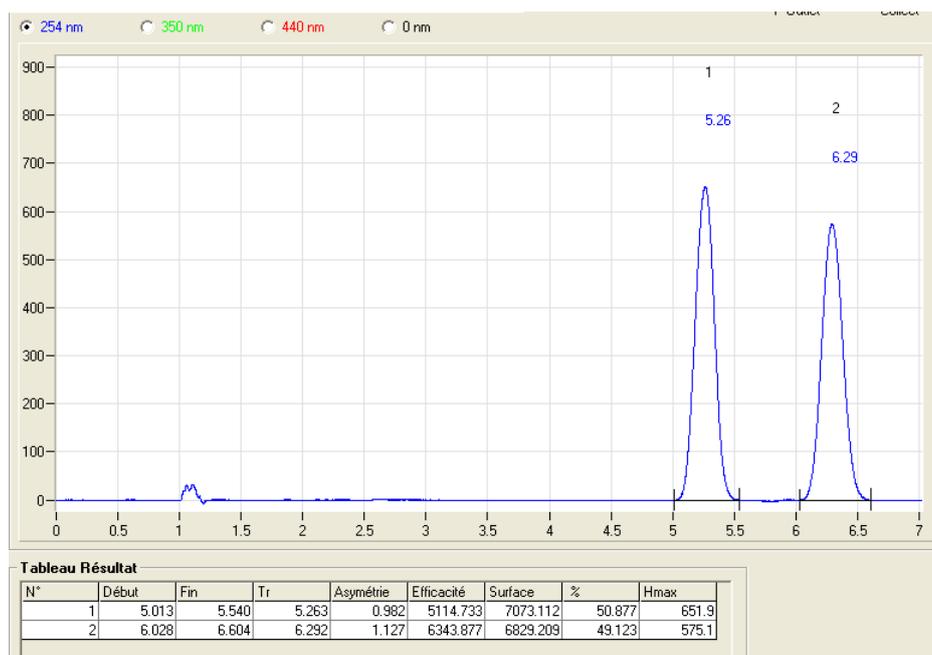


Figure II-5 : Chromatogramme de la séparation des énantiomères du mélange racémique de **II-14**

Pour une durée d'analyse de 7 min, dans les conditions précisées ci-dessus (figure II-5), l'énantiomère 1 de **II-14** (**II-14(E₁)**) a un temps de rétention de 5,26 min, celui de l'énantiomère 2 **II-14(E₂)** étant de 6,29 min. Cette séparation semble être optimale pour être poursuivie dans des conditions semi-préparatives, c'est-à-dire sur plusieurs dizaines de milligrammes de produit à séparer.

La séparation des énantiomères du mélange racémique de **II-14** par HPLC chirale en conditions semi-préparatives permettrait la réduction du nombre d'étapes de synthèse. En effet, l'alcool ferrocénique **II-14** en version racémique peut être obtenu en seulement trois étapes de synthèse, alors qu'il faut en compter cinq et une méthode de purification fastidieuse, pour l'obtenir en version énantiomériquement pure. L'optimisation de la séparation des énantiomères du mélange racémique de **II-14** en conditions semi-préparatives est actuellement en cours d'étude.

II.2.4- Synthèse des sels de (benz)imidazolium **II-15(S)**, **II-16(S)** et **II-17(S)** :

L'alcool ferrocénique **II-14** est le précurseur des sels de (benz)imidazolium synthétisés et décrits dans ce chapitre. Les rendements de synthèse en version racémique et énantiomériquement pure étant les mêmes, nous allons décrire la synthèse des sels de (benz)imidazolium **II-8(S)**, **II-9(S)** et **II-10(S)** en version énantiomériquement pure.

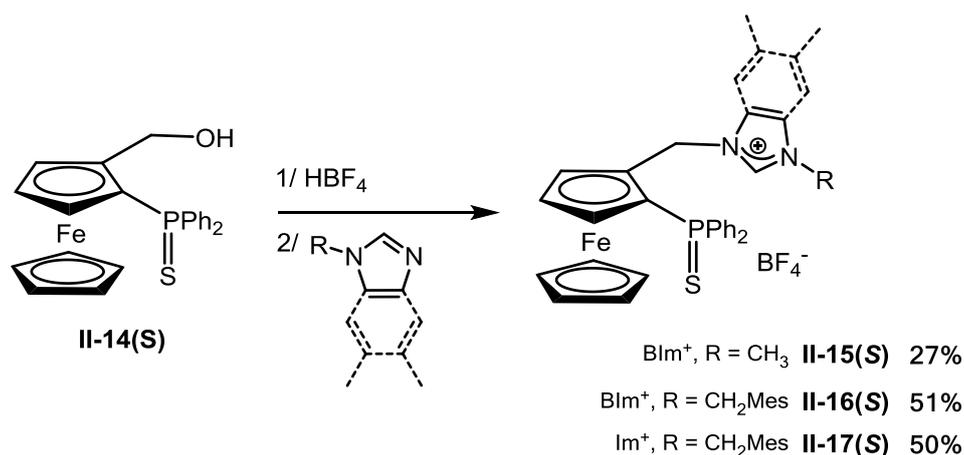


Schéma II-5 : Synthèse des sels de (benz)imidazolium **II-15(S)**, **II-16(S)** et **II-17(S)**

D'après un protocole de synthèse établi par le docteur Agnès Labande^{5a} dans le cas de sels d'imidazolium/phosphine ferrocéniques, l'alcool ferrocénique **II-14(S)** en solution dans le dichlorométhane est mis en présence du complexe HBF₄.Et₂O à 54%. La solution initialement orange devient rouge suite à la formation d'un carbocation résultant du départ d'une molécule d'eau (schéma II-6).

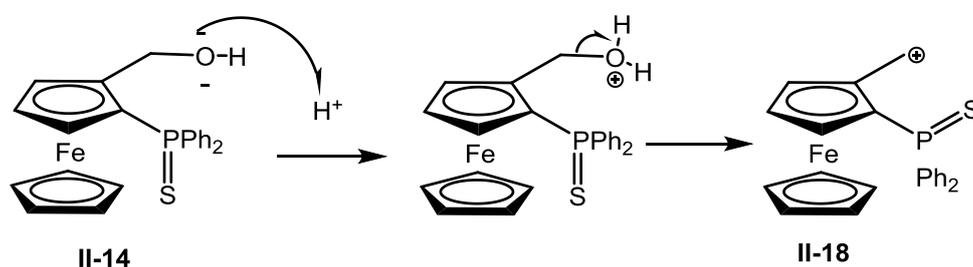
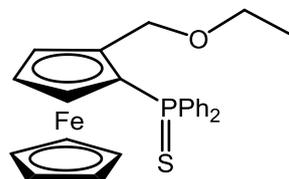


Schéma II-6 : Génération du carbocation **II-18**

Ce carbocation est un carbocation primaire stabilisé par les doublets non-liants du fer¹¹ et possiblement par la présence du soufre porté par l'atome de phosphore à proximité. Après l'addition de HBF₄.Et₂O est immédiatement ajouté le (benz)imidazole substitué¹² en solution concentrée dans le dichlorométhane, la solution reprend ainsi une couleur orangée (schéma II-5). Le mélange est laissé sous agitation à température ambiante pendant 5 minutes puis la solution est lavée avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 2 mol.L⁻¹ pour protoner le (benz)imidazole substitué en excès et favoriser ainsi sa solubilisation dans la phase aqueuse. Après différents traitements, l'ajout d'un mélange éther de pétrole/ méthyl *tert*-butyl éther (80/20) à une solution concentrée du produit dans le dichlorométhane laisse apparaître un précipité jaune-orangé. Cette purification par précipitation permet d'éliminer l'alcool

ferrocénique **II-14(S)** qui n'a pas réagi ou qui s'est reformé au cours de la réaction, ainsi que l'éther ferrocénique **II-19(S)** (figure II-6) qui résulte de l'attaque du diéthyléther sur le carbocation ferrocénique, car ceux-ci sont solubles dans le filtrat.



II-19(S)

Figure II-6 : Ether ferrocénique **II-19(S)**

Dans le cas du sel de benzimidazolium **II-16(S)**, le lavage avec la solution aqueuse de HCl à 2 mol.L^{-1} n'est pas suffisant pour retirer l'excès de benzimidazole substitué par protonation, ceci à cause de la trop grande hydrophobie du composé même sous une forme protonée. Ainsi pour retirer cet excès de benzimidazole, le sel de benzimidazolium **II-16(S)** doit être purifié par colonne de chromatographie sur gel de silice en utilisant dans un premier temps l'éther diéthylique comme éluant. On obtient ainsi en première fraction le benzimidazole substitué. Puis, en augmentant la polarité de l'éluant avec du dichlorométhane puis avec un mélange dichlorométhane/acétone (90/10), le sel de benzimidazolium **II-16(S)** est obtenu dans la deuxième fraction sous la forme d'un solide orange.

Les sels de (benz)imidazolium **II-15(S)**, **II-16(S)** et **II-17(S)** ont ainsi été obtenus avec des rendements modestes, respectivement 27%, 57% et 50%. Ces faibles rendements peuvent être expliqués par le caractère faiblement nucléophile des (benz)imidazoles substitués, rendant leur addition sur le carbocation peu favorisée et expliquant ainsi la formation de l'éther ferrocénique comme produit secondaire de la synthèse.

Les sels de (benz)imidazolium ont été caractérisés par RMN ^1H , ^{13}C et ^{31}P . Le signal du proton acide porté par le carbone en position 2 sur le fragment (benz)imidazolium est caractéristique de ce genre de composés : dans le cas du sel **II-15(S)**, il sort sous la forme d'un singulet intégrant pour un proton à 8,79 ppm ; dans le cas du sel **II-16(S)**, le signal est également un singulet correspondant à un proton à 8,68 ppm ; enfin dans le cas du sel **II-17(S)** un singulet à 8,61 ppm est observé. Ces déplacements chimiques sont en accord avec les résultats rapportés dans la bibliographie pour des composés similaires.^{4,5}

On note également la présence d'un système AB présentant une constante de couplage $^2J_{\text{HH}} = 13 \text{ Hz}$ pour le pont méthylène portant le (benz)imidazolium : la diastéréotopie des protons

vient du fait que la molécule est chirale. Dans le cas du sel de benzimidazolium **II-16(S)** et du sel d'imidazolium **II-17(S)**, on remarque la présence d'un deuxième système AB pour le méthylène portant le groupement mésityle ($^2J_{\text{HH}} = 14 \text{ Hz}$) du fait de l'introduction d'un substituant encombré stériquement.

Les sels de benzimidazolium **II-15** et **II-16** en version racémique ont également été caractérisés par diffraction des rayons X sur monocristaux, obtenus pour les deux sels par la diffusion d'éther diéthylique dans une solution concentrée de dichlorométhane. Les structures obtenues sont représentées ci-dessous.

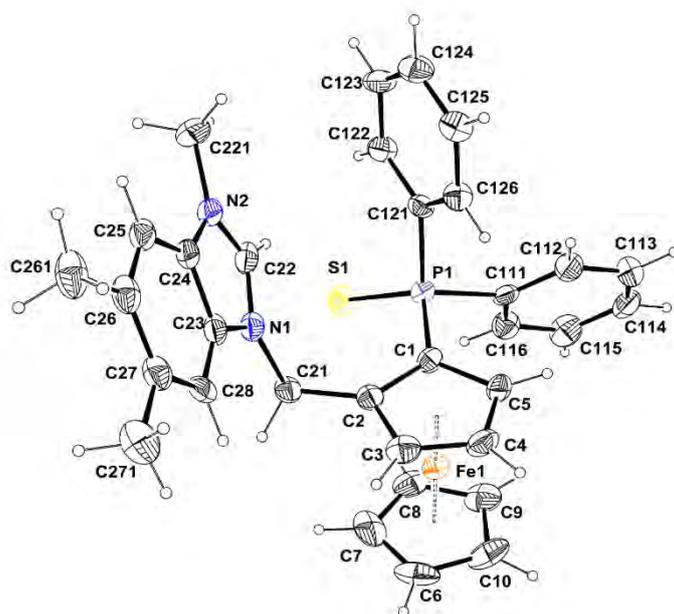


Figure II-7 : Représentation ORTEP du sel de benzimidazolium **II-15**, les ellipsoïdes sont représentés à 50% de probabilité.

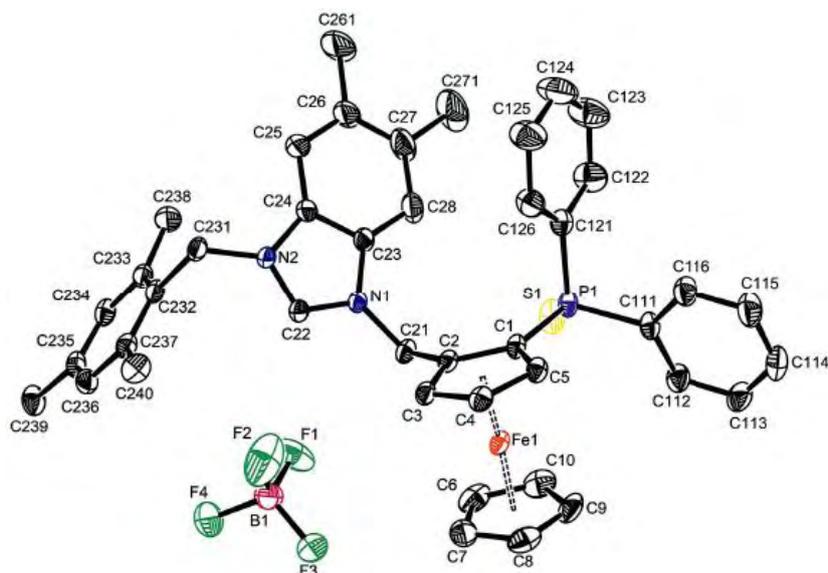


Figure II-8 : Représentation ORTEP du sel de benzimidazolium **II-16**, les ellipsoïdes sont représentés à 50% de probabilité, les atomes d'hydrogène ont été omis pour plus de clarté.

Les structures des deux sels de benzimidazolium **II-15** (figure II-7) et **II-16** (figure II-8) sont très proches, mais également de celle du sel d'imidazolium **ImCH₃(=S)** (figure II-9) décrite dans des travaux précédents du groupe.⁴ La seule différence notable entre les trois sels réside dans la longueur de la liaison C=C dans le motif imidazolium, qui est significativement plus courte pour le sel d'imidazolium (C(7)-C(8) = 1,344(4) Å) que pour les sels de benzimidazolium (**II-15** C(23)-C(24) = 1,388(8) Å, **II-16** C(23)-C(24) = 1,390(3) Å). Ceci a déjà été observé pour des structures similaires, indiquant une délocalisation des électrons π de la liaison C=C dans le cycle benzénique annelé des entités benzimidazoliums.^{5b}

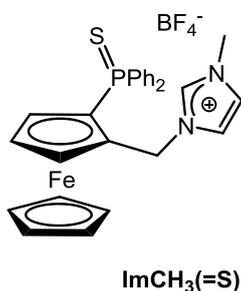


Figure II-9 : Sel d'imidazolium **ImCH₃(=S)** précédemment décrit dans le groupe.⁴

II.2.5- Désulfuration des sels de (benz)imidazolium **II-15(S)**, **II-16(S)** et **II-17(S)** :

Avant de procéder à la coordination, le groupement thiophosphine doit être désouffré. Nous avons utilisé la même méthode de désulfuration que celle décrite pour des sels d'imidazolium/phosphine développés dans notre groupe, c'est-à-dire la désulfuration au nickel de Raney® dans l'acétonitrile.^{5a}

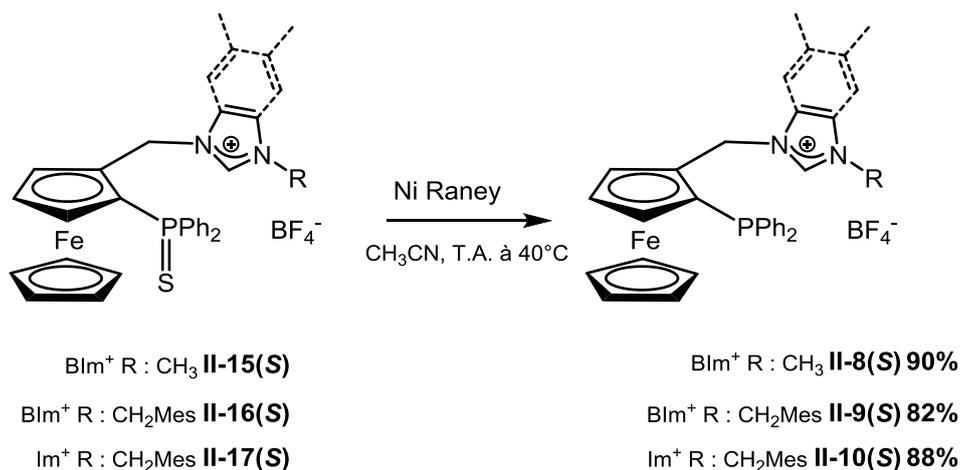


Schéma II-7 : Synthèse des sels de (benz)imidazolium **II-8(S)**, **II-9(S)** et **II-10(S)**.

Dans le cas de la désulfuration des sels de benzimidazolium **II-15(S)** et **II-16(S)** il a été nécessaire de chauffer à 40°C pendant 16h pour terminer la réaction (suivi de l'avancement par RMN ³¹P : figure II-10), alors que la désulfuration du sel d'imidazolium **II-17(S)** a lieu à température ambiante (schéma II-7).

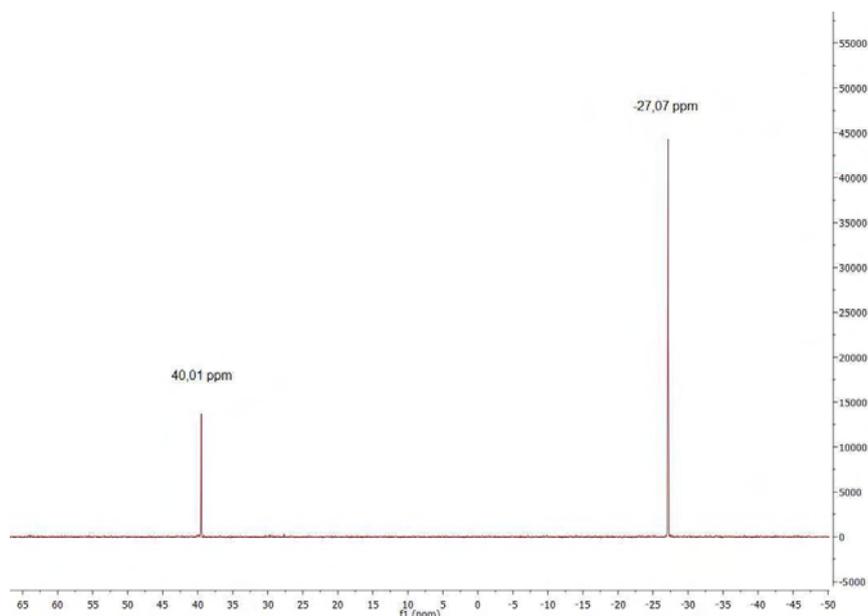


Figure II-10 : Spectre RMN ^{31}P du suivi de la réaction de désulfuration du sel de benzimidazolium **II-16(S)**

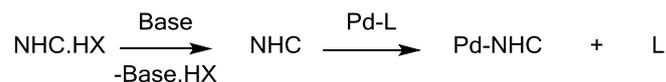
La désulfuration au nickel de Raney® est un processus hétérogène qui a lieu à la surface du réactif. La différence de réactivité (nécessité de chauffer dans le cas de la désulfuration des sels de benzimidazolium **II-15(S)** et **II-16(S)**) peut être expliquée par l'encombrement stérique plus important des sels de benzimidazolium **II-15(S)** et **II-16(S)** par rapport au sel d'imidazolium **II-17(S)** rendant ainsi le soufre moins accessible. Le chauffage permet une plus grande mobilité du bras portant le benzimidazolium, rendant ainsi le soufre plus disponible pour la réaction avec le nickel de Raney®.

Les sels de (benz)imidazolium **II-8(S)**, **II-9(S)** et **II-10(S)** désoufrés ont été obtenus avec de bons rendements, respectivement 90%, 82% et 88%, et ont été caractérisés par RMN ^1H , ^{13}C et ^{31}P . La différence notable entre les sels soufrés **II-15(S)**, **II-16(S)** et **II-17(S)** et désoufrés **II-8(S)**, **II-9(S)** et **II-10(S)** est le déplacement chimique du phosphore en RMN ^{31}P : en effet pour les sels soufrés **II-15(S)**, **II-16(S)** et **II-17(S)**, les déplacements chimiques sont de l'ordre de 40 ppm alors que pour les sels désoufrés **II-8(S)**, **II-9(S)** et **II-10(S)**, le déplacement du phosphore se trouve vers les hauts champs avec environ -27 ppm.

II.3- Synthèse des complexes de palladium à ligands (benz)imidazol-2-ylidène/phosphine ferrocéniques II-20(S), II-21(S) et II-22(S) :

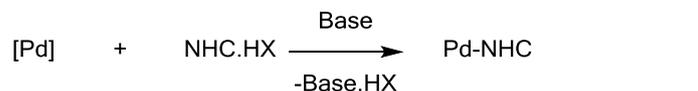
Dans la chimie des NHC, il existe différentes procédures pour complexer un NHC sur un métal en général, et sur le palladium en particulier, à partir d'un sel d'azolium (NHC.HX). Voici les exemples les plus courants (figure II-11).^{1e}

Substitution d'un ligand L après génération du carbène libre



L= COD, dba, PR₃ par exemple

Génération *in situ* du carbène libre



R= groupement basique comme OAc

Transmétallation à partir d'un complexe d'argent

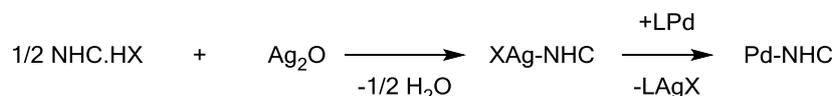


Figure II-11 : Exemples de synthèses de complexes de palladium à ligand NHC

II.3.1- Tentative de synthèse de complexe de palladium par transmétallation à partir d'un complexe d'argent :

Nous avons essayé, dans un premier temps, la transmétallation à partir d'un complexe d'argent, mais cette méthode n'a pas été adaptée à nos ligands. En effet le complexe de palladium attendu n'a pas été observé, et il semblerait que l'oxyde d'argent ait oxydé la phosphine (présence d'un seul signal à 30 ppm en RMN ³¹P).

II.3.2- Synthèse des complexes de palladium par substitution d'un ligand L après génération du carbène libre :

Nous avons également testé la substitution d'un ligand L après la génération du carbène libre en utilisant le bis(triméthylsilyl)amidure de potassium (KHMDs) en solution dans le toluène.

palladium(II) bis(benzonitrile) $[\text{Pd}(\text{C}_6\text{H}_5\text{CN})_2\text{Cl}_2]$ (schéma II-9). Les deux solutions de couleur orangée, après mélange, révèlent une solution de couleur rouge, traduisant la coordination de la phosphine sur le palladium (**II-23(S)**) schéma II-10). La formation de cette espèce a été observée en RMN ^{31}P (figure II-12), en effet le spectre présente un singulet à 27,04 ppm (phosphine non coordonnée : -27 ppm).

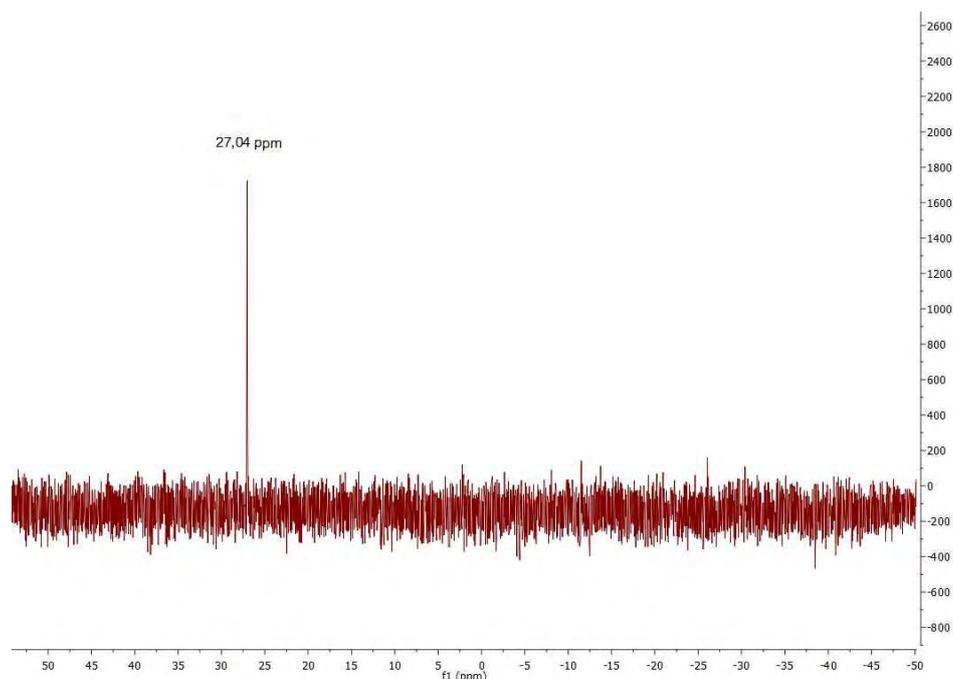


Figure II-12 : Spectre RMN ^{31}P traduisant la coordination de la phosphine sur le palladium.

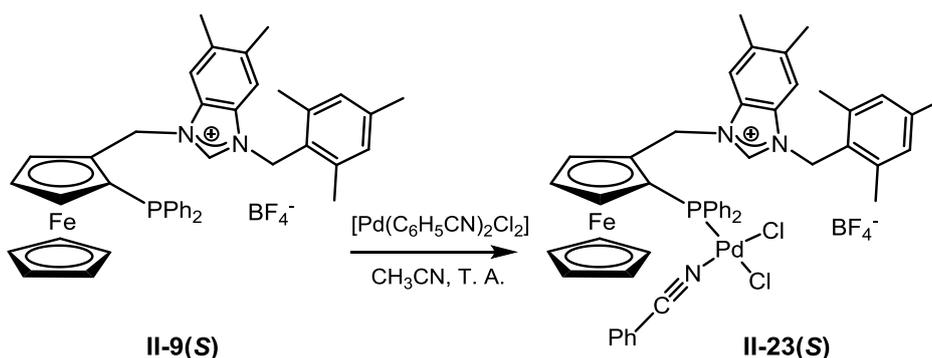


Schéma II-10 : Synthèse et structure possible du complexe **II-23(S)**

Une fois la phosphine coordonnée sur le palladium, la base (*tert*-butylate de sodium : $^t\text{BuONa}$) est ajoutée pour générer le carbène par déprotonation du sel de benzimidazolium. Celui-ci va à son tour se coordiner sur le palladium et donner ainsi les complexes de palladium neutres **II-20(S)**, **II-21(S)** et **II-22(S)** (schéma II-8) avec des rendements modérés 54%, 35% et 61%

respectivement. Le rendement de synthèse du complexe de palladium **II-22(S)** est du même ordre que celui obtenu pour le complexe de palladium **II-1(R)**⁴, mais supérieur à celui obtenu pour son analogue à ligand benzimidazol-2-ylidène **II-21(S)**, ce qui laisse supposer que l'encombrement du ligand ImCH₂Mes est bien moindre que celui du ligand BImCH₂Mes.

La combinaison de l'effet chélate du ligand ainsi que la présence du carbène rend ces complexes de palladium(II) **II-20(S)**, **II-21(S)** et **II-22(S)** stables à l'air.

Ils ont été caractérisés par RMN ¹H, ¹³C et ³¹P. La RMN ¹H montre la disparition du signal du proton du (benz)imidazolium, ce qui confirme la conversion totale du sel de (benz)imidazolium de départ. Dans le cas des complexes de palladium à ligand benzimidazol-2-ylidène **II-20(S)** et **II-21(S)**, le spectre RMN ¹³C présente un signal correspondant à un carbone quaternaire vers 166 ppm : il s'agit du carbone carbénique coordonné sur le palladium. Il est à noter que pour les complexes de palladium **I-1(R)** et **II-22(S)**, le signal du carbone carbénique est vers 156 ppm : cette différence a déjà été observée auparavant dans le cas d'autres complexes de palladium-NHC neutres.¹³

Le spectre RMN ³¹P présente un signal à 4,38 ppm pour le complexe **II-20(S)**, 3,86 ppm pour **II-21(S)** et 4,56 ppm pour **II-22(S)**, et dans tous les cas, environ 2% d'une autre espèce vers 15 ppm. Cette espèce minoritaire a pu être identifiée par analyse en spectrométrie de masse (ESI), elle correspondrait à une espèce dimère de palladium.

Les complexes de palladium **II-20(S)**, **II-21** et **II-22(S)** ont également été caractérisés par diffraction des rayons X sur monocristaux. Ceux-ci sont obtenus par diffusion lente d'acétone dans une solution concentrée de dichlorométhane pour le complexe **II-20(S)**, par diffusion lente de diéthyl éther dans une solution concentrée de dichlorométhane pour le mélange racémique du complexe **II-21** et par diffusion lente d'éther de pétrole dans une solution concentrée de dichlorométhane pour le complexe **II-22(S)**.

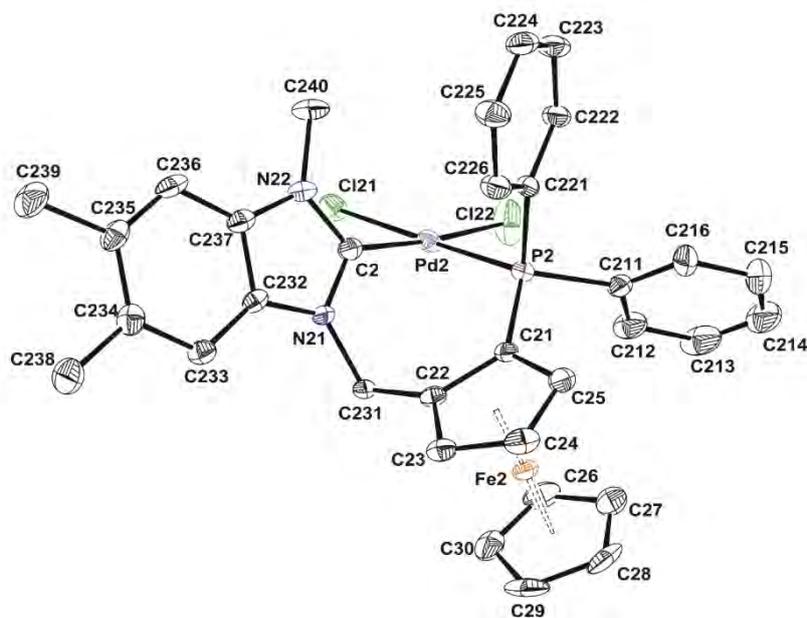


Figure II-13 : Représentation ORTEP du complexe de palladium **II-20(S)**. Les ellipsoïdes sont représentés à 50% de probabilité, les atomes d'hydrogène ont été omis pour plus de clarté.

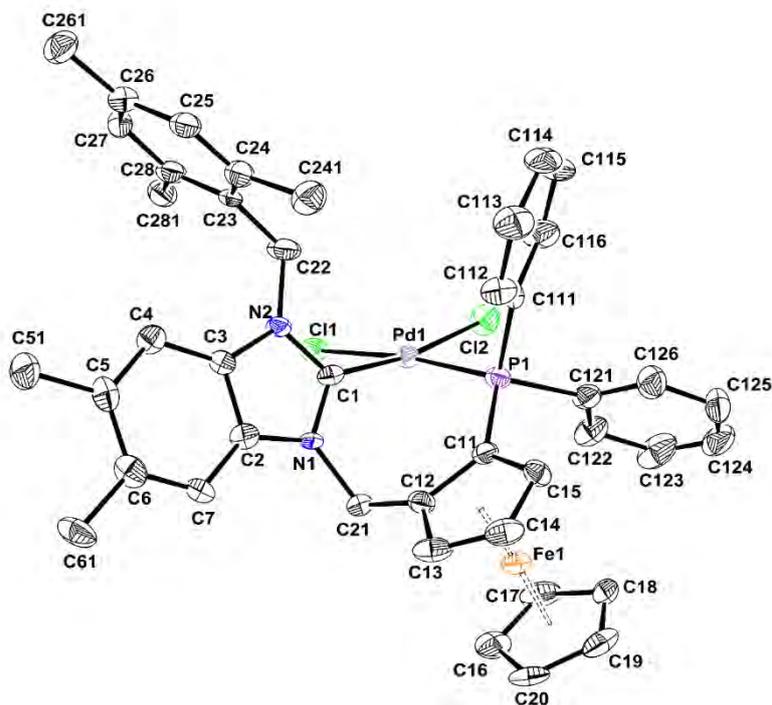


Figure II-14 : Représentation ORTEP du complexe de palladium **II-21** (mélange racémique). Les ellipsoïdes sont représentés à 50% de probabilité, les atomes d'hydrogène ont été omis pour plus de clarté.

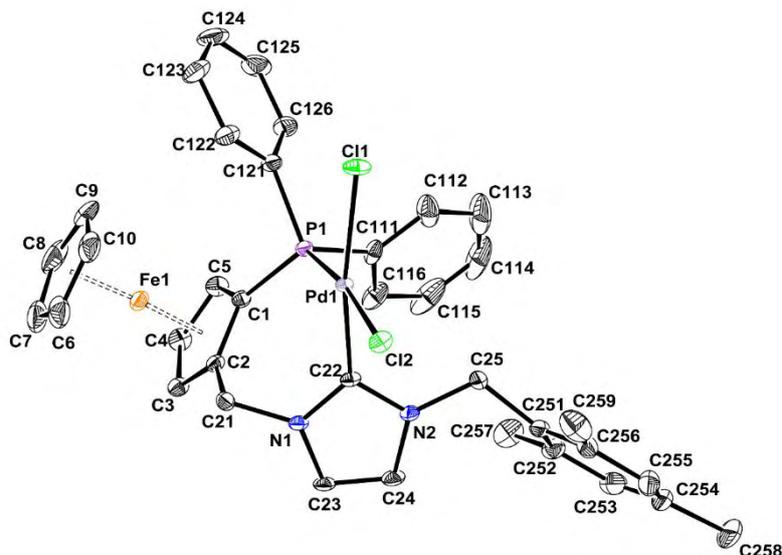


Figure II-15 : Représentation ORTEP du complexe de palladium **II-22(S)**. Les ellipsoïdes sont représentés avec 50% de probabilité, les atomes d'hydrogène ont été omis pour plus de clarté.

Les structures des complexes **II-20(S)** (figure II-13), **II-21** (figure II-14) et **II-22(S)** (figure II-15) ont été comparées à celle du complexe **II-1(R)** que nous avons reportée précédemment⁴ (table II-3).

Table II-3 : Angles et distances remarquables dans les structures des complexes **II-1(R)**, **II-20(S)**, **II-21** et **II-22(S)**.

	II-1(R) ⁴	II-20(S)	II-21	II-22(S)
Distances (Å)				
Pd-C(NHC)	1,991(3)	1,974(4)	1,992(6)	1,973(2)
Pd-P	2,2444(8)	2,2475(9)	2,2546(19)	2,2449(5)
Pd-Cl (<i>trans</i> NHC)	2,3397(8)	2,3043(12)	2,3395(16)	2,3414(6)
Pd-Cl (<i>trans</i> P)	2,3614(9)	2,3347(10)	2,3725(18)	2,3798(5)
C=C (NHC)	1,350(6)	1,372(5)	1,391(8)	1,345(4)
Angles (°)				
N-C(NHC)-N	106,4(3)	106,4(3)	107,3(5)	106,1(2)
C(NHC)-Pd-P	84,95(9)	89,94(10)	91,94(19)	88,90(6)
N-C(CH ₂)C(CpA)	112,2(3)	111,1(3)	110,7(5)	109,22(19)
N-C(CH ₂)-C(Mes)	-	-	114,7(5)	115,3(2)

Les complexes adoptent tous une géométrie plan-carré légèrement distordu. Les longueurs de liaisons Pd-NHC et Pd-P sont comparables à celles reportées pour des complexes de palladium neutres à ligand chélatant NHC/phosphine.¹³ Comme il avait été observé précédemment pour le complexe **II-1(R)**⁴, les liaisons Pd-Cl en position *trans* par rapport aux

groupements diphénylphosphine sont légèrement plus longues que les liaisons Pd-Cl en position *trans* par rapport aux NHC. Ceci est surprenant car les NHC, qui possèdent un caractère σ -donneur plus important, devraient exercer un effet *trans* plus marqué que les phosphines, cependant ce phénomène a également été reporté pour des structures de ce type.¹³

II.4- Etudes catalytiques avec les complexes de palladium II-1(*R*), II-20(*S*), II-21(*S*) et II-22(*S*) :

Notre but premier était de comparer les performances catalytiques des nouveaux complexes de palladium II-20(*S*), II-21(*S*) et II-22(*S*) avec celles du complexe de palladium II-1(*R*).

II.4.1- Réaction de Suzuki-Miyaura asymétrique

II.4.1.1- Mise au point des conditions catalytiques :

Les conditions opératoires appliquées au complexe II-1(*R*) ont tout d'abord été optimisées en utilisant le mélange racémique du complexe II-1 dans la réaction de couplage de Suzuki-Miyaura de substrats phényles.⁴

Différents paramètres de réaction ont ainsi été étudiés dans le cas du couplage de substrats phényles.

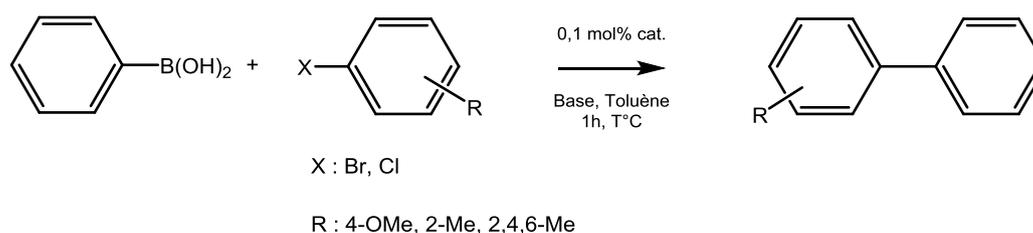


Schéma II-11 : Optimisation des conditions de couplage de Suzuki-Miyaura de substrats phényles.

Ainsi, il ressort que le couplage de l'acide phénylboronique et d'un halogénure de phényle présente les meilleurs conversions et rendements en utilisant 0,1 mol% de catalyseur et le carbonate de potassium comme base, dans le toluène, à 70°C pendant 1h (schéma II-11). Les meilleurs rendements sont obtenus pour les substrats les moins encombrés. Il est à noter que dans ces conditions, le catalyseur II-1 ne permet pas le couplage de l'acide phénylboronique

avec les dérivés chlorés moins réactifs, donc par la suite seuls des substrats bromés seront utilisés.

Une fois les conditions opératoires optimisées sur les substrats phényles, la température et la quantité de catalyseur ont été réajustées dans le cas de substrats naphthyles. La diminution de la température de réaction de 70°C à 40°C a permis une augmentation de l'énantiosélectivité. Pour pallier la perte d'activité catalytique due à la diminution de la température de réaction, la charge catalytique a été augmentée à 0,5 mol% (contre 0,1 mol% dans les premières études).

Les conditions optimales de catalyse de la réaction de couplage de Suzuki-Miyaura asymétrique de l'acide naphthylboronique avec différents bromures de naphthyles par le complexe de palladium **II-1(R)** sont donc : 0,5 mol% de catalyseur, 40°C pendant 24h dans le toluène en présence de K₂CO₃.

II.4.1.2- Utilisation des complexes de palladium **II-20(S)**, **II-21(S)** et **II-22(S)** :

Ces conditions ont été réutilisées pour la réaction de Suzuki-Miyaura asymétrique catalysée par les complexes de palladium **II-20(S)**, **II-21(S)** et **II-22(S)** (Schéma II-12),⁶ et les résultats seront comparés à ceux obtenus pour le complexe de palladium **II-1(R)**.⁴

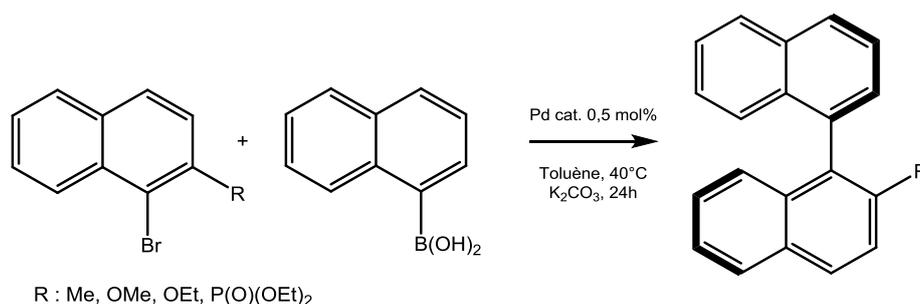


Schéma II- 12 : Réaction de Suzuki-Miyaura asymétrique catalysée par les complexes **II-1(R)**, **II-20(S)**, **II-21(S)** et **II-22(S)**.

Table II-4 : Résultats obtenus en réaction de Suzuki-Miyaura asymétrique catalysée par les complexes **II-1(R)**, **II-20(S)**, **II-21(S)** et **II-22(S)**.

Entrée	R	[Pd]	Conversion ^a (%)	Rendement ^b (%)	ee ^c (%)
1	Me	II-1(R)	95	88	42
2		II-20(S)	60	48	9
3		II-21(S)	62	47	37
4		II-22(S)	63	58	46
5	OMe	II-1(R)	-	93	33
6		II-20(S)	67	54	17
7		II-21(S)	67	57	22
8		II-22(S)	88	65	31
9	OEt	II-1(R)	-	92	24
10		II-20(S)	80	65	13
11		II-21(S)	79	62	23
12		II-21(S)	75 ^d	54 ^d	28 ^d
13		II-22(S)	22	22	26
14	P(O)(OEt) ₂	II-1(R)	26	0	-
15		II-20(S)	35	0	-
16		II-21(S)	8	0	-
17		II-22(S)	28	0	-

^a Déterminées par intégration des signaux des protons caractéristiques en RMN ¹H.

^b Rendements isolés.

^c Déterminés par HPLC sur colonne chirale (OJ).

^d En utilisant 2mol% de catalyseur.

Les complexes de palladium **II-20(S)** et **II-21(S)** donnent des conversions et des rendements bien plus faibles que le complexe de palladium **II-1(R)** (table II-4). En effet pour le substrat où R=Me, le rendement de la réaction de couplage avec le complexe de palladium **II-1(R)** est de 88% (entrée 1) alors que pour les complexes de palladium **II-20(S)** et **II-21(S)**, les rendements ne sont que de 48% (entrée 2) et 47% (entrée 3) respectivement.

Lorsque la charge catalytique est augmentée (de 0,5 mol% à 2 mol%) pour le substrat où R=OEt (entrées 11 et 12), le rendement en est affecté défavorablement (54% au lieu de 62% pour 0,5mol%) à conversions comparables (79% à 75% pour une charge de 2mol%) suggérant une diminution de sélectivité de la réaction. Quant à l'énantiosélectivité, elle est légèrement améliorée lorsque la charge catalytique augmente (28% au lieu de 23% pour 0,5mol%).

Les propriétés stériques des benzimidazol-2-ylidènes n'ont pas eu les effets escomptés en ce qui concerne l'énantiosélectivité. En effet, si on compare les complexes **II-1(R)** (entrées 1, 5 et 9) et **II-20(S)** (entrées 2, 6, et 10), qui sont des équivalents en série imidazol-2-ylidène et benzimidazol-2-ylidène, on observe une diminution de l'excès énantiomérique manifeste dans le cas du complexe **II-20(S)**. Il aurait été utile, dans ce cas, de pouvoir isoler des intermédiaires de réaction, car une simple analyse de la structure des deux ligands ne permet pas d'expliquer de telles différences d'énantiosélectivité.

Le complexe **II-21(S)** offre une activité catalytique semblable à celle du complexe **II-20(S)**, mais donne de meilleurs excès énantiomériques, probablement dus dans ce cas-ci à la présence d'un groupement encombrant à proximité du centre métallique.

Les rendements obtenus avec le complexe **II-22(S)** sont supérieurs à ceux obtenus pour les complexes **II-20(S)** et **II-21(S)** (à l'exception du substrat où R=OEt, entrées 9 à 13), mais restent inférieurs à ceux obtenus pour le complexe **II-1(R)**. On peut penser que cette diminution de l'activité entre les deux complexes comportant des ligands imidazol-2-ylidènes vient de l'encombrement stérique du ligand dans le complexe **II-22(S)** : en effet, la présence du groupement mésityle à proximité du centre métallique rend la réaction de couplage moins aisée. En revanche l'énantiosélectivité de la réaction est augmentée avec le complexe **II-22(S)** puisque l'excès énantiomérique pour le substrat où R=Me est de 42% (entrée 1) avec **II-1(R)** et de 46% (entrée 4) avec **II-22(S)**. Ici encore l'encombrement stérique à proximité du centre métallique a un effet bénéfique sur l'énantiosélectivité de la réaction au détriment de l'activité.

Nous avons enfin utilisé le bromure de diéthylphosphonylnaphthalène comme substrat de la réaction de Suzuki-Miyaura asymétrique : il s'agit d'un substrat largement utilisé dans cette réaction car il permet en général d'obtenir de bons excès énantiomériques. Buchwald *et al.* ont avancé l'hypothèse d'une interaction entre le substituant phosphonate et le palladium lors de la catalyse pour expliquer ce phénomène.^{11,8}

Dans le cas où le bromure de diéthylphosphonylnaphthalène est utilisé comme substrat (entrées 14 à 17), aucun des catalyseurs étudiés ici ne permet le couplage entre le substrat et l'acide naphthylboronique. Cependant, le dérivé halogéné est consommé pour donner le produit de déshalogénéation, qui est connu pour être un produit secondaire de la réaction de Suzuki-Miyaura.¹⁴ Ce résultat laisse supposer que l'étape d'addition oxydante est réalisée, plus ou moins efficacement selon les catalyseurs, mais il semblerait que l'étape de transmétallation soit impossible ici, peut-être à cause d'une trop grande gêne stérique entre le catalyseur et le substrat. Il est également possible que la nature trop fortement coordinante de

nos ligands soit en cause ici. En effet de tels résultats ont également été observés dans le cas de diphosphines chélatantes telles que la BINAP.^{8a}

II.4.2- Addition 1,2 énantiosélective d'acides boroniques sur des dérivés du benzaldéhyde :

Le complexe de palladium **II-1(R)** a également été utilisé comme catalyseur de la réaction d'addition 1,2 énantiosélective d'acides boroniques sur des dérivés du benzaldéhyde. Cette réaction, bien étudiée avec des complexes de rhodium(I), a été décrite pour la première fois par Miyaura en 1998.¹⁵ Les catalyseurs au rhodium ont permis l'obtention de très bonnes énantiosélectivités (jusqu'à 94%)¹⁶, cependant l'utilisation de complexes de palladium moins onéreux n'a pas suscité la même attention.^{17,18,19} En effet, seulement trois exemples récents présentant des énantiosélectivités faibles à modérées ont été reportés, dont l'un faisait intervenir un ligand phosphine ferrocénique à chiralité planaire (e. e. jusqu'à 11%)¹⁷ et un autre un ligand NHC à chiralité axiale (e. e. jusqu'à 65%)¹⁸

Nous avons donc utilisé le complexe de palladium **II-1(R)** comme catalyseur de la réaction d'addition de l'acide phénylboronique sur le 4-nitrobenzaldéhyde (schéma II-13) dans l'objectif d'améliorer les énantiosélectivités obtenues dans les études reportées précédemment. Différents solvants et bases ont été testés de manière à trouver les meilleures conditions de réaction.

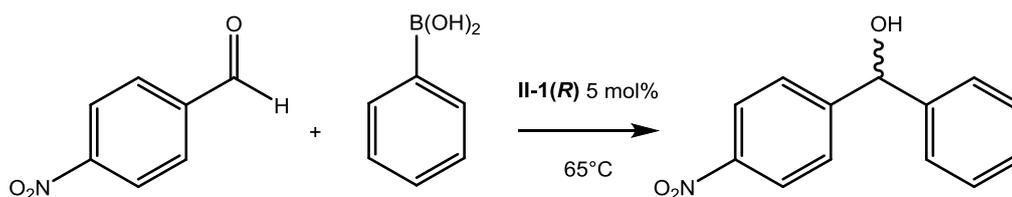


Schéma II-13 : Réaction d'addition 1,2 énantiosélective de l'acide phénylboronique sur le 4-nitrobenzaldéhyde.

Table II-5 : Résultats de la réaction d'addition 1,2 de l'acide phénylboronique sur le 4-nitrobenzaldéhyde catalysée par **II-1(R)**.

Entrée	t(h)	Solvant	Base	Rendement ^a (%)	e.e. ^b (%)
1	24	THF	KOH	22	13(R)
2	24	Dioxanne	CsF	22	3(R)
3	4	Dioxanne	CsF	32	7(R)
4	24	Toluène	K ₂ CO ₃	69	12(R)
5	4	Toluène	K ₂ CO ₃	45	11(R)

^a Rendements isolés

^b Déterminés par HPLC sur colonne chirale (AD-H) et comparés au résultats publiés^{17,18}

L'utilisation des couples base/solvant THF/KOH et dioxane/CsF n'ont pas donné lieu à des résultats satisfaisants (table II-5, entrées 1 à 3). En effet, bien que le 4-nitrobenzaldéhyde ait été presque entièrement consommé, plusieurs sous-produits difficilement identifiables ont été formés au cours de la réaction. Seul le couple toluène/K₂CO₃ (entrées 4 et 5) a permis l'obtention du produit d'addition avec un assez bon rendement (69%). En revanche, le niveau d'énantiosélectivité (jusqu'à 13%) est comparable à celui obtenu par Suzuma *et al.*¹⁷

Il s'agit là d'un travail préliminaire présentant cependant des résultats intéressants, qui pourrait être étendu à l'étude d'autres complexes de palladium comme **II-20(S)**, **II-21(S)** et **II-22(S)**.

Conclusions et perspectives :

De nouveaux complexes de palladium comportant des ligands NHC/phosphine ferrocéniques à chiralité planaire ont été synthétisés et utilisés comme catalyseurs de la réaction de Suzuki-Miyaura asymétrique. L'activité catalytique de ces nouveaux complexes n'a pas été de l'ordre de celle observée pour le complexe **II-1(R)** développé auparavant dans notre équipe de recherche. L'encombrement stérique des unités benzimidazol-2-ylidène est un facteur critique pour l'activité en catalyse des complexes **II-20(S)** et **II-21(S)**, en revanche la présence d'un substituant flexible et encombrant à proximité du centre métallique est plutôt bénéfique à l'induction asymétrique (complexe **II-21(S)** par rapport à **II-20(S)**). Cependant le complexe **II-22(S)**, qui présente le meilleur compromis entre l'activité des imidazol-2-ylidènes et l'encombrement stérique du substituant mésityle, ne propose pas les mêmes activités que le complexe **II-1(R)** et n'améliore que de seulement 4% l'excès énantiomérique.

Enfin ces complexes de palladium, de par leur fort encombrement stérique, ne permettent pas le couplage de substrats naphthyles encombrés. Cette observation a également été faite dans le cas de ligands chélatants diphosphines.^{8a} La nature trop fortement coordinante de nos ligands pourrait être un handicap pour la réaction de Suzuki-Miyaura asymétrique.

Le complexe **II-1(R)** présentant des résultats préliminaires intéressants dans la réaction de catalyse d'addition 1,2 de l'acide phénylboronique sur le 4-nitrobenzaldéhyde, cette étude pourrait être étendue aux complexes de palladium **II-20(S)**, **II-21(S)** et **II-22(S)** ainsi qu'à l'utilisation d'autres substrats.

Enfin, il pourrait être intéressant de modifier les substituants du groupement phosphine afin d'étudier la variation des propriétés stéréoelectroniques de ce groupement dans des réactions

de catalyse. En effet, l'introduction de groupements alkyles (**II-24**, figure II-16) permettrait d'augmenter le pouvoir donneur de la phosphine tout en modulant son encombrement stérique. Enfin, l'introduction de groupements phényles substitués par des substituants électroattracteurs (**II-25**, figure II-16) permettrait au contraire de diminuer son pouvoir donneur.

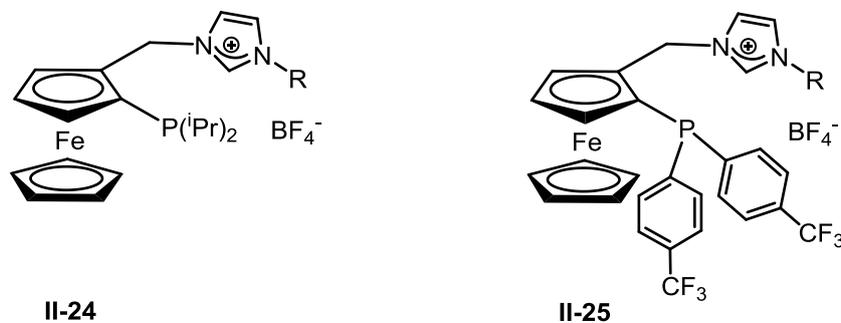


Figure II-16 : Modifications structurales du groupement phosphine envisageables.

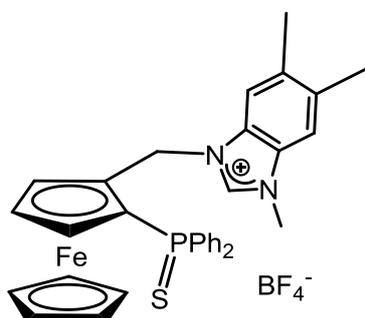
Références :

- ¹ a) N. Miyaura, in : *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, (Ed. A. de Meijere, F. Diederich), Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2nd edn, **2004**, ch. 2, pp. 41–123; b) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.*, **1995**, 95, 2457; c) G. A. Molander, B. Canturk, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2009**, 48, 9240; d) A. Suzuki, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2011**, 50, 6722; e) G. C. Fortman, S. P. Nolan, *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, 40, 5151; f) D. Ortiz, M. Blug, X.-F. Le Goff, P. Le Floch, N. Mézailles, P. Maître, *Organometallics*, **2012**, 31, 5975; g) R. J. Lundgren, M. Stradiotto, *Chem. Eur. J.*, **2012**, 18, 9758; h) S. Doherty, J. G. Knight, N. A. B. Ward, D. M. Bittner, C. Wills, W. McFarlane, W. Clegg, R. W. Harrington, *Organometallics*, **2013**, 32, 1773; i) X. Shen, G. O. Jones, D. A. Watson, B. Bhayana, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, 132, 11278.
- ² a) S. Diez-Gonzalez, *N-Heterocyclic Carbenes: From Laboratory Curiosities to Efficient Synthetic Tools*, RSC Publishing, Cambridge, UK, **2011**; b) F. Glorius, *N-Heterocyclic Carbenes in Transition Metal Catalysis*, Springer-Verlag, Heidelberg, Germany, **2007**.
- ³ a) D. Bourissou, O. Guerret, F. P. Gabbaï, G. Bertrand, *Chem. Rev.*, **2000**, 100, 39; b) F. E. Hahn, M. C. Jahnke, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2008**, 47, 3122; c) S. Diez-Gonzalez, N. Marion, S. P. Nolan, *Chem. Rev.*, **2009**, 109, 3612; d) J. C. Y. Lin, R. T. W. Huang, C. S. Lee, A. Bhattacharyya, W. S. Hwang, I. J. B. Lin, *Chem. Rev.*, **2009**, 109, 3561; e) P. L. Arnold, I. J. Casely, *Chem. Rev.*, **2009**, 109, 3599; f) NHC chiraux : V. César, S. Bellemin-Lapponnaz, L. H. Gade, *Chem. Soc. Rev.*, **2004**, 33, 619.
- ⁴ N. Debono, A. Labande, E. Manoury, J.-C. Daran, R. Poli, *Organometallics*, **2010**, 29, 1879.
- ⁵ a) A. Labande, J.-C. Daran, E. Manoury, R. Poli, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2007**, 1205; b) S. Gülcemal, A. Labande, J.-C. Daran, B. Çetinkaya, R. Poli, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2009**, 1806.
- ⁶ P. Loxq, N. Debono, S. Gülcemal, J.-C. Daran, E. Manoury, R. Poli, B. Çetinkaya, A. Labande, *New J. Chem.*, **2014**, 38, 338.
- ⁷ a) O. Baudoin, *Eur. J. Org. Chem.*, **2005**, 4223; b) M. Genov, A. Almorin, P. Espinet, *Chem. Eur. J.*, **2006**, 12, 9346; c) Y. Uozumi, Y. Matsuura, T. Arakawa, Y. M. A. Yamada, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2009**, 48, 2708; d) T. Yamamoto, Y. Akai, Y.-U. Nagata, M. Suginome, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2011**, 50, 8844; e) T. Kamei, A. H. Sato, T. Iwasawa, *Tetrahedron Lett.*, **2011**, 52, 2638; f) X. Urbaneja, A. Mercier, C. Besnard, E. P. Kündig, *Chem. Commun.*, **2011**, 47, 3739; g) A. Ros, B. Estepa, A. Bermejo, E. Alvarez, R. Fernandez, J. M. Lassaletta, *J. Org. Chem.*, **2012**, 77, 4740; h) W. Wu, S. Wang, Y. Zhou, Y. He, Y. Zhuang, L. Li, P. Wan, L. Wang, Z. Zhou, L. Qiu, *Adv. Synth. Catal.*, **2012**, 354, 2395; i) A. Balanta Castillo, B. F. Perandones, E. Zangrando, S. Gladioli, C. Godard, C. Claver, *J. Organomet. Chem.*, **2013**, 743, 31; j) A. N. Cammidge, K. V. L. Crépy, *Chem. Commun.*, **2000**, 1723; k) G. Shigeng, J. Tang, D. Zhang, Q. Wang, Z. Chen, L. Weng, *J. Organomet. Chem.*, **2012**, 700, 223; l) L. Wu, A. Salvador, A. Ou, M. W. Shi, B. W. Skelton, R. Dorta, *Synlett*, **2013**, 1215; m) L. Benhamou, C. Besnard, E. P. Kündig, *Organometallics*, **2014**, 33, 260.
- ⁸ a) J. Yin, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 12051; b) W. Tang, N. D. Patel, G. Xu, X. Xu, J. Savoie, S. Ma, M.-H. Hao, S. Keshipeddy, A. G. Capacci, X. Wei, Y. Zhang, J. J. Gao, W. Li, S. Rodriguez, B. Z. Lu, N. K. Yee, C. H. Senanayake, *Org. Lett.*, **2012**, 14, 2258.
- ⁹ a) L. Routaboul, S. Vincendeau, J.-C. Daran, E. Manoury, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, 16, 2685; b) N. Mateus, L. Routaboul, J.-C. Daran, E. Manoury, *J. Organomet. Chem.*, **2006**, 691, 2297.
- ¹⁰ P. T. Anastas, J. C. Warner, *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press: New York, **1998**, p.30.
- ¹¹ A. Z. Kreindlin, F. M. Dolgushin, A. I. Yanovsky, Z. A. Kerzina, P. V. Petrovskii, M. I. Rybinskaya, *J. Organomet. Chem.*, **2000**, 616, 106.
- ¹² a) I. Özdemir, N. Şahin, Y. Gök, S. Demir, B. Çetinkaya, *J. Molec. Catal. A.*, **2005**, 234, 181; b) U. E. Hille, C. Zimmer, C. A. Vock, R. W. Hartmann, *ACS Med. Chem. Lett.*, **2011**, 2, 2.

- ¹³ a) F. E. Hahn, M. C. Jahnke, T. Pape, *Organometallics*, **2006**, 25, 5927; b) N. Tsoureas, A. A. Danopoulos, A. A. D. Tulloch, M. E. Light, *Organometallics*, **2003**, 22, 4750; c) H. M. Lee, P. L. Chiu, J. Y. Zeng, *Inorg. Chim. Acta*, **2004**, 357, 4313.
- ¹⁴ a) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.*, **1995**, 95, 2457; b) A. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, 50, 6723.
- ¹⁵ M. Sakai, M. Ueda, N. Miyaura, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **1998**, 37, 3279.
- ¹⁶ a) H.-F. Duan, J.-H. Xie, W.-J. Shi, Q. Zhang, Q.-L. Zhou, *Org. Lett.*, **2006**, 8, 1479; b) T. Nishimura, H. Kumamoto, M. Nagaosa, T. Hayashi, *Chem. Commun.*, **2009**, 5713; c) S. Morikawa, K. Michigami, H. Amii, *Org. Lett.*, **2010**, 12, 2520.
- ¹⁷ Y. Suzuma, S. Hayashi, T. Yamamoto, Y. Oe, T. Ohta, Y. Ito, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2009**, 20, 2751.
- ¹⁸ R. Zhang, Q. Xu, X. Zhang, T. Zhang, M. Shi, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2010**, 21, 1928.
- ¹⁹ A. Novodomska, M. Dudicova, F. R. Leroux, F. Colobert, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2007**, 18, 1628.

*Partie expérimentale du
chapitre II*

Tétrafluoroborate de 1-[2-(diphénylthiophosphino)ferrocénylméthyl]-3-méthyl-5,6-diméthylbenzimidazolium II-15



Dans un tube de Schlenk sec sous argon, l'alcool ferrocénique **II-14** (418 mg, 0,97 mmol, 1 eq.) est dissous dans du dichlorométhane sec (20 mL). HBF₄ (330 µL, 2,42 mmol, 48% en masse dans le diéthyléther, 2,5 eq.) est ajouté rapidement à la solution précédente, immédiatement suivi par le *N*-méthyl-5,6-diméthylbenzimidazole¹ (466 mg, 2,91 mmol, 3 eq.) en solution dans du dichlorométhane sec (1 mL). Après 5 minutes sous agitation à température ambiante, le mélange est successivement lavé avec une solution aqueuse de HCl (2 mol.L⁻¹), de l'eau, une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ puis de l'eau, séché (MgSO₄), filtré et concentré sous vide. Le résidu est purifié par précipitation par l'ajout d'un mélange éther de pétrole/méthyl *tert*-butyl éther (80/20) à une solution concentrée de dichlorométhane pour donner le sel de benzimidazolium **II-15** sous forme d'un solide orange (193 mg, 27% rdt).

Des monocristaux du mélange racémique pour des mesures en diffraction des rayons X, ont été obtenus par diffusion lente de diéthyléther dans une solution de dichlorométhane.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, 298 K) δ 8,79 (1H, s, NCHN), 7,73–7,69 (3H, m, CH PPh₂ + Blm⁺), 7,55–7,47 (4H, m, CH PPh₂), 7,21–7,15 (3H, m, CH PPh₂), 6,95–6,93 (3H, m, CH PPh₂ + Blm⁺), 6,57 (1H, syst. AB, ²J_{HH} = 14 Hz, Fc-CH₂), 5,23 (1H, br. s, Cp_A), 5,21 (1H, syst. AB, ²J_{HH} = 14 Hz, Fc-CH₂), 4,58 (1H, br. s, Cp_A), 4,48 (5H, s, Cp_B), 3,78 (1H, br. s, Cp_A), 3,64 (3H, s, NCH₃), 2,37 (3H, s, C-CH₃ Blm⁺), 2,16 (3H, s, C-CH₃ Blm⁺).

RMN ¹³C{¹H} (75,5 MHz, CDCl₃, 298 K) δ 140,47 (Blm⁺ NCHN), 136,95 + 136,98 (C^q Blm⁺), 133,08 (d, J_{CP} = 80 Hz, C^q PPh₂), 131,99 (d, J_{CP} = 86 Hz, C^q PPh₂), 131,85 (d, J_{CP} = 2 Hz, CH PPh₂), 131,77 (d, J_{CP} = 12 Hz, CH PPh₂), 131,25 (d, J_{CP} = 11 Hz, CH PPh₂), 130,94 (d, J_{CP} = 2 Hz, CH PPh₂), 129,78 + 129,24 (C^q Blm⁺), 128,34 (d, J_{CP} = 13 Hz, CH PPh₂), 127,61 (d, J_{CP} = 12 Hz, CH PPh₂), 114,22 + 111,58 (CH Blm⁺), 82,37 (d, J_{CP} = 13 Hz, C^q Cp_A), 77,24 (CH Cp_A), 76,38 (d, J_{CP} = 10 Hz, CH Cp_A), 75,27 (d, J_{CP} = 91 Hz, C^q Cp_A), 71,39 (5 CH Cp_B), 71,18 (d, J_{CP} = 10 Hz, CH Cp_A), 45,60 (CH₂-Fc), 33,37 (NCH₃), 20,64 + 20,52 (C-CH₃ Blm⁺).

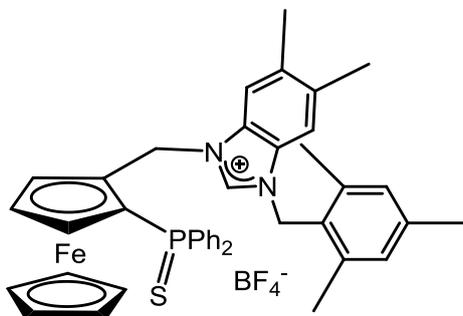
RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (121,5 MHz, CDCl_3 , 298 K) δ 40,34.

SM (ESI) m/z 575 [M^+] (100), 415 [$\text{M}^+ - \text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2$] (18).

SMHR (ES+) calculée pour $\text{C}_{33}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{PSFe}$ 575,1374; trouvée 575,1367.

Enantiomère (S): $[\alpha]_D^{20} = -81$ ($c = 0,54$, CH_2Cl_2).

Tétrafluoroborate de 1-[2-(diphénylthiophosphino)ferrocénylméthyl]-3-[(2,4,6-triméthylphényl)méthyl]-5,6-diméthylbenzimidazolium II-16



Dans un tube de Schlenk sec sous argon, l'alcool ferrocénique **II-14** (474 mg, 1,09 mmol, 1 eq.) est dissous dans du dichlorométhane sec (20 mL). HBF_4 (380 μL , 2,75 mmol, 48% en masse dans le diéthyléther, 2,5 eq.) est ajouté rapidement à la solution précédente, immédiatement suivi par le *N*-[(2,4,6-triméthylphényl)méthyl]-5,6-diméthylbenzimidazole² (800 mg, 2,88 mmol, 2,6 eq.) en solution dans du dichlorométhane sec (1 mL). Après 5 minutes sous agitation à température ambiante, le mélange est successivement lavé avec une solution aqueuse de HCl (2 mol. L^{-1}), de l'eau, une solution aqueuse saturée de NaHCO_3 puis de l'eau, séché (MgSO_4), filtré et concentré sous vide. Le résidu est purifié par précipitation par l'ajout d'un mélange éther de pétrole/méthyl *tert*-butyl éther (80/20) à une solution concentrée de dichlorométhane, puis par colonne de chromatographie sur gel de silice (éluant : diéthyléther puis CH_2Cl_2 , puis CH_2Cl_2 /acétone: 90/10) pour donner le le sel de benzimidazolium **II-16** sous forme d'un solide orange (481 mg, 57% rdt).

Des monocristaux du mélange racémique pour des mesures en diffraction des rayons X, ont été obtenus par diffusion lente de diéthyléther dans une solution de dichlorométhane.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3 , 301 K) δ 8,68 (1H, s, NCHN), 7,72–7,68 (3H, m, CH PPh_2 + BIm^+), 7,58–7,55 (1H, m, CH PPh_2), 7,51–7,47 (2H, m, CH PPh_2), 7,22–7,18 (1H, m, CH PPh_2), 7,07–

7,00 (3H, m, CH PPh₂ + Blm⁺), 6,94 (2H, s, CH Mes), 6,90–6,85 (2H, m, CH PPh₂), 6,48 (1H, syst. AB, ²J_{HH}=13 Hz, Fc-CH₂), 5,51 (1H, syst. AB, ²J_{HH}= 13 Hz, Fc-CH₂), 5,40 (1H, br. s, Cp_A), 5,32 (1H, syst. AB, ²J_{HH}= 14 Hz, CH₂-Mes), 4,98 (1H, syst. AB, ²J_{HH}= 14 Hz, CH₂-Mes), 4,57 (1H, br. s, Cp_A), 4,42 (5H, s, Cp_B), 3,81 (1H, s, Cp_A), 2,34–2,33 (9H, m, C-CH₃ Blm⁺ + *p*-CH₃ Mes), 2,17 (6H, s, *o*-CH₃ Mes).

RMN ¹³C {¹H} (125,8 MHz, CDCl₃, 301K) δ 139,97 (C^q *p*-CH₃C Mes), 139,51 (Blm⁺ NCHN), 137,94 (C^q *o*-CH₃C Mes), 137,23 + 137,20 (C^q CH₃C Blm⁺), 134,01 (d, J_{CP} = 86 Hz, C^q PPh₂), 132,00 (d, J_{CP} = 11 Hz, CH PPh₂), 131,99 (d, J_{CP} = 87 Hz, C^q PPh₂), 131,92 (d, J_{CP} = 3 Hz, CH PPh₂), 131,20 (d, J_{CP} = 3 Hz, CH PPh₂), 130,83 (d, J_{CP} = 11 Hz, CH PPh₂), 130,07 (CH Mes), 129,72 + 129,60 (C^q Blm⁺), 128,66 (d, J_{CP} = 13 Hz, CH PPh₂), 127,75 (d, J_{CP} = 12 Hz, CH PPh₂), 124,95 (C^q CH₂C Mes), 114,79 + 112,33 (CH Blm⁺), 83,05 (d, J_{CP} = 12 Hz, C^q Cp_A), 77,28 (CH Cp_A, identifié par HSQC{³¹P}), 76,12 (d, J_{CP} = 12 Hz, CH Cp_A), 73,91 (d, J_{CP} = 94 Hz, C^q Cp_A), 71,59 (CH Cp_B), 71,17 (d, J_{CP} = 10 Hz, CH Cp_A), 46,72 (CH₂-Fc), 45,77 (CH₂-Mes), 21,10 (*p*-CH₃ Mes), 20,73 + 20,69 (C-CH₃ Blm⁺), 20,03 (*o*-CH₃ Mes).

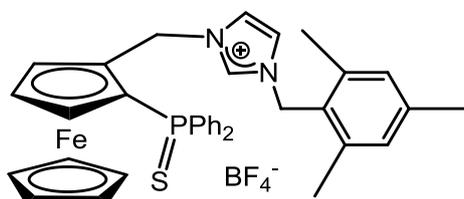
RMN ³¹P{¹H} (202,5 MHz, CDCl₃, 301 K) δ 40,88.

SM (ESI) *m/z* 693 [M⁺] (100).

SMHR (ES+) calculée pour C₄₂H₄₂N₂PSFe 693,2156; trouvée 693,2164.

Enantiomère (S): [α]²⁰_D = -158 (c = 0,53; CH₂Cl₂).

Tétrafluoroborate de 1-[2-(diphénylthiophosphino)ferrocénylméthyl]-3-[(2,4,6-triméthylphényl)méthyl]imidazolium II-17



Dans un tube de Schlenk sec sous argon, l'alcool ferrocénique **III-14** (100 mg, 0,23 mmol, 1 eq.) est dissous dans du dichlorométhane sec (10 mL). HBF₄ (50 μL, 0,35 mmol, 48% en masse dans le diéthyléther, 1,5 eq.) est ajouté rapidement à la solution précédente, immédiatement suivi par le *N*-2,4,6-triméthylbenzylimidazole³ (110 mg, 0,55 mmol, 2,4 eq.) en

solution dans du dichlorométhane sec (1 mL). Après 5 minutes sous agitation à température ambiante, le mélange est successivement lavé avec une solution aqueuse de HCl (2 mol.L⁻¹), de l'eau, une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ puis de l'eau, séché (MgSO₄), filtré et concentré sous vide. Le résidu est purifié par précipitation par l'ajout de méthyl *tert*-butyl éther à une solution concentrée de dichlorométhane pour donner le sel d'imidazolium **II-17** sous forme d'un solide jaune (80 mg, 50% rdt).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, 298 K) δ 8,61 (1H, s, NCHN), 7,78–7,71 (2H, m, CH PPh₂), 7,60–7,47 (4H, m, CH PPh₂), 7,40 (1H, m, CH PPh₂), 7,30 (3H, m, CH PPh₂), 7,15 (1H, s, CH Mes), 6,88 (2H, s, Im⁺ CH=CH), 6,51 (1H, s, CH Mes), 6,40 (1H, syst. AB, ²J_{HH} = 14 Hz, CH₂-Fc), 5,22 (1H, syst. AB., ²J_{HH} = 14 Hz, CH₂-Fc), 5,21 (1H, br. s, Cp_A), 5,14 (1H, syst. AB, ²J_{HH} = 14 Hz, CH₂-Mes), 4,91 (1H, syst. AB, ²J_{HH} = 14 Hz, CH₂-Mes), 4,53 (1H, br. s, Cp_A), 4,35 (5H, s, Cp_B), 3,86 (1H, br. s, Cp_A), 2,28 (3H, s, *p*-CH₃ Mes), 2,13 (6H, s, *o*-CH₃ Mes).

RMN ¹³C{¹H} (75.5 MHz, CDCl₃, 298 K) δ 139,88 (C^q Mes, C-CH₂), 137,93 (2 C^q Mes, C-*o*-CH₃), 134,91 (NCHN), 134,66 (d, J_{CP} = 86 Hz, C^q PPh₂), 132,08 (d, J_{CP} = 56 Hz, C^q PPh₂), 131,90 (d, J_{CP} = 11 Hz, CH PPh₂), 131,70 (d, J_{CP} = 3 Hz, CH PPh₂), 131,25 (d, J_{CP} = 10 Hz, CH PPh₂), 129,89 (2 Im⁺ CH=CH), 128,47 (d, J_{CP} = 11 Hz, CH PPh₂), 128,33 (d, J_{CP} = 12 Hz, CH PPh₂), 125,35 (C^q Mes, C-*p*-CH₃), 122,04 (CH Mes), 120,24 (CH Mes), 83,44 (d, J_{CP} = 12 Hz, C^q Cp_A), 76,76 (d, J_{CP} = 10 Hz, CH Cp_A), 76,00 (d, J_{CP} = 11 Hz, CH Cp_A), 73,55 (d, J_{CP} = 93 Hz, C^q Cp_A), 71,39 (d, J_{CP} = 9 Hz, CH Cp_A), 71,23 (5 CH Cp_B), 47,91 (CH₂-Fc ou CH₂-Mes), 47,40 (CH₂-Fc ou CH₂-Mes), 21,04 (*p*-CH₃ Mes), 19,61 (*o*-CH₃ Mes).

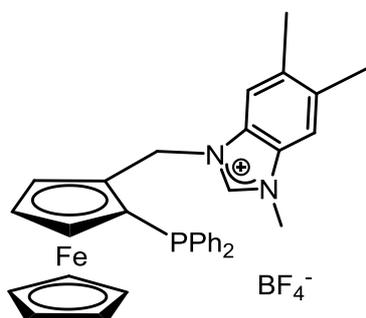
RMN ³¹P{¹H} (121 MHz, CDCl₃, 298 K) δ 40,65.

SM (ESI) *m/z* 615 [M⁺] (100), 415 [M⁺ - C₁₃H₁₆N₂] (8).

SMHR (ES+) calculée pour C₃₆H₃₆N₂PSFe 615,1687; trouvée 615,1688.

Enantiomère (S): [α]²⁰_D = -11 (c = 0,55; CH₂Cl₂).

Tétrafluoroborate de 1-[2-(diphénylphosphino)ferrocénylméthyl]-3-méthyl-5,6-diméthylbenzimidazolium II-8



Dans un tube de Schlenk sous argon, le nickel de RANEY® (50 à 100 équivalents) est lavé avec du méthanol dégazé (3 X 10 mL), du diéthyléther dégazé (3 X 10 mL) et de l'acétonitrile dégazé (3 X 10 mL). Une solution de tétrafluoroborate de 1-[2-(diphénylthiophosphino)ferrocénylméthyl]-3-méthyl-5,6-diméthylbenzimidazolium **II-15** (193 mg, 0,335 mmol, 1 eq.) dans l'acétonitrile dégazé (10 mL) est ajoutée dans le Schlenk contenant le nickel de RANEY® préparé. Le mélange est porté à 40°C et agité pendant 16h. Après retour à température ambiante, la solution est filtrée sur de la Célite® et le nickel de RANEY® est rincé avec de l'acétonitrile. Le filtrat est concentré et le résidu solide séché sous vide. Le sel de benzimidazolium **II-8** est obtenu sous la forme d'un solide orange (164 mg, 90% rdt).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 298 K) δ 8,75 (1H, s, NCHN), 7,51 (1H, s, CH Blm⁺), 7,46–7,37 (4H, m, CH PPh₂), 7,28 (1H, s, CH PPh₂), 7,08 (1H, s, CH Blm⁺), 7,01 (1H, m, CH PPh₂), 6,83 (2H, m, CH PPh₂), 6,65 (2H, m, CH PPh₂), 5,79 (1H, syst. AB, $^2J_{\text{HH}} = 15$ Hz, CH₂-Fc), 5,34 (1H, syst. AB, $^2J_{\text{HH}} = 15$ Hz, CH₂-Fc), 5,06 (1H, br. s, CH Cp_A), 4,50 (1H, br. s, CH Cp_A), 4,22 (5H, s, CH Cp_B), 3,84 (1H, br. s, Cp_A), 3,67 (3H, s, NCH₃), 2,37 (6H, br s, CH₃ Blm⁺).

RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (75,5 MHz, CDCl_3 , 298 K) δ 140,35 (NCHN), 138,10 (d, $J_{\text{CP}} = 7$ Hz, C^q PPh₂), 136,92 (C^q CH₃C Blm⁺), 136,82 (C^q CH₃C Blm⁺), 135,28 (d, $J_{\text{CP}} = 7,5$ Hz, C^q PPh₂), 134,62 (d, $J_{\text{CP}} = 20$ Hz, CH PPh₂), 131,81 (d, $J_{\text{CP}} = 19$ Hz, CH PPh₂), 130,93 (C^q Blm⁺), 129,94 (C^q Blm⁺), 129,55 (CH PPh₂), 128,38 (d, $J_{\text{CP}} = 8$ Hz, CH PPh₂), 127,88 (CH PPh₂), 127,65 (d, $J_{\text{CP}} = 6,5$ Hz, CH PPh₂), 113,11 (CH Blm⁺), 111,89 (CH Blm⁺), 83,97 (C^q Cp_A), 77,21 (C^q Cp_A), 74,30 (CH Cp_A), 72,94 (CH Cp_A), 71,06 (CH Cp_A), 70,30 (CH Cp_B), 46,26 (d, $J_{\text{CP}} = 9$ Hz, CH₂-Fc), 32,93 (CH₃-N), 20,61 + 20,47 (C-CH₃ Blm⁺).

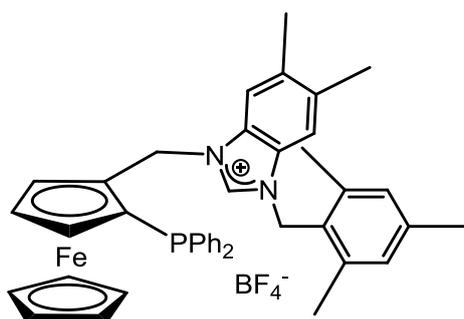
RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (121,5MHz, CDCl_3 , 298K) δ -26,43.

SM (ESI) m/z 543 [M^+] (100), 575 [$M^+ + S$] (70), 383 [$M^+ - C_{10}H_{12}N_2$] (65).

SMHR (ES+) calculée pour $C_{33}H_{32}N_2PFe$ 543,1699; trouvée 543,1662.

Enantiomère (S): $[\alpha]_D^{20} = -201$ ($c = 0,55$; CH_2Cl_2).

Tétrafluoroborate de 1-[2-(diphénylthiophosphino)ferrocénylméthyl]-3-[(2,4,6-triméthylphényl)méthyl]-5,6-diméthylbenzimidazolium II-9



La réaction est réalisée selon le même mode opératoire que pour la synthèse du sel d'imidazolium **II-8**, à partir de tétrafluoroborate de 1-[2-(diphénylthiophosphino)ferrocénylméthyl]-3-[(2,4,6-triméthylphényl)méthyl]-5,6-diméthylbenzimidazolium **II-16** (639 mg, 0,922 mmol, 1 eq.) dans l'acétonitrile dégazé (20 mL). Le sel de benzimidazolium **II-9** est obtenu sous la forme d'un solide jaune (500 mg, 82% rdt).

RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$, 301 K) δ 8,90 (1H, s, NCHN), 7,50–7,47 (3H, m, CH Blm⁺ + PPh₂), 7,44–7,38 (3H, m, CH PPh₂), 6,98 (1H, t, $^3J_{HH} = 7,5$ Hz, CH PPh₂), 6,94 (2H, s, CH Mes), 6,81 (2H, t, $^3J_{HH} = 7,5$ Hz, CH PPh₂), 6,79 (1H, s, CH Blm⁺), 6,63–6,60 (2H, m, CH PPh₂), 5,78 (1H, dd, $^2J_{HH} = 14,9$ Hz, $J_{PH} = 1,8$ Hz, CH₂-Fc), 5,57 (1H, syst. AB, $^2J_{HH} = 14,9$ Hz, CH₂-Fc), 5,33 (1H, syst. AB, $^2J_{HH} = 14,7$ Hz, CH₂-Mes), 5,26 (1H, syst. AB, $^2J_{HH} = 14,6$ Hz, CH₂-Mes), 5,08 (1H, br. s, CH Cp_A), 4,49 (1H, br. s, CH Cp_A), 4,13 (5H, s, CH Cp_B), 3,88 (1H, br. s, CH Cp_A), 2,33 (3H, s, *p*-CH₃ Mes), 2,23 (6H, s, CH₃ Blm⁺), 2,17 (6H, s, *o*-CH₃ Mes).

RMN $^{13}C\{^1H\}$ (125,8 MHz, $CDCl_3$, 301 K) δ 139,88 (C^q *p*-CH₃C Mes), 139,83 (d, $J_{CP} = 1,8$ Hz, NCHN), 139,11 (d, $J_{CP} = 8$ Hz, C^q PPh₂), 138,00 (C^q *o*-CH₃C Mes), 136,81 (C^q CH₃C Blm⁺), 136,10 (d, $J_{CP} = 6$ Hz, C^q PPh₂), 135,02 (d, $J_{CP} = 21$ Hz, *o*-CH PPh₂), 131,28 (d, $J_{CP} = 18$ Hz, *o*-CH PPh₂), 130,04 (CH Mes), 129,70 (d, *p*-CH PPh₂), 129,68 (C^q Blm⁺), 129,45 (d, *p*-CH PPh₂), 128,34 (d, $J_{CP} = 8$ Hz, *m*-CH PPh₂), 127,58 (d, $J_{CP} = 6$ Hz, *m*-CH PPh₂), 127,48 (C^q Blm⁺), 124,65 (C^q CH₂C Mes), 113,62 (d, $J_{CP} = 5$ Hz, CH Blm⁺), 112,46 (CH Blm⁺), 85,17 (d,

Partie expérimentale du chapitre II

$J_{CP} = 28$ Hz, C^q Cp_A), 76,21 (d, $J_{CP} = 9$ Hz, C^q Cp_A), 73,82 (d, $J_{CP} = 3,7$ Hz, CH Cp_A), 72,79 (d, $J_{CP} = 4,5$ Hz, CH Cp_A), 71,39 (CH Cp_A), 70,35 (CH Cp_B), 46,53 (dd, $J_{CP} = 9,6$ Hz, CH₂-Fc), 46,28 (d, CH₂-Mes), 21,07 (*p*-CH₃ Mes), 20,59 + 20,46 (C-CH₃ Blm⁺), 19,75 (*o*-CH₃ Mes).

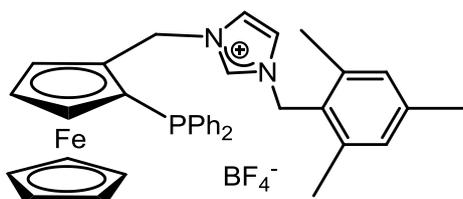
RMN ³¹P{¹H} (202,5 MHz, CDCl₃, 301 K) δ -25,68.

SM (ESI) *m/z* 677 [M⁺ + O] (10), 661 [M⁺] (100), 383 [M⁺ - C₁₉H₂₂N₂] (10).

SMHR (ES+) calculée pour C₄₂H₄₂N₂PFe 661,2435; trouvée 661,2443.

Enantiomère (S): [α]²⁰_D = -224 (c = 0,55 ; CH₂Cl₂).

Tétrafluoroborate de 1-[2-(diphénylphosphino)ferrocénylméthyl]-3-[(2,4,6-triméthylphényl)méthyl]imidazolium **II-10**



La réaction est réalisée selon le même mode opératoire que pour la synthèse du sel d'imidazolium **II-8**, à partir de tétrafluoroborate de 1-[2-(diphénylthiophosphino)ferrocénylméthyl]-3-[(2,4,6-triméthylphényl)méthyl]imidazolium **II-17** (232 mg, 0,377 mmol, 1 eq.) dans l'acétonitrile (10 mL). Le sel d'imidazolium **II-10** est obtenu sous la forme d'un solide jaune (220 mg, 88% rdt).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, 298 K) δ 8,73 (1H, s, NCHN), 7,49 (2H, m, CH PPh₂), 7,39 (3H, m, CH PPh₂), 7,16 (3H, m, CH PPh₂), 6,97 (2H, m, CH PPh₂), 6,87 (2H, br s, CH Mes), 6,82 (1H, br s, Im⁺ CH=CH), 6,42 (1H, br s, Im⁺ CH=CH), 5,50 (1H, syst. AB, ²J_{HH} = 15 Hz, CH₂-Fc), 5,37 (1H, syst. AB, ²J_{HH} = 15 Hz, CH₂-Fc), 5,09 (2H, s, CH₂-Mes), 4,93 (1H, br. s, CH Cp_A), 4,48 (1H, br. s, CH Cp_A), 4,11 (5H, s, CH Cp_B), 3,92 (1H, br. s, CH Cp_A), 2,27 (3H, s, *p*-CH₃ Mes), 2,01 (6H, s, *o*-CH₃ Mes).

RMN ¹³C{¹H} (75,5 MHz, CDCl₃, 298 K) δ 139,98 (C^q Mes), 138,94 (d, $J_{CP} = 7$ Hz, C^q PPh₂), 138,00 (C^q Mes), 135,56 (d, $J_{CP} = 7$ Hz, C^q PPh₂), 135,10 (NCHN), 134,71 (d, $J_{CP} = 21$ Hz, CH

PPh₂), 132,19 (d, $J_{CP} = 19$ Hz, CH PPh₂), 129,89 (CH Mes), 129,68 (CH Mes), 128,43 (d, $J_{CP} = 8$ Hz, CH PPh₂), 128,32 (d, $J_{CP} = 7$ Hz, CH PPh₂), 124,93 (C^q Mes), 121,48 (Im⁺ CH=CH), 120,06 (Im⁺ CH=CH), 84,23 (d, $J_{CP} = 28$ Hz, C^q Cp_A), 76,92 (d, $J_{CP} = 9$ Hz, C^q Cp_A), 73,73 (CH Cp_A), 72,93 (d, $J_{CP} = 4$ Hz, CH Cp_A), 71,52 (CH Cp_A), 70,25 (CH Cp_B), 49,00 (d, $J_{CP} = 11$ Hz, CH₂-Fc), 47,40 (CH₂-Mes), 22,63 (*p*-CH₃ Mes), 21,01 (*o*-CH₃ Mes).

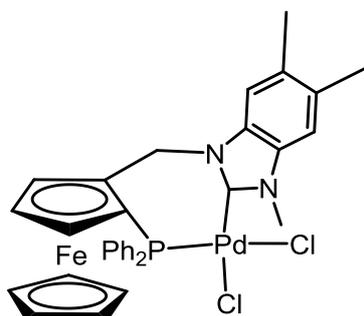
RMN ³¹P{¹H} (121,5 MHz, CDCl₃, 298 K): δ -27,18.

SM (ESI) m/z 583 [M⁺] (85) 383 [M⁺ - C₁₃H₁₆N₂] (100).

SMHR (ES+) calculée pour C₃₆H₃₆N₂PFe 583,1966; trouvée 583,1962.

Enantiomère (S) : $[\alpha]_D^{20} = -161$ (c = 0,51; CH₂Cl₂).

Dichloro{1-[2-(diphénylphosphino)ferrocénylméthyl]-3-méthyl-5,6-diméthylbenzimidazol-2-ylidène}palladium II-20



Dans un tube de Schlenk sec sous argon, on place PdCl₂(PhCN)₂ (35,2 mg, 0,092 mmol, 1 eq.), le tétrafluoroborate de 1-[2-(diphénylphosphino)ferrocénylméthyl]-3-méthyl-5,6-diméthylbenzimidazolium **II-8** (50 mg, 0,092 mmol, 1eq.) et le *tert*-butylate de sodium (10,6 mg, 0,11 mmol, 1,2 eq.) dans l'acétonitrile sec (50 mL). Le mélange est agité à 50°C pendant 16h. Après retour à température ambiante, il est concentré sous vide et le résidu est purifié par colonne de chromatographie flash sur gel de silice (éluant : CH₂Cl₂/MeOH 9/1). Le complexe de palladium **II-20** est obtenu sous la forme d'un solide orange (30 mg, 54% rdt). Des monocristaux du composé énantiomériquement pur (S) pour des mesures en diffraction des rayons X ont été obtenus par diffusion lente d'acétone dans une solution de dichlorométhane.

RMN ^1H (500 MHz, CD_2Cl_2 , 298 K) δ 8,08 (2H, m, *o*-CH PPh₂), 7,61 (1H, m, *p*-CH PPh₂), 7,52 (2H, m, *m*-CH PPh₂), 7,28 (1H, m, *p*-CH PPh₂), 7,20 (1H, s, CH BIm), 7,06 (2H, m, *o*-CH PPh₂), 6,83 (1H, s, CH BIm), 6,76 (2H, m, *m*-CH PPh₂), 6,64 (1H, syst. AB, $^2J_{\text{HH}} = 15$ Hz, CH₂-Fc), 5,21 (1H, syst. AB, $^2J_{\text{HH}} = 15$ Hz, CH₂-Fc), 4,94 (1H, br. s, CH Cp_A), 4,43 (1H, br. s, CH Cp_A), 4,42 (1H, br. s, CH Cp_B), 3,62 (3H, s, NCH₃), 2,38 (3H, s, CH₃ BIm), 2,32 (3H, s, CH₃ BIm).

RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (125,8 MHz, CD_2Cl_2 , 298 K) δ 166,70 (C^q N $\overline{\text{C}}\text{N}$ -Pd), 136,02 (d, $J_{\text{CP}} = 10$ Hz, *o*-CH PPh₂), 134,31 (d, $J_{\text{CP}} = 55$ Hz, C_q PPh₂), 133,49 (C^q BIm), 133,10 (2 C^q CH₃- $\overline{\text{C}}$ BIm), 131,40 (d, $J_{\text{CP}} = 2,5$ Hz, *p*-CH PPh₂), 130,90 (C^q BIm), 130,65 (d, $J_{\text{CP}} = 11$ Hz, *o*-CH PPh₂), 130,00 (d, $J_{\text{CP}} = 2,5$ Hz, *p*-CH PPh₂), 128,34 (d, $J_{\text{CP}} = 10$ Hz, *m*-CH PPh₂), 127,58 (d, $J_{\text{CP}} = 54$ Hz, C^q PPh₂), 127,48 (d, $J_{\text{CP}} = 11$ Hz, *m*-CH PPh₂), 110,45 (CH BIm), 109,71 (CH BIm), 86,80 (d, $J_{\text{CP}} = 14$ Hz, C^q Cp_A), 74,23 (d, $J_{\text{CP}} = 2,5$ Hz, CH Cp_A), 73,51 (d, $J_{\text{CP}} = 8$ Hz, CH Cp_A), 71,36 (5 CH Cp_B), 71,00 (d, $J_{\text{CP}} = 58$ Hz, C^q Cp_A), 70,39 (d, $J_{\text{CP}} = 6$ Hz, CH Cp_A), 46,15 (CH₂-Fc), 33,60 (NCH₃), 20,04 (C- $\overline{\text{C}}$ H₃ BIm), 19,95 (C- $\overline{\text{C}}$ H₃ BIm).

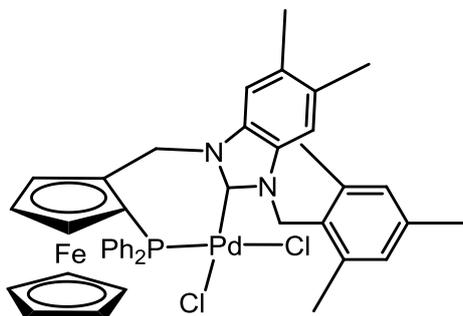
RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (202,5 MHz, CD_2Cl_2 , 298 K) δ 4,38.

SM (ESI) m/z 683 [M - Cl⁻] (100), 647 [M - 2Cl⁻] (33).

SMHR (ES⁺) calculée pour C₃₃H₃₁N₂PF_ePdCl 683,0309; trouvée 683,0313.

Enantiomère (S): $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -59$ ($c = 0,54$; CH₂Cl₂).

Dichloro{1-[2-(diphénylphosphino)ferrocénylméthyl]-3-[(2,4,6-triméthylphényl)méthyl]-5,6-diméthylbenzimidazol-2-ylidène}palladium II-21



La réaction est réalisée selon le même mode opératoire que pour la synthèse du complexe **II-20**, à partir du tétrafluoroborate de 1-[2-(diphénylthiophosphino)ferrocénylméthyl]-3-[(2,4,6-triméthylphényl)méthyl]-5,6-diméthylbenzimidazolium **II-9** (50 mg, 0,076 mmol, 1 eq.), de PdCl₂(PhCN)₂ (29,1 mg, 0,076 mmol, 1 eq.), de NaO^tBu (8,75 mg, 0,091 mmol, 1,2 eq.) et

d'acétonitrile sec (50 mL). Le complexe de palladium **II-21** est obtenu sous la forme d'un solide jaune (20 mg, 35% rdt). Des monocristaux du mélange racémique pour des mesures en diffraction des rayons X ont été obtenus par diffusion lente de diéthyléther dans une solution de dichlorométhane.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3 , 298 K) δ 8,00 (2H, m, CH PPh₂), 7,52–7,46 (2H, m, CH PPh₂), 7,31–7,29 (2H, m, CH PPh₂), 7,12 (1H, m, CH BIm), 6,96–6,94 (2H, m, CH PPh₂), 6,77 (2H, s, CH PPh₂), 6,78 (2H, 2s, CH Mes), 6,77 (1H, syst. AB, $^2J_{\text{HH}} = 15$ Hz, Fc-CH₂), 6,28 (1H, syst. AB, $^2J_{\text{HH}} = 15$ Hz, CH₂-Mes), 5,41 (1H, s, CH BIm), 5,14 (1H, syst. AB, $^2J_{\text{HH}} = 15$ Hz, Fc-CH₂), 4,85 (1H, br. s, Cp_A), 4,40 (1H, br. s, Cp_A), 4,32 (5H, s, Cp_B), 4,31 (1H, syst. AB, $^2J_{\text{HH}} = 15$ Hz, CH₂-Mes), 3,65 (1H, br. s, Cp_A), 2,29 (6H, s, C-CH₃ BIm), 1,95 (6H, s, *o*-CH₃ Mes), 1,91 (3H, s, *p*-CH₃ Mes).

RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (125,8 MHz, CDCl_3 , 298 K) δ 166,74 (C^q N $\underline{\text{C}}\text{N}$ -Pd), 138,47 (C^q BIm), 135,93 (d, $J_{\text{CP}} = 10$ Hz, *o*-CH PPh₂), 134,19 (d, $J_{\text{CP}} = 54$ Hz, C^q PPh₂), 133,49 (C^q BIm), 132,45 (C^q CH₃ $\underline{\text{C}}$ BIm), 132,34 (C^q CH₃ $\underline{\text{C}}$ BIm), 131,47 (C^q *p*-CH₃ $\underline{\text{C}}$ Mes), 131,18 (C^q *o*-CH₃ $\underline{\text{C}}$ Mes), 131,02 (d, $J_{\text{CP}} = 11$ Hz, CH PPh₂), 129,89 (C^q *o*-CH₃ $\underline{\text{C}}$ Mes), 129,10 (CH Mes), 128,79 (d, $J_{\text{CP}} = 55$ Hz, C^q PPh₂), 127,43 (d, $J_{\text{CP}} = 11$ Hz, CH PPh₂), 128,49 (d, $J_{\text{CP}} = 10$ Hz, CH PPh₂), 126,84 (CH Mes), 112,45 (CH BIm), 109,23 (CH BIm), 86,52 (d, $J_{\text{CP}} = 14$ Hz, C^q Cp_A), 74,42 (CH Cp_A), 72,05 (C^q Cp_A), 72,93 (d, $J_{\text{CP}} = 1,5$ Hz, CH Cp_A), 71,39 (5 CH Cp_B), 70,16 (d, $J_{\text{CP}} = 1,5$ Hz, CH Cp_A), 49,00 (CH₂-Mes), 46,52 (CH₂-Fc), 21,12 (*o*-CH₃ Mes), 20,92 (C- $\underline{\text{C}}$ H₃ BIm), 20,37 (*p*-CH₃ Mes), 20,26 (C- $\underline{\text{C}}$ H₃ BIm).

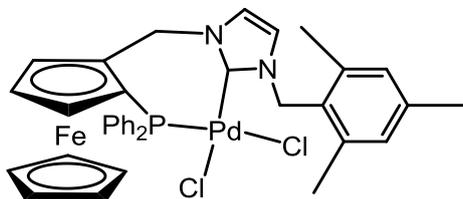
RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (202,5 MHz, CDCl_3 , 298 K) δ 3,86.

SM (DCI-CH₄) *m/z* 801 [M – Cl] (100), 767 [M – 2Cl] (58).

SMHR (Cl⁺) calculée pour C₄₂H₄₁N₂PF_ePdCl 801,1080; trouvée 801,1118.

Enantiomère (S): $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -32$ (*c* = 0,51 ; CH₂Cl₂).

Dichloro{1-[2-(diphénylphosphino)ferrocénylméthyl]-3-[(2,4,6-triméthylphényl)méthyl]imidazol-2-ylidène}palladium II-22



La réaction est réalisée selon le même mode opératoire que pour la synthèse du complexe **II-20**, à partir du tétrafluoroborate de 1-[2-(diphénylphosphino)ferrocénylméthyl]-3-[(2,4,6-triméthylphényl) méthyl]imidazolium **II-10** (50 mg, 0,086 mmol, 1 eq.), de PdCl₂(PhCN)₂ (33 mg, 0,086 mmol, 1eq.), NaO^tBu (9,9 mg, 0,103 mmol, 1,2 eq.) et d'acétonitrile sec (50 mL). Le complexe de palladium **II-22** est obtenu sous la forme d'un solide orange (35 mg, 61% rdt). Des monocristaux du composé énantiomériquement pur (*S*) pour des mesures en diffraction des rayons X ont été obtenus par diffusion lente d'éther de pétrole dans une solution de dichlorométhane.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, 298 K) δ 7,92 (2H, m, CH PPh₂), 7,51 (1H, m, CH PPh₂), 7,44 (2H, m, CH PPh₂), 7,41 (1H, m, CH PPh₂), 7,32 (2H, m, CH PPh₂), 7,18 (2H, m, CH PPh₂), 6,79 (1H, s, Im CH=CH), 6,78 (2H, s, CH Mes), 6,54 (1H, syst. AB, ²J_{HH} = 15 Hz, CH₂-Fc), 5,97 (1H, s, Im CH=CH), 5,94 (1H, syst. AB, ²J_{HH} = 15 Hz, CH₂-Mes), 4,75 (1H, syst. AB, ²J_{HH} = 15 Hz, CH₂-Fc), 4,74 (1H, br. s, CH Cp_A), 4,42 (1H, br. s, CH Cp_A), 4,28 (5H, s, CH Cp_B), 4,00 (1H, syst. AB, ²J_{HH} = 15 Hz, CH₂-Mes), 3,70 (1H, br. s, CH Cp_A), 2,24 (3H, s, *p*-CH₃ Mes), 1,91 (6H, s, *o*-CH₃ Mes).

RMN ¹³C{¹H} (125,8 MHz, CDCl₃, 298 K) δ 156 ppm (C^q N-CN-Pd, identifié par HMBC), 139,03 (2 C^q *o*-CH₃C Mes), 138,72 (C^q *p*-CH₃C Mes), 135,75 (d, J_{CP} = 10 Hz, CH PPh₂), 134,46 (d, J_{CP} = 54 Hz, C^q PPh₂), 131,33 (d, J_{CP} = 11 Hz, CH PPh₂), 131,16 (CH PPh₂), 130,68 (CH PPh₂), 129,18 (CH Mes), 128,86 (d, J_{CP} = 54 Hz, C^q PPh₂), 128,71 (d, J_{CP} = 11 Hz, CH PPh₂), 127,39 (d, J_{CP} = 11 Hz, CH PPh₂), 126,78 (C^q CH₂C Mes), 121,00 (Im CH=CH), 119,00 (Im CH=CH), 86,99 (d, J_{CP} = 14 Hz, C^q Cp_A), 74,85 (CH Cp_A), 72,90 (d, J_{CP} = 56 Hz, CH Cp_A), 71,83 (d, J_{CP} = 58 Hz, C^q Cp_A), 71,43 (5 CH Cp_B), 70,13 (CH Cp_A), 50,08 (CH₂-Fc), 48,03 (CH₂-Mes), 20,92 (*p*-CH₃ Mes), 20,60 (*o*-CH₃ Mes).

RMN ³¹P{¹H} (202,5 MHz, CDCl₃, 298 K) δ 4,56.

SM (ESI) m/z 723 [M – Cl] (100), 242 [PdCl₂Im] (80).

SMHR (ES+) calculée pour C₃₆H₃₅N₂PF_ePdCl 723,0623; trouvée 723,0652.

Enantiomère (S): $[\alpha]_D^{20} = -5$ (c = 0,5 ; CH₂Cl₂).

Protocole général pour les réactions de couplage de Suzuki-Miyaura asymétriques :

Dans un tube de Schlenk sec et sous argon, un mélange de bromure de naphthyle (0,29 mmol, 1 équivalent), d'acide naphthylboronique (0,34 mmol, 1,2 équivalents), de carbonate de potassium (0,69 mmol, 2,4 équivalents) et de catalyseur au palladium (0,0014 mmol, 0,5 mol%) dans le toluène sec (2 mL + 50 μ L de CH₂Cl₂ sec pour une solubilisation complète du catalyseur) est chauffé à 40°C sous agitation pendant 24h. Après retour à température ambiante, la solution est lavée avec de l'eau et la phase aqueuse est extraite avec du diéthyléther. Les phases organiques sont regroupées, séchées (MgSO₄), filtrées et concentrées sous vide. Le résidu est purifié par colonne de chromatographie flash sur gel de silice (éluant : hexane ou hexane/acétate d'éthyle 9/1). Chaque réaction a été effectuée au moins deux fois pour vérifier la reproductibilité du résultat.

Les excès énantiomériques sont déterminés par chromatographie liquide haute performance (HPLC) sur une colonne Chiralcel OJ (éluant : hexane/isopropanol 9/1, débit 1 mL.min⁻¹, T= 30°C). Chaque échantillon est analysé au moins trois fois pour vérifier la reproductibilité de l'analyse.

Temps de rétention pour le 2-méthylbinaphthyle:

6,42 min (isomère R) – 9,93 min (isomère S).

Temps de rétention pour le 2-méthoxybinaphthyle :

9,22 min (isomère S) –15,66 min (isomère R).

Temps de rétention pour le 2-éthoxybinaphthyle:

7,66 min (isomère S) –11,90 min (isomère R).

Protocole général pour la réaction d'addition 1,2 énantiosélective de l'acide phénylboronique sur le 4-nitrobenzaldéhyde :

Dans un tube de Schlenk sec et sous argon, un mélange de 4-nitrobenzaldéhyde (0,2 mmol, 1 eq.), d'acide phénylboronique (0,4 mmol, 2 eq. (THF) ou 0,3 mmol, 1,5 eq. (autres solvants)), de base (0,6 mmol, 3 eq. (THF) ou 0,4 mmol, 2 eq. (autres solvants)) et le catalyseur (5 mol%) dans le solvant (THF: 5 mL, autres solvants: 1 mL) est chauffé à 65°C sous agitation pendant 24 h. Après retour à température ambiante, la solution est lavée avec de l'eau et la phase aqueuse est extraite avec du méthyl *tert*-butyl éther. Les phases organiques sont lavées avec une solution aqueuse saturée de NaCl, séchées (MgSO₄), filtrées et évaporées sous vide. Le résidu est purifié par colonne de chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/ acétate d'éthyle 8/1 puis 4/1) pour donner le (4-nitrophényl)(phényl)méthanol sous la forme d'un solide jaune. Chaque réaction a été effectuée au moins deux fois pour vérifier la reproductibilité du résultat.

Les excès énantiomériques sont déterminés par chromatographie liquide haute performance (HPLC) sur une colonne Chiralcel AD-H (éluant : hexane/isopropanol 8/2, débit 0,5 mL.min⁻¹, T= 30°C). Chaque échantillon est analysé au moins trois fois pour vérifier la reproductibilité de l'analyse.

Temps de rétention : $\lambda = 214$ nm, 13,9 min (isomère R) - 16,4 min (isomère S).

¹ E. A. Collins, P. Garcia-Losada, C. Hamdouchi, P. A. Hipskind, J. Lu, T. Takakuwa, *Preparation of imidazo[1,2-b]pyridazine compounds as corticotropin releasing factor 1 receptor antagonists for treating psychiatric and neurologic diseases*, PCT int. Appl., 2006107784, **2006**.

² I. Özdemir, N. Şahin, Y. Gök, S. Demir, B. Çetinkaya, *J. Molec. Catal. A.*, **2005**, 234, 181.

³ U. E. Hille, C. Zimmer, C. A. Vock, R. W. Hartmann, *ACS Med. Chem. Lett.*, **2011**, 2, 2.

Chapitre III :
Complexes de palladium à
ligands NHC/amine

III.1- Introduction et objectifs :

Comme nous l'avons vu dans le chapitre I, les ligands monodentes fortement électrodonneurs et encombrés se sont révélés les plus efficaces dans la réaction de Suzuki-Miyaura.¹ En revanche, en ce qui concerne la version énantiosélective de cette réaction, les ligands bifonctionnels comme par exemple les ligands KenPhos et PPFA (figure III-1) permettent l'obtention de produits de couplage croisé avec de bons rendements et énantiosélectivités.² (voir chapitre I paragraphes I.2.1 et I.2.4.1, pages 7 et 22).

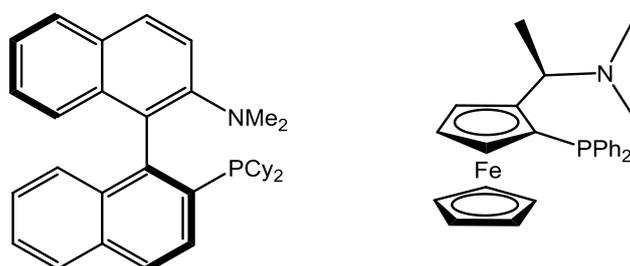


Figure III-1 : Ligands KenPhos et PPFA

III.1.1- Conception de nouveaux ligands hémilabiles NHC/amine ferrocéniques :

Les ligands utilisés dans le chapitre précédent, bien que bifonctionnels, présentent certaines limitations, comme les problèmes d'encombrement stérique ainsi que la possible trop forte coordination du ligand chélatant NHC/phosphine, ne permettant pas un couplage hautement énantiosélectif.³

Afin de pouvoir allier activité et énantiosélectivité, la modulation des propriétés électroniques et stériques des ligands présents sur le palladium semble être cruciale. Pour cela, nous avons donc eu le projet de développer de nouveaux ligands possédant une entité NHC, jouant le rôle de ligand ancillaire, et un bras présentant une fonction amine hémilabile pouvant intervenir en support de coordination au cours du cycle catalytique, par analogie avec les ligands KenPhos et PPFA (figure III-1).

Nous avons décidé de conserver l'élément ferrocénique comme élément de chiralité planaire : celui-ci est facilement fonctionnalisable et sa réactivité nous est familière.⁴ De plus, nous nous sommes cantonnés à l'étude de NHC de type imidazol-2-ylidène car, comme il a été observé dans le chapitre précédent, ils ont permis l'obtention des meilleurs résultats en termes

d'activité et d'énantiosélectivité en réaction de Suzuki-Miyaura asymétrique.^{3,5} (voir chapitre II, paragraphe II.4.1.2, pages 61-63).

Pour concevoir de tels ligands, deux pistes ont été étudiées. La première consiste en la synthèse d'analogues des ligands NHC/phosphine ferrocéniques développés précédemment ; quant à la deuxième piste, il s'agit de la synthèse d'un ligand ferrocénique où l'entité imidazol-2-ylidène est en communication électronique directe avec le ferrocène (figure III-2).

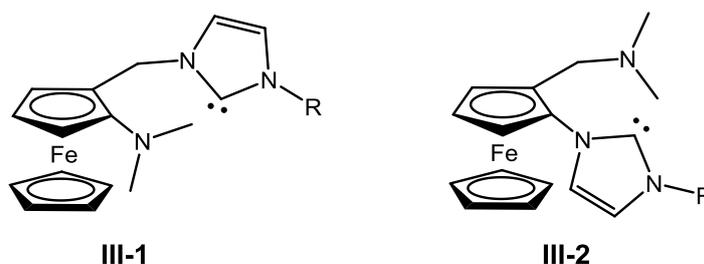


Figure III-2 : Ligands envisagés

III.1.2- Voies de synthèse envisagées :

III.1.2.1- Voie de synthèse des ligands III-1 :

La première piste a été rapidement abandonnée, car la synthèse d'un tel ligand est peu modulable, requiert le passage par une amine ferrocénique III-4 peu stable et nécessite plusieurs étapes de synthèse pour pouvoir espérer obtenir les ligands cibles III-1⁶ (schéma III-1).

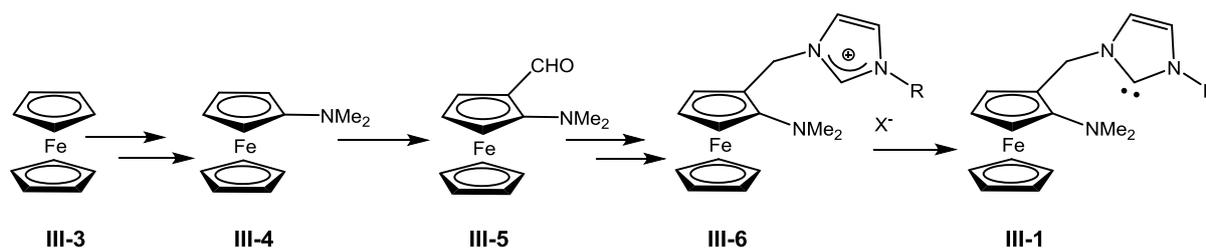


Schéma III-1 : Voie de synthèse possible pour les ligands III-1

III.1.2.2- Voie de synthèse des ligands **III-2** :

III.1.2.2.1- Construction de l'entité (benz)imidazolium par cyclisation via une amine ferrocénique :

Nous nous sommes donc concentrés sur la deuxième piste. Il existe peu d'exemples de composés ferrocéniques où l'entité imidazolium ou benzimidazolium est en communication directe avec le ferrocène. Parmi ceux-là, on compte des sels d'azolium développés par les groupes de Bildstein⁷, Togni⁸ et Bielawski,⁹ dont la synthèse consiste en la construction de l'hétérocycle par une étape finale de cyclisation après la génération d'une amine ferrocénique peu stable (figure III-3).

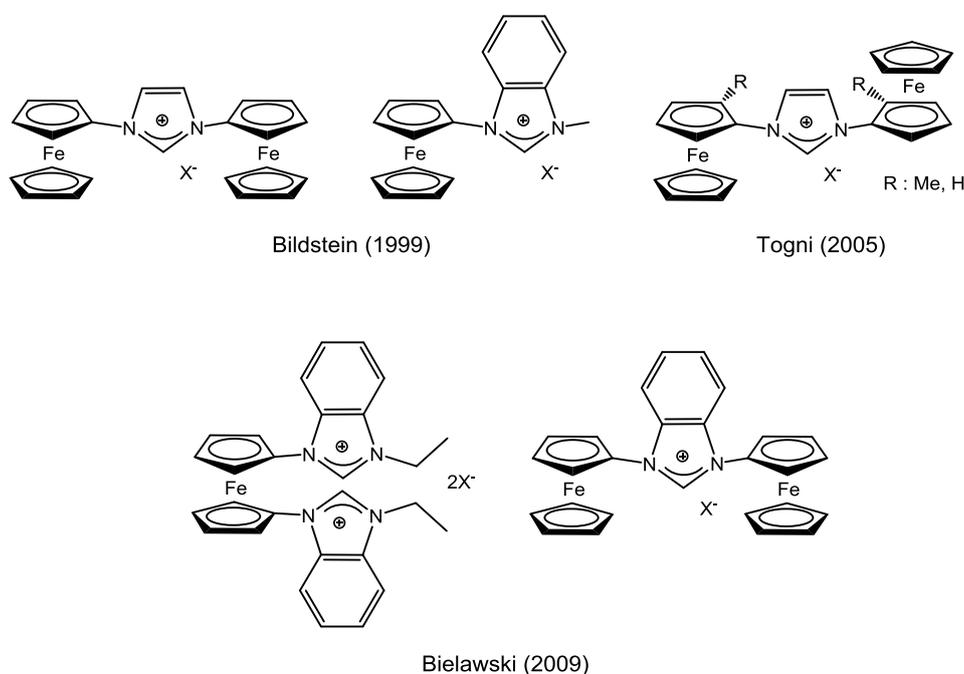


Figure III-3 : sels d'azolium synthétisés via une amine ferrocénique

Cette stratégie de synthèse semblait peu adaptée aux types de ligands que nous souhaitons développer. En effet l'introduction d'un groupement (diméthylaminométhyl) en position ortho sur le ferrocène paraissait difficile une fois que l'entité imidazolium était introduite. De plus, cette voie de synthèse n'est pas spécialement modulable, laissant peu de place à l'élaboration d'une famille de ligands.

III.1.2.2.2- Introduction de l'imidazole par couplage de type Ullmann :

Une alternative permettant de limiter les étapes de synthèse est l'introduction du groupement imidazole par un couplage de type Ullmann. Il existe deux exemples principaux de composés présentant un groupement imidazole directement lié au ferrocène synthétisés par ce type de couplage. Le premier composé **III-8**, dont la synthèse a été décrite par Bolm *et al.*¹⁰ avec un rendement de 31%, a fait l'objet d'une autre étude, également par un couplage de type Ullmann, par le groupe de Nagarkar¹¹ avec un rendement de 46%. Le deuxième composé ferrocénique **III-10**, dont la synthèse a été reportée par Jiang *et al.*,¹² a été obtenu avec un rendement de 51% (schéma III-2).

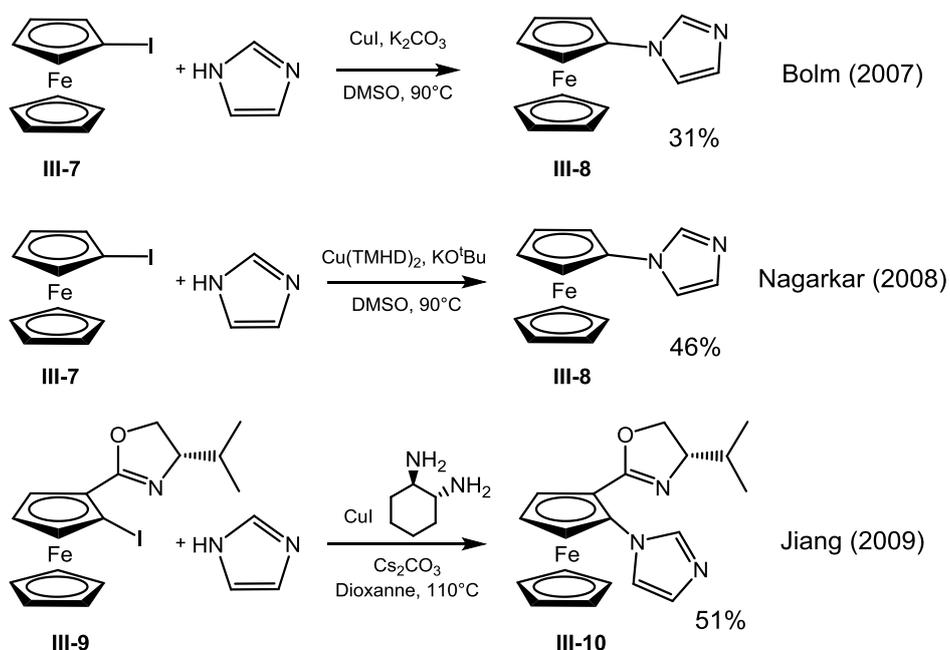


Schéma III-2 : synthèses d'imidazoles ferrocéniques par couplage de type Ullmann

Cette méthodologie de synthèse est celle que nous avons retenue car elle permet l'introduction du groupement imidazole sur un dérivé ferrocénique substitué en position ortho, comme le montre la voie de synthèse de **III-10**.

Une voie de synthèse en peu d'étapes, à partir du (diméthylaminométhyl)ferrocène commercial, devrait donc nous permettre l'accès aux ligands cibles en version racémique (schéma III-3).

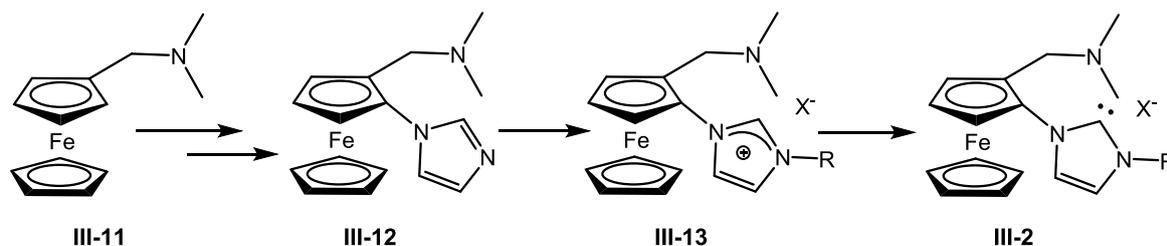


Schéma III-3 : Voie de synthèse possible pour les ligands III-2

De plus, il s'agit d'une voie de synthèse modulable pour obtenir différents ligands ferrocéniques NHC/amine (figure III-4).

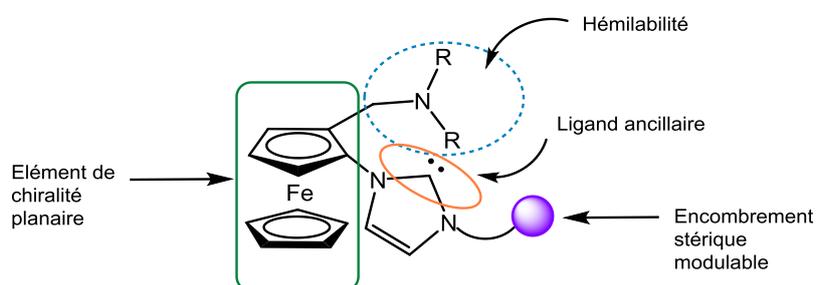


Figure III-4 : propriétés des ligands cibles III-2

III.2- Synthèse des ligands :

III.2.1- Synthèse du produit de couplage III-12 :

Pour pouvoir synthétiser les ligands cibles en version racémique, nous avons réfléchi à une voie de synthèse nécessitant peu d'étapes.

Le (diméthylaminométhyl)ferrocène III-11 (figure III-5) est un composé commercial et relativement peu onéreux. Ce composé est utilisé comme précurseur de beaucoup de produits ferrocéniques et sa réactivité est bien connue.¹³

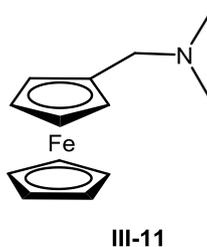


Figure III-5 : (diméthylaminométhyl)ferrocène

Pour introduire le groupement imidazole, un couplage de type Ullmann a été envisagé. Pour cela, il faut mettre en présence un dérivé halogéné du ferrocène **III-14**, l'imidazole, une base et un catalyseur au cuivre¹⁴ (schéma III-4).

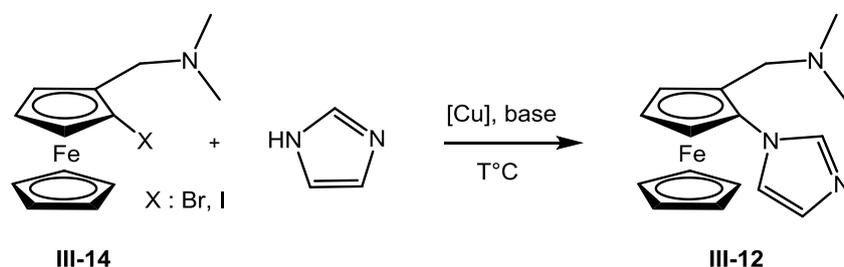


Schéma III-4 : stratégie de synthèse du produit de couplage **III-12** entre le dérivé ferrocénique et l'imidazole

III.2.1.1- Synthèse du 1-iodo-2-(diméthylaminométhyl)ferrocène **III-15** :

Avant de procéder au couplage, nous avons dû synthétiser un dérivé halogéné du composé **III-11**. Nous avons choisi le 1-iodo-2-(diméthylaminométhyl)ferrocène car les dérivés iodés du ferrocène sont connus pour être plus réactifs que leurs analogues bromés ou chlorés.¹¹

Nous avons suivi la voie de synthèse développée par Plenio¹⁵ pour obtenir le dérivé iodé **III-15**. Celle-ci consiste en la lithiation de la position ortho sur le ferrocène par ajout de *n*-BuLi, suivie par l'addition d'iode conduisant à la formation du 1-iodo-2-(diméthylaminométhyl)ferrocène chiral **III-15** avec un rendement de 64% (schéma III-5).

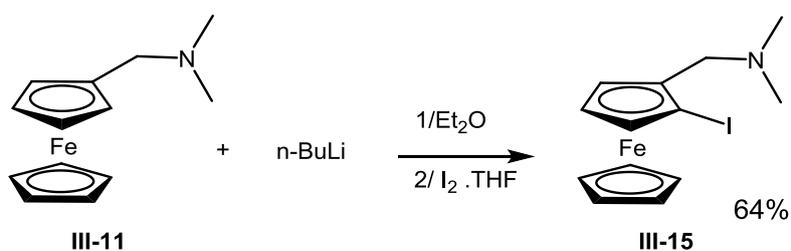


Schéma III-5 : synthèse du 1-iodo-2-(diméthylaminométhyl)ferrocène **III-15**

Etant donné que nous utilisons un excès d'iode au cours de la réaction, et afin d'éviter que celui-ci ne dégrade le produit **III-15**, une solution aqueuse de thiosulfate de sodium à 10% est ajoutée en fin de réaction. Cependant, la méthode de purification décrite par Plenio n'a pas été optimale pour purifier correctement le produit **III-15**. Nous avons donc utilisé dans un deuxième temps les conditions du groupe de Yucel¹⁶ pour la purification de ce produit, à savoir une colonne de chromatographie sur gel de silice avec un mélange éther de pétrole/acétate

d'éthyle/triéthylamine (8/2/1) comme éluant, qui a permis la séparation de **III-15** d'un autre produit ferrocénique non identifié mais semblant dérivé de **III-11**.

III.2.1.2- Optimisation des conditions de couplage de type Ullmann :

En examinant les exemples de synthèse par couplage de type Ullmann de **III-8** et **III-10**, il apparaît que cette réaction ne semble pas être aisée (rendements de 30 à 51%). De plus, elle fait intervenir des solvants rendant le traitement du produit difficile (DMSO, dioxanne).¹⁰⁻¹² Nous nous sommes donc appliqués à rechercher d'autres conditions opératoires pouvant améliorer le rendement de cette réaction de couplage.

Différentes conditions ont été testées pour introduire le groupement imidazole par couplage de type Ullmann. Les premières conditions testées sont inspirées de méthodes reportées par le groupe de Cristau et Taillefer¹⁷ et celui de Cross¹⁸ pour le couplage de type Ullmann sur des composés organiques : chacun des deux groupes utilise Cu_2O , dans l'acétonitrile, avec Cs_2CO_3 comme base. Cristau et Taillefer ont employé le ligand **L** en association avec Cu_2O comme catalyseur du couplage de type Ullmann (schéma III-6).¹⁷ Le produit de couplage entre l'imidazole et **III-15** est ainsi obtenu au bout de 5 jours au reflux de l'acétonitrile avec un rendement de 30%. Le faible rendement pourrait être expliqué par la concentration trop élevée des réactifs en solution dans l'acétonitrile : en effet, la base n'a pas pu être entièrement solubilisée dans le volume de solvant présent.

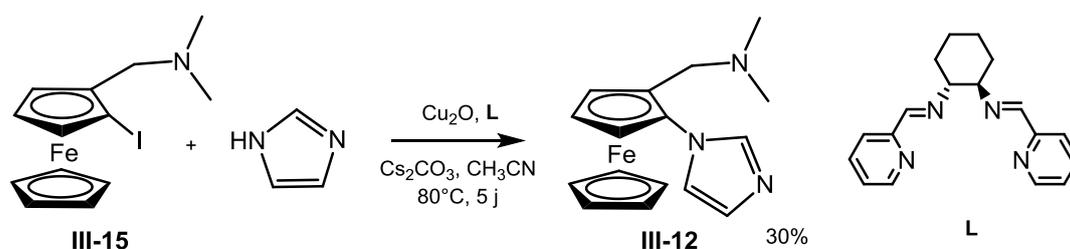


Schéma III-6 : synthèse de **III-12** par couplage de type Ullmann dans les conditions de Cristau et Taillefer¹⁷

Une solution à ce problème de solubilisation a pu être apportée par Buchwald *et al.*¹⁹, qui ont utilisé le poly(éthylèneglycol) de masse molaire moyenne 3400 (PEG-3400) comme agent de transfert de phase. En effet, le PEG-3400 utilisé est soluble dans l'acétonitrile et favorise la solubilisation de Cs_2CO_3 , rendant ainsi le couplage plus efficace, puisque l'iodoferrocène est totalement consommé au bout de 16h ou 24h selon le solvant utilisé (butyronitrile ou acétonitrile).

Nous avons étudié différents paramètres afin d'optimiser le rendement de la réaction, comme la charge catalytique, la nature du ligand complexé au cuivre ou encore la quantité de matière de produit à coupler (schéma III-7).

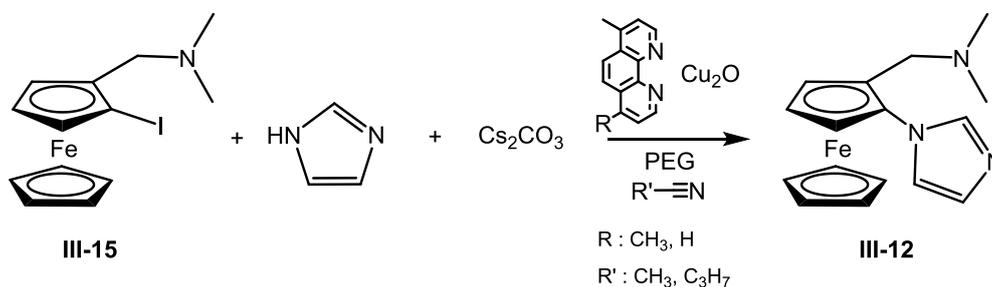


Schéma III-7 : synthèse de **III-12** par couplage de type Ullmann dans les conditions de Buchwald¹⁹

Table III-1 : optimisation des conditions de la réaction de couplage de type Ullmann

nFcNMe ₂ I (moles)	Cu (mol%)	Ligand	Ligand (mol%)	T (°C)	Solvant	t (h)	Rendement (%)
2,71	5	Me-Phen.	20	120	Butyronitrile	16	48
2,71	5	Me-Phen.	20	80	CH ₃ CN	24	48
2,71	10	Me-Phen.	30	120	Butyronitrile	16	27
2,71	10	Me-Phen.	30	80	CH ₃ CN	24	25
2,71	5	Me ₂ -Phen.	20	120	Butyronitrile	16	47
8,13	5	Me-Phen.	20	120	Butyronitrile	16	31

Le meilleur rendement de 48% est obtenu quand 5mol% de Cu₂O et 20mol% de ligand sont utilisés. Le solvant et la richesse électronique du ligand phénanthroline utilisé ne semblent pas avoir d'influence sur le rendement de la réaction de couplage (table III-1).

Il est à noter, de plus, que lorsque le couplage est mis en œuvre sur une plus grande échelle (3g de **III-15** au lieu de 1g), l'efficacité de celui-ci est diminuée.

III.2.1.3- Traitement, purification et caractérisation de **III-12** synthétisé par couplage de type Ullmann :

Les conditions opératoires retenues pour la synthèse de **III-12** sont donc : 5 mol% de Cu₂O et 20 mol% de ligand Me-phénanthroline, Cs₂CO₃ comme base et le PEG-3400 comme agent de

transfert de phase dans le butyronitrile (ou l'acétonitrile), à 110°C (ou 80°C) pendant 16h (ou 24h).

Le mélange réactionnel brut, après avoir été extrait au dichlorométhane, est lavé avec une solution aqueuse de Na₂S₂O₃ à 10% pour retirer les traces d'iodures libérés au cours de la synthèse : sans ce lavage, la solution de dichlorométhane jaune orangée devient verte après exposition à l'air, traduisant une probable oxydation du ferrocène en ferrocénium.

Nous avons également constaté la présence d'un sous-produit rouge présentant des propriétés de solubilité et de polarité proches de celles du produit **III-12**. Après différents procédés de purification, ce produit rouge a finalement pu être séparé du composé attendu par extraction au pentane du mélange solubilisé dans l'eau, le produit de couplage **III-12** étant soluble dans le solvant hydrophobe. Le composé rouge, une fois isolé, a été analysé par RMN ¹H : le spectre présente les signaux du ligand Me-phénanthroline libre ainsi que d'autres plus larges dans les mêmes régions, pouvant éventuellement correspondre au ligand Me-phénanthroline coordonné au cuivre.

Le produit de couplage **III-12** a été caractérisé par RMN ¹H et ¹³C. Le spectre RMN ¹H laisse apparaître un système AB vers 3 ppm avec une constante de couplage ²J_{H,H} de 13Hz : cette multiplicité des signaux RMN vient du fait que le composé **III-12** est chiral. Des cristaux orange de qualité suffisante pour des mesures en diffraction des rayons X sur monocristaux ont été obtenus après évaporation lente d'une solution concentrée d'acétone. La structure élucidée par l'analyse cristallographique est représentée figure III-6.

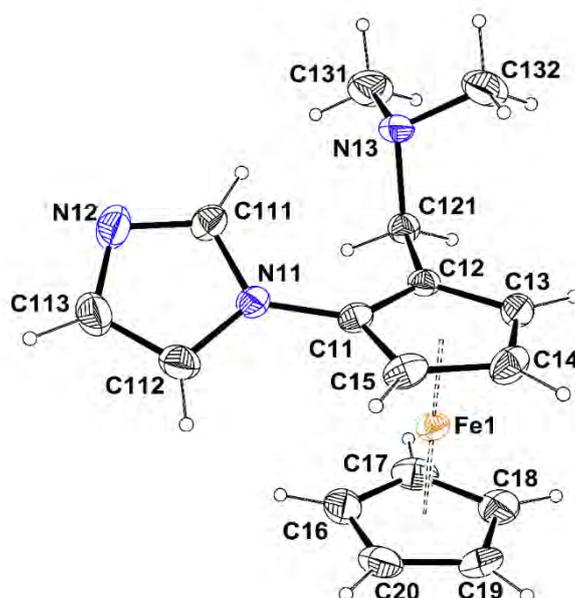


Figure III-6 : représentation ORTEP de **III-12**, les ellipsoïdes sont représentés à 50% de probabilité.

La structure de **III-12** a été comparée à celle de **III-8**²⁰ présentant également un imidazole en liaison directe avec le ferrocène. Les longueurs de liaisons et les angles remarquables des deux structures sont comparables. Dans les deux structures, il est intéressant de noter que le plan de l'imidazole est décalé par rapport au plan du cyclopentadiényle substitué du ferrocène. L'analyse de la structure de **III-12** nous a également permis de mettre en lumière la présence d'une interaction de type liaison hydrogène (H(111)...N(13) : 2,47 Å) entre l'azote du groupement amine (N13) et l'hydrogène porté par le carbone (C111) en position 2 sur l'imidazole.

III.2.1.4- Tentative de synthèse de **III-12** par une réaction d'amination de Buchwald-Hartwig :

Une autre stratégie de synthèse de **III-12** par réaction d'amination de Buchwald-Hartwig²¹ a été envisagée. Cette réaction permet la création d'une liaison C-N en présence d'un catalyseur au palladium. Ayant à notre disposition un nouveau complexe de palladium **III-16**, développé dans le groupe des Drs. Vincent César et Guy Lavigne, qui s'est révélé très performant dans des réactions d'amination de Buchwald-Hartwig²², nous avons décidé de tester les conditions de ce type de réaction pour la synthèse de notre produit de couplage. Malheureusement, dans le cas présent, aucune réaction n'a été observée, et la totalité du composé de départ **III-15** a été récupérée en fin de réaction (schéma III-8).

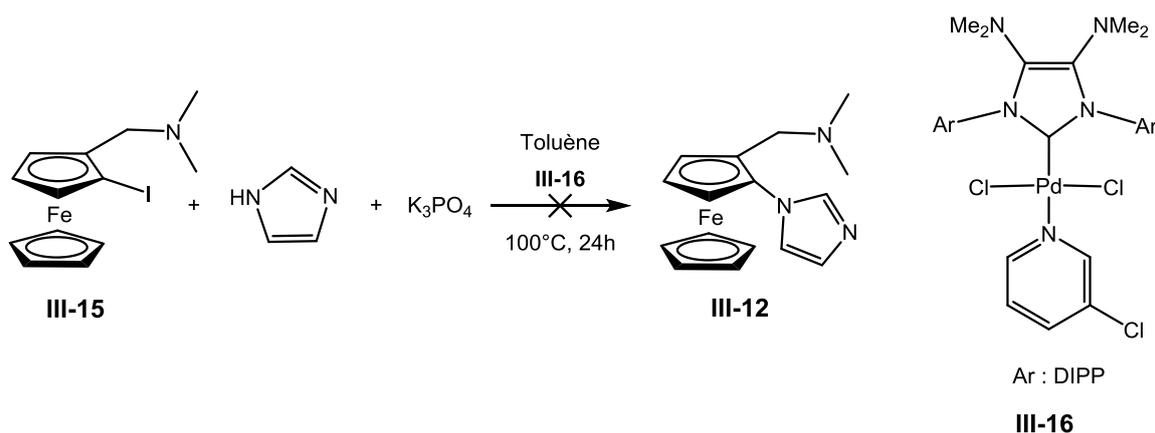


Schéma III-8 : tentative de synthèse de **III-12** par la réaction d'amination de Buchwald-Hartwig

III.2.2-Tentatives de synthèse des sels d'imidazolium **III-17** et **III-18**:

Nous allons présenter, dans cette partie, les tentatives de synthèse de deux sels d'imidazolium (figure III-7).

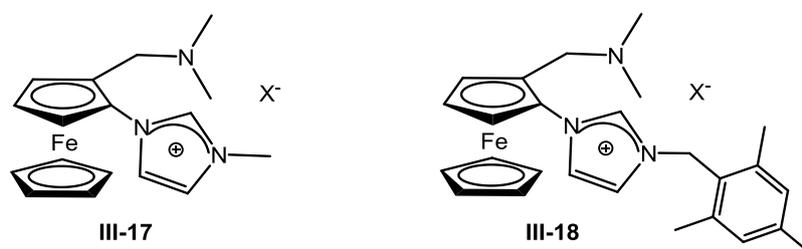


Figure III-7 : sels d'imidazolium **III-17** et **III-18**

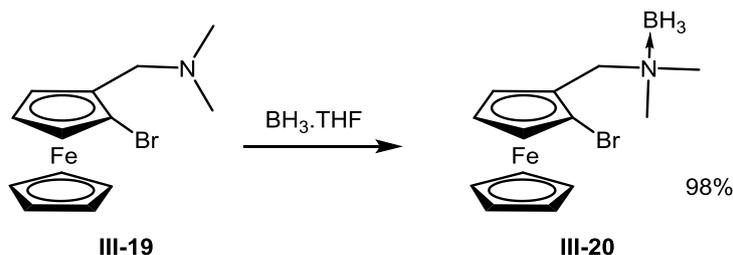
Nous avons choisi d'introduire sur l'entité imidazolium des groupements présentant un encombrement stérique différent. Le groupement CH₂Mes avait permis une meilleure induction asymétrique que le groupement méthyle dans le cas des ligands ferrocéniques NHC/phosphine (voir chapitre II, paragraphe II.4.1.2, pages 61-63), nous avons donc décidé de le faire intervenir dans la synthèse de ces nouveaux ligands.

L'idée première ici était de fonctionnaliser seulement le squelette imidazole en conservant le groupement diméthylamine. Cependant, à cause de la réactivité de l'amine tertiaire vis-à-vis des agents alkylants de type MeI ou BrCH₂Mes, il a été nécessaire de la protéger afin que l'addition d'un de ces agents ait lieu uniquement sur l'azote de l'imidazole.

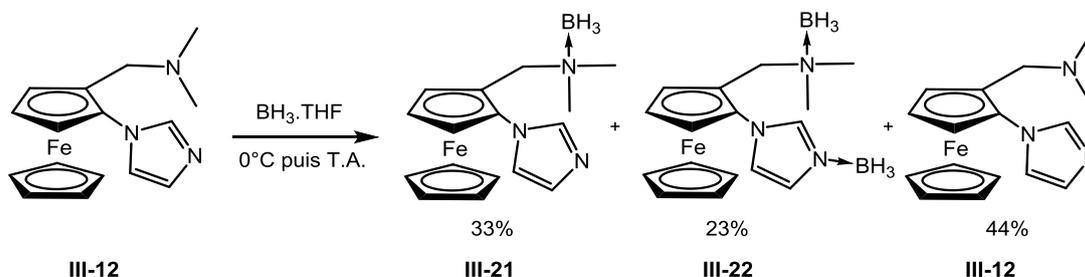
Les deux fonctions azotées ont des caractères à la fois base de Lewis et de Brønsted. La fonction amine tertiaire présente un caractère basique plus fort que l'imidazole. En effet, le doublet non liant de l'atome d'azote de l'imidazole se trouve dans une orbitale atomique hybridée sp² plus basse en énergie que celle du doublet non liant d'une amine aliphatique, hybridée sp³. Cette différence d'hybridation rend ainsi l'imidazole moins réactif que l'amine tertiaire vis-à-vis d'un électrophile.

III.2.2.1- Tentatives de protection du groupement aminé par génération d'un complexe amine-borane :

Nous avons donc utilisé ces différences de réactivité à notre avantage. Weissensteiner *et al.* ont utilisé le réactif BH₃.THF pour synthétiser le complexe amine-borane **III-20** très stable avec 98% de rendement²³ (schéma III-9).

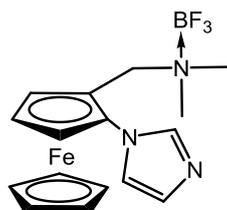
Schéma III-9 : synthèse du complexe amine-borane **III-20**

Nous avons suivi la même procédure mais en additionnant seulement un équivalent de $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ dans une solution de **III-12** à 0°C . La solution a été agitée à cette température pendant 15 minutes, puis à température ambiante pendant 16h. Après ce temps, le mélange réactionnel brut, analysé par RMN ^1H , a montré la présence de trois produits ferrocéniques : **III-21**, **III-22**, **III-12** (schéma III-10).

Schéma III-10 : tentative de synthèse du complexe amine-borane **III-21**

L'intégration des signaux RMN ^1H correspondants a permis de déterminer les quantités relatives en chacun des produits. En plus du produit **III-21** correspondant au complexe amine-borane, on a également observé la présence du composé **III-22** où le bore est coordonné à la fois à l'azote de l'amine et de l'imidazole. La température ambiante favorisant peut être la formation du composé **III-22**, un test de synthèse où la température d'ajout était de -78°C et pour lequel le milieu a été remonté progressivement en température a été effectué. L'apparition du composé **III-22** a été contrôlée par chromatographie sur couche mince (CCM) sur plaque d'alumine neutre : lorsque la température atteint environ -30°C , le produit **III-22** commence à se former. Un dernier test a donc été mené en maintenant le milieu à -50°C à l'aide d'un cryostat pendant 16h, et là encore, un mélange de **III-21** et **III-22** a été obtenu.

Une autre alternative aurait été de tester la synthèse du complexe amine-borane **III-23** en utilisant $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}$ qui est un acide de Lewis plus dur que BH_3 , favorisant ainsi la formation du complexe amine-borane désiré⁶ (figure III-8). Malheureusement par manque de temps nous n'avons pas été en mesure de poursuivre cette étude.



III-23

Figure III-8 : complexe amine-borane III-23

III.2.2.2- Tentative de protonation sélective du groupement aminé :

Les amines et les imidazoles sont également des bases au sens de Brønsted.

Il n'existe pas de valeur tabulée du pKa du couple acido-basique de l'imidazole ferrocénique III-8 dans la bibliographie, en revanche le pKa dans l'eau du couple acido-basique de l'analogue organique de III-8, le 1-phénylimidazole, a été reporté à $5,45 \pm 0,10$. Le pKa du couple acido-basique de la diméthyléthylamine dans l'eau est de $9,83 \pm 0,28$.²⁴ Au vu de ces données, nous avons décidé de protéger le groupement amine en le protonant sélectivement. L'ajout d'un équivalent de HCl en solution dans l'éther diéthylique à une solution de III-12 a pour conséquence la formation d'un précipité jaune claire traduisant la formation d'une espèce cationique (schéma III-11).

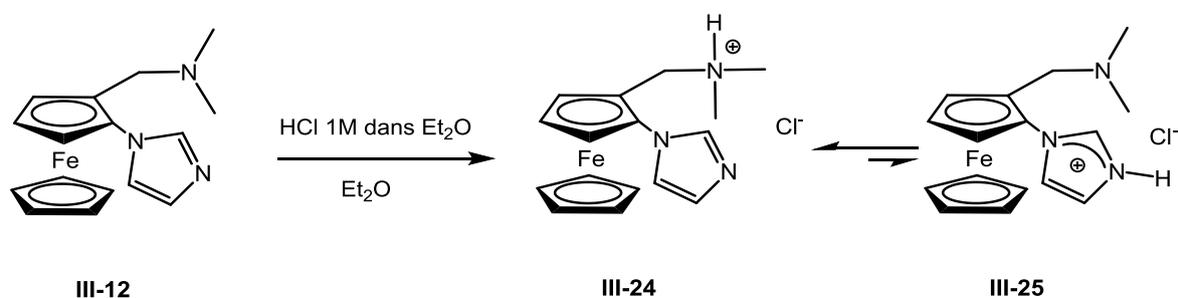


Schéma III-11 : équilibre possible entre III-24 et III-25

Le précipité jaune a pu être isolé après évaporation du solvant sous vide. L'analyse en RMN ¹H montre un élargissement des signaux de l'imidazole. En revanche le signal du proton en position 2 sur l'imidazole ne se retrouve que très peu déplacé, et les similarités du reste du spectre avec celui de III-12 laissent penser à un possible équilibre entre la forme imidazole (III-24) et imidazolium (III-25). Cet équilibre semble être déplacé vers la formation de l'ammonium III-24 car comme nous allons le voir par la suite, le sel d'imidazolium III-27 désiré a pu être formé.

III.2.2.3- Synthèse du sel d'imidazolium **III-27** à contre-anion iodure :

L'ammonium **III-24** est solubilisé dans l'acétonitrile sec et un excès d'iodométhane est ajouté à la solution. Le milieu est porté à 80°C pendant 24h (schéma III-12).

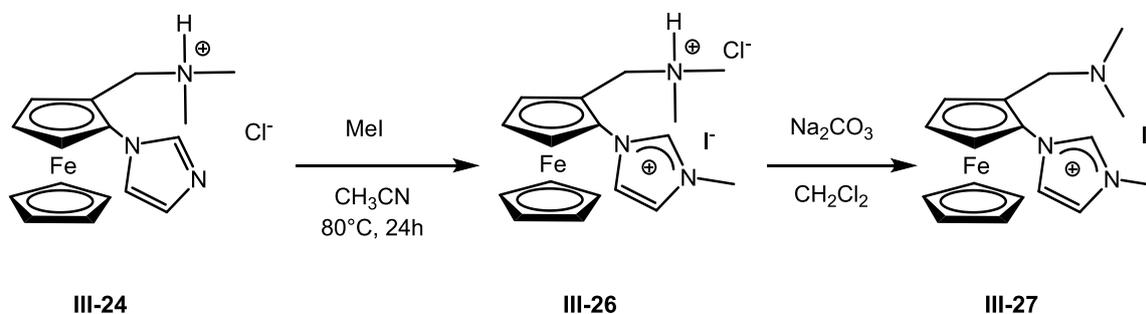


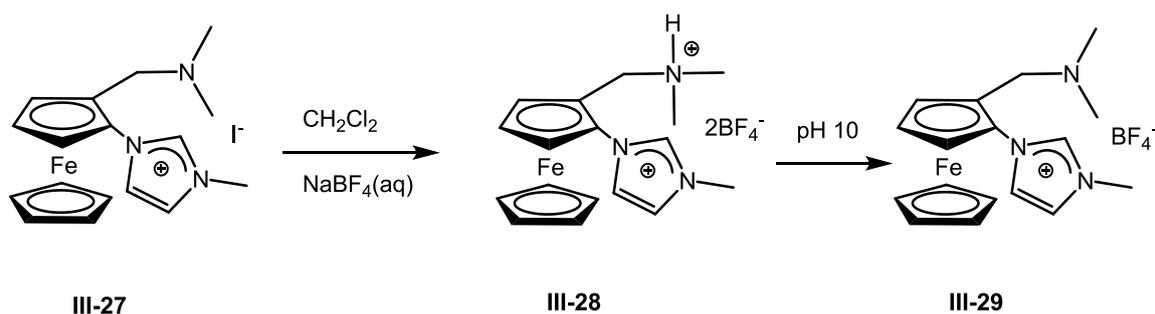
Schéma III-12 : synthèse du sel d'imidazolium **III-27**

La faible solubilité dans les solvants organiques du composé obtenu laisse penser que l'espèce serait de nature dicationique (**III-26**) ; nous avons décidé de ne pas l'isoler et de faire la synthèse en *one-pot*.

La solubilisation de **III-26** dans le dichlorométhane est facilitée quand Na_2CO_3 est rajouté à la solution : au bout de quelques minutes la suspension jaune clair devient orange et homogène, indiquant la probable déprotonation de la fonction ammonium du composé **III-26** en amine (**III-27**). Le composé **III-27** ainsi obtenu est soluble dans les solvants organiques courants, ce qui permet une caractérisation par RMN ^1H : la présence d'un singulet vers 10 ppm confirme la présence d'un sel d'imidazolium. En revanche, le produit **III-27** a tendance à se décomposer rapidement même lorsque des précautions de manipulation sont prises (stockage à -20°C sous atmosphère inerte). Nous suspectons le contre-anion iodure comme étant responsable de l'instabilité du sel d'imidazolium **III-27**, en effet les traces d'iode pourraient être responsables d'une oxydation du ferrocène ayant pour conséquence la décomposition de celui-ci. La présence d'un contre-anion BF_4^- devrait apporter plus de stabilité au sel d'imidazolium correspondant.²⁵

III.2.2.4- Synthèse du sel d'imidazolium **III-29** à contre-anion tétrafluoroborate :

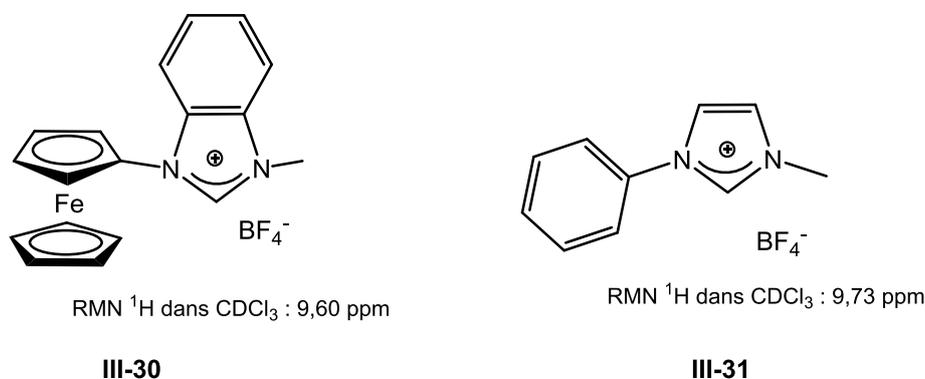
Nous avons donc procédé à une métathèse d'anions : nous avons solubilisé le sel d'imidazolium **III-27** dans le dichlorométhane, et à cette solution nous avons rajouté une solution aqueuse comportant dix équivalents de NaBF_4 . Le mélange a été placé sous agitation à température ambiante pendant 16h (schéma III-13).

Schéma III-13 : métathèse d'anions pour obtenir le sel d'imidazolium **III-29**

En fin de réaction, la phase organique initialement orange foncé est jaune clair et la phase aqueuse jaune. En effet, le pH de la phase aqueuse étant de 5, la fonction amine a été protonée et le composé **III-28** dicationique est passé dans l'eau. Celui-ci ne peut plus être extrait de la phase aqueuse avec du dichlorométhane : pour ce faire, il faut repasser à la forme monocationique **III-29** par ajout de base. Cependant, le pH de la phase aqueuse ne doit pas dépasser pH 13 : au-delà de ce pH, l'imidazolium est déprotoné, générant ainsi l'espèce carbénique qui se décompose rapidement en solution aqueuse.

Nous avons choisi d'utiliser une solution tampon à pH 10 afin d'ajuster le pH de la phase aqueuse : le sel d'imidazolium **III-29** ainsi généré a pu être extrait avec du dichlorométhane, et finalement purifié par précipitation.

L'efficacité de la métathèse d'anions a été contrôlée par RMN ^1H (CDCl_3) : le signal du proton acide du sel d'imidazolium **III-27** comportant un contre-anion iodure se trouve à 10,17 ppm, alors qu'il est retrouvé à 9,56 ppm pour le sel d'imidazolium **III-29** possédant un contre-anion BF_4^- . Le déplacement chimique observé pour **III-29** est en accord avec les données reportées dans la bibliographie pour les composés analogues **III-30**⁹ et **III-31**²⁶ (figure III-9).

Figure III-9 : sels d'azolium **III-30** et **III-31**

Le sel d'imidazolium **III-29** a été caractérisé par RMN ^1H et ^{13}C . Les analyses révèlent que les groupements méthyles de la fonction amine sortent sous la forme d'un singulet intégrant pour six protons en RMN ^1H , et sous la forme d'un singulet correspondant à deux carbones en RMN ^{13}C .

Des tentatives de cristallisation ont été menées sans résultat.

Après optimisation des conditions de synthèse, de traitement et de purification, le sel d'imidazolium **III-29** a été obtenu sous la forme d'un solide jaune très hygroscopique avec un rendement de 24% (schéma III-14).

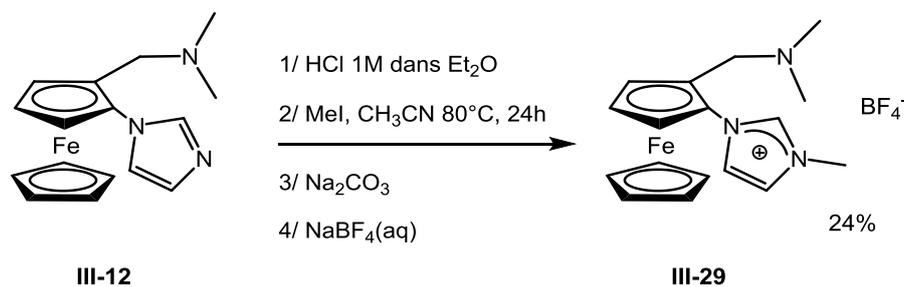


Schéma III-14 : synthèse du sel d'imidazolium **III-29**

Ce rendement modeste peut être expliqué par une possible répulsion électrostatique due à la présence de deux charges positives à proximité l'une de l'autre, dans les intermédiaires **III-26** et **III-28**, défavorisant la synthèse du sel d'imidazolium **III-29**.

Dans l'objectif d'augmenter le rendement de la synthèse du sel d'imidazolium **III-29**, l'utilisation d'un autre agent méthylant : le triflate de méthyle, a été testée. Malheureusement, l'addition du réactif à une solution de **III-24** dans le dichlorométhane a eu pour conséquence l'apparition d'un dépôt vert sur les parois du tube de Schlenk devenant marron après 16h sous agitation à la température ambiante. Ce composé marron pourrait être le résultat de la possible attaque du triflate de méthyle sur le fer du ferrocène, ayant pour conséquence la décomposition de celui-ci.

III.2.2.5- Tentative de synthèse du sel d'imidazolium **III-32** :

Une tentative de synthèse du sel d'imidazolium **III-32** a été conduite en suivant un protocole de synthèse analogue à celui du sel d'imidazolium **III-29**, cependant dans le cas présent il n'a pas été possible d'obtenir le produit attendu (schéma III-15).

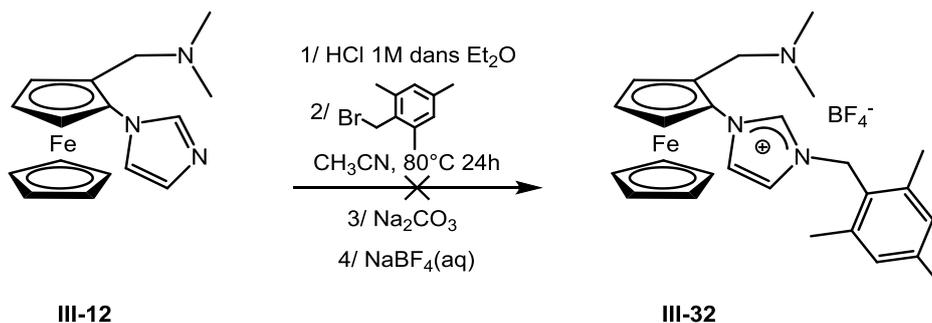


Schéma III-15 : tentative de synthèse du sel d'imidazolium III-32

En effet, au lieu de l'espèce monoalkylée III-32, le sel d'ammonium-imidazolium dicationique III-33 et l'espèce de départ III-12 ont été obtenus exclusivement avec un rendement de 27% en III-33 (schéma III-16).

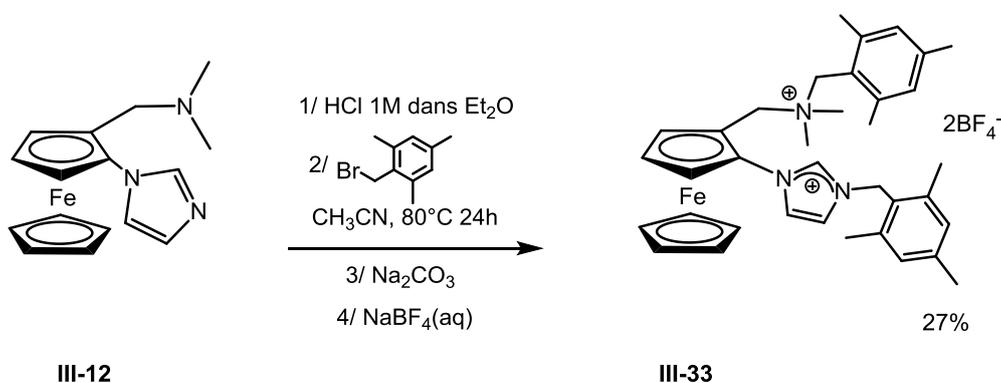
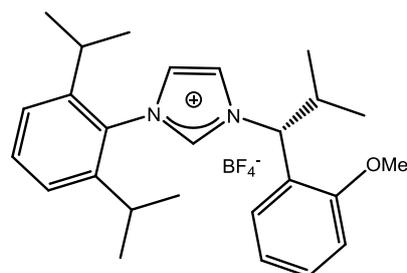


Schéma III-16 : synthèse du sel d'ammonium-imidazolium III-33

Ici encore, l'anion BF₄⁻ a été préféré à un contre-anion halogénure pour des raisons de stabilité du sel d'imidazolium. L'introduction de deux substituants mésityles rend le sel d'ammonium-imidazolium plutôt lipophile. Contrairement au sel d'imidazolium III-29, lors de l'étape de métathèse d'anion, le sel III-33 reste en phase organique malgré la présence des deux charges positives.

Le sel III-33 a été analysé par RMN ¹H et ¹³C. Le signal du proton acide de l'imidazolium est un singulet apparaissant à 8,77 ppm (dans CD₃CN), ce qui est en accord avec les données reportées pour des composés analogues dans la bibliographie²⁷ (figure III-10).

RMN ^1H dans CDCl_3 : 9,03 ppm

III-34

Figure III-10 : sel d'imidazolium III-34

La génération du produit dialkylé **III-33** a été confirmée par la présence de deux systèmes AB à 5,51-5,46 et 4,40-4,35 ppm intégrant pour deux protons chacun, en plus de celui observé pour les protons du groupement méthylène adjacent au ferrocène (à 4,76 et 4,61 ppm). Les deux substituants méthyles du groupement amino se présentent sous la forme de deux singulets intégrant chacun pour trois protons, confirmant ainsi l'adoption d'une géométrie tétraédrique autour de l'atome d'azote comme cela est habituellement le cas avec des ammoniums. Le même comportement a été observé sur le spectre RMN ^{13}C avec la présence de deux signaux correspondant à des groupements méthyles à 47,95 et 47,76 ppm. Finalement, 18 protons sont présents entre 2,31 et 2,29 ppm correspondant aux protons méthyles des entités mésitylènes.

Des cristaux ont été obtenus par évaporation lente d'une solution d'acétone, malheureusement ils ne se sont pas révélés d'assez bonne qualité pour des mesures en diffraction des rayons X.

Cette réactivité surprenante n'a été observée que lorsque le bromure de (2,4,6-triméthylphényl)méthyle a été utilisé comme agent alkylant. Une possible explication à ce résultat inattendu est décrite par le schéma III-17 selon un mécanisme intermoléculaire. Le sel d'ammonium **III-24** peut réagir avec le bromure de (2,4,6-triméthylphényl)méthyle pour donner le sel d'imidazolium intermédiaire **III-35**. Le proton de l'ammonium présenterait alors un caractère plus acide dû à la présence d'une deuxième charge cationique et pourrait par conséquent être capté par l'entité imidazole d'une deuxième molécule d'ammonium **III-24**. Le groupement amino du composé **III-36** ainsi déprotoné pourra donc réagir avec le dérivé bromé pour donner le sel d'ammonium-imidazolium **III-38** et le composé **III-37** correspondant à la double protonation de **III-12**. Enfin, après l'ajout de carbonate de sodium et l'échange d'anions, le sel d'ammonium-imidazolium **III-33** et le produit **III-12** sont obtenus.

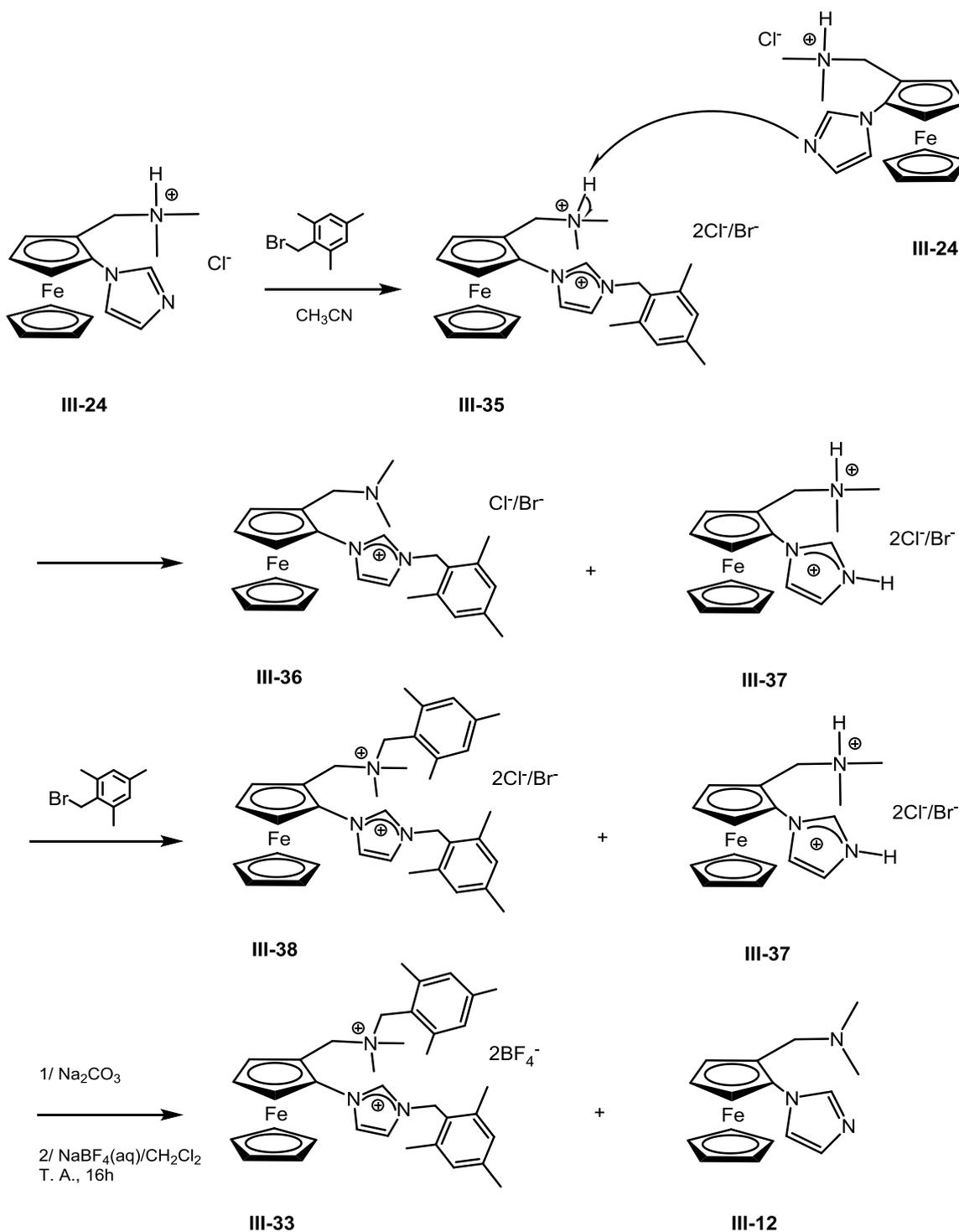


Schéma III-17 : mécanisme possible de la formation de III-33

III.3- Synthèse des complexes de palladium :

Comme nous l'avons vu dans le chapitre II (paragraphe II.3, figure II-11, page 54), il existe différentes procédures pour coordiner un NHC sur un métal en général, et sur le palladium en particulier, à partir d'un sel d'azolium (NHC.HX).^{1e}

Nous avons testé différentes conditions pour générer les complexes de palladium.

III.3.1- Tentative de synthèse des complexes de palladium par transmétallation à partir du complexe d'argent :

Nous avons tout d'abord entrepris de synthétiser le complexe de palladium à partir du sel d'imidazolium **III-29** par transmétallation à partir du complexe d'argent, mais malheureusement cette tentative s'est révélée infructueuse. En effet, après avoir mis en présence le sel d'imidazolium et Ag_2O dans le dichlorométhane et laissé sous agitation à la température ambiante pendant 24h à l'abri de la lumière²⁸, un solide noir insoluble dans les solvants organiques est apparu en suspension dans une solution incolore. L'analyse de la solution par RMN ^1H n'a pas permis de conclure quant au devenir du sel d'imidazolium **III-29**.

III.3.2- Tentative de synthèse des complexes de palladium par substitution de ligand après génération du carbène libre :

III.3.2.1- Synthèse du carbène libre **III-39** :

Le carbène libre **III-39** a été généré par ajout du bis(triméthylsilyl)amidure de potassium (KHMDs) en solution dans le toluène à une solution du sel d'imidazolium **III-29** dans le THF à température ambiante. La solution initialement jaune-orange prend une coloration rouge intense lors de l'ajout de la base. Le milieu est laissé sous agitation à la température ambiante pendant 20 minutes²⁹ (schéma III-18).

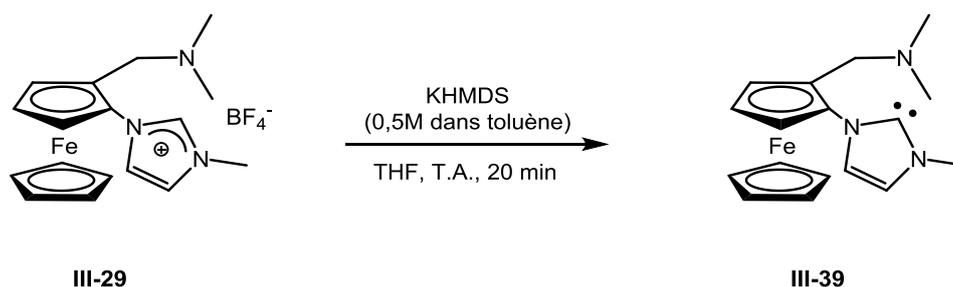


Schéma III-18 : synthèse du carbène libre **III-39**

Le solvant est évaporé sous vide et le carbène libre **III-39** est solubilisé dans C_6D_6 pour être finalement analysé par RMN ^1H et ^{13}C . Le spectre RMN ^1H montre la disparition du signal du proton acide de l'imidazolium traduisant la déprotonation de celui-ci. Le spectre RMN ^{13}C

(figure III-11) présente un signal correspondant à un carbone quaternaire à 218,56 ppm : il s'agit du signal du carbone carbénique.

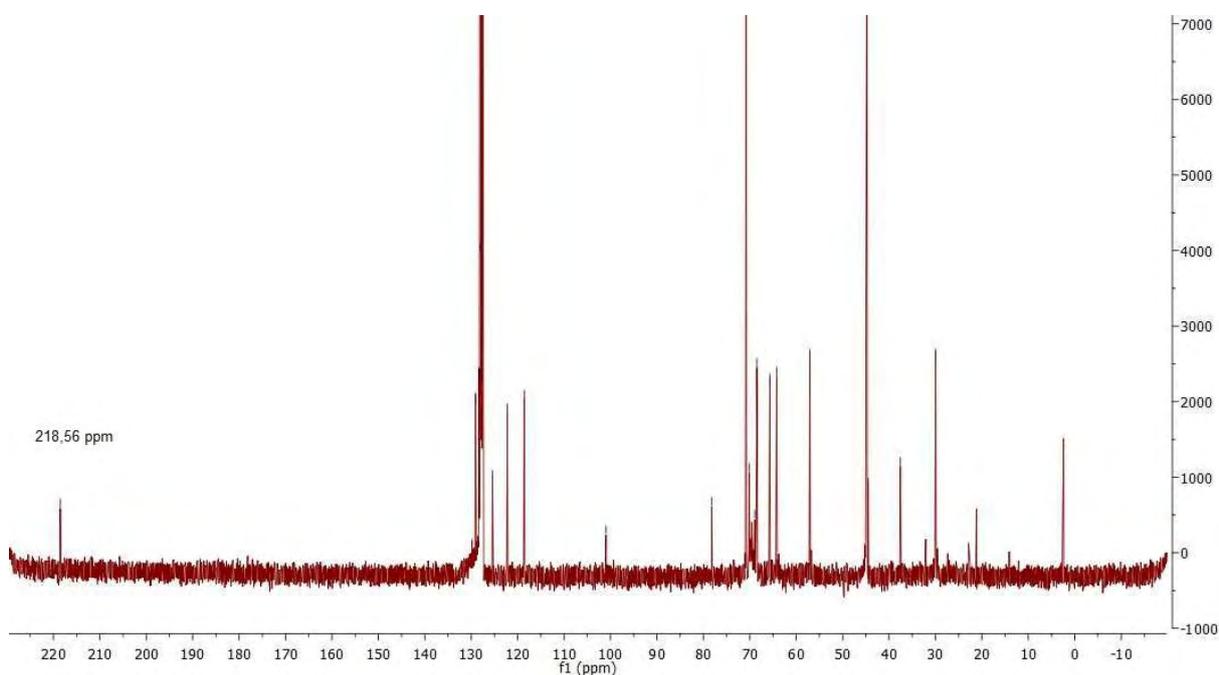


Figure III-11 : spectre RMN ^{13}C du carbène libre **III-39**

Le carbène libre **III-39** constitue le deuxième exemple de carbène libre directement lié au ferrocène, isolé et caractérisé par RMN ^1H et ^{13}C . Le premier exemple est le carbène libre **III-40** décrit par Togni *et al.* en 2005, pour lequel le signal du carbone carbénique en RMN ^{13}C a un déplacement chimique de 216,10 ppm⁸ (figure III-12).

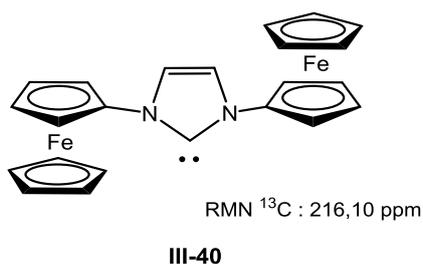


Figure III-12 : carbène libre **III-40** synthétisé par Togni *et al.*⁸

III.3.2.2- Tentative de synthèse du complexe de palladium après génération du carbène libre :

Une fois le carbène libre généré, une tentative de synthèse d'un complexe de palladium a été mise en œuvre, en canulant le ligand **III-39** en solution dans le THF sur une solution de

dichlorure de palladium(II) bis(acétonitrile) $[\text{PdCl}_2(\text{C}_2\text{H}_3\text{N})_2]$. Le mélange a été laissé sous agitation à la température ambiante pendant 16h. En fin de réaction, le mélange laisse apparaître un solide noir en suspension dans une solution de couleur jaune clair. Après analyse par RMN ^1H , il s'est avéré que la solution ne contenait que le précurseur de palladium, le ligand carbénique s'étant décomposé.

Une deuxième tentative de synthèse a été menée mais cette fois-ci, l'addition de la solution de carbène libre sur la solution de $[\text{PdCl}_2(\text{C}_2\text{H}_3\text{N})_2]$ a été faite à 0°C . Malheureusement nous avons encore une fois observé la décomposition du ligand.

III.3.3- Tentatives de synthèse des complexes de palladium après génération *in situ* du carbène libre :

Nous avons enfin testé la méthode faisant intervenir la génération *in situ* du carbène libre en utilisant différentes bases.

III.3.3.1- Utilisation de K_2CO_3 :

La première tentative de synthèse du complexe de palladium par cette méthode a été réalisée en suivant les conditions opératoires décrites par Ying *et al.*³⁰ Cette voie de synthèse consiste à placer dans un premier temps $[\text{PdCl}_2(\text{C}_2\text{H}_3\text{N})_2]$ et K_2CO_3 dans l'acétonitrile. Dans un deuxième temps, la solution de sel d'imidazolium **III-29** dans l'acétonitrile, initialement jaune clair, a été ajoutée par canule à la première solution, résultant en un mélange de couleur jaune foncé comportant une suspension de K_2CO_3 . Le milieu a été porté à reflux de l'acétonitrile pendant 1h. Au bout de 30 minutes, la couleur de la solution s'est foncée et un dépôt noir est apparu. L'analyse du mélange réactionnel brut par RMN ^1H présente les signaux correspondant au sel d'imidazolium **III-29** de départ, ainsi que la présence d'un autre système ferrocénique difficilement identifiable.

III.3.3.2- Utilisation de $t\text{BuOK}$:

La deuxième tentative de synthèse de complexes de palladium par génération *in situ* du carbène libre a été réalisée en suivant les conditions opératoires analogues à celles utilisées pour la synthèse des complexes de palladium(II) à ligands NHC/phosphine ferrocéniques^{3,5} décrits dans le chapitre II, paragraphe II.3.3, page 55, en utilisant le *tert*-butylate de potassium.

III.3.3.2.1- Synthèse et caractérisation du complexe de palladium
III-43 :

Après avoir mis en présence le sel d'imidazolium **III-29**, le précurseur de palladium $[\text{PdCl}_2(\text{C}_2\text{H}_3\text{N})_2]$ et le *tert*-butylate de potassium dans l'acétonitrile, le mélange a été porté à 50°C pendant 16h. Le mélange réactionnel brut a été analysé par RMN ^1H et ^{13}C .

En RMN ^1H , on note la disparition du signal correspondant au proton acide du sel d'imidazolium **III-29**, indiquant la déprotonation de celui-ci. De plus les groupements méthyles de la fonction amine, sortant sous la forme d'un singulet à 2,20 ppm et intégrant pour six protons dans le cas du sel d'imidazolium **III-29**, apparaissent comme deux singulets intégrant pour trois protons chacun et sont déplacés vers les bas champs à 2,96 et 2,84 ppm.

En RMN ^{13}C , on note la présence d'un carbone quaternaire à 154,23 ppm pouvant correspondre au signal du carbone carbénique.

Le complexe de palladium(II) à ligand NHC directement lié au ferrocène **III-41**, développé par Togni *et al.*⁸, présente un signal à 151,10 ppm en RMN ^{13}C pour le carbone carbénique (figure III-13).

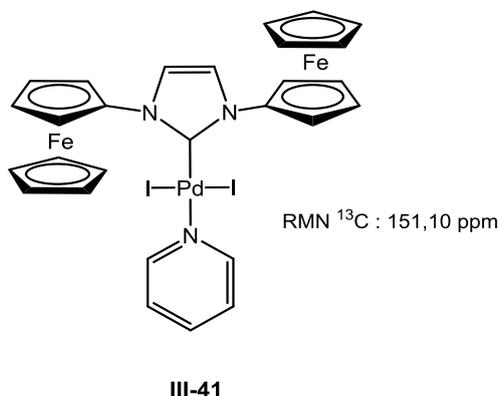
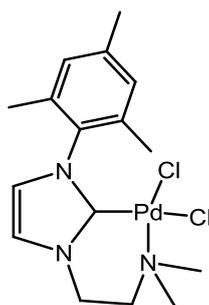


Figure III-13 : complexe de palladium **III-41** développé par Togni *et al.*⁸

Le complexe de palladium(II) dichlorure à ligand NHC/amine **III-42** (figure III-14) a été reporté par Elsevier *et al.*³¹ Les auteurs ont justifié la coordination de la fonction amine par le déplacement du signal des méthyles liés à l'azote (singulet intégrant pour six protons) vers les bas champs en RMN ^1H . La confirmation de cette hypothèse a été apportée par la résolution de la structure du complexe par diffraction des rayons X sur monocristaux.



III-42

Figure III-14 : complexe de palladium III-42 développé par Elsevier et al.³¹

En comparant les données de RMN reportées pour ces deux exemples dans la bibliographie avec celles que nous avons obtenues, nous pouvons suggérer une structure probable pour le complexe III-43 (schéma III-19).

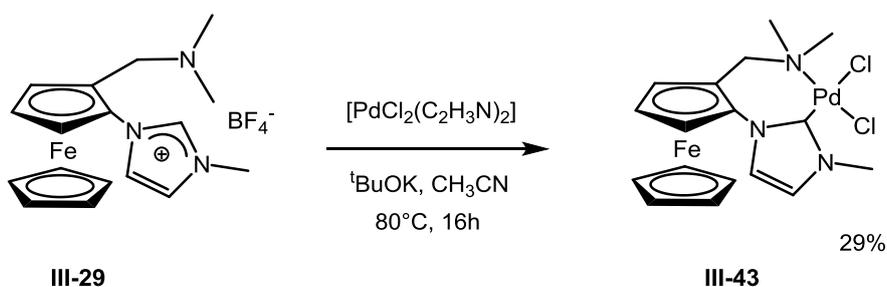


Schéma III-19 : synthèse et structure probable du complexe de palladium III-43

Le complexe de palladium III-43, stable à l'air, a été obtenu avec un rendement de 29%. En plus des analyses par RMN ^1H et ^{13}C , le complexe III-43 a également été caractérisé par spectrométrie de masse en électrospray (ESI) haute résolution. Le pic moléculaire a été obtenu pour m/z 428 correspondant au complexe III-43 ayant perdu HCl_2^- . Ce type de réarrangement a été observé par Douthwaite *et al.* pour des complexes de palladium(II) dichlorure à ligand NHC/amine ou bisNHC comportant un espaceur aminé.³²

III.3.3.2.2- Synthèse et caractérisation du complexe de palladium III-44 :

Le complexe de palladium III-44 cationique a été synthétisé en suivant le même protocole expérimental à partir du sel d'imidazolium III-33, et obtenu avec un rendement de 32% (schéma III-20).

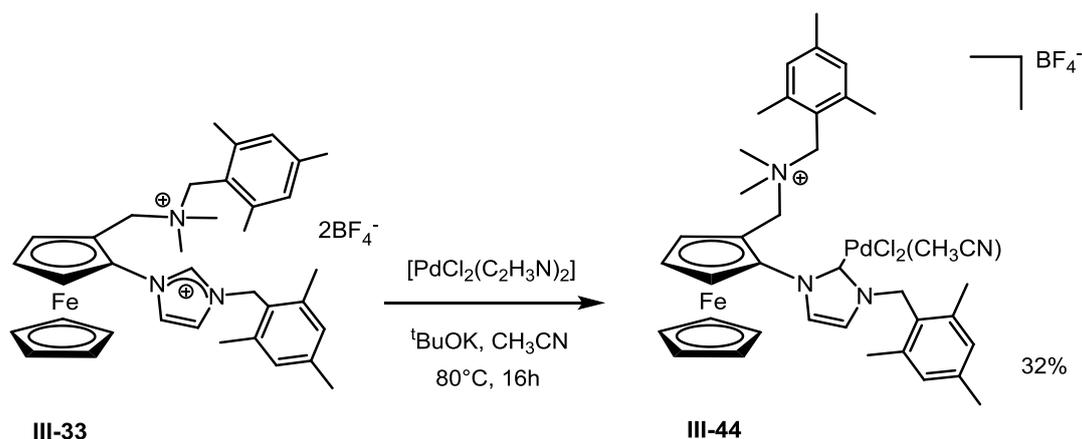


Schéma III-20 : synthèse et structure probable du complexe de palladium III-44

Ce complexe a été caractérisé par RMN ^1H et ^{13}C et par spectrométrie de masse en électrospray haute résolution.

Sur le spectre RMN ^1H , on observe la disparition du signal du proton de l'imidazolium. De plus, le système AB correspondant aux protons du méthylène avoisinant l'entité carbénique se retrouve séparé et déplacé vers les basses fréquences (de 5,51 et 5,46 ppm dans III-33 à 5,86 et 5,52 ppm dans III-44). De manière plus surprenante, les protons du système AB situé entre l'azote chargé positivement et le groupement mésityle sont peu déplacés mais se retrouvent bien séparés, avec des déplacements chimiques à 4,49 et 4,29 ppm dans III-44 contre 4,40 et 4,35 ppm dans III-33. Cela pourrait être expliqué par une rigidité plus importante du système due à la coordination sur le palladium, et une rotation gênée des deux groupements mésityles. En RMN ^{13}C , le signal du carbone carbénique se trouve à 149,97 ppm. Par comparaison avec des exemples de complexes de palladium à ligand NHC reportés dans la bibliographie³³, la structure du complexe de palladium III-44 représentée dans le schéma III-18 nous semble la plus probable. En effet, le déplacement chimique du carbone carbénique est caractéristique d'un complexe de palladium ne comportant qu'un seul ligand NHC, la sphère de coordination étant complétée par une molécule d'acétonitrile. Les complexes de palladium à ligand bis-NHC présentent un signal en RMN ^{13}C à de plus hautes fréquences.³⁴

En analyse par spectrométrie de masse, nous observons la présence du pic moléculaire pour m/z 546 correspondant au complexe III-44 ayant perdu $\text{H}(\text{CH}_3\text{CN})\text{Cl}_2^-$ et CH_2Mes .

III.4. Synthèse des ligands en version énantiomériquement pure :

L'accès aux ligands précédemment décrits en version énantiomériquement pure peut se faire selon trois stratégies : soit par une voie de synthèse diastérosélective, soit par une voie de

synthèse par dédoublement de diastéréoisomères, ou finalement par séparation des énantiomères du mélange racémique par des techniques de chromatographie chirale.

III.4.1- Voie de synthèse diastéréosélective :

Cette voie de synthèse, développée par Weissensteiner *et al.*,³⁵ consiste en la lithiation en position ortho de **III-46(1R, 2S)** de manière diastéréosélective. Le diastéréoisomère **III-47(1R, 2S, Rp)** est alors obtenu avec 90% de rendement et un excès diastéréoisomérique de 98% (schéma III-21).

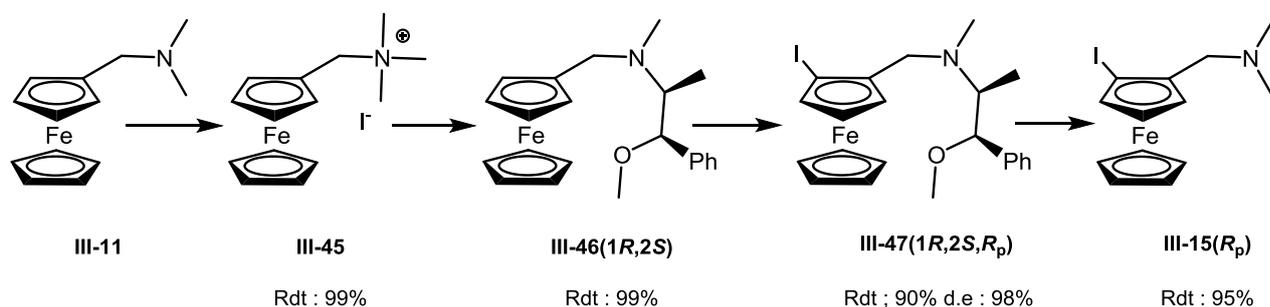


Schéma III-21 : synthèse de **III-15(Rp)** par une voie de synthèse diastéréosélective

Cette méthode permet l'obtention, après enlèvement de la copule chirale, de l'énantiomère *R* du composé **III-15 (III-15(Rp))** avec un bon rendement et un bon excès énantiomérique de 98%, en trois étapes supplémentaires par rapport à la synthèse de **III-15** en version racémique. En raison du grand nombre d'étapes, cette méthode devrait être employée sur de grandes quantités de réactifs, afin d'obtenir une quantité optimale de produit désiré. En plus du temps de synthèse et de traitement, le désavantage de cette méthode est la technique de purification qui fait intervenir, pour chacune des étapes, des colonnes de chromatographie nécessitant de grandes quantités de silice et plusieurs litres d'éluant, générant ainsi beaucoup de déchets. De plus, elle ne permet l'accès qu'à un seul des énantiomères du produit **III-15**. Pour ces raisons, nous ne l'avons pas choisie pour développer nos ligands en version énantiomériquement pure.

III.4.2- Voie de synthèse par dédoublement de diastéréoisomères :

Cette voie de synthèse, qui s'inspire des travaux réalisés dans notre groupe par le Dr. Eric Manoury⁴, consisterait en la réaction de l'éphédrine énantiomériquement pure sur le mélange racémique **III-48**, résultant en la formation d'un mélange 50/50 de diastéréoisomères **III-49(1R, 2S, Sp)** et **III-49(1R, 2S, Rp)** (schéma III-22). Ceux-ci pourraient être séparés par colonne de

chromatographie sur silice, puis les deux énantiomères **III-15(S_p)** et **III-15(R_p)** obtenus par substitution nucléophile et élimination de la copule chirale. L'avantage de cette méthode par rapport à la précédente serait l'accès aux deux énantiomères du dérivé iodé du ferrocène **III-15(R_p)** et **III-15(S_p)**. En revanche, comme précédemment, l'utilisation de grandes quantités de solvants et de silice pour la purification demeure un réel inconvénient.

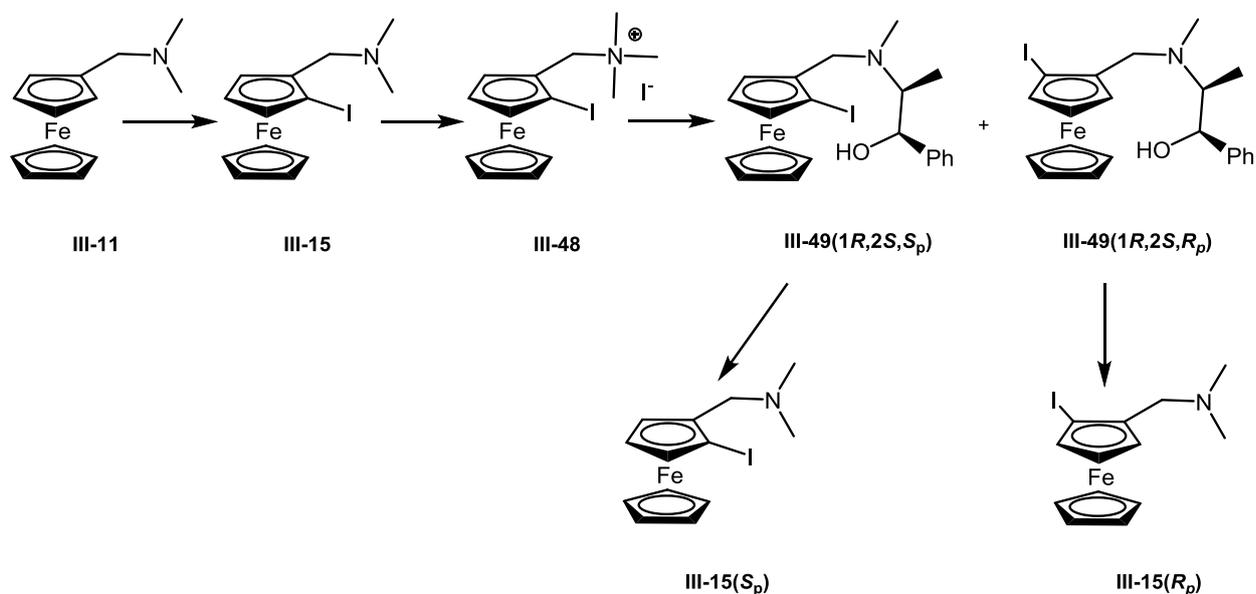


Schéma III-22 : synthèse de **III-15(R_p)** et **III-15(S_p)** par dédoublement de diastéréoisomères.

III.4.3- Séparation des énantiomères du mélange racémique par des techniques de chromatographie chirale :

La séparation d'énantiomères d'un mélange racémique par des techniques de chromatographie chirale constitue une méthode de choix s'inscrivant dans une démarche de chimie verte.³⁶ Elle présente une bonne alternative aux voies de synthèse comportant des étapes supplémentaires de fonctionnalisation et qui produisent de grandes quantités de déchets.

Dans l'objectif de développer une méthode de séparation des énantiomères d'un mélange racémique de nos intermédiaires, nous avons une nouvelle fois fait appel à l'expertise de Chantal Zedde et Isabelle Fabing du service HPLC de l'ICT.

Nous leur avons donc fourni des échantillons de mélanges racémiques de **III-15** et **III-12** pour tenter de séparer leurs énantiomères en HPLC avec le s_cCO₂³⁷ sur des colonnes analytiques (4,6x250) mm (figure III-15). Après cette étude, il s'est avéré que la séparation du mélange racémique de **III-12** a été la plus efficace dans les conditions suivantes : colonne AD-H 5 μm (4,6x250) mm, débit 4 mL/min, 10% de co-solvant CH₃OH + 0,1% diéthylamine (DEA).

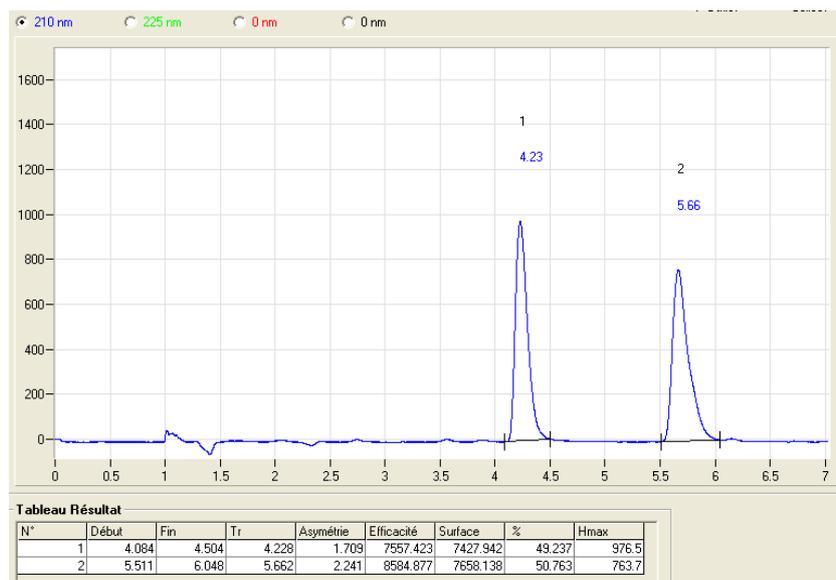


Figure III-15 : chromatogramme du mélange racémique de **III-12**

Pour une durée d'analyse de 7 min, dans les conditions précisées ci-dessus, l'énantiomère 1 de **III-12** (**III-12(E₁)**) a un temps de rétention de 4,23 min, celui de l'énantiomère 2 **III-12(E₂)** étant de 5,66 min. Cette séparation semble être optimale pour être poursuivie dans des conditions semi-préparatives, c'est-à-dire sur plusieurs dizaines de milligrammes de produit à séparer.

L'équivalent de la colonne utilisée pour l'étude analytique est utilisé : il s'agit d'une colonne AD-H 5 μ m (10x250) mm. Des volumes de 0,6 mL à une concentration de 18 mg/mL sont injectés à chaque cycle. Afin d'augmenter le nombre d'injections par heure, dès que le deuxième énantiomère à séparer **III-12(E₂)** n'est plus détecté, une nouvelle injection est lancée. Le chromatogramme de l'analyse dans les conditions semi-préparatives est représenté figure III-16.

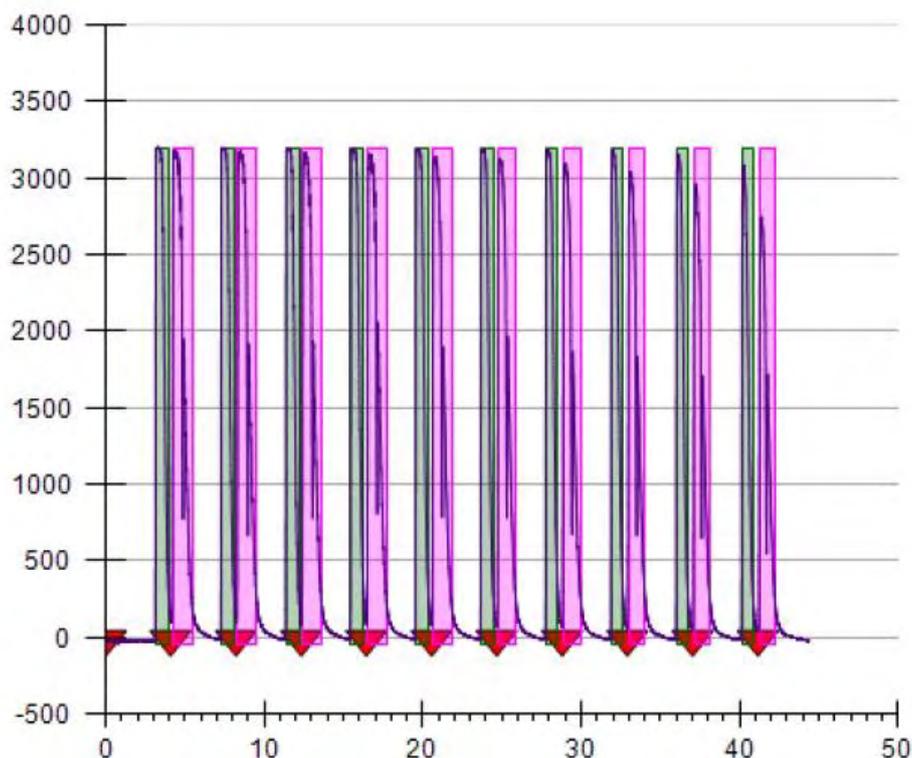


Figure III-16 : chromatogramme de la séparation des énantiomères de **III-12** en conditions semi-préparatives.

Les fractions contenant chacun des énantiomères **III-12(E₁)** et **III-12(E₂)** sont analysées une nouvelle fois dans les conditions analytiques décrites plus haut, pour déterminer la pureté énantiomérique.

Cette méthode nous a permis de séparer 250 mg de mélange racémique de **III-12** en une heure, une masse de 125 mg de chacun des énantiomères étant obtenu avec un e.e de 97%. Afin de déterminer la configuration de chacun des énantiomères, les cristaux provenant des fractions obtenues après la séparation seront analysés par des mesures en diffraction des rayons X. De plus, la recristallisation des échantillons énantiomériquement enrichis pourrait permettre l'augmentation de l'excès énantiomérique.

La séparation des énantiomères du mélange racémique de **III-12** par HPLC utilisant le $s_c\text{CO}_2$ en conditions semi-préparatives présente de nombreux avantages. Il s'agit d'une technique efficace, qui s'inscrit dans les principes de la chimie verte : de faibles quantités de solvants sont utilisées, et elle permet de plus d'éliminer des étapes de synthèse coûteuses en temps et en produits chimiques. La possibilité de pouvoir effectuer cette résolution d'énantiomères à une étape avancée dans la synthèse est également un avantage. Finalement, la modularité de la voie de synthèse est conservée, car le produit de couplage **III-12** pourra être fonctionnalisé facilement à la fois au niveau de la fonction amine ou de l'entité imidazole.

Conclusion et perspectives :

Nous avons synthétisé, par une voie de synthèse modulable et comportant peu d'étapes, des sels d'imidazolium ferrocéniques comportant une fonction amine ou ammonium ainsi que les complexes de palladium dichlorure neutre ou cationique correspondants. A notre connaissance, il s'agit du premier exemple de ligands NHC/amino ferrocéniques reportés jusqu'à présent. Le carbène libre **III-39** constitue également le deuxième exemple de caractérisation d'un carbène libre directement lié au ferrocène.

La voie de synthèse des sels d'imidazolium a été optimisée pour des mélanges racémiques. L'objectif suivant était d'accéder à ces composés en version énantiomériquement pure. Ainsi, nous avons pu mettre au point la séparation des énantiomères d'un intermédiaire de synthèse avancé par une méthode efficace, peu coûteuse et plus respectueuse de l'environnement que les méthodes de synthèse classiques.

Pour la suite de ce travail, la première priorité sera de compléter la synthèse des sels d'imidazolium en version énantiomériquement pure, ce qui pourra être effectué en deux étapes à partir de l'intermédiaire **III-12** en appliquant la procédure mise au point pour les composés racémiques.

Le but suivant sera d'étudier les activités catalytiques des complexes **III-43** et **III-44** dans la réaction de Suzuki-Miyaura. Dans un premier temps, cette étude devra être faite en version non énantiosélective, pour évaluer les activités des complexes, optimiser les conditions catalytiques et étudier les cinétiques de réactions.

La suite de cette étude sera l'utilisation des complexes de palladium **III-43** et **III-44** en version énantiomériquement pure pour la catalyse du couplage de Suzuki-Miyaura asymétrique sur des substrats modèles, tels que ceux étudiés dans le chapitre II, paragraphe II.4.1.2, pages 61-63), mais également des substrats fonctionnalisables tels que ceux étudiés par Tang³⁸ et Qiu³⁹ par exemple.

Après l'étude en catalyse de Suzuki-Miyaura par les complexes **III-43** et **III-44** en version racémique et énantiomériquement pure, il serait intéressant de moduler l'encombrement et les propriétés électroniques de la fonction amine ou ammonium et d'étudier ainsi son influence sur la catalyse.

Par exemple, une fois le sel d'imidazolium **III-29** obtenu, il serait assez simple de fonctionnaliser le groupement amino en ajoutant de l'iodométhane, pour générer l'espèce

triméthylammonium qui réagirait avec une aryl- ou une alkylamine, donnant ainsi le sel d'imidazolium **III-50** (schéma III-23).

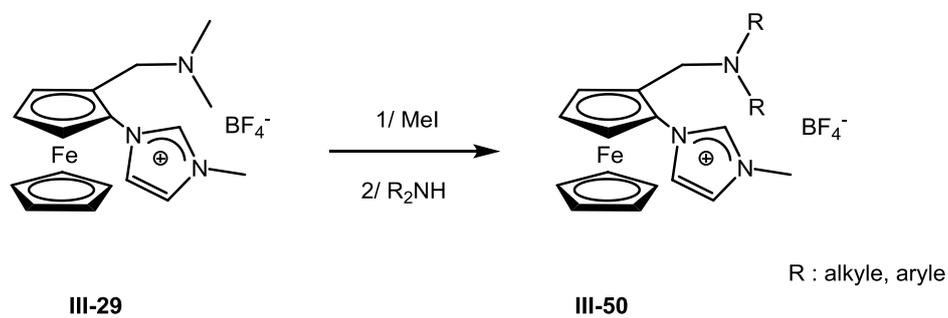


Schéma III-23 : voie de synthèse envisageable pour les sels d'imidazolium **III-50**

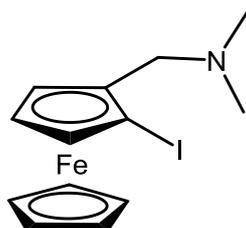
Références :

- ¹ a) N. Miyaura, in : *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, (Ed. A. de Meijere, F. Diederich), Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2nd edn, **2004**, ch. 2, pp. 41–123; b) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.*, **1995**, 95, 2457; c) G. A. Molander, B. Canturk, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2009**, 48, 9240; d) A. Suzuki, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2011**, 50, 6722; e) G. C. Fortman, S. P. Nolan, *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, 40, 5151; f) D. Ortiz, M. Blug, X.-F. Le Goff, P. Le Floch, N. Mézailles, P. Maître, *Organometallics*, **2012**, 31, 5975; g) R. J. Lundgren, M. Stradiotto, *Chem. Eur. J.*, **2012**, 18, 9758; h) S. Doherty, J. G. Knight, N. A. B. Ward, D. M. Bittner, C. Wills, W. McFarlane, W. Clegg, R. W. Harrington, *Organometallics*, **2013**, 32, 1773; i) X. Shen, G. O. Jones, D. A. Watson, B. Bhayana, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, 132, 11278.
- ² a) J. Yin, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 12051; b) X. Shen, G. O. Jones, D. A. Watson, B. Bhayana, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, 132, 11278; c) A. N. Cammidge, K. V. L. Crépy, *Chem. Commun.*, **2000**, 1723 ; d) A. N. Cammidge, K. V. L. Crépy, *Tetrahedron*, **2004**, 60, 4377.
- ³ P. Loxq, N. Debono, S. Gülcemal, J.-C. Daran, E. Manoury, R. Poli, B. Çetinkaya, A. Labande, *New J. Chem*, **2014**, 38, 338.
- ⁴ a) L. Routaboul, S. Vincendeau, J.-C. Daran, E. Manoury, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, 16, 2685; b) N. Mateus, L. Routaboul, J.-C. Daran, E. Manoury, *J. Organomet. Chem.*, **2006**, 691, 2297; c) A. Labande, J.-C. Daran, E. Manoury, R. Poli, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2007**, 9, 1205; d) R. Malacea, L. Routaboul, E. Manoury, J.-C. Daran, R. Poli, *J. Organomet. Chem.*, **2008**, 693, 1469; e) E. M. Kozinets, O. Koniev, O. A. Filippov, J.-C. Daran, R. Poli, E. S. Shubina, N. V. Belkova, E. Manoury, *Dalton Trans.*, **2012**, 41, 1189; f) M.-M. Wei, M. Garcia-Melchor, J.-C. Daran, C. Audin, A. Lledos, R. Poli, E. Deydier, E. Manoury, *Organometallics*, **2012**, 31, 6669 ; g) C. Audin, J.-C. Daran, E. Deydier, E. Manoury, R. Poli, *C. R. Chim.*, **2010**, 13, 890; h) L. Routaboul, S. Vincendeau, C.-O. Turrin, A.-M. Caminade, J.-P. Majoral, J.-C. Daran, E. Manoury, *J. Organomet. Chem.*, **2007**, 692, 1064; i) R. Malacea, E. Manoury, L. Routaboul, J.-C. Daran, R. Poli, J. P. Dunne, A. C. Withwood, C. Godard, S. B. Duckett, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2006**, 1803; j) S. Mourgues, D. Serra, F. Lamy, S. Vincendeau, J.-C. Daran, E. Manoury, M. Gouygou, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2003**, 2820.
- ⁵ N. Debono, A. Labande, E. Manoury, J.-C. Daran, R. Poli, *Organometallics*, **2010**, 29, 1879.
- ⁶ C. Metallinos, J. Zaifman, L. Dodge, *Org. Lett.*, **2008**, 10, 3527.
- ⁷ a) B. Bildstein, M. Malaun, H. Kopacka, K.-H. Ongania, K. Wurst, *J. Organomet. Chem.*, **1999**, 572, 177; b) B. Bildstein, M. Malaun, H. Kopacka, K. Wurst, M. Mitterböck, K.-H. Ongania, G. Opromolla, P. Zanello, *Organometallics* **1999**, 18, 4325.
- ⁸ A. Bertogg, F. Camponovo, A. Togni, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2005**, 347.
- ⁹ a) E. L. Rosen, C. D. Varnado Jr., A. G. Tennyson, D. M. Khramov, J. W. Kamplain, D. H. Sung, P. T. Cresswell, V. M. Lynch, C. W. Bielawski, *Organometallics*, **2009**, 28, 6695; b) C. D. Varnado Jr, V. M. Lynch, C. W. Bielawski, *Dalton Trans.*, **2009**, 7253.
- ¹⁰ S. Özçubukçu, E. Schmitt, A. Leifert, C. Bolm, *Synthesis*, **2007**, 3, 389.
- ¹¹ V. H. Purecha, N. S. Nandurkar, B. M. Bhanage, J. M. Nagarkar, *Tetrahedron Lett.*, **2008**, 49, 1384.
- ¹² Y. Kuang, X. Sun, H. Chen, P. Liu, R. Jiang, *Catal. Commun.*, **2009**, 10, 1493.
- ¹³ Exemples récents : a) Y. Suzaki, H. Endo, T. Kojima, K. Osakada, *Dalton Trans.*, **2013**, 42, 16222; b) O. Tarasova, I. V. Tatarinova, T. I. Vakulskaya, S. S. Khutsishvili, V. I. Smirnov, L. V. Klyba, G. F. Prozorova, A. I. Mikhaleva, B. A. Trofimov, *J. Organomet. Chem.*, **2013**, 745-746, 1; c) M. Patra, J. Hess, S. Konatschnig, B. Spingler, G. Gasser, *Organometallics*, **2013**, 32, 6098; d) S. Stockmann, P. Loennecke, S. Bauer, E. Hey-Hawkins, *J. Organomet. Chem.*, **2014**, 751, 670; e) R. Corona-Sanchez, R. A. Toscano, M. C. Ortega-Alfaro, C. Sandoval-Chavez, J. G. Lopez-Cortes, *Dalton Trans.*, **2013**, 42, 11992; f) P. Steffen, C. Unkelbach, M. Christmann, W. Hiller, C. Strohmman, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2013**, 52, 9836 g) G. Grelaud, T. Roisnel, V. Dorcet, M. G. Humphrey, F. Paul, G. Argouarch, *J. Organomet. Chem.*, **2013**, 741-742, 47; h) M. Madalska, P. Loennecke, V. Ivanovski, E. Hey-Hawkins, *Organometallics*, **2013**, 32, 5852; i) C. Pi, Y. Li, X. Cui, H. Zhang, Y. Han, Y. Wu, *Chem.*

- Sci.*, **2013**, 4, 2675; j) J. C. Forgie, S. El Khakani, D. D. MacNeil, D. Rochefort, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2013**, 15, 7713; k) M. Madalska, P. Loennecke, E. Hey-Hawkins, *Organometallics*, **2013**, 32, 2019; l) M. Ripert, C. Farre, C. Chaix, *Electrochim. Acta*, **2013**, 91, 82; m) D.-W. Gao, Y.-C. Shi, Q. Gu, Z.-Le Zhao, S.-L. You, *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, 135, 86.
- ¹⁴ a) G. Evano, N. Blanchard, *Copper-Mediated Cross-Coupling*, John Wiley and Sons, Hoboken, New-Jersey, **2014**; b) C. Sambigiagio, S. P. Marsden, A. J. Blacker, P. C. McGowan, *Chem. Soc. Rev.*, **2014**, 43, 3525; c) F. Monnier, M. Taillefer, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, 48, 6954.
- ¹⁵ H. Plenio, J. Hermann, J. Leukel, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **1998**, 2063.
- ¹⁶ B. Yucel, B. Sanli, H. Soylemez, H. Akbulut, *J. Organomet. Chem.*, **2012**, 704, 49.
- ¹⁷ H.-J. Cristau, P. P. Cellier, J.-F. Spindler, M. Taillefer, *Chem. Eur. J.*, **2004**, 10, 5607.
- ¹⁸ W. B. Cross, C. G. Daly, Y. Boutadla, K. Singh, *Dalton Trans.*, **2011**, 40, 9722.
- ¹⁹ a) R. A. Altman, E. D. Koval, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 6190; b) R. A. Altman, S. L. Buchwald, *Org. Lett.*, **2006**, 8, 2779.
- ²⁰ T. Mochida, Y. Miura, F. Shimizu, *Cryst. Growth Des.*, **2011**, 11, 262.
- ²¹ a) J. F. Hartwig in : *Modern Amination Methods*, Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, p 195; b) J. F. Hartwig in: *Handbook of organopalladium chemistry for organic synthesis*, Wiley, New-York, **2002**, p. 1051; c) L. Jiang, S. L. Buchwald in: *Metal Catalyzed Cross Coupling Reactions*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, p.699; d) D. S. Surry, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, 47, 6338.
- ²² Y. Zhang, V. César, G. Storch, N. Lugan, G. Lavigne, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, 53, 6482.
- ²³ M. Steurer, Y. Wang, K. Mereiter, W. Weissensteiner, *Organometallics*, **2007**, 26, 3850.
- ²⁴ Valeurs de pka calculées par Advanced Chemistry Development (ACD/Labs) Software v11.02 (©1994-2014 ACD/Labs).
- ²⁵ B. Kirchner, *Ionic Liquids*, Springer-Verlag, Heidelberg, Germany, **2009**.
- ²⁶ D. J. Kim, K. H. Oh, J. K. Park, *Green Chem.*, **2014**, 16, 4098.
- ²⁷ D. Katayev, Y.-X. Jia, A. K. Sharma, D. Banerjee, C. Besnard, R. B. Sunoj, E. P. Kündig, *Chem. Eur. J.*, **2013**, 19, 1196.
- ²⁸ H. M. J. Wang, I. J. B. Lin, *Organometallics*, **1998**, 17, 972.
- ²⁹ V. César, C. Barthes, Y. C. Farré, S. V. Cuisiat, B. Y. Vacher, R. Brousses, N. Lugan, G. Lavigne, *Dalton Trans.*, **2013**, 42, 7373.
- ³⁰ E. A. B. Kantchev, G.-R. Peh, C. Zhang, J. Y. Ying, *Org. Lett.*, **2008**, 10, 3949.
- ³¹ a) S. Warsink, S. Y. de Boer, L. M. Jongens, C.-F. Fu, S.-T. Liu, J.-T. Chen, M. Lutz, A. L. Spek, C. J. Elsevier, *Dalton Trans.*, **2009**, 7080; b) S. Warsink, P. Hauwert, M. A. Siegler, A. L. Spek, C. J. Elsevier, *Appl. Organometal. Chem.* **2009**, 23, 225.
- ³² a) L. G. Bonnet, R. E. Douthwaite, R. Hodgson, J. Houghton, B. M. Kariuki, S. Simonovic, *Dalton Trans.*, **2004**, 3528; b) J. Houghton, G. Dyson, R. E. Douthwaite, A. C. Whitwood, B. M. Kariuki, *Dalton Trans.*, **2007**, 3065.
- ³³ F. Tato, A. García-Domínguez, D. J. Cárdenas, *Organometallics* **2013**, 32, 7487.
- ³⁴ a) Y.-M. Liu, Y.-C. Lin, W.-C. Chem, J.-H. Cheng, Y.-L. Chen, G. P. A. Yap, S.-S. Sun, T.-G. Ong, *Dalton Trans.*, **2012**, 41, 7382; b) M. Mechler, K. Latendorf, W. Frey, R. Peters, *Organometallics*, **2013**, 32, 112.
- ³⁵ L. Xiao, R. Kitzler, W. Weissensteiner, *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 8912.
- ³⁶ P. T. Anastas, J. C. Warner, *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press: New York, **1998**, p.30.
- ³⁷ Y. Zhao in: *Supercritical Fluid Chromatography*, (Ed : G. K. Webster), Pan Stanford Publishing, Singapore, **2014**, p. 171-193.
- ³⁸ a) G. Liu, G. Xu, R. Luo, W. Tang, *Synlett*, **2013**, 24, 2465; b) W. Tang, N. D. Patel, G. Xu, X. Xu, J. Lavoie, S. Ma, M.-H. Hao, S. Keshipeddy, A. G. Capacci, X. Wei, Y. Zhang, J. J. Gao, W. Li, S. Rodriguez, B. Z. Lu, N. K. Yee, C. H. Senanayake, *Org. Lett.*, **2012**, 14, 2258; c) G. Xu, W. Fu, G. Liu, C. H. Senanayake, W. Tang, *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, 136, 570.

³⁹ a) Y. Zhou, S. Wang, W. Wu, Q. Li, Y. He, Y. Zhuang, L. Li, J. Pang, Z. Zhou, L. Qiu, *Org. Lett.*, **2013**, 15, 5508; b) W. Wu, S. Wang, Y. Zhou, Y. He, Y. Zhuang, L. Li, P. Wan, L. Wang, Z. Zhou, L. Qiu, *Adv. Synth. Catal.*, **2012**, 354, 2395; c) Y. Zhou, X. Zhang, H. Liang, Z. Cao, X. Zhao, Y. He, S. Wang, J. Pang, Z. Zhou, Z. Ke, L. Qiu, *ACS Catal.*, **2014**, 4, 1390.

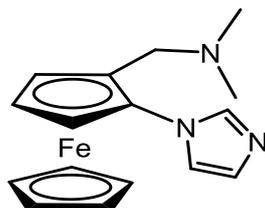
*Partie expérimentale du
chapitre III*

1-Iodo-2-(diméthylaminométhyl)ferrocène III-15

D'après un protocole modifié de la bibliographie.¹

Dans un ballon Schlenk sec sous argon, le (diméthylaminométhyl)ferrocène **III-11** (19,65 g, 80,9 mmol, 1 eq.) est dissous dans le diéthyléther sec (300 mL). Le n-butyllithium (1,6 M dans l'hexane, 71 mL, 114 mmol, 1,4 eq.) est ajouté goutte à goutte à la solution précédente. Le mélange est laissé sous agitation à température ambiante et à l'abri de la lumière pendant 4h. Le milieu est ensuite refroidi à -78°C et une solution d'iode (28 g, 110 mmol, 1,35 eq.) dans du THF sec (75 mL) est ajoutée goutte à goutte. On laisse revenir à température ambiante sur une période d'une heure, puis le mélange est laissé sous agitation pendant 15 minutes supplémentaires. Une solution aqueuse de Na₂S₂O₃ à 10% est ajoutée (500 mL). Les deux phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec du méthyl *tert*-butyl éther jusqu'à ce que celui-ci reste incolore. Les phases organiques sont ensuite regroupées, séchées (MgSO₄), filtrées et les solvants sont évaporés sous vide. Le résidu est purifié une première fois par colonne de chromatographie sur alumine basique (éluant : dichlorométhane), puis une seconde fois par colonne de chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/acétate d'éthyle/triéthylamine : 8/2/1).² Après évaporation des solvants, le produit **III-15** est obtenu sous la forme d'une huile rouge (19 g, 64% rdt)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 298 K) δ 4,31 (1H, s br., CH Cp_A), 4,16 (1H, s br., CH Cp_A), 4,08 (1H, t, ³J_{HH} = 2,5 Hz, CH Cp_A), 3,98 (5H, s, CH Cp_B), 3,24 (2H, s, CH₂), 2,12 (6H, s, CH₃).

1-(imidazol-1-yl)-2-(diméthylaminométhyl)ferrocène III-12

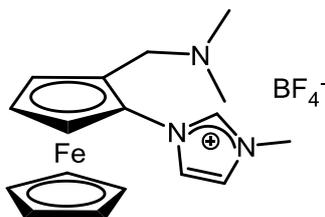
Dans un tube de Schlenk sec sous argon sont introduits le 1-iodo-2-(diméthylaminométhyl)ferrocène **III-15** (1g, 2,7 mmol, 1 eq.), l'imidazole (220 mg, 3,23 mmol, 1,2 eq.), Cs_2CO_3 (1,7 g, 5,28 mmol, 1,95 eq.), Cu_2O (20 mg, 0,138 mmol, 0,05 eq.), la 4-méthyl-1,10-phénantroline (105 mg, 0,54 mmol, 0,2 eq.), le PEG-3400 (550 mg) et le butyronitrile (ou acétonitrile) (1 mL). Le mélange est porté à 120°C (ou 80°C) et laissé sous agitation à cette température pendant 16h (ou 24h). Après retour à température ambiante, la pâte noire résultante est extraite et filtrée sur de la Célite® avec du dichlorométhane. La solution de dichlorométhane est ensuite lavée avec de l'eau, puis avec une solution aqueuse de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ à 10%. Les phases organiques sont regroupées, séchées (MgSO_4), filtrées puis concentrées sous vide. Le résidu est ensuite purifié par colonne de chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/acétate d'éthyle: 8/2 + 10% de triéthylamine). Après évaporation des solvants sous vide, la fraction contenant le produit désiré est solubilisée dans l'eau et la solution rouge résultante est extraite plusieurs fois avec du pentane. Les phases organiques sont ensuite regroupées, lavées avec de l'eau, séchées (MgSO_4), filtrées puis concentrées sous vide pour donner le produit désiré **III-12** sous la forme de cristaux orange (400 mg, 48%)

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 298K) δ 8,03 (1H, s, N-CH-N), 7,35 (1H, s, CH=CH), 7,09 (1H, s, CH=CH), 4,44 (1H, t, $^3J_{\text{HH}} = 2$ Hz, CH Cp_A), 4,24 (1H, t, $^3J_{\text{HH}} = 2,4$ Hz, CH Cp_A), 4,20 (5H, s, CH Cp_B), 4,17 (1H, t, $^3J_{\text{HH}} = 2,4$ Hz, CH Cp_A), 3,46 (1H, AB syst., $^2J_{\text{HH}} = 13$ Hz, CH_2), 3,14 (1H, AB syst., $^2J_{\text{HH}} = 13$ Hz, CH_2), 2,13 (6H, s, CH_3).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , 298K) δ 139,21 (1m N-CH-N), 128,88 (1m CH=CH), 121,70 (1m CH=CH), 94,61 (C^q Cp_A), 78,80 (C^q Cp_A), 70,23 (Cp_B), 69,18 (CH Cp_A), 64,98 (CH Cp_A), 64,44 (CH Cp_A), 56,46 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{NMe}_2$), 44,67 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$).

SM (ESI) : m/z 310 [$\text{M}+\text{H}^+$] (75) ; 265 [$\text{M}-\text{NH}^+\text{Me}_2$] (100)

SMHR (ES+) : calculée pour $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{Fe}$ 310,1881 ; trouvée 310,1008.

Tétrafluoroborate de 1-(2-diméthylaminométhyl)ferrocényl-3-méthylimidazolium III-29

Dans un tube de Schlenk sec sous argon, le 1-(imidazol-1-yl)-2-(diméthylaminométhyl)ferrocène **III-12** (159 mg, 0,515 mmol, 1 eq.) est dissous dans le diéthyléther sec (20 mL), puis on ajoute lentement la solution de HCl (515 μL , 0,515 mmol, 1 mol.L⁻¹ dans le diéthyléther, 1 eq.) sous agitation à température ambiante. Après l'apparition d'un précipité jaune clair, le mélange est laissé sous agitation pendant 10 minutes. Le diéthyléther est évaporé sous vide, le résidu est repris dans l'acétonitrile sec (20 mL) puis l'iodométhane (318 μL , 5,15 mmol, 10 eq.) est ensuite ajouté sous agitation. Le mélange est porté à 80°C et laissé à cette température pendant 24h. Après retour à température ambiante, les volatils sont évaporés sous vide. Le résidu est repris dans le dichlorométhane et Na₂CO₃ (solide) est ajouté. Le mélange est laissé sous agitation pendant 20 minutes, puis la solution est filtrée et concentrée sous vide. Le résidu est repris dans 5 mL de CH₂Cl₂ et est ajouté 10 mL d'une solution aqueuse de NaBF₄ (10 eq). Le mélange est laissé sous agitation à température ambiante pendant une nuit.

Les deux phases sont ensuite séparées, la phase aqueuse est tamponnée à pH 10 puis extraite avec du dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, séchées (MgSO₄), filtrées et concentrées sous vide. Le résidu brut est purifié par précipitation en ajoutant du méthyl *tert*-butyl éther à une solution concentrée de dichlorométhane. Le sel d'imidazolium **III-29** est obtenu sous la forme d'un solide jaune (50 mg, 24% rdt).

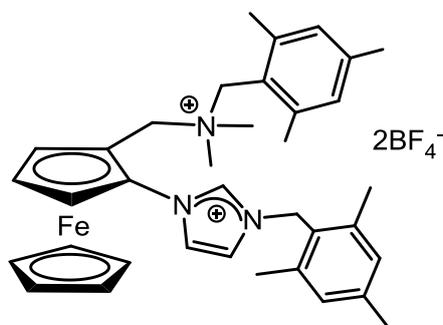
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 298K) δ 9,56 (1H, s, NCHN), 8,04 (1H, t, ³J_{HH} = 1,6 Hz, CH=CH), 7,51 (1H, t, ³J_{HH} = 1,6 Hz, CH=CH), 4,77 (1H, t, ³J_{HH} = 2 Hz, CH Cp_A), 4,29 (5H, s, Cp_B), 4,25 (1H, s, CH Cp_A), 4,24 (1H, s, CH Cp_A), 4,06 (3H, s, Im⁺CH₃), 3,73 (1H, syst. AB, ²J_{HH} = 13,2 Hz, CH₂), 2,95 (1H, syst. AB, ²J_{HH} = 13,2 Hz, CH₂), 2,19 ppm (6H, s, N(CH₃)₂).

RMN ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃, 298K) δ 137,39 (Im⁺ N-CH-N), 124,24 (Im⁺ CH=CH), 123,95 (Im⁺ CH=CH), 92,84 (C^q Cp_A), 78,71 (C^q Cp_A), 71,20 (5 CH Cp_B), 70,43 (CH Cp_A), 65,91 (CH Cp_A), 64,89 (CH Cp_A), 56,40 (CH₂NMe₂), 44,52 (N(CH₃)₂), 36,78 (Im⁺ CH₃).

SM (ESI) *m/z* 324 [M⁺] (100).

SMHR (ES+) calculée pour $C_{17}H_{22}N_3Fe$: 324,1163, trouvée : 324,1159.

Tétrafluoroborate de 1-{2-[N-(2,4,6-triméthylphényl)méthyl-N,N- diméthylammonium]méthyl}ferrocényl-3-[(2,4,6-triméthylphényl)méthyl]imidazolium III-33



Dans un tube de Schlenk sec sous argon, le 1-(imidazol-1-yl)-2-(diméthylaminométhyl)ferrocène **III-12** (85 mg, 0,275 mmol, 1 eq.) est dissous dans le diéthyléther sec (10 mL), puis on ajoute lentement la solution de HCl (275 μ L, 0,275 mmol, 1 mol.L⁻¹ dans le diéthyléther, 1 eq.) sous agitation à température ambiante. Après l'apparition d'un précipité jaune clair, le mélange est laissé sous agitation pendant 10 minutes. Le diéthyléther est évaporé sous vide, le résidu est repris dans l'acétonitrile sec (10 mL) puis le 1-(bromométhyl)-2,4,6-triméthylbenzène³ (293 mg, 1,37 mmol, 5 eq.) est ensuite ajouté sous agitation. Le mélange est porté à 80°C et laissé à cette température pendant 24h. Après retour à température ambiante, l'acétonitrile est évaporé sous vide. Le résidu est repris dans le dichlorométhane et Na₂CO₃ (solide) est ajouté. Le mélange est laissé sous agitation pendant 20 minutes, puis la solution est filtrée et concentrée sous vide. Le résidu est repris dans 2 mL de CH₂Cl₂ et est ajouté 10 mL d'une solution aqueuse de NaBF₄ (10 eq). Le mélange est laissé sous agitation à température ambiante pendant une nuit. Les deux phases sont ensuite séparées, la phase organique est séchée (MgSO₄), filtrée et évaporée sous vide. Le résidu brut est enfin purifié par précipitation en ajoutant du méthyl *tert*-butyl éther à une solution concentrée de dichlorométhane. Le sel d'imidazolium **III-33** est obtenu sous la forme d'un solide jaune (55 mg, 27% rdt).

RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN, 298K) δ 8,78 (1H, s, NCHN), 7,73 (1H, s, CH=CH), 7,20 (1H, s, CH=CH), 7,05 (1H, s, CH Mes), 7,04 (1H, s, CH Mes), 7,02 (2H, s, CH Mes), 5,51 (1H, syst. AB ²J_{HH} = 15 Hz, Im⁺CH₂Mes), 5,46 (1H, syst. AB ²J_{HH} = 15 Hz, Im⁺CH₂Mes), 5,00 (1H, s, CH Cp_A), 4,87 (1H, s, CH Cp_A), 4,76 (1H, syst. AB ²J_{HH} = 14 Hz, FcCH₂N⁺), 4,75 (1H, s, CH Cp_A), 4,61 (1H, syst. AB ²J_{HH} = 14Hz, FcCH₂N⁺), 4,56 (5H, s, CH Cp_B), 4,40 (1H, syst. AB , ²J_{HH} =

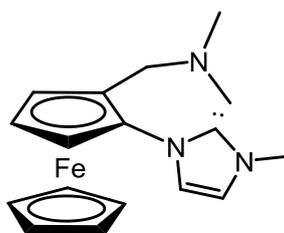
14 Hz, N⁺CH₂Mes), 4,35 (1H, syst. AB, ²J_{HH} = 14 Hz, N⁺CH₂Mes), 2,64 (3H, s, N⁺CH₃), 2,44 (3H, s, N⁺CH₃), 2,31 (9H, m, CH₃Mes), 2,29 (9H, s, CH₃Mes).

RMN ¹³C (100 MHz, CD₃CN, 298K) δ 140,73 (2 C^q Mes), 140,64 (C^q Mes), 140,06 (C^q Mes), 138,58 (2 C^q Mes), 137,57 (Im⁺ NCHN), 130,52 (2 CH Mes), 129,72 (2 CH Mes), 126,00 (Im⁺ CH=CH), 125,41 (C^q Mes), 122,65 (Im⁺ CH=CH), 121,51 (C^q Mes), 94,80 (C^q Cp_A), 73,01 (CH Cp_A), 72,01 (5 CH Cp_B), 70,09 (CH Cp_A), 69,41 (CH Cp_A), 67,83 (C^q Cp_A), 62,83 (FcCH₂N⁺), 61,47 (N⁺CH₂Mes), 48,12 (Im⁺CH₂Mes), 47,95 (CH₃N⁺), 47,76 (CH₃N⁺), 20,57 (2 o-CH₃Mes), 20,14 (p-CH₃Mes), 20,02 (p-CH₃Mes), 18,88 (2 o-CH₃Mes).

SM (ESI) *m/z* 442 [M²⁺-(C₁₀H₁₃)⁺] (100), 397 [M²⁺- NHMe₂(C₁₀H₁₃)⁺] (28), 133 [C₁₀H₁₃] (30).

SMHR (ES+) calculée pour C₂₆H₃₂N₃Fe : 442,1992, trouvée : 442,1984.

1-(2-diméthylaminométhyl)ferrocényl-3-méthylimidazol-2-ylidène **III-39**

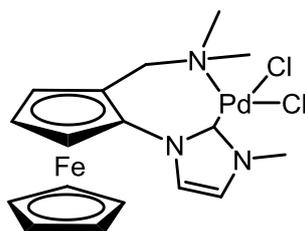


Dans un tube de Schlenk sec sous argon, le tétrafluoroborate de 1-(2-diméthylaminométhyl)ferrocényl-3-méthylimidazolium **III-29** (71 mg, 0,173 mmol, 1 eq.) est dissous dans du THF sec (4,3 mL). KHMDS (360 µL, 0,181 mmol, 0,5 mol.L⁻¹ dans le toluène, 1,05 eq.) est ajouté goutte à goutte à température ambiante, puis le mélange est laissé sous agitation pendant 20 minutes. Les solvants sont ensuite évaporés sous vide. Le carbène libre **III-39** est obtenu sous la forme d'un solide rouge intense.

RMN ¹H (400 MHz, C₆D₆, 298 K) δ 7,66 (1H, s, CH=CH), 6,42 (1H, s, CH=CH), 4,90 (1H, s, CH Cp_A), 4,30 (5H, s, CH Cp_B), 4,04 (1H, syst. AB, ²J_{HH} = 12Hz, CH₂), 3,99 (1H, s, CH Cp_A), 3,94 (1H, s, CH Cp_A), 3,52 (3H, s, ImCH₃), 3,16 (1H, syst. AB, ²J_{HH} = 12Hz, CH₂), 2,22 (6H, s, N(CH₃)₂).

RMN ¹³C{¹H} (100 MHz, C₆D₆, 298 K) δ 218,56 (Im N-C-N), 122,24 (Im CH=CH), 118,61 (Im CH=CH), 100,99 (C^q Cp_A), 78,18 (C^q Cp_A), 70,77 (5 CH Cp_B), 68,50 (CH Cp_A), 65,69 (CH Cp_A), 64,22 (CH Cp_A), 57,07 (CH₂NMe₂), 44,77 (N(CH₃)₂), 29,97 (Im CH₃).

**Dichloro[1-(2-diméthylaminométhyl)ferrocényl-3-méthylimidazol-2-ylidène]palladium
III-43**



Dans un tube de Schlenk sec sous argon, le tétrafluoroborate de 1-(2-diméthylaminométhyl)ferrocényl-3-méthylimidazolium **III-29** (26 mg, 0,063 mmol, 1 eq.) et $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ (17 mg, 0,066 mmol, 1,05 eq.) sont dissous dans l'acétonitrile sec (30 mL). Le *tert*-butylate de potassium (10 mg, 0,089 mmol, 1,4 eq.) est ajouté et le mélange est porté à 50°C et laissé sous agitation à cette température pendant 16h. Après retour à température ambiante, l'acétonitrile est évaporé sous vide. Le résidu est repris dans l'acétone et filtré sur de la Célite®. Le solide résultant est purifié par précipitation en ajoutant du méthyl *tert*-butyl éther à une solution concentrée de dichlorométhane. Le complexe de palladium **III-43** est obtenu sous la forme d'un solide jaune (10 mg, 32% rdt).

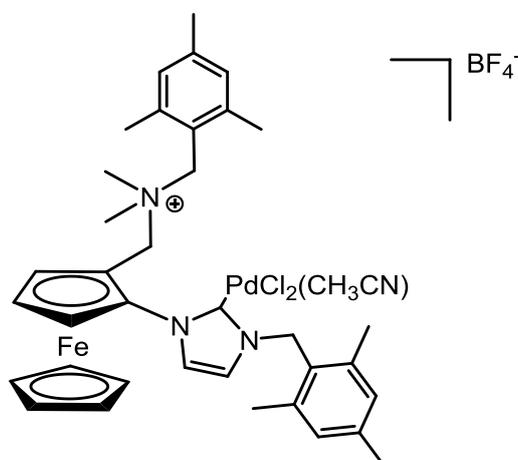
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 298 K) δ 7,46 (1H, d, $^3J_{\text{HH}} = 2$ Hz, CH=CH), 7,11 (1H, d, $^3J_{\text{HH}} = 2$ Hz, CH=CH), 4,78 (1H, s, CH Cp_A), 4,44 (1H, s, CH Cp_A), 4,37 (1H, t, $^3J_{\text{HH}} = 2$ Hz, CH Cp_A), 4,21 (5H, s, CH Cp_B), 4,19 (3H, s, Im- CH_3), 3,32 (1H, syst. AB, $^2J_{\text{HH}} = 13$ Hz, CH_2NMe_2), 3,23 (1H, syst. AB, $^2J_{\text{HH}} = 13$ Hz, CH_2NMe_2), 2,96 (3H, s, NCH_3), 2,84 (3H, s, NCH_3).

RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3 , 298 K) δ 154,23 (C^q C-Pd), 123,90 (Im CH=CH), 123,86 (Im CH=CH), 97,53 (C^q Cp_A), 77,80 (C^q Cp_A), 70,44 (5 CH Cp_B), 69,05 (CH Cp_A), 66,27 (CH Cp_A) 66,20 (CH_2NMe_2), 63,19 (CH Cp_A), 53,39 (NCH_3), 51,53 (NCH_3), 39,12 (Im CH_3).

SM (ESI) m/z 428 $[\text{M}-\text{HCl}_2]^+$ (100).

SMHR (ES+) calculée pour $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{FePd}$: 428,0051, trouvée 428,0054.

Dichloro{1-{2-[N-(2,4,6-triméthylphényl)méthyl-N,N-diméthylammonium]méthyl}ferrocényl-3-[(2,4,6-triméthylphényl)méthyl]imidazol-2-ylidène}palladium III-44



Dans un tube de Schlenk sec sous argon, le tétrafluoroborate de 1-{2-[N-(2,4,6-triméthylphényl)méthyl-N,N-diméthylammonium]méthyl}ferrocényl-3-[(2,4,6-triméthylphényl)méthyl]imidazolium III-33 (24 mg, 0,032 mmol, 1 eq.) et PdCl₂(CH₃CN)₂ (12,3 mg, 0,047 mmol, 1,5 eq.) sont dissous dans l'acétonitrile sec (30 mL). Le *tert*-butylate de potassium (8 mg, 0,071 mmol, 2,2 eq.) est ajouté et le mélange est porté à 50°C et laissé sous agitation à cette température pendant 16h. Après retour à température ambiante, l'acétonitrile est évaporé sous vide. Le résidu est repris dans l'acétone et filtré sur de la Célite®. Le solide résultant est purifié par précipitation en ajoutant du méthyl *tert*-butyl éther à une solution concentrée d'acétone. Le complexe de palladium III-44 est obtenu sous la forme d'un solide jaune (10 mg, 32% rdt).

RMN ¹H (400MHz, CD₃CN, 298K) δ 7,49 (1H, d, ³J_{HH}=2 Hz, CH=CH), 7,06 (2H, s, CH Mes), 7,03 (2H, s. br., CH Mes), 6,39 (1H, d, ³J_{HH}=2 Hz, CH=CH), 6,28 (1H, s br., CH Cp_A), 5,86 (1H, syst. AB, ²J_{HH}=14 Hz, ImCH₂Mes), 5,52 (1H, syst. AB, ²J_{HH}=14 Hz, ImCH₂Mes), 4,08 (2H, s br., CH Cp_A), 4,64 (1H, syst. AB, ²J_{HH}= 14 Hz, FcCH₂N⁺), 4,61 (1H, syst. AB, ²J_{HH}= 14 Hz, FcCH₂N⁺), 4,49 (1H, syst. AB, ²J_{HH}=14 Hz, N⁺CH₂Mes), 4,44 (5H, s, CH Cp_B), 4,29 (1H, syst. AB, ²J_{HH}=14 Hz, N⁺CH₂Mes), 2,72 (3H, s, N⁺CH₃), 2,44 (3H, s, N⁺CH₃), 2,37 (3H, s, CH₃ Mes), 2,36 (6H, s, CH₃ Mes), 2,22 (9H, m, CH₃ Mes).

RMN ¹³C{¹H} (100MHz, CD₃CN, 298K) δ 149,97 (C^q C-Pd), 141,56 (C^q Mes), 141,46 (C^q Mes), 140,37 (C^q Mes), 139,67 (C^q Mes), 131,59 (CH Mes), 131,47 (CH Mes), 130,45 (CH Mes), 130,41 (CH Mes), 127,95 (C^q Mes), 125,58 (Im CH=CH), 122,91 (C^q Mes), 121,81 (Im CH=CH), 99,21 (C^q Cp_A), 73,25 (CH Cp_A), 72,45 (5CH Cp_B), 72,37 (CH Cp_A), 69,21 (CH Cp_A),

67,38 (C^q Cp_A), 63,48 (FcCH₂N⁺), 63,01 (N⁺CH₂Mes), 50,45 (ImCH₂Mes), 49,75 (N⁺CH₃), 49,16 (N⁺CH₃), 21,81 (2 *o*-CH₃ Mes), 21,22 (*p*-CH₃ Mes), 20,96 (*p*-CH₃ Mes), 20,20 (2 *o*-CH₃ Mes).

SM (ESI) *m/z* 546 [M-HCl₂-(C₁₀H₁₃)-CH₃CN]⁺ (60), 133 [C₁₀H₁₃]⁺ (100).

SMHR (ES⁺) calculée pour C₂₆H₃₀N₃FePd : 546,0836, trouvée 546, 0837.

Séparation des énantiomères du mélange racémique de 1-(imidazol-1-yl)-2-(diméthylaminométhyl)ferrocène **III-12** par HPLC semi-préparative :

Préparation de l'échantillon : 100 mg de 1-(imidazol-1-yl)-2-(diméthylaminométhyl)ferrocène **III-12** sont dissous dans 5,5 mL d'un mélange méthanol + 0,1% de diéthylamine (DEA).

Colonne de séparation : colonne chirale Chiralpak AD-H 5 μm (10 X 250) mm, phase mobile : scCO₂ + 10% du mélange (méthanol + 0,1% de diéthylamine), volume injecté : 0,6 mL, vitesse du flux : 20 mL.min⁻¹, temps d'acquisition : 10 minutes.

Temps de rétention énantiomère 1 : 4,23 min.

Temps de rétention énantiomère 2 : 5,66 min.

¹ H. Plenio, J. Hermann, J. Leukel, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **1998**, 2063.

² B. Yucel, B. Sanli, H. Soylemez, H. Akbulut, *J. Organomet. Chem.*, **2012**, 704, 49.

³ a) M. Niehues, G. Kehr, G. Erker, B. Wibbeling, R. Fröhlich, O. Blacque, H. Berke, *J. Organomet. Chem.*, **2002**, 663, 192; b) A. W. van der Made, R. H. van der Made, *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 1262.

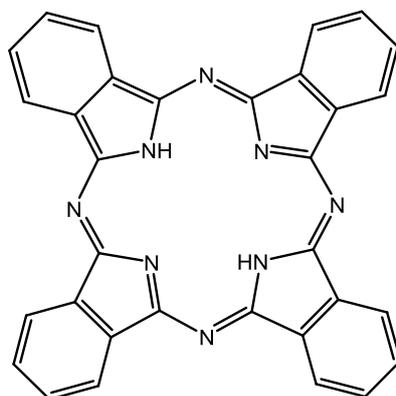
Chapitre IV :
Synthèses de
Ferrocyanines

Ce chapitre traite de travaux effectués dans le groupe du Professeur Nicholas J. Long (Department of Chemistry, Imperial College of London, Royaume-Uni) lors d'un séjour de 2 mois dans le cadre d'une collaboration. L'objectif de ce travail est le développement de nouveaux composés macrocycliques pouvant trouver des applications variées, dans le domaine de la catalyse ou encore en chimie bio-organométallique par exemple.

IV.1- Introduction :

IV.1.1- Généralités sur les phthalocyanines :

En 1907, lors d'une tentative de synthèse de l'orthocyanobenzamide à partir du phthalimide, Von Braun et Tcherniac ont observé l'apparition d'un composé d'une couleur bleutée très intense¹. Ce n'est qu'en 1934 que Linstead *et al.* ont proposé une structure pour ce composé qu'ils ont nommé phthalocyanine, dérivant des mots grecs *naphtha* : pétrole et *cyanine* : bleu.² Les phthalocyanines ou tétrabenz[5,10,15,20]- tétrazaporphyrines **IV-1**, dont la structure est représentée dans la figure IV-1, sont des composés macrocycliques plans avec un système à 18 électrons π et constitués de quatre unités isoindoles liées entre elles par des atomes d'azote. La structure des phthalocyanines les rend stables chimiquement et thermiquement. Les atomes des unités isoindoles forment une cavité dans laquelle des ions métalliques peuvent être introduits.³



IV-1

Figure IV-1 : structure d'une phthalocyanine IV-1

Les phthalocyanines trouvent des applications dans divers domaines : les pigments⁴, les cristaux liquides⁵, le stockage de données optiques⁶, les traitements anti-cancéreux⁷ ou encore en électrocatalyse^{3,8}

IV.1.2- Phthalocyanines substituées pas des groupements ferrocényles :

Il y a actuellement un intérêt croissant pour la synthèse et les propriétés physiques des macrocycles contenant plus d'un centre métallique.⁹ En particulier, les ferrocènes ont été largement utilisés comme unités électrochimiquement actives dans ces macrocycles grâce à leur comportement bien connu d'oxydation à un électron réversible.^{9a,10} Cette propriété a mené à l'utilisation de macrocycles (type éthers-couronnes, porphyrines, calix[4]arènes...) substitués pas des groupements ferrocéniques comme capteurs de cations ou d'anions pour lesquels l'interaction est mesurée via un changement dans le potentiel redox de l'unité ferrocénique.¹¹ De plus, les ferrocènes ont été liés de manière covalente à un macrocycle comme les phthalocyanines, afin de jouer le rôle d'unité électrochimiquement active périphérique¹² pour des applications en tant que catalyseurs redox, cristaux liquides ou encore dans des cellules à pigments photosensibles par exemple. A l'heure actuelle toutes les études électrochimiques de phthalocyanines possédant des entités ferrocéniques n'ont montré aucune communication électronique entre les différentes unités, comme par exemple **IV-2** (figure IV-2).

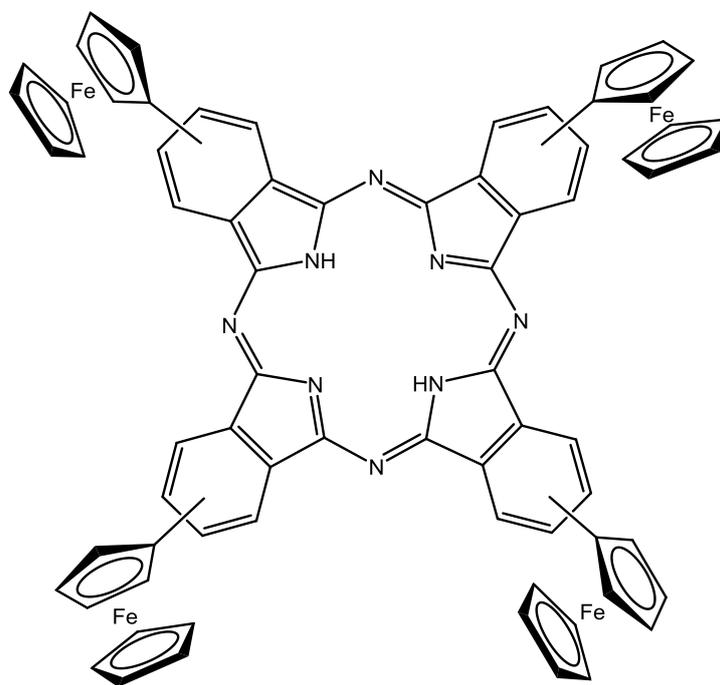
**IV-2**

Figure IV-2 : structure d'une phthalocyanine avec des unités ferrocéniques périphériques **IV-2**

IV.1.3- Ferrocyanines :

En théorie, les plus fortes interactions métal-métal entre les unités ferrocéniques ont lieu quand le système π de ces unités interagit avec le système conjugué du groupement espaceur, qui est dans le cas des composés précédents le système π des macrocycles. Le fait d'inclure les unités ferrocéniques directement dans le système π du macrocycle permettrait a priori d'obtenir un bon recouvrement des orbitales moléculaires.

A l'heure actuelle seulement deux articles reportent la synthèse de macrocycles incorporant un métalloène dans leur système π . Ces deux exemples représentés figure IV-3, la $\beta\beta'$ ruthénocénoporphyrine et le bisporphyrinatoferrocène, ont tous deux été synthétisés et caractérisés par Smith *et al.*¹³ et suggèrent que l'introduction d'un métalloène au sein d'un système π de porphyrine est possible.

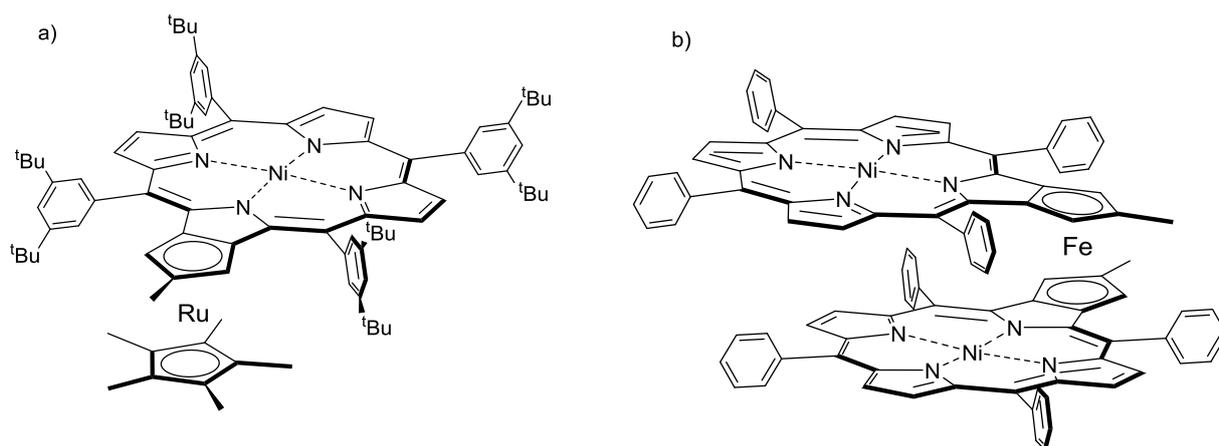
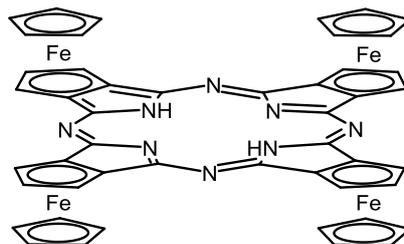


Figure IV-3 : (a) complexe de nickel à ligand $\beta\beta'$ ruthénocénoporphyrine. (b) Complexe de nickel à ligand bisporphyrinatoferrocène

L'analyse par électrochimie en voltammétrie cyclique du complexe de nickel à ligand $\beta\beta'$ ruthénocénoporphyrine montre une vague d'oxydation à un électron du ruthénium. Il s'agit d'un résultat surprenant dans le sens où l'oxydation électrochimique du ruthénocène est connue pour avoir lieu via la perte simultanée de deux électrons.¹⁴ Cela suggère que le squelette porphyrine joue le rôle de stabilisant, permettant la délocalisation de la charge positive nouvellement formée pendant le processus d'oxydation, et indique que le recouvrement des orbitales moléculaires du métalloène et de la porphyrine est présent.

Pour une communication électronique efficace, l'intégration du groupement ferrocénique au sein du système π de la phthalocyanine semble être une condition nécessaire. La combinaison entre une entité électrochimiquement active comme le ferrocène et l'architecture macrocyclique de la phthalocyanine permettrait l'accès à des composés pouvant trouver des applications variées, par exemple comme ligand dans des processus catalytiques ou encore en chimie bio-organométallique dans des traitements anti-cancéreux. C'est dans cette optique que la conception du composé cible **IV-3**, nommé Ferrocyanine (figure IV-4) a été envisagée.



IV-3

Figure IV-4 : structure de la ferrocyanine **IV-3**

IV.1.4- Voies de synthèse d'une phthalocyanine :

De manière générale, les phthalocyanines sont préparées par cyclotétramérisation du produit de départ. Un certain nombre de dérivés du benzène ortho-disubstitués peuvent être utilisés comme précurseurs de phthalocyanines. La plupart de ces précurseurs sont des dérivés de : phthalonitrile (1,2 dicyanobenzène), acide phthalique, anhydride phthalique, phthalimide, diiminoisoindoline, orthocyanobenzamide, ortho-dibromobenzène et autres¹⁵ (figure IV-5).

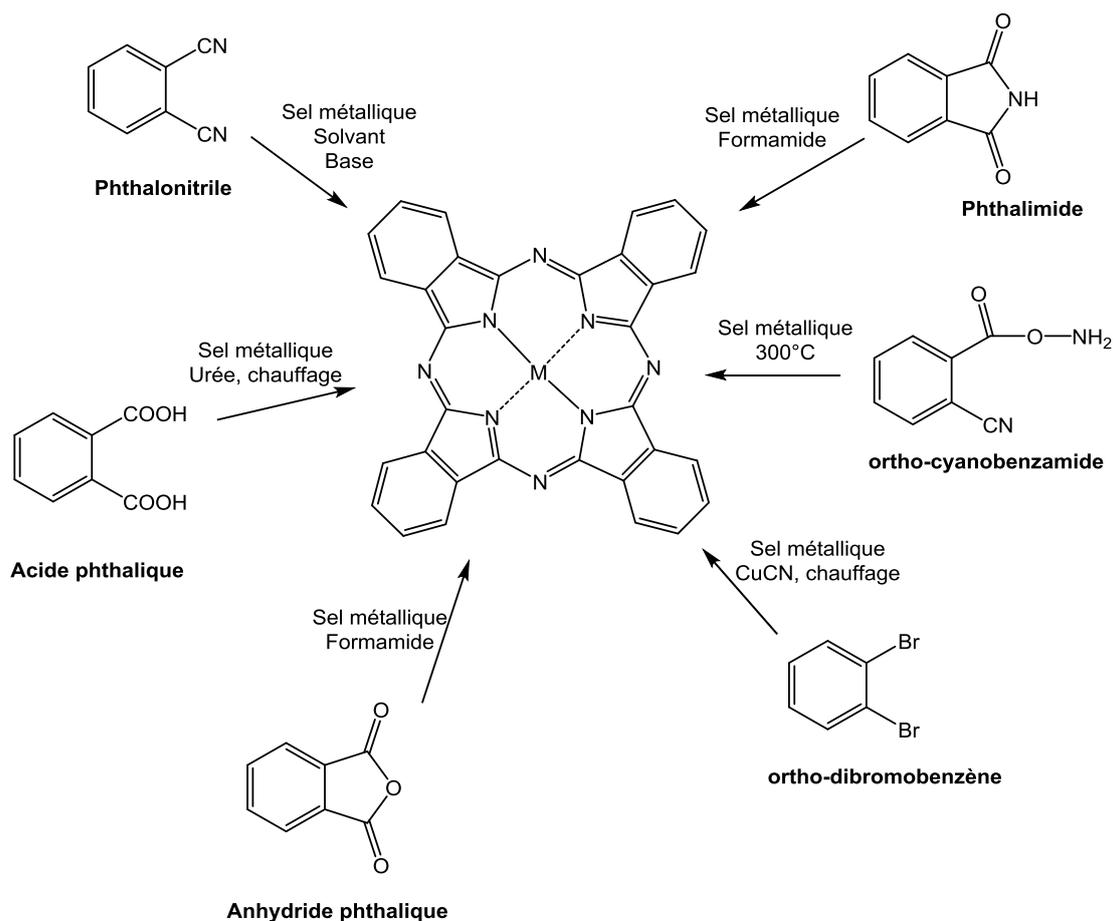
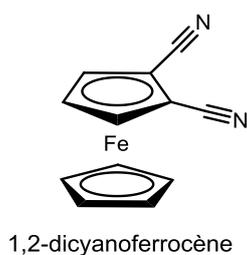


Figure IV-5 : différents précurseurs de phthalocyanines

La méthode la plus largement utilisée dans la synthèse de phthalocyanines est la cyclisation de quatre molécules de phthalonitrile autour d'un agent de matrice (*template*) adapté comme le 1,8-diaza-bicyclo[5,4,0]undéc-7-ène (DBU), le lithium ou d'autres métaux, dans un solvant à haut point d'ébullition.³

Le précurseur initialement choisi pour la synthèse de la ferrocyanine **IV-3** a été un analogue ferrocénique du phthalonitrile : le 1,2-dicyanoferrocène (figure IV-6).



IV-4

Figure IV-6 : structure du 1,2-dicyanoferrocène **IV-4**

IV.2- Travaux préliminaires réalisés dans le groupe du Professeur Long :

IV.2.1- Tentatives de synthèse de précurseurs de ferrocyanine :

Le 1,2-ferrocènedicarboxaldéhyde **IV-5** a été obtenu en suivant la voie de synthèse décrite par Pelinski *et al.*¹⁶

Une tentative de synthèse du 1,2-dicyanoferrocène **IV-4** à partir de **IV-5** en présence d'hydroxylamine et d'iodure de sodium au reflux de l'acétonitrile¹⁷ (schéma IV-1) s'est révélée infructueuse.

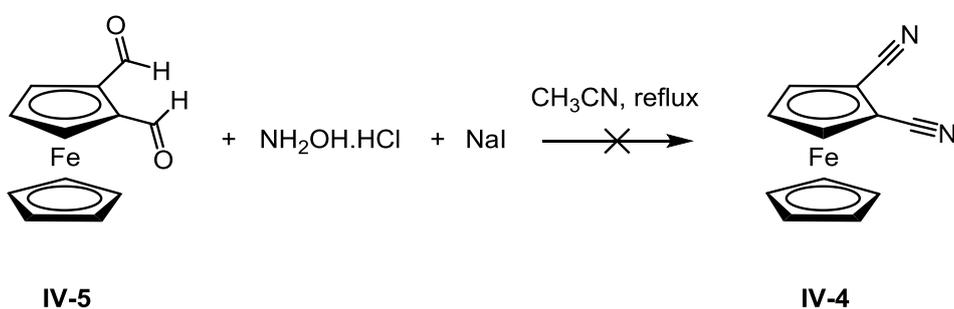


Schéma IV-1 : tentative de synthèse de **IV-4** à partir de **IV-5**.

Une version protégée de **IV-4** par une entité phthalimide **IV-6** a été envisagée afin d'accéder dans un premier temps à **IV-4**. La voie de synthèse pour accéder à **IV-6** avec un rendement de 91% est représentée dans le schéma IV-2.

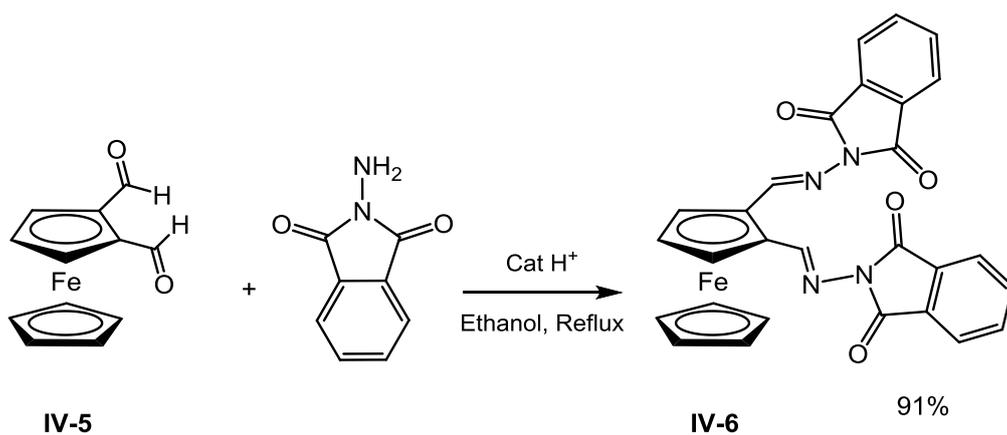


Schéma IV-2 : voie de synthèse de **IV-6**

Une seconde tentative de synthèse de **IV-4** a été menée en mettant en présence **IV-6**, l'anhydride acétique et l'acétate de sodium, ayant pour résultat la formation d'un solide marron insoluble dans les solvants organiques, probablement de nature polymérique.

Aucune voie de synthèse entreprise ici n'a permis l'obtention de **IV-4**, le composé **IV-6** correspondant à une version protégée de **IV-4** a donc été utilisé pour la synthèse de la ferrocyanine **IV-3**.

IV.2.2- Première tentative de synthèse de la ferrocyanine **IV-3** :

Le composé **IV-6** a été mis en présence de DBU dans le pentanol à 125°C pendant 6h (schéma IV-3). Une poudre violette a été obtenue en fin de réaction. Le phthalimide devrait être libéré au cours de la réaction de cyclisation, et sa présence dans le milieu réactionnel aurait pu avoir pour conséquences la formation de la phthalocyanine **IV-1** ou d'un composé mixte ferrocyanine/phthalocyanine, mais rien de tel n'a été observé par spectrométrie de masse (ESI).

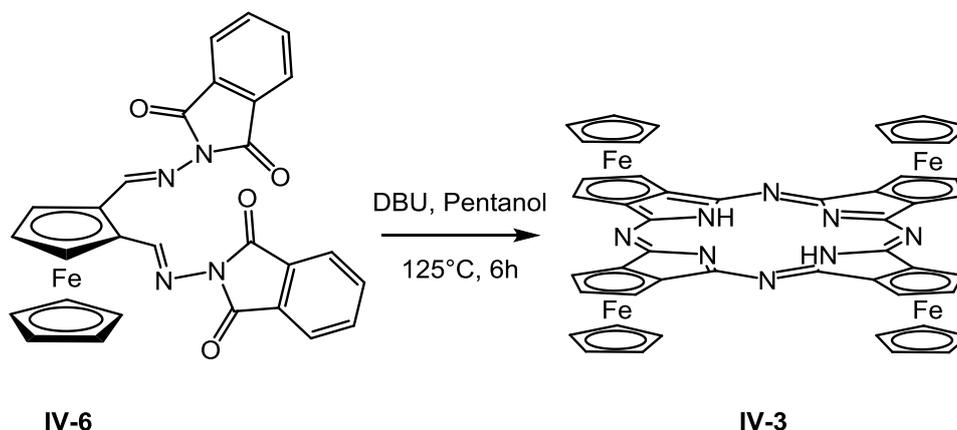


Schéma IV-3 : synthèse de **IV-3**

Les tentatives de caractérisation par RMN ^1H et RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de la poudre violette se sont révélées infructueuses dans chacun des solvants deutérés utilisés (DMF- d_7 , DMSO- d_6 et pyridine- d_5). En effet, aucun pic discernable n'a pu être observé, même en solution diluée et à haute température. Ceci pourrait être dû au phénomène d'agrégation moléculaire fréquent pour les architectures de type phthalocyanine, causant une relaxation lente.¹⁸

Cependant l'analyse en spectrométrie de masse en ESI a permis l'observation du pic moléculaire à m/z 946 correspondant à la masse de **IV-3**, ce qui suppose la formation de la ferrocyanine.

L'analyse par spectroscopie UV-vis, dont le spectre est représenté dans la figure IV-7, révèle la présence d'une bande à 270 nm ainsi qu'une autre bande plus large semblant se dédoubler vers 510 nm. La présence de deux bandes Q bien distinctes vers 600 nm est caractéristique des architectures phthalocyanines non métallées.¹⁹ Ici, il est difficile de conclure quant à la présence de ces bandes Q.

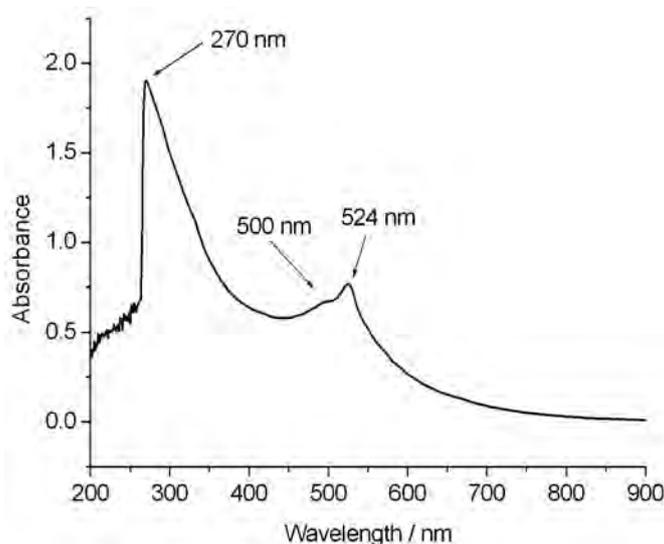


Figure IV-7 : spectre UV-Vis de **IV-3**

D'après des calculs DFT (réalisés par le Professeur Henry Rzepa, Imperial College, Londres, Royaume-Uni), il semblerait que le régioisomère **3d** (figure IV-8), où les cyclopentadiényles non substitués des unités ferrocéniques sont alternés par rapport au plan du macrocycle, serait le plus favorable.

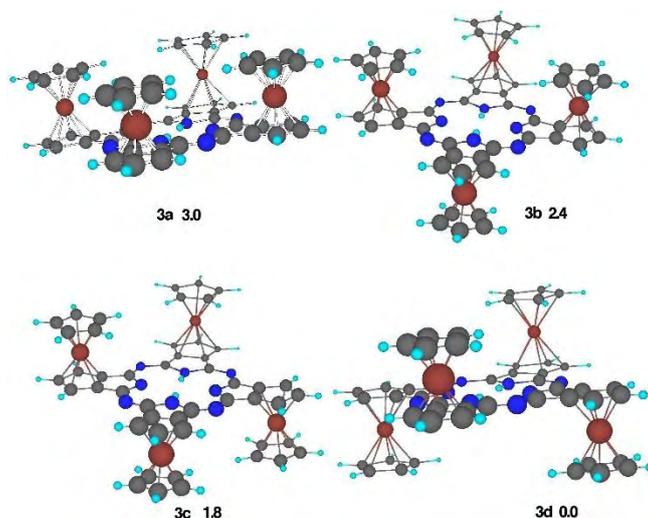


Figure IV-8 : régioisomères de **IV-3** (calculés par B3LYP/6-31G(d)).

Le comportement en électrochimie par voltammétrie cyclique de la poudre violette obtenue lors de la tentative de synthèse de **IV-3** a été brièvement étudié. Le voltammogramme de la figure IV-9 montre une vague d'oxydation large caractéristique d'une série de processus d'oxydation rapprochés entre 0,25 et 1,5 V, qui pourrait correspondre aux vagues d'oxydation des entités ferrocéniques. Un zoom sur cette région du voltammogramme montre quatre vagues d'oxydation distinctes suggérant l'existence d'une possible communication électronique entre les quatre unités ferrocéniques.

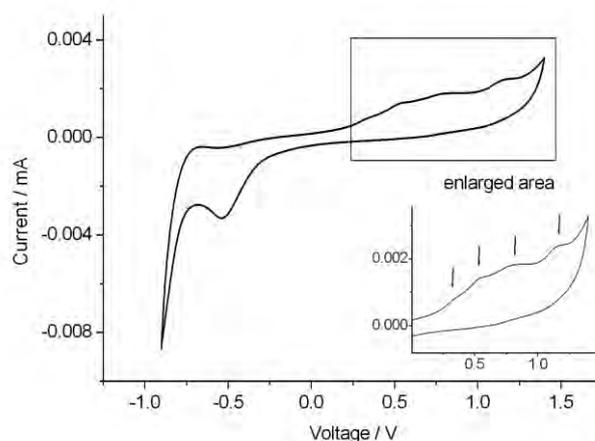


Figure IV-9 : voltammogramme de la poudre violette (0,001M dans le DMF, référence : Ag/AgCl, électrode de travail : Pt, vitesse de scan 100 mV.s⁻¹)

Cependant, la faible solubilité de la supposée ferrocyanine dans les solvants organiques la rend particulièrement difficile à caractériser de manière plus détaillée, ce qui laisse quelques doutes quant à sa réelle formation.

Face à ces résultats préliminaires au demeurant intéressants, et suite à une discussion fructueuse avec le Professeur Ian R. Butler (Université de Liverpool, Royaume-Uni), une autre tentative de synthèse du 1,2-dicyanoferrocène **IV-4** a été envisagée afin d'accéder à la ferrocyanine **IV-3**. Le but de ma présence au laboratoire a été tout d'abord la synthèse de **IV-4** et dans un deuxième temps son utilisation comme précurseur dans des tentatives de synthèse de ferrocyanines de différentes natures.

IV.3- Synthèse du 1,2-dicyanoferrocène IV-4 :IV.3.1- Synthèse du 1,2-ferrocènedicarboxaldéhyde **IV-5** :

Pour synthétiser le 1,2-ferrocènedicarboxaldéhyde **IV-5**, nous avons décidé de ne plus suivre la voie de synthèse de Pelinski *et al.*¹⁶ (schéma IV-4) car bien qu'elle soit simple, le rendement de la deuxième étape de cette synthèse dépend énormément de la qualité du lot d'oxyde de manganèse utilisé.

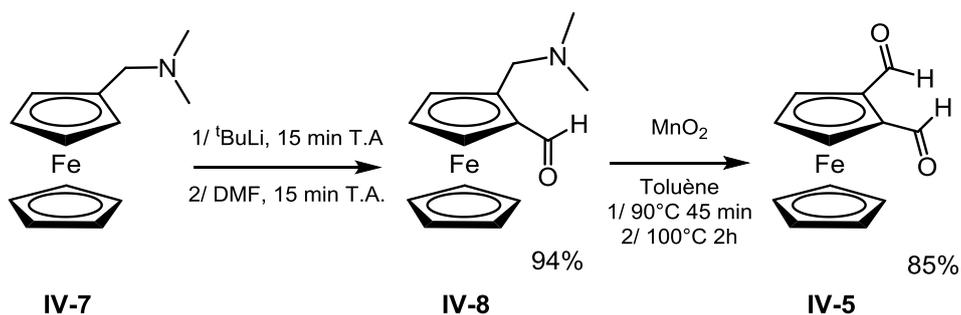


Schéma IV-4 : voie de synthèse de **IV-5** développée par Pelinski *et al.*

Nous avons donc choisi la voie de synthèse développée par Bunz *et al.*²⁰ qui permet l'obtention de **IV-5** en trois étapes (schéma IV-5) à partir de l'aldéhyde ferrocénique **IV-9** disponible commercialement. Nous avons obtenu le composé **IV-5** avec un rendement global de synthèse de 55%.

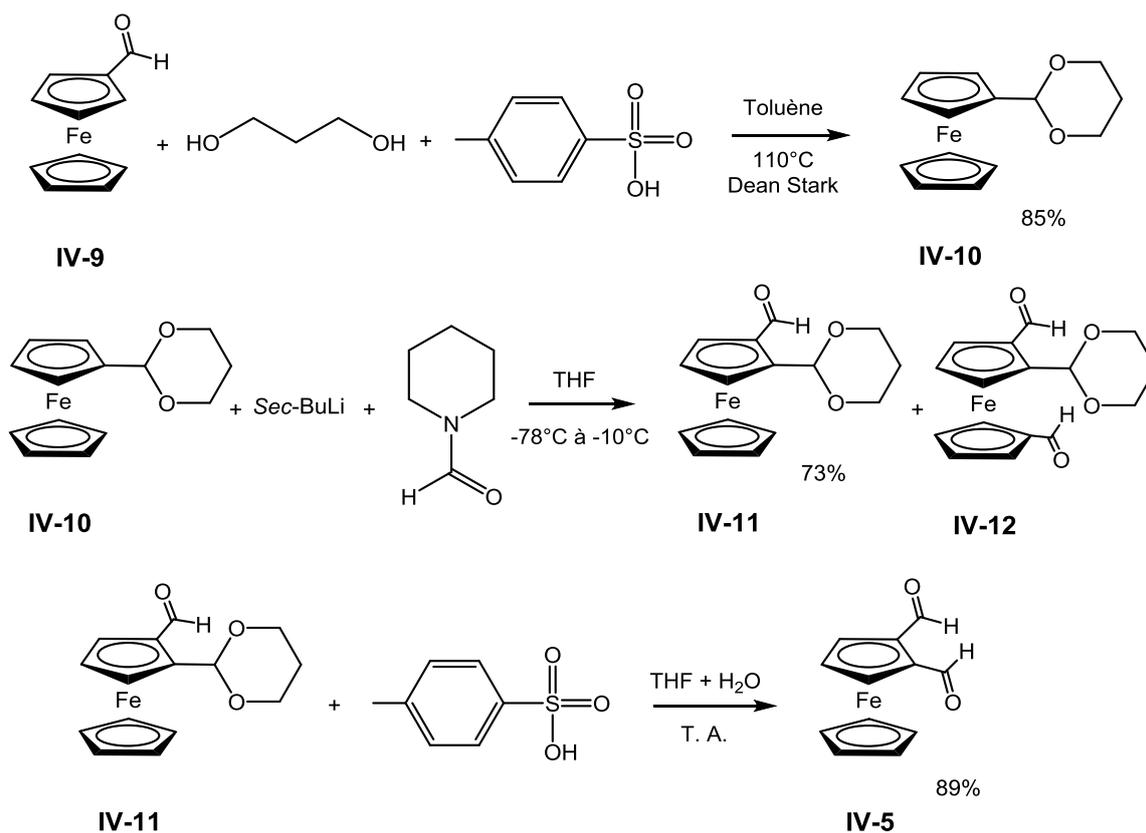
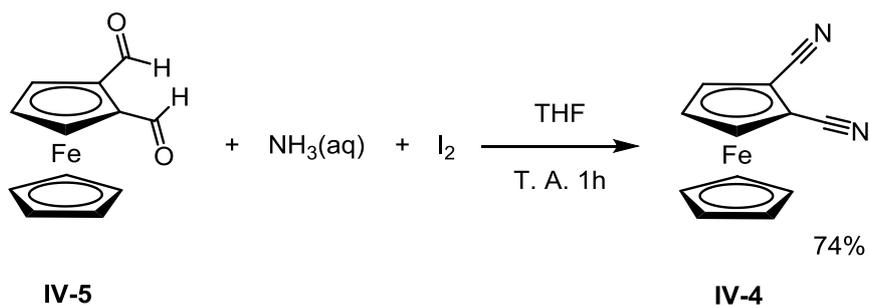


Schéma IV-5 : voie de synthèse de **IV-5** développée par Bunz et al.²⁰

IV.3.2- Synthèse du 1,2-dicyanoferrrocène **IV-4** :

Après une discussion avec le Professeur Ian R. Butler, nous avons été capables de synthétiser le 1,2-dicyanoferrrocène **IV-4**, en suivant un protocole de synthèse développé par Fang *et al.*²¹ Celui-ci consiste à mettre en présence un aldéhyde avec l'iode dans une solution aqueuse d'ammoniaque, permettant la formation du nitrile correspondant avec de bons rendements.

Le 1,2-ferrocènedicarboxaldéhyde **IV-5** a été solubilisé dans le THF, puis la solution aqueuse d'ammoniaque a été rajoutée suivie par l'iode. Le mélange a été placé sous agitation à la température ambiante et à l'abri de la lumière pendant 1h. Une solution aqueuse de Na₂S₂O₃ a été rajoutée pour neutraliser l'excès d'iode, puis après traitement, le mélange réactionnel brut a été purifié par colonne de chromatographie sur gel de silice. Le 1,2-dicyanoferrrocène **IV-4** a ainsi été obtenu avec 74% de rendement (schéma IV-6). Le composé **IV-4**, afin de pouvoir être conservé, doit être séché sous vide après évaporation d'un mélange éther diéthylique/pentane (1/1) pour donner une poudre cristalline.

Schéma IV-6 : voie de synthèse du 1,2-dicyanoferrocène **IV-4**

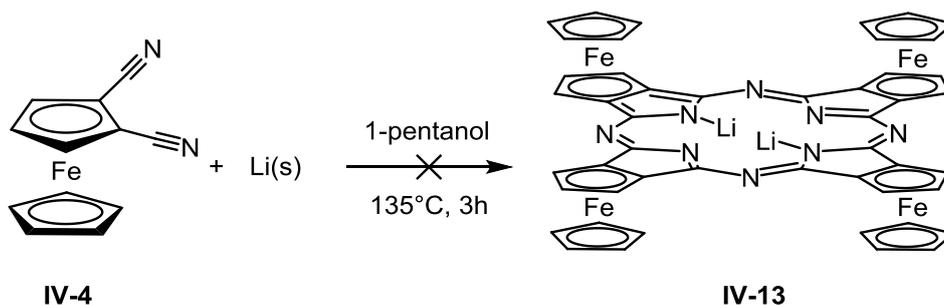
La première synthèse de **IV-4** a été rapportée par Rushworth *et al.*²² en 1969 : il traite de la réaction entre le dioxime du 1,2-ferrocènedicarboxaldéhyde et le dicyclohexylcarbodiimide. A l'époque **IV-4** n'avait pas pu être caractérisé par RMN ¹H et ¹³C, seules l'analyse du point de fusion et l'analyse élémentaire avaient pu être menées.

Nous avons donc caractérisé le composé **IV-4** par RMN ¹H et ¹³C. Il est à noter la présence remarquable d'un singulet à 116,63 ppm en RMN ¹³C correspondant aux deux carbones quaternaires des fonctions nitriles. En spectrométrie de masse à ionisation secondaire²³, le pic moléculaire à *m/z* 236 a pu être observé. Enfin, des monocristaux obtenus dans le groupe du professeur Butler avant mon arrivée à Londres ont été analysés par des mesures en diffraction des rayons X par le Dr. Louise Male de l'université de Southampton (Royaume-Uni), confirmant la structure de **IV-4**.

IV.4- Tentatives de synthèse d'une ferrocyanine :

Nous avons tout d'abord tenté de synthétiser une ferrocyanine comportant du lithium, notée Li₂-ferrocyanine **IV-13**, à partir du protocole décrit par Leznoff *et al.*¹¹⁹ pour synthétiser **IV-2**. En effet ces conditions sont compatibles avec l'entité ferrocénique, et de plus le lithium utilisé comme agent de matrice peut être facilement retiré par un traitement acide.

Nous avons donc mis en présence le 1,2-dicyanoferrocène **IV-4** avec le lithium métallique, solubilisé au préalable dans le 1-pentanol à 80°C, et le mélange a été porté à 135°C pendant 3h (schéma IV-7). Après ce temps, la solution trouble marron comportant un solide noir a été lavée à l'hexane. Le solide une fois sec est de couleur marron et se révèle peu soluble dans les solvants organiques.

Schéma IV-7 : tentative de synthèse de **IV-13**

L'analyse par spectrométrie de masse ESI n'a pas permis l'observation de Li_2 -ferrocyanine, ni de trace de 1,2-dicyanofercène.

Les phthalocyanines sont souvent analysées par spectrométrie de masse MALDI-TOF³. Nous avons donc procédé à ce type d'analyse en spectrométrie de masse, tout d'abord en utilisant une matrice dithranol,²⁴ qui a permis l'obtention d'un pic de masse à m/z 748 mais qui ne correspond pas à **IV-13**. Enfin, l'utilisation de la matrice acide 2,5-hydroxybenzoïque n'a pas permis l'obtention de résultats plus concluants.

Afin de pouvoir augmenter la solubilité des ferrocyanines, de manière à les caractériser plus facilement, et également pour évaluer la faisabilité de l'introduction d'une entité ferrocénique au sein de ce type de macrocycle, nous avons envisagé de synthétiser des composés mixtes ferrocyanine/phthalocyanine. En effet, la présence d'une ou plusieurs entités ferrocéniques pourrait éventuellement modérer l'agrégation moléculaire, due entre autres à du π -stacking, et faciliter ainsi la solubilisation de ces architectures.

IV.5- Tentatives de synthèse de composés mixtes ferrocyanine/phthalocyanine :

Nous avons réutilisé les conditions de Leznoff *et al.*¹¹⁹ pour synthétiser le composé mixte Li_2 -ferrocyanine/phthalocyanine.

Nous avons donc mis en présence le 1,2-dicyanofercène **IV-4** avec son analogue organique : le 1,2-dicyanobenzène (phthalonitrile) dans un rapport 1/1, de manière à favoriser l'insertion d'au moins une unité ferrocénique dans le macrocycle, dans une solution de lithium métallique dissous dans le pentanol à 80°C. Le mélange a été porté à 135°C sous agitation. Au bout de 10 minutes, la solution initialement orangée a pris une teinte vert sombre, et après 10 minutes supplémentaires une couleur pourpre très intense. Au bout de 3h à 135°C, la solution de couleur bleue a été refroidie à température ambiante, et un solide vert a été obtenu après ajout de pentane. Ce solide devient bleu lorsqu'il est débarrassé du solvant.

Par cette voie de synthèse, quatre produits ont pu se former (schéma IV-8).

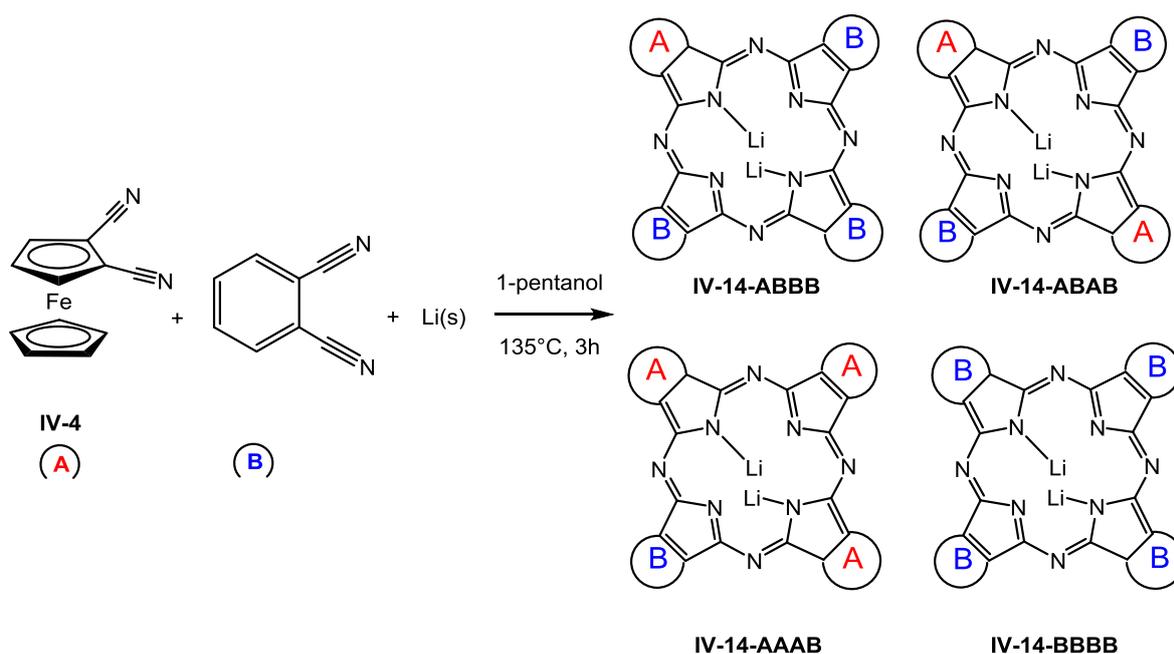


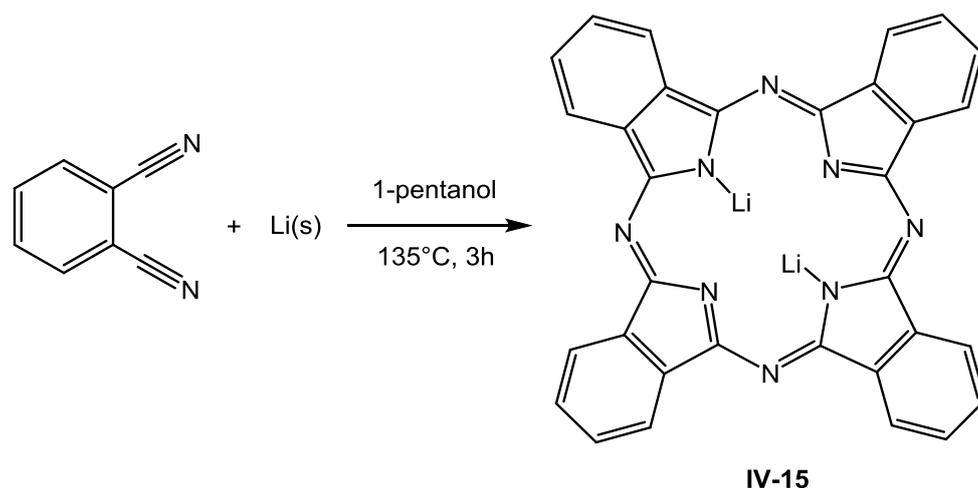
Schéma IV-8 : composés mixtes ferrocyanine/phthalocyanine susceptibles d'être formés

Nous avons écarté la possibilité de formation de la ferrocyanine **IV-13-AAAA**, car nous avons montré précédemment qu'il n'avait pas été possible de l'obtenir dans des conditions analogues.

Le solide bleu obtenu reste lui aussi peu soluble dans les solvants organiques, et l'analyse par RMN ^1H dans le méthanol- d_3 n'est pas concluante. En revanche, le spectre UV-vis dans le méthanol a permis l'observation de ce qui correspondrait à une bande Q caractéristique des architectures de type phthalocyanines métallées à 656 nm.

L'analyse en spectrométrie de masse MALDI-TOF (matrice: dithranol) a permis l'observation d'un pic de masse m/z 634,5 pouvant correspondre à **IV-14-ABBB** ; cependant, il y a une différence de masse de 0,35 entre la masse calculée de m/z 634,15 et la masse trouvée expérimentalement pour **IV-14-ABBB**.

Afin de pouvoir confirmer que les paramètres choisis pour l'analyse en spectrométrie de masse sont adaptés et estimer si l'écart expérimental de 0,35 est acceptable, nous avons synthétisé Li_2 -phthalocyanine **IV-15** dans des conditions rigoureusement identiques (schéma IV-9). Ainsi, le phthalonitrile a été mis en présence de lithium dissous dans le pentanol à 135°C sous agitation. Au bout de quelques minutes la solution initialement vert clair devient vert foncé très intense puis bleu foncé après 10 minutes. Au bout de 3h à 135°C, la solution est refroidie à la température ambiante et après ajout de pentane, un précipité bleu/vert foncé est filtré. Le solide bleu/vert est soluble dans l'acétone.



*Schéma IV-9 : synthèse de **IV-15***

Par rapport à la synthèse précédente, on peut remarquer qu'il n'y a pas eu apparition de la coloration pourpre au cours de la synthèse ; de plus, le solide obtenu en fin de réaction est soluble dans l'acétone alors que le solide bleu obtenu précédemment ne l'était pas.

En outre, le spectre UV-vis de **IV-15** en solution dans le méthanol présente une bande Q à 639 nm contre 656 nm dans l'expérience précédente.

L'analyse en spectrométrie de masse MALDI-TOF (matrice : dithranol) de **IV-15** a permis l'observation de deux pics de masse, le premier à m/z 514,3 correspondant à **IV-15** $-\text{Li}_2+2\text{H}$ et le deuxième à m/z 520,3 correspondant à **IV-15** $-\text{Li}+\text{H}$. L'écart entre les valeurs calculées et expérimentales pour ces deux pics de masse est de 0,13.

L'écart expérimental dans les deux expériences de MALDI-TOF est du même ordre de grandeur, ceci validerait donc l'hypothèse de la formation de **IV-14-ABBB**. De plus, **IV-14-ABBB** et **IV-15** présentent des comportements différents en spectrométrie UV-vis, du point de vue de leur solubilité, ou encore par leur couleur respective comme le montre la figure IV-10.



*Figure IV-10, gauche : **IV-14-ABBB**, couleur bleue ; droite : **IV-15**, couleur bleu-vert.*

Malgré l'introduction probable d'un groupement ferrocénique, le composé mixte ferrocyanine/phthalocyanine n'est toujours pas très soluble dans les solvants organiques, ce

qui empêche l'accès à des analyses de routine comme la RMN ^1H et ^{13}C . Ceci nous empêche d'affirmer avec plus de certitude la présence d'une unité ferrocénique au sein du macrocycle. Une solution envisagée pour augmenter la solubilité serait l'introduction de groupements alkyles sur l'entité ferrocénique ou sur le phthalonitrile. La fonctionnalisation du ferrocène par introduction de groupements alkyles n'est pas une chose aisée, et la voie de synthèse permettant l'accès à un tel composé nécessiterait une (longue) période d'optimisation. Nous nous sommes donc plutôt intéressés à l'utilisation de composés phthalonitriles substitués par un groupement *tert*-butyle, disponibles commercialement.

La suite de ces travaux a été réalisée par le Dr Michael S. Inkpen (Imperial College, Londres, Royaume-Uni) et nous les décrivons brièvement dans ce chapitre.

IV.6- Optimisation de la solubilité des macrocycles :

En suivant une voie de synthèse reportée en 2010 par Bian *et al.*²⁵, le 4-*tert*-butyl-1,2-dicyanobenzène a été mis en présence avec le 1,2-dicyanoferrrocène **IV-4** dans le pentanol, en utilisant le DBU comme agent de matrice. Le mélange a été porté à 120°C sous agitation pendant 4h (schéma IV-10).

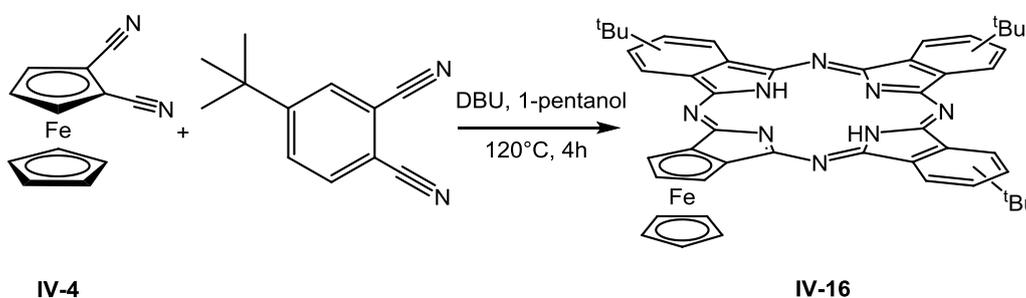


Schéma IV-10 : voie de synthèse d'un macrocycle mixte ferrocyanine/phthalocyanine **IV-16**

Après traitement du mélange réactionnel, des produits bleus de polarité proche difficiles à purifier par colonne chromatographique ont été obtenus : ce sont probablement des isomères de position d'une architecture de type phthalocyanine, obtenus à cause de la présence du groupement *tert*-butyle sur les cycles aromatiques des unités isoindoles.

Ces solides bleus sont solubles dans l'acétone et peuvent donc être analysés par RMN. Le spectre RMN ^1H présente des signaux larges dans la région des protons aromatiques, mais présente en revanche des signaux semblant correspondre à un système ferrocénique substitué en position 1,2 (trois triplets intégrant pour un proton chacun à 5,08, 4,89 et 4,62

ppm et un singulet intégrant pour cinq protons à 4,41 ppm) différents des signaux du 1,2-dicyanoferrrocène **IV-4**, ce qui suggérerait la présence d'un système ferrocénique.

L'analyse en spectrométrie de masse MALDI-TOF (matrice : dithranol) a permis l'observation d'un pic de masse à m/z 792,5 pour une valeur calculée de m/z 791,33 pour $[M+H^+]$. L'écart entre la valeur expérimentale et calculée est de 1,17, ce qui constitue un écart plus important que dans les expériences précédentes, en revanche la distribution isotopique des spectres calculé et expérimental concordent, ce qui donne un argument supplémentaire en faveur de la formation de **IV-16**. Il est à noter, de plus, que la phthalocyanine organique faisant intervenir uniquement le 4-*tert*-butyl-1,2-dicyanobenzène ne semble pas s'être formée au cours de la réaction.

L'analyse par spectroscopie UV-vis permettant l'observation d'une possible bande Q est à l'heure actuelle en cours de réalisation.

L'introduction de substituants *tert*-butyles au sein du macrocycle a donc permis l'amélioration de la solubilité de ce dernier, en revanche elle a donné lieu à la formation d'isomères de polarité très proche, rendant la purification de **IV-16** peu aisée. Une piste possible pour améliorer leur séparation serait la métallation de **IV-16**, qui permettrait d'augmenter la différence de polarité entre les isomères et ainsi de les séparer plus efficacement. Dans ce but, l'introduction d'un atome de magnésium dans la cavité du macrocycle pourrait constituer une alternative intéressante. En effet, les phthalocyanines comportant un atome de magnésium font partie des phthalocyanines métallées les plus solubles dans les solvants organiques.²⁶

Ainsi, le 1,2-dicyanoferrrocène et le phthalonitrile ont été mis en solution dans le pentanol avec le DBU et du chlorure de magnésium ($MgCl_2$). Le milieu a été porté à 120°C pendant 6h.²⁷ Après ce temps, un précipité noir est apparu en suspension dans une solution vert foncé. Le précipité, insoluble dans les solvants organiques, a été filtré et la solution verte a été purifiée par colonne de chromatographie sur alumine avec différents mélanges d'éluant à polarité croissante, permettant l'obtention de plusieurs fractions de couleur bleu-vert devenant marron après exposition pendant une heure à l'air ambiant. L'analyse par RMN 1H des fractions bleu-vert avant décomposition montre l'absence du signal correspondant au Cp non substitué de l'entité ferrocénique, ce qui laisse penser que l'atome de fer s'est décoordiné du Cp du macrocycle. Il a déjà été reporté dans la bibliographie, par Astruc et Dabard,²⁸ la possibilité de décoordination d'un Cp du ferrrocène en présence d'un acide de Lewis ($AlCl_3$). Le caractère acide de Lewis du magnésium en plus des conditions dures de la réaction (chauffage à 120°C

pendant 6h) pourrait avoir permis la décooordination du fer, résultant ainsi en la formation d'une phthalocyanine possédant un groupement cyclopentadiényle a priori peu stable.

Il semblerait que la voie de synthèse ne soit pas adaptée à l'obtention du macrocycle mixte ferrocyanine/phthalocyanine **IV-17** (schéma IV-11).

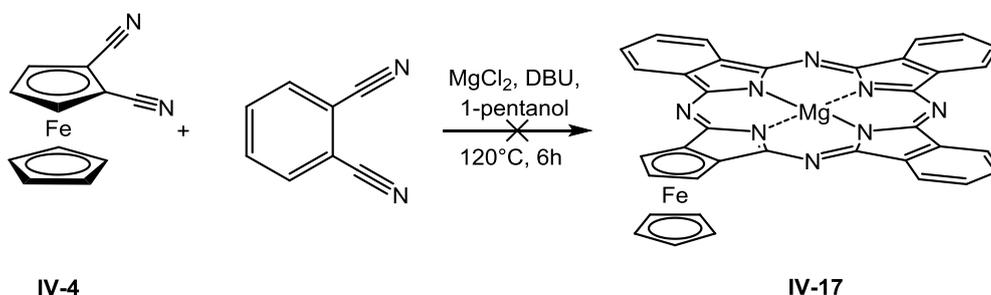


Schéma IV-11 : tentative de synthèse de **IV-17**

Conclusions et perspectives :

Diverses analyses nous ont permis d'avancer l'hypothèse de la formation de composés macrocycliques mixtes ferrocyanine/phthalocyanine. Il s'agit des premiers exemples de composés de type phthalocyanine comportant une entité ferrocénique au sein de son système π . La caractérisation de tels composés a été facilitée lorsque des groupements alkyles ont été introduits sur la partie périphérique des macrocycles, augmentant ainsi leur solubilité dans les solvants organiques, cependant les mélanges d'isomères ont rendu la purification peu aisée.

Afin de garder une bonne solubilité dans les solvants organiques et de réduire le nombre d'isomères potentiels, l'utilisation d'un dérivé de phthalonitrile substitué en position 4 et 5 par un même groupement alkyle (éthyle par exemple), représenté dans le schéma IV-12, pourrait constituer une piste intéressante pour l'obtention d'un macrocycle mixte ferrocyanine/phthalocyanine **IV-20**.

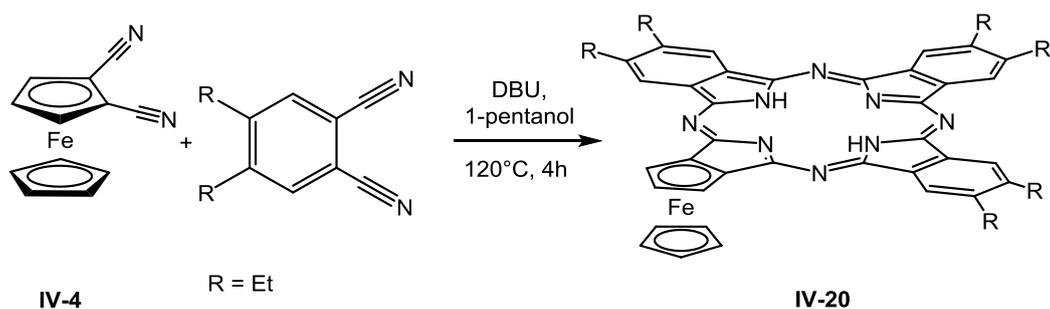


Schéma IV-12 : voie de synthèse envisagée pour **IV-20**

De plus, la mise en évidence de la formation du dérivé isoindole ferrocénique **IV-21**, dont une voie de synthèse est représentée schéma IV-13²⁹, permettrait d'avancer un argument supplémentaire en faveur de la formation d'une architecture de type macrocyclique mixte ferrocyanine/phthalocyanine. En effet, le dérivé isoindole étant l'espèce clé dans le mécanisme de formation d'une phthalocyanine, la possibilité de formation de **IV-21** permettrait d'écarter l'hypothèse d'un problème géométrique dû à la présence d'un cycle à 5 carbones.

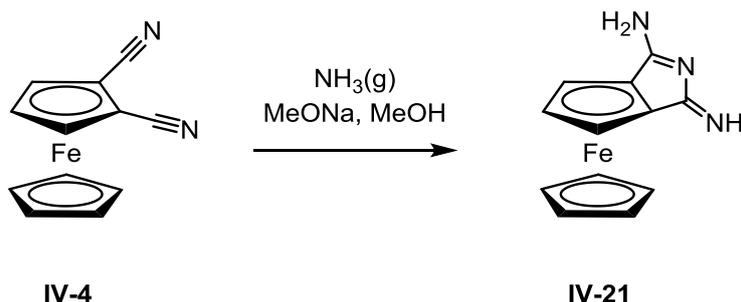


Schéma IV-13 : voie de synthèse possible pour **IV-21**

Le composé **IV-21** pourrait être mis en présence de son analogue organique de manière à fournir le composé mixte ferrocyanine/phthalocyanine métallé par le silicium **IV-22** (schéma IV-14). La présence du silicium permettrait l'introduction de ligands en position axiale³⁰ (pour former les composés **IV-23** par exemple) permettant d'augmenter la solubilité du macrocycle dans les solvants organiques sans toutefois générer un mélange complexe d'isomères.

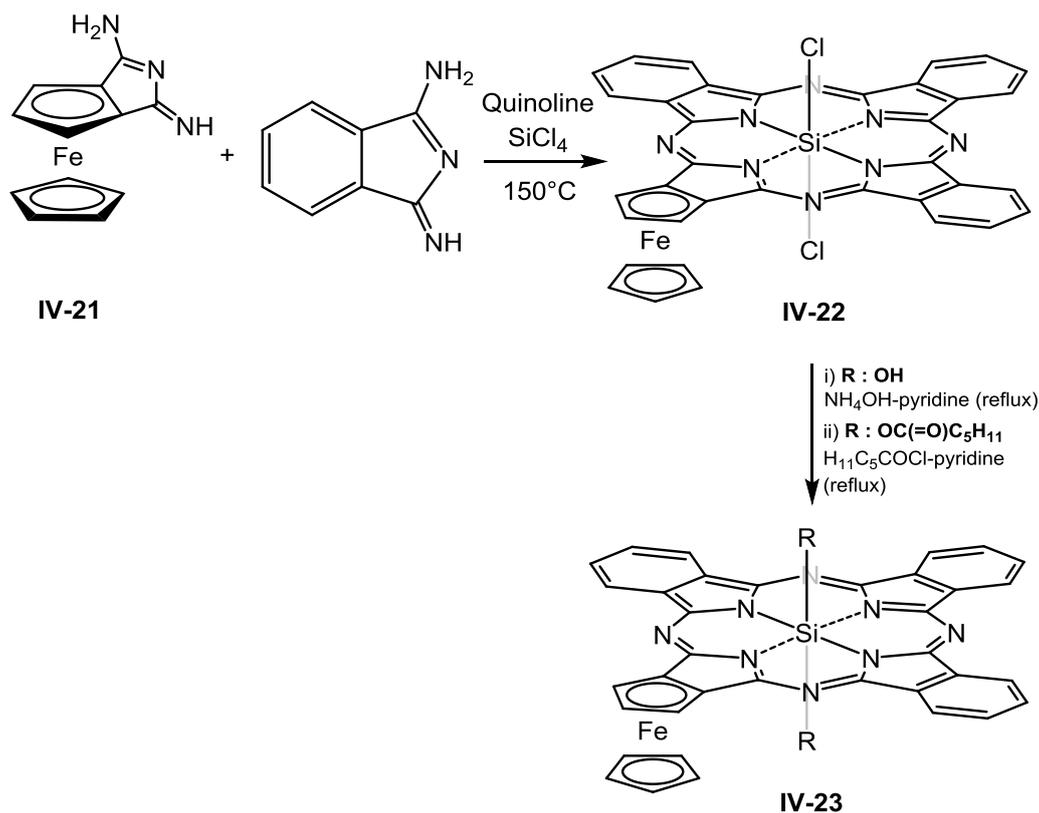


Schéma IV-14 : voie de synthèse envisagée pour IV-22 et IV-23

L'introduction encourageante d'une unité ferrocénique au sein d'une phthalocyanine nous a permis d'appréhender la synthèse et le comportement de ce type de composés. En effet, une fois les conditions d'obtention de ces composés mixtes optimisées, la variation du rapport dérivé ferrocénique/phthalonitrile permettrait l'introduction de plusieurs groupements ferrocéniques au sein du macrocycle. La fonctionnalisation du dérivé ferrocénique par des groupements alkyles sera donc nécessaire pour améliorer la solubilité du macrocycle formé afin de pouvoir caractériser plus finement la ferrocyanine obtenue, étudier son comportement par des analyses électrochimiques et enfin pouvoir l'utiliser dans diverses applications par la suite.

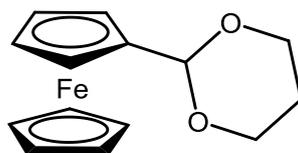
L'utilisation de ces composés comme ligands électrochimiquement actifs dans différentes réactions catalytiques pourrait constituer une de ces applications. En effet, la variation de l'état redox du catalyseur pourrait produire un effet sur l'activité et la sélectivité de la réaction catalytique, comme il a été montré par les professeurs Gibson et Long dans la réaction de polymérisation de *rac*-lactide catalysée par un complexe de titane à ligand dérivé de salen possédant des unités ferrocéniques en communication électronique.³¹ L'oxydation de ces unités avait eu pour conséquence l'arrêt de la réaction, l'ajout d'un réducteur dans le milieu avait permis la ré-initiation de la réaction.

Références :

- ¹ A. Von Braun, J. Tscheniac, *Ber. Deut. Chem. Ges.*, **1907**, 40, 2709.
- ² a) R. P. Linstead, A. R. Lowe, *J. Chem. Soc.*, **1934**, 1022; b) G. T. Byrne, R. P. Linstead, A. R. Lowe, *J. Chem. Soc.*, **1934**, 1017.
- ³ *Phthalocyanines, Properties and Applications*, (Eds: C. C. Leznoff, A. B. P. Lever), VCH, New York, 1-4, **1989 – 1996**.
- ⁴ M. Hanack, H. Heckmann, R. Polley, in *Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl)*, vol; 4th Ed.; Thieme Verlag: Stuttgart, **1997**.
- ⁵ a) J. F. van der Pol, E. Neelman, J. W. Zwikker, R. J. M. Nolte, W. Drenth, J. Aerts, R. Visser, S. J. Picken, *Liq. Cryst.*, **1989**, 61, 557; b) J. Simon, C. Sirlin, *Pure Appl. Chem.*, **1989**, 61, 1625; c) M. K. Engel, P. Bassoul, L. Ossio, H. Lehmann, M. Hanack, J. Simon, *Liq. Cryst.*, **1993**, 15, 709; d) F. Yilmaz, D. Atilla, V. Ahsen., *Polyhedron*, **2004**, 23, 1931.
- ⁶ a) J. E. Kuder, *Imaging Sci.*, **1988**, 32, 51; b) S. Kobayashi, K. Iwasaki, H. Sasaki, S. Oh-Hara, M. Nishizawa, M. Katayose, *Jpn. J. Appl. Phys.*, **1991**, 30, 114; c) R. Ao, L. Kümmert, D. Haarer, *Adv. Mater.*, **1995**, 5, 495.
- ⁷ a) R. Bonnett, *Chemical aspects of photodynamic therapy*, Gordon and Breach Science Publishers, Germany, **2000**; b) D. Wöhre, M. Shopova, S. Müller, A. D. Milev, V. N. Mantareva, K. K. Krastev, *J. Photochem. Photobiol. B.*, **1993**, 21, 955; c) R. Bonnett, *Chem. Soc. Rev.*, **1995**, 95, 19; d) S. B. Brown, T. G. Truscott, *Chem. Ber.*, **1993**, 29, 955; d) D. Atilla, M. Durmus, A. G. Gurek, V. Ahsen, T. Nyokong, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **2007**, 1235.
- ⁸ a) N. Koboyasshi, P. Janda, A. P. B. Lever., *Inorg. Chem.*, **1992**, 31, 5172; b) C. M. Lieber, N. S. Lewis., *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, 106, 5033.
- ⁹ a) A. M. Allgeier, C. A. Mirkin, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, 37, 894; b) M. J. Wiester, P. A. Ulmann, C. A. Mirkin, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, 50, 114.
- ¹⁰ a) G. Givnja, A. J. Blake, C. Wilson, M. Schroder, J. B. Love, *Chem. Commun.*, **2003**, 2508; b) H. J. Hartigan, G. Seeber, A. R. Mount, L. J. Yellowlees, N. Robertson, *New J. Chem.*, **2004**, 28, 98; c) S. Farren, S. FitzGerald, M. R. Bryce, A. Beeby, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 9130; d) N. J. Long, *Metallocenes*, Blackwell Science, Oxford, **1998**.
- ¹¹ a) P. D. Beer, *Chem. Soc. Rev.*, **1989**, 18, 409; b) P. D. Beer, J. Cadman, *Coord. Chem. Rev.*, **2000**, 205, 131; c) S. R. Bayly, P. D. Beer, G. Z. Chen, in : *Ferrocenes*, Ed : P. Stepnicka, **2008**, 281-318 d) P. Molina, A. Tarraga, A. Caballero, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2008**, 22, 3401.
- ¹² a) K. M. Kadish, Q. Y. Xu, J.-M. Barbe, *Inorg. Chem.*, **1987**, 26, 2565; b) A. K. Burrell, W. M. Campbell, D. L. Officer, S. M. Scott, K. C. Gordon, R. McDonald, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1999**, 3349; c) H. Imahori, K. Tamaki, Y. Araki, Y. Sekiguchi, O. Ito, Y. Sakata, S. Fukuzumi, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 5165; d) M. C. Hodgson, A. K. Burrell, P. D. W. Boyd, P. J. Brothers, C. E. F. Rickard, *J. Porph. Phthal.* **2002**, 6, 737; e) C. Bucher, C. H. Devillers, J.-C. Moutet, G. Royal, E. Saint-Aman, *Chem. Commun.* **2003**, 888; f) S. Venkatraman, R. Kumar, J. Sankar, T. K. Chandrashekar, K. Sendhil, C. Vijayan, A. Kelling, *Chem., Eur. J.* **2004**, 10, 1423; g) Z. Jin, K. Nolan, C. R. McArthur, A. B. P. Lever, C. C. Leznoff, *J. Organomet. Chem.* **1994**, 468, 205; h) M. J. Cook, G. Cooke, A. Jafari-Fini, *Chem. Commun.*, **1995**, 1715; i) M. J. Cook, *Adv. Mat.* **1995**, 7, 877; j) A. Gonzalez, P. Vazquez, T. Torres, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 3263;
- k) K.-W. Poon, Y. Yan, X. Li, D. K. P. Ng, *Organometallics* **1999**, 18, 3528; l) M. An, S. Kim, J.-D. Hong, *Bull. Korean Chem. Soc.*, **2010**, 31, 3272.
- ¹³ a) H. J. H. Wang, L. Jaquinod, D. J. Nurco, M. G. H. Vicente, K. M. Smith, *Chem. Commun.*, **2001**, 2646; b) H. J. H. Wang, L. Jaquinod, M. M. Olmstead, M. G. A. H. Vicente, K. M. Kadish, Z. Ou, K. M. Smith, *Inorg. Chem.*, **2007**, 46, 2898.
- ¹⁴ T. P. Smith, K. S. Kwan, H. Taube, A. Bino and S. Cohen, *Inorg. Chem.*, **1984**, 23, 1943.
- ¹⁵ G. Löbber, *Phthalocyanines, Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, **2002**, Wiley-VCH, Weinheim.

- ¹⁶ S. Bastin, F. Agbossou-Niedercorn, J. Brocard, L. Pélinski, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2001**, 12, 2399.
- ¹⁷ a) A. Misono, T. Osa, S. Koda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1967**, 40, 2875; b) G. A. Olah, T. Keumi, *Synthesis*, **1979**, 112.
- ¹⁸ a) G. C. Clarkson, N. B. McKeown, K. E. Treacher, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.*, **1995**, 1817; b) M. J. Cook, S. J. Cracknell, G. R. Moore, M. J. Osborne, D. Williamson, *J. Mag. Res. Chem.*, **1991**, 29, 1053.
- ¹⁹ M. Whalley, *J. Chem. Soc.*, **1961**, 866.
- ²⁰ W. Stephen, M. Lakosky, G. Collins, U. H. F. Bunz, *J. Organomet. Chem.*, **2001**, 630, 132.
- ²¹ S. Talukdar, J.-L. Hsu, T.-C. Chou, J.-M. Fang, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 1103.
- ²² G. Marr, B. W. Rockett, A. Rushworth., *J. Organomet. Chem.*, **1969**, 16, 141.
- ²³ A. Benninghoven, F. G. Rüdenauer, H. W. Werner, *Secondary Ion Mass Spectrometry: Basic Concepts, Instrumental Aspects, Applications, and Trends*, Wiley, New York, **1987**.
- ²⁴ A. Gonzalez-Cabello, P. Vazquez, T. Torres, *J. Organomet. Chem.*, **2001**, 637-639, 751.
- ²⁵ R. Li, D. Qi, J. Jiang, Y. Bian, *J. Porphyrins Phthalocyanines*, **2010**, 14, 421.
- ²⁶ F. Ghani, J. Kristen, H. Riegler, *J. Chem. Eng. Data*, **2012**, 57, 439.
- ²⁷ H. Tomoda, S. Saito, S. Shiraishi, *Chem. Lett.*, **1983**, 12, 313.
- ²⁸ D. Astruc, R. Dabard, *J. Organomet. Chem.*, **1975**, 96, 283.
- ²⁹ Z. Li, M. Liberman, *Inorg. Chem.*, **2001**, 40, 932.
- ³⁰ M. M. M. Pelisson, A. D. P. Delega, M. Betrame Jr., A. R. Simiono, A. C. Tedesco, *Photomed. Laser Surg.*, **2006**, 24, 581.
- ³¹ C. K. A. Gregson, V. C. Gibson, N. J. Long, E. L. Marshall, P. J. Oxford, A. J. P. White, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 7410.

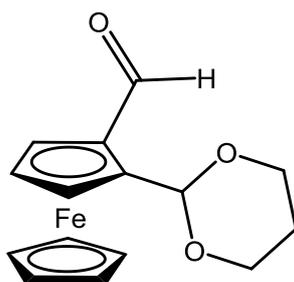
*Partie expérimentale du
chapitre IV*

1,3-Dioxan-2-ylferrocène IV-10

D'après un protocole modifié de la bibliographie¹.

Dans un ballon, le 1,3-propanediol (12 mL, 167 mmol, 5 eq.) et l'acide *p*-toluènesulfonique (500 mg, 2,9 mmol, 0,1 eq.) sont ajoutés à une solution contenant le ferrocèncarboxaldéhyde (7 g, 32,7 mmol, 1 eq.) dissous dans le toluène (350 mL). Le mélange est porté au reflux du solvant sur un montage de Dean-Stark à l'abri de la lumière pendant 16h. Après retour à température ambiante, un gel de silice (hexane + 10% triéthylamine, 150 mL) est ajouté dans le ballon puis les solvants sont évaporés sous vide. Le résidu adsorbé sur la silice est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (éluant : hexane + 10% triéthylamine). Le 1,3-dioxan-2-ylferrocène **IV-10** est obtenu sous la forme de cristaux orange (7,4 g, 83% rdt).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 298 K) δ 5,38 (1H, s, CH acétal), 4,35 (2H, t, ³J_{HH}= 1,6 Hz, CH Cp_A), 4,24-4,20 (5H, s, 5 CH Cp_B + 2H, m, CH₂ acétal), 4,16 (2H, t, ³J_{HH}=1,6 Hz, CH Cp_A), 3,93 (2H, t, ³J_{HH}= 11,6 Hz, CH₂ acétal), 2,18 (1H, m, CH₂ acétal), 1,40 (1H, m, CH₂ acétal).

1-(1,3-Dioxan-2-yl)-2-formylferrocène IV-11

D'après un protocole modifié de la bibliographie³

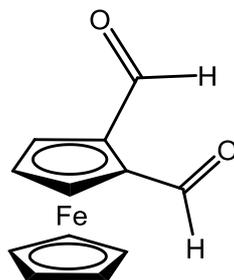
Dans un tube de Schlenk sec sous argon, le 1,3-dioxan-2-ylferrocène **IV-10** (7,4 g, 27,2 mmol, 1 eq.) est dissous dans du THF sec (100 mL). La solution est refroidie à -78°C pendant 15 minutes puis du *sec*-BuLi (21 mL, 29,92 mmol, 1,4 mol.L⁻¹ dans le cyclohexane, 1,1 eq.) est ajouté goutte à goutte. Après 20 minutes, le mélange est réchauffé à -10°C sur une période d'1h. La solution est refroidie une nouvelle fois à -78°C pendant 15 minutes et la *N*-

formylpipéridine (4 mL, 29,92 mmol, 1,1 eq.) est ajoutée goutte à goutte. Le mélange est ensuite réchauffé à la température ambiante et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium (50 mL) est introduite dans le Schlenk. Les deux phases résultantes sont séparées et la phase aqueuse est extraite plusieurs fois avec de l'hexane jusqu'à ce que les extraits soient incolores. Les phases organiques sont ensuite regroupées, séchées (MgSO_4), filtrées et évaporées sous vide. Le résidu est purifié sur colonne de chromatographie sur gel de silice (éluant : hexane/dichlorométhane : 4/1 + 10% triéthylamine).

Le 1-(1,3-dioxan-2-yl)-2-formylferrocène **IV-11** est obtenu sous la forme d'une poudre cristalline rouge (4,5 g, 58% rdt).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 298 K) δ 10,18 (1H, s, HC=O), 5,69 (1H, s, CH acétal), 4,78 (2H, s, CH Cp_A), 4,53 (1H, t, $^3J_{\text{HH}} = 4$ Hz, CH Cp_A), 4,28 (5H, s, CH Cp_B), 4,25-4,16 (2H, m, CH_2 acétal), 3,96 (2H, t, $^3J_{\text{HH}} = 12$ Hz, CH_2 acétal), 2,15 (1H, m, CH_2 acétal), 1,41 (1H, d, $^3J_{\text{HH}} = 13,2$ Hz, CH_2 acétal).

1,2-ferrocènedicarboxaldéhyde **IV-5**

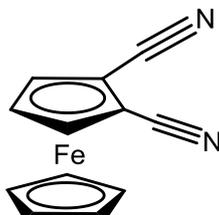


D'après un protocole modifié de la bibliographie³.

Dans un ballon, le 1-(1,3-dioxan-2-yl)-2-formylferrocène **IV-11** (4,5 g, 15,7 mmol, 1 eq.) est dissous dans du THF (45 mL) contenant de l'eau (2,25 mL, 5%). De l'acide *p*-toluènesulfonique hydraté (3,15 g, 15,7 mmol, 1 eq.) est ajouté, le mélange est mis à l'abri de la lumière et laissé sous agitation à température ambiante pendant 3h. Après addition d'eau, le mélange est extrait plusieurs fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques sont regroupées, séchées (MgSO_4), filtrées et concentrées sous vide. Le résidu est purifié par colonne de chromatographie sur gel de silice (éluant : dichlorométhane). Après évaporation du solvant, le résidu est repris dans un mélange diéthyléther/pentane (1:1), puis évaporé sous vide. Le 1,2-ferrocènedicarboxaldéhyde **IV-5** est obtenu sous la forme d'une poudre cristalline violet foncé (2,7g, 71% rdt).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 298 K) δ 10,37 (2H, s, HC=O), 5,22 (1H, s, CH Cp_A), 5,217 (1H, s, CH Cp_A), 4,95 (1H, t, $^3J_{\text{HH}} = 3$ Hz, CH Cp_A), 4,41 (5H, s, CH Cp_B).

1,2-dicyanoferrocène IV-4



Dans un tube de Schlenk sous argon, le 1,2-ferrocènedicarboxaldéhyde **IV-5** (2,3 g, 9,5 mmol, 1 eq.) est dissous dans du THF dégazé (20 mL). Une solution aqueuse d'ammoniaque dégazée (60 mL, 950 mmol, 28% en masse, 100 eq.) est ajoutée, suivie d'iode (5,9 g, 23,3 mmol, 2,45 eq.). Le mélange est protégé de la lumière et agité à température ambiante pendant 1h. Une solution aqueuse de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (50 mL, $2 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$) est ajoutée, les deux phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite plusieurs fois avec du diéthyléther jusqu'à ce que les extraits soient incolores. Les phases organiques sont rassemblées, séchées (MgSO_4), filtrées et concentrées sous vide. Le résidu est purifié par deux colonnes de chromatographie sur gel de silice successives (éluant : colonne 1, diéthyléther; colonne 2, dichlorométhane). Le 1,2-dicyanoferrocène **IV-4** est obtenu sous la forme d'un solide jaune orangé (1,65 g, 74% rdt).

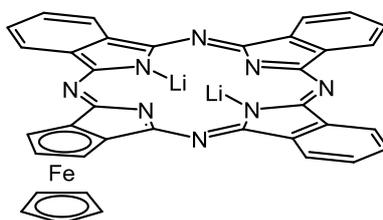
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 298 K) δ 4,82 (2H, s, CH Cp_A), 4,58 (1H, s, CH Cp_A), 4,48 (5H, s, CH Cp_B).

RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3 , 298 K) 116,63 (C^q , 2 $\underline{\text{CN}}$), 74,34 (2 CH Cp_A), 73,44 (5 CH Cp_B), 72,69 (CH Cp_A), 55,95 (C^q , 2 $\underline{\text{CCN}}$).

SMIS m/z 236,1 [M^+] (100).

SMHR : ESI⁺ : calculée pour $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}_2\text{Fe}+\text{NH}_4^+$: 254,0375 trouvée : 254,0372.

Ferrocyanine FcPc IV-14-ABBB



Dans un tube de Schlenk sec sous argon, on dissout du lithium métal (140 mg, 20 mmol, 50 eq.) dans du 1-pentanol sec (5 mL) en laissant le mélange sous agitation à 80°C pendant 1h30. Du 1,2-dicyanoferrocène **IV-4** (95 mg, 0,4 mmol, 1 eq.) et du 1,2-dicyanobenzène (51,2 mg, 0,4 mmol, 1 eq.) sont ensuite ajoutés au mélange précédent et le tout est porté à 135°C pendant 3h. Après retour à température ambiante, du pentane est ajouté (20 mL) et le mélange est filtré sur Büchner. Le solide est lavé plusieurs fois au pentane. La ferrophthalocyanine **IV-14-ABBB** est obtenue sous la forme d'un solide bleu.

IR (ATR) : 3565, 2839, 2109, 1437, 1334, 991, 860, 723, 678.

UV/Vis (MeOH) : 656 nm bande Q.

SM MALDI-TOF (matrice dithranol) : m/z 634,5 [M] (100).

¹ W. Steffen, M. Laskoski, G. Collins, U.H.F. Bunz, *J. Organomet. Chem.*, **2001**, 630, 132.

Conclusion générale

De nouveaux complexes de palladium à ligands bidentes NHC/phosphine ferrocéniques à chiralité planaire ont été synthétisés, caractérisés et utilisés comme catalyseurs de la réaction de Suzuki-Miyaura asymétrique. Ces nouveaux complexes n'ont pas présenté d'activités similaires à celles obtenues pour des complexes de palladium à ligands NHC/phosphine ferrocéniques développés précédemment dans notre équipe.

L'encombrement stérique de ces nouveaux ligands a été un facteur critique pour l'obtention de bonnes activités. Cependant, la présence d'un substituant flexible et encombrant sur l'azote du NHC, donc à proximité du centre métallique, s'est révélée plutôt bénéfique pour l'induction asymétrique, puisque l'excès énantiomérique a pu être augmenté de 4% par rapport aux résultats reportés précédemment. La nature trop fortement coordinante de nos ligands bidentes pourrait constituer un handicap pour la réaction de Suzuki-Miyaura asymétrique.

Afin d'étudier d'autres réactions de catalyse asymétrique, le complexe **II-1(R)** a été utilisé comme catalyseur de la réaction d'addition 1,2 de l'acide phénylboronique sur le 4-nitrobenzaldéhyde, montrant des résultats préliminaires intéressants. Cette étude pourrait être étendue aux autres complexes de palladium développés ici ainsi qu'à l'utilisation d'autres substrats.

Dans l'objectif d'allier activité et énantiosélectivité dans la réaction de Suzuki-Miyaura asymétrique, de nouveaux ligands NHC/amino ferrocéniques à chiralité planaire ont été développés en version racémique par une voie de synthèse modulable et comportant peu d'étapes. Il s'agit du premier exemple de ligands NHC/amino ferrocéniques reportés jusqu'à présent. Le carbène **III-39** constitue le deuxième exemple de caractérisation d'un carbène libre directement lié au ferrocène.

La séparation des énantiomères du mélange racémique d'un intermédiaire de synthèse avancé par une technique de HPLC chirale efficace, peu coûteuse et plus respectueuse de l'environnement a été mise au point.

La suite de ce travail consistera, dans un premier temps, à compléter la synthèse des sels d'imidazolium en version énantiomériquement pure ainsi que des complexes de palladium correspondants. Dans un deuxième temps l'utilisation de ces complexes comme catalyseurs de la réaction de Suzuki-Miyaura sera étudiée.

Conclusion générale

Suite à cette étude des modifications structurales des ligands, comme par exemple la modulation des substituants de la fonction amine, pourront être envisagées afin d'étudier leur influence en catalyse.

Enfin, comme nous l'avons montré dans le chapitre IV, nous avons réussi à synthétiser des composés macrocycliques mixtes ferrocyanines/phthalocyanines. Il s'agit à ce jour des premiers exemples de composés de type phthalocyanine comportant une entité ferrocénique au sein du système π du macrocycle.

Des modifications structurales sur les précurseurs organiques et ferrocéniques permettront l'obtention de macrocycles plus solubles dans les solvants organiques. Une fois ces paramètres de solubilité optimisés, l'utilisation de ces composés dans des applications de type catalyse redox, par exemple, pourra être conduite.

Annexes

Réactifs :

Les réactifs commerciaux sont utilisés sans purification.

Solvants :

Ils sont distillés sous courant d'argon en présence :

- D'hydruure de calcium pour le pentane et le dichlorométhane
- De sodium et de benzophénone pour le THF et le diéthyléther
- De sodium pour le toluène
- De P₂O₅ pour l'acétonitrile

Ou prélevés sur un purificateur de solvants PureSolv LS-7 de chez Innovative Technology muni de colonnes remplies d'alumine d'activée, de tamis moléculaire et d'un catalyseur au cuivre.

Réactions sous argon :

Elles sont effectuées en employant des techniques usuelles de travail sous atmosphère inerte (rampe à vide, tube de Schlenk, canule...).

Méthodes de séparation :

Les chromatographies sur couche mince ont été réalisées sur plaques de silice Fluka sur dépôt d'aluminium, ou sur plaques d'alumine Merck Kieselgel 60F254 sur dépôt d'aluminium. Les colonnes de chromatographie flash ont été réalisées avec de la silice Chromagel 60 A.C.C. 35-70 µm ou de l'alumine Fluka 5016 A basique.

Chromatographie liquide haute performance (HPLC) :

Les chromatogrammes HPLC ont été enregistrés sur un appareil de chromatographie liquide haute performance Shimadzu LC-2010A(HT) à détection UV équipé de colonnes chirales Chiralcel OJ ou Chiralcel AD-H pour les déterminations des excès énantiomériques.

Les chromatogrammes HPLC réalisés au service HPLC de l'Institut de Chimie de Toulouse (FR2599) ont été enregistrés sur des appareils de chromatographie liquide haute performance SFC PIC Solution et SFC 80q Preparative system à détection UV de chez Waters, avec des

colonnes chirales Chiralpak IC 5 μm (4.6 x 250) mm, Chiralpak AD-H 5 μm (4.6x250) mm et Chiralpak AD-H 5 μm (10x250) mm pour la séparation en conditions semi-préparatives.

Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) :

Les spectres RMN ^1H ont été enregistrés sur des appareils Bruker AVANCE 500 (500 MHz), AVANCE 400 (400 MHz), AVANCE 300 (300 MHz) et 400 HD (400 MHz). L'enregistrement des spectres sur l'appareil Bruker AVANCE 500 ont été effectués par le Dr. Christian Bijani du service RMN du LCC. Les déplacements chimiques sont mesurés par rapport au tétraméthylsilane (TMS) et sont exprimés en ppm. L'attribution des signaux ^1H a été réalisée à l'aide de spectres ^1H , $^1\text{H}\{^{31}\text{P}\}$ et COSY ou COSY $\{^{31}\text{P}\}$.

Les spectres RMN ^{13}C ont été enregistrés sur des appareils Bruker AVANCE 500 (125,8 MHz), AVANCE 400 (100,6 MHz), AVANCE 300 (75 MHz) et 400 HD (100,6 MHz). Les déplacements chimiques sont mesurés par rapport au tétraméthylsilane (TMS) et sont exprimés en ppm. L'attribution des signaux ^{13}C a été réalisée à l'aide de spectres $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, $^{13}\text{C}\{^1\text{H}, ^{31}\text{P}\}$, HMQC $\{^{31}\text{P}\}$, HMBC $\{^{31}\text{P}\}$.

Les spectres RMN ^{31}P ont été enregistrés sur des appareils Bruker AVANCE 500 (202 MHz) et AVANCE 300 (121 MHz). Les déplacements chimiques sont mesurés par rapport au signal de l'acide phosphorique à 85% dans D_2O et sont exprimés en ppm.

Les abréviations utilisées sont les suivantes :

s : singulet ; d : doublet ; t : triplet ; q : quadruplet ; quint : quintuplet ; h : heptuplet ; m : multiplet ; br. : signal large ; J : constante de couplage (en Hertz).

Spectrométrie de masse

Les analyses ont été effectuées soit au service commun de spectrométrie de masse de l'université Paul Sabatier (Toulouse) sur GCT 1^{er} de chez Waters pour les analyses en DCI, CH₄ et sur G2 Q TOF de chez Waters pour les analyses en électrospray ES⁺, soit au service de spectrométrie de masse de l'Imperial College, Londres (Royaume-Uni) sur un spectromètre Micromass Autospec Q.

Analyses élémentaires :

Les analyses élémentaires n'ont pas été réalisées en raison de la combustion incomplète des entités ferrocéniques perturbant fortement les résultats des analyses.

Spectrophotométrie UV/Vis et Infra-rouge :

Les analyses par spectrophotométrie UV/Vis ont été effectuées sur un spectromètre UV-Vis Lambda 35 de chez Perkin Elmer Instruments. Les analyses par spectrophotométrie Infra-rouge ont été effectuées sur un spectromètre FT-IR Spectrum 100 de chez Perkin Elmer Precisely.

Pouvoirs rotatoires :

Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés à l'aide d'un polarimètre Perkin Elmer 241 en utilisant la raie du sodium. Les solutions sont contenues dans une cuve en quartz de 1dm. La concentration est exprimée en 10 mg.mL⁻¹.

Diffraction des rayons X :

Toutes les structures X décrites dans ce manuscrit ont été résolues par le Dr. Jean-Claude Daran au Laboratoire de Chimie de Coordination. Un cristal de chaque composé isolé dans du perfluoropolyéther inerte a été monté sur une plume de verre et refroidi sous courant d'azote. Les mesures ont été enregistrées sur des diffractomètres XCALIBUR CCD de chez Oxford-Diffraction, GEMINI EOS de chez Agilent Technologies et APEXII de chez Bruker. Les structures ont été résolues en utilisant des méthodes directes (SIR 97)¹ et affinées par la méthode des moindres carrés sur les facteurs de structures F^2 (SHELXL-97)². Tous les atomes d'hydrogène attachés au carbone ont été introduits en calculant leur position idéale et traités comme des modèles rigides. Pour certains composés décrits dans ce manuscrit il a été difficile de localiser le désordre lié aux solvants, pour remédier à cela l'option SQUEEZE de PLATON³ a été utilisée. La configuration absolue des composés énantiomériquement purs a été déterminée par affinement du paramètre de Flack⁴. Le dessin des molécules a été réalisé avec l'aide du logiciel ORTEP32.⁵ Les données cristallographiques ainsi que les paramètres d'affinement sont présentés dans l'annexe.

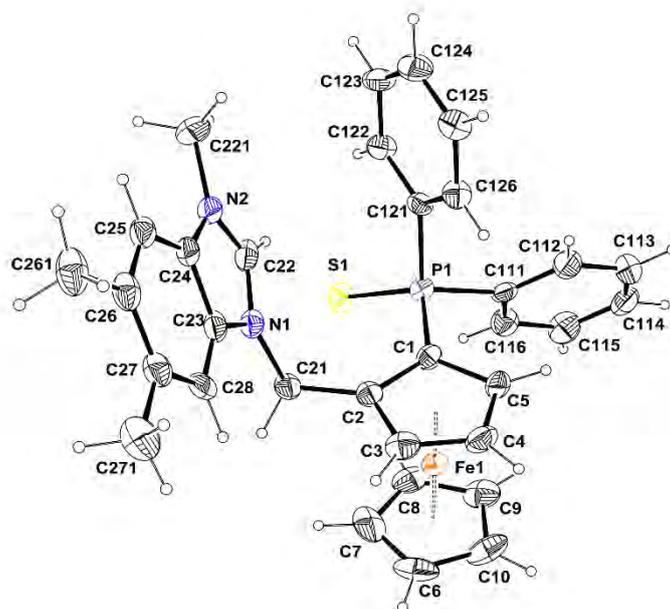
¹ A. Altomare, M. C. Burla, M. Camalli, G. L. Cascarano, C. Giacovazzo, A. Guagliardi, A. G. Moliterni, G. Polidori, R. Spagna, *J. Appl. Crystallogr.*, **1999**, 32, 115.

² G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.*, **2008**, 64, 112.

³ A. L. Spek, *J. Appl. Crystallogr.*, **2003**, 36, 7.

⁴ H. D. Flack, *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.*, **1983**, 39, 876.

⁵ a) L. J. Farrugia, *J. Appl. Crystallogr.*, **1997**, 30, 565; b) M. N. Burnett and C. K. Johnson, ORTEP3. Report ORNL-6895, Oak Ridge National Laboratory, Tennessee, USA, **1996**.

Table 1 : Crystal data and structure refinement for **II-15**.

Identification code	II-15	
Empirical formula	$C_{33} H_{32} Fe N_2 P S, B F_4$	
Formula weight	662.30	
Temperature	180(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P 2 ₁ /n	
Unit cell dimensions	$a = 10.8546(5)$ Å	$\alpha = 90^\circ$.
	$b = 7.6314(4)$ Å	$\beta = 95.896(5)^\circ$.
	$c = 36.279(3)$ Å	$\gamma = 90^\circ$.
Volume	$2989.3(3)$ Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.472 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.680 mm ⁻¹	
F(000)	1368	
Crystal size	0.540 x 0.399 x 0.182 mm ³	
Theta range for data collection	2.90 to 25.03°	
Reflections collected	27251	

Données cristallographiques

Independent reflections	5262 [R(int) = 0.0791]
Completeness to theta = 25.00°	99.9 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	1.00000 and 0.84287
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	5262 / 21 / 418
Goodness-of-fit on F ²	1.235
Final R indices [I > 2sigma(I)]	R1 = 0.0818, wR2 = 0.1734
R indices (all data)	R1 = 0.0893, wR2 = 0.1770
Largest diff. peak and hole	0.776 and -0.778 e.Å ⁻³

Table 2. Bond lengths [Å] and angles [°] for **II-15**

Fe(1)-Cg(1)	1.627(3)	Fe(1)-Cg(2)	1.645(3)
P(1)-C(111)	1.815(5)	P(1)-C(121)	1.806(6)
P(1)-S(1)	1.954(2)	P(1)-C(1)	1.783(6)
N(1)-C(22)	1.328(8)	N(2)-C(22)	1.335(7)
N(1)-C(23)	1.393(7)	N(2)-C(24)	1.394(7)
N(1)-C(21)	1.479(7)	N(2)-C(221)	1.462(7)
C(1)-C(2)	1.449(7)	C(1)-C(5)	1.430(8)
C(2)-C(3)	1.402(8)	C(27)-C(28)	1.375(8)
C(2)-C(21)	1.500(8)	C(27)-C(271)	1.505(9)
C(3)-C(4)	1.398(9)	C(111)-C(116)	1.370(8)
C(4)-C(5)	1.402(8)	C(111)-C(112)	1.386(9)
C(6)-C(10)	1.408(10)	C(112)-C(113)	1.389(8)
C(6)-C(7)	1.412(11)	C(113)-C(114)	1.370(10)
C(7)-C(8)	1.389(10)	C(114)-C(115)	1.374(10)
C(8)-C(9)	1.398(10)	C(115)-C(116)	1.389(8)
C(9)-C(10)	1.399(9)	C(121)-C(122)	1.393(8)
C(23)-C(28)	1.384(8)	C(121)-C(126)	1.395(8)

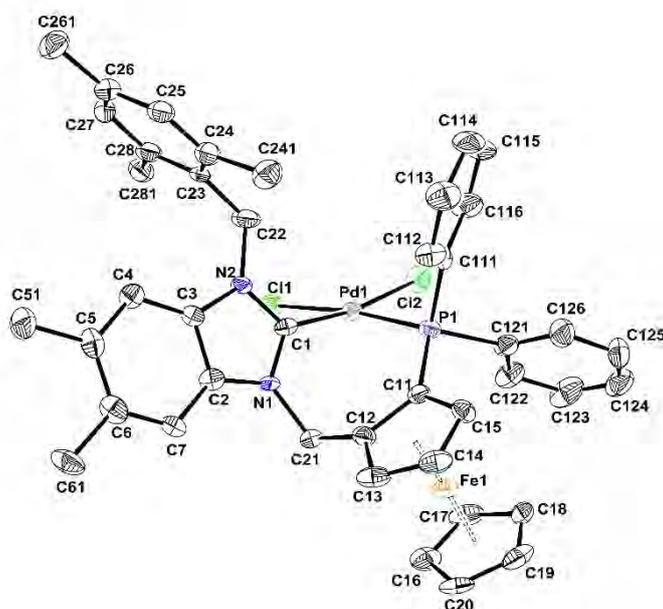
Données cristallographiques

C(23)-C(24)	1.388(8)	C(122)-C(123)	1.390(8)
C(24)-C(25)	1.380(8)	C(123)-C(124)	1.379(9)
C(25)-C(26)	1.368(9)	C(124)-C(125)	1.361(9)
C(26)-C(27)	1.407(9)	C(125)-C(126)	1.376(8)
C(26)-C(261)	1.513(8)		
B(1)-F(3)	1.332(10)	B(1)-F(2)	1.356(9)
B(1)-F(4)	1.332(10)	B(1)-F(4A)	1.356(13)
B(1)-F(3A)	1.335(14)	B(1)-F(1)	1.374(7)
B(1)-F(2A)	1.341(13)		

C(1)-P(1)-C(111)	105.6(3)	C(1)-P(1)-C(121)	104.6(3)
C(121)-P(1)-C(111)	107.0(3)	C(1)-P(1)-S(1)	115.5(2)
C(121)-P(1)-S(1)	111.4(2)	C(111)-P(1)-S(1)	112.1(2)
C(22)-N(1)-C(23)	108.4(5)	C(22)-N(2)-C(24)	108.3(5)
C(22)-N(1)-C(21)	125.1(5)	C(22)-N(2)-C(221)	125.2(5)
C(23)-N(1)-C(21)	126.4(5)	C(24)-N(2)-C(221)	126.5(5)
C(5)-C(1)-C(2)	107.0(5)	C(25)-C(26)-C(27)	120.2(5)
C(5)-C(1)-P(1)	124.6(4)	C(25)-C(26)-C(261)	119.3(6)
C(2)-C(1)-P(1)	128.4(4)	C(27)-C(26)-C(261)	120.5(6)
C(3)-C(2)-C(1)	107.4(5)	C(28)-C(27)-C(26)	121.7(6)
C(3)-C(2)-C(21)	125.5(5)	C(28)-C(27)-C(271)	118.4(6)
C(1)-C(2)-C(21)	127.0(5)	C(26)-C(27)-C(271)	119.9(6)
C(4)-C(3)-C(2)	108.7(5)	C(27)-C(28)-C(23)	117.4(5)
C(3)-C(4)-C(5)	109.5(5)	C(116)-C(111)-C(112)	119.0(5)
C(4)-C(5)-C(1)	107.4(5)	C(116)-C(111)-P(1)	119.6(5)
C(10)-C(6)-C(7)	108.2(6)	C(112)-C(111)-P(1)	121.5(5)

Données cristallographiques

C(8)-C(7)-C(6)	107.0(6)	C(111)-C(112)-C(113)	120.3(6)
C(7)-C(8)-C(9)	109.5(6)	C(114)-C(113)-C(112)	119.9(6)
C(8)-C(9)-C(10)	107.6(6)	C(113)-C(114)-C(115)	120.3(6)
C(9)-C(10)-C(6)	107.7(7)	C(114)-C(115)-C(116)	119.5(6)
N(1)-C(21)-C(2)	112.3(5)	C(111)-C(116)-C(115)	120.9(6)
N(1)-C(22)-N(2)	110.1(5)	C(122)-C(121)-C(126)	119.6(5)
C(28)-C(23)-C(24)	121.1(5)	C(122)-C(121)-P(1)	119.6(5)
C(28)-C(23)-N(1)	132.2(5)	C(126)-C(121)-P(1)	120.7(5)
C(24)-C(23)-N(1)	106.7(5)	C(123)-C(122)-C(121)	119.7(6)
C(25)-C(24)-C(23)	121.2(6)	C(124)-C(123)-C(122)	119.7(6)
C(25)-C(24)-N(2)	132.3(5)	C(125)-C(124)-C(123)	120.5(6)
C(23)-C(24)-N(2)	106.4(5)	C(124)-C(125)-C(126)	121.0(6)
C(26)-C(25)-C(24)	118.5(5)	C(125)-C(126)-C(121)	119.4(6)
Cg(1)-Fe(1)-Cg(2)	179.0(2)		
F(3)-B(1)-F(4)	112.8(12)	F(4)-B(1)-F(4A)	35.8(9)
F(3)-B(1)-F(3A)	22.6(18)	F(3A)-B(1)-F(4A)	97.8(16)
F(4)-B(1)-F(3A)	130.3(15)	F(2A)-B(1)-F(4A)	104.1(15)
F(3)-B(1)-F(2A)	130.8(16)	F(2)-B(1)-F(4A)	131.5(11)
F(4)-B(1)-F(2A)	75.9(14)	F(3)-B(1)-F(1)	108.4(8)
F(3A)-B(1)-F(2A)	116(2)	F(4)-B(1)-F(1)	107.6(8)
F(3)-B(1)-F(2)	105.7(10)	F(3A)-B(1)-F(1)	109.3(14)
F(4)-B(1)-F(2)	112.0(9)	F(2A)-B(1)-F(1)	114.7(13)
F(3A)-B(1)-F(2)	84.7(18)	F(2)-B(1)-F(1)	110.4(8)
F(2A)-B(1)-F(2)	37.3(13)	F(4A)-B(1)-F(1)	114.1(10)
F(3)-B(1)-F(4A)	77.8(12)		

Table 3. Crystal data and structure refinement for **II-21**.

Identification code	II-21	
Empirical formula	$C_{42} H_{41} Cl_2 Fe N_2 P Pd$	
Formula weight	837.89	
Temperature	180(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Triclinic	
Space group	P -1	
Unit cell dimensions	$a = 10.6863(8) \text{ \AA}$	$\alpha = 75.975(6)^\circ$.
	$b = 13.7235(9) \text{ \AA}$	$\beta = 77.655(6)^\circ$.
	$c = 13.9621(9) \text{ \AA}$	$\gamma = 70.728(6)^\circ$.
Volume	$1855.1(2) \text{ \AA}^3$	
Z	2	
Density (calculated)	1.500 Mg/m^3	
Absorption coefficient	1.096 mm^{-1}	
F(000)	856	
Crystal size	$0.11 \times 0.09 \times 0.05 \text{ mm}^3$	
Theta range for data collection	3.41 to 25.03°	
Reflections collected	11708	
Independent reflections	5897 [R(int) = 0.0680]	
Completeness to theta = 25.00°	90.1 %	

Données cristallographiques

Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	1.00000 and 0.80789
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	5897 / 0 / 447
Goodness-of-fit on F ²	1.064
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0607, wR2 = 0.1228
R indices (all data)	R1 = 0.0922, wR2 = 0.1331
Largest diff. peak and hole	0.659 and -0.555 e.Å ⁻³

Table 4. Bond lengths [Å] and angles [°] for **II-21**.

Pd(1)-C(1)	1.992(6)	Pd(1)-P(1)	2.2546(19)
Pd(1)-Cl(1)	2.3725(18)	Pd(1)-Cl(2)	2.3395(16)
Fe(1)-Cg(1)	1.631(3)	Fe(1)-Cg(2)	1.658(3)
P(1)-C(11)	1.806(7)	C(17)-C(18)	1.427(10)
P(1)-C(111)	1.814(7)	C(18)-C(19)	1.381(9)
P(1)-C(121)	1.820(7)	C(19)-C(20)	1.405(10)
N(1)-C(1)	1.344(7)	C(22)-C(23)	1.492(8)
N(1)-C(2)	1.378(8)	C(23)-C(28)	1.400(9)
N(1)-C(21)	1.476(7)	C(23)-C(24)	1.403(9)
N(2)-C(1)	1.342(7)	C(24)-C(25)	1.386(9)
N(2)-C(3)	1.421(7)	C(24)-C(241)	1.501(10)
N(2)-C(22)	1.495(7)	C(25)-C(26)	1.388(9)
C(2)-C(3)	1.391(8)	C(26)-C(27)	1.394(9)
C(2)-C(7)	1.395(8)	C(26)-C(261)	1.504(9)
C(3)-C(4)	1.403(8)	C(27)-C(28)	1.391(9)
C(4)-C(5)	1.397(9)	C(28)-C(281)	1.514(9)
C(5)-C(6)	1.419(9)	C(111)-C(112)	1.382(8)
C(5)-C(51)	1.503(9)	C(111)-C(116)	1.389(9)

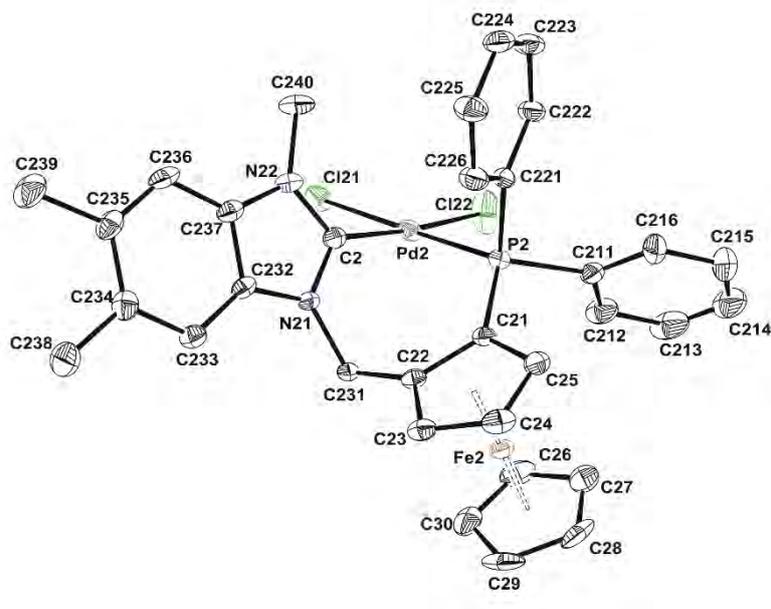
Données cristallographiques

C(6)-C(7)	1.371(9)	C(112)-C(113)	1.391(9)
C(6)-C(61)	1.516(9)	C(113)-C(114)	1.373(11)
C(11)-C(15)	1.431(9)	C(114)-C(115)	1.363(10)
C(11)-C(12)	1.435(9)	C(115)-C(116)	1.384(10)
C(12)-C(13)	1.423(8)	C(121)-C(122)	1.396(9)
C(12)-C(21)	1.493(9)	C(121)-C(126)	1.398(10)
C(13)-C(14)	1.390(10)	C(122)-C(123)	1.398(10)
C(14)-C(15)	1.395(9)	C(123)-C(124)	1.349(12)
C(16)-C(20)	1.419(10)	C(124)-C(125)	1.373(12)
C(16)-C(17)	1.421(10)	C(125)-C(126)	1.376(10)

C(1)-Pd(1)-P(1)	91.94(19)	C(1)-Pd(1)-Cl(1)	84.73(19)
C(1)-Pd(1)-Cl(2)	170.97(18)	P(1)-Pd(1)-Cl(1)	173.11(6)
P(1)-Pd(1)-Cl(2)	92.90(7)	Cl(2)-Pd(1)-Cl(1)	91.22(6)
C(11)-P(1)-C(111)	104.9(3)	C(11)-P(1)-Pd(1)	116.8(2)
C(11)-P(1)-C(121)	102.4(3)	C(111)-P(1)-Pd(1)	109.5(2)
C(111)-P(1)-C(121)	103.7(3)	C(121)-P(1)-Pd(1)	118.1(2)
C(1)-N(1)-C(2)	111.0(5)	C(1)-N(2)-C(3)	109.7(5)
C(1)-N(1)-C(21)	122.1(5)	C(1)-N(2)-C(22)	121.0(5)
C(2)-N(1)-C(21)	126.4(5)	C(3)-N(2)-C(22)	129.2(5)
N(2)-C(1)-N(1)	107.3(5)	C(23)-C(22)-N(2)	114.7(5)
N(2)-C(1)-Pd(1)	125.2(4)	C(28)-C(23)-C(24)	119.9(6)
N(1)-C(1)-Pd(1)	126.6(4)	C(28)-C(23)-C(22)	120.6(6)
C(2)-C(3)-C(4)	120.4(6)	C(24)-C(23)-C(22)	119.5(6)
C(2)-C(3)-N(2)	105.4(5)	C(25)-C(24)-C(23)	119.6(6)
C(4)-C(3)-N(2)	134.1(6)	C(25)-C(24)-C(241)	119.5(6)
C(5)-C(4)-C(3)	117.8(6)	C(23)-C(24)-C(241)	120.9(6)

Données cristallographiques

C(4)-C(5)-C(6)	121.4(6)	C(24)-C(25)-C(26)	121.8(6)
C(4)-C(5)-C(51)	118.5(6)	C(25)-C(26)-C(27)	117.5(6)
C(6)-C(5)-C(51)	120.1(6)	C(25)-C(26)-C(261)	121.5(6)
C(7)-C(6)-C(5)	119.7(6)	C(27)-C(26)-C(261)	121.0(6)
C(7)-C(6)-C(61)	119.7(6)	C(28)-C(27)-C(26)	122.7(7)
C(5)-C(6)-C(61)	120.5(6)	C(27)-C(28)-C(23)	118.4(6)
C(6)-C(7)-C(2)	119.4(6)	C(27)-C(28)-C(281)	119.1(6)
C(15)-C(11)-C(12)	106.4(5)	C(23)-C(28)-C(281)	122.5(6)
C(15)-C(11)-P(1)	124.9(5)	C(112)-C(111)-C(116)	117.9(6)
C(12)-C(11)-P(1)	128.6(5)	C(112)-C(111)-P(1)	123.7(5)
C(13)-C(12)-C(11)	107.3(6)	C(116)-C(111)-P(1)	118.4(5)
C(13)-C(12)-C(21)	127.4(6)	C(111)-C(112)-C(113)	120.7(7)
C(11)-C(12)-C(21)	125.3(6)	C(114)-C(113)-C(112)	120.2(7)
C(14)-C(13)-C(12)	108.8(6)	C(115)-C(114)-C(113)	119.7(7)
C(13)-C(14)-C(15)	108.6(6)	C(114)-C(115)-C(116)	120.3(7)
C(14)-C(15)-C(11)	108.8(6)	C(115)-C(116)-C(111)	121.1(7)
C(20)-C(16)-C(17)	107.3(7)	C(122)-C(121)-C(126)	119.3(7)
C(16)-C(17)-C(18)	106.6(7)	C(122)-C(121)-P(1)	120.4(6)
C(19)-C(18)-C(17)	109.5(7)	C(126)-C(121)-P(1)	120.0(5)
N(1)-C(2)-C(3)	106.6(5)	C(121)-C(122)-C(123)	118.6(8)
N(1)-C(2)-C(7)	132.0(6)	C(124)-C(123)-C(122)	121.3(8)
C(3)-C(2)-C(7)	121.3(6)	C(123)-C(124)-C(125)	120.3(8)
C(18)-C(19)-C(20)	107.9(7)	C(124)-C(125)-C(126)	120.5(8)
C(19)-C(20)-C(16)	108.7(7)	C(125)-C(126)-C(121)	119.9(7)
N(1)-C(21)-C(12)	110.7(5)	Cg(1)-Fe(1)-Cg(2)	174.12(19)

Table 5. Crystal data and structure refinement for **II-20(S)**.

Identification code	II-20(S)	
Empirical formula	$C_{33} H_{31} Cl_2 Fe N_2 P Pd$	
Formula weight	719.72	
Temperature	180(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P 2 ₁	
Unit cell dimensions	$a = 11.8749(3)$ Å	$\alpha = 90^\circ$.
	$b = 15.7967(4)$ Å	$\beta = 100.010(2)^\circ$.
	$c = 16.9843(4)$ Å	$\gamma = 90^\circ$.
Volume	$3137.49(13)$ Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.524 Mg/m ³	
Absorption coefficient	1.282 mm ⁻¹	
F(000)	1456	
Crystal size	? x ? x ? mm ³	
Theta range for data collection	2.85 to 27.10°.	
Index ranges	-15 ≤ h ≤ 15, -19 ≤ k ≤ 20, -21 ≤ l ≤ 21	

Données cristallographiques

Reflections collected	34705
Independent reflections	13118 [R(int) = 0.0319]
Completeness to theta = 27.10°	99.4 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	1.00000 and 0.81076
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	13118 / 1 / 727
Goodness-of-fit on F ²	1.070
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0294, wR2 = 0.0702
R indices (all data)	R1 = 0.0339, wR2 = 0.0727
Absolute structure parameter	0.001(12)
Largest diff. peak and hole	0.454 and -0.619 e.Å ⁻³

Table 6. Bond lengths [Å] and angles [°] for **II-20(S)**

Pd(1)-C(1)	1.976(3)	Pd(2)-C(2)	1.975(4)
Pd(1)-P(1)	2.2664(8)	Pd(2)-P(2)	2.2475(9)
Pd(1)-Cl(12)	2.3406(9)	Pd(2)-Cl(22)	2.3043(12)
Pd(1)-Cl(11)	2.3460(9)	Pd(2)-Cl(21)	2.3347(10)
Fe(1)-Ct(11)	1.6267(16)	Fe(2)-Ct(21)	1.6291(16)
Fe(1)-Ct(12)	1.647(2)	Fe(2)-Ct(22)	1.647(2)
P(1)-C(11)	1.787(3)	P(2)-C(21)	1.789(3)
P(1)-C(121)	1.819(3)	P(2)-C(211)	1.811(4)
P(1)-C(111)	1.820(3)	P(2)-C(221)	1.815(3)
N(11)-C(1)	1.355(4)	N(21)-C(2)	1.344(4)
N(11)-C(132)	1.386(4)	N(21)-C(232)	1.392(4)
N(11)-C(131)	1.458(4)	N(21)-C(231)	1.457(4)
N(12)-C(1)	1.350(4)	N(22)-C(2)	1.349(5)
N(12)-C(137)	1.399(4)	N(22)-C(237)	1.397(5)
N(12)-C(140)	1.446(4)	N(22)-C(240)	1.458(5)

Données cristallographiques

C(11)-C(15)	1.433(5)	C(21)-C(25)	1.435(5)
C(11)-C(12)	1.438(4)	C(21)-C(22)	1.441(5)
C(12)-C(13)	1.421(5)	C(22)-C(23)	1.407(5)
C(12)-C(131)	1.484(5)	C(22)-C(231)	1.483(5)
C(13)-C(14)	1.413(5)	C(23)-C(24)	1.415(6)
C(14)-C(15)	1.403(5)	C(24)-C(25)	1.417(6)
C(16)-C(17)	1.375(7)	C(26)-C(30)	1.364(7)
C(16)-C(20)	1.440(8)	C(26)-C(27)	1.382(7)
C(17)-C(18)	1.356(7)	C(27)-C(28)	1.383(7)
C(18)-C(19)	1.332(8)	C(28)-C(29)	1.397(7)
C(19)-C(20)	1.417(9)	C(29)-C(30)	1.418(7)
C(111)-C(116)	1.366(6)	C(211)-C(216)	1.386(6)
C(111)-C(112)	1.379(5)	C(211)-C(212)	1.387(6)
C(112)-C(113)	1.379(5)	C(212)-C(213)	1.382(7)
C(113)-C(114)	1.337(7)	C(213)-C(214)	1.349(9)
C(114)-C(115)	1.343(8)	C(214)-C(215)	1.388(9)
C(115)-C(116)	1.384(7)	C(215)-C(216)	1.376(7)
C(121)-C(122)	1.368(5)	C(221)-C(226)	1.370(5)
C(121)-C(126)	1.378(4)	C(221)-C(222)	1.396(5)
C(122)-C(123)	1.383(7)	C(222)-C(223)	1.373(5)
C(133)-C(134)	1.363(5)	C(223)-C(224)	1.358(6)
C(133)-C(132)	1.380(5)	C(224)-C(225)	1.363(6)
C(123)-C(124)	1.353(7)	C(225)-C(226)	1.398(5)
C(132)-C(137)	1.391(5)	C(232)-C(237)	1.372(5)
C(134)-C(135)	1.419(5)	C(232)-C(233)	1.387(5)
C(134)-C(139)	1.511(5)	C(233)-C(234)	1.377(5)
C(124)-C(125)	1.368(6)	C(234)-C(235)	1.405(6)

Données cristallographiques

C(125)-C(126)	1.374(5)	C(234)-C(238)	1.500(6)
C(135)-C(136)	1.385(5)	C(235)-C(236)	1.378(6)
C(135)-C(138)	1.503(5)	C(235)-C(239)	1.512(6)
C(136)-C(137)	1.369(5)	C(236)-C(237)	1.385(5)

Ct(11)-Fe(1)-Ct(12)	174.38(10)	Ct(21)-Fe(2)-Ct(22)	177.86(11)
C(1)-Pd(1)-P(1)	85.51(10)	C(2)-Pd(2)-P(2)	89.94(10)
C(1)-Pd(1)-Cl(12)	168.24(10)	C(2)-Pd(2)-Cl(22)	174.04(11)
P(1)-Pd(1)-Cl(12)	98.73(3)	P(2)-Pd(2)-Cl(22)	94.59(4)
C(1)-Pd(1)-Cl(11)	88.22(10)	C(2)-Pd(2)-Cl(21)	86.66(10)
P(1)-Pd(1)-Cl(11)	171.11(4)	P(2)-Pd(2)-Cl(21)	175.97(4)
Cl(12)-Pd(1)-Cl(11)	88.64(4)	Cl(22)-Pd(2)-Cl(21)	88.66(4)
C(11)-P(1)-C(121)	103.18(15)	C(21)-P(2)-C(211)	104.33(17)
C(11)-P(1)-C(111)	106.24(15)	C(21)-P(2)-C(221)	103.33(16)
C(121)-P(1)-C(111)	100.38(15)	C(211)-P(2)-C(221)	105.79(17)
C(11)-P(1)-Pd(1)	113.60(11)	C(21)-P(2)-Pd(2)	117.66(12)
C(121)-P(1)-Pd(1)	108.25(12)	C(211)-P(2)-Pd(2)	120.54(15)
C(111)-P(1)-Pd(1)	122.76(12)	C(221)-P(2)-Pd(2)	103.28(11)
C(1)-N(11)-C(132)	111.1(3)	C(2)-N(21)-C(232)	110.7(3)
C(1)-N(11)-C(131)	123.2(3)	C(2)-N(21)-C(231)	122.5(3)
C(132)-N(11)-C(131)	125.4(3)	C(232)-N(21)-C(231)	126.6(3)
C(1)-N(12)-C(137)	110.1(3)	C(2)-N(22)-C(237)	110.2(3)
C(1)-N(12)-C(140)	125.9(3)	C(2)-N(22)-C(240)	125.8(3)
C(137)-N(12)-C(140)	123.9(3)	C(237)-N(22)-C(240)	124.0(3)
N(12)-C(1)-N(11)	106.5(3)	N(21)-C(2)-N(22)	106.4(3)
N(12)-C(1)-Pd(1)	133.5(2)	N(21)-C(2)-Pd(2)	126.5(3)
N(11)-C(1)-Pd(1)	120.0(2)	N(22)-C(2)-Pd(2)	126.5(3)

Données cristallographiques

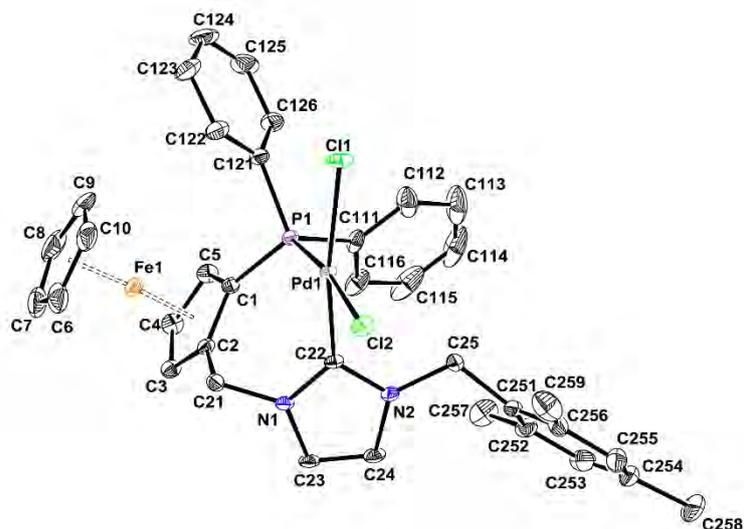
C(15)-C(11)-C(12)	107.4(3)	C(25)-C(21)-C(22)	107.1(3)
C(15)-C(11)-P(1)	127.1(2)	C(25)-C(21)-P(2)	124.9(3)
C(12)-C(11)-P(1)	124.9(2)	C(22)-C(21)-P(2)	127.5(3)
C(15)-C(11)-Fe(1)	69.67(19)	C(25)-C(21)-Fe(2)	69.28(19)
C(12)-C(11)-Fe(1)	68.38(18)	C(22)-C(21)-Fe(2)	68.50(18)
P(1)-C(11)-Fe(1)	134.17(18)	P(2)-C(21)-Fe(2)	133.8(2)
C(13)-C(12)-C(11)	107.3(3)	C(23)-C(22)-C(21)	107.7(3)
C(13)-C(12)-C(131)	126.7(3)	C(23)-C(22)-C(231)	126.8(3)
C(11)-C(12)-C(131)	125.8(3)	C(21)-C(22)-C(231)	125.4(3)
C(13)-C(12)-Fe(1)	70.6(2)	C(23)-C(22)-Fe(2)	70.1(2)
C(11)-C(12)-Fe(1)	69.71(19)	C(21)-C(22)-Fe(2)	69.78(19)
C(131)-C(12)-Fe(1)	120.9(2)	C(231)-C(22)-Fe(2)	124.4(2)
C(14)-C(13)-C(12)	108.4(3)	C(22)-C(23)-C(24)	109.1(3)
C(14)-C(13)-Fe(1)	70.3(2)	C(22)-C(23)-Fe(2)	69.2(2)
C(12)-C(13)-Fe(1)	68.13(19)	C(24)-C(23)-Fe(2)	70.1(2)
C(15)-C(14)-C(13)	108.8(3)	C(23)-C(24)-C(25)	108.0(3)
C(15)-C(14)-Fe(1)	69.2(2)	C(23)-C(24)-Fe(2)	69.2(2)
C(13)-C(14)-Fe(1)	69.2(2)	C(25)-C(24)-Fe(2)	69.3(2)
C(14)-C(15)-C(11)	108.1(3)	C(24)-C(25)-C(21)	108.1(3)
C(14)-C(15)-Fe(1)	70.6(2)	C(24)-C(25)-Fe(2)	70.0(2)
C(11)-C(15)-Fe(1)	68.89(18)	C(21)-C(25)-Fe(2)	69.35(19)
C(17)-C(16)-C(20)	105.6(5)	C(30)-C(26)-C(27)	109.5(4)
C(17)-C(16)-Fe(1)	69.7(3)	C(30)-C(26)-Fe(2)	70.1(3)
C(20)-C(16)-Fe(1)	68.8(3)	C(27)-C(26)-Fe(2)	70.0(3)
C(18)-C(17)-C(16)	110.3(4)	C(26)-C(27)-C(28)	107.7(4)
C(18)-C(17)-Fe(1)	70.5(3)	C(26)-C(27)-Fe(2)	70.1(3)
C(16)-C(17)-Fe(1)	70.7(2)	C(28)-C(27)-Fe(2)	70.2(3)

Données cristallographiques

C(19)-C(18)-C(17)	109.5(5)	C(27)-C(28)-C(29)	108.5(4)
C(19)-C(18)-Fe(1)	70.1(3)	C(27)-C(28)-Fe(2)	69.9(2)
C(17)-C(18)-Fe(1)	70.3(2)	C(29)-C(28)-Fe(2)	69.7(2)
C(18)-C(19)-C(20)	108.9(5)	C(28)-C(29)-C(30)	106.7(4)
C(18)-C(19)-Fe(1)	71.3(3)	C(28)-C(29)-Fe(2)	70.0(2)
C(20)-C(19)-Fe(1)	70.0(3)	C(30)-C(29)-Fe(2)	69.3(2)
C(19)-C(20)-C(16)	105.7(5)	C(26)-C(30)-C(29)	107.6(4)
C(19)-C(20)-Fe(1)	68.9(3)	C(26)-C(30)-Fe(2)	70.6(3)
C(16)-C(20)-Fe(1)	69.7(2)	C(29)-C(30)-Fe(2)	69.7(2)
C(116)-C(111)-C(112)	117.5(4)	C(216)-C(211)-C(212)	118.5(4)
C(116)-C(111)-P(1)	123.0(3)	C(216)-C(211)-P(2)	121.0(3)
C(112)-C(111)-P(1)	119.5(3)	C(212)-C(211)-P(2)	120.4(3)
C(111)-C(112)-C(113)	120.8(4)	C(213)-C(212)-C(211)	120.3(5)
C(114)-C(113)-C(112)	120.7(4)	C(214)-C(213)-C(212)	120.7(6)
C(113)-C(114)-C(115)	119.5(4)	C(213)-C(214)-C(215)	120.1(5)
C(114)-C(115)-C(116)	121.0(5)	C(216)-C(215)-C(214)	119.7(6)
C(111)-C(116)-C(115)	120.5(4)	C(215)-C(216)-C(211)	120.7(5)
C(122)-C(121)-C(126)	118.4(3)	C(226)-C(221)-C(222)	119.5(3)
C(122)-C(121)-P(1)	122.4(3)	C(226)-C(221)-P(2)	121.0(3)
C(126)-C(121)-P(1)	119.0(2)	C(222)-C(221)-P(2)	119.1(3)
C(121)-C(122)-C(123)	120.2(4)	C(223)-C(222)-C(221)	119.4(4)
C(134)-C(133)-C(132)	117.7(3)	C(224)-C(223)-C(222)	120.8(3)
C(124)-C(123)-C(122)	120.8(5)	C(223)-C(224)-C(225)	120.7(4)
N(11)-C(131)-C(12)	112.2(3)	C(224)-C(225)-C(226)	119.5(4)
C(133)-C(132)-N(11)	132.5(3)	C(221)-C(226)-C(225)	120.0(3)
C(133)-C(132)-C(137)	121.6(3)	N(21)-C(231)-C(22)	111.1(3)
N(11)-C(132)-C(137)	105.8(3)	C(237)-C(232)-C(233)	121.5(3)

Données cristallographiques

C(133)-C(134)-C(135)	121.0(3)	C(237)-C(232)-N(21)	106.2(3)
C(133)-C(134)-C(139)	119.7(3)	C(233)-C(232)-N(21)	132.2(3)
C(135)-C(134)-C(139)	119.3(3)	C(234)-C(233)-C(232)	118.2(3)
C(123)-C(124)-C(125)	119.6(4)	C(233)-C(234)-C(235)	120.3(4)
C(124)-C(125)-C(126)	119.7(4)	C(233)-C(234)-C(238)	119.1(4)
C(136)-C(135)-C(134)	120.7(3)	C(235)-C(234)-C(238)	120.6(4)
C(136)-C(135)-C(138)	118.7(3)	C(236)-C(235)-C(234)	120.8(4)
C(134)-C(135)-C(138)	120.6(3)	C(236)-C(235)-C(239)	119.6(4)
C(125)-C(126)-C(121)	121.1(3)	C(234)-C(235)-C(239)	119.6(4)
C(137)-C(136)-C(135)	117.6(3)	C(235)-C(236)-C(237)	118.3(3)
C(136)-C(137)-C(132)	121.4(3)	C(232)-C(237)-C(236)	120.9(4)
C(136)-C(137)-N(12)	132.1(3)	C(232)-C(237)-N(22)	106.4(3)
C(132)-C(137)-N(12)	106.5(3)	C(236)-C(237)-N(22)	132.6(3)

Table 7. Crystal data and structure refinement for **II-22(S)**.

Identification code	II-22(S)	
Empirical formula	C ₃₇ H ₃₃ Cl ₄ Fe N ₂ P Pd	
Formula weight	840.67	
Temperature	293(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	C 2	
Unit cell dimensions	a = 31.0431(10) Å	α = 90°.
	b = 9.7619(3) Å	β = 95.076(2)°.
	c = 12.6606(4) Å	γ = 90°.
Volume	3821.6(2) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.461 Mg/m ³	
Absorption coefficient	1.199 mm ⁻¹	
F(000)	1696	
Crystal size	? x ? x ? mm ³	
Theta range for data collection	2.17 to 30.72°.	
Index ranges	-44 ≤ h ≤ 44, -14 ≤ k ≤ 13, -18 ≤ l ≤ 18	
Reflections collected	32604	
Independent reflections	11489 [R(int) = 0.0227]	
Completeness to theta = 30.72°	99.5 %	

Données cristallographiques

Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.7461 and 0.6396
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	11489 / 1 / 418
Goodness-of-fit on F ²	1.053
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0286, wR2 = 0.0732
R indices (all data)	R1 = 0.0326, wR2 = 0.0749
Absolute structure parameter	-0.012(12)
Largest diff. peak and hole	0.567 and -0.398 e.Å ⁻³

Table 8. Bond lengths [Å] and angles [°] for **II-22(S)**

Pd(1)-C(22)	1.973(2)	C(23)-C(24)	1.345(4)
Pd(1)-P(1)	2.2449(5)	C(25)-C(251)	1.524(3)
Pd(1)-Cl(1)	2.3414(6)	C(111)-C(116)	1.393(4)
Pd(1)-Cl(2)	2.3798(5)	C(111)-C(112)	1.397(5)
Fe(1)-C(2)	2.023(2)	C(112)-C(113)	1.396(5)
Fe(1)-C(8)	2.026(3)	C(113)-C(114)	1.405(8)
Fe(1)-C(5)	2.034(3)	C(114)-C(115)	1.346(8)
Fe(1)-C(3)	2.039(3)	C(115)-C(116)	1.409(5)
Fe(1)-C(4)	2.041(3)	C(121)-C(122)	1.388(4)
Fe(1)-C(1)	2.046(2)	C(121)-C(126)	1.395(4)
Fe(1)-C(7)	2.049(3)	C(122)-C(123)	1.390(4)
Fe(1)-C(9)	2.050(3)	C(123)-C(124)	1.387(5)
Fe(1)-C(6)	2.050(3)	C(124)-C(125)	1.370(6)
Fe(1)-C(10)	2.057(3)	C(125)-C(126)	1.386(4)
P(1)-C(1)	1.797(2)	C(251)-C(252)	1.398(4)
P(1)-C(111)	1.809(3)	C(251)-C(256)	1.409(4)
P(1)-C(121)	1.825(2)	C(252)-C(253)	1.394(4)
N(1)-C(22)	1.342(3)	C(252)-C(257)	1.501(4)

Données cristallographiques

N(1)-C(23)	1.380(3)	C(253)-C(254)	1.388(5)
N(1)-C(21)	1.471(3)	C(254)-C(255)	1.365(5)
N(2)-C(22)	1.349(3)	C(254)-C(258)	1.501(4)
N(2)-C(24)	1.382(3)	C(255)-C(256)	1.386(4)
N(2)-C(25)	1.468(3)	C(256)-C(259)	1.494(5)
C(1)-C(2)	1.441(3)	C(100)-Cl(11)	1.733(4)
C(1)-C(5)	1.443(3)	C(100)-Cl(12)	1.747(3)
C(2)-C(3)	1.435(3)		
C(2)-C(21)	1.497(3)		
C(3)-C(4)	1.404(4)		
C(4)-C(5)	1.425(4)		
C(6)-C(7)	1.403(5)		
C(6)-C(10)	1.405(5)		
C(7)-C(8)	1.420(6)		
C(8)-C(9)	1.429(6)		
C(9)-C(10)	1.397(6)		

C(22)-Pd(1)-P(1)	88.90(6)	C(2)-Fe(1)-C(6)	109.46(13)
C(22)-Pd(1)-Cl(1)	170.93(7)	C(8)-Fe(1)-C(6)	67.85(18)
P(1)-Pd(1)-Cl(1)	93.43(2)	C(5)-Fe(1)-C(6)	175.69(13)
C(22)-Pd(1)-Cl(2)	84.93(6)	C(3)-Fe(1)-C(6)	113.62(16)
P(1)-Pd(1)-Cl(2)	171.96(2)	C(4)-Fe(1)-C(6)	143.07(14)
Cl(1)-Pd(1)-Cl(2)	93.46(2)	C(1)-Fe(1)-C(6)	135.19(11)
C(2)-Fe(1)-C(8)	167.69(16)	C(7)-Fe(1)-C(6)	40.02(15)
C(2)-Fe(1)-C(5)	69.56(10)	C(9)-Fe(1)-C(6)	67.59(18)
C(8)-Fe(1)-C(5)	114.03(16)	C(2)-Fe(1)-C(10)	118.61(13)
C(2)-Fe(1)-C(3)	41.37(9)	C(8)-Fe(1)-C(10)	67.68(17)

Données cristallographiques

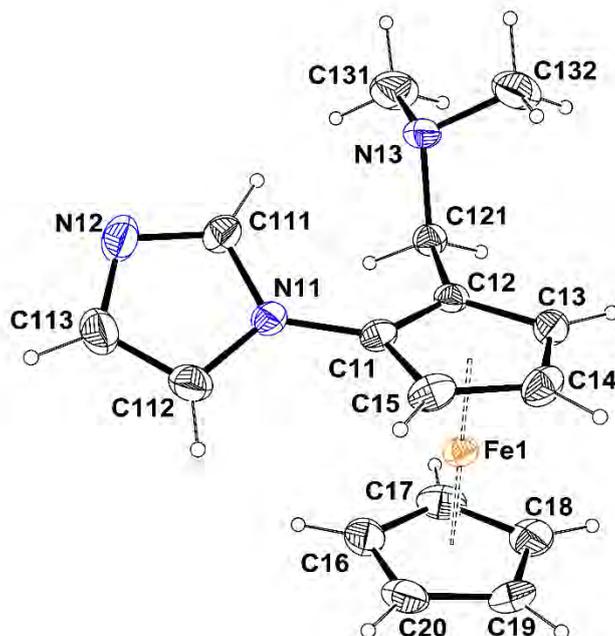
C(8)-Fe(1)-C(3)	127.57(16)	C(5)-Fe(1)-C(10)	136.43(13)
C(5)-Fe(1)-C(3)	68.62(11)	C(3)-Fe(1)-C(10)	147.70(15)
C(2)-Fe(1)-C(4)	69.13(10)	C(4)-Fe(1)-C(10)	171.65(15)
C(8)-Fe(1)-C(4)	105.38(16)	C(1)-Fe(1)-C(10)	113.88(12)
C(5)-Fe(1)-C(4)	40.93(11)	C(7)-Fe(1)-C(10)	67.41(15)
C(3)-Fe(1)-C(4)	40.26(11)	C(9)-Fe(1)-C(10)	39.78(18)
C(2)-Fe(1)-C(1)	41.46(9)	C(6)-Fe(1)-C(10)	40.00(16)
C(8)-Fe(1)-C(1)	148.33(16)	C(1)-P(1)-C(111)	104.48(12)
C(5)-Fe(1)-C(1)	41.41(9)	C(1)-P(1)-C(121)	104.07(11)
C(3)-Fe(1)-C(1)	69.33(10)	C(111)-P(1)-C(121)	105.00(12)
C(4)-Fe(1)-C(1)	69.31(10)	C(1)-P(1)-Pd(1)	116.42(7)
C(2)-Fe(1)-C(7)	129.57(15)	C(111)-P(1)-Pd(1)	107.17(8)
C(8)-Fe(1)-C(7)	40.77(18)	C(121)-P(1)-Pd(1)	118.35(8)
C(5)-Fe(1)-C(7)	143.84(14)	C(22)-N(1)-C(23)	110.6(2)
C(3)-Fe(1)-C(7)	104.56(15)	C(22)-N(1)-C(21)	122.23(19)
C(4)-Fe(1)-C(7)	110.75(14)	C(23)-N(1)-C(21)	126.2(2)
C(1)-Fe(1)-C(7)	170.90(14)	C(22)-N(2)-C(24)	109.4(2)
C(2)-Fe(1)-C(9)	150.34(14)	C(22)-N(2)-C(25)	122.43(19)
C(8)-Fe(1)-C(9)	41.04(18)	C(24)-N(2)-C(25)	128.0(2)
C(5)-Fe(1)-C(9)	111.04(15)	C(2)-C(1)-C(5)	106.8(2)
C(3)-Fe(1)-C(9)	168.19(15)	C(2)-C(1)-P(1)	128.36(16)
C(4)-Fe(1)-C(9)	131.89(16)	C(5)-C(1)-P(1)	124.14(18)
C(1)-Fe(1)-C(9)	118.77(14)	C(2)-C(1)-Fe(1)	68.43(13)
C(7)-Fe(1)-C(9)	68.39(17)	C(5)-C(1)-Fe(1)	68.85(14)
C(4)-C(5)-Fe(1)	69.80(15)	P(1)-C(1)-Fe(1)	135.13(13)
C(1)-C(5)-Fe(1)	69.73(14)	C(3)-C(2)-C(1)	107.8(2)
C(7)-C(6)-C(10)	108.5(4)	C(3)-C(2)-C(21)	125.3(2)

Données cristallographiques

C(7)-C(6)-Fe(1)	70.0(2)	C(1)-C(2)-C(21)	126.9(2)
C(10)-C(6)-Fe(1)	70.27(18)	C(3)-C(2)-Fe(1)	69.92(14)
C(6)-C(7)-C(8)	107.4(4)	C(1)-C(2)-Fe(1)	70.11(13)
C(6)-C(7)-Fe(1)	70.00(17)	C(21)-C(2)-Fe(1)	125.39(16)
C(8)-C(7)-Fe(1)	68.7(2)	C(4)-C(3)-C(2)	108.6(2)
C(7)-C(8)-C(9)	108.0(4)	C(4)-C(3)-Fe(1)	69.93(16)
C(7)-C(8)-Fe(1)	70.51(19)	C(2)-C(3)-Fe(1)	68.71(14)
C(9)-C(8)-Fe(1)	70.38(19)	C(3)-C(4)-C(5)	108.5(2)
C(10)-C(9)-C(8)	107.1(4)	C(3)-C(4)-Fe(1)	69.81(15)
C(10)-C(9)-Fe(1)	70.39(19)	C(5)-C(4)-Fe(1)	69.27(15)
C(8)-C(9)-Fe(1)	68.6(2)	C(4)-C(5)-C(1)	108.3(2)
C(9)-C(10)-C(6)	109.0(3)	N(1)-C(22)-N(2)	106.1(2)
C(9)-C(10)-Fe(1)	69.8(2)	N(1)-C(22)-Pd(1)	127.93(18)
C(6)-C(10)-Fe(1)	69.73(18)	N(2)-C(22)-Pd(1)	125.63(17)
N(1)-C(21)-C(2)	109.22(19)	C(24)-C(23)-N(1)	106.2(2)
C(126)-C(121)-P(1)	121.6(2)	C(23)-C(24)-N(2)	107.7(2)
C(121)-C(122)-C(123)	120.9(3)	N(2)-C(25)-C(251)	115.3(2)
C(124)-C(123)-C(122)	119.3(3)	C(116)-C(111)-C(112)	119.3(3)
C(125)-C(124)-C(123)	120.1(3)	C(116)-C(111)-P(1)	122.8(2)
C(124)-C(125)-C(126)	121.0(3)	C(112)-C(111)-P(1)	117.7(3)
C(125)-C(126)-C(121)	119.6(3)	C(113)-C(112)-C(111)	119.7(5)
C(252)-C(251)-C(256)	119.8(2)	C(112)-C(113)-C(114)	120.4(5)
C(252)-C(251)-C(25)	120.0(2)	C(115)-C(114)-C(113)	119.4(4)
C(256)-C(251)-C(25)	119.8(2)	C(114)-C(115)-C(116)	121.5(5)
C(253)-C(252)-C(251)	118.5(3)	C(111)-C(116)-C(115)	119.6(4)
C(253)-C(252)-C(257)	118.6(3)	C(122)-C(121)-C(126)	119.1(2)
C(251)-C(252)-C(257)	122.9(3)	C(122)-C(121)-P(1)	119.16(19)

Données cristallographiques

C(254)-C(253)-C(252)	122.1(3)	
C(255)-C(254)-C(253)	118.2(3)	
C(255)-C(254)-C(258)	120.6(4)	
C(253)-C(254)-C(258)	121.1(4)	
C(254)-C(255)-C(256)	122.3(3)	
C(255)-C(256)-C(251)	118.9(3)	
C(255)-C(256)-C(259)	118.5(3)	
C(251)-C(256)-C(259)	122.6(3)	
Cl(11)-C(100)-Cl(12)	111.8(2)	

Table 9. Crystal data and structure refinement for **III-12**.

Identification code	III-12	
Empirical formula	C ₃₂ H ₃₈ Fe ₂ N ₆	
Formula weight	618.38	
Temperature	173(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Triclinic	
Space group	P -1	
Unit cell dimensions	a = 10.7001(4) Å	α = 82.391(2)°.
	b = 11.7339(4) Å	β = 89.823(2)°.
	c = 11.8988(3) Å	γ = 102.838(3)°.
Volume	1442.95(8) Å ³	
Z	2	
Density (calculated)	1.423 Mg/m ³	
Absorption coefficient	1.038 mm ⁻¹	
F(000)	648	
Crystal size	0.3 x 0.22 x 0.18 mm ³	
Theta range for data collection	3.013 to 27.103°.	
Reflections collected	32998	
Independent reflections	32998	

Données cristallographiques

Completeness to theta = 27.100°	99.8 %
Refinement method	F ²
Data / restraints / parameters	32998 / 0 / 366
Goodness-of-fit on F ²	1.030
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0370, wR2 = 0.0811
R indices (all data)	R1 = 0.0492, wR2 = 0.0893
Largest diff. peak and hole	0.549 and -0.404 e.Å ⁻³

Table 10. Bond lengths [Å] and angles [°] for III-12

Molecule 1		Molecule 2	
N(11)-C(111)	1.363(3)	N(21)-C(211)	1.355(3)
N(11)-C(112)	1.370(3)	N(21)-C(212)	1.381(3)
N(11)-C(11)	1.424(3)	N(21)-C(21)	1.419(3)
N(12)-C(111)	1.320(3)	N(22)-C(211)	1.316(3)
N(12)-C(113)	1.374(4)	N(22)-C(213)	1.376(4)
N(13)-C(132)	1.449(3)	N(23)-C(232)	1.451(3)
N(13)-C(131)	1.452(4)	N(23)-C(221)	1.463(4)
N(13)-C(121)	1.463(3)	N(23)-C(231)	1.468(4)
C(11)-C(12)	1.420(4)	C(21)-C(25)	1.420(3)
C(11)-C(15)	1.421(4)	C(21)-C(22)	1.426(3)
C(12)-C(13)	1.428(3)	C(22)-C(23)	1.429(3)
C(12)-C(121)	1.496(4)	C(22)-C(221)	1.503(4)
C(13)-C(14)	1.412(4)	C(23)-C(24)	1.409(4)
C(14)-C(15)	1.418(4)	C(24)-C(25)	1.409(4)
C(16)-C(17)	1.410(4)	C(26)-C(27)	1.410(4)
C(16)-C(20)	1.410(4)	C(26)-C(30)	1.410(4)
C(17)-C(18)	1.416(4)	C(27)-C(28)	1.408(4)
C(18)-C(19)	1.408(4)	C(28)-C(29)	1.407(4)

Données cristallographiques

C(19)-C(20)	1.415(4)	C(29)-C(30)	1.413(4)
C(112)-C(113)	1.360(4)	C(212)-C(213)	1.350(4)

C(111)-N(11)-C(112)	106.7(2)	C(211)-N(21)-C(212)	106.5(2)
C(111)-N(11)-C(11)	126.6(2)	C(211)-N(21)-C(21)	127.1(2)
C(112)-N(11)-C(11)	126.4(2)	C(212)-N(21)-C(21)	125.9(2)
C(111)-N(12)-C(113)	104.4(2)	C(211)-N(22)-C(213)	104.7(2)
C(132)-N(13)-C(131)	109.1(2)	C(232)-N(23)-C(221)	111.8(2)
C(132)-N(13)-C(121)	111.5(2)	C(232)-N(23)-C(231)	109.4(2)
C(131)-N(13)-C(121)	109.6(2)	C(221)-N(23)-C(231)	109.6(2)
C(12)-C(11)-C(15)	109.6(2)	N(21)-C(21)-C(25)	124.2(2)
C(12)-C(11)-N(11)	125.9(2)	N(21)-C(21)-C(22)	126.5(2)
C(15)-C(11)-N(11)	124.5(2)	C(25)-C(21)-C(22)	109.3(2)
C(11)-C(12)-C(13)	106.3(2)	C(21)-C(22)-C(23)	106.2(2)
C(11)-C(12)-C(121)	127.4(2)	C(21)-C(22)-C(221)	128.1(2)
C(13)-C(12)-C(121)	126.3(2)	C(23)-C(22)-C(221)	125.7(2)
C(14)-C(13)-C(12)	108.7(2)	C(24)-C(23)-C(22)	108.5(2)
C(13)-C(14)-C(15)	108.6(2)	C(25)-C(24)-C(23)	109.0(2)
C(14)-C(15)-C(11)	106.8(3)	C(24)-C(25)-C(21)	107.1(2)
C(17)-C(16)-C(20)	108.5(3)	C(27)-C(26)-C(30)	107.6(3)
C(16)-C(17)-C(18)	107.5(3)	C(28)-C(27)-C(26)	108.5(3)
C(19)-C(18)-C(17)	108.3(3)	C(29)-C(28)-C(27)	107.7(3)
C(18)-C(19)-C(20)	107.9(3)	C(28)-C(29)-C(30)	108.2(3)
C(16)-C(20)-C(19)	107.7(3)	C(26)-C(30)-C(29)	108.0(3)
N(12)-C(111)-N(11)	112.1(3)	N(22)-C(211)-N(21)	112.1(3)
C(113)-C(112)-N(11)	105.6(3)	C(213)-C(212)-N(21)	105.8(3)
C(112)-C(113)-N(12)	111.2(3)	C(212)-C(213)-N(22)	110.9(3)

Données cristallographiques

N(13)-C(121)-C(12)	113.2(2)	N(23)-C(221)-C(22)	113.3(2)
--------------------	----------	--------------------	----------

Résumé en français

L'accès à de nouvelles molécules bioactives nécessite des méthodologies de synthèse permettant l'obtention privilégiée d'un seul énantiomère. La catalyse asymétrique en général et la réaction de Suzuki-Miyaura asymétrique en particulier s'inscrivent dans cette démarche. Notre projet s'axe dans cette thématique, dans l'optique de développer de nouveaux catalyseurs chiraux pour la réaction de Suzuki-Miyaura asymétrique.

Deux familles de complexes de palladium à ligands ferrocéniques chiraux bifonctionnels NHC/phosphine et NHC/amine ont été développés. La première famille de complexes a été synthétisée, caractérisée et utilisée dans la catalyse de la réaction de Suzuki-Miyaura asymétrique. L'accès à une deuxième famille de complexes à ligands hémilabiles NHC/amine a été possible via une voie de synthèse originale. De plus, un carbène libre imidazol-2-ylidène directement lié au ferrocène a été isolé et caractérisé.

Enfin, dans l'objectif de développer de nouveaux catalyseurs électrochimiquement actifs, de nouveaux composés macrocycliques de type phthalocyanine présentant des unités ferrocéniques au sein de leur système π ont été synthétisés.

Abstract in English

The access to new biologically active molecules requires synthetic methodologies that could allow the synthesis of only one enantiomer. Asymmetric catalysis in general and asymmetric Suzuki-Miyaura coupling in particular are part of this strategy. Our purpose in this field is to develop new chiral catalysts for the asymmetric Suzuki-Miyaura reaction.

Two families of palladium complexes bearing chiral bifunctional ferrocenyl NHC/phosphine and NHC/amine ligands have been developed. The first family of complexes has been synthesised, fully characterised and used as catalysts for the asymmetric version of the Suzuki-Miyaura reaction. The second family of complexes bearing hemilabile NHC/amine ligands has been obtained via an original synthetic pathway. In addition, a free carbene directly connected to the ferrocenyl unit has been successfully isolated and characterised.

Finally, in order to develop new redox-active catalysts, new phthalocyanine-type macrocycles containing ferrocenyl units fused in their π system have been successfully synthesised.