

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCE CHIMIQUES
UMR7200 – Laboratoire d’Innovation Thérapeutique

THÈSE présentée par :

Philippe STEINSOULTZ

soutenue le : **2 décembre 2021**

pour obtenir le grade de : **Docteur de l’université de Strasbourg**

Discipline / Spécialité : **Chimie Organique**

**Réactions métallo-catalysées en
solvants éco-compatibles**

THÈSE dirigée par :

M BIHEL Frédéric

Mme SCHMITT Martine

DR2, Université de Strasbourg

CRCE, Université de Strasbourg

RAPPORTEURS :

Mme PLE Karen

M COMMEIRAS Laurent

CRHC, Université d’Orléans

Pr., Université d’Aix-Marseille

AUTRE MEMBRE DU JURY :

Mme COLLOT Valérie

Pr., Université de Caen-Normandie

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCE CHIMIQUES
UMR7200 – Laboratoire d'Innovation Thérapeutique

THÈSE présentée par : Philippe STEINSOULTZ

soutenue le : **2 décembre 2021**

pour obtenir le grade de : **Docteur de l'université de Strasbourg**

Discipline / Spécialité : Chimie Organique

Réactions métallo-catalysées en solvants éco-compatibles

THÈSE dirigée par :

M BIHEL Frédéric
Mme SCHMITT Martine

DR2, Université de Strasbourg
CRCE, Université de Strasbourg

RAPPORTEURS :

Mme PLE Karen
M COMMEIRAS Laurent

CRHC, Université d'Orléans
Pr., Université d'Aix-Marseille

AUTRE MEMBRE DU JURY :

Mme COLLOT Valérie

Pr., Université de Caen-Normandie

Ce travail a été soutenu et financé par :



Remerciements

En premier lieu je souhaiterais remercier l'ensemble des membres de mon jury : Madame Karen Plé et Monsieur Laurent Commeiras, qui ont bien voulu évaluer mon manuscrit en tant que rapporteurs. Ainsi que Madame Valérie Collot et Madame Laurence Grimaud, merci à vous d'avoir accepté de juger mes travaux.

Merci à l'ensemble des personnes qui ont rendu possible la réalisation de ces trois ans de thèse.

Merci à Monsieur Didier Rognan directeur du Laboratoire d'Innovation Thérapeutique de m'avoir accueilli au sein de son unité.

Un simple merci ne sera jamais suffisant pour vous exprimer à quel point je vous suis redevable et reconnaissant, merci à mon directeur de thèse et ma co-directrice de thèse, Monsieur Frédéric Bihel et Madame Martine Schmitt d'avoir été présents à mes côtés au quotidien. Je suis conscient de la chance que j'ai eu de partager avec vous ces trois années de recherche. Vos connaissances, vos expériences et votre humour ont été des alliés fidèles lors du temps passé au laboratoire. Vous avez su me guider et me pousser pour me faire avancer à la fois professionnellement et personnellement. Je n'aurais pu espérer de meilleurs encadrants.

Depuis mon arrivée dans l'équipe pour mon stage de master 2 j'ai eu l'occasion de croiser un grand nombre de personnes au laboratoire. Certains pour quelques mois, et d'autres qui ont été là depuis le début. Je souhaite remercier tout particulièrement Madame Séverine Schneider, qui a su me transmettre et me partager ses astuces et ses connaissances qui m'ont été très utiles lors des commandes et des maintenances ! Tu es une oreille attentive, tes questions et tes conseils me seront toujours précieux. Merci pour ta bienveillance tout au long de ce périple.

Je souhaite également remercier nos voisins de chez PSO (Plateforme de Synthèse Organique) et de chez Biodol. Patrick Wagner, Jacques Bricard, Camille Van Wesemael, Pauline Mornat et Laure Peilleron, les repas, les soirées, les pauses café et les petits gâteaux partagés avec vous sont autant de bons souvenirs qui me resteront longtemps en mémoire. Merci également à

celles et ceux qui ont partagé ces moments avec nous lors de leur passage au labo : Shuang Qi Tang, Marion Erny, Clothilde Le Guen, Thiago Moreira Pereira, Kossi Soklou Efoako, Alexandra Hebert ainsi que les autres post-doc et stagiaires que j'ai eu l'occasion de côtoyer. Deniz Karabiyikli et Johan Natter à qui je souhaite de prendre autant de plaisir que j'ai pu en prendre lors des trois années à venir dans cette belle équipe.

Je suis reconnaissant envers Madame Delphine Garnier et Madame Estefania Oliva du service commun d'analyse pour leur disponibilité et leur savoir-faire en résonance magnétique nucléaire et en spectrométrie de masse.

Merci également à Laurence Grimaud et au fraîchement diplômé Aurélien Bailly, j'ai appris beaucoup et j'ai grandement apprécié collaborer avec vous deux sur l'étude mécanistique du palladium.

Merci à mes deux binômes, Pierre Rieber et Brayan Roulier qui ont croisé ma route en médecine et qui depuis ne m'ont jamais plus quitté. Merci pour tous les bons souvenirs que nous avons vécu ensemble sur les bancs de la fac et surtout à l'extérieur.

Je profite de cette partie de remerciements en adressant quelques mots à ceux qui m'ont élevé et soutenu tout au long de mes 29 ans, mes parents et ma famille qui se sont toujours investis pour que je puisse réussir. C'est grâce à leurs conseils et leurs valeurs que j'en suis là aujourd'hui. Merci de votre soutien sans faille. J'en profite également pour remercier ma belle-famille qui m'accompagne et me soutient depuis de longues années.

Mille merci à ma compagne, Maud Deubel qui partage mon quotidien, mes peines, mes joies et mes projets depuis bientôt dix ans et qui a accepté de s'engager avec moi pour construire notre avenir commun. Merci de me supporter et de m'avoir aidé et encouragé dans cette aventure.

Et enfin un grand merci à la région Grand Est et au Labex Médalis de l'IMS de Strasbourg pour avoir soutenu financièrement mon projet de thèse, sans eux rien n'aurait été possible.

TABLE DES MATIERES

Remerciements	7
Liste des abreviations.....	15
Introduction générale	19
I. La chimie verte.....	21
I. 1. Historique	21
I. 2. Les 12 principes de la chimie verte	24
I. 2.1. La prévention des déchets.....	25
I. 2.2. L'économie d'atomes	26
I. 2.3. La conception de méthodes de synthèse moins dangereuses	27
I. 2.4. La conception de produits chimiques plus sûrs	29
I. 2.5. L'utilisation de solvants et d'auxiliaires moins polluants	31
I. 2.6. La recherche du rendement énergétique	35
I. 2.7. L'utilisation de ressources renouvelables.....	36
I. 2.8. La réduction du nombre de dérivés	39
I. 2.9. L'utilisation de la catalyse	40
I. 2.10. La conception du produit en vue de leur dégradation.....	45
I. 2.11. L'observation en temps réel en vue de prévenir la pollution.....	47
I. 2.12. Une chimie fondamentalement plus fiable.....	48
Chapitre I.....	51
<i>Réaction de Buchwald-Hartwig en milieu alcoolique</i>	51
I. Etat de l'art	53
I. 1. Intérêt de la liaison C(sp ²)-N	54
II. Historique de la réaction de Buchwald-Hartwig	56
II. 1. Racine de la réaction : Travaux de Migita et coll. (1983)	56
II. 2. Développement de la réaction par Buchwald et Hartwig (1994).....	56
II. 3. Simplification de la procédure expérimentale (1995).....	58
III. Evolution des ligands	60
III. 1. Les différentes classes de Phosphines	61
III. 1.1. Les trialkyl- et les triaryl-phosphines.....	61
III. 1.2. Les bisphosphines aromatiques et les ligands de type POP	62
III. 1.3. Les monophosphines encombrées	63
III. 1.4. Les ligands carbènes N-hétérocycliques (NHC)	66
IV. Les précatalyseurs et leur activation	68
IV. 1. Les pré-catalyseurs générés <i>in-situ</i>	68
IV. 2. Les précatalyseurs de palladium(0)	69
IV. 3. Les précatalyseurs de palladium(I)	71
IV. 3.1. Les précatalyseurs de type [LPd(I)X] ₂	71
IV. 3.2. Les précatalyseurs de type L ₂ Pd ₂ (μ-allyl)(μ-X)	72
IV. 3.3. Les précatalyseurs de type LPd ₂ (μ-arène)(μ-X)X.....	72
IV. 4. Les précatalyseurs de palladium(II)	74

IV. 4.1.	Les précatalyseurs de type $[LPdX_2]_2$	74
IV. 4.2.	Les précatalyseurs de type PEPPSI.....	75
IV. 4.3.	Les précatalyseurs de type $(\eta^3\text{-allyl})Pd(L)X$	76
IV. 4.4.	Les palladacycles	81
V.	Solvants alternatifs plus verts.....	84
V. 1.	Solvants recommandés par l'industrie pharmaceutique	84
V. 2.	Les Poly Ethylène Glycols (PEG)	86
V. 3.	Le dioxyde de carbone supercritique (CO_{2sc})	86
V. 4.	Les liquides ioniques.....	87
V. 5.	L'eau et la chimie micellaire.....	88
V. 6.	Limitation de la chimie micellaire	92
VI.	Objectifs de ma thèse	94
VI. 1.	Exemples de couplages de B-H dans des solvants alcooliques	95
VI. 2.	Preuve de concept	96
VI. 3.	Optimisation des conditions expérimentales.....	97
VI. 3.1.	Criblage des alcools comme solvant de la réaction	98
VI. 3.2.	Source, qualité et dégazage du solvant	99
VI. 3.3.	Criblage des bases	101
VI. 3.4.	Criblage des ligands.....	102
VI. 3.5.	Effet de l'halogène ou du pseudo halogène	104
VI. 4.	Détermination du TON	106
VII.	Etude mécanistique	109
VII. 1.	Caractérisation de la formation du précatalyseur $[Pd(\pi\text{-R-allyl})(L)](Cl)$	111
VII. 1.1.	Caractérisation par RMN.....	111
VII. 1.2.	Caractérisation par spectrométrie de masse	115
VII. 1.3.	Caractérisation par Conductimétrie	117
VII. 2.	Caractérisation de la formation du L-Pd(0) à partir du précatalyseur $[Pd(\pi\text{-R-allyl})(L)](Cl)$	118
VII. 2.1.	Caractérisation de l'addition oxydante de ArX avec L-Pd(0)	122
VII. 3.	Formation de dimères de Pd(I)	125
VII. 4.	Rôle du glucose.....	126
VIII.	Production	132
VIII. 1.	Variation de l'aryle / hétéroaryle	132
VIII. 2.	Variation de l'espèce azotée.....	134
VIII. 3.	Optimisation du couplage pour les amines primaires et secondaires	136
VIII. 3.1.	Couplage en présence du ligand BippyPhos	137
VIII. 4.	Synthèse à l'échelle de 5mmol	138
IX.	Conclusion et Perspectives	139
Chapitre II.....		141
<i>Réaction de cyanation dans l'eau</i>		141
I.	Introduction	143

I. 1.	Réaction de cyanation palladocatalysées	145
I. 1.1.	Utilisation de cyanures métalliques.....	145
I. 1.2.	Utilisation du ferrocyanure(II) de potassium.....	149
II.	Réactions de cyanation catalysées par le Cuivre	152
II. 1.	Utilisation des cyanures métalliques	152
II. 2.	Activation du système catalytique par introduction de ligands	154
II. 3.	Utilisation de ferrocyanure(II) de potassium dans les réactions de cyanation catalysées par le cuivre 160	
II. 4.	Utilisation de nanoparticules bimétalliques.....	162
II. 5.	Sources organiques non métalliques de cyanure	164
II. 6.	Utilisation de DMSO et d'urée comme substitut de cyanure	167
II. 7.	Utilisation de malonitrile comme substitut de cyanure.....	168
II. 8.	Utilisation de benzonitrile ou équivalent comme substitut de cyanure	169
III.	Résumé	170
IV.	Objectifs de mes travaux	171
V.	Preuve de concept	172
V. 1.	Preuve de concept de la réaction de cyanation cuprocatalysée en milieu aqueux	174
VI.	Optimisation de la réaction de cyanation en milieu aqueux	175
VI. 1.	Influence du surfactant	175
VI. 2.	Nature de la base.....	176
VI. 3.	Réduction de la charge catalytique.....	177
VI. 4.	Augmentation de la température	178
VI. 5.	Nature du ligand	179
VI. 6.	Nature du cuivre	180
VI. 7.	Nature et quantité de donneur de cyanure.....	181
VI. 8.	Nature et quantité de la base	183
VI. 9.	Quantité de glucose.....	184
VI. 10.	Concentration.....	185
VII.	Conclusion et perspectives.....	186
Experimental section		187
I.	Materials and instruments.....	189
II.	Experimental section of chapter I.....	190
II. 1.	General Procedure.....	190
	Typical procedure for the synthesis of 3a :.....	190
	Typical procedure for the synthesis of 28 with BippyPhos:.....	191
	Synthesis of 3a at the 5 mmol scale :.....	192
II. 2.	NMR spectra	193
	<i>N</i> -(<i>m</i> -Tolyl)pyridin-2-amine (3a) ¹	193
	<i>N</i> -(4-Methoxyphenyl)pyridin-2-amine (5)	194
	<i>N</i> -(4-Chlorophenyl)benzamide (8).....	195
	<i>N</i> -(2-Methoxyphenyl)benzamide (9a)	196

<i>N</i> -(3-Methoxyphenyl)benzamide (9b)	197
<i>N</i> -(4-Methoxyphenyl)benzamide (9c).....	198
<i>N</i> -(Naphthalene-2-yl)benzamide (10).....	199
<i>N</i> -(Pyridin-2-yl)benzamide (12a).....	200
<i>N</i> -(Pyridin-3-yl)benzamide (12b)	201
<i>N</i> -(3-Methyl)benzamide (14a)	202
<i>N</i> -(3-Methylphenyl)-4-methoxybenzamide (14b).....	203
<i>N</i> -(3-Methylphenyl)furan-2-carboxamide (14c)	204
<i>N</i> -(3-Methylphenyl)thiophene-2-carboxamide (14d)	205
<i>tert</i> -Butyl <i>N</i> -(3-methylphenyl)carbamate (15).....	206
<i>N,N</i> -Dimethyl- <i>N'</i> -(3-methylphenyl)urea (16).....	207
3-Methyl- <i>N</i> -phenylaniline (17)	208
(3-Methylphenyl)-1H-indole (18).....	209
<i>N</i> -(3-Methylphenyl)pyrimidin-2-amine (20)	210
1-Benzyl-4-(3-methylphenyl)piperazine (22)	211
<i>N</i> -Benzyl-3-methylaniline (23)	212
<i>N</i> -(3-Methylphenyl)- <i>N</i> -(2-phenylethyl)amine (24).....	213
3-Methyl- <i>N</i> -(3-phenylpropyl)aniline (25).....	214
<i>N</i> -Butyl-3-methylaniline (26)	215
<i>N</i> -Cyclohexyl-3-methylaniline (27)	216
<i>N</i> ⁶ -(3-Methylphenyl)adenosine(28).....	217
III. Experimental section of chapter II.....	220
III. 1. General Procedure	220
Typical procedure for the synthesis of Anisonitrile:	220
General procedure for the calibration	220
III. 2. NMR spectra	222
Anisonitrile ¹	222
IV. Annexe	223
IV. 1. Spectres RMN et représentations ORTEP issus des travaux de T. J. Colacot.	223
Bibliographie	231

LISTE DES ABREVIATIONS

LISTE DES ABRÉVIATIONS

Ac	Acétyle
AgOTf	Triflate d'argent
Aq	Aqueux
Ar	Aryle
BINAP	2,2'- <i>bis</i> -(Diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle
BippyPhos	5-(Di- <i>tert</i> -butylphosphino)-1', 3', 5'-triphényl-1' <i>H</i> -[1,4']bipyrazole
Boc	<i>tert</i> -butoxy carbonyle
BrettPhos	2-(Dicyclohexylphosphino)3,6-diméthoxy-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl
cBRIPD	1-(Dicyclohexylphosphino)-2,2-Diphényl-1-méthylcyclopropane
CD ₃ OD	Methanol deutéré
CO ₂	Dioxyde de carbone
CO ₂ sc	Dioxyde de carbone super-critique
Conv.	Conversion
COD	1,5-Cyclooctadiène
Cy	Cyclohexyles
DavePhos	2-Dicyclohexylphosphino-2'-(<i>N,N</i> -diméthylamino)biphényle
Dbp	dibenzylidèneacétone
DCC	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimide
DCE	Dichloroéthane
DCM	Dichlorométhane
DDT	dichlorodiphényltrichloroéthane
DEHP	Di(2-éthylhexyle)phtalate
DTF	Density Functional Theory
D-glc	D-glucose
DMAc	<i>N,N'</i> -Diméthylacetamide
DME	Diméthoxyéthane
DMF	Diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DPPF	(1,1'-Bis(diphénylphosphino)ferrocène)
EDC	1-Ethyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide
ee	Excès énantiomérique
éq. ou équiv	Equivalent
Et	Ethyle
EtOH	Ethanol
h	Heure
HPLC	Chromatographie en phase liquide à haute performance
HRMS	Spectre de Masse à Haute Résolution
<i>i</i> -BuOH	<i>iso</i> -Butanol
IPr	1,3-Bis-(2,6-diisopropylphenyl)imidazolium
<i>i</i> -PrOH	<i>iso</i> -Propanol
JohnPhos	2-(Di- <i>tert</i> -butylphosphino)biphényle
Josiphos CyPFt-Bu	(2 <i>R</i>)-1-[(1 <i>R</i>)-1-[Bis(1,1-diméthylethyl)phosphino]éthyl]-2-(dicyclohexylphosphino)ferrocène
L	Ligand
LCA	Life Cycle Assessment – Analyse du cycle de vie

LISTE DES ABRÉVIATIONS

Me	Méthyle
MEHP	Mono(2-éthylhexyle)phtalate
MeOH	Methanol
Min	Minutes
MS	Spectre de Masse
Ms	Mésylate
<i>n</i> -BuOH	Butan-1-ol
NHC	Carbènes <i>N</i> -hétérocycliques
<i>n</i> -PrOH	Propan-1-ol
O ₂	Dioxygène
PEPPSI	Pyridine Enhanced Precatalyst Preparation, Stabilization, and Initiation
Ph	Phényle
pH	Potentiel Hydrogène
POP	Phosphine-Ether-Phosphine
POPs	Polluants Organiques Persistants
PPh ₃	Triphénylphosphine
ppm	Partie par million
Pr	Propyle
Psi	Pound per square inch
PTS	Polyoxyéthanyl—tocopheryl sebacateund per square inch
QPhos	1,2,3,4,5-Pentaphényl-1'-(di- <i>tert</i> -butylphosphino)ferrocène
Rdt	Rendement
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
RSA	Relation Structure-Activité
RuPhos	2-Dicyclohexylphosphino-2',6'-diisopropoxybiphényle
SMHR	Spectre de Masse à Haute Résolution
S _N Ar	Substitution nucléophile aromatique
<i>t</i> _{1/2}	Temps de demi-vie
T°amb	Température Ambiante
<i>t</i> -AmOK	<i>tert</i> -Amylate de potassium
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyle
<i>t</i> -BuBrettPhos	2-(Di- <i>tert</i> -butylphosphino)-2',4',6'- triisopropyl-3,6-diméthoxy-1,1'-biphényl
<i>t</i> -BuOH	<i>tert</i> -butanol
<i>t</i> -BuXPhos	2-Di- <i>tert</i> -butylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphényle
TFA	Acide trifluoroacétique
THF	Tétrahydrofurane
THF (2-Me)	(2-Méthyle) tétrahydrofurane
TPGS750M	DL-alpha-Tocophérol méthoxypolyéthylène glycol succinate
TMEDA	Tetraméthyl diamine
TON	TurnOver Number
UV	Ultra Violet
XantPhos	4,5-Bis(diphénylphosphino)-9,9-diméthylxanthène
XPhos	2-Dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphényl

INTRODUCTION GENERALE

I. La chimie verte

I. 1. Historique

Depuis une soixantaine d'années il y a une prise de conscience de l'impact négatif de la chimie. A chacune des étapes de l'élaboration ou de la transformation d'un composé chimique des effets néfastes peuvent être identifiés. Ces problèmes vont concerner l'ensemble des parties prenantes : de l'industriel qui propose le composé en passant par l'opérateur qui met en œuvre la transformation jusqu'au consommateur qui va se procurer le composé. Jusqu'à la seconde moitié du 20^{ème} siècle les préoccupations environnementales restent anecdotiques. Mais dès lors que Rachel Carson publie en 1962 le livre Silent spring¹, une vague de protestation apparaît. La biologiste marine illustre dans cet ouvrage ses recherches sur les oiseaux sauvages. Ces espèces sont touchées par une diminution de leur population et de leur fertilité qui est attribuée à l'usage intensif du dichlorodiphényltrichloroéthane² (DDT) et d'autres insecticides de synthèse persistants (Figure 1).

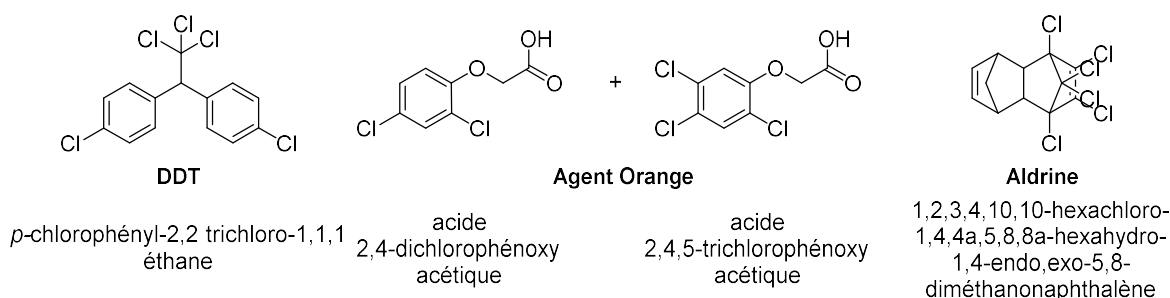


Figure 1 : Polluants Organiques Persistants (POPs).

Ce composé a été utilisé pendant la seconde guerre mondiale pour lutter contre les moustiques vecteurs de la malaria et du typhus. Ces POPs ont pendant longtemps été considérés comme inoffensifs pour les Humains et les animaux. Mais leur persistance dans le milieu naturel conduit à une accumulation, celle-ci est d'autant plus importante que l'on gravit les maillons de la chaîne alimentaire, conduisant à des problèmes de fertilité ou encore à des pathologies cancéreuses chez l'Homme. Le mouvement de protection de l'environnement prenant de l'ampleur grâce à l'ouvrage Silent Spring, se traduit également par les premières prises de décisions politiques pour encadrer la production et les rejets industriels. Comme en 1970 où L'Agence américaine de Protection de l'Environnement (EPA) fut créée par le

président Nixon. Sa plus célèbre décision est l'interdiction du DDT et des autres pesticides persistants de la Figure 1.

Dans les années 1980, l'OCDE (Organisation de Coopération et de Développement Economique) regroupant plus de trente pays industrialisés énonce des recommandations au sujet de la gestion des déchets, du choix des processus et de la prévention de la pollution.

Des articles et des symposiums dédiés à la prévention de la pollution se font de plus en plus nombreux au cours des années 1990. C'est la naissance d'une toute nouvelle collaboration entre les instances dirigeantes, les industriels et le monde académique. En 1996 le président Bill Clinton lance un programme de récompenses (le Presidential Green Chemistry Challenge) mettant en avant les avancées scientifiques dans le domaine de la chimie verte avec une viabilité économique établie.

Cette nouvelle dynamique se concrétise par la fondation du Green Chemistry Institute et l'apparition des Green Chemistry and Engineering Conferences en 1997. L'année suivante, le livre Green Chemistry : Theory & Practice de Paul T. Anastas et John C. Warner est publié.³ Il met en avant les concepts et les pistes d'amélioration pour l'ensemble des acteurs de la chimie au travers de 12 piliers (voir partie 1.2.). Ce livre propose une définition pour la chimie verte : **L'invention, la conception et l'application de produits chimiques et de procédés pour réduire ou éliminer l'utilisation et la génération de substances dangereuses.**

Cette approche intègre la réflexion qu'il y a lors de la conception d'une stratégie de synthèse. Elle n'est pas fortuite, mais bien liée à une volonté de faire les choses d'une meilleure manière. La considération de l'impact de la formation d'espèces dangereuses ou non désirées est prise en compte dès les premières étapes.

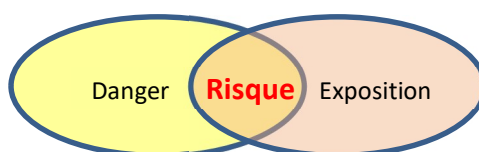


Figure 2 : Risque = Danger x Exposition

La chimie verte étudie les différents aspects d'une transformation chimique. Elle va évaluer les risques possibles et proposer des alternatives pour les réduire ou les supprimer (Figure 2). Ainsi la diminution ou l'élimination du danger lié à un réactif, ou à un sous-produit est un critère de performance, le risque diminuant immédiatement si le danger est supprimé.

Alors que la plupart des approches visant à diminuer le risque s'emploient à réduire l'exposition à une substance dangereuse par des équipements de protections individuelles et collectives, la chimie verte veut réduire le risque en diminuant la dangerosité de la substance. En focalisant les efforts sur la source plutôt qu'en cherchant à se protéger des conséquences, cette approche permet aussi de limiter l'ampleur des dégâts en cas de défaillance technique des moyens de protection.

Les dangers ne sont plus uniquement physico-chimiques mais prennent aussi en compte la toxicité chronique et les aspects liés aux problèmes écologiques de manière plus large tel que le réchauffement climatique, la bioaccumulation ou encore l'utilisation de matière fossile non renouvelable.

I. 2. Les 12 principes de la chimie verte

La chimie verte est relativement récente, mais ce domaine de recherche est très florissant car une grande partie de la communauté scientifique s'y est intéressée. Au-delà d'une thématique il s'agit plutôt d'une manière de penser, tournée vers l'avenir et vers une constante remise en question pour continuer à progresser. Elle s'articule autour de douze principes (Figure 3) énoncés par Anastas et Warner.³



Figure 3 : Les douze principes de la chimie verte
(Source : site Parlons Sciences)⁴

I. 2.1. La prévention des déchets

« Il est préférable de prévenir la formation d'un déchet plutôt que de devoir le traiter ». ³ Les déchets ont un impact néfaste sur l'environnement bien évidemment mais aussi sur l'économie puisque leurs coûts de traitement sont considérables. Leur nature est également importante, en termes de risque et de pollution qu'ils vont générer (stockage, évaporation, écoulement...). Historiquement, les secteurs de la production chimique évaluent leurs rejets en fonction de la masse de déchets formée par kilogramme de produit obtenu. Les valeurs reprises dans le Tableau 1 correspondent aux valeur moyennes répertoriées.

Tableau 1 : Facteur Environnemental en fonction du secteur industriel.⁵

Secteur industriel	Tonnage	Facteur E(nvironnemental) (Kg de déchet / Kg de produit)
Pétrochimie	10 ⁶ -10 ⁸	<0,1
Chimie lourde	10 ⁴ -10 ⁶	<1-5
Chimie fine	10 ² -10 ⁴	5 à >50
Pharmaceutique	10 ⁰ -10 ³	25 à >100

Le domaine pharmaceutique paye dans ce tableau les nombreuses étapes nécessaires à la synthèse des produits finaux. L'utilisation de réactifs stœchiométriques tels que des dérivés de chrome, de manganèse, de métaux, des acides minéraux ou de Lewis (qu'il sera nécessaire de neutraliser) ainsi que l'emploi de divers solvants organiques forment de grandes quantités de déchets dangereux. Les industries plus lourdes comme la pétrochimie sont étonnement caractérisés par un meilleur facteur Environnemental car les transformations chimiques y sont limitées et les déchets sont souvent gazeux et donc difficilement quantifiables (SO₂, NO_x...). Mais au regard des quantités astronomiques de produits formés et de la dangerosité de ces résidus elle reste la plus polluante ! Il existe également le **Quotient Ecologique** où un indice vient pondérer le facteur E en fonction de l'impact du déchet.⁶ Les résidus inoffensifs tels que NaCl auront un indice de 1 quant aux résidus de métaux toxiques comme le chrome se verront attribuer un indice de 100 à 1000.

I. 2.2. L'économie d'atomes

Il s'agit du pourcentage des réactifs mis en œuvre qui se retrouvent dans le produit final. Ce calcul peut être réalisé comme dans l'Équation 1. Ne figure dans ce calcul que les produits apparaissant dans l'équation stœchiométrique de la réaction. Ni les solvants ni les catalyseurs n'y apparaissent car ces derniers ne sont pas consommés par la réaction.

$$Economie\ d'atome(\%) = \frac{Masse\ moléculaire\ du\ produit\ souhaité}{Somme\ des\ masses\ molaire\ des\ réactifs} \times 100$$

Équation 1 : Calcul de l'économie d'atomes.

Par cette méthode de calcul théorique, il est possible de maximiser l'incorporation des atomes par des choix de stratégies de synthèses adaptés. La mise en place en amont de cette démarche permet également de diminuer la formation de sous-produits potentiellement dangereux. Mais contrairement au facteur E, cet outil est adapté à une étape, une transformation et non à un processus complet. Il faut noter qu'une réaction avec une économie d'atomes importante n'est pas gage d'un bon rendement. Pour compléter ces deux indicateurs il existe une multitude d'alternatives comme par exemple, l'Efficacité de Réaction en Masse (ERM) où en plus de l'économie atomique sont pris en compte la stœchiométrie (réactifs en excès) et le rendement chimique de la réaction.⁷ Et ainsi c'est le pourcentage en masse des réactifs effectivement incorporés dans le produit final qui est calculé.

L'économie d'atomes sera de manière générale dépendante du type de réaction. Une réaction idéale étant une addition où le réactif se retrouve totalement dans le produit final (Figure 4). L'économie d'atomes sera intermédiaire dans les réactions de type substitutions, où l'on intègre une majeure partie des réactifs dans le produit final mais avec la formation stœchiométrique d'un sous-produit. A l'inverse une élimination sera très mauvaise en termes d'économie atomique puisque c'est une diminution de la masse molaire du produit de départ qui entraîne la formation stœchiométrique d'un sous-produit et donc d'un déchet.

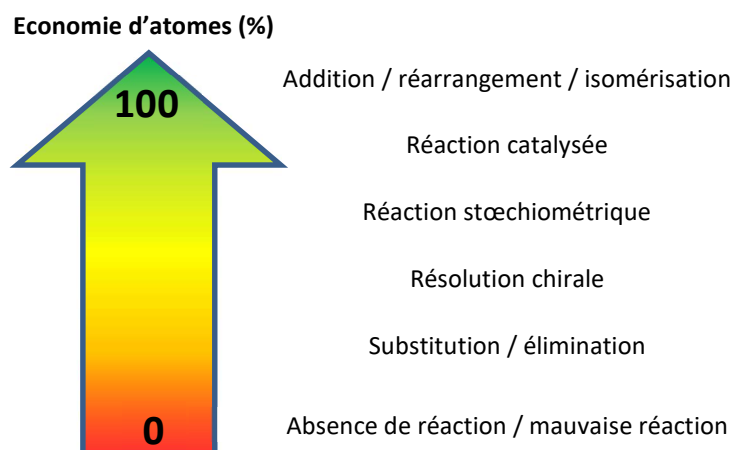


Figure 4 : Economie d'atomes en fonction du type de réaction.

I. 2.3. La conception de méthodes de synthèse moins dangereuses

Lorsque cela est possible il faut orienter les synthèses vers l'utilisation et la génération de substance peu ou pas toxique pour l'Homme et l'environnement.

Ce principe rejoint en de nombreux points le principe suivant, la réflexion ne se limite plus aux aspects d'efficacité des réactions et de la bonne incorporation des réactifs. Mais elle veut rassembler les informations de plusieurs domaines pour évaluer les risques et les dangers à plusieurs échelles (Tableau 2).

Tableau 2 : Catégories de danger et leurs manifestations.⁸

Toxicité humaine		Toxicité Environnementale	Risque Physique	Globale
Cancérogène	Immunotoxique	Aquatique	Explosif	Pluie acides
Neurotoxique	Reprotoxique	Aviaire	Corrosif	Réchauffement climatique
Hépatotoxique	Tératogène	Amphibien	Oxydant	Dangereux pour la couche d'ozone
Néphrotoxique	Mutagène	Phytotoxique	Réducteur	Accumulation / bioaccumulation
Cardiotoxique	Derma toxique	Toxique pour les mammifères (hors humains)	pH acide ou basique	Perte de biodiversité
Hémato toxique	Toxicité oculaire		Réaction violente avec l'eau	
Perturbateur endocrinien	Interaction enzymatique			

Dans les faits cela se traduit par l'identification d'intermédiaires ou de réactifs reconnus comme dangereux, en vue de les remplacer par des solutions plus éco-compatibles. Dans d'autres cas c'est l'amélioration de réactions catalysées tels que l'activation des liaisons Carbone – Hydrogène qui permet de ne plus utiliser les dérivés halogénés. Cette méthode est d'autant plus intéressante qu'elle va permettre de diminuer le nombre d'étapes nécessaires,

que l'économie d'atomes est supérieure et qu'il n'y a pas formation du sous-produit de substitution contenant le dérivé halogéné. Il faudra néanmoins qu'une telle alternative soit possible sur le composé que l'on souhaite modifier.

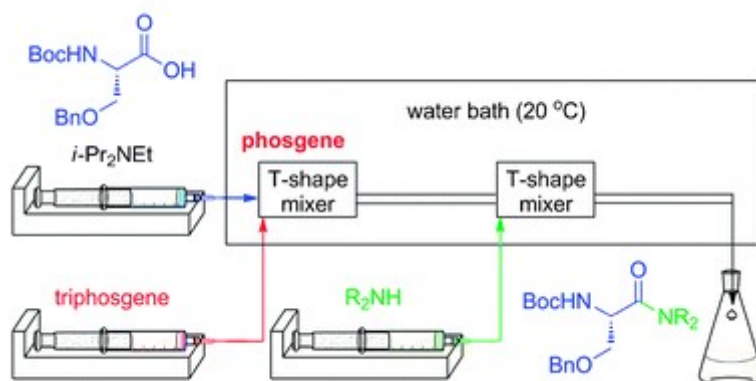


Figure 5 : Formation *in-situ* de réactifs dangereux.⁹

La formation des espèces réactives spécialement dangereuses au moment de leur utilisation ou dans le milieu réactionnel (*in-situ*) peut être une bonne alternative pour préserver la santé des personnels qui sont par conséquent moins exposés. Dans la Figure 5, l'équipe de Takahashi s'est affranchi de la manipulation du phosgène, ce réactif est très toxique et son état gazeux le rend compliqué à utiliser.⁹ Pour parvenir à former le chlorure d'acide, ils ont préparé une solution de triphosgène en amont de la réaction, ce dernier est sous forme solide et moins toxique. L'utilisation du système en flux continu permet de limiter et de gérer le temps de résidence afin de réduire les réactions secondaires comme la déprotection du groupement *tert*-butoxycarbone par exemple.

L'analyse des structures est une étape-clé pour déterminer les parties liées aux phénomènes de toxicité/dangerosité, mais les déchets ou les intermédiaires non désirés sont très peu étudiés, il est donc difficile d'en connaître les caractéristiques. Cette analyse est plus aisée lorsque les modes d'action ou les mécanismes de toxicité de la molécule sont déjà identifiés. Il existe de nombreux outils pour tenter d'estimer l'impact sur la santé des émissions comme par exemple le partenariat international entre les industriels et les gouvernements « Life Cycle Initiative ».¹⁰ C'est un domaine où le partage d'informations est nécessaire pour continuer à améliorer les connaissances et pour fournir aux chimistes des outils pouvant les guider vers des synthèses ayant des impacts minimes sur l'environnement et l'Homme.

I. 2.4. La conception de produits chimiques plus sûrs

Ce fondement de la chimie verte est souvent l'un des moins exploités, il est intimement lié au précédent. Il est fondé sur le partenariat entre les chimistes et les toxicologues dans le but de réfléchir de manière conjointe à la meilleure solution en prenant garde d'éliminer au maximum les dangers de tous types. Remplacer les substances reconnues comme étant dangereuses par de nouvelles molécules, dont le développement aura été réfléchi pour être plus en adéquation avec les principes de la chimie verte comme l'illustre la Figure 6.

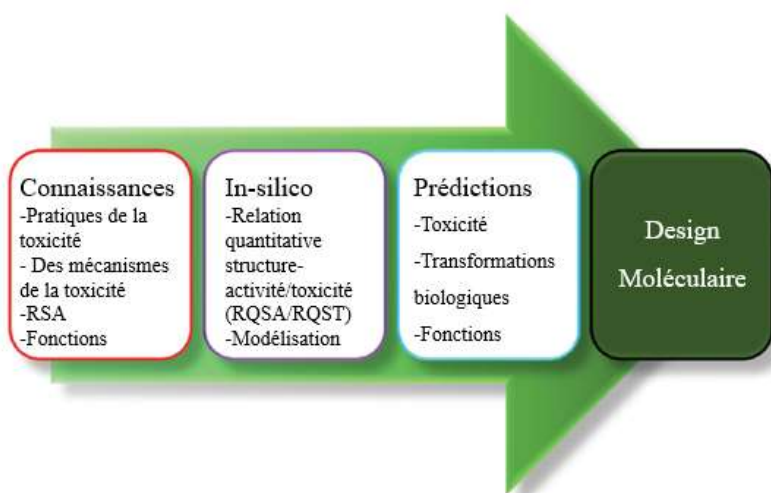


Figure 6 : Cheminement vers un design moléculaire plus sûr.¹¹

Les connaissances pratiques et théoriques recueillies en amont sont mobilisées avec un objectif de diminution des impacts négatifs particulièrement sur les problèmes de toxicité sur les utilisateurs et sur l'environnement à long terme. Vont s'en suivre des étapes de modélisation *in-silico* pour évaluer les meilleurs candidats pour obtenir les meilleures activités mais aussi les effets négatifs les plus faibles possible. L'ensemble de ces réflexions et modélisations vont aboutir à un design moléculaire plus sûr.

Un excellent exemple est le travail interdisciplinaire mis en œuvre pour remplacer les phtalates dans les matières plastiques. Ces plastifiants sont incorporés dans les matrices plastique pour en améliorer leur propriétés (élasticité et flexibilité). Mais ces dérivés ne s'incorporent pas de manière covalente et au fil du temps, les phtalates vont être libérés dans l'environnement et s'y dégrader en monomères stables (Schéma 1). On leur attribue des effets délétères sur la reproduction humaine et sur les sécrétions hormonales.

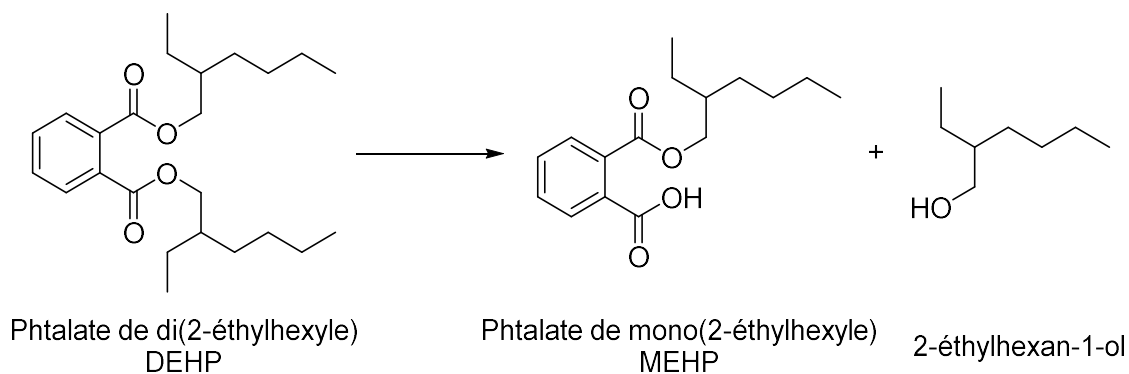


Schéma 1 : Dégradation du DEHP en MEHP et 2-éthylhexan-1-ol.¹²

Dans une étude, les chimistes et les biologistes ont travaillé de manière conjointe pour chercher à développer des alternatives viables basée sur un motif succinate.¹² Le groupe de Cooper a évalué l'impact de modifications au niveau des chaînes latérales, au niveau de la décoration du cœur de la molécule, sur des aspects tels que la stabilité, et la biodégradabilité par la bactérie *Rhodococcus rhodocrous*. Les alternatives au DEHP décrites dans la Figure 7 ont également été testées dans des conditions industrielles, afin de valider leur viabilité dans les process actuels de fabrication des plastiques (haute température, élasticité etc.). Avec tout au long du développement des tests biologiques *in-vitro* et *in-vivo* pour appuyer les avantages des nouvelles molécules développées par rapport aux dérivés commerciaux.¹³ La majorité des alternatives proposées dans ces travaux offrent des propriétés plastifiantes au moins aussi bonne que le DEHP avec de meilleures propriétés de biodégradabilité en l'absence d'alkyle entre les deux fonctions esters. Mais l'ensemble de ce développement est long et les coopérations de ce type restent rares.

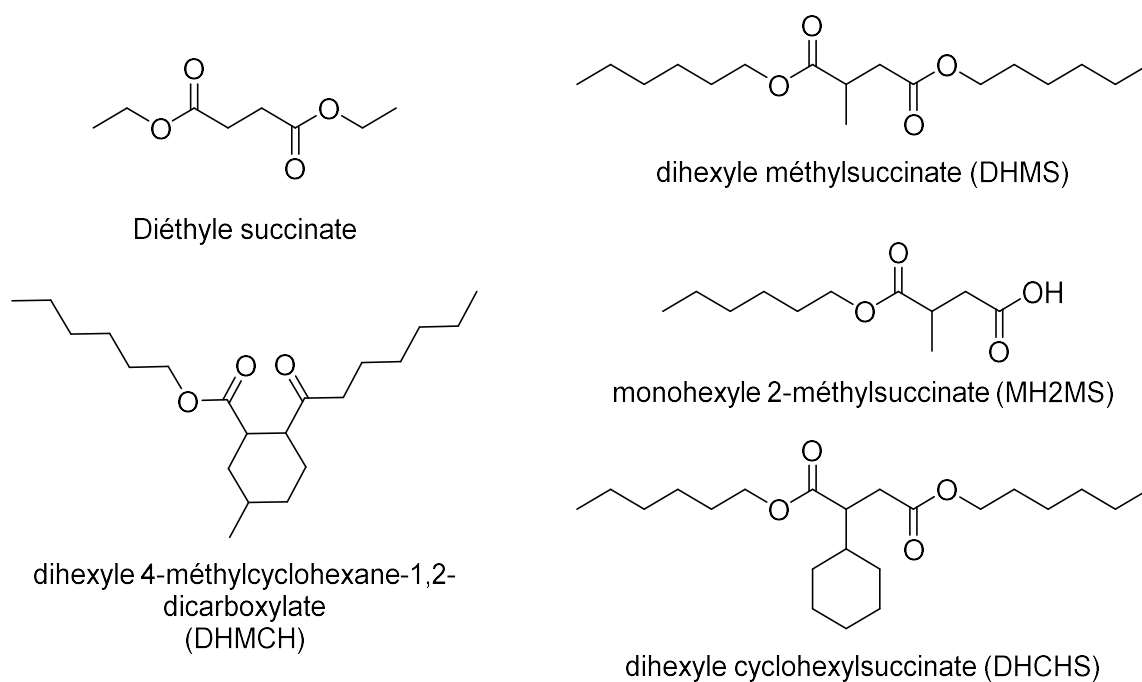


Figure 7 : Plastifiants alternatifs au DEHP préparés et testés.¹²

Mais comme dans le principe précédent il est parfois difficile d'avoir des données de toxicologie sur les substances, ce sont donc des outils informatiques de Relation Structure-Activité (RSA) qui sont utilisés. Cela va permettre de prédire la formation de certaines sous-structures connues qui pourront être liées à des mécanismes de métabolisation et de toxicité.

I. 2.5. L'utilisation de solvants et d'auxiliaires moins polluants

Du point de vue de la chimie verte : « le meilleur solvant est l'absence de solvant ».¹⁴ Dans ce cas-là, les réactifs remplissent le rôle de solvant. Dans ce cas idéal, il n'y a donc pas de formation de déchets supplémentaire. Les solvants représentent pour l'ensemble des domaines de la chimie pharmaceutique entre 80 et 90% de la masse engagée.¹⁵ Ils n'entrent dans la composition du produit final que très rarement et sont utilisés en grande quantité car ils vont servir de support pour la réaction en solubilisant les réactifs. Ils seront également utilisés lors des phases d'extraction liquide / liquide et lors des étapes de purification des produits.

Le grand nombre de solvants utilisé s'explique par la diversité de leurs propriétés physico-chimiques, permettant ainsi de s'adapter au mieux aux différentes applications. De manière

générale, des propriétés intéressantes d'un point de vue pratique, telle qu'un faible point d'ébullition permettant un gain de temps et d'énergie lors de la récupération des solvants par distillation vont de pair avec une plus grande exposition des personnels et une tendance à être inflammable. Dans une approche de chimie verte, il y a donc une importante réflexion à faire sur leur utilisation.

L'industrie pharmaceutique a fait d'importants efforts pour réduire son impact environnemental. Cela passe entre autres par l'étude de l'utilisation des solvants, qui est un levier pour diminuer rapidement l'impact écologique d'une synthèse. De nombreux classements de solvants ont été créés pour orienter leurs utilisations et proposer des alternatives plus vertes lorsque cela est possible. Les classements de Pfizer, GlaxoSmithKline et Sanofi sont repris dans les travaux de Sherwood et coll. et résumés dans le Tableau 3.¹⁶ Leurs classements sont établis en fonction de critères comme : le respect de la santé de l'utilisateur, l'impact écologique et la facilité d'emploi. Les solvants recommandés par l'ensemble de ces trois industriels sont : l'eau, les esters et les alcools, ce qui limite grandement les applications possibles.

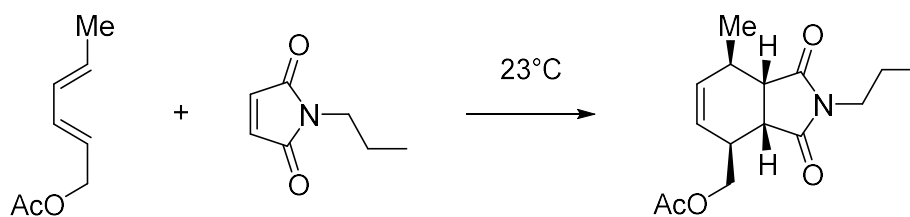
Tableau 3 : Résumé des préférences d'utilisation des solvants.¹⁶

Class	Solvent	Conclusion (Pfizer)	Conclusion (GSK)	Conclusion (Sanofi)
Alcohols	Methanol	Preferred	Some issues	Recommended
	Ethanol	Preferred	Some issues	Recommended
	1-Propanol	Preferred	Some issues	Recommended
	<i>i</i> -Propanol	Preferred	Some issues	Recommended
	1-Butanol	Preferred	Few issues	Recommended
	2-Butanol		Few issues	Recommended
	<i>t</i> -Butanol	Preferred	Some issues	Substitution advisable
	Ethylene glycol	Usable		Substitution advisable
	2-Methoxyethanol		Major issues	Substitution requested
Hydro-carbons	<i>n</i> -Pentane	Undesirable		Banned
	Hexane(s)	Undesirable	Major issues	Substitution requested
	Cyclohexane	Usable	Some issues	Substitution advisable
	Methylcyclohexane	Usable		Substitution advisable**
	Heptane	Usable	Some issues	Substitution advisable
	Isooctane	Usable	Some issues	
	Benzene	Undesirable	Major issues	
	Toluene	Usable	Some issues	Substitution advisable
	Xylene(s)	Usable	Some issues	Substitution advisable
	Dipolar aprotic	DMSO	Usable	Some issues
Acetonitrile		Usable	Major issues	Recommended
DMF		Undesirable	Major issues	Substitution requested
DMAc*		Undesirable	Major issues	Substitution requested
NMP		Undesirable	Major issues	Substitution requested

Class	Solvent	Conclusion (Pfizer)	Conclusion (GSK)	Conclusion (Sanofi)
Esters	Methyl acetate		Some issues	Substitution advisable
	Ethyl acetate	Preferred	Some issues	Recommended
	<i>n</i> -Propyl acetate		Few issues	Recommended
	<i>i</i> -Propyl acetate	Preferred	Few issues	Recommended
Ethers	THF	Usable	Major issues	Substitution advisable
	2-MeTHF	Usable	Some issues	Recommended
	TBME	Usable	Some issues	Substitution advisable
	CPME		Some issues	Substitution requested
	Diethyl ether	Undesirable	Major issues	
	Di- <i>i</i> -propyl ether	Undesirable	Major issues	Substitution advisable
	1,2-DME	Undesirable	Major issues	Substitution requested
	1,4-Dioxane	Undesirable	Major issues	Substitution requested
Ketones	Acetone	Preferred	Some issues	Recommended
	Methylethyl ketone	Preferred	Major issues	Recommended
	MIBK		Some issues	Recommended
Halo-genated	Dichloromethane	Undesirable	Major issues	Substitution advisable
	1,2-Dichloroethane	Undesirable	Major issues	
	Chloroform	Undesirable	Major issues	
	CCl ₄	Undesirable	Major issues	
Miscellaneous	Water	Preferred	Few issues	Recommended
	Acetic acid	Usable		Substitution advisable
	Pyridine	Undesirable		Substitution advisable

L'utilisation de l'eau comme solvant vert a aussi eu une grande importance. Si elle vient remplacer des solvants organiques lors des réactions elle permet une rapide diminution des quantités et de la dangerosité des déchets à traiter. Elle possède de nombreux avantages, c'est le solvant liquide le plus facilement accessible sur Terre, elle est non toxique et non inflammable et possède des propriétés physicochimiques singulières comme sa polarité et sa capacité à former des liaisons hydrogène. Mais lorsque l'on pense à la chimie organique elle est plus souvent considérée comme un élément à proscrire et dont on cherche à se débarrasser par l'utilisation de conditions anhydres.

De nombreuses réactions de chimie organique ont été transposées avec succès en milieu aqueux.¹⁷ Dans certains cas les propriétés de ce solvant vert vont permettre une réactivité particulière, c'est le cas de réaction « On Water ».¹⁸ Le terme est employé pour la première fois par Sharpless et son équipe en 2005.¹⁹ Ils l'emploient pour décrire des réactions ou des substrats insolubles sont agités dans l'eau pure pour y former des émulsions ou des suspensions sans qu'un additif ou co-solvant organique ne vienne aider à leur solubilisation. Ils ont observé que malgré le fait que les produits ne se solubilisent pas dans l'eau, la vitesse de réaction est augmentée (Schéma 2).



Solvant	Temps (h)	Rendement (%)
Toluène	144	79
Acétonitrile	>144	43
Méthanol	48	82
Sans solvant	10	82
Eau	8	81

Schéma 2 : Comparaison de l'effet du solvant sur une réaction de Diels-Alder.¹⁹

Dans d'autres cas le manque de solubilisation des composés dans l'eau peut être gommé par l'ajout de tensio-actifs ou encore de co-solvants. L'utilisation de l'eau comme solvant est une manière efficace de simplifier les séparations comme les extractions en fin de réaction. Utiliser une phase aqueuse comme milieu de réaction va également permettre le recyclage de cette phase et des substances qui y sont solubles (catalyseurs, acides-bases, additifs...) pour un nouveau cycle de production. Mais tout comme les solvants organiques classiques l'eau devra être traitée après réaction afin d'être débarrassée de tout contaminant avant d'être rejetée ou réutilisée.

Les solutions renouvelables doivent suppléer les méthodes organiques traditionnelles lorsqu'elles permettent une amélioration de la sécurité de la personne qui va les manipuler et si l'impact sur l'environnement est moindre. Ces solutions alternatives doivent être stables physiquement, peu volatiles, faciles à utiliser et à recycler. S'il n'existe pas d'alternative efficace aux solvants dangereux comme par exemple les dérivés chlorés ou les dérivés non renouvelables, il s'agit de privilégier les solvants les plus respectueux : le dichlorométhane vient remplacer les dérivés chlorés aromatiques ; l'heptane remplace l'utilisation du pentane et de l'hexane qui sont plus dangereux.

L'utilisation du dioxyde de carbone (CO₂) en tant que solvant vert est une autre approche. Il est adapté pour y faire des réactions, polymérisations etc. Il est non inflammable, peu cher, non toxique pour l'environnement (toxicité aiguë chez l'Homme si sa concentration est supérieure à 3% dans l'atmosphère) mais en condition de pression et température ambiante ce dernier est gazeux. Sous forme de CO₂ supercritique (scCO₂), il solubilise bien les petites

molécules et permet de réaliser de nombreuses réactions organiques.²⁰ En revanche, il ne solubilise ni l'eau ni les substances ioniques. Pour cela il faudra faire appel à des surfactants fluorés pour induire la formation de microémulsions. Mais son utilisation nécessite des installations adaptées.

Les solvants ioniques sont également une alternative intéressante aux solvants organiques classiques. Majoritairement liquides à température ambiante, ces mélanges d'ions organiques n'ont pas de pression de vapeur et ne génèrent pas de composés organiques volatils. Ils viennent modifier les constantes des réactions qui peuvent s'y réaliser (cinétique et thermodynamique). Il faudra néanmoins déterminer en fonction des ions formant le mélange leur toxicité, leur biodégradabilité, les coûts de fabrication ainsi que les ressources dont ils proviennent pour juger du caractère vert de ces derniers.

I. 2.6. La recherche du rendement énergétique

S'articule autour de deux aspects. Premièrement l'aspect écologique avec la limitation de la consommation énergétique. Deuxièmement l'aspect financier avec les économies impliquées. Sur des sites industriels les réactions à hautes températures sont consommatrices d'énergie. Afin de maximiser l'efficacité, la chaleur produite sera au besoin redirigée vers d'autres zones où elle sera utile sous forme de vapeur par exemple. En revanche les étapes à basse température également gourmandes en énergie sont plus compliquées à valoriser et tendent donc à être limitées. Un fonctionnement à température ambiante et pression atmosphérique est toujours idéal car il diminue aussi les risques physiques. La Demande Énergétique Cumulée (DEC)²¹ est un des critères d'utilisation des ressources énergétiques. Il est possible de faire cette analyse pour tous types de produits ou même de services. Et c'est une estimation de la globalité de l'énergie utilisée de la fabrication à la fin de vie de l'élément observé.

Une autre approche consiste à mesurer le Potentiel de Réchauffement Global (PRG) et donc à mesurer l'impact en équivalent de CO₂ formé par la consommation d'énergie. Cela permet également de mettre en avant l'origine de l'énergie consommée. L'impact d'une synthèse ne sera pas le même si l'énergie consommée provient d'une combustion de ressource fossile ou si elle est alimentée par une ressource renouvelable, ce qui fait écho au septième principe de la chimie verte.

Au niveau moléculaire, la catalyse permet la diminution des barrières énergétiques et des temps de réaction réduits. Une réaction catalysée consommera donc globalement moins d'énergie. Concernant la source d'énergie, des alternatives aux méthodes classiques sont également disponibles. Parmi elles on retrouve la photochimie, l'électrochimie ou encore l'excitation par ultrasons. A l'échelle d'un laboratoire l'utilisation d'un chauffage classique par bain d'huile utilisant la conduction et la convection pour transmettre l'énergie nécessaire à la réaction, peut être remplacé par un chauffage micro-onde qui viendra exciter directement le milieu réactionnel de manière plus efficace et plus homogène se traduisant dans la majorité des cas par un temps de réaction plus court et donc une moindre consommation d'énergie.²² Mais ces applications sont complexes à mettre en œuvre dans des procédés de volume important pour l'industrie.

En dehors des réactions chimiques et de leur déroulement la plus grosse consommation énergétique est attribuée à la purification.²³ Cette nécessité de chauffer pour séparer se retrouve à toutes les échelles, aussi bien dans la pétrochimie pour la séparation par distillation du pétrole brut, à l'échelle du laboratoire pour la distillation également, mais aussi pour les étapes d'évaporation. De manière globale c'est près de la moitié de l'énergie utilisée industriellement qui est destinée aux étapes de séparation.

I. 2.7. L'utilisation de ressources renouvelables

« Une ressource brute ou une matière première se doit d'être renouvelable plutôt que d'épuiser les ressources fossiles lorsque cela est possible techniquement et économiquement applicable ».³

Dans tous les cas il faut garantir la sécurité, aussi bien de l'utilisateur que de l'environnement. La principale ressource renouvelable est la biomasse. La biomasse primaire est utilisée directement pour produire de l'énergie et de la chaleur par combustion du bois en majorité. Vient ensuite la biomasse secondaire, elle regroupe les produits organiques végétaux qui seront transformés pour être valorisés en composés chimiques élémentaires ou sous forme de solvants ou de bio-carburant. La perspective de distribution à grande échelle en limitant notre dépendance aux hydrocarbures fossiles est la première source de motivation. Il existe trois générations de biomasse secondaire :

- La biomasse secondaire de première génération : il s'agit des ressources naturelles pour lesquelles on cultive cette plante (ses graines, sa chair ou son fruit). On trouve parmi ces produits les huiles et les graisses végétales qui sont de parfaites sources de corps gras utiles dans les domaines de la cosmétique, des polymères ou des lubrifiants. D'autre part on trouve des substances brutes comme les protéines et les sucres. Mais l'utilisation de ces ressources fait polémique, car elles sont principalement issues de cultures vivrières. La valorisation de ces ressources pour en faire une source d'énergie crée une compétition pour les ressources agricoles ce qui n'est pas souhaitable.²⁴

- La biomasse secondaire de deuxième génération ne passe plus par l'extraction des matières, comme mentionné plus haut mais sur la valorisation des déchets végétaux non consommables. Il n'y a donc plus lieu de débattre sur la compétition entre les cultures destinées à la production de denrées alimentaires et celles destinées à la production de matières premières utilisables en chimie ou pour remplacer les carburants fossiles. L'utilisation de ces « déchets » végétaux majoritairement composés de lignocellulose, un polymère complexe composé à 40% de cellulose, à 25% d'hémicellulose et à environ 20% de lignine (parois cellulaires) est en plein essor. La première méthode (voie thermochimique sur la Figure 8) passe par une étape de séparation des composés de ce polymère à chaud en

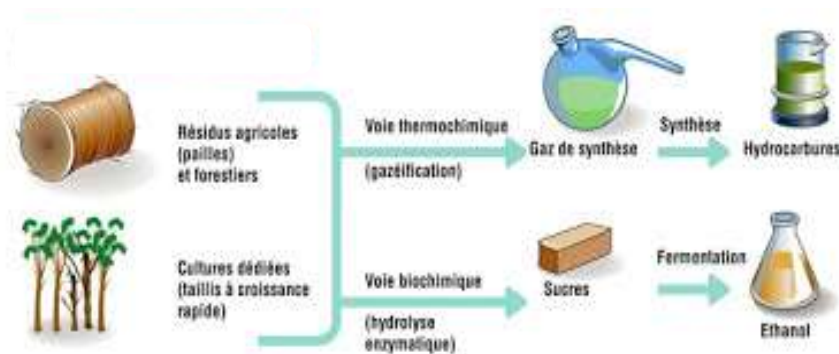


Figure 8 : La valorisation de la biomasse
(Adapté de www.tarn.gouv.fr)

présence d'une faible quantité de dioxygène (O_2). Cette gazéification permet de former un gaz de synthèse (« syngas » $CO + H_2$) qui pourra par la suite être converti en hydrocarbures ou en produits chimiques finis par le procédé Fisher-Tropsch par exemple. Une voie similaire (non illustrée) est la pyrolyse où le polymère est chauffé en l'absence de dioxygène. Ce procédé conduit à du charbon végétal et de l'huile de pyrolyse (utilisable en remplacement du fuel lourd).

Une autre manière de rompre ce polymère est son hydrolyse, en présence d'acide inorganique à haute température ou en présence d'enzymes sélectionnées pour leur activité à des températures plus faibles (voie biochimique sur la Figure 8) afin de décomposer ces polymères en briques plus simples (*sucres*) qui pourront être consommées par des bactéries ou des levures pour former des alcools ou d'autres produits valorisables dans la chimie.²⁵ Dans l'ensemble de ces possibilités les installations nécessaires au traitement de grands volumes sont des investissements lourds pour pouvoir assurer une production rentable économiquement.

Le traitement de cette biomasse est aussi une manière de réduire son volume et donc de diminuer la quantité de déchets même si ces derniers ne proviennent pas de l'industrie chimique.

-La biomasse secondaire de troisième génération se concentre sur l'utilisation de microorganismes et de microalgues. Les premiers sont capables de transformer divers sucres issus de déchets agricoles en acides gras dans des conditions très douces de pH et de température. Quant aux microalgues elles comptent parmi les meilleurs fixateurs de CO₂ du vivant. Elles peuvent ainsi être cultivées à la lumière du soleil, en contrôlant les apports d'azote et de minéraux qui lui sont indispensables. En modifiant ces conditions elles accumuleront de manière préférentielle des glucides, ou des lipides (jusqu'à 50% de leur masse sèche).²⁶ Ces produits une fois extraits et modifiés seront incorporés dans des carburants classiques et en diminueront l'impact carbone global (Figure 9).

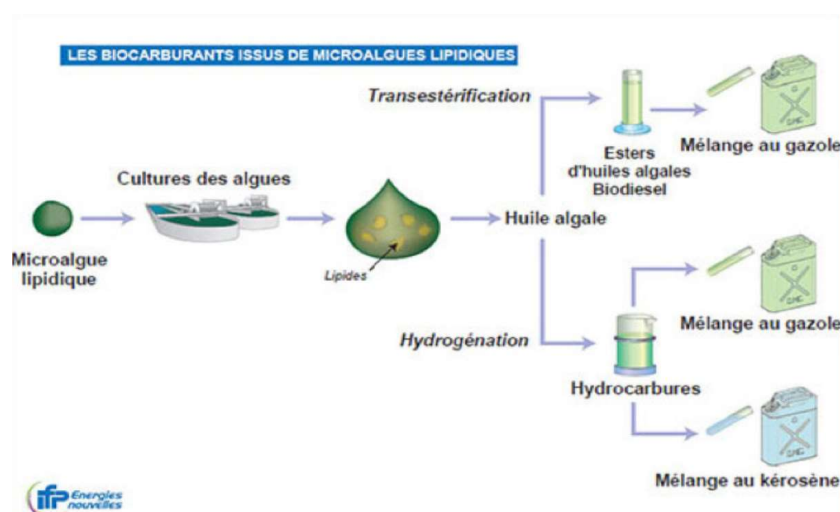


Figure 9 : Utilisation d'algues pour la préparation de bio-diesel.

(Source : <https://www.encyclopedie-energie.org/biomasse-et-energie-des-ressources-primaires-aux-produits-energetiques-finaux/>)

De nombreuses molécules de base sont accessibles par la combinaison de divers processus issus de la biomasse, et remplacent parfaitement leurs analogues issus de la pétrochimie (parfois compliqués à obtenir). Parmi les plus intéressantes, on retrouve : les acides organiques (succinique, malique, fumarique, aspartique, lactique), le glycérol ou encore le sorbitol. Les industriels qui en font une grande consommation se tournent de plus en plus vers ces alternatives vertes.²⁷

Si l'on considère également la fixation de dioxyde de carbone lors de la croissance des plantes qui vont former la biomasse, c'est un bon moyen de lutte contre le réchauffement climatique. Plus largement l'énergie solaire est aussi considérée comme renouvelable, certaines réactions pouvant être catalysées par un rayonnement UV. Dans certains cas, cette catalyse peut également être observée en irradiant le milieu réactionnel par la lumière visible.

I. 2.8. La réduction du nombre de dérivés

Il faut lorsque cela est possible s'abstenir d'utiliser des stratégies passant par des protection/déprotection, qui ajoute deux étapes, consommatrices de réactifs, à l'origine de déchets supplémentaires pour permettre la formation du produit souhaité avec un rendement global et une économie d'atomes diminués.²⁸

Une meilleure sélectivité signifie une plus grande conversion du produit de départ en produit souhaité, moins de produits secondaires non désirés mais pas nécessairement un meilleur rendement. Pour cela il faut une grande sélectivité et une grande conversion ce qui permettra encore une fois de minimiser la quantité de déchets formés (meilleure séparation, purification plus simple, etc.).

La chimie en flux continue, avec ses petits volumes permet un contrôle très fin des conditions réactionnelles, ces conditions adaptées vont également minimiser la formation de produits secondaires.

Les chimies orthogonales telle que la chimie click permettent également de s'affranchir de groupements protecteurs particulièrement au niveau des groupements hydroxyle et amide.²⁹

Le scope large de cette réaction la rend particulièrement intéressante. Elle peut être conduite dans l'eau, elle est catalysée et donne d'excellent rendements (Schéma 3).

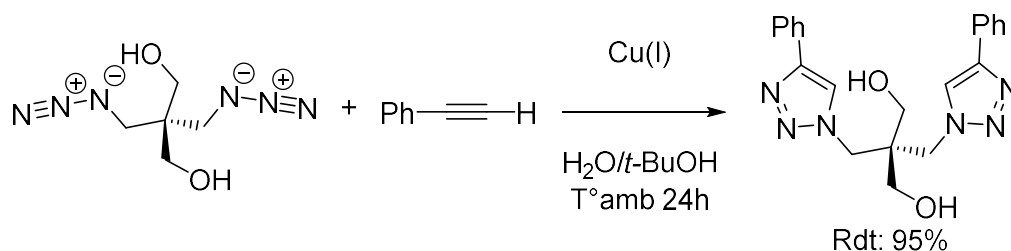


Schéma 3 : La chimie click dans la découverte de nouveaux principes actifs.³⁰

Dans tous les cas il s'agira de mesurer le pour et le contre pour s'affranchir de la formation d'un sous-produit. Les différents principes de la chimie verte entrent en ligne de compte pour faire les meilleurs choix, un changement de produit de départ, de solvant ou de conditions réactionnelles peuvent minimiser la formation d'un dérivé non souhaité. Et lorsque ce n'est pas possible il faudra choisir les conditions les moins dangereuses pour l'environnement.

I. 2.9. L'utilisation de la catalyse

La catalyse par définition est utilisée pour diminuer les barrières énergétiques pour permettre le déroulement des réactions chimiques. Ce n'est que récemment que la catalyse a été considérée comme verte. Auparavant elle était simplement considérée comme un moyen efficace et simple d'obtenir des produits et elle était utilisée largement dans les industries lourdes bien avant la chimie verte.

La catalyse doit être préférée aux réactions stœchiométriques, en effet cette méthodologie va permettre de réduire de manière importante la quantité de déchets formés³¹. Il sera possible de limiter la consommation de réactifs tels que les métaux réducteurs, les acides de Lewis et de Brönsted. L'ensemble de ces composés devront être neutralisés en fin de réaction. Cette neutralisation est génératrice d'une grande quantité de sels dangereux qui seront éliminés lors des lavages aqueux. Il faut prendre en charge ces eaux polluées (avec les coûts qui en découlent).

Le développement de catalyseurs hétérogènes permet de résoudre ce problème.³² Il s'agit de manière générale de matière minérale et poreuse sur laquelle sont greffés divers catalyseurs métalliques. Ils ne nécessitent plus d'être neutralisés (acides et bases), ils sont faciles à manipuler, à séparer du milieu réactionnel et peuvent être réutilisés. Mais il y a un développement et une réflexion en amont qui sont nécessaires, il faut gérer les paramètres comme la porosité du support pour ne pas être limité par la diffusion. Cela peut s'avérer

complexe dans certains cas, mais cela peut également devenir un atout car la sélectivité peut être modifiée en jouant sur la taille des pores (exemple des zéolites Titanium-Silicate). De manière globale c'est pour cela qu'on les retrouve souvent dans les industries lourdes qui préfèrent les catalyseurs hétérogènes puisqu'ils sont plus robustes et il n'est pas nécessaire de les changer entre deux séries de production contrairement aux catalyseurs homogènes qui vont être soluble dans le milieu réactionnel. Le Tableau 4 permet de comparer les points forts et les points faibles des deux approches.

Tableau 4 : Comparaison entre la catalyse homogène et hétérogène.
 (Source : Chap 14 Green chemistry in practice (Joseph J. Bozell) p338-368)

	Homogène	Hétérogène
Activité (liée à la quantité de métaux)	Importante	Variable
Sélectivité	Importante	Variable
Durée de vie	Variable	Longue
Conditions de réaction	Douces	Dures
Résistance à l'empoisonnement	Faible	Importante
Recyclage du catalyseur	Cher	Non nécessaire
Problèmes de diffusion	Aucun	Peuvent être important
Variabilité des propriétés stérique / électronique	Possible	Impossible
Compréhension des mécanismes	Relativement bonnes	Relativement faible

La catalyse homogène peut mettre en œuvre des complexes métalliques très toxiques ce qui semble être à contrecourant des directives de la chimie verte. Mais le catalyseur n'intervient pas dans l'équation de la réaction puisqu'il n'est pas consommé, il va intervenir en tant que partenaire pour favoriser une réaction et cela va permettre son utilisation en très faible quantité. De plus les multiples combinaisons entre les métaux de transitions et les ligands disponibles peuvent permettre de moduler la sélectivité ou encore d'induire une chiralité en utilisant des ligands chiraux. Un exemple dans la synthèse du naproxène un anti-inflamatoire non stéroïdien (Schéma 4) : où l'utilisation d'un ligand chiral (Wudaphos) associé avec un

catalyseur au ruthénium a permis l'obtention de l'énantiomère le plus actif avec un excellent rendement et un excès énantiomérique de 99% par rapport à la version non catalysée qui donnait un mélange racémique.

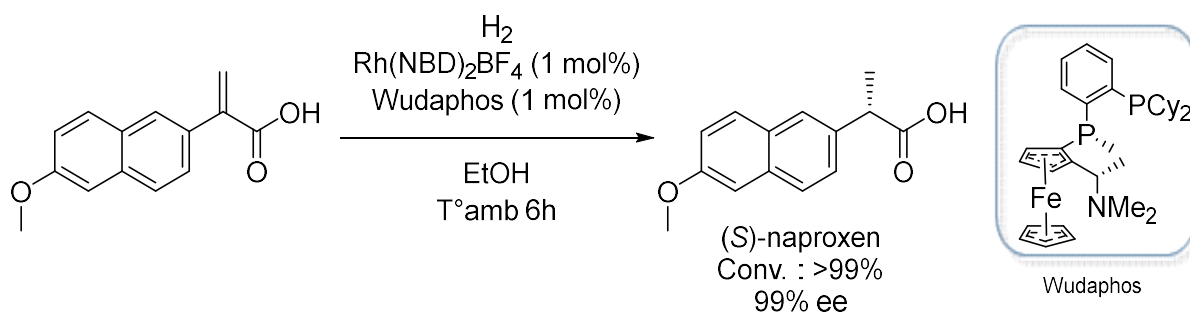


Schéma 4 : Synthèse chirale du Naproxène.³³

L'utilisation d'un catalyseur permet de faire des économies à tous les niveaux par rapport aux réactions stœchiométriques : le temps de réaction et la température nécessaire sont réduits, les produits secondaires sont généralement supprimés impliquant également une réduction de la quantité de déchets formés. Par conséquent les bilans écologiques et financiers sont favorables !

Les industriels vont développer des moyens pour limiter la perte des catalyseurs pour d'une part pouvoir les recycler et les réutiliser mais également pour diminuer les quantités qui peuvent se retrouver dans les produits finaux avec l'ensemble des problèmes de pureté et de toxicité que les traces de catalyseurs peuvent induire. Mais l'orientation d'une synthèse catalysée par une méthode hétérogène ou homogène sera surtout en fonction du type de transformation chimique que l'on souhaite réaliser.

La biosynthèse et la biocatalyse sont d'autres possibilités.³⁴ Intermédiaire entre la fermentation et les procédures de chimie classique, elle utilise le pouvoir catalytique des enzymes pour effectuer des transformations chimiques. On la retrouve en général dans l'industrie pharmaceutique. Le produit de départ va être introduit dans un biocatalyseur pour y être transformé. Le biocatalyseur est basé autour d'une enzyme, qui va catalyser la transformation chimique. Cette enzyme pourra être utilisée après isolement et purification ou pourra s'exprimer au sein de la cellule, de la levure ou du micro-organisme purifiée. Dans la majorité des cas le biocatalyseur est choisi et optimisé pour réaliser une étape en accord avec sa voie métabolique. Lors de l'utilisation d'un organisme complet c'est une voie métabolique liées à sa survie qui est généralement impliquées. Le micro-organisme va métaboliser le

substrat pour en tirer des nutriments et de l'énergie. En plus de son substrat il va avoir besoins de conditions (température, pH, etc.) propices à son développement. Un même biocatalyseur sera capable de transformer plusieurs produits de départ, d'origine naturelle ou synthétique mais il réalisera la même transformation chimique pour l'ensemble des substrats qu'il va accepter. Certains vont être capable d'incorporer du dioxyde de carbone. Cette incorporation est un aspect positif dans l'élaboration d'une synthèse verte car il va permettre de fixer du CO₂, qui est un des principaux gaz à effet de serre. Le désavantage de cette approche c'est qu'elle va nécessiter des infrastructures adaptées et une recherche préliminaire pour trouver la meilleure enzyme ou le meilleur organisme capable de réaliser la transformation chimique souhaitée. De plus il peut y avoir des difficultés pour isoler le produit souhaité du milieu réactionnel, il ne pourra pas par exemple être simplement extrait à l'aide d'un solvant organique qui mettrait en danger le matériel vivant. A l'heure actuelle cette voie de production reste relativement cantonnée à des productions de faibles volumes, pour des produits à très grande valeur ajoutée telle que les produits de chimie fine et/ou destinés à la santé (oligosaccharides, acides aminés, vitamines, nicotine, indigo).

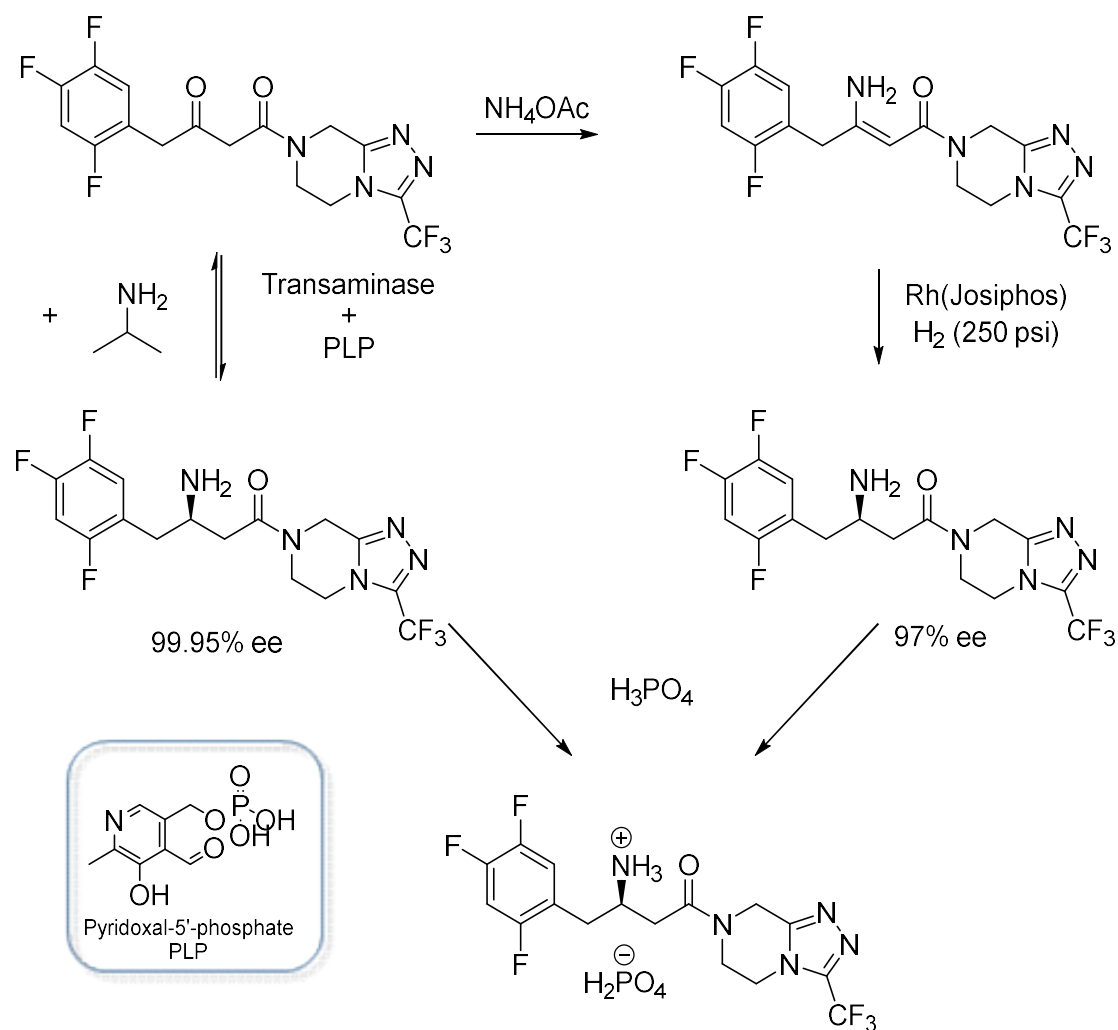


Schéma 5 : Catalyse stéréosélective et Biocatalyse du phosphate de sitagliptin

L'exemple du Schéma 5 démontre la portée de l'utilisation de biocatalyseurs. La méthode classiquement utilisée induit la chiralité lors de l'hydrogénation en présence de rhodium et de son ligand chiral, le Josiphos. Le cas de la biosynthèse est rendu possible par le développement d'une transaminase modifiée [ATA-117] un homologue d'une enzyme de *Arthrobacter sp.*³⁵ Permettant la synthèse de ce traitement contre le diabète de type II avec un meilleur excès énantiomérique. Cette voie de synthèse comporte une étape de moins et évite l'utilisation de rhodium.

I. 2.10. La conception du produit en vue de leur dégradation

Les composés une fois utilisés doivent être capables et conçus pour se décomposer en produits de dégradation non toxique et sans accumulation dans la nature.

Il n'est plus d'actualité de former des molécules à longue durée de vie. Ces changements font suite aux problèmes rencontrés par des molécules très stables qui une fois leur utilisation terminée se sont accumulées dans l'environnement. Elles y sont toujours retrouvées plusieurs années après (insecticide DDT etc.) et sont source d'impacts néfastes. L'objectif étant désormais de développer des composés qui après leur période d'utilisation soient capables de se dégrader en éléments simples et non toxique pour l'Homme et l'environnement.³⁶

La chimie verte cherche à établir un équilibre entre stabilité des produits pendant leur stockage, et leur dégradation après utilisation. Une fois utilisé et mis au contact de l'environnement extérieur le produit se doit d'entrer dans l'une des voies de dégradation naturelle comme par exemple l'action de microorganismes, l'hydrolyse ou l'oxydation par le dioxygène de l'air.³⁷ Mais ces voies sont dépendantes des conditions dans lesquelles se retrouve le produit. Il existe des outils virtuels de prédiction pour déterminer si un composé peut potentiellement passer par une voie de dégradation ou une autre ainsi que pour identifier la possible formations d'espèces dangereuses.³⁸

Une importante part de la pollution de l'environnement est liée aux matières plastiques qui sont faiblement dégradables. Leur remplacement par des produits formés de polymères d'acide lactique ou d'autres produits issus de ressources renouvelables est intéressant car ces derniers sont également plus facilement biodégradables.

Les principes actifs posent également des problèmes dans l'environnement, ils sont développés pour avoir une structure et des propriétés intéressantes sur leur cible, et être stables pour être commercialisés. De manière idéale une fois qu'une activité satisfaisante est obtenue, des études de dégradation devraient être réalisées, pour s'assurer de leur innocuité pour l'environnement. De telles études pourraient permettre une nouvelle réflexion sur le design pour améliorer la fin de vie de ces molécules. Mais leur dégradabilité en dehors de l'organisme et leur devenir n'est que peu évalué. Si ces composés ou leurs métabolites se retrouvent dans les milieux naturels ils peuvent être à l'origine de grands dérèglements.

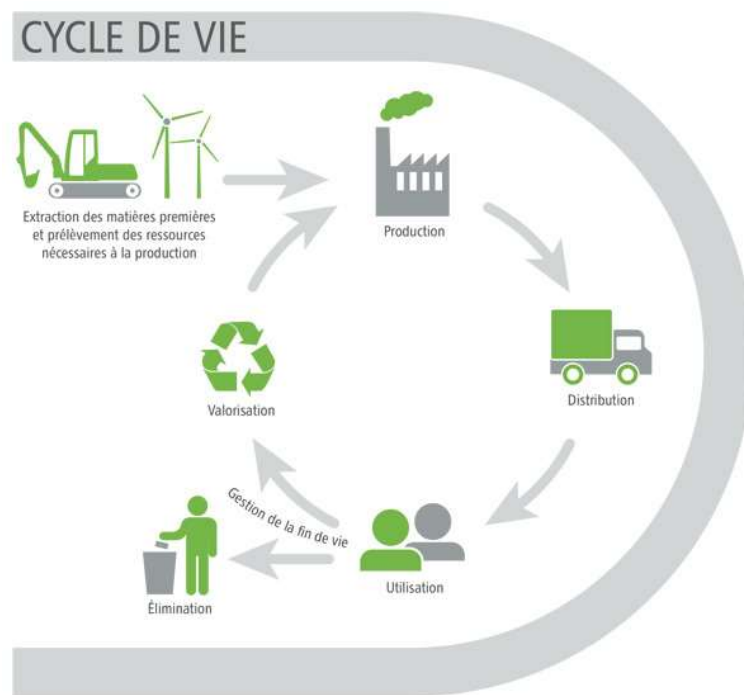


Figure 10 : Analyse du cycle de vie

(Source : <http://www.environnement.gouv.qc.ca/developpement/ecoetiquette/savoir-plus.htm>)

Une des méthodes d'analyse de l'impact global d'un produit pendant toute sa durée de vie est l'Évaluation du cycle de vie (LCA Life Cycle Assessment) permettant de prendre en compte l'ensemble des paramètres, des ressources brutes de départ, aux méthodes de traitement, d'élimination ou de recyclage des résidus après utilisation (Figure 10 : Analyse du cycle de vie). Cet outil permet la quantification des demandes énergétiques, des divers impacts sur l'environnement (ressources fossiles utilisées, impact sur le dérèglement climatique, l'utilisation des sols, de l'eau, etc.). Les instances légales et les industriels ont intégré cette démarche pour leur prise de décisions. Dans l'industrie pharmaceutique cet outil sera simplifié afin de faire correspondre l'analyse à leurs objectifs, tels que cibler des étapes de formation d'intermédiaires pour les rendre éco-compatibles.

I. 2.11. L'observation en temps réel en vue de prévenir la pollution

Ce principe est particulièrement applicable à la chimie industrielle, un suivi au cours du processus pouvant permettre un meilleur contrôle des conditions réactionnelles et ainsi prévenir la formation d'espèces non désirées. Ces dernières sont potentiellement dangereuses et sont à l'origine de déchets qu'il est possible d'éviter. Une bonne adaptation de ce principe est le système de synthèse en flux continu où les paramètres peuvent être modifiés en fonction de l'avancement de la réaction. Il faudra trouver un moyen ingénieux pour adapter la méthode d'analyse aux transformations chimiques souhaitées. C'est là tout l'enjeu de cette approche, il faut réussir à adapter au mieux les techniques d'analyses et les détecteurs adaptés aux observations nécessaires, il y a un développement continu des capteurs pour la spectroscopie Raman, pour les mesures électrochimiques, pour effectuer les mesures au cours de la transformation. Mais ce développement est récompensé par une meilleure productivité et une sécurité plus importante par rapport aux méthodes conventionnelles. Le temps de séjour, la température, la pression et la proportion de réactifs sont autant de facteurs qu'il sera possible d'ajuster très finement³⁹ pour obtenir la réaction idéale. Lorsque le développement et les techniques d'analyse sont robustes il est même possible d'automatiser la gestion d'une réaction par l'utilisation d'algorithmes. De plus le suivi en direct du déroulement d'une réaction peut également permettre une meilleure compréhension de sa cinétique, de son mécanisme et du passage par divers intermédiaires lorsque cela est le cas. L'ensemble de ces analyses peuvent aussi être réalisées par des prélèvements réguliers au cours de la réaction et analysés par des méthodes classiques.

I. 2.12. Une chimie fondamentalement plus fiable

Ce dernier principe est parmi les plus utilisés par l'industrie chimique. Il vise à limiter l'ensemble des risques pour les personnels et les infrastructures. Il est nécessaire pour l'industrie de garantir la sécurité aussi bien du personnel que de l'environnement dans lequel elle est installée. Lors de la survenue d'accidents graves les retombées néfastes se font à toutes les échelles : les personnels exposés et leur santé, les coûts pour traiter les dégâts et éviter la pollution. L'application de ce principe est également motivée par les décisions politiques qui régulent et encadrent les entreprises sur leur territoire. Le gouvernement américain propose par exemple un outil pour amener les travailleurs et leurs responsables vers des alternatives profitables à tous.⁴⁰ La réduction du risque fait également écho à l'ensemble des autres principes, l'utilisation de solvant moins volatiles, de substances moins dangereuses, des températures et des pressions de réaction plus faible, sont autant de paramètres qui limitent la dangerosité et les risques d'accident. De plus les accidents qui se sont produits par le passé sont également une source d'information importante pour éviter que des évènements similaires ne se reproduisent. Les nouvelles connaissances et les voies de synthèse plus respectueuses de l'environnement contribuent à l'amélioration des conditions de travail et à la diminution de l'impact de la chimie sur l'environnement.

Il est naturellement utopique de penser que l'ensemble de ces 12 critères puissent être mis en œuvre dans une seule et même synthèse. En revanche, mettre en œuvre un maximum d'entre eux dès que cela est possible est certainement le meilleur moyen de diminuer les risques et l'impact de la chimie. C'est aussi un moyen d'adopter une philosophie durable.



Figure 11 : Philosophie du triple bilan.⁴¹

La philosophie du triple bilan permet de réunir les trois aspects nécessaires à l'équilibre d'une entreprise. Il y a d'un côté l'aspect économique qui est essentiel. Pour survivre une entreprise doit générer des profits, mais ils ne suffisent pas à assurer sa pérennité. Pour construire une société sur le long terme cette dernière se doit également d'être respectueuse de son environnement et de se soucier de la santé de ses employés et de manière plus globale des Hommes.

La chimie verte par ses principes vise à maximiser les profits par l'augmentation de l'efficacité des réactions chimiques, les économies d'énergie et la prévention des coûts liés au traitement des déchets. L'ensemble de ces directives vont également diminuer l'impact de la chimie sur l'environnement. Le développement d'alternatives moins dangereuses permet une amélioration des conditions de travail des personnels. Une avancée technologique/écologique n'influencera pas positivement le marché si cette dernière n'est pas économiquement viable. Et inversement un marché qui ne se souciera pas de son impact écologique n'est pas voué à être fructueux.

CHAPITRE I

*Réaction de Buchwald-Hartwig en milieu
alcoolique*

I. Etat de l'art

La liaison Carbone-Azote est primordiale en chimie, elle est omniprésente dans les branches de la chimie médicinale, des produits naturels, et des industries pharmaceutiques, agrochimiques ou encore des matériaux (Figure 12). Dans cette figure une large palette de domaines sont détaillés par Buchwald et coll., mettant en lumière le fort intérêt pour sa formation à l'aide d'une catalyse au palladium.⁴²

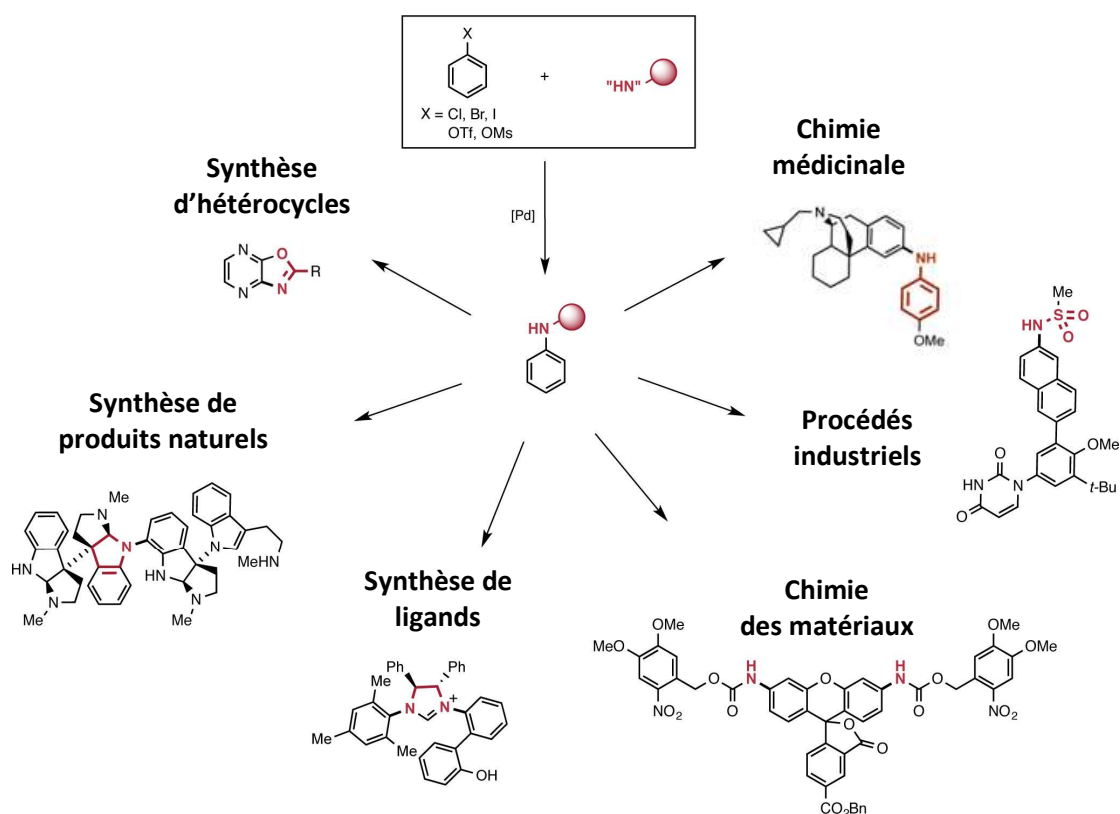


Figure 12: Principaux domaines d'applications des liaisons C-N.⁴²

Le couplage pallado-catalysé est une réaction incontournable de ces 25 dernières années. L'équipe de Fitzner a analysé plus de 62 000 références de bases de données bibliographiques et de brevets (Reaxys, SciFinder, USPTO...).⁴³ Ces dernières années plus de 5000 nouveaux couplages de Buchwald-Hartwig ont été décrits que ce soit dans des articles scientifiques ou dans des brevets (Figure 13). Cela illustre parfaitement l'attrait de cette réaction chimique aussi bien dans le monde académique qu'industriel.

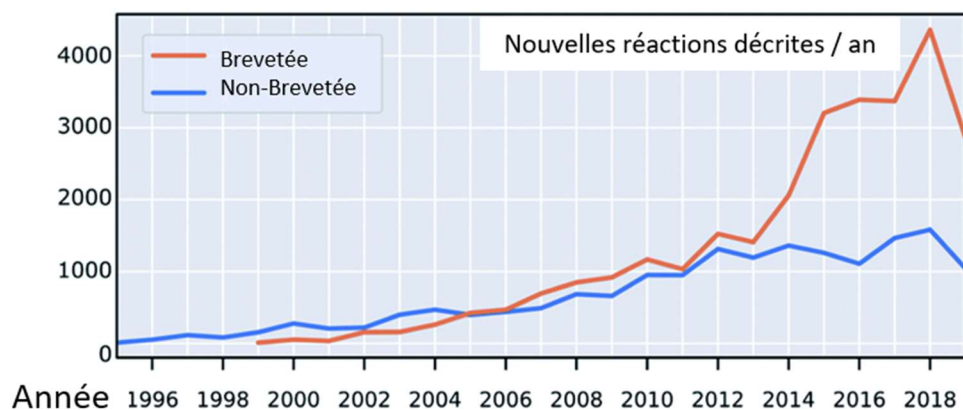


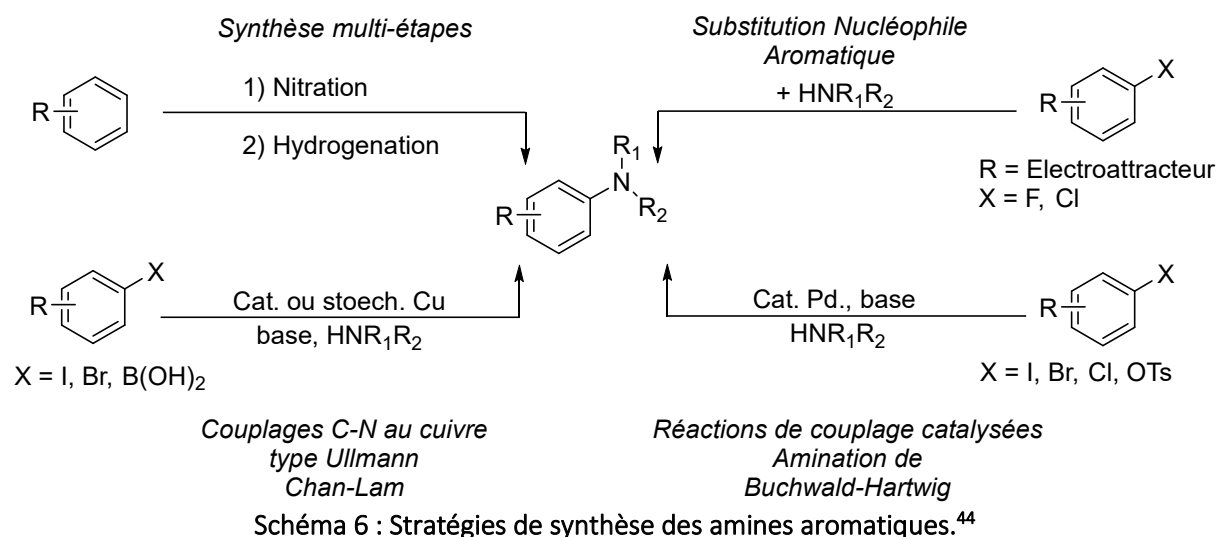
Figure 13: Graphique de l'évolution du nombre de couplages reportés par an.⁴³

I. 1. Intérêt de la liaison C(sp²)-N

La chimie de la liaison carbone-azote est un vaste domaine. Diverses stratégies de synthèse ont été utilisées historiquement (Schéma 6).⁴⁴

La première approche est multi-étapes : elle est basée sur la nitration d'un arène suivi d'une réduction / hydrogénation. Cette méthodologie nécessite plusieurs étapes ce qui n'est pas souhaitable d'un point de vue de la chimie verte (multiplication des dérivés, des étapes de purification et donc des déchets).

Une deuxième approche est l'utilisation de la substitution nucléophile aromatique (S_NAr). Dans cette réaction, un substrat activé (porteur d'un groupement électroattracteur) est mis en réaction avec une amine. Mais cette réaction reste fortement limitée par les substrats disponibles et sa faible tolérance aux groupements fonctionnels.



L'utilisation de la catalyse métallique, en particulier du cuivre intervient au début du 20^e siècle. Ullmann F. et Bielecki J. développent une méthode de formation de biphényles substitués (liaison C-C) en présence de cuivre métallique.⁴⁵ Cette méthodologie a ensuite été appliquée en 1903 à la formation de la liaison C(sp²)-N au départ d'aryles halogénés et d'amines aromatiques en utilisant le couplage de type-Ullmann.⁴⁶ Ces travaux ont été repris par Goldberg, qui en 1906 élargit les applications de ce système aux couplages d'amides.⁴⁷ Mais les conditions réactionnelles nécessitent des quantités stœchiométriques de cuivre, un temps de réaction long et des températures très élevées (>200°C). L'ensemble de ces critères sont rédhibitoires lorsque l'on souhaite avoir une approche écologique.

A la fin des années 90 les travaux décrits par Chan et Lam permettent, au départ d'acides boroniques, la formation de liaison C(sp²)-N.⁴⁸ Ces travaux sont très innovants puisqu'ils décrivent une procédure simple et efficace qui permet l'obtention du produit en présence d'air et à température ambiante. Il est en revanche toujours nécessaire d'utiliser des quantités au moins stœchiométriques de cuivre. L'utilisation catalytique de cuivre sera démontrée en 2000 avec les travaux de Collman et Zhong grâce à l'utilisation d'un cuivre ligaté [Cu(OH)•TMEDA]₂Cl₂.⁴⁹

Dans les années 90, l'utilisation de la catalyse au palladium pour la formation de liaison C(sp²)-N constituera une révolution dans le domaine, grâce au travaux de Buchwald et Hartwig qui seront détaillés dans la partie suivante.

II. Historique de la réaction de Buchwald-Hartwig

II. 1. Racine de la réaction : Travaux de Migita et coll. (1983)

En 1983 Toshihiko Migita et son équipe décrivent la première utilisation d'un complexe de palladium, le $\text{PdCl}_2(o\text{-tolyl}_3\text{P})_2$, pour la formation d'une liaison C-N.⁵⁰ Ce catalyseur permet le couplage entre divers bromures d'aryles et le diméthylaminotributylstannane : en trois heures à reflux dans le toluène les rendements atteignent 81% avec le bromobenzène (Schéma 7). La variation du groupement R (*o*-Me, *m*-Me, *p*-Me, *p*-MeO, *p*-Cl, *p*-Br, *p*-MeCO, *p*-NO₂, *p*-Me₂N) conduit globalement à une diminution des rendements. En revanche le passage à un dérivé iodé ou chloré ne permet pas la formation du produit.

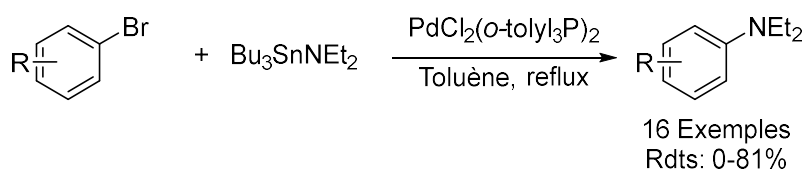


Schéma 7 : Amination aromatique de bromure d'aryle.⁵⁰

Ces travaux vont être repris une décennie plus tard par deux équipes indépendantes dirigées respectivement par Stephen L. Buchwald et J. F. Hartwig. Les deux groupes ont des approches différentes et complémentaires. Les différentes étapes clés du développement de la réaction seront présentés dans les deux paragraphes suivants.

II. 2. Développement de la réaction par Buchwald et Hartwig (1994)

L'équipe de John F. Hartwig a concentré ses travaux sur la description des intermédiaires et de l'espèce catalytique mis en jeu grâce à des structures cristallographiques.⁵¹ Leur étude permet de proposer le mécanisme réactionnel présenté dans le Schéma 8. Après avoir synthétisé le $[(o\text{-tolyl})_3\text{P}]_2\text{Pd}$ à partir de $\text{Pd}(\text{dba})_2$ et d'un excès de phosphine, le Pd(0) a été mis en réaction en présence de $\text{Bu}_3\text{SnNMe}_2$ et de 4-bromotoluène dans le toluène. La réaction fonctionne mais les résultats sont modestes, car 2 mol% de Pd ne permettent qu'un TON (TurnOver Number) de 10 en 18h à température ambiante. De manière intéressante, l'équipe de Hartwig a caractérisé par diffraction aux rayons X le produit d'addition oxydante qui est un dimère de Pd(II) probablement en équilibre avec sa forme monomérique. Ils ont ensuite

montré que l'étape de transmétallation était l'étape limitante de ce cycle catalytique. Ces travaux constituent une des premières approches mécanistiques de cette réaction d'amination catalysée au Palladium.

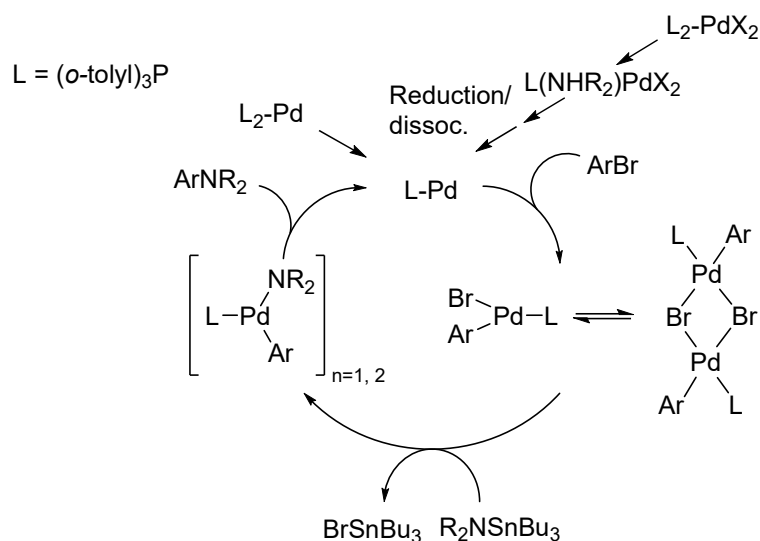


Schéma 8 : Proposition de cycle catalytique.⁵¹

L'équipe de Stephen L. Buchwald a quant à elle axé ses travaux⁵² sur l'optimisation de la réaction décrite initialement par Migita.⁵⁰ En effet, l'utilisation d'aminostannanes réactifs et peu stables limitait fortement la généralisation de cette réaction. L'équipe de Buchwald a ainsi proposé la préparation *in situ* d'aminostannanes à partir de (*N,N*-diéthylamino)tributylétain en présence d'amines primaires et secondaires à 80°C sous flux d'argon (Schéma 9). A cette température, la réaction de transamination se produit, libérant de la diéthylamine volatile (point d'ébullition 55°C). Après 1h de réaction, les dérivés de bromure de benzène et le PdCl₂(P(*o*-tolyl)₃)₂ sont ajoutés au milieu réactionnel et la température est portée à 105°C sur la nuit.

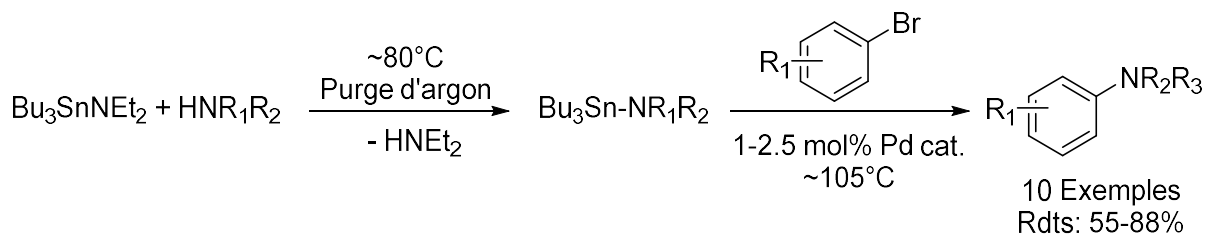


Schéma 9 : Génération *in-situ* d'aminostannanes suivi du couplage.⁵²

Ces travaux ont permis l'obtention d'une dizaine de dérivés d'aniline au départ d'alkylamines secondaires. Avec des rendements compris entre 55% et 88%, cette réaction d'amination

catalysée au palladium constituait une méthode intéressante pour la formation de liaison C-N à partir d'amines et d'halogénures d'aryles.

II. 3. Simplification de la procédure expérimentale (1995)

Les groupes de John F. Hartwig et Stephen L. Buchwald ont alors soumis concomitamment et de manière indépendante au début de l'année 1995 deux articles très similaires dans lesquels les deux groupes montrent que les dérivés d'étain ne sont en réalité pas nécessaires à la réaction et peuvent être remplacés par de simples amines en présence de bases fortes.^{53, 54} C'est un progrès indéniable puisqu'il élimine les nombreux problèmes que posent les dérivés d'étain. Il n'est plus nécessaire de manipuler des dérivés d'étain reconnus comme toxiques et instables, et dont l'élimination met en œuvre un lavage avec $\text{KF}_{(\text{aq.})}$.

Le cycle catalytique proposé dans l'article de 1994 (Schéma 8) évolue pour donner celui du Schéma 10, proposé par Hartwig et coll.⁵⁴ L'addition oxydante du dérivé bromé sur l'espèce réactive L-Pd(0) forme toujours le dimère de Pd(II), qui réagit ensuite avec l'amine. Désormais c'est un nouveau complexe qui rassemble autour d'un unique centre métallique : l'aryle, l'halogénure, l'amine et la phosphine. L'amine ainsi liée au palladium est plus acide et peut être déprotonée par le bis(triméthylsilyl)amidure de lithium (LiHMDS) ou le *tert*-butanolate de sodium, des bases fortes encombrées et non nucléophiles, pour conduire rapidement à l'élimination réductrice du produit désiré. Malgré ces améliorations, la réaction présente un TON relativement limité à cause de la décomposition *in situ* des complexes au palladium.

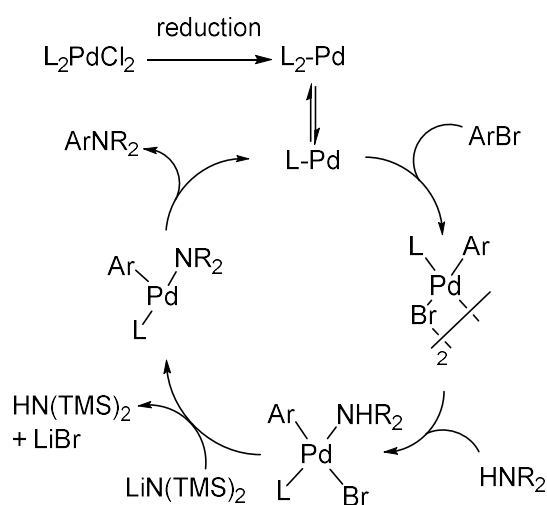


Schéma 10 : Evolution du cycle catalytique.⁵⁴

CHAPITRE I

Les travaux concomitants de ces deux équipes ont conduit à établir les conditions réactionnelles générales de cette réaction d'amination qui porte depuis le nom de couplage de Buchwald-Hartwig.

III. Evolution des ligands

Les ligands sont des facteurs extrêmement importants pour la réaction de couplage. Un changement de ligand va entraîner d'immenses modifications des propriétés de l'espèce catalytique. Le ligand idéal serait un ligand unique permettant de réaliser ce couplage de manière « universel », mais il s'avère en fait que chaque réaction de couplage est favorisée par tel ou tel ligand, en fonction des groupes réactionnels impliqués dans le couplage, de l'encombrement et/ou de la richesse électronique des réactifs, du solvant, etc. Ainsi, de nombreux travaux ont permis de découvrir différentes familles de ligands et à l'intérieur de ces familles différentes générations ont conduit à des améliorations successives permettant à chaque fois d'améliorer la portée de la réaction d'animation.

On peut classer les ligands du Palladium en deux grandes familles. La première est constituée des Phosphines, qui comportent trois classes. La seconde famille est constituée par les carbènes *N*-hétérocycliques (abrégiés NHC).

La modulation des caractéristiques électroniques des ligands va modifier leurs propriétés, impactant les différentes étapes du cycle catalytique et par conséquent le déroulement de la réaction de manière globale. Plus un ligand sera σ -donneur plus l'addition oxydante sera favorisée. Lorsque le ligand est π -accepteur c'est l'élimination réductrice qui sera favorisée. La gêne stérique est également un facteur fondamental de leur réactivité, et la combinaison de toutes ces propriétés associées au choix d'une base plus ou moins forte ouvre une large gamme de possibilités qui seront plus ou moins adaptées à des substrats spécifiques.

III. 1. Les différentes classes de Phosphines

III. 1.1. Les trialkyl- et les triaryl-phosphines

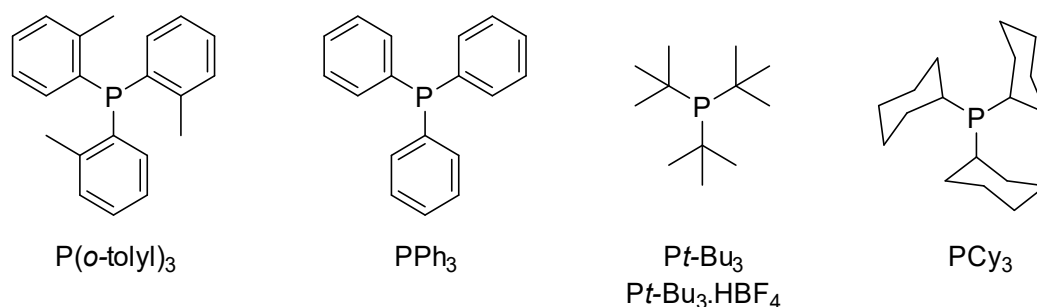
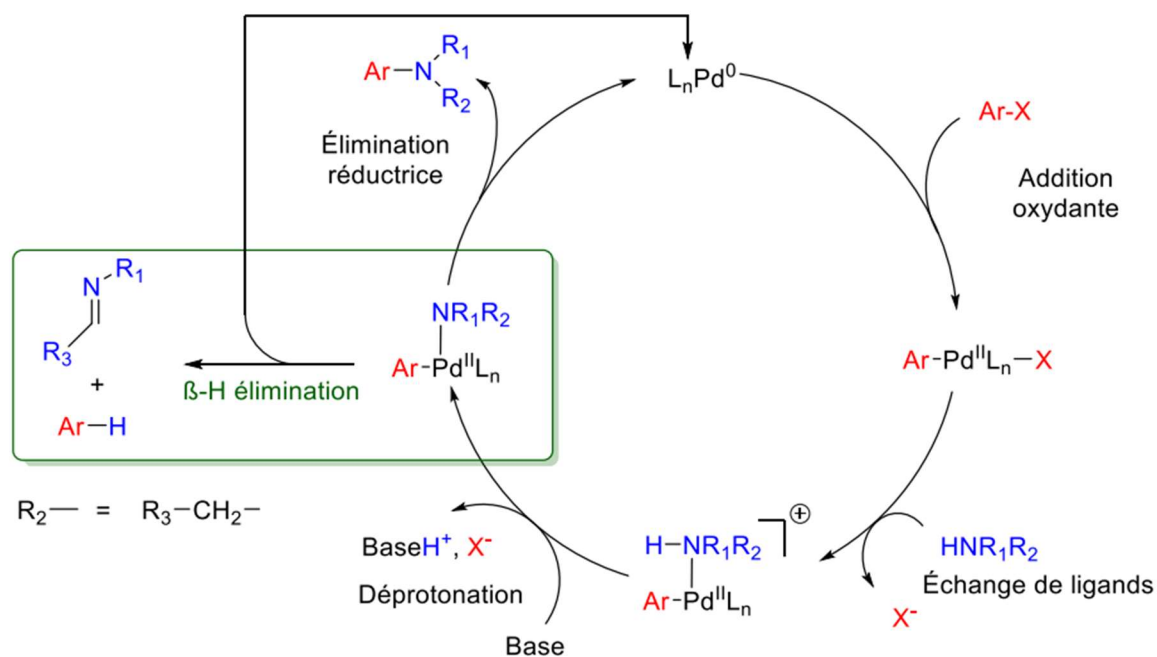


Figure 14 : Exemple de ligands de première génération

Le ligand $P(o\text{-tolyl})_3$ est le premier utilisé par Migita et coll.⁵⁰, et a été ensuite repris par Buchwald et Hartwig dans leurs travaux fondateurs publiés en 1995.^{51, 52} Néanmoins, l'utilisation de ce ligand implique une compétition entre l'élimination réductrice souhaitée et une réaction secondaire de β -élimination d'un hydrogène en alpha de l'amine conduisant à l'arène réduit et l'imine correspondante via la formation de l'intermédiaire $LPd^{II}(H)(Ar)(\text{amine})$ (Schéma 11).⁵⁵ Malgré des réactivités relativement faibles, ces phosphines ont été très utilisées car elles sont peu chères et faciles d'accès.

Schéma 11 : Cycle catalytique du couplage de Buchwald-Hartwig avec illustration de la voie alternative de β -élimination d'un hydrogène de l'amine. (Source : Thèse d'Aurélien Bailly, 2021)

III. 1.2. Les bisphosphines aromatiques et les ligands de type POP

Cette deuxième classe de ligand (Figure 15) se caractérise par la présence de deux phosphines, et son développement a permis d'étendre significativement la portée de la réaction de Buchwald-Hartwig. En particulier, l'utilisation du ligand BINAP (2,2'-bis(biphenylphosphino)-1,1'-binaphthalene) ou du ligand à base de ferrocène dppf (1,1'-Bis(diphénylphosphino)ferrocène) ont permis d'accéder aux couplages d'amines primaires ce qui était difficile avec le $P(o\text{-tolyl})_3$, tout en diminuant les températures de réaction⁵⁶. Cette classe de ligands bidentates a conduit à une amélioration globale des rendements par rapport aux trialkyl- ou triaryl-phosphines. Cette amélioration s'explique par le fait que la β -élimination d'un hydrogène est défavorisée par l'effet chélatant de la seconde phosphine sur le centre métallique.⁵⁷ L'élimination réductrice est ainsi favorisée, ce qui a permis d'accéder à l'amination de sulfonates d'aryles ou de dérivés chlorés dans des conditions plus douces par rapport à la première génération de ligands. Les ligands de type POP⁵⁸ (Phosphine-Ether-Phosphine) comme le XantPhos (Figure 15) peuvent former une troisième liaison avec le centre métallique et induire des géométries particulières. Lorsque les interactions avec le centre métallique sont flexibles, elles vont permettre au ligand de s'adapter aux différents états d'oxydation du métal au cours du cycle catalytique.

Plus récemment, Hartwig et Coll. ont montré l'intérêt des ligands bidentates de type Josiphos, initialement développés pour l'hydrogénation asymétrique.^{59, 60} La présence sur le CyPFt-Bu (Figure 15) d'une première phosphine avec deux groupements cyclohexyles et d'une seconde phosphine porteuse de deux groupements *tert*-butyles en font un ligand de choix pour les mono arylation d'amines primaires. Il permet ainsi pour la première fois le couplage d'ammoniaque sur des aryles halogénés pour la formation d'anilines primaires.⁶¹ L'effet chélate de la « pince » phosphine stabilise le complexe et lui permet de gagner en durée de vie en le protégeant par exemple des interactions possibles avec des hétérocycles azotés. L'utilisation de ce ligand a permis de réduire considérablement la charge catalytique grâce à sa robustesse, ce qui contrebalance quelque peu son prix très élevé.

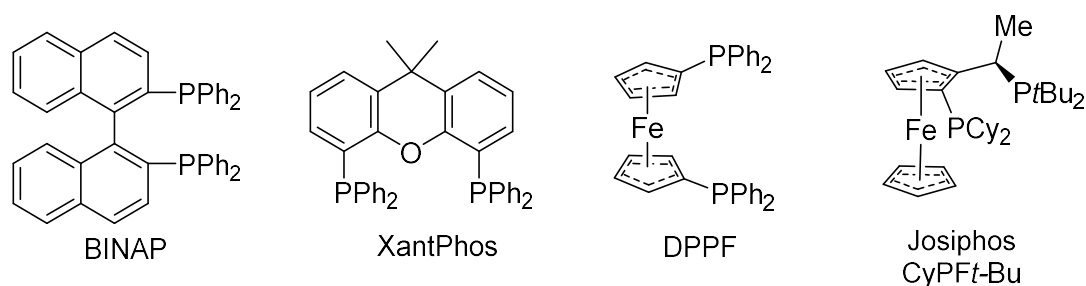


Figure 15 : Phosphines bidentates

III. 1.3. Les monophosphines encombrées

Un des grands challenges de la réaction de Buchwald-Hartwig a été la possibilité de réaliser le couplage au départ d'aryles chlorés, qui sont plus facilement accessibles que les dérivés bromés et iodés.⁶²

L'équipe de Buchwald a fait l'hypothèse qu'un enrichissement électronique de type σ -donneur du ligand pourrait faciliter l'addition oxydante, identifiée comme étant l'étape limitante dans leur étude mécanistique sur les ligands BINAP.⁶³ Lorsque des aryles chlorés sont utilisés, cette addition oxydante est encore plus lente, conduisant à des rendements plus faibles. Le concept développé par Buchwald et coll. a consisté au développement de monophosphines encombrées présentant un motif biarylique (Figure 16). La présence du deuxième aryle en ortho répond à plusieurs objectifs, en effet il stabilise le complexe de L-Pd(0), accélère l'élimination réductrice et enfin il ralentit l'oxydation de la phosphine en présence de dioxygène.⁶⁴ Ainsi, la synthèse du ligand DavePhos (Figure 16), enrichi par la présence du groupement diméthylamine, va permettre le couplage des dérivés bromés à température ambiante, mais va surtout ouvrir la voie au couplage de nombreux dérivés chlorés. Pour la première fois, un dérivé chloré activé, le 4-chlorobenzonitrile est également couplé à température ambiante. Le DavePhos a également montré son efficacité pour la formation de liaisons C-C à partir de dérivés chlorés à température ambiante dans le couplage de Suzuki-Miyaura. Ces résultats ont donné lieu à de nombreux autres ligands également présentés dans la Figure 16. Le Xphos qui se caractérise par une gêne stérique supplémentaire, a permis le couplage de nombreux dérivés chlorés et le développement de protocoles comme l'amination ou l'amidation de sulfonates d'aryles. C'est également grâce à ce ligand que l'équipe de Buchwald a pu réaliser la première amination en milieu aqueux⁶⁵. Le ligand BrettPhos ou sa

version enrichie *t*-BuBrettPhos rendent possible les réactions au départ de mésylates d'aryles ou la monoamination au départ d'amines primaires.⁶⁶

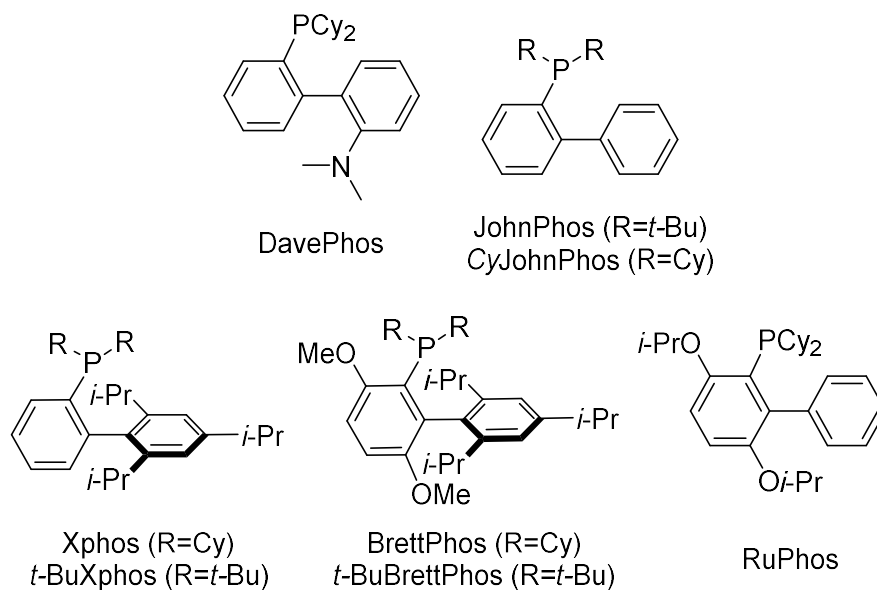


Figure 16 : Exemple de monophosphines encombrées

L'équipe de Buchwald est au cœur du développement de nombreuses de ces phosphines. Chacune d'entre elles s'accompagne d'une amélioration, permettant l'accès à de nouveaux partenaires de couplages, à une meilleure sélectivité ou encore à l'utilisation de conditions réactionnelles plus douces.⁶¹ De nombreux dérivés de cette famille ont pu être proposés grâce à la synthèse en « one pot » décrite par Buchwald (Schéma 12).⁶⁷ La simplicité du procédé et la disponibilité des réactifs rendent ces synthèses faisables à l'échelle de plusieurs kilos. Sur un benzyne généré *in-situ*, est additionné un aryle Grignard ou un aryle lithium pour former le biaryle intermédiaire. Ce dernier est piégé par une chlorophosphine avec des substituants choisis.

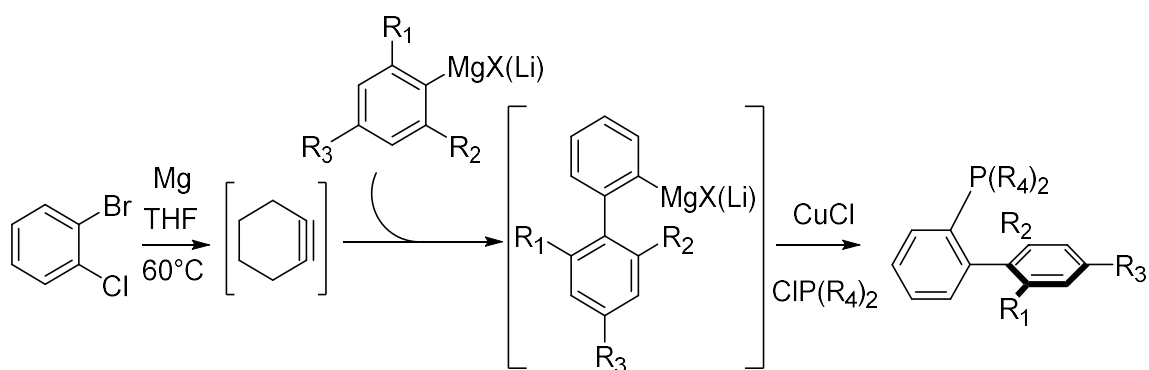


Schéma 12 : Synthèse "one pot" des phosphines de buchwald.⁶⁷

Afin de s'y retrouver dans cette grande variété de ligands disponibles, Buchwald et Surry ont publié en 2011 un guide destiné aux utilisateurs afin de leur permettre de choisir rapidement le meilleur ligand pour leur synthèse.⁶⁴ Le choix de la base, du solvant ou encore la source de palladium sont également mentionnés dans cette revue. La Figure 17 reprend les effets des substituants en particulier sur le BrettPhos mais cette logique peut s'appliquer aux autres phosphines dites de Buchwald, ce qui va permettre une optimisation fine des propriétés des ligands en fonction des substrats du couplage.

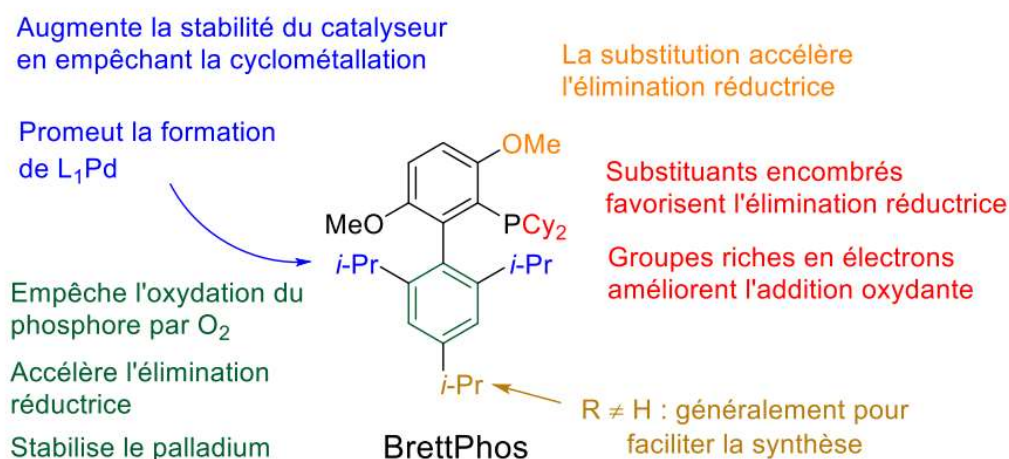
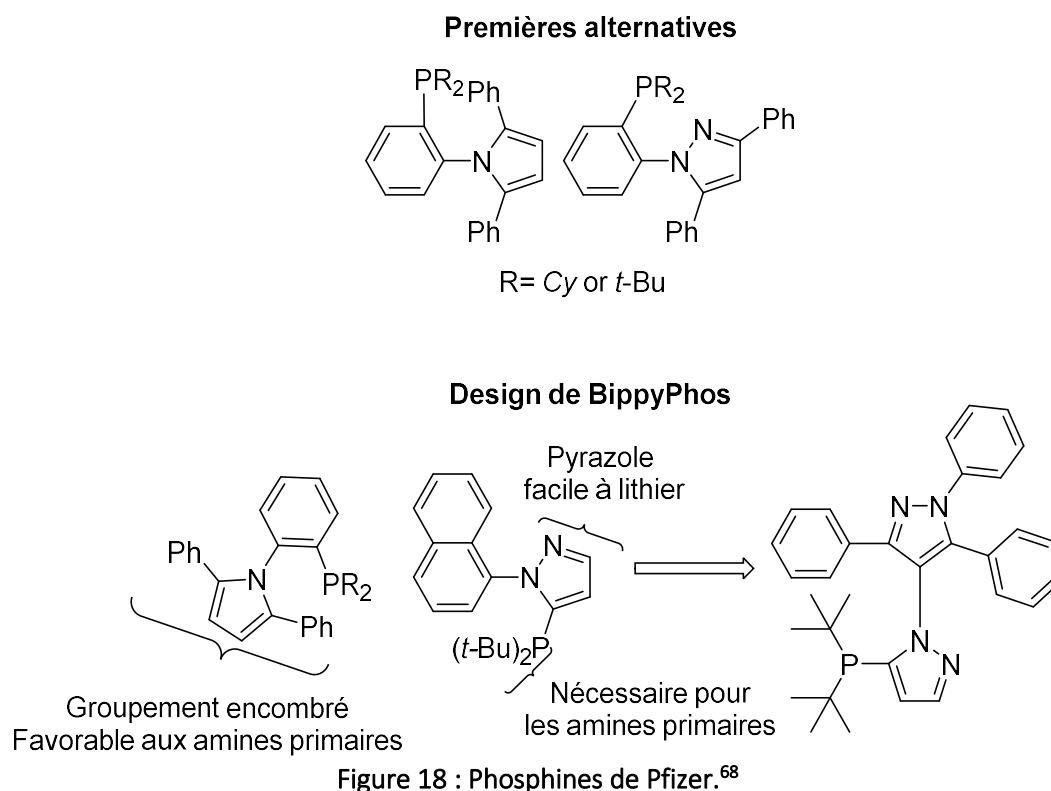


Figure 17 : Influence de la structure et des substituants sur le ligand BrettPhos.

(Source : Thèse Aurélien Bailly, 2021)

Dans la même philosophie une sous famille de ligands monophosphines a été développée par Pfizer.⁶⁸ Lors de la préparation d'un traitement potentiel de l'athérosclérose, le groupe pharmaceutique s'est interrogé sur la disponibilité commerciale des phosphines de Buchwald en quantité suffisante pour subvenir à leurs besoins. Ils ont donc lancé une étude pour obtenir des ligands avec des propriétés au moins équivalentes aux phosphines de Buchwald mais facilement synthétisables à partir de substrats disponibles commercialement et à grande échelle. L'objectif était de trouver un ligand capable de coupler les amines primaires et les dérivés chlorés pauvres en électrons de la manière la plus universelle possible. Le changement du cycle aromatique non porteur de la phosphine par des hétérocycles azotés tels que le pyrrole ou le pyrazole (Première alternatives Figure 18) a permis l'accès à des TON intéressants mais leur réactivité est finalement restée inférieure aux monophosphines encombrées de références.⁶⁹ En associant les paramètres tels que la gêne stérique et la présence de groupements *t*-Bu sur la phosphine, les ligands ont évolué jusqu'à l'obtention du

BippyPhos (Design de BippyPhos Figure 18). Ce dernier est très efficace pour la formation d'une large variété de liaison C-N, et il permet également la formation de liaisons C-O et C-C ce qui est un intérêt majeur pour une société pharmaceutique qui pourra l'utiliser en première intention dans des screening pour l'obtention de librairies de composés originaux. Néanmoins, ce ligand est beaucoup plus cher que la plupart des phosphines de Buchwald (282€/g contre 44€/g pour *t*-BuXPhos).



III. 1.4. Les ligands carbènes *N*-hétérocycliques (NHC)

Découverts dans les années 60,⁷⁰ les carbènes *N*-hétérocycliques (NHC) ont gagné en notoriété au début des années 90. Les travaux de Arduengo et coll.⁷¹ ont permis de synthétiser et de caractériser pour la première fois un NHC stable par déprotonation du chlorure de 1,3-diamantylimidazolium. Il s'agit d'un carbène singulet, il est nucléophile et stabilisé stériquement par les deux substituants adamantyles positionnés sur les atomes d'azote (Figure 19). Ces substituants peuvent être modifiés afin de faire varier les propriétés de ces ligands NHC, plus les ligands seront stériquement encombrés plus l'élimination réductrice sera favorisée (Figure 19).

De manière globale, les NHC sont fortement σ donneur et faiblement π -accepteur, ce qui va favoriser l'étape d'addition oxydante. Le développement de cette classe de ligand passe principalement par la formation de complexes stable de palladium et de ligand NHC. La force de la liaison entre le centre métallique et le carbène est supérieure à celle des phosphines. Les travaux de Nolan notamment ont montré que ces ligands forment uniquement des complexes monoligandé de palladium Pd-L permettant de s'affranchir de l'utilisation d'un excès de phosphine.⁷²

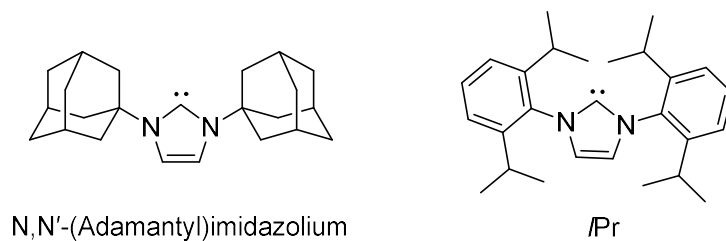


Figure 19 : Exemples de ligands NHC

IV. Les précatalyseurs et leur activation

Une large variété de sources de palladium allant des sels de palladium à des complexes de palladium ligandés a été utilisée pour générer *in fine* l'espèce catalytique active. Dans quasiment tous les cas, l'espèce de palladium additionnée à la réaction sert de précurseur à la vraie espèce catalytique. Kevin H. Shaughnessy a résumé les mécanismes conduisant aux espèces actives de palladium dans la Figure 20.⁷³

IV. 1. Les pré-catalyseurs générés *in-situ*

C'est la méthode la plus simple et la plus couramment utilisée. Il s'agit simplement d'ajouter d'une part le ligand et d'autre part une source de palladium ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ou $\text{Pd}(\text{dba})_2$) dans le milieu réactionnel. Cette méthode se base sur le principe que le palladium et le ligand vont venir s'associer spontanément. Leur association peut conduire à différentes espèces précatalytiques en fonction des partenaires introduits. Malheureusement certaines phosphines réactives sont sensibles à l'air, ce qui peut conduire à leur auto-inflammation. C'est un problème non négligeable, particulièrement lorsque les réactions sont conduites à l'échelle industrielle.⁷⁴ L'utilisation de précatalyseurs stables de palladium constitue une solution à ce problème en permettant un meilleur contrôle du ratio [Pd / ligand] pour la génération de l'espèce active.

Ces différents précatalyseurs seront détaillés dans les paragraphes suivant.

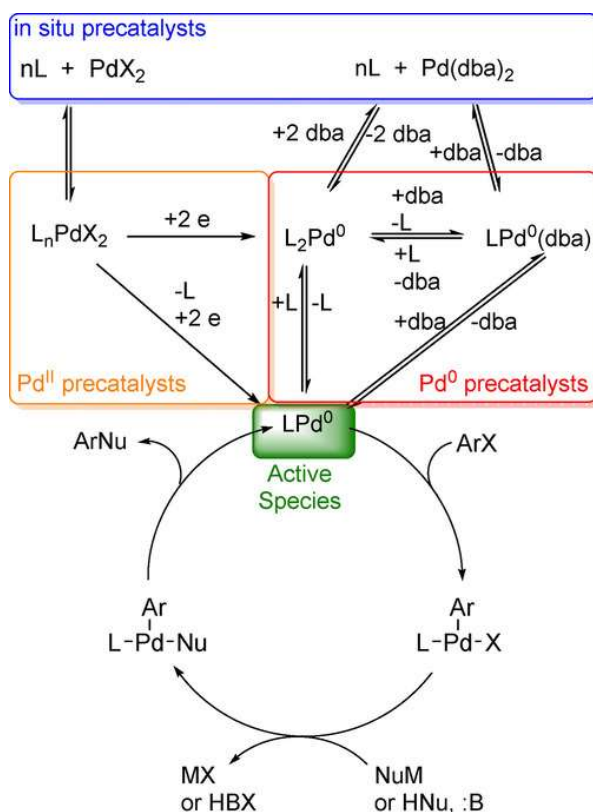


Figure 20 : Méthodes de préparation de l'espèce active L-Pd(0) en conditions catalytique.⁷³

IV. 2. Les précatalyseurs de palladium(0)

Il s'agit d'une association sous forme d'un complexe entre un centre métallique (Pd) et un ou plusieurs ligands. Cette classe de précatalyseurs se caractérise par l'état d'oxydation zéro dans lequel se trouve le métal. En effet cet état d'oxydation est souvent caractéristique de l'espèce catalytiquement active.

Leur état d'oxydation est un avantage indéniable, ils sont déjà dans la configuration optimale pour le démarrage d'un cycle catalytique. Ils ne nécessiteront pas d'étape de réduction supplémentaire. Mais ces complexes sont particulièrement sensibles à leur environnement et vont nécessiter des conditions de conservation particulières (température négative, atmosphère contrôlée, etc...)⁷⁵ Des complexes porteurs de plusieurs ligands identiques Pd(0)L_n ont largement été utilisés. Parmi ces complexes on peut retrouver : le palladium tetrakis (Pd(PPh₃)₄) qui bénéficie d'une plus grande stabilité, ce qui a permis une large diffusion (Figure 21). D'autres complexes porteurs de ligands plus riches et plus encombrés ont aussi fait leur preuve en catalyse (Pd(P(*o*-tol)₃)₂, Pd(P(*t*-Bu)₃)₂, Pd(IPr)₂) mais ces complexes biligandés L₂-Pd(0) avec 14 électrons sont moins actifs. En effet, Fu et son équipe ont observé

qu'un ratio phosphine/palladium avec un défaut en phosphine pouvait mener à de meilleures catalyses, l'excès de ligand conduisant à l'espèce biligantée moins efficace.⁷⁶ Cette approche concerne également les sources de palladium(0) de type $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (Figure 21) ou encore $\text{Pd}(\text{dba})_2$ dont le ligand dba (dibenzylidèneacétone) en ratio 1.5 à 2 par rapport au palladium va diminuer la quantité du complexe $\text{L-Pd}(0)$ et donc l'activité globale du catalyseur.⁷⁷ Le complexe $\text{L}_2\text{-Pd}(0)$ devra subir une dissociation pour se séparer d'un ligand et former l'espèce active $\text{L-Pd}(0)$ monoligantée à 12 électrons sur sa couche externe. Cette étape nécessite le franchissement d'une barrière énergétique non négligeable d'où la faible efficacité des complexes biligantés en conditions de températures douces.⁷⁴ Une solution mise en place pour éviter cet équilibre entre les formes $\text{L}_2\text{-Pd}(0)$ et $\text{L-Pd}(0)$ est l'utilisation de ligands stériquement encombrés qui favorisent la formation de complexes à un seul ligand. Une alternative a consisté au design de complexes présentant d'une part le ligand souhaité et d'autre part un ligand labile en conditions réactionnelles. Cette philosophie a conduit les groupes de Buchwald et de Beller à développer des ligands de la famille $[(\text{LPd})_n(\text{COD})]$ (COD = 1,5-cyclooctadiène, $n = 1$ ou 2) et $\text{LPd}(1.6\text{diène})$ (Figure 21).^{78, 79} Ces ligands conduisent à l'espèce active monoligantée à température ambiante, leur utilisation est cependant restée très limitée car ils sont sensibles à l'air.

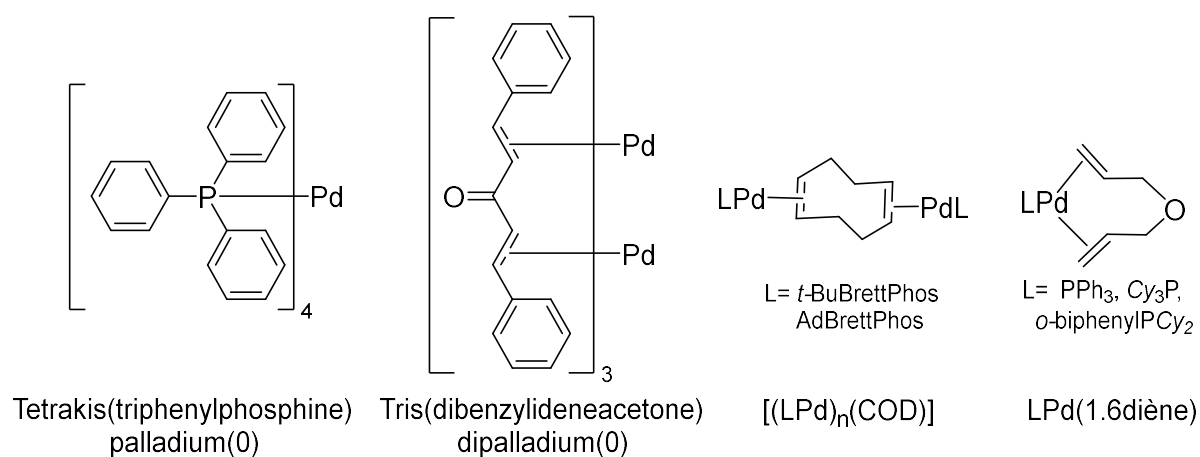


Figure 21 : Exemples de pré-catalyseurs de Pd(0)

IV. 3. Les précatalyseurs de palladium(I)

Depuis les années 70, plus d'une cinquantaine de complexes de palladium(I) pontés ont été préparés et décrits dans la littérature. Mais seuls quelques-uns ont réussi à se faire une place en tant que précatalyseurs de réaction de couplage métallocatalysés.⁸⁰ Ces espèces ne sont pas actives catalytiquement mais l'espèce L-Pd(0) peut être obtenue par leur transformation ce qui en fait de bon candidats en tant que précatalyseurs. Il existe diverses familles, quelques-unes seront décrites dans les paragraphes à venir.

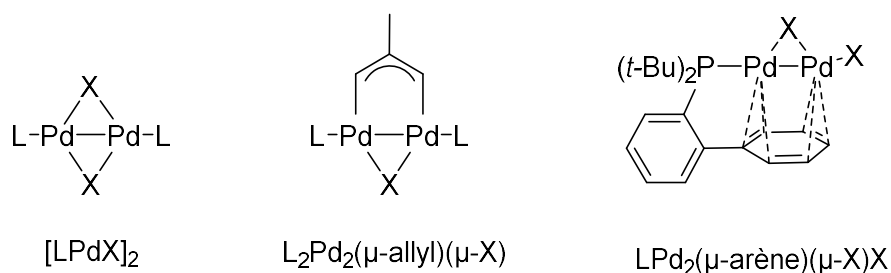


Figure 22 : Structure générale de précatalyseurs de palladium (I)

IV. 3.1. Les précatalyseurs de type $[LPd(I)X]_2$

Ces précatalyseurs sont des dimères stabilisés par un halogénure ponté (Figure 22). Ils sont formés en présence d'un Pd(0), d'un Pd(II) et de ligand, lors d'une étape de médiamutation (voir Figure 51 (page125)).⁸¹ Certains de ces précatalyseurs sont disponibles commercialement mais ils nécessitent tout de même des conditions de stockage et de manipulation limitant le contact avec l'air pour éviter leur oxydation.⁸² L'utilisation en catalyse de ce type de complexe a notamment été réalisée par Hartwig et son équipe qui ont démontré l'efficacité des complexes $[Pd(I)Br(PRt\text{-}Bu_2)]_2$ en 15 minutes à température ambiante avec des rendements compris entre 68 et 99% (Schéma 13).⁸³ La rapidité de cette réaction est attribuée au choix du précatalyseur qui permet l'addition oxydante rapide des dérivés chlorés. L'addition oxydante reste l'étape limitante sur ces substrats à température ambiante.

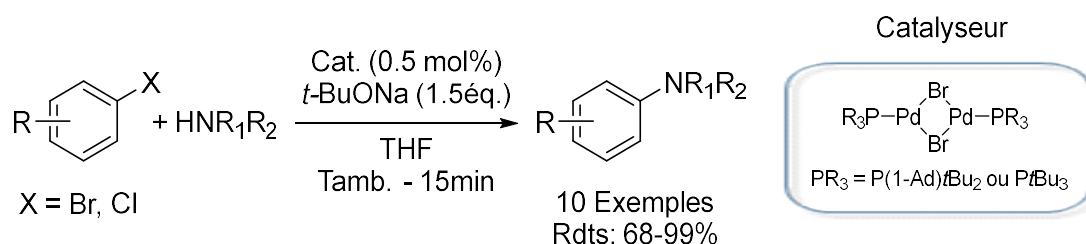


Schéma 13 : Couplage de Buchwald-Hartwig catalysé par un précatalyseur de palladium (I).⁸³

IV. 3.2. Les précatalyseurs de type $L_2Pd_2(\mu\text{-allyl})(\mu\text{-X})$

Cette classe de précatalyseur est également constituée des dimères pontés de palladium(I). Ils ont été étudiés en tant que précatalyseurs car ils ont le ratio ligand/palladium (1/1) idéal pour la formation rapide de l'espèce catalytique L-Pd(0). La première utilisation de ce complexe en couplage de Suzuki-Miyaura par Milstein et coll. en 2004 démontre une plus grande efficacité qu'avec un précatalyseur biliganté ($L_2Pd(0)$),⁸⁴ néanmoins ces dimères de Pd(I) ont été décrits comme moins réactifs que les précatalyseurs de Pd(II) de type $(\eta^3\text{-allyl})Pd(L)(Cl)$.⁸⁵ Une approche préliminaire des mécanismes d'activation de ces complexes a été réalisée par l'équipe de Colacot⁸⁶ de manière à expliquer les différences de rendement observé lorsque l'activité du précatalyseur est comparée avec celle issue de l'espèce active correspondante L-Pd(0) synthétisée à partir de $Pd_2(dba)_3$.

IV. 3.3. Les précatalyseurs de type $LPd_2(\mu\text{-arène})(\mu\text{-X})X$

Ils ont été synthétisés pour la première fois au départ d'une phosphine de Buchwald dont le phényle vient interagir avec les deux centres métalliques pour les stabiliser (Figure 22).⁸⁷ Le complexe ainsi formé va une nouvelle fois se montrer bien plus efficace que son équivalent généré *in-situ*. Mais le mécanisme précis de son activation reste inconnu.

Les voies d'activations communément admises pour ces complexes de palladium(I) sont décrites dans la Figure 23 :

- La dismutation, en équilibre avec la médiamutation, pour redonner d'une part l'espèce active L-Pd(0) et d'autre part un palladium(II) pouvant être réduit à son tour pour former l'espèce active.⁸³
- La réduction du dimer conduisant à deux monomères actifs débarrassés de l'halogène.
- La rupture homolytique du dimère en deux équivalents de palladium(II) qui pourront également subir une réduction pour conduire à l'espèce active.

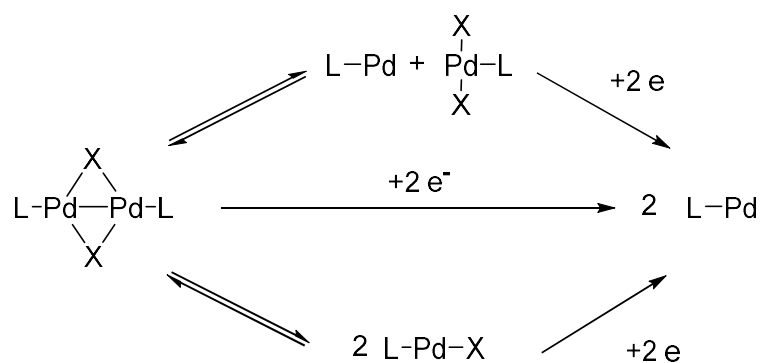


Figure 23 : Structure générale et voies d'activation possible des pré-catalyseurs de type $[\text{LPd}(\text{I})\text{X}]_2$.⁷³

La formation de l'espèce active va nécessiter des conditions réactionnelles particulières. En effet les travaux de Schoenebeck ont montré que le pré-catalyseur n'est pas directement actif.⁸⁸ Leurs calculs des énergies d'activation ne sont pas favorables aux voies d'activations présentées dans la Figure 23. Leur activation en conditions douces de températures est réalisable, mais elle nécessite la présence d'un nucléophile fort (base ou réactifs).

IV. 4. Les pré-catalyseurs de palladium(II)

Les palladium(II) sont les sources les plus utilisées, ils sont majoritairement stables à l'air ce qui facilite leur utilisation et leur stockage. Afin d'entrer dans le cycle catalytique, ces espèces vont également devoir être réduites pour passer à l'état d'oxydation (0). On retrouve une grande diversité de palladium(II) allant des sels de palladium les plus simples comme PdCl_2 ou $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ aux complexes ligantés. Ce sont ces familles de complexes qui seront détaillées dans les paragraphes à suivre (Figure 24).

L'objectif principal lors du design de ces pré-catalyseurs se résume toujours à la même chose, fournir le plus rapidement possible l'espèce active $\text{LPd}(0)$. Pour ce faire il sera préférable d'être en présence d'un pré-catalyseur stable avec un ratio 1/1 entre le ligand et le palladium.

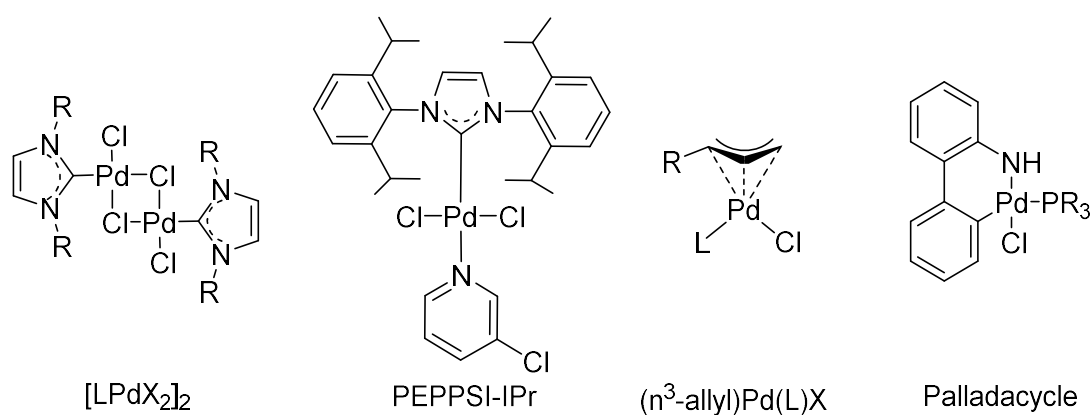
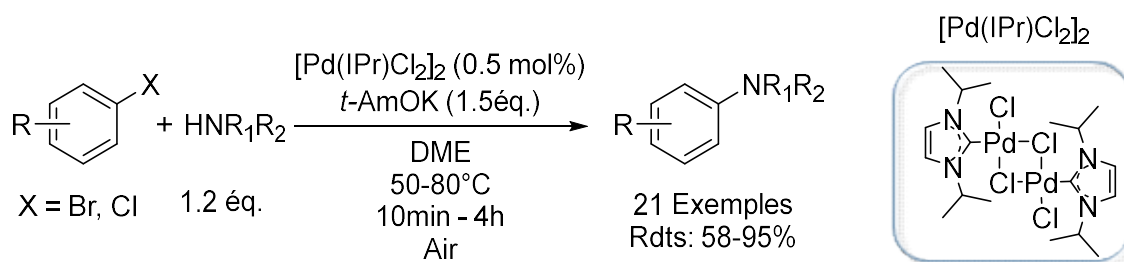


Figure 24 : Structure générale de pré-catalyseurs de palladium(II)

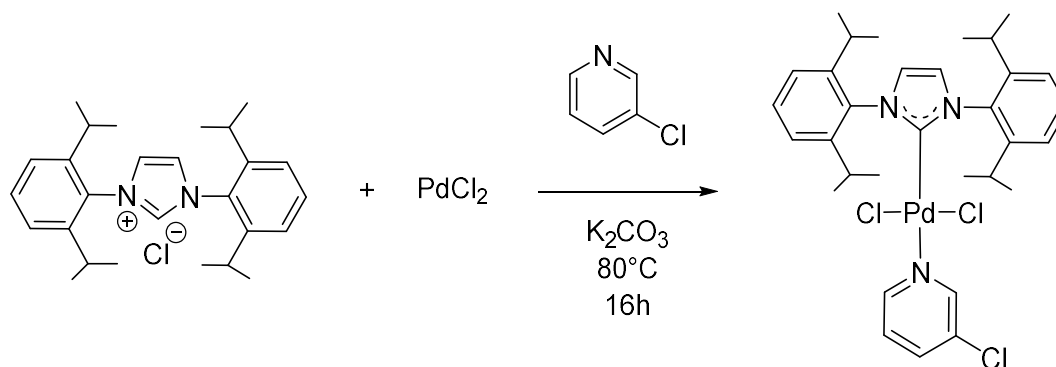
IV. 4.1. Les pré-catalyseurs de type $[\text{LPdX}_2]$

Il s'agit de complexes dimériques de palladium monoliganté. Ils n'ont été que peu utilisés en catalyse malgré leur bonne stabilité. En 2002 l'équipe de Nolan a décrit la synthèse et la caractérisation de ce complexe stable à l'air et à l'humidité ainsi que son application au couplage de Buchwald et Hartwig (Schéma 14). Sa robustesse est telle que les conditions réactionnelles ne nécessitent ni l'usage de solvants sec, ni d'un milieu clos, ni d'une atmosphère inerte.⁸⁹ Le palladium de l'exemple présenté dans la Figure 24 est lié à un ligand NHC mais il en existe également avec des phosphines.



IV. 4.2. Les pré-catalyseurs de type PEPPSI

PEPPSI pour « Pyridine Enhanced Precatalyst Preparation, Stabilization, and Initiation », ce sont des pré-catalyseurs développés par le groupe de Michael G. Organ, dans lesquels le centre métallique est entouré d'un ligand de type NHC de deux halogènes et d'une pyridine.⁹⁰ Cette composition apporte de nombreux avantages : la forte liaison avec le ligand NHC est synonyme de robustesse et de stabilité (air et humidité) ; la partie pyridine sera rapidement éliminée pour former l'espèce active L-Pd(0). La pyridine sera qualifiée de « throw-away ligand », c'est-à-dire un ligand labile qui ne sert qu'à l'activation du complexe. Un contrôle fin est toujours possible en faisant varier la partie ligand NHC ou la pyridine. Et le groupe de Organ a proposé une large gamme de ligands NHC avec divers groupements fonctionnels qui se sont illustrés dans divers couplages.



Ces complexes sont obtenus simplement et il n'est pas nécessaire de travailler sous atmosphère inerte (Schéma 15). Leur mécanisme d'activation nécessite la présence d'un réducteur externe, rôle généralement joué par les réactifs en présence. Dans les couplages avec des composés organométalliques ces derniers pourront après transmétallation, subir une élimination réductrice suivi de la dissociation de la pyridine pour former le palladium(0).⁹¹ Dans le cas du couplage de Buchwald-Hartwig c'est en général l'amine qui va réduire le

complexe par β -élimination d'un proton.⁹² Nolan et son groupe ont également démontré l'effet bénéfique d'une addition d'un réducteur (isopropoxide de lithium, dibutyle magnésium ou morpholine) lorsqu'aucun des partenaires n'est réducteur.⁹³ La pyridine sera par la suite remplacée par différentes équipes : le groupe de Organ⁹⁴ va la remplacer par la morpholine, le groupe de Navarro⁹⁵ par la triéthylamine, pour s'assurer de la présence d'un réducteur et favoriser la formation rapide de l'espèce catalytique, en particulier à température ambiante (Schéma 16).

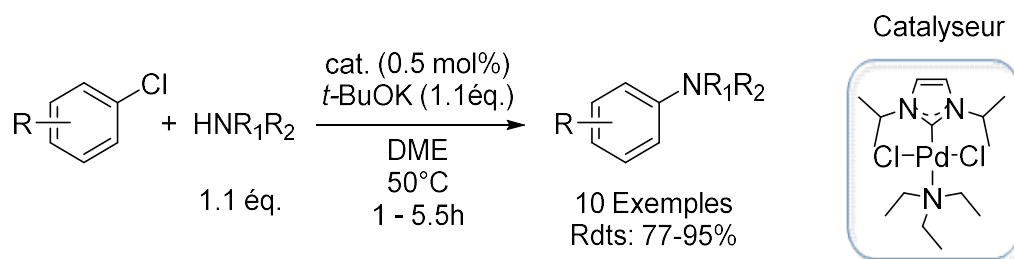


Schéma 16 : Amination de Buchwald-Hartwig utilisant un pré-catalyseur dérivé de la famille des PEPPSI.⁹⁵

Le remplacement de la pyridine par une phosphine conduit aux pré-catalyseurs développés par Nolan.⁹⁶ Ces pré-catalyseurs ont été principalement utilisés dans les réactions de Suzuki-Miyaura. Il est intéressant de noter que le mécanisme d'activation de ce pré-catalyseur passe par l'élimination β d'un proton du solvant ! Lorsque du 1,4-dioxane ou du toluène sont utilisés à température ambiante les rendements sont très faibles. Lorsque les réactions sont réalisées dans des solvants alcooliques les rendements sont compris entre 62 et 99%. Avec de l'isopropanol, la formation d'acétone est observée ce qui est en accord avec la voie d'activation de la β -élimination d'un proton.

IV. 4.3. Les pré-catalyseurs de type (η^3 -allyl)Pd(L)X

Ces pré-catalyseurs remplissent également le même cahier des charges que les précédents pré-catalyseurs (un ratio ligand/palladium 1/1, une rapide formation du L-Pd(0) en conditions catalytiques, une bonne stabilité en conditions classique de stockage). Shaughnessy et ses collaborateurs ont décrit le premier ligand de cette famille porteur d'une phosphine en 2010.⁸⁵ Ces complexes sont efficaces pour une variété de couplages dans des conditions douces de température. Poater et coll. proposent deux voies d'activations de ces complexes où L est un ligand NHC (Schéma 17).⁹⁷ Dans les deux cas la base (*t*-BuOK) vient réagir avec le

complexe soit par son attaque sur le dérivé allylique pour former d'une part l'espèce active L-Pd(0) et d'autre part un éther allylique de *tert*-butyle ; soit par l'échange de ligand entre la base et l'halogène porté par le palladium suivi d'une élimination réductrice, conduisant également à l'éther et à L-Pd(0).

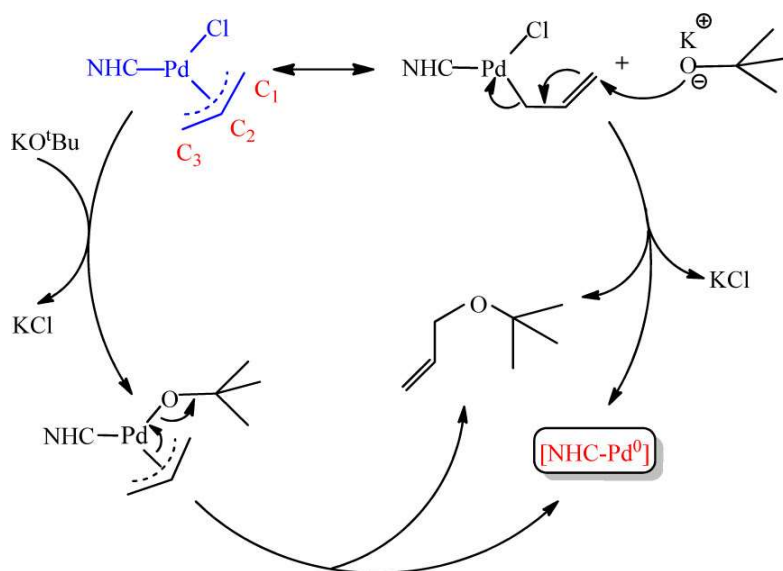


Schéma 17 : Mécanismes de préactivation proposés pour les pré-catalyseurs de type $(\eta^3\text{-allyl})\text{Pd}(\text{L})\text{X}$.⁹⁷

Lorsque le groupement allyle est substitué (cotyle ou cinnamyle), le pré-catalyseur est encore plus efficace. En 2011 le groupe de Colacot s'est attelé à la synthèse de nombreux pré-catalyseurs de cette famille où L est le Q-Phos, un ligand de type ferrocène. L'efficacité de ces complexes a été testée dans un couplage de Buchwald-Hartwig.⁸⁶ En comparant les résultats entre le complexe du dérivé allyle et le complexe Pd(crotyl)(QPhos)(Cl) ce dernier permet à 25°C une diminution du temps de réaction et une amélioration des rendements, qui passent de 54% en 23h à 100% en 5h.

Plus récemment l'équipe de Colacot s'est intéressée à la formation de pré-catalyseurs de type $(\pi\text{-R-allyl})\text{Pd}(\text{L})(\text{X})$ où L est une monophosphine de Buchwald (Schéma 18).⁹⁸

Au départ de palladium dimériques de type $[(\pi\text{-R-allyl})\text{PdCl}]_2$ ils ont formé 25 complexes différents à partir de monophosphines commercialement disponibles. Ces complexes sont tous obtenus avec de très bons rendements ($\geq 76\%$). La formation de ces derniers est simple, la source de Pd dimérique est agitée avec deux équivalents de ligand, sous atmosphère inerte dans des solvants anhydres à température ambiante. Les complexes sont par la suite précipités et lavés au pentane ou à l'hexane.

Néanmoins cette méthode n'est adaptée que pour les ligands les plus simple de la série et conduit à des précatalyseurs neutres $(\pi\text{-R-allyl})\text{Pd}(\text{L})(\text{X})$ (**L1 - L6** Schéma 18). En effet lorsque ce protocole est appliqué au ligands **L7 à L12**, les complexes désirés ne sont pas obtenus. Lorsque l'on observe les phosphines **L7 à L12**, l'on remarque qu'elles sont porteuses de groupements volumineux et que leurs structures sont particulièrement contraintes stériquement.

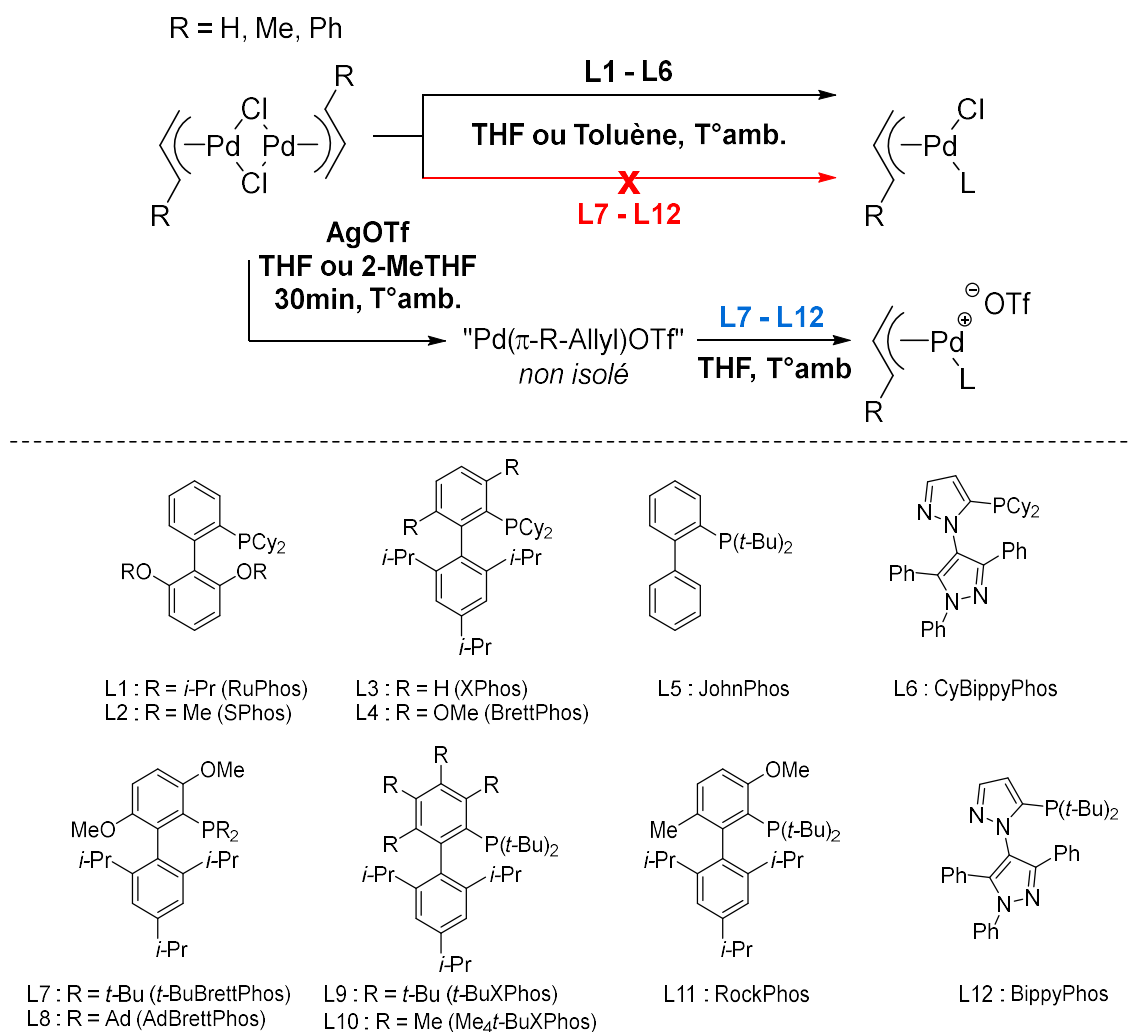


Schéma 18 : Génération de précatalyseurs neutres ou cationiques au départ de $[(\pi\text{-R-allyl})\text{PdCl}]_2$ et de monophosphines.⁹⁸

Une solution pour parvenir à associer les deux partenaires est de former une espèce cationique plutôt que neutre. En effet le traitement de la source de palladium par du triflate d'argent (AgOTf) permet d'échanger l'ion chlorure avec l'ion triflate. L'ion triflate plus volumineux est plus éloigné du palladium ce qui permettra l'association avec la monophosphine encombrée qui est introduite dans un second temps (**L7 – L12** Schéma 18).

Ils ont démontré la grande stabilité à l'air des complexes formés. Ces précatalyseurs s'activent rapidement en conditions catalytiques pour former l'espèce active L-Pd(0). L'activation rapide ainsi que l'importance de la phosphine vont minimiser la formation du dimère de Pd(I) ponté par médiamutation. Plus le ligand sera encombré et plus l'allyle sera substitué, plus la formation de ce dimère de Pd(I) stable sera défavorisée. Les complexes formés par ces deux voies ont par la suite été mis en réaction dans divers couplages palladocatalysés. Le complexe cationique issu du ligand *t*-BuBrettPhos (**L7**) et du dimère de palladium allyle (R = H) a été utilisé comme catalyseur en présence de K₃PO₄ dans le toluène à 110°C pour des couplages compliqués entre des aryles chlorés et des amides (Schéma 19).

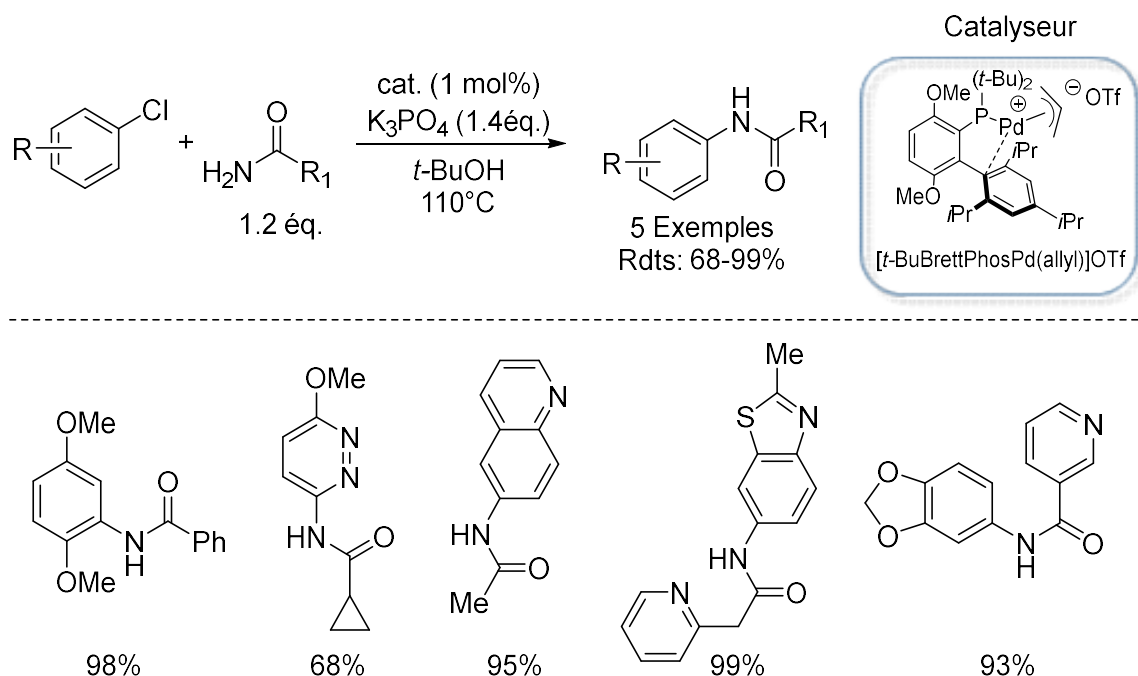


Schéma 19 : Exemples de couplages de Buchwald-Hartwig catalysés par un précatalyseur cationique.⁹⁸

Grâce à ces observations, le groupe d'Hazari a développé un précatalyseur encore plus encombré que les dérivés allyles avec un groupement indényle ne permettant plus du tout la formation du dimère.⁹⁹ Ils se sont également intéressés à l'activation de cette famille de précatalyseurs dans les solvants alcooliques au cours de la réaction de Suzuki-Miyaura. Ils ont démontré qu'en présence d'alcools la voie d'activation dominante est celle décrite dans la Figure 25 ci-dessous. En conditions réactionnelles (présence de base) l'alcool vient remplacer l'halogène présent sur le centre métallique et se déprotone. Le complexe ainsi formé peut ensuite passer par la voie (**A**) ou l'alcool subir une élimination β d'un hydrogène suivie d'une

élimination réductrice de son groupement R-allyle pour conduire à l'espèce active L-Pd(0) et l'alcène dérivé du groupement allyle. Mais le complexe peut aussi être activé par la voie **(B)** où un transfert d'hydrure de l'alcool lié permet également de conduire à l'espèce active avec les mêmes sous-produits. Les calculs de DFT (Density Functional Theory) permettent de calculer les énergies théoriques des différentes étapes et intermédiaires d'une transformation chimique. Avec ces informations il est possible de savoir si une voie est énergétiquement favorable. Dans cette étude, les calculs mènent à la conclusion que la voie du transfert d'hydrure est la plus favorable.

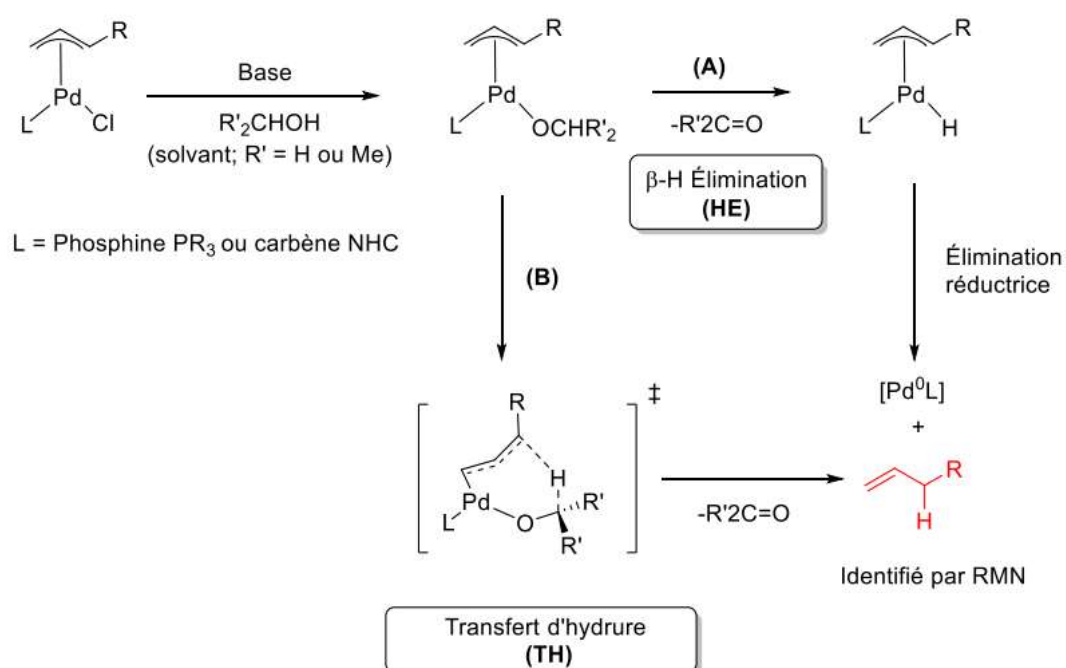


Figure 25 : Mécanismes d'activation des précatalyseurs de type $(\eta^3\text{-allyl})Pd(L)Cl$ dans des solvants alcooliques.⁹⁹

IV. 4.4. Les palladacycles

Les Palladacycles sont constitués d'un ligand chélatant l'atome métallique par une liaison Palladium-Carbone et d'une liaison Palladium-Hétéroatome (Azote, Soufre, Oxygène ou Phosphore) offrant une large palette pour diverses applications en couplages palladocatalysés (Figure 26).

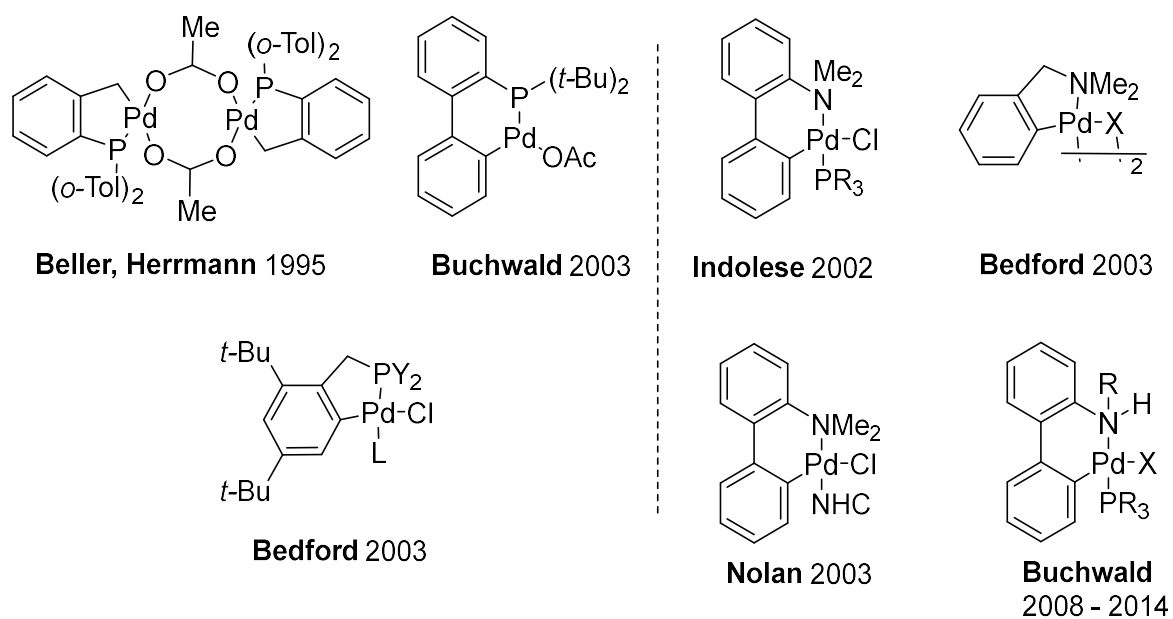


Figure 26 : Exemples de palladacycles utilisés pour le couplage de Buchwald-Hartwig.¹⁰⁰

Le début de l'utilisation de ces précatalyseurs date de 1995 lorsque Herrmann et Beller ont introduit le palladium cyclisé tri-*o*-tolyl phosphane dans les réactions de Heck et de Suzuki.¹⁰¹ Ces précatalyseurs se caractérisent par une grande stabilité lors de leur stockage mais également une grande robustesse lors des réactions. L'équipe de Buchwald a mis au point quatre générations de palladacycles (Figure 27).

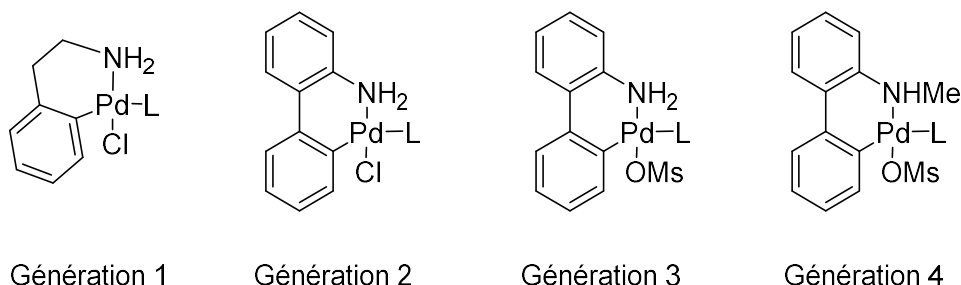
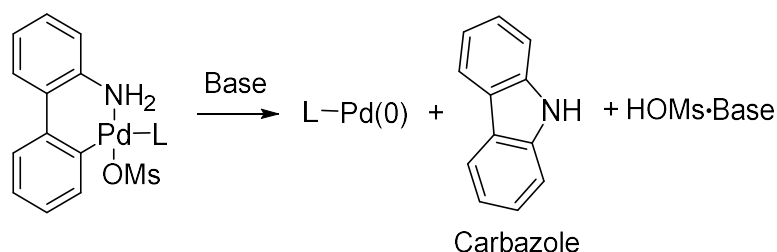


Figure 27 : Les différentes générations de palladacycles.¹⁰³

La première génération est dérivée de la phénethylamine (Figure 27) La libération du palladium a lieu sous l'action d'une base dans les conditions réactionnelles (températures élevées). Pour améliorer les conditions d'activation et permettre la catalyse dans des conditions plus douces une deuxième génération de palladacycles a été mise au point. Dans cette génération c'est un groupement biphenyle porteur d'une amine qui fait office de cycle stabilisant le palladium. L'acidité supérieure de cette amine permet une activation plus rapide qui peut désormais se faire à température ambiante et en présence d'une base faible. Mais le problème majeur de cette génération est la présence de l'atome de chlore. Ce dernier est trop volumineux pour permettre l'association de ligands encombrés stériquement, qui ont démontré une plus grande efficacité. Pour pallier ce problème ils ont donc développé une troisième génération de palladacycle où l'atome de chlore est remplacé par un mésylate, qui lui permet l'association avec des ligands plus volumineux. Cette modification va permettre de former un grand nombre de palladacycles G3 avec diverses phosphines qui pourront être adaptées au mieux en fonction des partenaires de couplage. Cependant, Buchwald et coll. se sont rendus compte que le carbazole libéré lors de l'activation du palladacycle G3 était capable d'inhiber la réaction de couplage. Ainsi l'utilisation d'un pré-catalyseur pour lequel la fonction NH₂ est remplacée par NHMe permet de s'affranchir de ce problème.¹⁰² Cette famille de palladacycles est la quatrième génération de palladacycles. En plus de limiter la compétition avec la réaction de couplage cette alternative permet également de réduire la toxicité liée aux potentielles traces de NH₂-aminobiphényles.¹⁰³

Les voies d'activation possibles sont multiples et ne sont pas toutes bien définies. La voie communément admise passe par la déprotonation de l'amine liée au palladium qui subit ensuite l'élimination réductrice pour libérer d'une part l'espèce active L-Pd(0) et d'autre part des sous-produits : carbazole et sel (Schéma 20).



Une autre voie d'activation passe par l'élimination β d'un proton du solvant ou d'un partenaire de couplage. Cette élimination réduit le palladium en Pd(II), qui subit ensuite une élimination réductrice pour former le L-Pd(0). Nolan et coll. ont étudié l'activation des palladacycles en l'absence de partenaire pouvant réaliser cette étape de réduction.¹⁰⁴ La formation de l'espèce active peut passer par l'incorporation de la base sur le centre métallique venant former un complexe intermédiaire qui pourra subir une élimination β d'un proton suivi de l'élimination réductrice du cycle pour donner l'espèce active (Schéma 21).

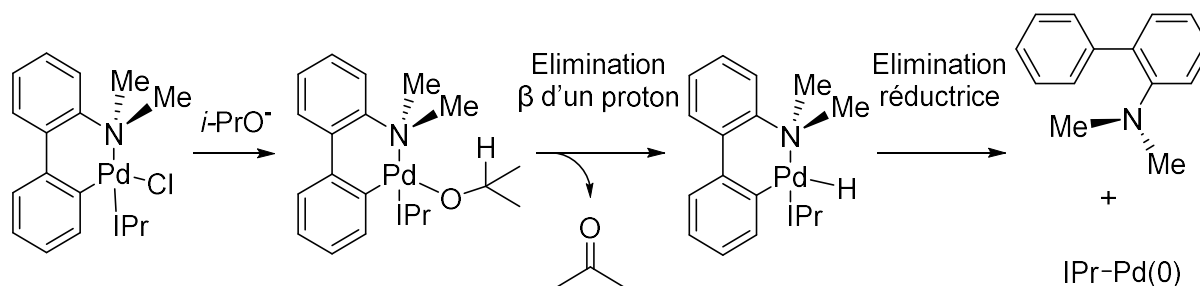


Schéma 21 : Activation d'un palladacycles en l'absence de réducteur.¹⁰⁴

V. Solvants alternatifs plus verts

V. 1. Solvants recommandés par l'industrie pharmaceutique

Au fil des années, des efforts considérables ont été déployés pour améliorer la portée de la réaction et principalement par la recherche de l'association de la source de palladium avec de nouveaux ligands toujours plus performant. En revanche les solvants de réaction n'ont que peu été mis en lumière. Comme évoqué précédemment (voir Tableau 3) l'équipe de Byrne et coll. a compilé les consignes d'utilisation et les classements de divers groupes pharmaceutiques.¹⁰⁵ Le Tableau 5 résume le classement des solvants par GSK, Sanofi et Pfizer, les solvants y sont classés de recommandés à très dangereux en fonction de leurs impacts sur la santé et la sécurité des utilisateurs ainsi qu'en fonction de leurs impacts environnementaux. Les différentes colonnes permettent de les classer en fonction de leur source d'approvisionnement renouvelable ou non.

Tableau 5 : Classement des solvants par l'industrie pharmaceutique. Par Byrne et coll.¹⁰⁵

Catégorie	Renouvelable	Peuvent être bio-sourcés	Peuvent être issus de la biomasse	Non renouvelable
Recommandés	Eau Ethanol	1-Butanol Acétate d'éthyle	Acétate de butyle Isopropanol Acétate d'isopropyle	Anisole Sulpholane
Intermédiaires		Acide acétique Acétone Ethylène glycol Méthanol	Anhydride acétique <i>Tert</i> -Butanol Acétate de méthyle Méthylisobutylcétone	Alcool benzylique Cyclohexanone Méthyl éthyles cétone
Problématiques	Diméthyle sulfoxide 2-Méthyle tétrahydrofurane			Acétonitrile Chlorobenzène N,N'-diméthylpropylène urée Heptane Méthyle cyclohexane Toluène Xylène(s)
Intermédiaires		Tétrahydrofurane	Acide formique Méthyl <i>tert</i> -butyl éther	Cyclohexane Dichlorométhane Pyridine
Dangereux		Triéthylamine	1,4-Dioxane 1,2-diméthoxyéthane Diméthylacetamide N,N-Diméthylformamide Methoxyéthanol N-Méthyl-2-pyrrolidone	Ether diisopropylrique <i>n</i> -Hexane Pentane
Très dangereux			Ether diéthylique	Benzène Chloroforme Tétrachlorométhane 1,2-Dichloroéthane Nitrométhane

Dans la réaction de Buchwald-Hartwig, il est nécessaire que l'amine se coordonne au centre métallique puis qu'elle soit déprotonée sous l'influence d'une base forte. Dans une revue, Sherwood et coll. ont discuté des impacts du choix des solvants sur les réactions catalysées au palladium et notamment sur l'amination de Buchwald-Hartwig.¹⁰⁶ Les solvants traditionnellement utilisés pour ce couplage sont des hydrocarbures aromatiques (toluène) ou encore des éthers (THF et 1,4-dioxane). Comme le montre le Tableau 5 ces solvants sont classés comme étant problématiques à dangereux. Mais le choix de ce type de solvants peut être expliqué par leurs propriétés physico-chimiques. Buchwald et son groupe ont rationalisé le ralentissement de la vitesse de réaction qui peut se produire lorsque des complexes anioniques de palladium se forment (Schéma 22). En effet l'ajout ou la présence d'un sel comme NaI dans le milieu réactionnel n'est pas anodin, et conduit à la formation de complexes anioniques.¹⁰⁷ Dans des solvants peu polaire ces complexes ne sont pas stabilisés.¹⁰⁸ En revanche dans des solvants polaire (DME, DMF) la solubilité des sels est plus importante ce qui va défavoriser la coordination de l'amine (Schéma 22 voie a) ou l'élimination réductrice (Schéma 22 voie b) et qui se traduit par un ralentissement globale de la réaction.

Deux évolutions ont également conduit à des changements de type de solvants dans la réaction de couplage de Buchwald-Hartwig. La première est l'utilisation de bases minérales simples.¹⁰⁹ Pour permettre leur solubilisation, des solvants polaires et protiques vont devoir être utilisés. La deuxième évolution est liée à la préactivation de certains catalyseurs qui nécessitent la présence d'eau.¹¹⁰ Pour ces deux raisons les alcools tertiaires ont été utilisés.

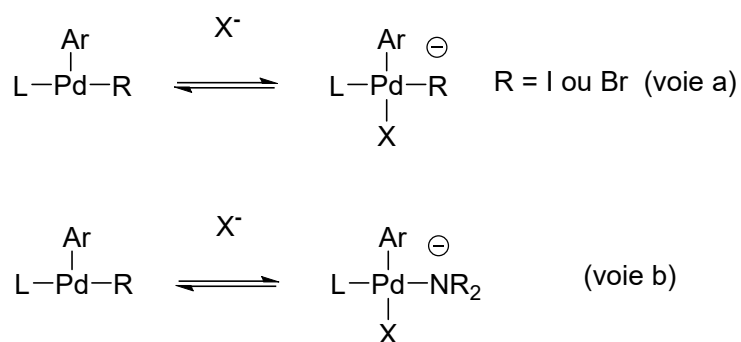


Schéma 22 : Compétition entre l'halogène et l'amine.¹⁰⁷

V. 2. Les Poly Ethylène Glycols (PEG)

Les PEG sont des polymères de poids moléculaire variant en général de 200 à 4000 g/mol. Ces derniers sont peu chers, facilement accessibles commercialement, stables thermiquement et ne présentent pas de toxicité aigüe, en revanche leur injection intra-péritonéale répétée chez la souris en tant que support de principe actif peut créer une douleur chez les animaux.¹¹¹ Leur utilisation en remplacement de solvant organiques volatiles ou en temps qu'additif dans des réactions métallo catalysées a fait ses preuves dans diverses méthodologies (Suzuki, Sonogashira, Mizoroki-Heck...).¹¹² Dans le couplage de Buchwald-Hartwig, Xu et son groupe ont décrit la synthèse de complexes précatalytiques de type palladacycle porteur d'un groupement ferrocène et d'un ligand de type NHC (Schéma 23).¹¹³ Un des complexes a ensuite été utilisé comme catalyseur pour le couplage de divers chlorures d'aryles plus ou moins encombrés avec des anilines conduisant à d'excellents rendements après 24h à 120°C dans le PEG-400. Ils ont également montré que ce système catalytique peut être recyclé à quatre reprises sans perte d'activité.

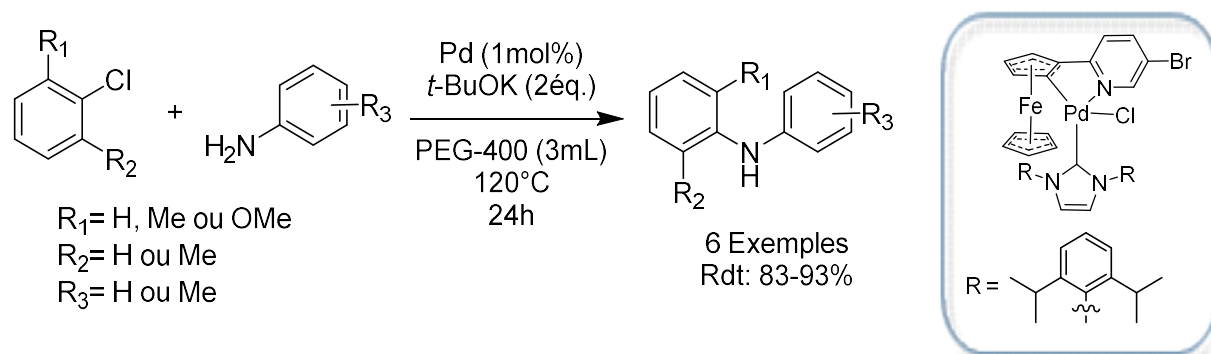


Schéma 23 : Couplage de Buchwald-Hartwig dans le PEG-400.¹¹³

V. 3. Le dioxyde de carbone supercritique (CO_{2sc})

Le dioxyde de carbone supercritique est particulièrement intéressant : il est disponible abondamment, il n'est pas inflammable et les procédés qui l'emploient ne nécessitent généralement pas d'étape de séparation / purification des produits. Des catalyses au palladium pour la formation de liaisons C-C ont démontré de meilleurs résultats que dans les conditions conventionnelles en solvants organiques. En revanche son utilisation lors de réactions mettant en jeu des amines n'est pas évidente. En effet les amines dans le CO_{2sc} vont être en équilibre avec leur acide carbamique. Afin de pallier à ce problème, Smith et coll. ont utilisé le groupement silyle pour protéger les amines lors du couplage catalysé par l'acétate

de palladium associé à une phosphine de Buchwald encombrée et riche en électrons de type di-*tert*-butylbiphenylphosphine (Schéma 24(a)).¹¹⁴ Cette même stratégie de protection a été appliquée au départ de diarylamines (Schéma 24(b)). Ce couplage utilise le complexe le Pd₂(dba)₃ / tri-*tert*-butylphosphine comme système catalytique mais ne conduit qu'à un rendement de 28% en absence de CsF. En revanche, l'ajout de deux équivalents de fluorure de césium permet de retrouver de très bons rendements (Schéma 24 (b)).

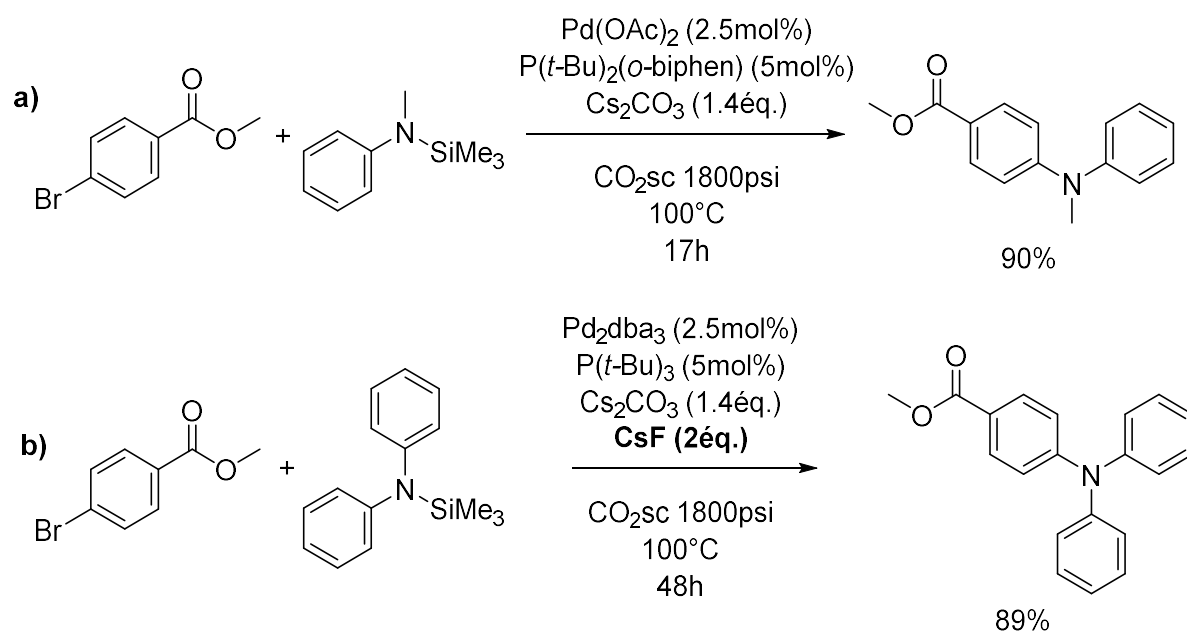


Schéma 24 : Exemples de couplage de Buchwald-Hartwig dans le CO₂sc.¹¹⁴

V. 4. Les liquides ioniques

Les liquides ioniques peuvent se suppléer aux solvants organiques dans diverses réactions. Ils ne sont pas volatiles et généralement disponibles en quantités industrielles. Les liquides ioniques permettent par modulation du couple cation/anion de jouer sur les interactions et ainsi de moduler les conditions réactionnelles pour maximiser les rendements. Ainsi, Coggan et coll. ont transposé un prototype de réaction de Buchwald –Hartwig dans ces milieux ioniques au départ d'amines aromatiques faiblement nucléophiles.¹¹⁵ En particulier, les auteurs ont développé un liquide ionique en associant du trihexyl(tetradecyl)phosphonium avec un anion non coordinant, le bistriflimide. Au départ de la diphenyle amine, la conversion totale du 4-bromobiphényle a été observée, en seulement deux heures (Schéma 25) et le produit souhaité a été isolé avec un rendement de 73%. Au départ d'une amine plus

nucléophile (4-méthoxyaniline) ce couplage nécessite des temps de réaction plus longs (24h) pour obtenir des rendements similaires.

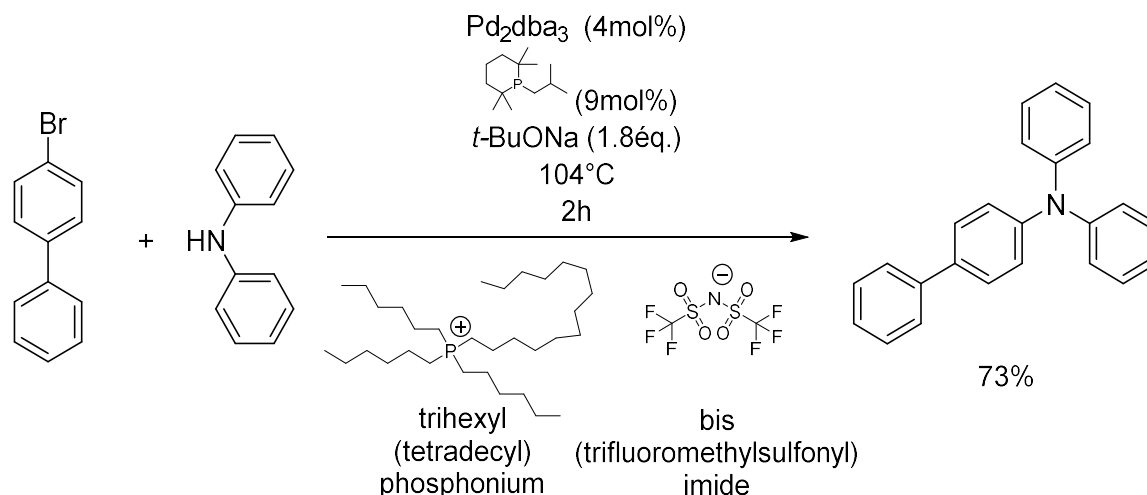


Schéma 25 : Exemple de couplage de Buchwald-Hartwig dans un liquide ionique.¹¹⁵

V. 5. L'eau et la chimie micellaire

En 2009, l'équipe de Bruce Lipshutz décrit pour la première fois le couplage de Buchwald-Hartwig à température ambiante en milieu aqueux (Schéma 26 a)).¹¹⁶ La réaction entre le 4-bromoacetophénone et la 4-fluoroaniline est catalysé par le $[(\pi\text{-allyl})\text{PdCl}]_2$ en présence du ligand cBRIPD développé par la société Takasago.¹¹⁷ La réaction est possible grâce à la présence d'un surfactant : le PTS (Schéma 26 b)). Le surfactant est composé de trois parties distinctes, la première partie lipophile (α -tocophérol = vitamine E) est liée par l'acide sébacique à la partie hydrophile composé d'une chaîne PEG. La présence de ce surfactant permet de former en milieu aqueux des nanoréacteurs dans lesquels les substrats hydrophobes vont être solubilisés.

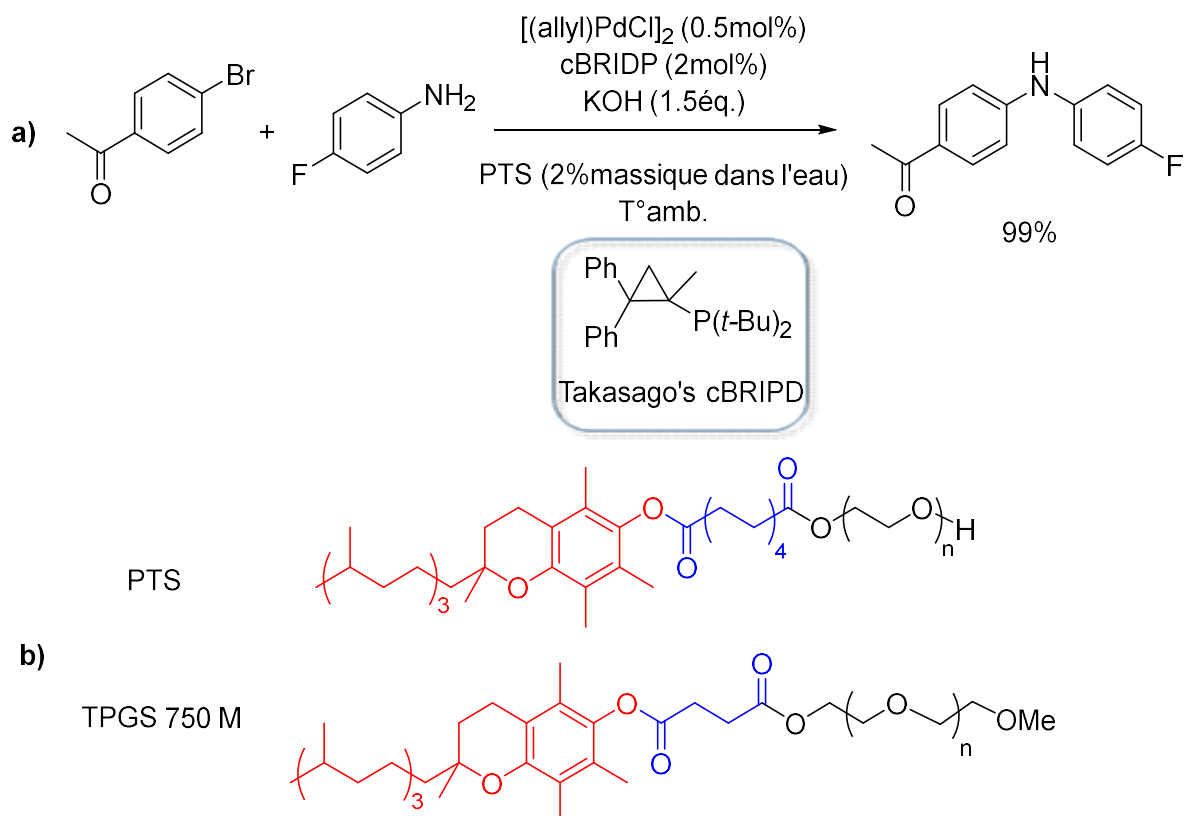
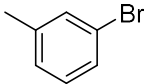
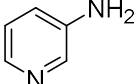
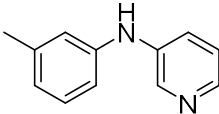
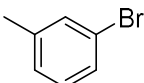
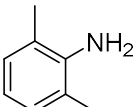
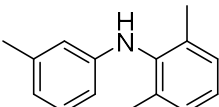


Schéma 26 : Exemple de réaction de Buchwald-Hartwig en milieu micellaire et structure de surfactants.¹¹⁶

Par la suite différents tensioactifs ont été développés en modifiant les associations des trois motifs pour jouer sur les volumes des micelles formées ou encore leurs balance hydrophobe/lipophile. Le TPGS-750-M (Schéma 26 b) développé par l'équipe de Lipshutz permet une amélioration des rendements par rapport au PTS dans plusieurs couplages palladocatalysés.¹¹⁸ Le Tableau 6 ci-dessous présente les différences de rendements obtenus sur deux exemples de couplages de Buchwald-Hartwig.

Tableau 6 : Comparaison des rendements de deux couplages de Buchwald-Hartwig en fonction du surfactant utilisé.¹¹⁸

Ar-X	HNR ₁ R ₂	Produit	Rendement (%)	
			PTS	TPGS-750-M
			83	98
			81	93

Rendement du produit isolé par chromatographie. Conditions réactionnelles : temps de réaction 19–20 h avec Ar-X (1.éq.), HNR₁R₂ (1.2éq.), *t*-BuOK (1.5éq.), catalyseur [(π -allyl)PdCl]₂ (0.5mol%), Ligand cBRIDP (2mol%), et 2% en masse de surfactant dans l'eau.

Lipshutz et son équipe ont par la suite complété leurs travaux en 2014 en proposant des conditions réactionnelles plus douces (température $\leq 50^\circ\text{C}$) avec le même système catalytique adapté au couplage des dérivés bromés de composés aromatiques et hétéroaromatiques avec divers carbamates.¹¹⁹ Ces améliorations sont principalement liées à l'utilisation du TPGS-750-M en remplacement du PTS.

Ce sont ces résultats encourageants qui ont poussé notre équipe à étendre cette réaction à un plus vaste champ de partenaires aminés de manière à déterminer le scope et limitation du système catalytique décrit par Lipshutz. En particulier l'équipe a montré qu'à côté des amines aromatiques cette réaction est aussi efficace au départ d'amines secondaires, d'amides cycliques et urées.¹²⁰ Globalement ces conditions conduisent à des rendements satisfaisants (entre 66 et 91%) même pour des substrats très peu solubles dans l'eau. Mais ces rendements chutent de manière drastique lorsque les substrats utilisés sont moins basiques (2-aminopyrimidine 9%) ou que le nucléophile est une amine primaire (0%) ou un amide (28%) (Figure 28).

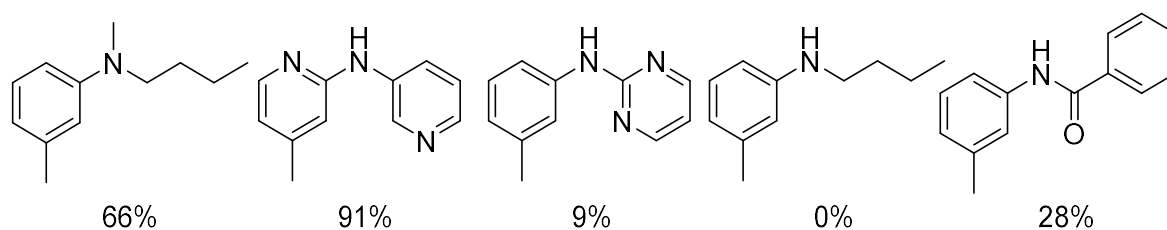
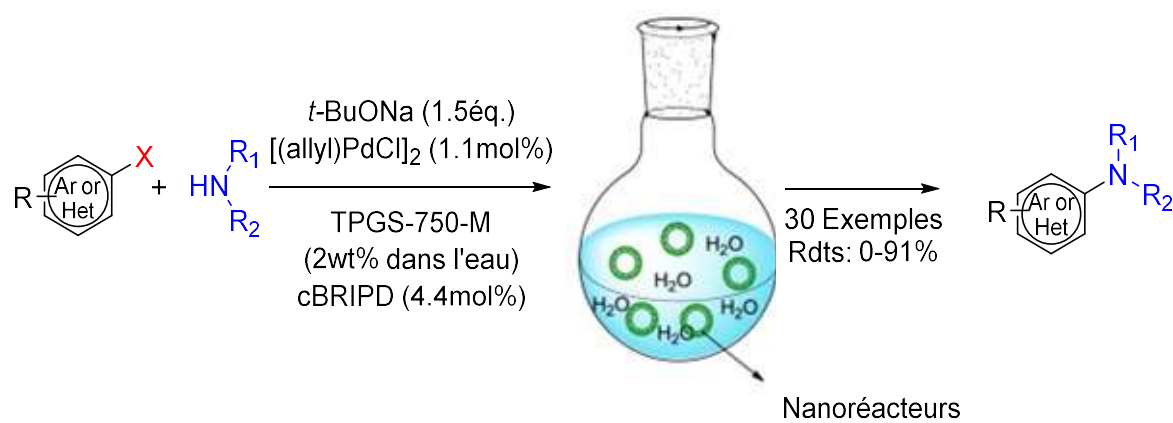


Figure 28 : Réaction de Buchwald-Hartwig dans l'eau à l'aide d'un surfactant.¹²⁰

Compte-tenu de la non-généralisation de cette réaction à toutes les classes d'amines, une étude systématique du ligand, catalyseur au Pd, base et tensioactif a été réalisée au départ d'un système modèle : le 3-bromotoluène en présence de 4-méthoxybenzamide. Ces travaux ont mis en lumière l'efficacité du complexe [(cinnamyl)PdCl]₂ / *t*-BuXPhos comme système catalytique "universel" de la réaction de Buchwald dans l'eau (Figure 29).¹²¹

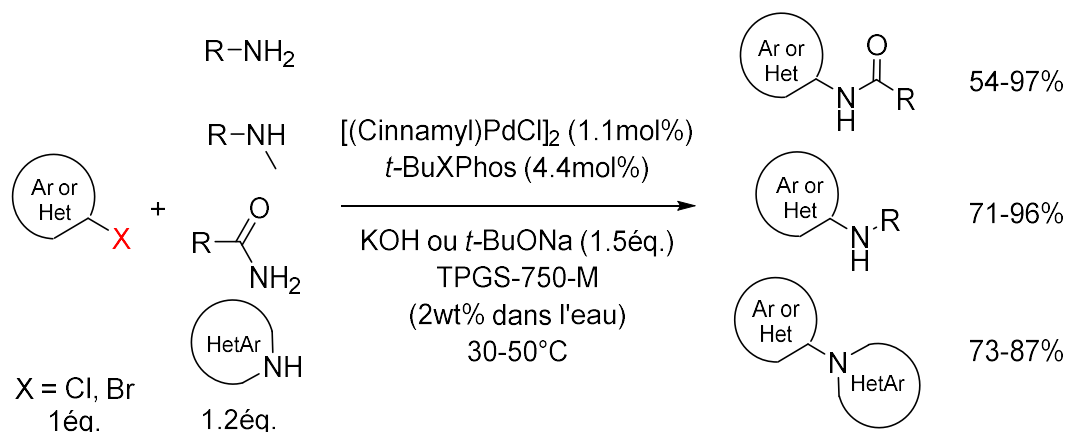


Figure 29 : *t*-BuXPhos un ligand efficace pour le couplage de Buchwald-Hartwig dans l'eau.¹²¹

Ce système s'est avéré particulièrement efficace (plus de 30 exemples) et applicable à une grande variété de châssis moléculaires (Figure 29). Aucune double arylation n'est observée sur les amines aliphatiques primaires. Ce complexe permet de catalyser la réaction sur des substrats insolubles dans l'eau pure. De plus, le milieu micellaire peut être recyclé jusqu'à quatre cycles sans perte d'efficacité.

Récemment, l'équipe de Lipshutz a une nouvelle fois amélioré leurs travaux.¹²² Ils se sont fixés comme objectif de diminuer la charge catalytique au maximum en maintenant des températures de réaction très douces (inférieur à 45°C). Diverses sources de palladium ont été testées sur la réaction modèle (Schéma 27). Ils ont criblé 22 complexes à 1000ppm (0.25mol%) de catalyseur, les meilleurs résultats sont obtenus avec les sources cationiques porteuses de ligands monophosphines encombrés de type [Pd(π -R-allyl)(L)]OTf issus des travaux de Colacot et coll.⁹⁸

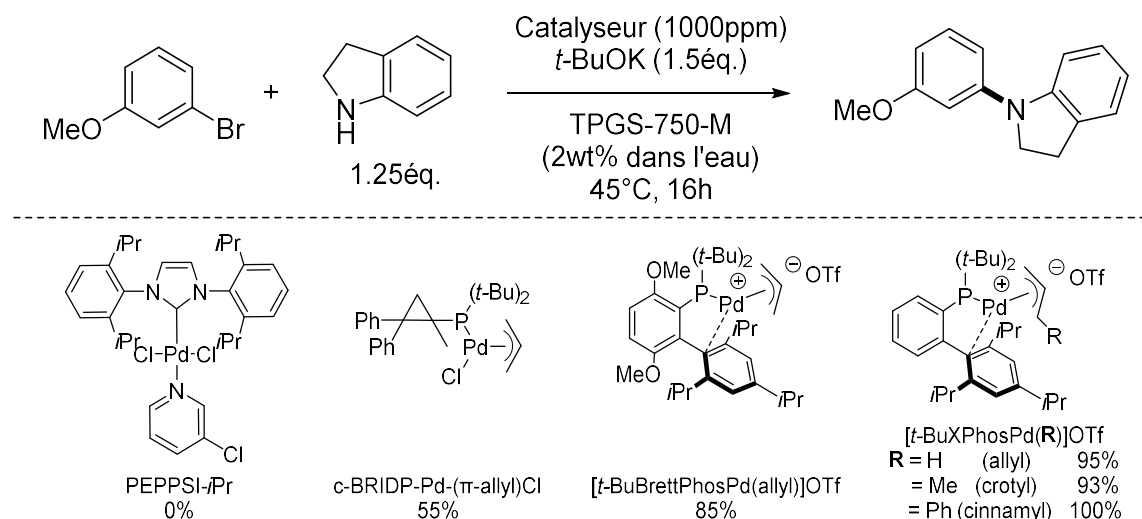


Schéma 27 : Réaction modèle pour le criblage des catalyseurs.¹²²

V. 6. Limitation de la chimie micellaire

Mais la chimie micellaire a des limites. Parmi celles-ci on trouve souvent des problèmes de solubilité pour des molécules plus « complexes ». En particulier, les solides hautement cristallins qui peuvent être très lents à pénétrer dans les micelles, les solides floculants ou encore les réactifs considérés comme de la « poussière de brique » et qui ne sont solubles que dans des milieux hautement polaires rendent l'utilisation de cette technologie peu pratique. L'ajout de co-solvants (acétone, THF, PEG) comme additif à des solutions aqueuses contenant des nanomicelles est une solution proposée dans la littérature. Gallou et son équipe ont démontré qu'un ajout en quantité limitée (5 à 20% de co-solvant) permet une augmentation de la taille des micelles et ainsi améliore la solubilisation des réactifs qui se traduit par une augmentation des rendements.¹²³ Cet effet positif s'applique dans de nombreuses réactions se déroulant en milieu micellaire, la Figure 30 illustre cet effet sur une réaction de Suzuki-Miyaura. En revanche un ajout en trop grande quantité de solvant organique va faire chuter les rendements à des valeurs inférieures à l'expérience témoin (entrée D contre entrée A).

Cependant, il est important de noter que l'ajout même d'une faible quantité de solvant organique dans un milieu micellaire n'est pas en accord avec la philosophie de la chimie verte.

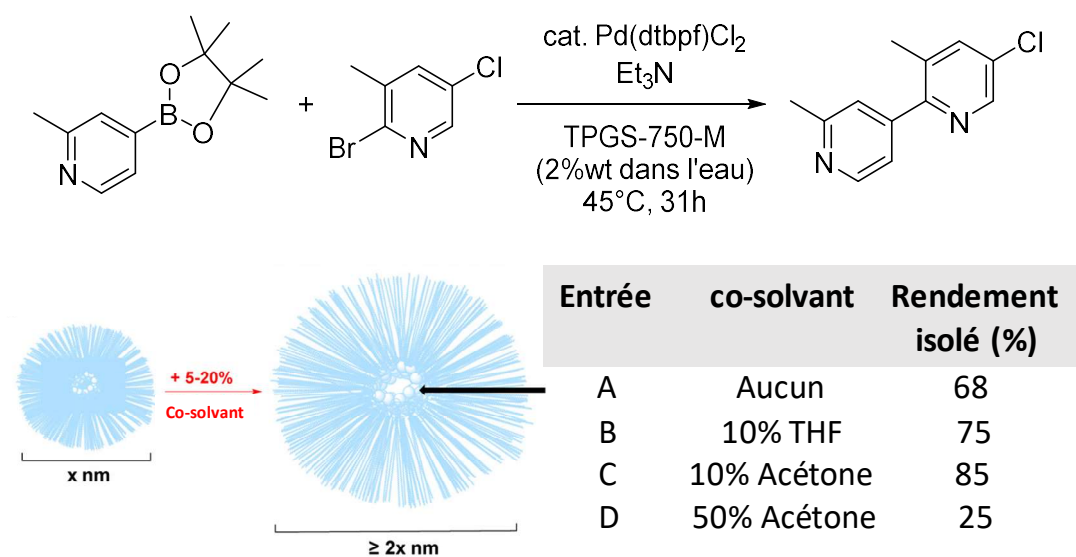


Figure 30 : Effet de l'ajout d'une faible quantité de solvant organique sur la taille des micelles.¹²³

VI. Objectifs de ma thèse

Les paragraphes précédents ont illustré les évolutions de la réaction de couplage de Buchwald et Hartwig, les différents paramètres de cette réaction ont été investigués pour mieux comprendre son fonctionnement et agrandir sa portée.

Ce couplage est possible dans l'eau, un solvant protique et polaire. L'eau est le milieu écologique par excellence mais la réaction de Buchwald-Hartwig en milieu micellaire a montré des limitations, en particulier au niveau de la solubilité des réactifs.

Nous nous sommes donc intéressés aux alcools qui sont également protiques et polaires mais qui solubilisent mieux les composés organiques. Pour rappel, ces derniers sont majoritairement considérés comme verts par les industries pharmaceutiques qui vont encourager leur utilisation en remplacement des solvants organiques classiques (Voir Tableau 3). Ils sont facilement accessibles (quantité et coût), peu impactant pour l'environnement et peuvent être obtenus de manière renouvelable par des processus de fermentation de déchets végétaux. Les alcools simples restent cependant inflammables contrairement à l'eau et ne sont pas dénués de toxicité (en particulier pour le méthanol).

Nous nous sommes donc intéressés aux exemples dans la littérature et de manière étonnante on trouve très peu de données de couplages de Buchwald-Hartwig dans un milieu alcoolique. Les seules données disponibles concernent essentiellement des couplages dans le *tert*-Butanol, ce qui est déjà un premier élément en faveur de notre approche.

VI. 1. Exemples de couplages de B-H dans des solvants alcooliques

Un système catalytique efficace ($\text{Pd}(\text{OAc})_2/t\text{-BuBrettPhos}$) a été développé par Buchwald pour le couplage des amides au départ de chlorures d'aryles.¹²⁴ Comparé au toluène ou au 1,4-dioxane, le *tert*-BuOH est le solvant privilégié pour maximiser les rendements de la réaction (Schéma 28).

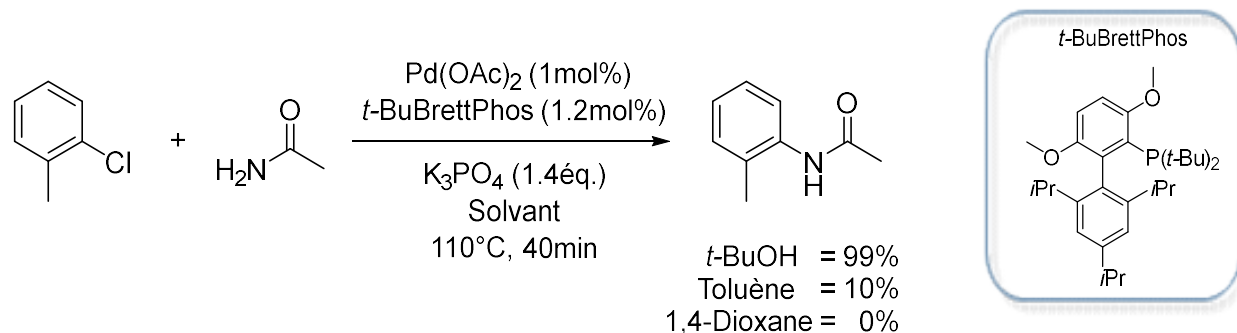


Schéma 28 : Une réaction de Buchwald-Hartwig dans le *t*-BuOH comparaison avec les solvants classiquement employés.¹²⁴

La synthèse présentée dans le Schéma 29 décrit l'obtention industrielle (12kg) d'un intermédiaire de synthèse d'un candidat médicament par l'équipe de Caille.¹²⁵ Cette synthèse présente un défi majeur : les réactifs et les produits de cette synthèse sont peu solubles. L'isopropanol a été sélectionné car il permet une activation rapide par élimination β d'un hydrogène de l'acétate de palladium(II) associé à la phosphine de Buchwald très encombrée (BrettPhos). Ce solvant permet une réaction plus rapide dans des conditions de température plus douces (60° vs 100°C). De plus le produit de la réaction y cristallise, permettant ainsi de l'isoler.

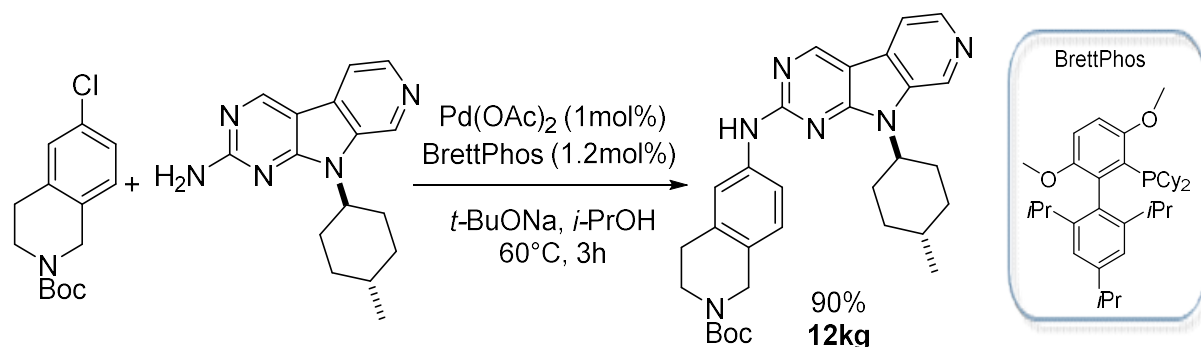


Schéma 29 : Synthèse de l'intermédiaire pour la préparation d'AMG925HCl.¹²⁵

L'ensemble de ces travaux laisse entendre que cette réaction est totalement compatible avec l'utilisation de solvants polaires protiques et les alcools simples semblent être une alternative de choix en termes de solubilisation et de prévention des risques pour la santé et l'environnement.

VI. 2. Preuve de concept

En reprenant les conditions de Buchwald-Hartwig développées en milieu micellaire ($[(\pi\text{-cinnamyl})\text{PdCl}]_2$, *t*-BuXPhos) au départ du même système modèle la 2-aminopyridine (1a) et le 3-bromotoluène (2a), nous avons transposé cette réaction dans différents alcools et comparé l'efficacité de la réaction par rapport au surfactant TPGS-750-M dans l'eau (Schéma 30).

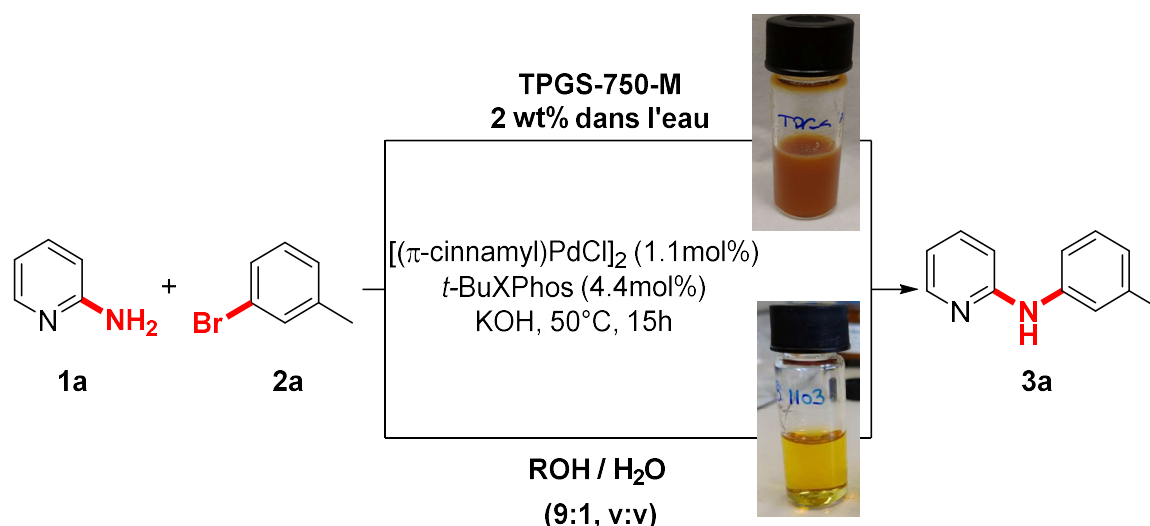
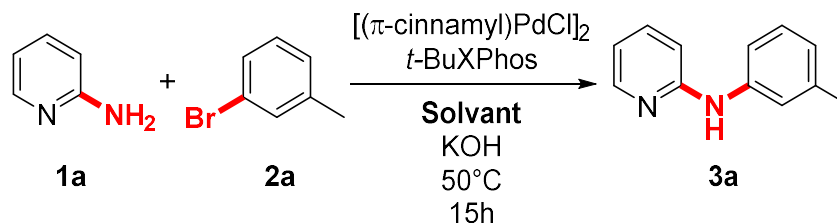


Schéma 30 : Illustration de la preuve de concept.

Le Tableau 7 reprend les résultats obtenus lors de la mise en œuvre des conditions issus des travaux sur la chimie micellaire.¹²¹ A 50°C la réaction dans les micelles conduit à un rendement isolé de 65% après une nuit de réaction. Lorsque le système catalytique est transposé dans les alcools, la réaction conduit à des rendements de l'ordre de 90% dans le méthanol et dans l'éthanol. Les alcools simples sont donc parfaitement compatibles avec ce couplage palladocatalysé. Les alcools linéaires plus lourds comme le *n*-propanol et le *n*-butanol permettent d'obtenir des rendements supérieurs à 70%. Mais de manière surprenante lorsque la réaction se fait dans l'*iso*-propanol le rendement diminue à 40%. Cet alcool secondaire est pourtant celui dans lequel Caille et coll.¹²⁵ ont obtenus les meilleurs résultats. En termes de solubilisation des réactifs l'avantage des alcools est indéniable. En comparant

les aspects des milieux réactionnels on remarque qu'en présence de micelles le milieu est opaque et hétérogène alors qu'en milieu alcoolique ce dernier est limpide et homogène.

Tableau 7 : Rendements observés lors de la preuve de concept.



Entrée	Solvant ^a	Rendement % ^b
1	TPGS-750-M 2% en masse dans l'eau	65
2	MeOH	90
3	EtOH	88
4	<i>n</i> -PrOH	74
5	<i>i</i> -PrOH	40
6	<i>n</i> -BuOH	72

[a] Conditions réactionnelles : 3-bromotoluène (1éq. 0.4mmol), 2-pyridinamine (1.5éq.), $[(\pi\text{-cinnamyl})\text{PdCl}]_2$ (1.1mol%), *t*-BuXPhos (4.4mol%), KOH (2éq.), Solvant (0.2 M), 50°C, 1200rpm, 15h; [b] Rendement moyen sur 2 expériences déterminé par analyse HPLC/UV avec de la caféine comme étalon interne.

VI. 3. Optimisation des conditions expérimentales

Nous avons ainsi fixé les conditions de départ de l'optimisation : $[(\pi\text{-cinnamyl})\text{PdCl}]_2$ (0.5mol%), *t*-BuXPhos (1.5mol%), KOH (2éq.), EtOH/eau (9:1), 50°C, 4h (Schéma 31). Les rendements annoncés dans cette phase d'optimisation, sont des rendements calculés par analyse HPLC/UV en présence de caféine comme étalon interne.

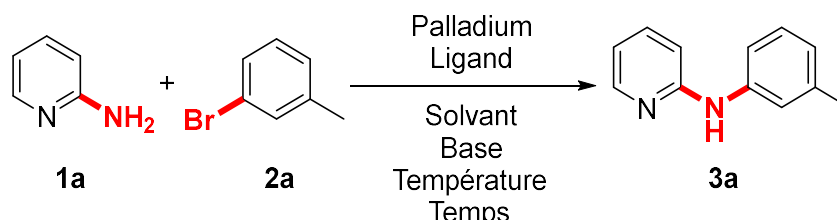
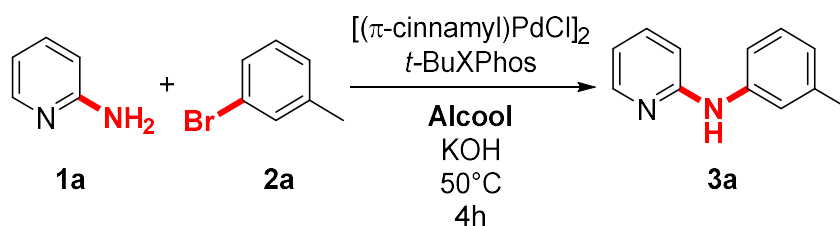


Schéma 31 : Réaction modèle pour l'optimisation des conditions expérimentales

VI. 3.1. Criblage des alcools comme solvant de la réaction

Nous avons criblé plusieurs alcools simples comme solvant de la réaction (Tableau 8). En présence de $[(\pi\text{-cinnamyl})\text{PdCl}]_2$, les alcools primaires conduisent à un rendement quantitatif (entrées 1, 2, 3 et 5), alors que les alcools secondaires (entrées 4 et 6) et tertiaires (entrée 7) conduisent respectivement à des rendements modérés ou faibles. Néanmoins, lorsque nous avons utilisé le $[(\pi\text{-allyl})\text{PdCl}]_2$ à la place de son homologue cinnamyle, tous les alcools testés, qu'ils soient primaires, secondaires ou tertiaires, ont conduit à des rendements quantitatifs (Tableau 13). Ce résultat montre que lors de la réaction, le solvant interagit avec le catalyseur au palladium et que l'encombrement de ce dernier a un impact sur cette interaction. Ce point sera abordé lors de l'étude mécanistique (Partie VII.).

Tableau 8 : Variation des alcools dans le système modèle



Entrée	Modifications des conditions réactionnelles ^a	Rendement % ^b
1	Aucune	> 98
2	MeOH à la place de l'EtOH	> 98
3	<i>n</i> -PrOH à la place de l'EtOH	> 98
4	<i>i</i> -PrOH à la place de l'EtOH	29
5	<i>n</i> -BuOH à la place de l'EtOH	> 98
6	<i>i</i> -BuOH à la place de l'EtOH	48
7	<i>t</i> -BuOH à la place de l'EtOH	7

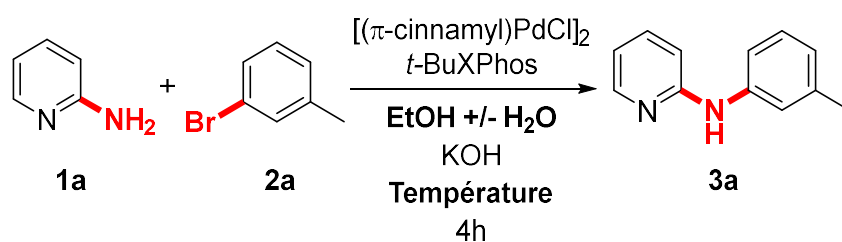
[a] Conditions réactionnelles : 3-bromotoluène (1.5.éq. 0.4mmol), 2-pyridinamine (1.5.éq.), $[(\pi\text{-cinnamyl})\text{PdCl}]_2$ (0.5mol%), *t*-BuXPhos (1.5mol%), KOH (2.éq.), Solvant (0.2 M), 50°C, 1200rpm, 4h; [b] Rendement moyen sur 2 expériences déterminé par analyse HPLC/UV avec de la caféine comme étalon interne.

VI. 3.2. Source, qualité et dégazage du solvant

L'objectif de ces travaux d'optimisation est de conduire à des conditions réactionnelles les plus écologiques possible et en minimisant les coûts en vue d'une application à l'échelle industrielle. Nos efforts se sont donc concentrés sur la nature et la qualité de la source d'éthanol. Le Tableau 9 présente ces premiers résultats. Nous avons ainsi montré que les 10% d'eau n'ont pas d'impact sur la réactivité du couplage, mais cela permet de simplifier le protocole opératoire en présolubilisant KOH en solution aqueuse. L'innocuité de l'eau permet également d'utiliser de l'éthanol technique à 95% sans conséquence sur le rendement. Ce dernier point permet de fortement diminuer le coût en solvant, car l'éthanol technique (95%) est vendu pour quelques dizaines de centimes d'euro le litre.

Pour la suite des réactions d'optimisation, nous avons utilisé de l'éthanol de qualité HPLC, auquel nous avons ajouté par la suite 10% en volume d'une solution de KOH aqueux. Une augmentation de la température à 80°C conduit au même rendement qu'à 50°C (entrée 6) et une diminution de la température à 30°C ne permet que la formation de traces du produit souhaité (entrée 7). L'utilisation d'éthanol et d'eau non dégazés au préalable se traduit par une chute du rendement à seulement 19%, montrant une sensibilité de la réaction à l'oxydation par l'oxygène de l'air (entrée 8).

Tableau 9 : Impact de la qualité de l'éthanol et de la température du milieu réactionnel.



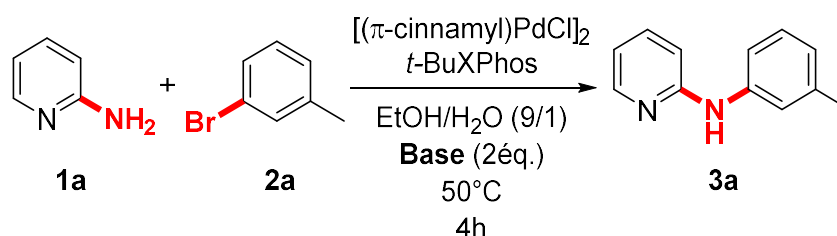
Entrée	Modifications des conditions réactionnelles ^a	Rendement % ^b
1	$[(\pi\text{-cinnamyl})\text{PdCl}]_2$, <i>t</i> -BuXPhos, KOH, EtOH (99%)/H ₂ O (9/1), 50°C	> 98
2	EtOH (anhydre) à la place d'EtOH (99%)/H ₂ O (9/1)	> 98
3	EtOH (anhydre)/H ₂ O (95/5) à la place d'EtOH (99%)/H ₂ O (9/1)	> 98
4	EtOH (anhydre)/H ₂ O (9/1) à la place d'EtOH (99%)/H ₂ O (9/1)	> 98
5	EtOH (95% qualité technique)/H ₂ O (95/5) à la place d'EtOH (99%)/H ₂ O (9/1)	> 98
6	80°C au lieu de 50°C	> 98
7	30°C au lieu de 50°C	traces
8	Solvants non dégazés à la place de solvants dégazés.	19

[a] Conditions réactionnelles : 3-bromotoluène (1éq. 0.4mmol), 2-pyridinamine (1.5éq.), $[(\pi\text{-cinnamyl})\text{PdCl}]_2$ (0.5mol%), *t*-BuXPhos (1.5mol%), KOH (2éq.), EtOH (0.2 M), 50°C, 1200rpm, 4h; [b] Rendement moyen sur 2 expériences déterminé par analyse HPLC/UV avec de la caféine comme étalon interne.

VI. 3.3. Criblage des bases

La nature de la base a été étudiée (Tableau 10). Un léger excès de base (1.2éq.) est nécessaire et peut être suffisant pour que la réaction soit complète. Néanmoins, nous avons observé une certaine variabilité dans les rendements avec un léger excès de KOH, et avons décidé de conserver 2 équivalents de base. Les autres sels d'hydroxydes conduisent également à des résultats quantitatifs sauf pour le dihydroxyde de baryum qui donne un rendement légèrement inférieur de 87%. Les carbonates de sodium ou de potassium, ainsi que le phosphate de potassium conduisent à des rendements plus faibles.

Tableau 10 : Criblage des bases.



Entrée	Modifications des conditions réactionnelles ^a	Rendement % ^b
1	$[(\pi\text{-cinnamyl})\text{PdCl}]_2$, $t\text{-BuXPhos}$, $\text{KOH}_{(\text{aq})}$, $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ (9/1), 50°C	> 98
2	NaOH au lieu de KOH	> 98
3	LiOH au lieu de KOH	> 98
4	$\text{Ba}(\text{OH})_2$ au lieu de KOH	87
5	K_3PO_4 au lieu de KOH	47
6	Na_2CO_3 au lieu de KOH	12
7	Cs_2CO_3 au lieu de KOH	39

[a] Conditions réactionnelles : 3-bromotoluène (1éq. 0.4mmol), 2-pyridinamine (1.5éq.), $[(\pi\text{-cinnamyl})\text{PdCl}]_2$ (0.5mol%), $t\text{-BuXPhos}$ (1.5mol%), $\text{KOH}_{(\text{aq})}$ (2éq.), $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ (9/1) (0.2 M), 50°C , 1200rpm, 4h; [b] Rendement moyen sur 2 expériences déterminé par analyse HPLC/UV avec de la caféine comme étalon interne.

VI. 3.4. Criblage des ligands

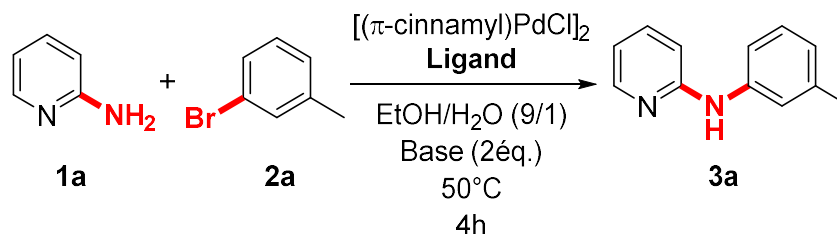
Nous avons vu dans la partie introductive de ce chapitre que les ligands ont une importance critique dans la réactivité d'une réaction de couplage. Nous avons donc testé une série de phosphines mono- ou bi-dendates présentant des encombrements ou des richesses électroniques différentes (Tableau 11 et Figure 31).

Le passage du ligand *t*-BuXPhos au ligand XPhos s'accompagne d'une importante diminution des rendements qui passent à 11%. La seule différence entre ces deux ligands est la richesse électronique de la phosphine, les groupements cyclohexyles ne sont pas suffisants pour conduire à de bons rendements. Lorsque du JohnPhos est utilisé, des rendements de l'ordre de 65% sont obtenus. L'avantage apporté par les groupements *t*-Bu est indéniable mais cela n'est pas suffisant pour obtenir des rendements quantitatifs. Nous avons par la suite criblé d'autres ligands où la phosphine porte des *tert*-butyles. Les ligands *t*-BuBrettPhos et BippyPhos conduisent également à des rendements quantitatifs. Il s'agit dans les deux cas de ligands monophosphines particulièrement encombrés stériquement. Le ligand cBRIDP qui a démontré des propriétés très intéressantes en chimie micellaire n'est pas assez contraint pour mener à des résultats satisfaisants. Le QPhos un dérivé de la famille des monophosphines porteur d'un groupement ferrocène ne permet pas de catalyser la réaction. Lorsque la phosphine bidentate *t*-BuXantPhos est utilisée une nouvelle fois aucun produit de couplage n'est observé.

Ces travaux nous permettent de tirer des conclusions quant à la nature du ligand à utiliser. Pour être efficace la phosphine utilisée devra : être enrichie électroniquement par la présence de groupements *tert*-Butyles. En plus de ces groupements il va falloir que la structure du ligand soit stériquement encombrée. Dans notre sélection, les trois ligands qui possèdent à la fois une phosphine enrichie en électrons et une structure globalement contrainte stériquement sont : le *t*-BuXPhos, le *t*-BuBrettPhos et BippyPhos. Tous les trois conduisent à des rendements quantitatifs. Néanmoins, le choix du ligand implique également des critères économiques. Le ligand *t*-BuXPhos est disponible dans des quantités industrielles (jusqu'à 500g) pour un prix compris entre 13 et 50€/g en fonction de la quantité commandée. Le ligand *t*-BuBrettPhos est disponible dans des quantités plus faibles entre 100mg et 50g pour un tarif supérieur à 100€/g. Enfin, le ligand BippyPhos n'est disponible qu'en petits conditionnements de 250mg et 1g avec des prix de l'ordre de 300 €/g. L'écart de prix est un argument de taille pour le choix du ligand

t-BuXPhos, qui en plus de ça est disponible dans des conditionnements adaptés aux industriels.

Tableau 11 : Criblage des ligands.



Entrée	Modifications des conditions réactionnelles ^a	Rendement % ^b
1	$[(\pi\text{-cinnamyl})\text{PdCl}]_2$, <i>t</i> -BuXPhos, KOH _(aq) , EtOH/H ₂ O (9/1), 50°C	> 98
2	XPhos au lieu de <i>t</i> -BuXPhos	11
3	JohnPhos au lieu de <i>t</i> -BuXPhos	65
4	<i>t</i> -BuBrettPhos au lieu de <i>t</i> -BuXPhos	> 98
5	BippyPhos au lieu de <i>t</i> -BuXPhos	> 98
6	P(<i>t</i> -Bu) ₃ •HBF ₄ au lieu de <i>t</i> -BuXPhos	traces
7	cBRIPD au lieu de <i>t</i> -BuXPhos	25
8	QPhos au lieu de <i>t</i> -BuXPhos	n. d.
9	<i>t</i> -BuXantPhos au lieu de <i>t</i> -BuXPhos	n. d.

[a] Conditions réactionnelles : 3-bromotoluène (1 éq. 0.4 mmol), 2-pyridinamine (1.5 éq.), $[(\pi\text{-cinnamyl})\text{PdCl}]_2$ (0.5 mol%), Ligand (1.5 mol%), KOH_(aq) (2 éq.), EtOH/H₂O (9/1) (0.2 M), 50°C, 1200 rpm, 4h; [b] Rendement moyen sur 2 expériences déterminé par analyse HPLC/UV avec de la caféine comme étalon interne.

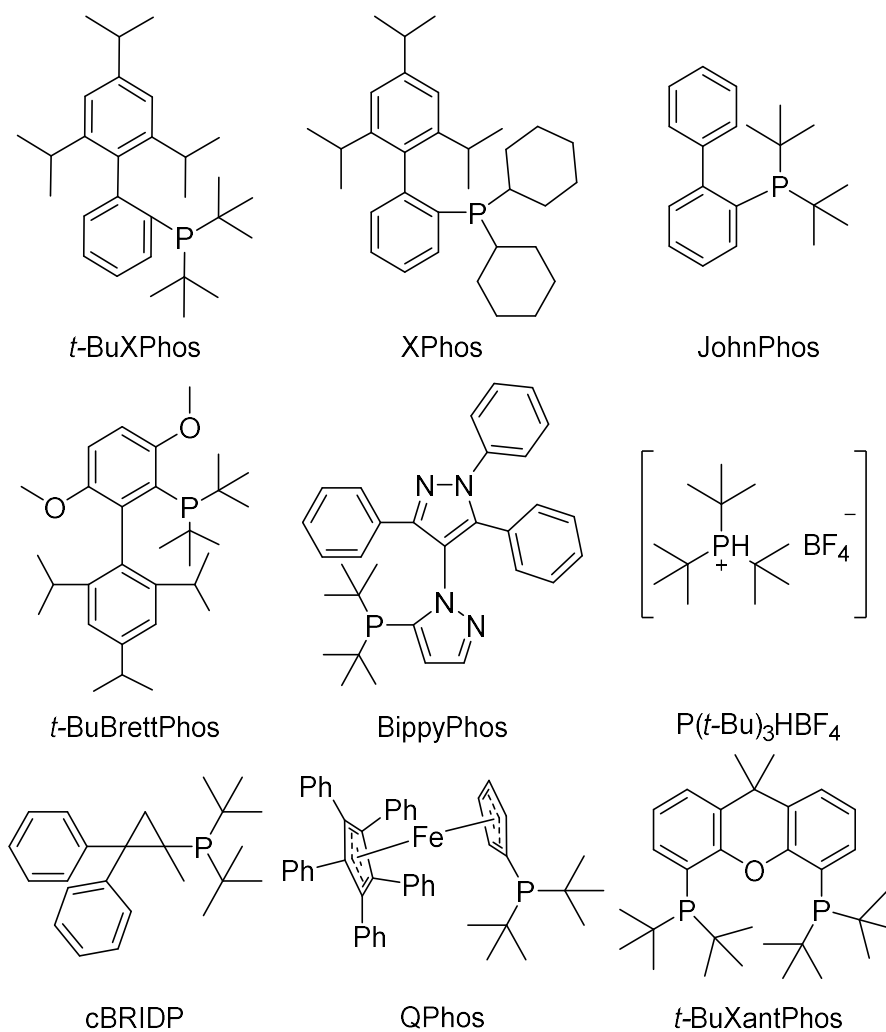


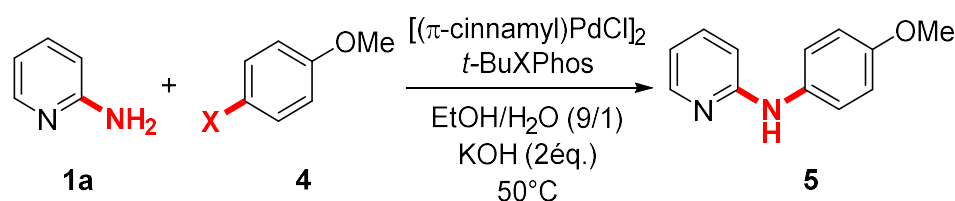
Figure 31 : Structures des ligands utilisés pour le criblage.

VI. 3.5. Effet de l'halogène ou du pseudo halogène

Avec ces conditions réactionnelles optimisées, nous avons étudié l'impact de l'halogène ou du pseudohalogène sur le rendement de la réaction (Tableau 12). Il nous est apparu préférable de changer de système modèle au niveau de l'électrophile, puisque les dérivés du 3-bromotoluène conduisent à des rendements trop élevés pour pouvoir observer des différences. Ce sont donc des dérivés de la famille de l'anisole (**4**) qui ont été utilisés. Le groupement électrodonneur en position *para* va diminuer le caractère électrophile et va donc influencer l'étape d'addition oxydante. Les dérivés iodés et bromés conduisent à la formation du composé **5** avec des rendements 78% et 70% respectivement. Pour les dérivés chlorés le rendement diminue à 55%, ce qui est cohérent avec la plus forte énergie de dissociation de la liaison C-Cl. Néanmoins, la capacité de pouvoir coupler des dérivés chlorés en milieu

alcoolique est un résultat important, car les dérivés chlorés sont en général plus stables et moins onéreux que leurs analogues bromés ou iodés. Le dérivé triflate a généralement la même réactivité que les dérivés bromés mais dans nos conditions basiques à 50°C dans un milieu protique polaire, le triflate est rapidement hydrolysé. Néanmoins, l'obtention de 33% de rendement sous-entend une réaction de couplage suffisamment rapide pour concurrencer la réaction d'hydrolyse.

Tableau 12 : Effet de la modification de l'halogène ou du pseudo-halogène.



Entrée	Halogène / Pseudo-halogène ^a (X)	Temps (h)	Rendement % ^b
1	I	6	78
2	Br	6	70
3	Cl	6	55
4	OTf	4	33

[a] Conditions réactionnelles : dérivés de l'anisole (1 éq. 0.4mmol), 2-pyridinamine (1.5 éq.), $[(\pi\text{-cinnamyl})\text{PdCl}]_2$ (0.5mol%), Ligand (1.5mol%), KOH_(aq) (2 éq.), EtOH/H₂O (9/1) (0.2 M), 50°C, 1200rpm, 4-6h; [b] Rendement isolé

Nous avons par la suite effectué une réaction de compétition en couplant le benzamide avec le 4-bromochlorobenzène (Schéma 32). Seul le produit de couplage sur le brome a été obtenu avec un rendement de 90%, confirmant ainsi la différence de réactivité entre le chlore et le brome dans nos conditions de couplage.

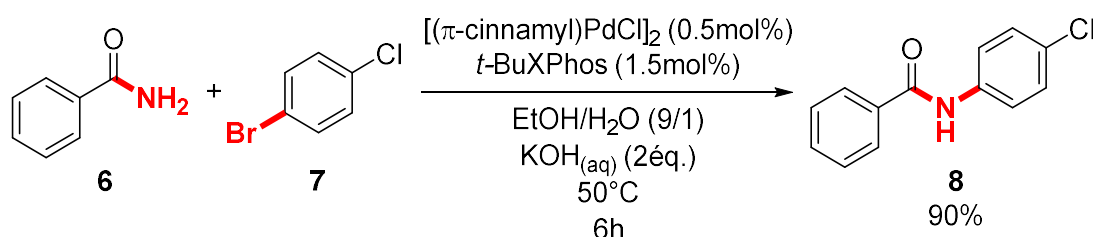


Schéma 32 : Réaction de compétition.

VI. 4. Détermination du TON

Nous avons souhaité en savoir plus sur les capacités de notre espèce catalytique et c'est pour cela que nous avons réalisé des mesures de TON (TurnOver Number). Le TON se caractérise par le nombre de cycles catalytiques que le catalyseur est capable de faire avant de s'éteindre. Afin de déterminer cette caractéristique il faut fournir suffisamment de substrat au catalyseur et lui laisser assez de temps pour s'éteindre (Schéma 33).

Une première tentative a été la préparation d'une solution stock de palladium et de ligand dans l'éthanol afin de jouer sur la concentration en catalyseur mais les résultats obtenus n'étaient pas reproductibles. Le catalyseur une fois solubilisé ne supporte pas le transfert, malgré les précautions prises (flacons avec septums et travail sous atmosphère inerte). Une autre possibilité pour diminuer la charge catalytique est d'augmenter la quantité de substrat par rapport au catalyseur. C'est ce que nous avons réalisé.

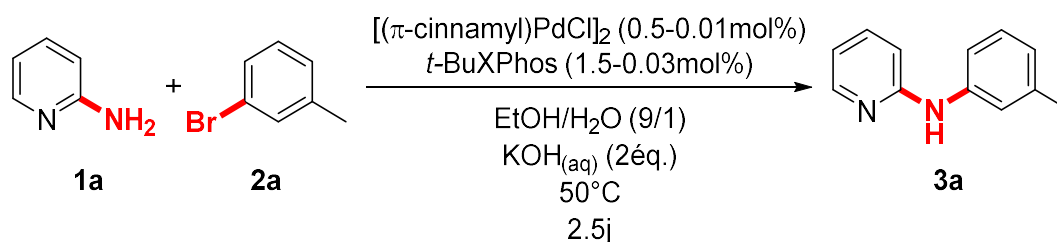
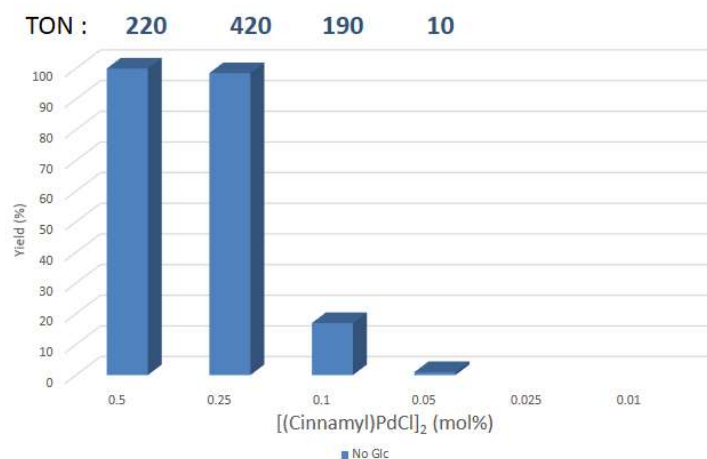


Schéma 33 : Conditions expérimentales pour la mesure du TON.

Quatre charges de $[(\pi\text{-cinnamyl)PdCl}]_2$ ont été testées (0.5, 0.25, 0.10 et 0.05 mol%.) Après deux jours et demi de réaction les rendements sont déterminés par analyse HPLC en présence de caféine. Les résultats obtenus sont décrits dans le Graphique 1 ci-dessous. Pour la charge à 0.25 mol% le rendement obtenu est quasiment quantitatif avec un TON de 420. Les charges catalytiques plus faibles (0.10 et 0.05 mol%) conduisent à TON très inférieurs de 190 et 10 respectivement. La brusque diminution du TON laisse à penser que le système catalytique en très faible charge est rapidement dégradé, potentiellement par oxydation via des traces d'oxygène contenus dans les alcools.



Graphique 1 : Rendements et TON en fonction de la charge catalytique.

Dans des travaux antérieurs au laboratoire sur la catalyse au cuivre (travaux présentés dans le chapitre 2), le glucose avec son caractère réducteur s'est avéré être un additif de choix pour la réaction de type Ullmann.¹²⁶ L'effet réducteur de ce sucre est aussi exploité pour la préparation écologique de nano-particules mono dispersées de palladium(0) (Schéma 34).¹²⁷

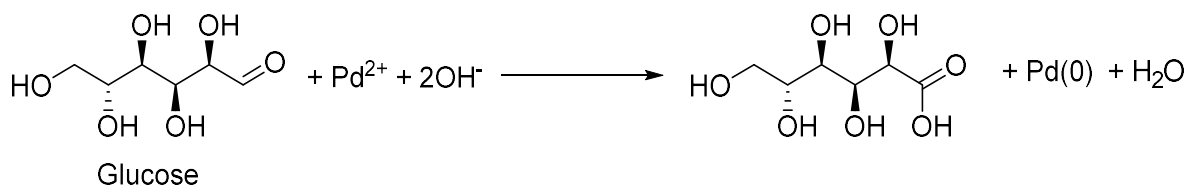


Schéma 34 : Equation de la réaction de formation de nanoparticules de palladium(0).¹²⁷

Les ressources renouvelables gagnent du terrain de jour en jour, parmi ces ressources la biomasse détient une place de choix. Le glucose est la principale ressource fournie par la biomasse. Ce dernier est une plateforme intéressante et de nombreuses voies de transformation sont en cours de développement pour sa valorisation. L'une d'entre elles est l'oxydation catalytique. En effet l'acide gluconique et ses dérivés ouvrent à de nombreuses applications dans l'industrie agroalimentaire, dans l'industrie pharmaceutique et dans le domaine des détergents. En 2018 l'équipe de Wang propose une méthodologie simple pour l'oxydation du glucose en acide gluconique (Schéma 35).¹²⁸ Cette réaction montre qu'en présence de palladium, l'oxygène en solution peut être consommé en réagissant avec le glucose pour donner l'acide gluconique.

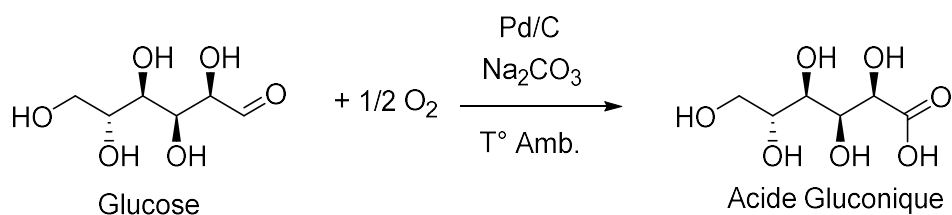
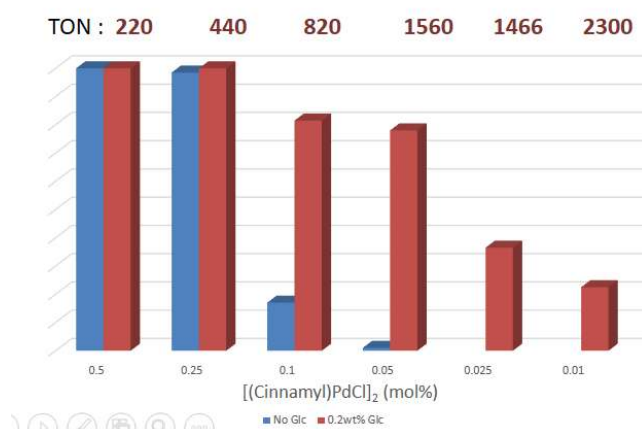


Schéma 35 : Equation de la catalyse du glucose en acide gluconique par le palladium sur charbon en présence de dioxygène.¹²⁸

Il nous a semblé intéressant de tester l'utilisation de glucose comme « anti-oxydant » dans la réaction de Buchwald-Hartwig en milieu alcoolique.

Nous avons donc testé l'impact sur le TON d'un ajout de glucose (0.2% en masse par rapport au solvant) dans notre milieu réactionnel. Le Graphique 2 reprend ces résultats avec la comparaison aux réactions sans glucose. Alors qu'en absence de glucose, les TON montent jusqu'à 440 avant de chuter rapidement en dessous de 0.25 mol% de palladium, l'ajout de glucose permet d'obtenir des TON > 2000 avec 0.01 mol% de palladium.



Graphique 2 : Effet du glucose sur les rendements et sur les TON

Ces expériences nous permettent de conclure que l'ajout d'une faible quantité de glucose permet un gain indéniable en terme de robustesse du complexe catalytique.

L'effet du glucose est marqué dès lors que le palladium est en faible quantité, à des charges catalytiques plus importantes l'effet est moindre. Avec les informations que nous avons en notre possession nous faisons l'hypothèse que les traces de dioxygène résiduel dans le solvant sont rapidement consommées pour catalyser l'oxydation du glucose en acide gluconique, ce qui permet de consommer le dioxygène restant et ainsi protéger le catalyseur de l'oxydation et donc de l'extinction.

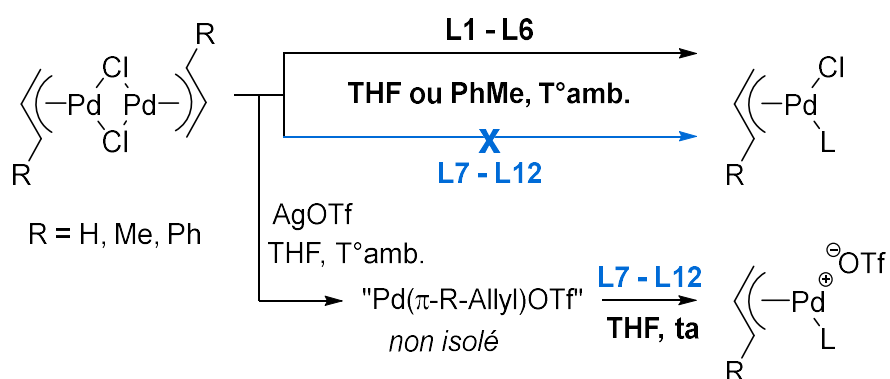
Cette hypothèse sera testée lors de l'étude mécanistique.

VII. Etude mécanistique

Nous nous sommes interrogés sur le mécanisme conduisant à la formation de l'espèce catalytique. En effet, Colacot et coll. ont publié en 2015 une étude approfondie montrant que les monophosphines très encombrées telles que le *t*-BuXPhos ne s'associaient pas avec le $[\text{Pd}(\pi\text{-cinnamyl})\text{Cl}]_2$ pour former le précatalyseur actif dans des solvants classiques tels que le toluène ou le THF, à l'inverse des monophosphines moins encombrées telles que le JohnPhos qui vont s'associer spontanément en un précatalyseur actif sous la forme d'un monomère neutre de Pd(II) de type $\text{Pd}(\pi\text{-cinnamyl})(\text{L})(\text{Cl})$ (Figure 32).⁹⁸ Ils ont également montré dans cette étude que le prétraitement du $[\text{Pd}(\pi\text{-cinnamyl})\text{Cl}]_2$ avec le sel d'argent AgOTf permettait de former le complexe cationique $[\text{Pd}(\pi\text{-cinnamyl})](\text{OTf})$, et ce dernier peut s'associer avec les monophosphines encombrées pour générer un précatalyseur actif sous la forme d'un monomère cationique de Pd(II) de type $[\text{Pd}(\pi\text{-cinnamyl})(\text{L})](\text{OTf})$ (Figure 32).⁹⁸

Dans notre cas, malgré l'utilisation de phosphine encombrée comme *t*-BuXPhos avec $[\text{Pd}(\pi\text{-cinnamyl})\text{Cl}]_2$, nous formons une espèce active de palladium. Nous avons alors émis l'hypothèse mécanistique de la formation d'un monomère cationique de Pd(II) de type $[\text{Pd}(\pi\text{-cinnamyl})(\text{L})](\text{Cl})$ favorisé par l'utilisation de solvants polaires protiques tels que les alcools (Figure 32). Afin de caractériser ce précatalyseur, nous avons établi une collaboration avec Dr Laurence Grimaud (ENS, Sorbonne Université, Paris) et son doctorant Aurélien Bailly.

Travaux publiés par Colacot et coll.⁹⁸



L1: RuPhos L4: BrettPhos L7: *t*-BuBrettPhos L10: Me4-*t*-BuXPhos
 L2: SPhos L5: JohnPhos L8: AdBrettPhos L11: RockPhos
 L3: XPhos L6: CyBippyPhos L9: *t*-BuXPhos L12: BippyPhos

Notre hypothèse mécanistique

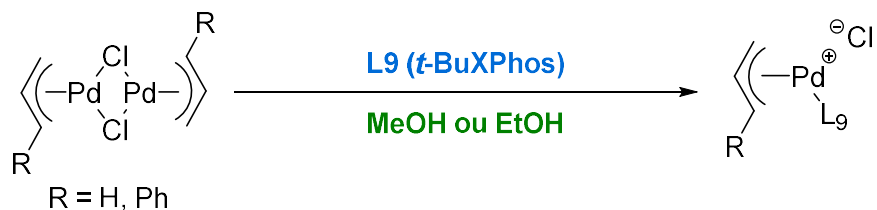


Figure 32 : Travaux de l'équipe de Colacot et notre hypothèse mécanistique

VII. 1. Caractérisation de la formation du précatalyseur $[\text{Pd}(\pi\text{-R-allyl})(\text{L})](\text{Cl})$

Alors que le $[\text{Pd}(\pi\text{-cinnamyl})\text{Cl}]_2$ est quasiment insoluble dans l'éthanol, la présence de 2 équivalents de *t*-BuXPhos conduit à sa solubilisation en quelques minutes à température ambiante pour former une solution rouge foncée (Figure 33).

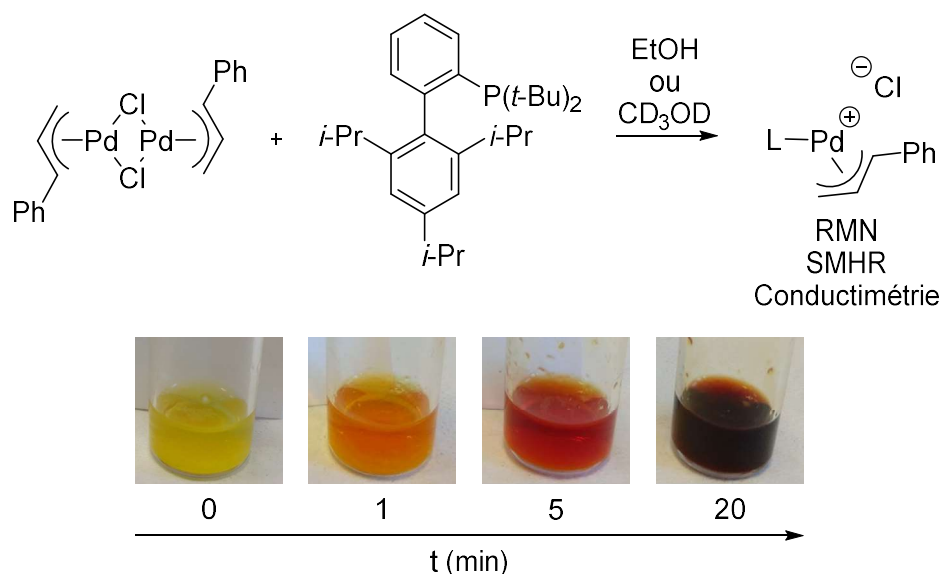


Figure 33 : Solubilisation spontanée du $[\text{Pd}(\pi\text{-cinnamyl})\text{Cl}]_2$ en présence de *t*-BuXPhos

Nous avons alors effectué plusieurs expériences de RMN, spectrométrie de masse (SM) ou de conductimétrie pour caractériser la formation des produits en milieu EtOH ou CD_3OD en utilisant le $[\text{Pd}(\pi\text{-cinnamyl})\text{Cl}]_2$ et le $[\text{Pd}(\pi\text{-allyl})\text{Cl}]_2$.

VII. 1.1. Caractérisation par RMN

Nous avons profité que la réaction se fasse en milieu alcoolique pour faire une étude RMN dans CD_3OD . Pour cela, nous avons préagit le $[\text{Pd}(\pi\text{-R-Allyl})\text{Cl}]_2$ (0.01 mmoles) en présence de *t*-BuXPhos (0.019 mmoles) dans du méthanol- d_4 dégazé pendant 25 minutes, puis le mélange a été transféré dans un tube RMN et analysé en RMN ^1H , ^{13}C , et $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$.

Avec le $[\text{Pd}(\pi\text{-cinnamyl})\text{Cl}]_2$, les spectres RMN ^1H et $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ ne sont pas très bien résolus (Figure 34 et 35) mais sont très similaires aux spectres du $[\text{Pd}(\pi\text{-cinnamyl})(\text{L})]\text{OTf}$ publiés par Colacot et coll. (Annexe Figure 64 et 65).⁹⁸ Alors que le complexe de triflate montre un déplacement chimique de 76.0 ppm en RMN du $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$, nous avons observé un déplacement à 76.3 ppm. Malheureusement, nous n'avons pas réussi à obtenir un spectre correct en RMN ^{13}C .

^1H NMR(Methanol- d_4 , 500 MHz)

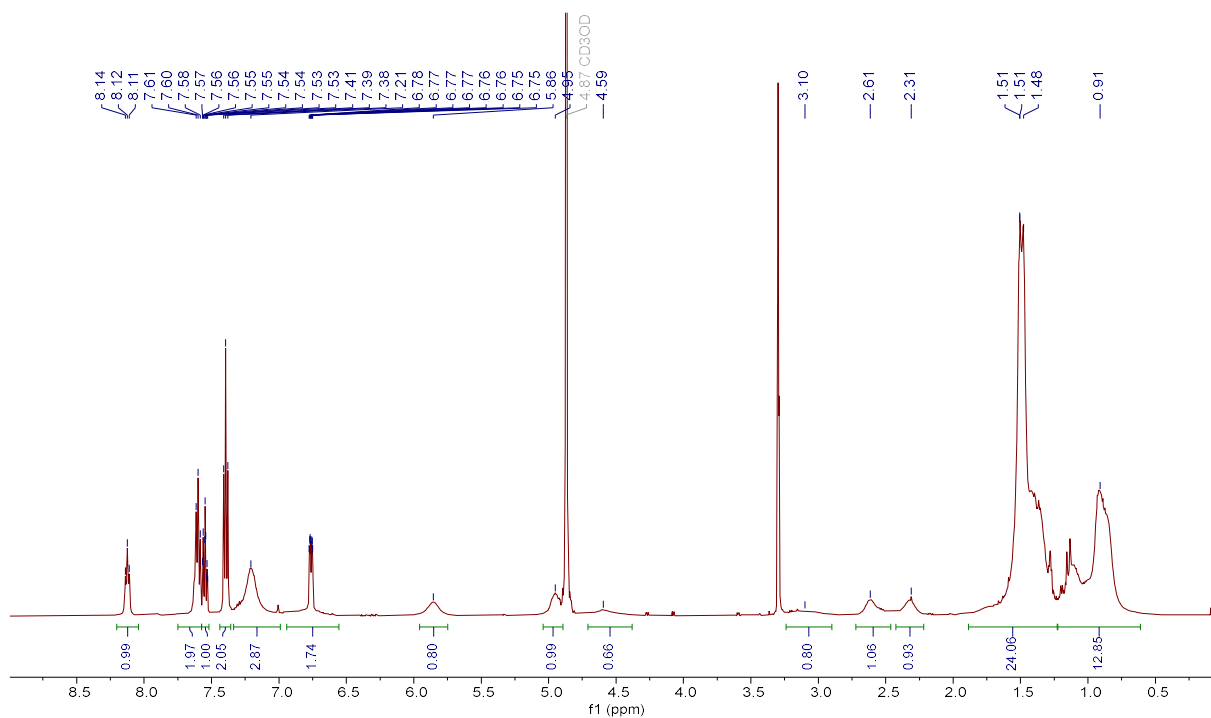


Figure 34 : Analyse RMN ^1H du $[\text{Pd}(\pi\text{-cinnamyl})\text{Cl}]_2$ (0.01 mmoles) + $t\text{-BuXPhos}$ (0.019 mmoles) dans du méthanol- d_4 dégazé.

^{31}P NMR(Methanol- d_4 , 202 MHz)

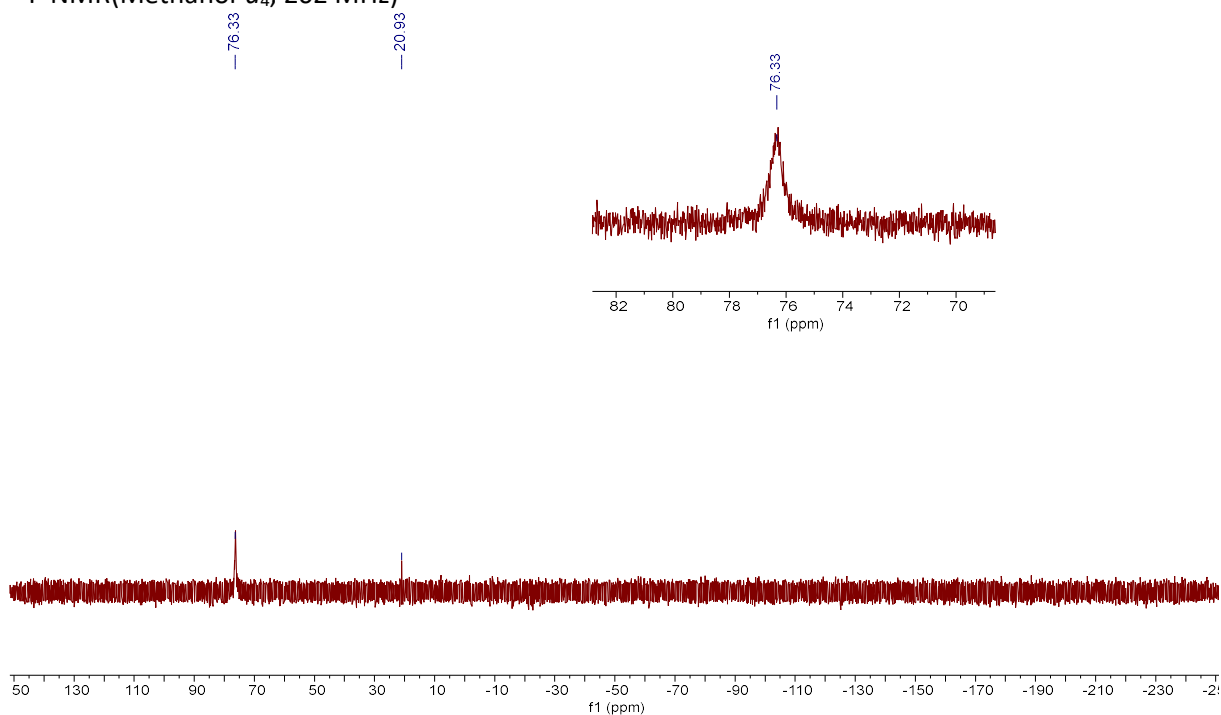


Figure 35 : Analyse RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ du $[\text{Pd}(\pi\text{-cinnamyl})\text{Cl}]_2$ (0.01 mmoles) + $t\text{-BuXPhos}$ (0.019 mmoles) dans du méthanol- d_4 dégazé.

Avec le $[\text{Pd}(\pi\text{-allyl})\text{Cl}]_2$, les spectres ^1H , ^{13}C , et $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ sont parfaitement résolus, et ont permis de montrer la formation du seul complexe de palladium $[\text{Pd}(\pi\text{-allyl})(t\text{-BuXphos})]\text{Cl}$, détecté avec 5% de $[\text{Pd}(\pi\text{-allyl})\text{Cl}]_2$ qui est en léger excès (Figure 36 à 38).

^1H NMR(Methanol- d_4 , 500 MHz)

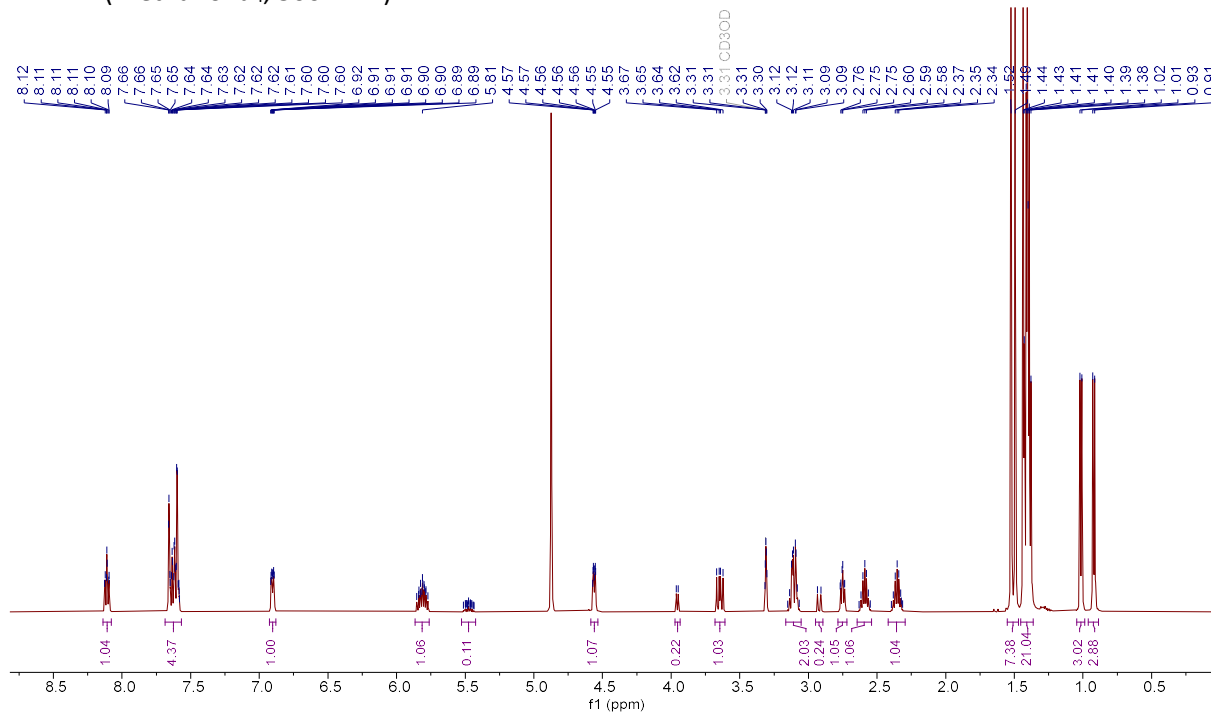


Figure 36 : Analyse RMN ^1H du complexe $[\text{Pd}(\pi\text{-allyl})(t\text{-BuXphos})]\text{Cl}$ dans du méthanol- d_4 dégazé.

^{13}C NMR(Methanol- d_4 , 126 MHz)

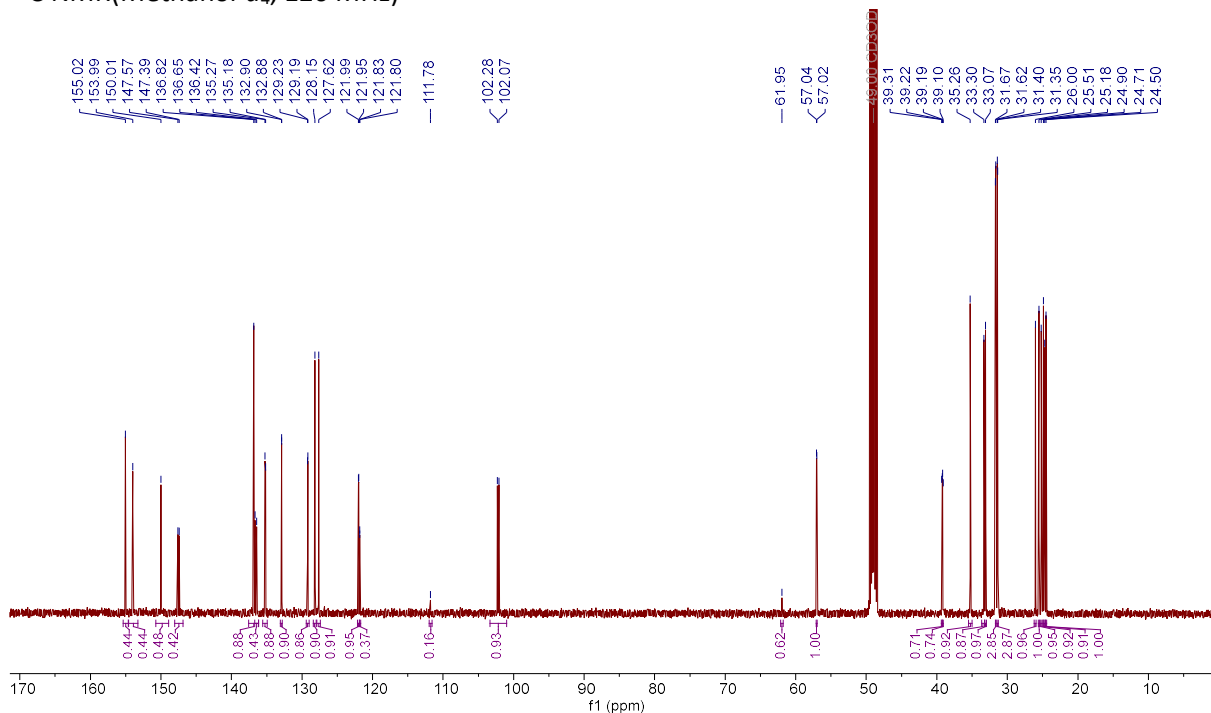


Figure 37 : Analyse RMN ^{13}C du complexe $[\text{Pd}(\pi\text{-allyl})(t\text{-BuXphos})]\text{Cl}$ dans du méthanol- d_4 dégazé.

^{31}P NMR (Methanol- d_4 , 202 MHz)

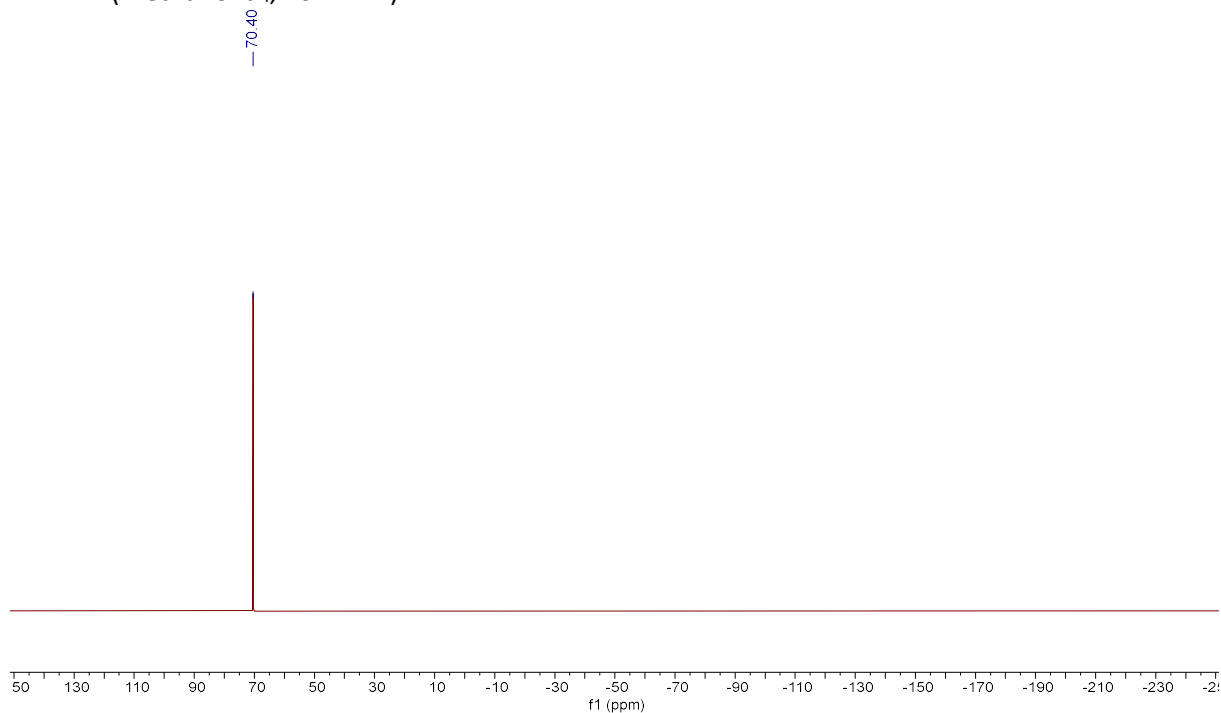


Figure 38 : Analyse RMN $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ du complexe $[\text{Pd}(\pi\text{-allyl})(t\text{-BuXphos})]\text{Cl}$ dans du méthanol- d_4 dégazé.

Encore une fois, les spectres obtenus sont très similaires à ceux publiés par le groupe de T. J. Colacot (AnnexeFigure 68 à 70).⁹⁸ Alors que le complexe de triflate montre un déplacement chimique de 70.05 ppm en RMN du $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$, nous avons observé un déplacement à 70.40 ppm.

Ces expériences de RMN viennent appuyer notre hypothèse sur la formation spontanée d'un monomère cationique de Pd(II) de type $[\text{Pd}(\pi\text{-R-allyl})(\text{L})](\text{Cl})$, même si à ce stade nous ne sommes pas en mesure de confirmer l'ion chlorure comme contre-ion.

VII. 1.2. Caractérisation par spectrométrie de masse

Nous avons par la suite caractérisé la formation de ce monomère de palladium par spectrométrie de masse. Cette technique est relativement peu utilisée pour caractériser les complexes de palladium et nous avons en effet dû ajuster les paramètres de fragmentation pour obtenir un spectre exploitable.

En utilisant le même protocole que précédemment pour la RMN, nous avons injecté le mélange réactionnel solubilisé dans l'éthanol. Avec le $[\text{Pd}(\pi\text{-allyl})\text{Cl}]_2$, un massif isotopique très majoritaire a été observé à 571.3749, correspondant exactement au massif isotopique théorique attendu pour $[\text{Pd}(\pi\text{-allyl})(t\text{-BuXPhos})]^+$ (Figure 39).

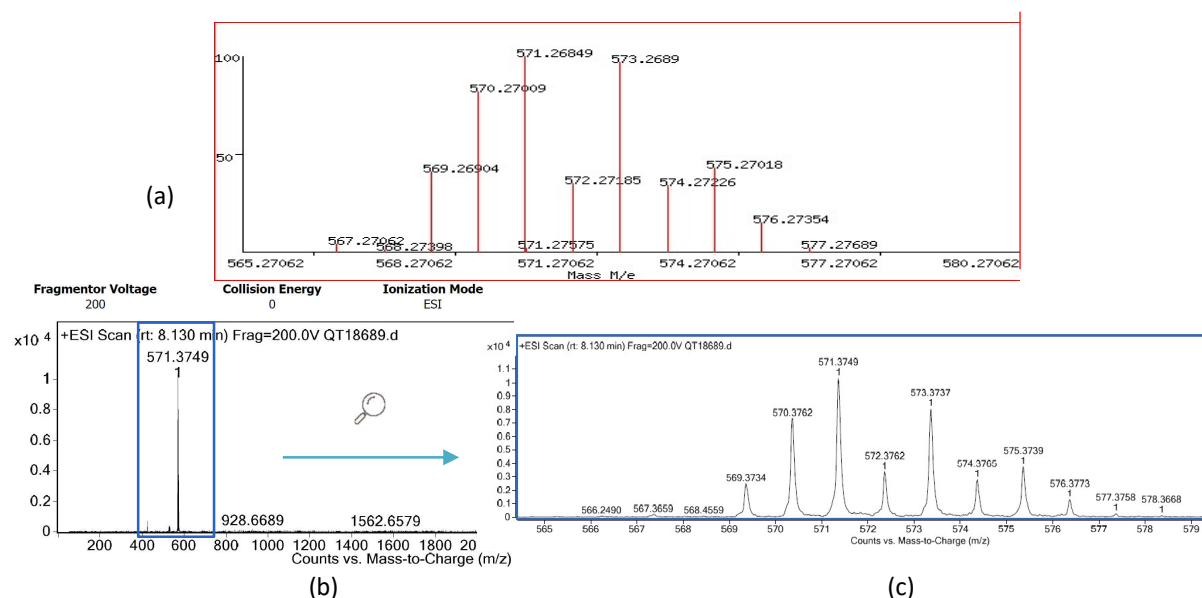


Figure 39 : Prédiction du motif isotopique de $[\text{Pd}(\pi\text{-allyl})(t\text{-BuXPhos})]^+$ (a) (Source : www.sisweb.com/mstools/isotope.html) SMHR de la solubilisation de dimère de palladium allyl et du ligand *t*-BuXPhos (b) agrandissement du massif isotopique majoritaire à 571.3749 (c)

Avec le $[\text{Pd}(\pi\text{-cinnamyl})\text{Cl}]_2$, un massif isotopique très majoritaire a été observé à 647.3041, correspondant exactement au massif isotopique théorique attendu pour $[\text{Pd}(\pi\text{-cinnamyl})(t\text{-BuXPhos})]^+$ (Figure 40 (a)).

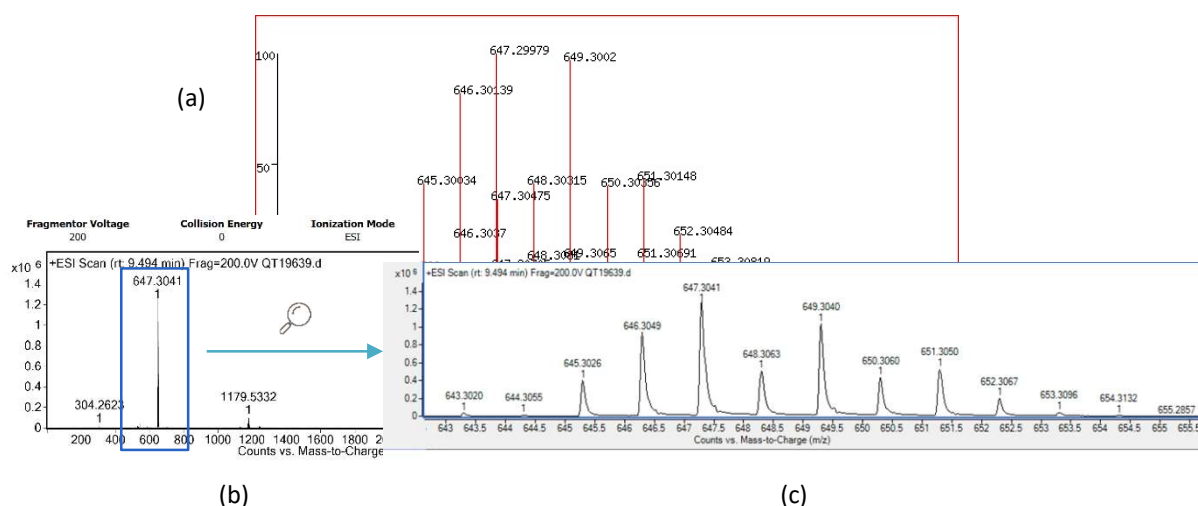


Figure 40 : Prédiction du motif isotopique de $[Pd(\pi\text{-cinnamyl})(t\text{-BuXPhos})]^+$ (a) (Source : www.sisweb.com/mstools/isotope.html) SMHR de la solubilisation de dimère de palladium Cinnamyl et du ligand t-BuXPhos (b) agrandissement du massif isotopique majoritaire. 647.3041 (c)

Ces expériences de spectrométrie de masse viennent renforcer notre hypothèse sur la formation spontanée d'un monomère cationique de Pd(II) de type $[Pd(\pi\text{-R-allyl})(L)](Cl)$, même si à ce stade nous ne sommes toujours pas en mesure de confirmer l'ion chlorure comme contre-ion. Nous avons néanmoins refait ces expériences de spectrométrie de masse en préparant le complexe dans différents solvants alcooliques comme le méthanol ou le n-propanol, et nous n'avons observé aucune différence dans le massif isotopique, suggérant que le solvant alcoolique n'est pas impliqué dans le complexe.

VII. 1.3. Caractérisation par Conductimétrie

Après avoir confirmé la formation du monomère $[\text{Pd}(\pi\text{-R-allyl})(\text{L})]$ par RMN et spectrométrie de masse. Il était important de confirmer la nature ionique de ce complexe. Pour cela, Aurélien Bailly et Laurence Grimaud ont effectué un suivi conductimétrique d'une solution de *t*-BuXPhos (6 éq.) et $[\text{Pd}(\pi\text{-cinnamyl})\text{Cl}]_2$ (1 éq.) dans EtOH/H₂O (90 :10) à 50°C. La Figure 41 présente l'évolution de la conductivité en fonction de la concentration en $[\text{Pd}(\pi\text{-cinnamyl})\text{Cl}]_2$. L'obtention d'une régression linéaire avec un $R^2 = 0,9968$ confirme la nature cationique du complexe $[\text{Pd}(\pi\text{-R-allyl})(\text{L})]\text{Cl}$ en solution dans l'éthanol. Des expériences complémentaires ont permis de montrer que dans les conditions de dilution de la réaction de couplage ($[\text{Pd}] = 0,1$ mmol/L), le complexe $[\text{Pd}(\pi\text{-R-allyl})(\text{L})]\text{Cl}$ se comporte comme un électrolyte fort, c'est-à-dire qu'il est entièrement dissocié.

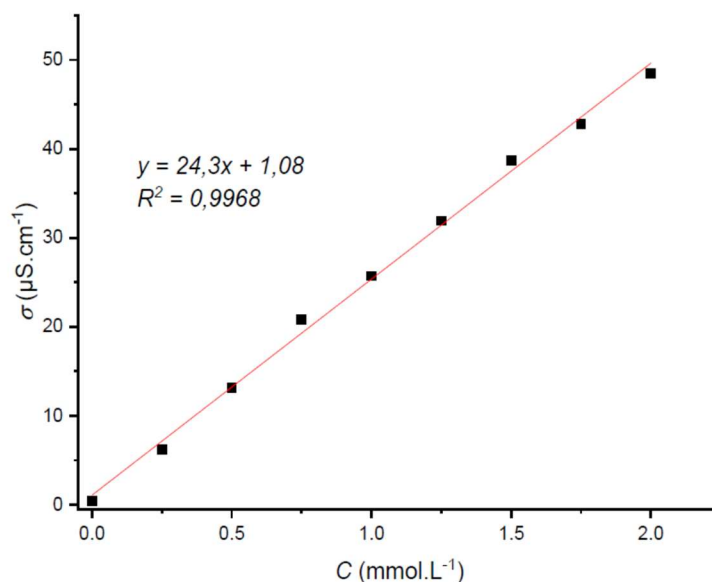


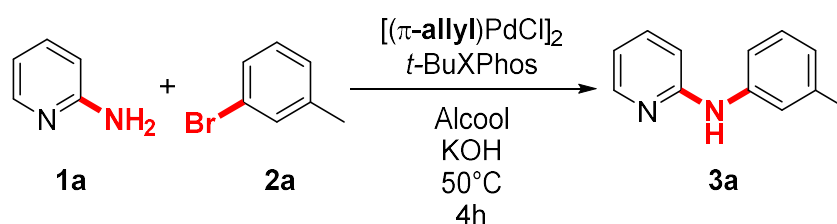
Figure 41 : Evolution de la conductivité en fonction de la concentration en $[\text{Pd}(\text{cinnamyl})\text{Cl}]_2$ (1 éq.) + *t*-BuXPhos (6 éq.) conditions EtOH/H₂O (90/10), 50°C, Ar. (Source : Thèse d'Aurélien Bailly, 2021)

Ces expériences de conductimétrie viennent confirmer notre hypothèse de départ sur la formation spontanée en milieu alcoolique du complexe monomérique cationique $[\text{Pd}(\pi\text{-R-allyl})(\text{L})]\text{Cl}$ comme entité réactive.

VII. 2. Caractérisation de la formation du L-Pd(0) à partir du pré-catalyseur $[\text{Pd}(\pi\text{-R-allyl})(\text{L})](\text{Cl})$

Nous avons vu précédemment que $[\text{Pd}(\pi\text{-cinnamyl})\text{Cl}]_2/t\text{-BuXPhos}$ conduisait à des rendements quantitatifs dans les alcools primaires, mais était moins performant dans les alcools secondaires et tertiaires (Tableau 8). A l'inverse, des rendements quantitatifs furent obtenus avec $[\text{Pd}(\pi\text{-allyl})\text{Cl}]_2/t\text{-BuXPhos}$ quel que soit le solvant alcoolique utilisé (Tableau 13).

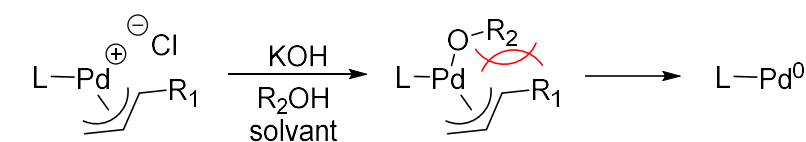
Tableau 13 : Variation des alcools avec le palladium $[(\pi\text{-allyl})\text{PdCl}]_2$



Entrée	Modifications des conditions réactionnelles ^a	Rendement % ^b
1	Aucune	> 98
2	MeOH à la place de l'EtOH	> 98
3	<i>n</i> -PrOH à la place de l'EtOH	> 98
4	<i>i</i> -PrOH à la place de l'EtOH	> 98
5	<i>n</i> -BuOH à la place de l'EtOH	> 98
6	<i>i</i> -BuOH à la place de l'EtOH	> 98
7	<i>t</i> -BuOH à la place de l'EtOH	> 98

[a] Conditions réactionnelles : 3-bromotoluène (1.5 éq., 0.4 mmol), 2-pyridinamine (1.5 éq.), $[(\pi\text{-allyl})\text{PdCl}]_2$ (0.5 mol%), *t*-BuXPhos (1.5 mol%), $\text{KOH}_{(\text{aq})}$ (2 éq.), Solvant (0.2 M), 50°C, 1200 rpm, 4h; [b] Rendement moyen sur 2 expériences déterminé par analyse HPLC/UV avec de la caféine comme étalon interne.

Récemment, N. Hazari et A. Nova ont publié une étude mécanistique dans le cadre de la réaction de Suzuki-Miyaura dans laquelle les solvants alcooliques favorisent la réduction du Pd(II) en Pd(0). Ils ont en effet montré que le pré-catalyseur neutre $\text{Pd}(\pi\text{-allyl})(i\text{Pr})(\text{Cl})$ réagit avec le méthanol pour former un intermédiaire-clé $\text{Pd}(\pi\text{-R-allyl})(i\text{Pr})(\text{OMe})$, qui après β -élimination d'hydrogène, forme le $(i\text{Pr})\text{Pd}(0)$.⁹⁹ Dans notre étude, la formation d'un intermédiaire similaire de type $\text{Pd}(\pi\text{-R-allyl})(t\text{-BuXPhos})(\text{OR})$ pourrait expliquer les différences de réactivité entre les complexes $(\pi\text{-allyl})$ et $(\pi\text{-cinnamyl})$ de palladium (Figure 42). En effet, la gêne stérique du cinnamyle pourrait défavoriser la substitution de l'atome de chlore par les alcools secondaires ou tertiaires.



L = *t*-BuXPhos

Alcools R₂OH:

R₁ = H : Primaires = Secondaires = Tertiaires

R₁ = Ph : Primaires > Secondaires >> Tertiaires

Figure 42 : Impact de la gêne stérique du groupement cinnamyl sur la formation de l'espèce active L-Pd(0)

L'équipe de Laurence Grimaud a de son côté étudié la formation du Pd(0) via des expériences de voltammétrie cyclique.

Cette technique électrochimique se base sur la mesure du courant électrique traversant un système pendant que le potentiel appliqué varie au cours du temps. Le système va être soumis à un cycle de potentiels électriques, les espèces en solution vont subir des phénomènes de réduction et/ou d'oxydation en fonction du potentiel. Ces réactions redox vont induire une variation de leur état d'oxydation qui va être mesurée. Le montage utilisé par nos collaborateurs est décrit dans la Figure 43.

Pour permettre la bonne circulation du flux d'électrons il faut que le milieu soit conducteur. Lorsque le solvant utilisé ne satisfait pas cette condition il est d'usage d'ajouter un électrolyte support. Il s'agit typiquement de sels d'ammonium quaternaires qui doivent être totalement soluble dans le milieu. Dans nos expériences il s'agit du *n*Bu₄NBF₄, ce sel de fond sera présent en large excès.

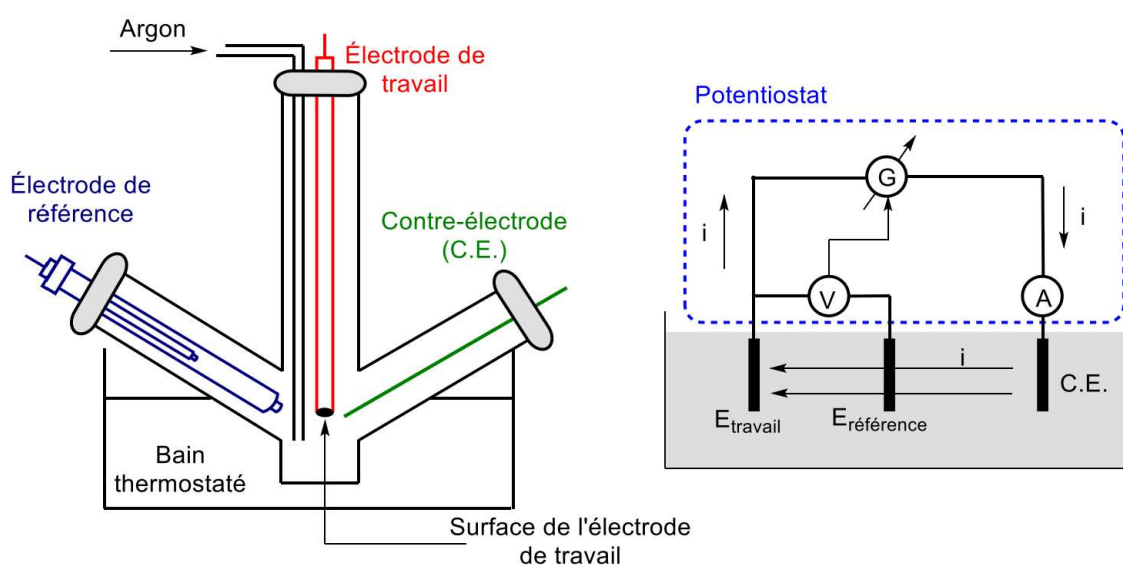


Figure 43 : Montage expérimental à trois électrodes et son circuit électrique simplifié.

(Source : Thèse d'Aurélien Bailly, 2021.)

La variation du potentiel délivré dans le système au cours du temps permet d'observer dans notre cas la variation de l'état d'oxydation du palladium. Lorsque la source de palladium est en présence du ligand on observe seulement une vague dans la zone de réduction Figure 44(A **R1**) (potentiel < à la valeur d'équilibre du couple). L'intensité de cette vague augmente avec le temps et est liée à la solubilisation lente du complexe. Dans la zone d'oxydation (potentiel > à la valeur d'équilibre du couple) on observe une vague liée à l'oxydation du ligand (O1 à 1.0V), cette vague est présente lorsque le ligand est seul dans le milieu et n'est pas influencé par l'ajout de la source de palladium. Il faut attendre l'ajout de KOH pour voir apparaître rapidement (< 1min) la vague de forte intensité O2 à +0.13 V Figure 44 (B **O2**), valeur cohérente avec un complexe de Pd(0). La formation de cette vague s'accompagne de la disparition de la vague R1.

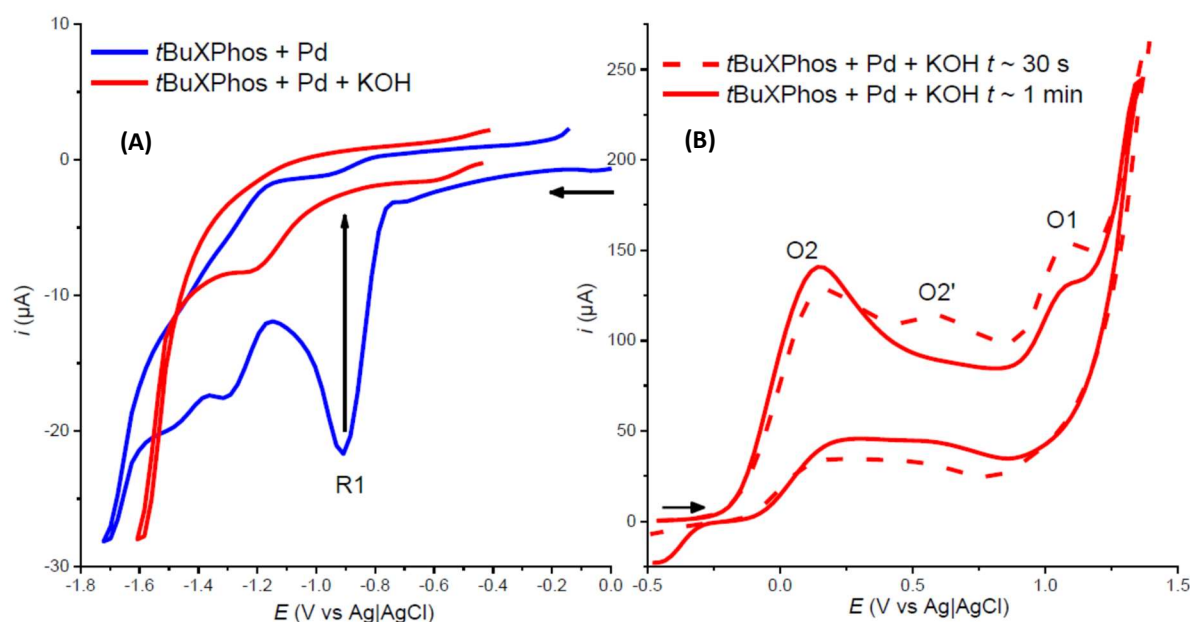


Figure 44 : Voltammétrie cyclique d'une solution de *t*-BuXPhos (6 éq.) + [Pd(cinnamyl)Cl]₂ (1 éq. 1mmol/L) avant addition de KOH (bleu) et après (rouge). Suivi cathodique (à droite (A)) et cathodique (à gauche (B)) Conditions opératoires : Solvant EtOH/H₂O (9/1 v/v) nBu₄NBF₄ 0.1mol/L, 50°C, électrode de travail : carbone vitreux Ø=3mm, contre électrode : platine, référence : Ag/AgCl. (Source : Thèse Aurélien Bailly, 2021)

De notre côté, pour visualiser la formation de ce Pd(0), nous avons suivi la réaction par RMN du ³¹P{H}. Après avoir validé la formation du précatalyseur [Pd(π-allyl)(*t*-BuXPhos)]Cl (Figure 36 à 38), un excès de KOH a été ajouté dans le tube RMN, et la réaction a été monitoré par RMN ³¹P{H} (Figure 45). Le pic à 70.40 correspondant au précatalyseur cationique disparaît totalement au profit d'un pic à 58.60 ppm attribué au complexe *t*-BuXPhos-Pd(0).

^{31}P NMR(Methanol- d_4 , 202 MHz)

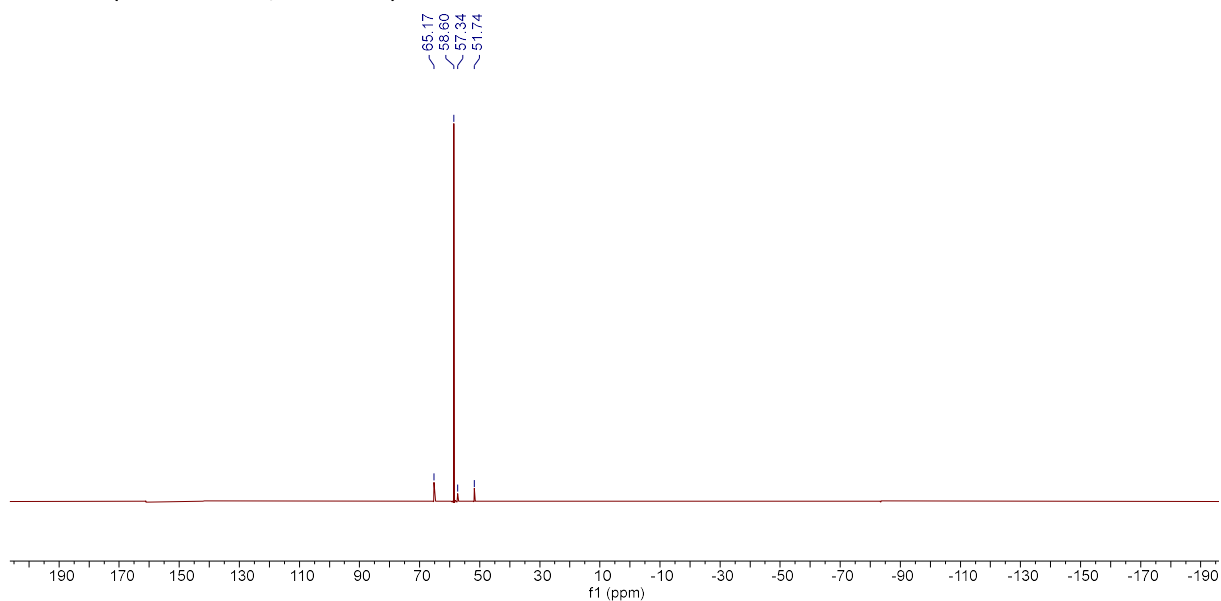


Figure 45 : Suivi RMN $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ de la formation du complexe $t\text{-BuXPhos-Pd(0)}$.

A la suite de ce résultat, nous avons testé la sensibilité du complexe de Pd(0) à l'oxygène. Comme attendu, après bullage avec un ballon d'oxygène pendant quelques secondes, le pic à 58.60 ppm correspondant au $t\text{-BuXPhos-Pd(0)}$ en RMN $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ disparaît partiellement en faveur de deux nouveaux pics à 80.98 ppm et 57.30 ppm correspondant respectivement au Pd($t\text{-BuXPhos}$)(O $_2$) et à l'oxyde de $t\text{-BuXPhos}$ (Figure 46).

^{31}P NMR(Methanol- d_4 , 202 MHz)

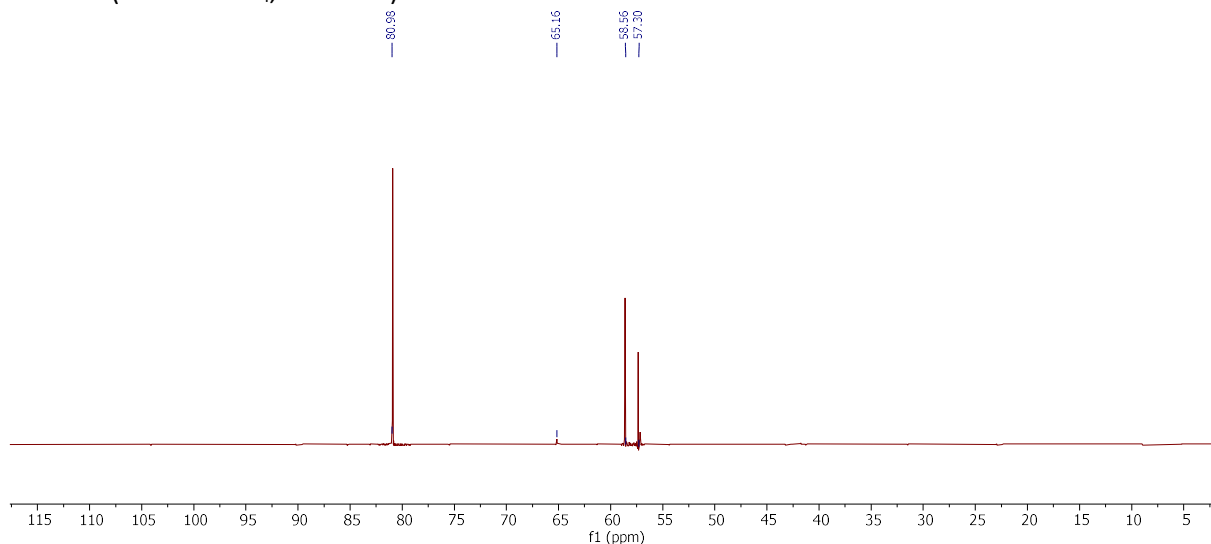


Figure 46 : Suivi RMN $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ de l'ajout de dioxygène sur le complexe $t\text{-BuXPhos-Pd(0)}$.

VII. 2.1. Caractérisation de l'addition oxydante de ArX avec L-Pd(0)

L'équipe de Laurence Grimaud a tout d'abord visualisé par voltamétrie cyclique que la vague O2 à +0.13 V disparaissait très rapidement après l'ajout de 4-fluorobromobenzène (ArX)

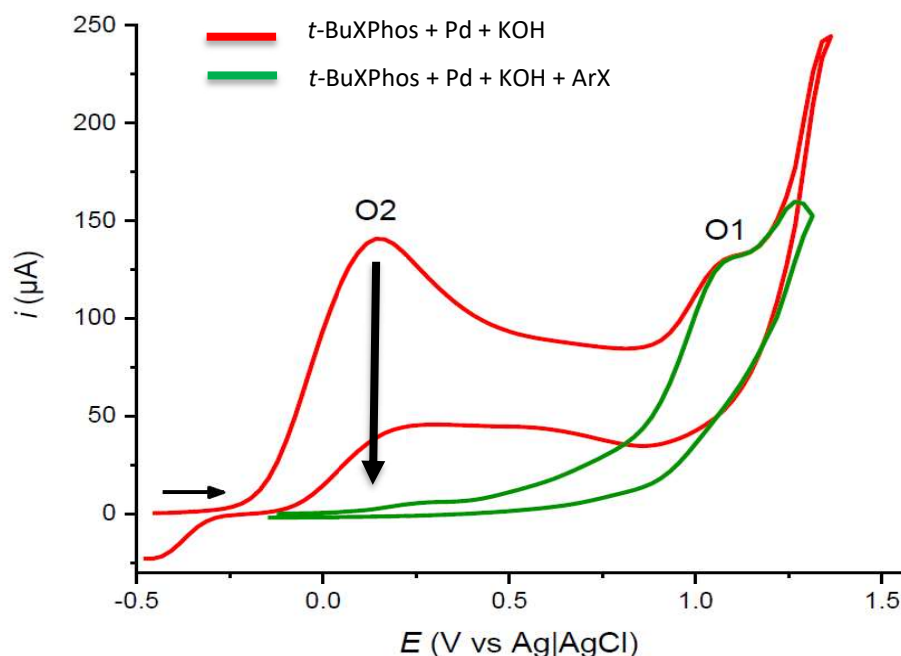


Figure 47 : Suivi voltampérométrique de la vague anodique O2 avant (rouge) et 3min après l'ajout de ArX (vert) Conditions opératoires : Solvant EtOH/H₂O (9/1 v/v) nBu₄NBF₄ 0.1mol/L, 50°C, électrode de travail : carbone vitreux $\varnothing=3\text{mm}$, contre électrode : platine, référence : Ag/AgCl. (Source : Thèse Aurélien Bailly, 2021)

De notre côté, nous avons également confirmé par RMN ³¹P{H} et ¹⁹F la disparition du L-Pd(0) au profit du produit d'addition oxydante. En RMN du fluor (Figure 48), le pic à -117.34 ppm correspondant au 4-fluorobromobenzène diminue au profit d'un pic à -124.30 ppm. En RMN du phosphore (Figure 49), l'addition préalable de 4-fluorobromobenzène ne perturbe pas la formation du précatalyseur cationique [Pd(π -allyl)(*t*-BuXPhos)]Cl, et après ajout de KOH, on obtient un pic à 56.64 ppm correspondant au produit d'addition oxydante Pd(*t*-BuXPhos)(4-F-Ph)(OH), après substitution du brome par un groupement hydroxyle. En effet, Aurélien Bailly a synthétisé le complexe Pd(*t*-BuXPhos)(4-F-Ph)(Br) et a montré que ce dernier n'était pas visible en RMN du phosphore, d'où l'hypothèse de cette substitution par un groupement OH. Nous avons validé cette hypothèse par spectrométrie de masse haute résolution, car nous avons détecté un massif isotopique majoritaire correspondant à l'adduit potassium du complexe Pd(*t*-BuXPhos)(4-F-Ph)(OH) (Figure 50).

^{19}F NMR(Methanol- d_4 , 470 MHz)

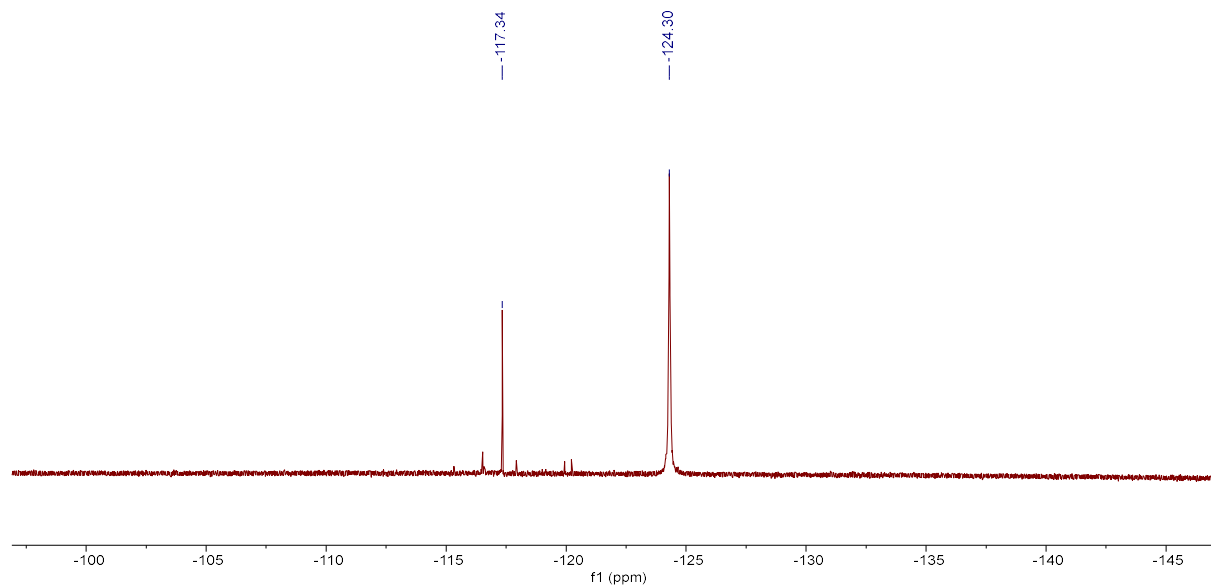


Figure 48 : Suivi RMN ^{19}F de l'ajout de 4-fluorobromobenzène sur le complexe $t\text{-BuXPhos-Pd(0)}$.

^{31}P NMR(Methanol- d_4 , 202 MHz)

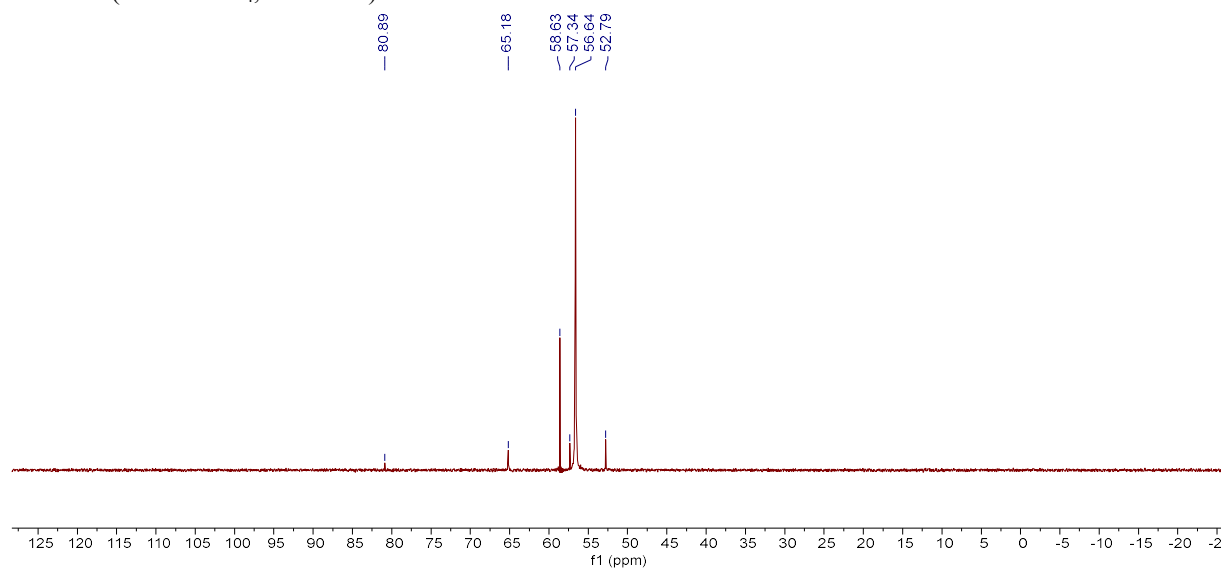


Figure 49 : Suivi RMN $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ de l'ajout de 4-fluorobromobenzène sur le complexe $t\text{-BuXPhos-Pd(0)}$.

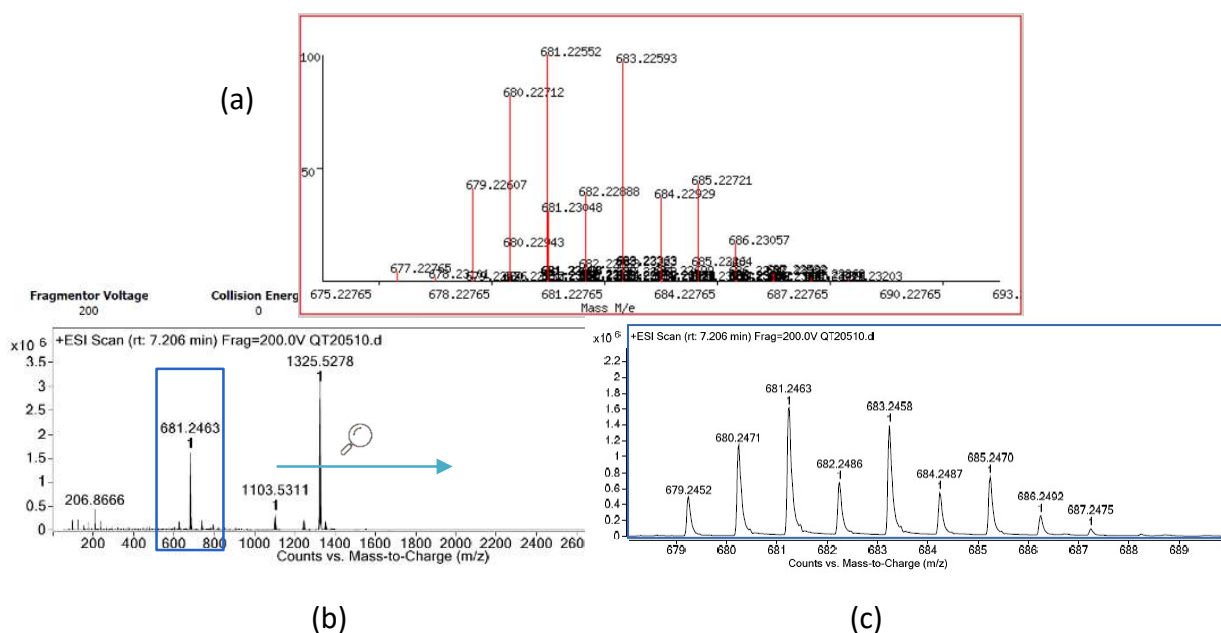


Figure 50 : Prédiction du motif isotopique de $[Pd(t-BuXPhos)(4-F-Ph)(OH)+K]^+$ (a) (Source : www.sisweb.com/mstools/isotope.html) SMHR de la solubilisation de dimère de palladium Cinnamyl et du ligand *t*-BuXPhos en présence de 4-fluorobromobenzène et de KOH (b) agrandissement du massif isotopique 681.2463 (c).

L'équipe de Laurence Grimaud a ensuite effectué un suivi cinétique de cette réaction oxydante par chronoampérométrie à 50°C sur électrode tournante. Cette technique électrochimique repose sur la mesure de l'évolution du courant traversant le système au cours du temps lorsqu'un potentiel constant lui est appliqué. Contrairement à la voltamétrie cyclique, le potentiel ne balaye pas une plage mais reste fixe. Le potentiel appliqué va correspondre à celui de la vague étudiée. L'utilisation d'une électrode tournante permet de s'affranchir des limitations liées au phénomène de diffusion et ainsi la mesure de l'intensité reste proportionnelle à la concentration de l'espèce à l'origine de la vague pendant l'ensemble de l'expérience.

Les principaux résultats de cette étude montrent que l'addition oxydante se fait rapidement avec une constante de vitesse de pseudo ordre 1 égale à $5,6 \cdot 10^{-2} \text{ s}^{-1}$ et un temps de demi-réaction d'environ 10s. Les cinétiques effectuées avec des quantités variables de PhBr ont montré des constantes de vitesse similaires, cohérentes avec un ordre 0 pour PhBr. Ce résultat permet de suggérer une pré-complexation de PhBr avec une addition oxydante intramoléculaire, en accord avec les travaux précédents sur les phosphines de Buchwald.¹²⁹ Par ailleurs, augmenter la quantité de phosphine ne modifie pas non plus la cinétique de l'addition oxydante, ce qui confirme la formation de L-Pd(0) comme seule espèce de Pd(0). Par ailleurs, Aurélien Bailly a pu déterminer les cinétiques d'addition oxydante pour des aryles

portant un chlore, un brome ou un iode. Les dérivés bromés et iodés présentent des cinétiques très similaires, alors que les dérivés chlorés réagissent avec une constante de vitesse plus faible d'un ordre de grandeur (Tableau 14). Cette différence de vitesse d'addition oxydante est cohérente avec le résultat obtenu lors de la réaction de compétition effectuée sur la 4-chlorobromobenzène (Schéma 32)

Tableau 14 : Résumé de l'étude d'additions oxydantes à 25°C.

(Source : Thèse d'Aurélien Bailly, 2021)

$$v = k[ArX]^a[Pd(0)]^b[tBuXPhos]^c$$

$$a = 0, b = 1, c = 0$$

ArX	$k \cdot 10^2 \text{ (s}^{-1}\text{)}$	$t_{1/2} \text{ (s)}$
PhI	$6,5 \pm 1,3$	~ 6
PhBr	$5,6 \pm 0,76$	~ 6
PhCl	$0,27 \pm 0,043$	~ 220 s

VII. 3. Formation de dimères de Pd(I)

La médiamutation entre L-Pd(0) et les complexes neutres Pd(π -allyl)(L)(Cl) pour former un dimère de Pd(I) de type (μ -allyl)(μ -Cl)Pd₂(L) a été largement décrite dans la littérature (Figure 51),^{85, 86, 98, 99 et 130} mais l'étude de nos précatalyseurs cationiques [Pd(π -R-allyl)(L)](Cl) en milieu alcoolique ne permet d'observer que des traces de dimères de Pd(I) en spectrométrie de masse.

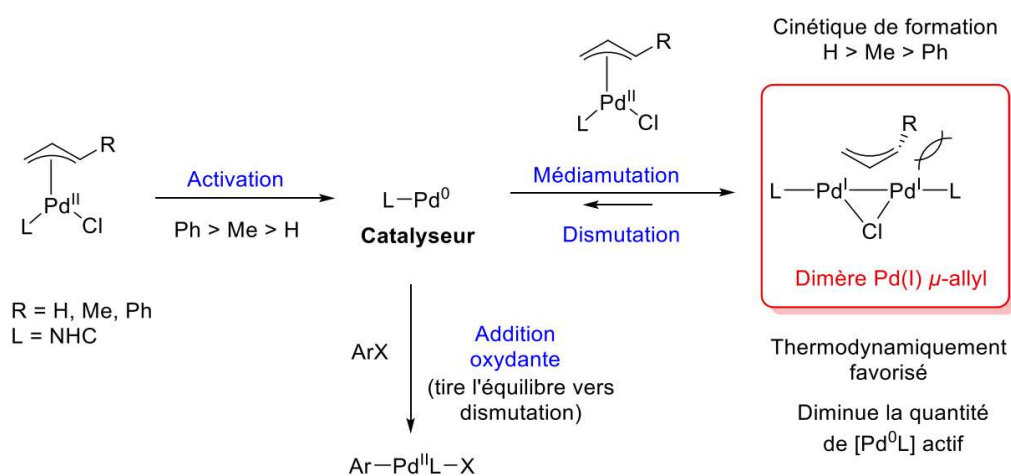


Figure 51 : Mécanisme de formation du dimère de Pd(I) par médiamutation et la formation du complexe d'addition oxydante.⁸⁵

VII. 4. Rôle du glucose

En première intention nous pensions que le caractère réducteur du glucose avait un rôle à jouer dans le mécanisme d'activation de notre complexe. Mais lorsque nous avons réalisé des expériences en prenant plus de précautions au niveau du dégazage nous nous sommes aperçus que l'ajout de glucose n'était pas nécessaire et que les mêmes rendements étaient observés.

Nos expériences sur la qualité du solvant et son dégazage ont déjà montré que la réaction est sensible au dioxygène présent dans l'atmosphère et dans les solvants. Cette sensibilité peut être attribuée à l'espèce catalytique, cette dernière particulièrement réactive, est également instable et va former en présence de dioxygène du palladium peroxy (Schéma 36).

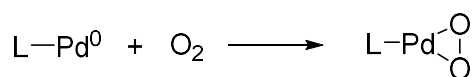


Schéma 36 : Formation du complexe de palladium peroxy.

Ce type de complexe est souvent un produit de dégradation inactif d'un point de vue catalytique. Il induit donc une diminution de la concentration de l'espèce active et donc un ralentissement voire un arrêt de la réaction.

L'impact du dioxygène a donc été évalué lors de suivis cinétiques par RMN $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ et ^{19}F en présence ou en l'absence de glucose. Notre hypothèse est que le glucose puisse augmenter la durée de vie de notre catalyseur en le protégeant du dioxygène. Dans les deux cas des précautions particulières ont été prises en termes de dégazage des solutions et de travail sous atmosphère inerte.

La première étape consiste à former le pré-catalyseur : comme précédemment nous avons préagité le $[\text{Pd}(\pi\text{-Allyl})\text{Cl}]_2$ (0.01 mmoles) avec *t*-BuXPhos (0.019 mmoles) avec (1) ou sans (2) glucose dans du méthanol- d_4 dégazé pendant 25 minutes, puis le mélange a été transféré dans un tube RMN et analysé en RMN $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ (Figure 52). Dans les deux cas nous avons formation du pré-catalyseur $[\text{Pd}(\pi\text{-allyl})(t\text{-BuXPhos})]\text{Cl}$ à 70.40 ppm.

^{31}P NMR(Methanol- d_4 , 202 MHz)

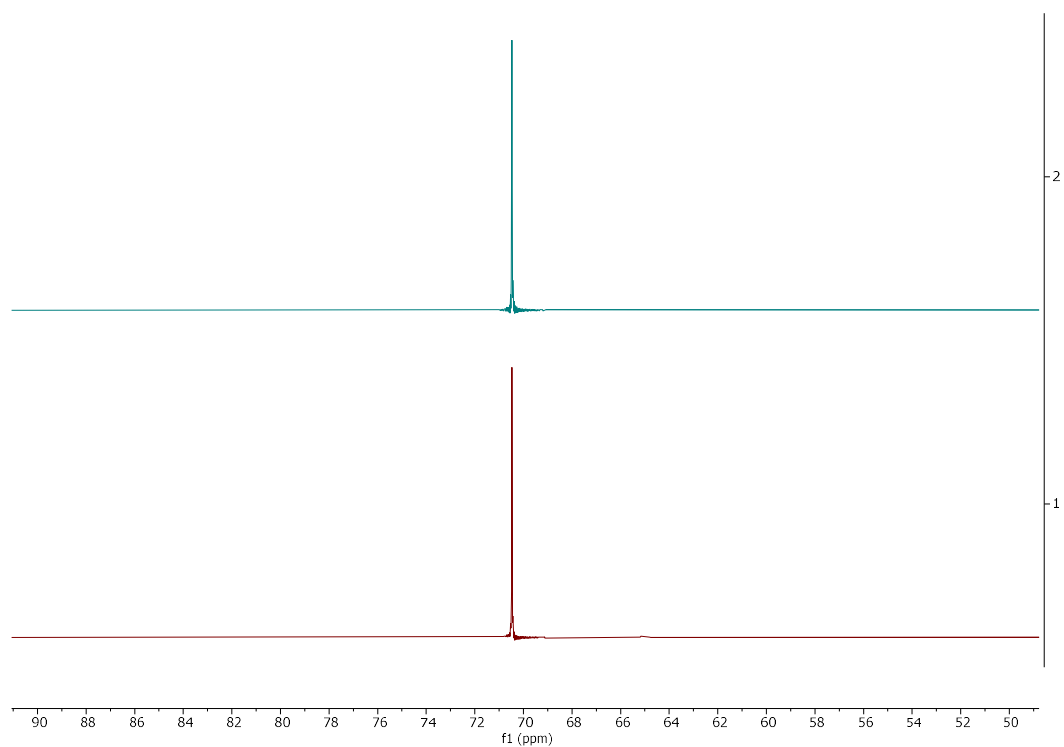


Figure 52 : Suivi RMN $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ de la formation du pré-catalyseur avec (1) et sans de glucose (2).

La seconde étape consiste à mettre le pré-catalyseur en présence d'un excès de KOH et de 4-fluorobromobenzène puis de faire buller du dioxygène dans le tube RMN pendant une dizaine de secondes avant de lancer l'acquisition RMN (Figure 53).

^{31}P NMR(Methanol- d_4 , 202 MHz)

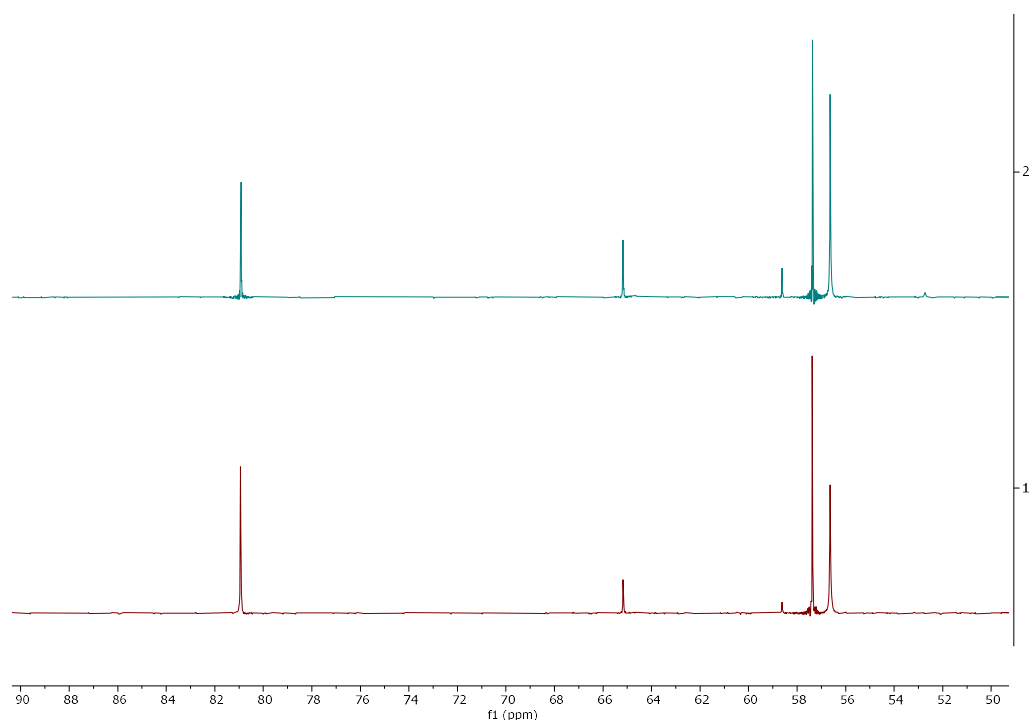


Figure 53 : Suivi RMN $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ de l'addition d'un excès de KOH et de 4-fluorobromobenzène sur le précatalyseur avec (1) et sans glucose (2).

Dans la Figure 53 nous pouvons observer dans les deux conditions : la formation du palladium peroxy $\text{Pd}(t\text{-BuXPhos})(\text{O}_2)$ à 80.98 ppm, un pic non identifié à 65.17 ppm, des traces du L-Pd(0) à 58.60 ppm, un pic majoritaire d'oxyde de $t\text{-BuXPhos}$ à 57.30 ppm et le produit d'addition oxydante à 56.64 ppm. Peu de différences peuvent être observées entre les deux spectres, si ce n'est l'intensité supérieure des pics du L-Pd(0) et du complexe d'addition oxydante pour les conditions en l'absence de glucose.

L'évolution de ces deux expériences a été réalisée sur une période de 6h. En fin de suivi l'on obtient les spectres présentés sur la Figure 54.

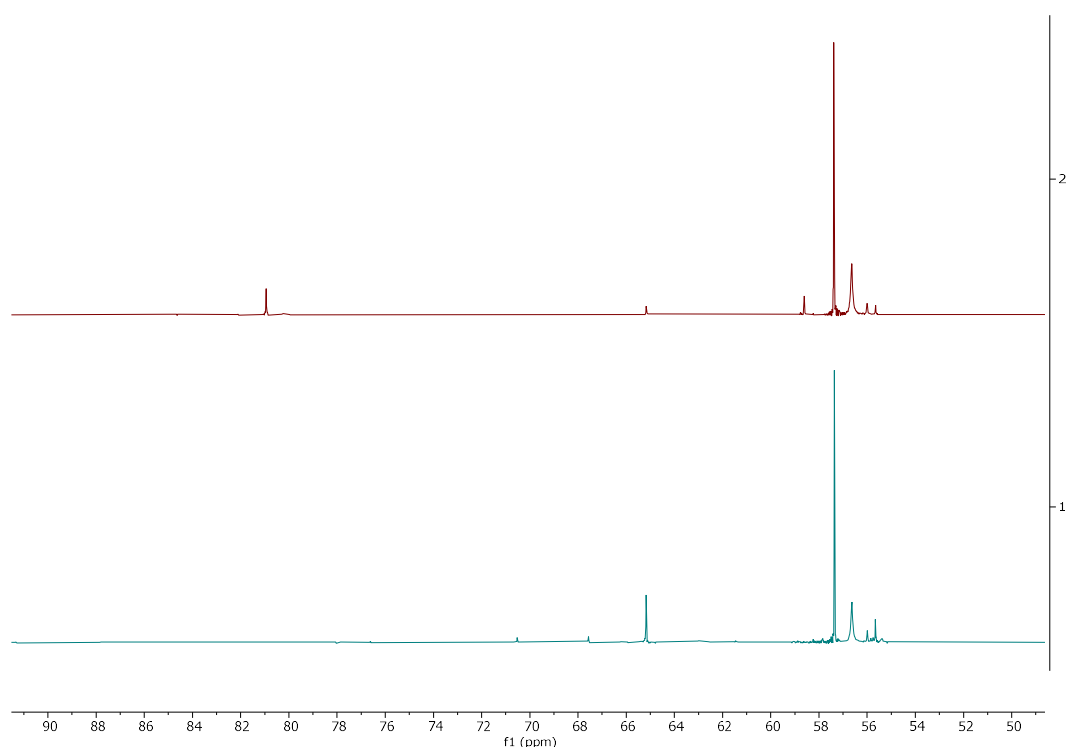
³¹P NMR(Methanol-*d*₄, 202 MHz)

Figure 54 : Suivi cinétique RMN³¹P{H} de l'évolution des espèces en présence après 6h avec (1) et sans de glucose (2).

L'intensité du pic de palladium peroxy a beaucoup diminuée, en présence de glucose il a même totalement disparu en faveur du pic d'oxyde de *t*-BuXPhos qui est largement majoritaire.

Dans ces conditions il n'est pas possible de valider l'hypothèse de départ concernant la protection du catalyseur par le glucose. En revanche nous avons observé qu'au cours du temps le palladium peroxy (Pd(*t*-BuXPhos)(O₂)) est consommé pour former l'oxyde de phosphine d'une part et du palladium black qui s'agrège sur les parois du tube d'autre part.

Cette étude RMN a été complétée par une étude de voltammétrie cyclique. Pour cette expérience Dr Aurélien Bailly a dans un premier temps formé et analysé le complexe de palladium(0) en conditions inertes (tracé rouge de la Figure 55), puis a ouvert le système pour y laisser pénétrer de l'air avant de le refermer et reprendre la mesure (tracé bleu de la Figure 55). On peut voir que la vague O2 disparaît complètement au profit de la vague O3 d'intensité similaire. Cette deuxième vague va rester inchangée lors de l'ajout d'un dérivé bromé, ce qui confirme que l'espèce qui en est à l'origine n'est pas capable de réaliser l'addition oxydante. En prolongeant l'expérience ils observent la formation de palladium black à la surface de la

cellule de travail et des électrodes. En conclusion l'espèce formée à partir de la vague O2 par introduction de dioxygène dans le milieu est donc une espèce palladium peroxy qui se dégrade en palladium black.

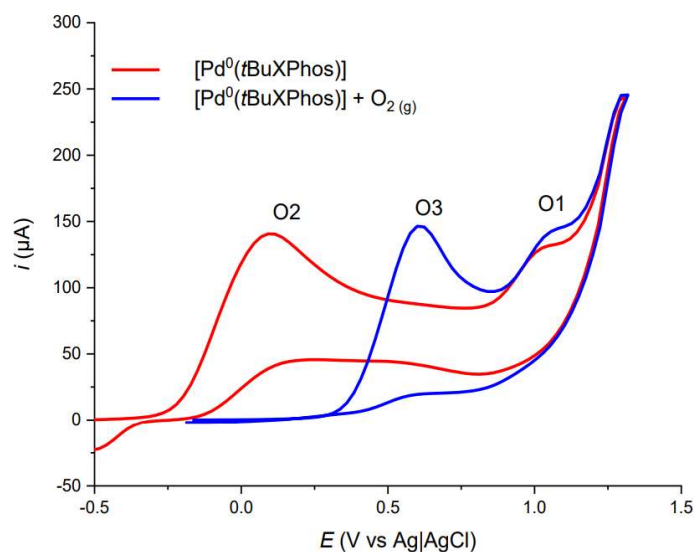


Figure 55 : Évolution des vagues anodiques d'une solution de tBuXPhos 6 mmol.L⁻¹, [Pd(cinnamyl)Cl]₂ 1 mmol.L⁻¹ et KOH 10 mmol.L⁻¹. Conditions : solvant EtOH|H₂O (9|1), nBu₄NBF₄ 0,1 mol.L⁻¹, 50 °C, $v_{\text{balayage}} = 0,2 \text{ V.s}^{-1}$, électrode de travail : carbone vitreux $\varnothing = 3\text{mm}$, contre électrode : platine, référence : Ag|AgCl. (Source : Thèse d'Aurélien Bailly, 2021)

Aurélien Bailly a reproduit l'expérience de formation de la vague O2 en travaillant sous atmosphère inerte en présence (10 éq.) et en l'absence de glucose. Comme précédemment la cellule de travail est ouverte pour laisser entrer de l'air et la diminution de l'intensité de la vague O2 est suivie au cours du temps (Figure 56).

Dans ces conditions il n'est pas possible de confirmer notre hypothèse de départ. En effet en présence ou en l'absence de glucose, le contact avec le dioxygène de l'air conduit dans les deux cas à une diminution totale de l'intensité de la vague O2 après environ quatre minutes. Il semblerait tout de même que l'ajout de glucose permette légèrement de ralentir cette diminution.

Nos collaborateurs ont tout de même noté que cette diminution est relativement lente en comparaison avec les vitesses d'addition oxydante qu'ils ont observé. Cette différence de vitesse permet d'expliquer pourquoi en présence de solvants non dégazés un rendement de 19% est tout de même observé (Tableau 9, entrée 8).

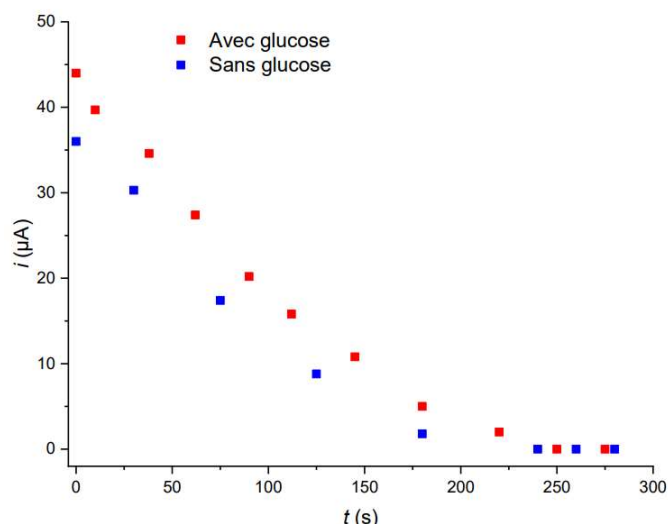


Figure 56 : Suivi de l'intensité de la vague anodique O₂ d'une solution de [Pd(cinnamyl)Cl]₂ 1 mmol.L⁻¹, tBuXPhos 6 mmol.L⁻¹ et KOH 10 mmol.L⁻¹ avec D-glucose 20 mmol.L⁻¹ (rouge) et sans glucose (bleu) exposée au dioxygène. Conditions : nBu₄NBF₄ 0,1 mol.L⁻¹, 25 °C, $v_{\text{balayage}} = 0,2 \text{ V.s}^{-1}$, électrode de travail : carbone vitreux $\varnothing = 3\text{mm}$, contre électrode : platine, référence : Ag | AgCl.
(Source : Thèse d'Aurélien Bailly, 2021)

L'impact de l'ajout de glucose n'a donc pas pu être démontré par les expériences électrochimiques. Il faut bien sûr garder à l'esprit que les concentrations en palladium et en ligand sont très différentes entre les deux types d'expériences. Dans les mesures de TON les charges catalytiques sont comprises entre 0.5 et 0.01mol% alors qu'en électrochimie le palladium est à 1 mmole par litre. Dans le premier cas le dioxygène est présent à l'état de traces alors que dans le second cas il est difficile de maîtriser la quantité introduite.

L'ajout du sucre réducteur a donc fait ses preuves expérimentalement mais nous ne sommes pas parvenus à confirmer notre hypothèse au niveau mécanistique à l'aide des suivis voltamétriques ou RMN.

VIII. Production

VIII. 1. Variation de l'aryle / hétéroaryle

Dans un premier temps nous nous sommes concentrés sur la modification de l'aryle halogéné en conservant le benzamide (**6**) comme nucléophile (Figure 57). Le couplage conduit à d'excellents résultats au départ de cycles aromatiques porteurs d'un groupement méthoxy en positions *ortho* (**9a**) et *méta* (**9b**), la position *ortho* ne semble pas poser de problème en termes de gêne stérique. Mais de manière surprenante lorsque que ce groupement est en position *para* (**9c**) le produit de départ n'est pas consommé, même après un temps de réaction prolongé à 16h, la réaction ne conduit qu'à un rendement décevant de 25 et 20% respectivement pour le dérivé bromé et le dérivé chloré. L'effet donneur du substituant en position 4 va diminuer son caractère électrophile ce qui peut être une explication à ces rendements inférieurs. Au départ d'un dérivé naphthyle, le couplage permet l'obtention du produit (**10**) avec un excellent rendement. Lorsque le dérivé halogéné est un hétérocycle azoté (**12a et b**) la réaction conduit à des rendements bons à excellents (68 à 98%). Cette logique ne se retrouve pas lorsqu'il s'agit d'hétérocycles soufrés (**13a et b**), ces derniers dans les conditions classiques de réaction ne permettent pas de former le produit souhaité. Dans la littérature, une solution proposée pour les dérivés soufré passe par une augmentation de la charge catalytique,¹³¹ mais l'augmentation de la charge catalytique à 4 mol% de [Pd] et 6 mol% de ligand avec un temps de réaction prolongé n'a conduit qu'à la formation d'environ 10% du produit de couplage. Au départ d'un dérivé cyano (**11**) nous avons observé par HPLC la formation d'un mélange complexe probablement issu de la dégradation du cyano dans les conditions réactionnelles. Lors de notre analyse mécanistique, nous avons tenté de caractériser le produit d'addition oxydante résultant de notre espèce L-Pd(0) avec le 4-bromobenzonitrile afin de comparer son déplacement chimique en RMN du ³¹P avec celle décrite par Colacot dans la littérature.⁹⁸ Mais bien que nous ayons caractérisé notre espèce L-Pd(0), l'ajout du 4-bromobenzonitrile ne conduit pas au produit d'addition oxydante décrit, ce qui peut expliquer la formation d'un mélange de produits.

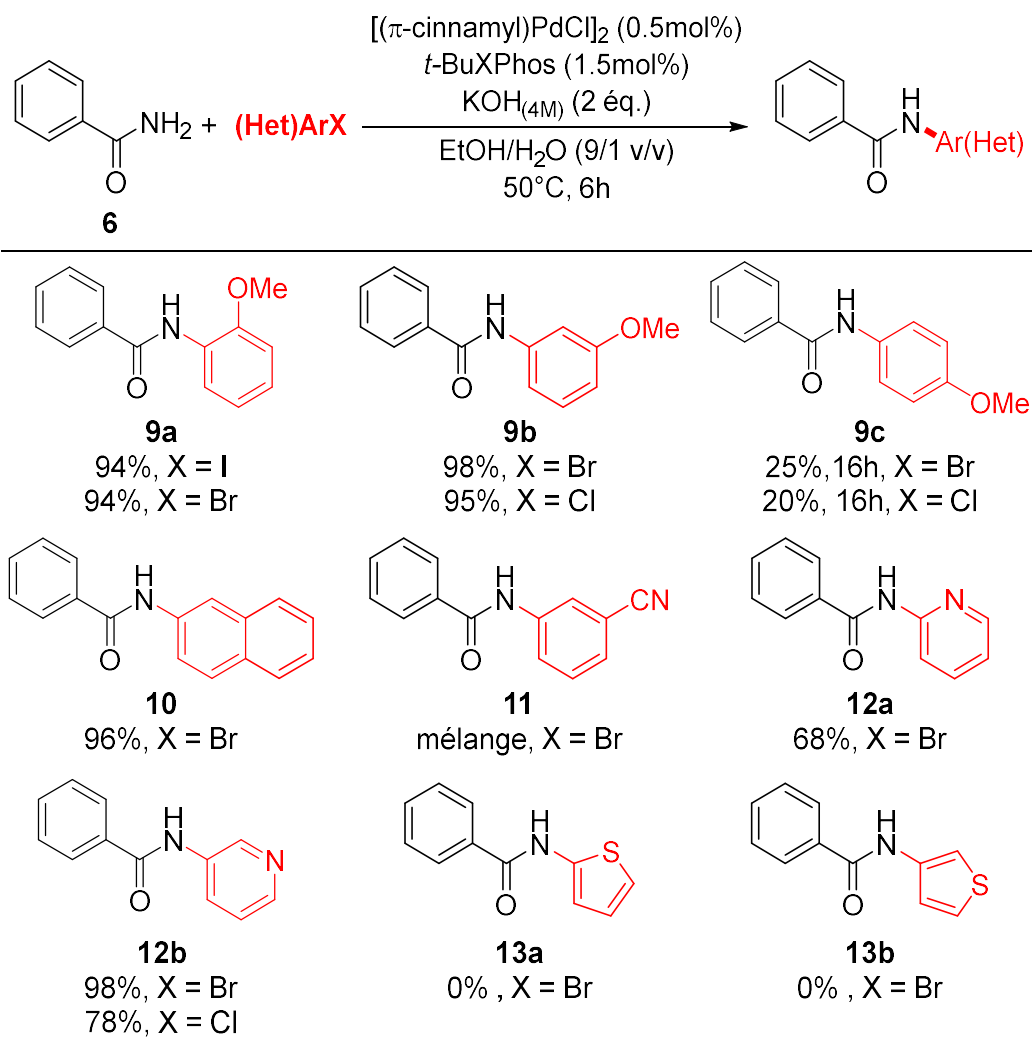
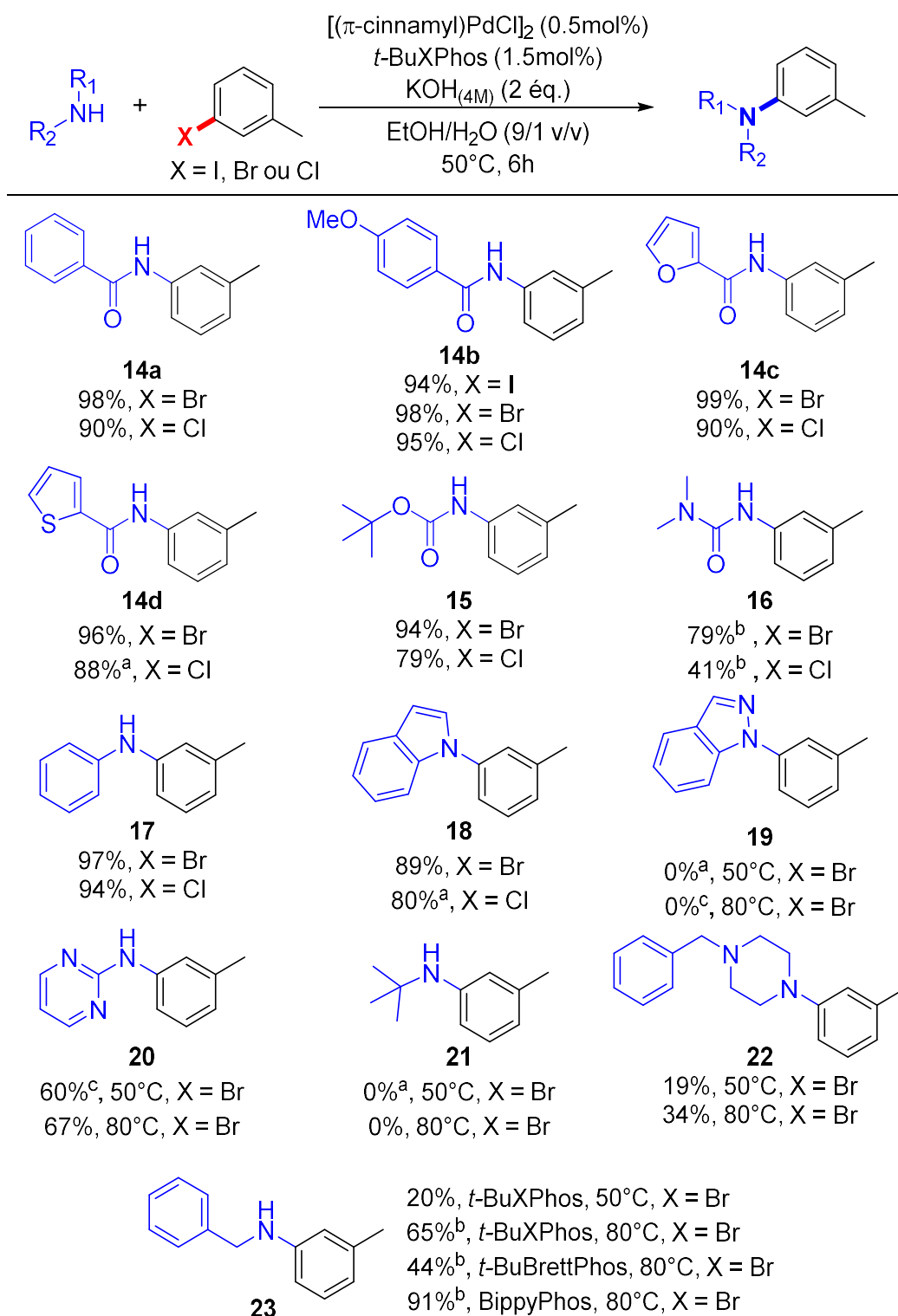


Figure 57: Portée de la réaction au départ du benzamide et de divers halogénures d'aryles ou d'hétéroaryles

VIII. 2. Variation de l'espèce azotée

Pour continuer à explorer la portée de notre système catalytique nous avons fait varier la nature du nucléophile en conservant le 3-bromo ou le 3-chloro toluène comme électrophile (Figure 58). Les amides (**14a-d**), qu'ils soient porteurs de groupement donneur, d'un hétérocycle oxygéné ou soufré conduisent à des rendements supérieurs à 88%. Il en est de même avec le *tert*-butyle carbamate (**15**), ou encore l'aniline (**17**) qui conduisent à des rendements compris entre 79 et 97%. La diméthyle urée (**16**) nécessite un temps de réaction prolongé pour conduire à un rendement de 79% au départ du 3-bromotoluène, le dérivé chloré ne donnant lieu qu'à un rendement moyen de 41%. Au départ de l'indole (**18**) la réaction permet d'obtenir 89% du produit souhaité. Le dérivé chloré atteint 80% de rendement lorsque le temps de réaction est prolongé (12h au lieu de 6h). Au départ de l'indazole (**18**) et de la *tert*-butylamine (**21**) malheureusement aucun produit de couplage n'est observé et ce malgré un temps de réaction prolongé et une température de réaction augmentée à 80°C. Avec la 2-aminopyrimidine (**20**) un rendement de 60% est obtenu après 8h de réaction et une élévation de la température à 80°C pendant 6h permet une légère amélioration du rendement qui atteint 67%. Les réactions sur les amines primaires sont en général des défis pour la réaction de couplage de Buchwald-Hartwig et notre système catalytique ne déroge pas à cette règle. Dans les conditions classiques la benzylamine (**23**) est couplée avec un rendement de seulement 20%. Une augmentation de la température (80°C) et du temps de réaction (16h) permet d'obtenir 65% de rendement. Dans le cas de la benzylpiperazine (**22**), l'augmentation de la température ne permet qu'une faible augmentation des rendements qui passent de 19 à 34%. L'augmentation de la température est donc un coup de pouce mais n'est pas une solution satisfaisante. Ce qui nous a conduit à réaliser une optimisation pour le couplage des amines.



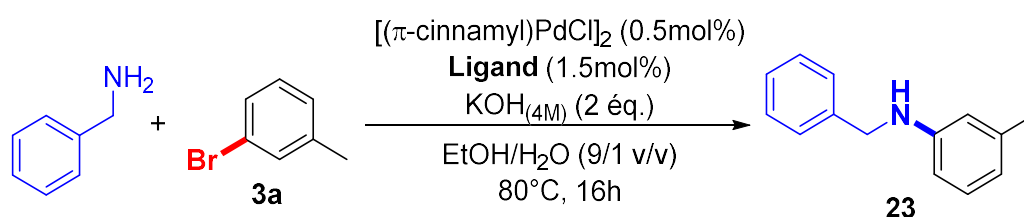
Modification des conditions expérimentales : [a] temps de réaction 12h; [b] temps de réaction 16h; [c] temps de réaction 8h.

Figure 58 : Portée de la réaction au départ du 3-bromotulène et de ses dérivés iodés et chlorés avec diverses fonctions NH

VIII. 3. Optimisation du couplage pour les amines primaires et secondaires

Lors de cette phase d'optimisation nous nous sommes appuyés sur les résultats issus des criblages des ligands (voir Tableau 11). Et nous avons donc comparé les deux autres ligands (*t*-BuBrettPhos et BippyPhos) qui conduisaient à des rendements quantitatifs sur notre système modèle. Ces ligands ont été testés sur la réaction entre le 3-bromotoluène et la benzylamine (Tableau 15) à 80°C et pendant 16h. *t*-BuBrettPhos conduit à des résultats inférieurs par rapport à notre témoin (44% contre 65%). Par contre BippyPhos permet de compléter la réaction et conduit à un excellent rendement isolé de 91%. Ce ligand a été développé par Singer R. A. en 2006 au sein du groupe Pfizer pour le couplage d'amines primaires et secondaires.¹³² Il a déjà fait ses preuves en étant associé à notre source de palladium dans les travaux de Crawford en 2013.¹³³ Ce couple catalytique démontre une portée impressionnante et peut être appliqué de manière quasi universelle. Cette association est un excellent point de départ lors de couplages compliqués.

Tableau 15 : Optimisation pour les amines primaires.



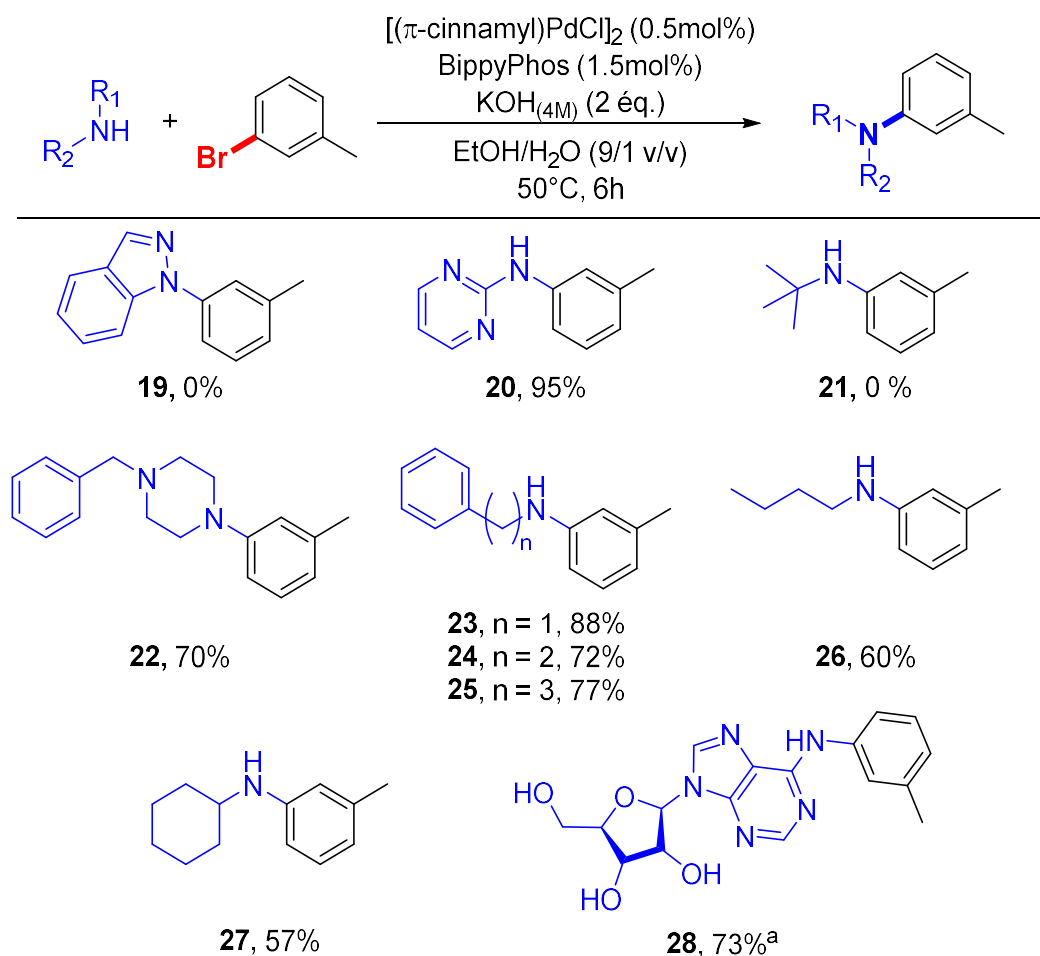
Entrée	Modification des conditions réactionnelles ^a	Rendement % ^b
1	$[(\pi\text{-cinnamyl})\text{PdCl}]_2$, <i>t</i> -BuXPhos, KOH _(aq) , EtOH/H ₂ O (9/1), 80°C	65
2	BippyPhos au lieu de <i>t</i> -BuXPhos	91
3	<i>t</i> -BuBrettPhos au lieu de <i>t</i> -BuXPhos	44

[a] Conditions réactionnelles : 3-bromotoluène (1éq. 0.4mmol), benzylamine (1.5éq.), $[(\pi\text{-cinnamyl})\text{PdCl}]_2$ (0.5mol%), Ligand (1.5mol%), KOH_(aq) (2éq.), EtOH/H₂O (9/1) (0.2 M), 80°C, 1200rpm, 16h; [b] Rendement isolé.

Cette étude d'optimisation nous a permis de trouver un nouveau ligand pour des substrats ne donnant pas des résultats satisfaisants dans les conditions classiques et en particulier les amines primaires. Il est important de noter que le ligand BippyPhos est bien plus onéreux que le ligand *t*-BuXPhos ce qui explique pourquoi il ne sera utilisé qu'en deuxième intention sur des couplages plus difficiles.

VIII. 3.1. Couplage en présence du ligand BippyPhos

Suite à l'étude d'optimisation réalisée sur la benzylamine le ligand BippyPhos a été employé à 50°C dans les mêmes proportions que le *t*-BuXPhos pour le couplage des dérivés ayant conduit à des rendements plus faibles. Une amélioration des rendements est obtenue en ne modifiant que le ligand, ces résultats sont repris dans la Figure 59. La 2-aminopyrimidine (**20**) conduit dans ces nouvelles conditions à un rendement de 95% après 6h de réaction à 50°C contre 67% à 80°C en présence de *t*-BuXPhos (Figure 58). A l'inverse, l'indazole (**19**) et la *tert*-butylamine (**21**) ne donnent toujours pas les produits de couplage souhaités. Des rendements satisfaisants allant de 57% à 88% ont été obtenus pour les amines primaires (**23-27**) et pour l'amine secondaire (**22**). Ces nouvelles conditions expérimentales ont également été mises en place pour la réaction entre les 3-bromotoluène et l'adénosine non protégée. Cette dernière est couplée avec un rendement de 73% sans qu'il ne soit nécessaire de protéger la partie dérivée des sucres (**28**).



Modification des conditions expérimentales : [a] temps de réaction 16h.

Figure 59 : Portée de la réaction avec BippyPhos comme ligand.

VIII. 4. Synthèse à l'échelle de 5mmol

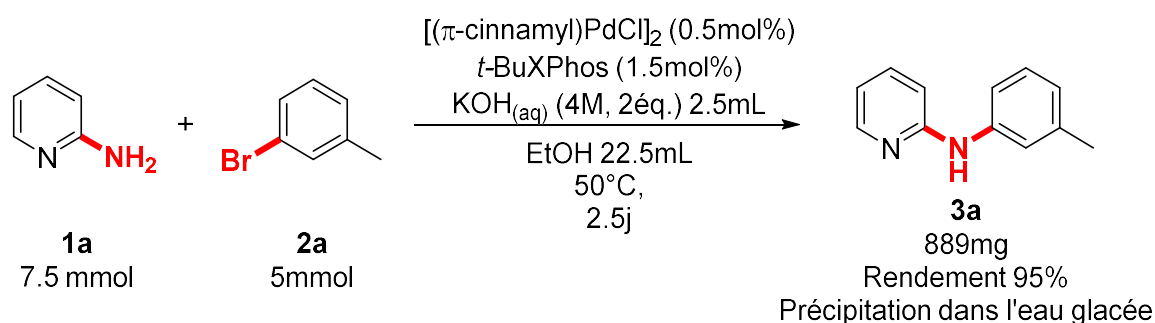


Figure 60 : Augmentation des quantités et précipitation dans l'eau.

La réaction modèle a pu être réalisée avec succès à l'échelle de 5 mmoles (Figure 60). Après deux jours et demi de réaction, le produit est obtenu par précipitation du milieu réactionnel dans de l'eau glacée à deux reprises, permettant d'obtenir le produit avec un rendement de 95% et une pureté supérieure à 98% (HPLC) sans utilisation de solvant organique. Il n'est pas nécessaire de réaliser d'extraction ou de purification par colonne chromatographique. Cette méthode remplit les critères de la chimie verte.

Nous nous sommes ensuite interrogés sur la présence de palladium résiduel dans cet échantillon issu d'une précipitation. Afin de déterminer cette quantité, une fraction du produit isolé est envoyée à la plateforme analytique des inorganiques¹, le composé est minéralisé dans l'acide puis analysé par ICP-AES (Inductively Coupled Plasma – Atomic Emission Spectroscopy). Dans notre échantillon, 2743 ± 76 mg de palladium par kilogramme d'échantillon sont quantifiés. Ce qui correspond à 2.75mg par gramme de produit, il en résulte que la quantité de matière de palladium présente est de $2.29 \cdot 10^{-2}$ mmole. Dans le milieu réactionnel 6.6 mg de $[(\text{cinnamyl})\text{PdCl}]_2$ ont été introduits ce qui correspond à $2,5 \cdot 10^{-2}$ mmole du monomère. Notre échantillon comporte donc encore près de 90% du palladium utilisé pour la catalyse, signifiant qu'il précipite en même temps que le produit de couplage. Nous n'avons pas tenté d'autres tests pour récupérer le palladium en fin de réaction.

¹ PAI IPHC UMR7178 – CNRS/Université de strasbourg ECPM 25 rue Becquerel 67087 Strasbourg cedex 2

IX. Conclusion et Perspectives

Dans ce chapitre, nous sommes parvenus à optimiser un système catalytique efficace pour la formation de liaison C(sp²)-N en milieu alcoolique. L'utilisation de cette classe de solvants « verts », polaires et protiques permet la formation *in situ* de précatalyseurs cationiques [Pd(π -R-allyl)(L)]Cl. L'association entre un dimère de palladium [Pd(π -R-allyl)Cl]₂ et une monophosphine stériquement encombrée comme le *t*-BuXPhos, est spontanée et à lieu à température ambiante dans les alcools. Jusqu'à présent la formation de tels précatalyseurs n'était décrite qu'après un prétraitement de [Pd(π -R-allyl)Cl]₂ par le triflate d'argent.⁹⁸

Le précatalyseur est ensuite rapidement activé en présence de base pour conduire à l'espèce active *t*-BuXPhos-Pd(0). Cette dernière permet avec une faible charge catalytique le couplage entre une large gamme d'aryles ou d'hétéroaryles halogénés (I, Br et Cl) et des dérivés azotés (amides, carbamates, urées, anilines, indoles, etc). L'utilisation du ligand *t*-BuXPhos atteint ses limites lors du couplage d'amines primaires et secondaires qui conduisent à de plus faibles rendements. Afin d'améliorer ces résultats nous avons optimisé les conditions de couplage spécifiquement pour ces substrats et nous avons identifié le ligand BippyPhos comme alternative au *t*-BuXPhos. Ce second ligand a également permis de coupler le 3-bromotulène avec l'adénosine non protégée.

Nous avons également montré l'efficacité du système catalytique [Pd(π -cinnamyl)Cl]₂/*t*-BuXPhos sur une synthèse à l'échelle de 5 mmoles. Le produit de couplage entre la 2-aminopyridine et le bromotoluène a été isolé avec 95% de rendement et une pureté > 98% par simple précipitation du milieu réactionnel dans l'eau glacée. Cette méthode simple et efficace a permis d'éviter l'utilisation de solvant organique sur cette synthèse à l'échelle de 5 mmoles, et renforce la pertinence de cette réaction d'amination en milieu alcoolique vis-à-vis des principes de la chimie verte.

En termes de perspectives, il est important de noter que la formation du précatalyseur cationique [Pd(π -R-allyl)(L)]Cl en milieu alcoolique se fait de manière indépendante des substrats de réaction. Il est par conséquent intéressant de tester ces nouveaux précatalyseurs sur d'autres réactions de couplage pallado-catalysé. La priorité sera donné à la réaction de Suzuki-Miyaura, pour laquelle plusieurs articles ont déjà rapporté l'utilisation des précatalyseurs cationiques de [Pd(π -R-allyl)(L)]OTf ou [Pd(π -R-allyl)(IPr)](Cl).^{98,134}

CHAPITRE II

Réaction de cyanation dans l'eau

I. Introduction

Les nitriles aromatiques sont des éléments constitutifs importants de nombreux produits pharmaceutiques, herbicides, produits naturels et colorants.¹³⁵ La nature compacte du fragment nitrile (huit fois plus petite qu'un groupe méthyle), ainsi que sa capacité à accepter les liaisons hydrogènes, sa stabilité métabolique dans les études in vivo et son utilisation comme isostère d'hydroxyle ou carbonyle en ont fait un groupe fonctionnel important dans la recherche en chimie médicinale.¹³⁶ Actuellement, il existe plus de 30 médicaments approuvés et 20 autres en phase avancée d'essais cliniques qui possèdent un ou plusieurs substituants nitrile. Ces molécules bioactives contenant des nitriles se sont avérées capables de traiter un large éventail d'affections, telles que la dépression, le cancer du sein, les anti-VIH et la maladie de Parkinson etc. (Figure 61).

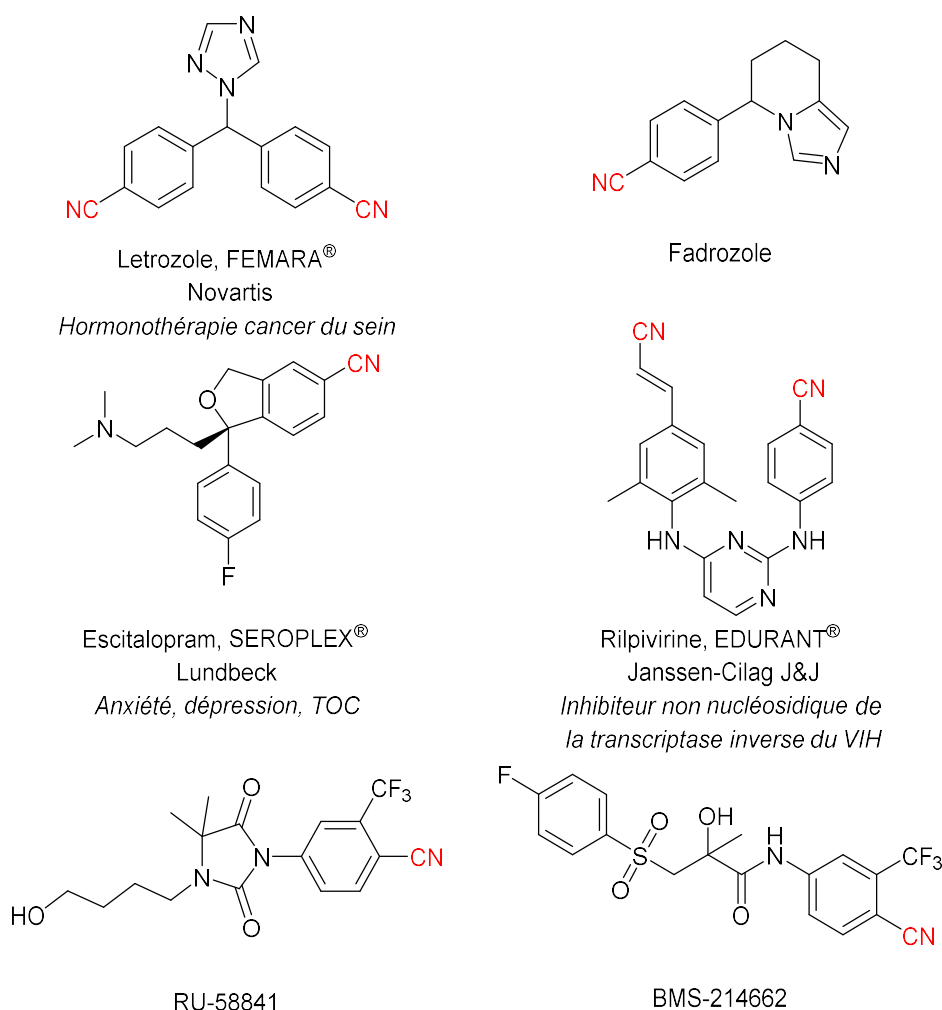


Figure 61 : Exemples de substances actives dont la structure comprend un groupement cyano et applications thérapeutiques associées.

Les nitriles aromatiques sont parmi les intermédiaires de synthèse les plus polyvalents du fait de leur facile conversion en acide/ester benzoïque, aldéhyde, cétone, amide, amidine, imidoester, amine et en une variété d'hétérocycles (thiazoles, oxazolidinones, thiazoles, tetrazoles) etc.¹³⁷ De ce fait, le développement de voies efficaces et pratiques pour la synthèse des nitriles aromatiques a constitué un objectif de longue date.

Typiquement, l'introduction d'un groupe cyanure est la voie la plus directe et la plus polyvalente pour la préparation de benzonitriles fonctionnalisés. Pendant plus d'un siècle, la synthèse des benzonitriles par des méthodes stœchiométriques à base de cyanure de cuivre (CuCN) a prévalu en laboratoire et dans l'industrie (Schéma 37). Parmi ces méthodes, la réaction de Rosenmund-von Braun à partir d'halogénures d'aryle^{138, 139} et la diazotation des dérivés d'anilines associée à la réaction de Sandmeyer¹⁴⁰ étaient les plus populaires. Cependant, en raison de la production de quantités (sur)stœchiométriques de déchets métalliques, ces procédés ne répondent plus aux critères actuels de synthèse durable. Pour la production de benzonitriles à l'échelle de la tonne, la méthode de choix dans l'industrie est l'amoxydation,¹⁴¹ par laquelle les dérivés du toluène correspondants sont mis en réaction avec de l'oxygène et de l'ammoniac à des températures élevées (300-550°C) en présence de catalyseurs hétérogènes à support fixe. Cependant, le manque de tolérance des groupes fonctionnels et les conditions de réaction extrêmes rendent cette méthode moins adaptée à la synthèse de benzonitriles fonctionnalisés.

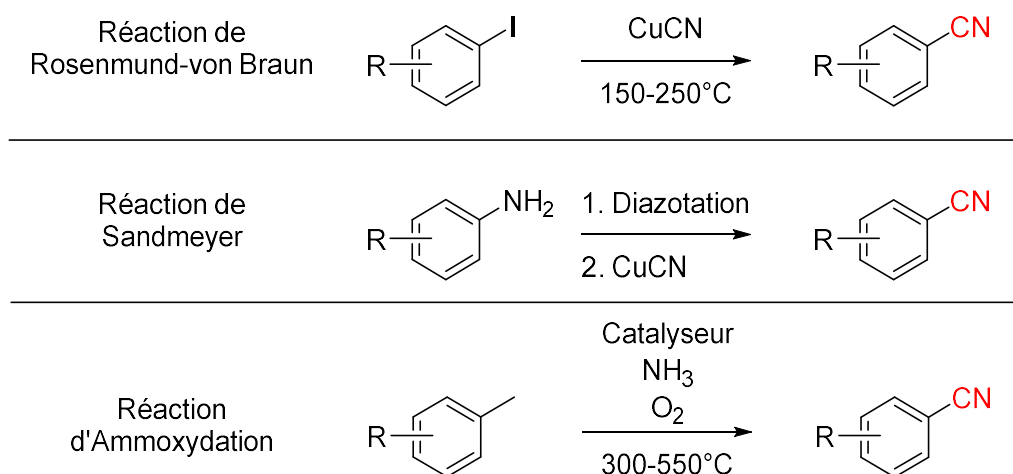


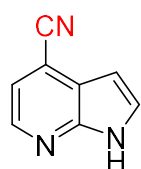
Schéma 37: Préparation traditionnelle des benzonitriles.

Les quatre dernières décennies ont été marquées par des avancées significatives dans le domaine de la cyanation des halogénures d'aryle catalysée par les métaux de transition. La plupart de ces efforts étaient basés sur des procédures catalytiques à base de palladium ou de cuivre. Le succès de ces procédés repose sur la mise en œuvre de plusieurs stratégies clés conçues pour résoudre les phénomènes de désactivation du catalyseur observés dans ces réactions. Dans cette première partie du chapitre 2 nous faisons un état de l'art des méthodes de cyanation décrites à ce jour dans la littérature.

I. 1. Réaction de cyanation palladocatalysées

I. 1.1. Utilisation de cyanures métalliques

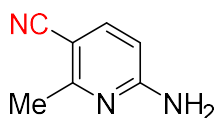
Au début des années 1970, l'introduction et le développement de réactions de couplage carbone-carbone catalysées par les métaux de transition ont radicalement changé la méthode de fonctionnalisation des arènes. En effet, la catalyse permet de limiter la quantité de déchets, et présente un intérêt certain pour la production de grandes quantités de composés cyanés. Dans ce contexte, la première cyanation des halogénures d'aryle catalysée par le palladium a été introduite en 1973 par Takagi et coll. en faisant réagir des bromures et des iodures d'aryles avec du cyanure de potassium comme agent de cyanation.¹⁴² Cette réaction a mis en jeu de l'acétate de palladium (II) dans du DMF à 140-150°C pendant 2-12h. Plus tard, différents types de sources de CN ont été explorés en utilisant KCN,¹⁴³ NaCN,¹⁴⁴ TMS-CN,¹⁴⁵ Zn(CN)₂,¹⁴⁶ comme agents de cyanation. Depuis lors, les procédures de cyanation palladocatalysées, principalement à l'aide de Zn(CN)₂ ont trouvé de nombreuses utilisations dans l'industrie pharmaceutique (Figure 62) en raison de leurs caractéristiques favorables : meilleure tolérance aux groupes fonctionnels, plus grande stabilité du catalyseur à l'air et à l'humidité et surtout une activité catalytique supérieure par rapport au cuivre.



Amgen

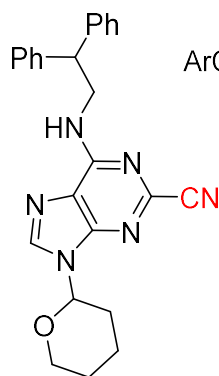
ArCl, Pd₂(dba)₃ (1.6mol%),
dppf (3.2mol%), Zn(CN)₂,
DMAc, 120°C

Intermédiaire pharmaceutique



Merck

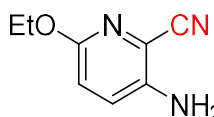
ArBr, Pd₂(dba)₃ (0.05mol%),
dppf (3.2mol%), Zn(CN)₂,
DMF/H₂O, 120°C



Pfizer

ArCl, Pd(PPh₃)₄ (3mol%),
Zn(CN)₂,
DMF, 85°C

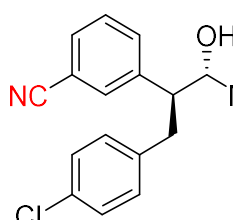
Intermédiaire de l'agoniste A2a



Pfizer

ArBr, Pd(PPh₃)₄ (10mol%),
Zn(CN)₂,
DMF, 80°C

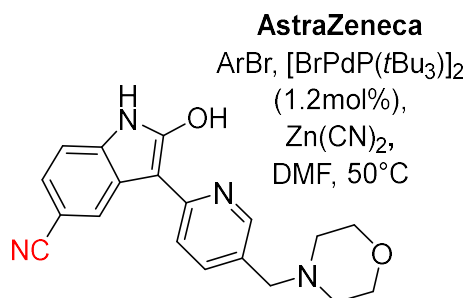
Intermédiaire d'un agoniste de GABA-A



Amgen

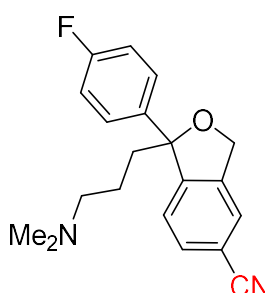
ArBr, Pd(OAc)₂ (2mol%),
P(o-tolyl)₂ (8mol%), Zn(CN)₂,
DMF, 56°C

Intermédiaire du taranabant



AstraZeneca

ArBr, [BrPdP(tBu₃)₂]
(1.2mol%),
Zn(CN)₂,
DMF, 50°C



StylaCatsAmgen

ArBr, Pd₂(dba)₃ (0.6mol%),
XantPhos (1.1mol%),
Zn(CN)₂,
DMF, 160°C (MO)

Figure 62 : Exemples de cyanation palladocatalysées dans l'industrie pharmaceutique.¹⁶⁰

Cette réaction de cyanation à l'aide de Zn(CN)₂ a été étendue début des années 2000 aux chlorures d'aryle par l'utilisation de Pd₂(dba)₃ (2 mol%), dppf (4 mol%) et d'un agent réducteur, le Zn (12 mol%) dans le DMA (Schéma 38).¹⁴⁷ Outre les conditions drastiques de chauffage (120-150°C), l'autre inconvénient de cette procédure est l'utilisation d'une quantité presque stœchiométrique (0,6 éq.) de cyanure de zinc, ce qui entraîne la formation de déchets de sels de métaux lourds.

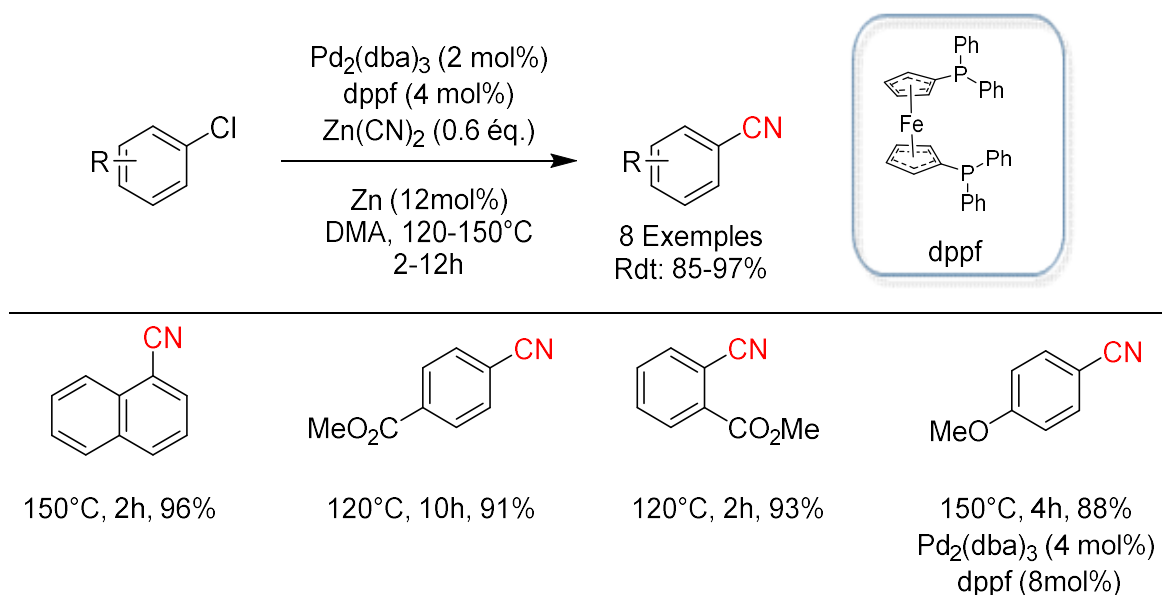


Schéma 38: Cyanation de chlorures d'aryles à l'aide de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ et dppf en présence de Zinc.¹⁴⁷

Ainsi, des conditions plus douces ($\approx 95^\circ\text{C}$) ont été obtenues en 2007 par la mise en jeu du ligand racémique di-tert-butylphosphino-1,10-binaphthyl de Buchwald.¹⁴⁸ Au départ de ces nouvelles conditions, les chlorures d'aryle riches en électrons ont conduit à une réaction de cyanation efficace dans du diméthylacétamide (DMAc) (Schéma 39).

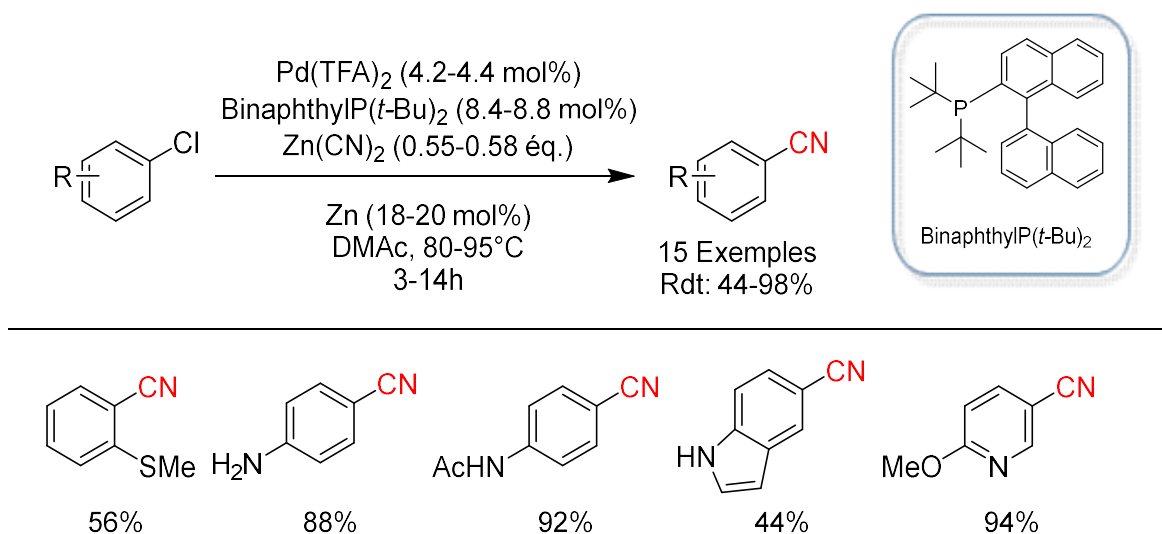
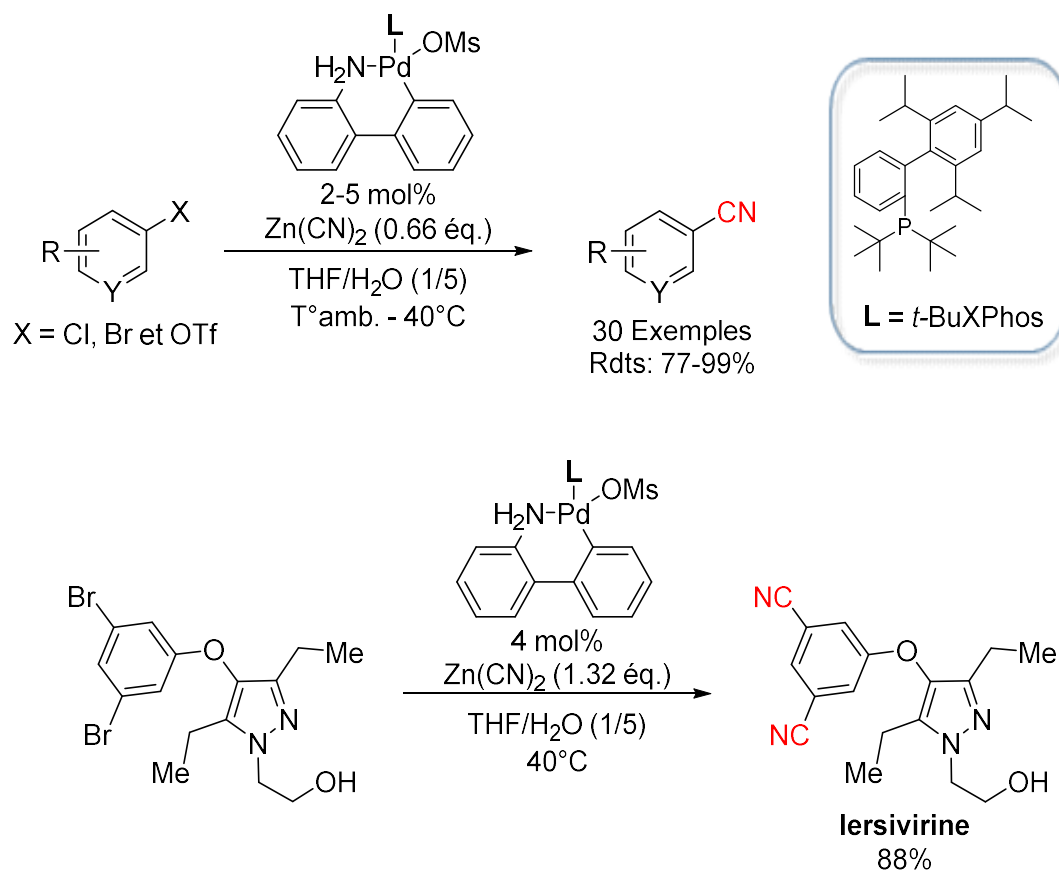


Schéma 39 : Cyanation de chlorures d'aryles à l'aide de $\text{Pd}(\text{TFA})_2$ et de $\text{binaphthylP}(t\text{-Bu})_2$ en présence de Zn comme réducteur.¹⁴⁸

Cependant, l'obstacle le plus difficile à surmonter pour la cyanation catalysée par les métaux, consiste probablement en la grande affinité du cyanure pour le centre métallique, qui conduit à la formation de complexes de cyanure stables dans le système catalytique, mettant fin au cycle catalytique.¹⁴⁹ Ainsi, une pléthore d'efforts a été déployée pour résoudre ce problème. On peut citer par exemple l'utilisation de solvants aprotiques pour réduire la solubilité des

ions cyanures, ou le contrôle du dosage de la source de cyanure (cyanhydrine, TMS-CN)^{150, 146b} l'ajout d'un co-catalyseur (TMEDA, DABCO or MDP)¹⁵¹ ou d'additifs inorganiques (Zn ou sels de Zn)¹⁵² pour régénérer un catalyseur actif. D'autres développements incluent l'activation par micro-ondes¹⁵³ ou l'étude de nouveaux systèmes catalytiques.¹⁵⁴

En particulier, en 2015, Buchwald et coll. ont décrit un cyanation générale et efficace à basse température (25 - 40°C) de chlorures, bromures ou triflates aromatiques catalysés par le palladium avec du Zn(CN)₂ en milieu aqueux (Schéma 40). Cette réaction ne nécessite pas de séchage vigoureux de la verrerie ou de broyage du Zn(CN)₂. Cette méthode a pu être étendue à divers halogénures / triflates d'hétérocycles à 5 ou 6 chaînons, permettant la synthèse de dérivés de produits naturels et la synthèse à un stade avancé de l'inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse, la lersivirine.¹⁵⁵



Sch\u00e9ma 40: Cyanation palladocatalys\u00e9e \u00e0 basse temp\u00e9rature en milieu aqueux \u00e0 l'aide de Zn(CN)₂.¹⁵⁵

I. 1.2. Utilisation du ferrocyanure(II) de potassium

La libération facile de l'anion cyanure est responsable de la haute toxicité de la majorité des sources de cyano, ce qui génère des problèmes de sécurité importants pour les applications académiques et industrielles. Pour répondre à ces problèmes de sécurité, $K_4[Fe(CN)_6]$, un additif alimentaire non toxique, a été introduit par les groupes de Beller¹⁵⁶ et Weissman¹⁵⁷ comme réactif pour la cyanation des halogénures d'aryle catalysée par le palladium. $K_4[Fe(CN)_6]$ est disponible commercialement à l'échelle de la tonne, il est bon marché, non toxique et peut libérer ses six molécules de CN pour la cyanation.

L'ion cyanure est fortement lié au ferrocyanure(II) de potassium, ce qui justifie une libération sensiblement lente des ions cyanure qui peut être bénéfique pour réduire l'inactivation du catalyseur.¹⁵⁸ Néanmoins, des conditions difficiles (120-160°C) sont indispensables pour la plupart des cyanations catalysées par des métaux avec $K_4[Fe(CN)_6]$ comme source de cyanure. Ce paradoxe peut être attribué à la libération difficile du cyanure à partir de $K_4Fe(CN)_6$ en dessous de 120°C. Récemment, Grossman et Gelman ont montré que cet inconvénient pouvait être surmonté en développant un nouveau complexe de palladium « trans-spanning » capable de promouvoir la cyanation des bromures d'aryles dans des conditions plus douces (Schéma 41).¹⁵⁹

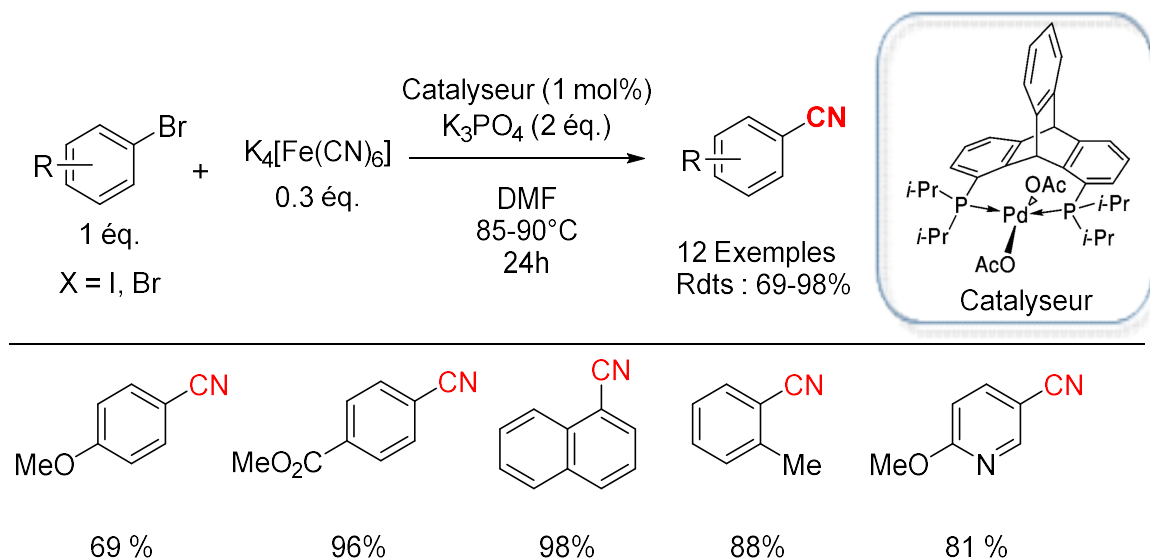


Schéma 41: Développement d'un complexe de palladium « trans-spanning » pour la cyanation de bromures d'aryles à l'aide de $K_4[Fe(CN)_6]$.¹⁵⁹

Plus récemment, Kwong et coll. ont employé des complexes Pd(OAc)₂/CM-phos (ratio 1:4) pour catalyser la cyanation des mésylates ou tosylates aromatiques dans des conditions douces (80°C) dans l'eau ou dans un mélange eau-butanol (Schéma 42 a).¹⁶⁰ L'eau est bénéfique pour la cyanation catalysée par le Pd, probablement en raison de sa capacité à améliorer la solubilité du réactif hydraté K₄[Fe(CN)₆]. Cette réaction a par la suite été étendue de manière efficace aux chlorures d'aryle en utilisant le même système catalytique mais en diminuant la charge du ligand (ratio 1:2) et la température (70°C) (Schéma 42 b).¹⁶¹

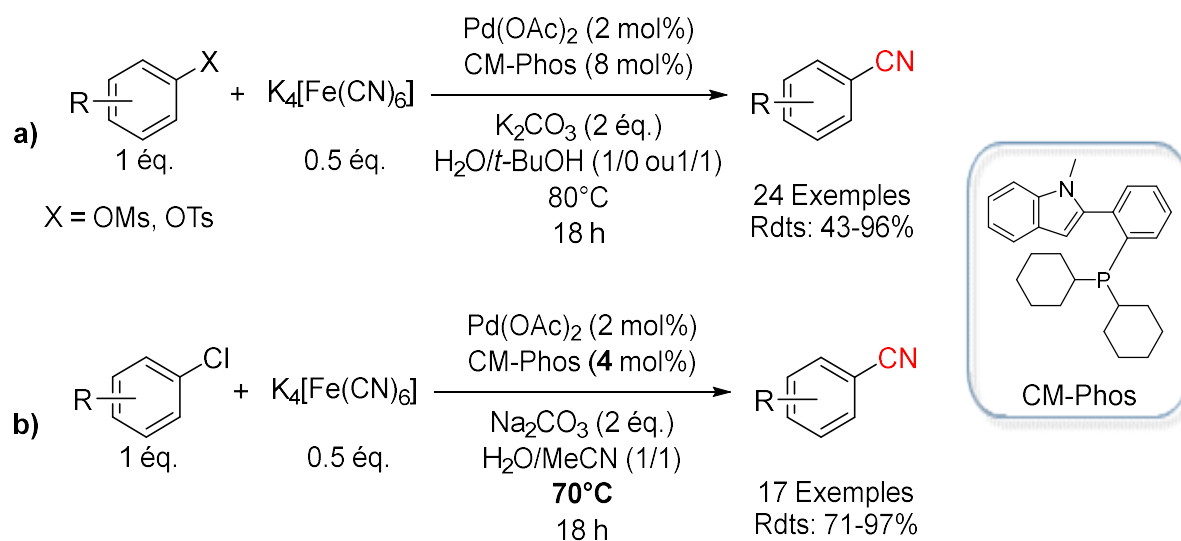
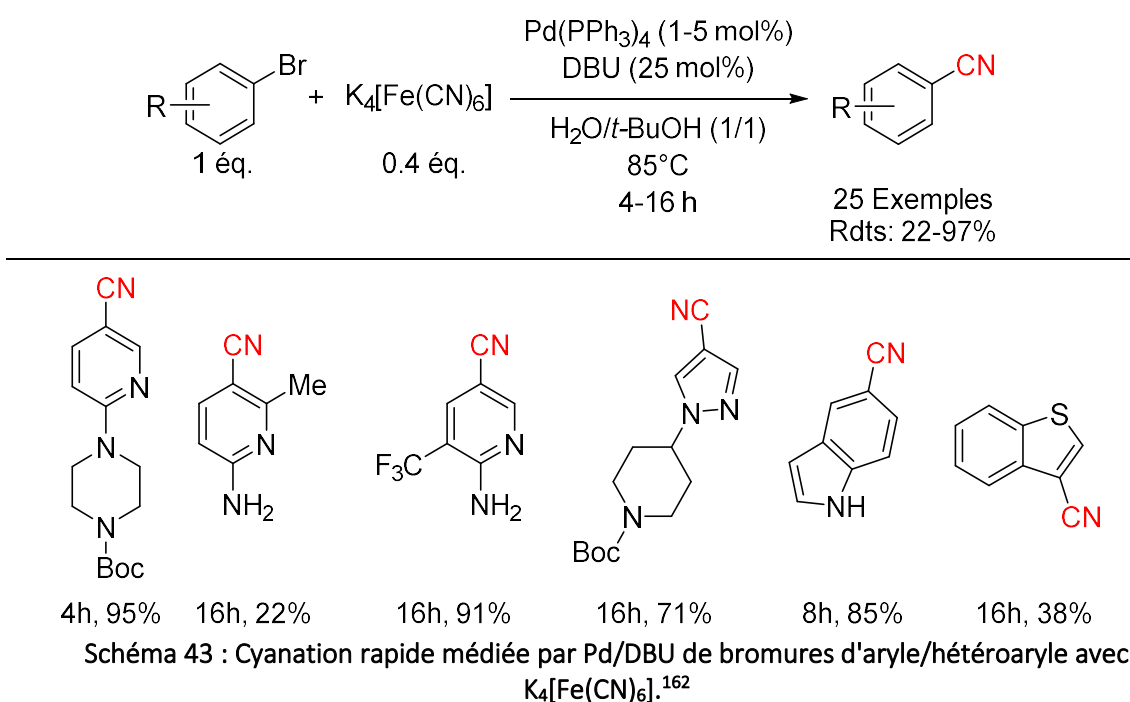


Schéma 42 : Cyanation palladocatalysée en milieu aqueux de OMs/OTs et chlorures d'aryle en présence de Pd(OAc)₂/CM-Phos.^{160, 161}

Malgré ces progrès, la plupart des exemples cités souffrent de l'utilisation de ligands phosphines peu disponibles ou sensibles à l'air. Pour résoudre ces problèmes Hong Liu et coll. ont mis au point une synthèse rapide de cyanation de bromures d'aryles à l'aide de Pd tetrakis qui vise à réaliser la réaction dans des conditions douces en utilisant un catalyseur au palladium facilement disponible et sans additif supplémentaire.¹⁶² L'utilisation du 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène (DBU) a permis de renforcer la libération de l'ion cyanure en tant que promoteur et de réduire l'inactivation du Pd en tant que co-catalyseur (Schéma 43). Ce système catalytique Pd(PPh₃)₄/DBU s'est révélé efficace pour la synthèse d'intermédiaires d'aminopyridines fonctionnalisés par un nitrile comme intermédiaires pertinents sur le plan pharmaceutique.



II. Réactions de cyanation catalysées par le Cuivre

II. 1. Utilisation des cyanures métalliques

Il est clair que pendant longtemps les complexes de palladium ont largement dominé comme catalyseurs dans les réactions de cyanation car ils tolèrent une plus grande variété de groupes fonctionnels et sont plus réactifs que les catalyseurs au cuivre. Néanmoins le palladium est un métal moins abondant que le cuivre, et nécessite souvent l'utilisation de ligands phosphines, qui sont connus pour leurs coûts élevés et leurs toxicités. Par conséquent l'utilisation de catalyseur moins coûteux est d'un intérêt constant et de ce fait, la réaction catalysée au cuivre reste la méthode la plus utilisée dans l'industrie.

Il est intéressant de noter que l'addition de sels de cuivre s'est avérée bénéfique dans certaines réactions de cyanation catalysées par le palladium. En effet, lors de la préparation d'un intermédiaire tricyclique porteur d'un groupement nitrile destiné à l'obtention d'un candidat médicament luttant contre l'alcaloïde de l'ergot de seigle, Anderson et coll. ont développé une procédure de cyanation avec une co-catalyse associant palladium et cuivre.¹⁶³ Ils ont réalisé cette transformation en utilisant une combinaison de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ et CuI avec NaCN dans de l'acétonitrile à 65°C en un temps de réaction court (0,5h). Ce protocole a pu être étendu aux bromures et triflates d'aryle/hétéroaryle ainsi qu'aux bromures de vinyle. Les études d'optimisation ont montré que la coopération entre le Cuivre et le Palladium étaient essentiels pour la réaction. Cette dernière a néanmoins fourni de mauvais rendements lorsque NaCN a été utilisé dans des solvants solubilisants (MeOH , DMF) et également lorsque l'agent de cyanation hautement soluble, Bu_4NCN , a été utilisé. En revanche, la réaction a donné de bons rendements dans des solvants tels que EtCN , THF et AcOEt , dans lesquels les cyanures de métaux alcalins ne sont que légèrement solubles. Ces résultats sont en accord avec les études de Takagi citées précédemment qui ont révélé la formation de complexes de cyanure de palladium catalytiquement inertes en raison de la présence d'un excès d'ion cyanure dans les solvants solubilisants.¹⁴² Un mécanisme plausible de cyanation implique l'addition oxydante initiale d'un halogénure d'aryle à $\text{Pd}(0)$ suivie d'une transmétallation et d'une élimination réductrice ultérieure pour former un nitrile d'aryle, régénérant le $\text{Pd}(0)$. Le cocatalyseur de cuivre réagit avec NaCN pour former une espèce de cyanure liée de manière

covalente et qui intervient avec l'intermédiaire Pd(II) dans l'étape de transmétallation, régénérant ainsi le cocatalyseur CuX (Schéma 44).

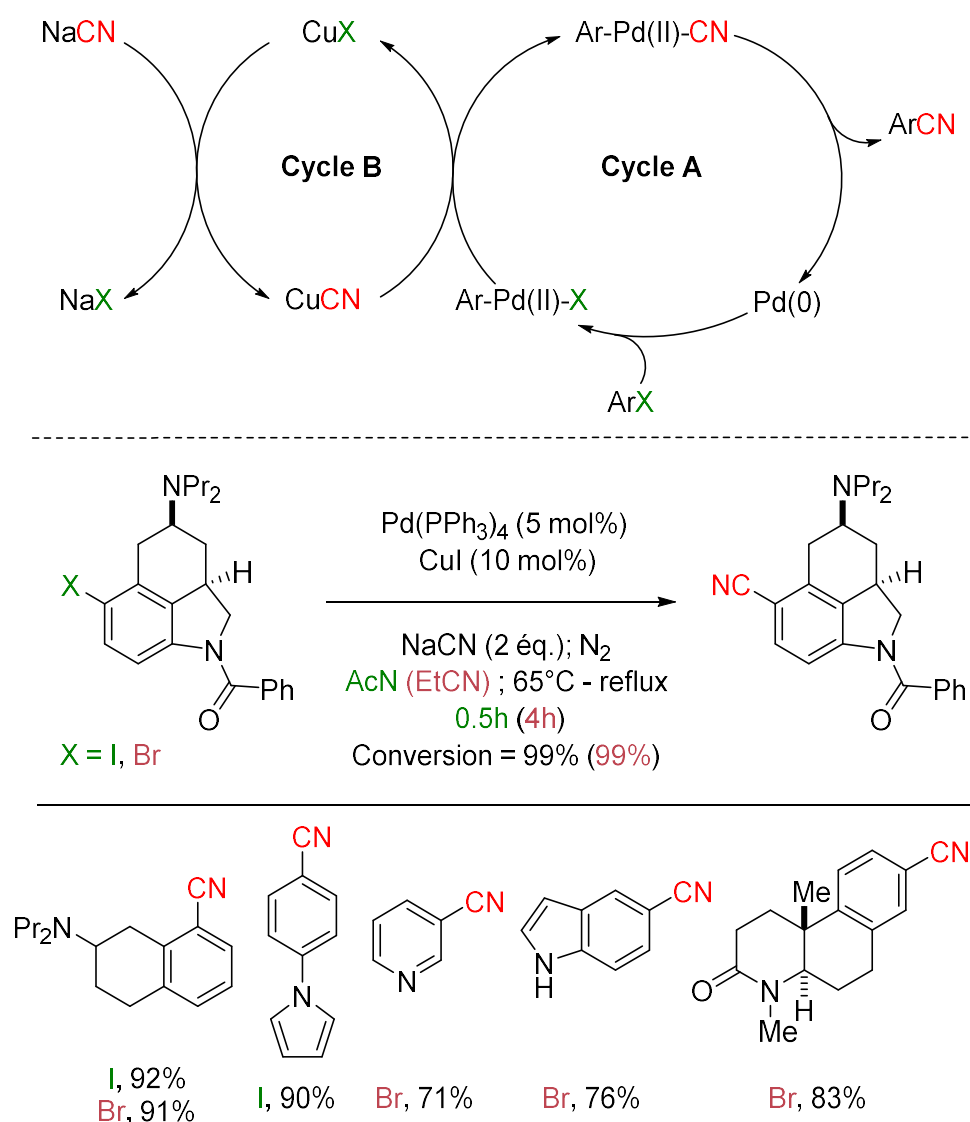


Schéma 44 : Réaction de cyanation avec Pd / Cu et mécanisme associé.¹⁶²

II. 2. Activation du système catalytique par introduction de ligands

C'est néanmoins en 2003, qu'un progrès significatif a été réalisé lorsque Buchwald et coll. ont rapporté le développement d'une réaction de cyanation des bromures d'aryle qui est basée sur l'utilisation de quantités sous-stœchiométriques de cuivre (10 mol% d'iodure de cuivre(I)) en absence de catalyseur métallique supplémentaire. Dans ces travaux, Buchwald a montré que l'effet d'accélération de la vitesse des ligands 1,2-diamine pouvait être exploité dans la cyanation domino d'échange d'halogénure catalysée par le cuivre des bromures d'aryle/hétéroaryle.¹⁶⁴ Ils ont en particulier mis en lumière que CuI fonctionnait beaucoup mieux que CuBr ou CuCN dans la cyanation des bromures d'aryle. Ce résultat peut s'expliquer par la conversion catalysée par le cuivre du bromure d'aryle en iodure d'aryle, plus réactif dans la réaction de cyanation. Ainsi, en ajoutant du KI (20 mol%), l'efficacité de cette réaction de cyanation a été améliorée. Cette réaction nécessite un chauffage dans du toluène à 110-130°C et a conduit à un large éventail de substrats avec une grande tolérance des groupements fonctionnels. Ainsi, la cyanation d'un large set de bromures d'hétérocycles a été réalisé avec de très bons rendements, comme illustré dans le Schéma 45.

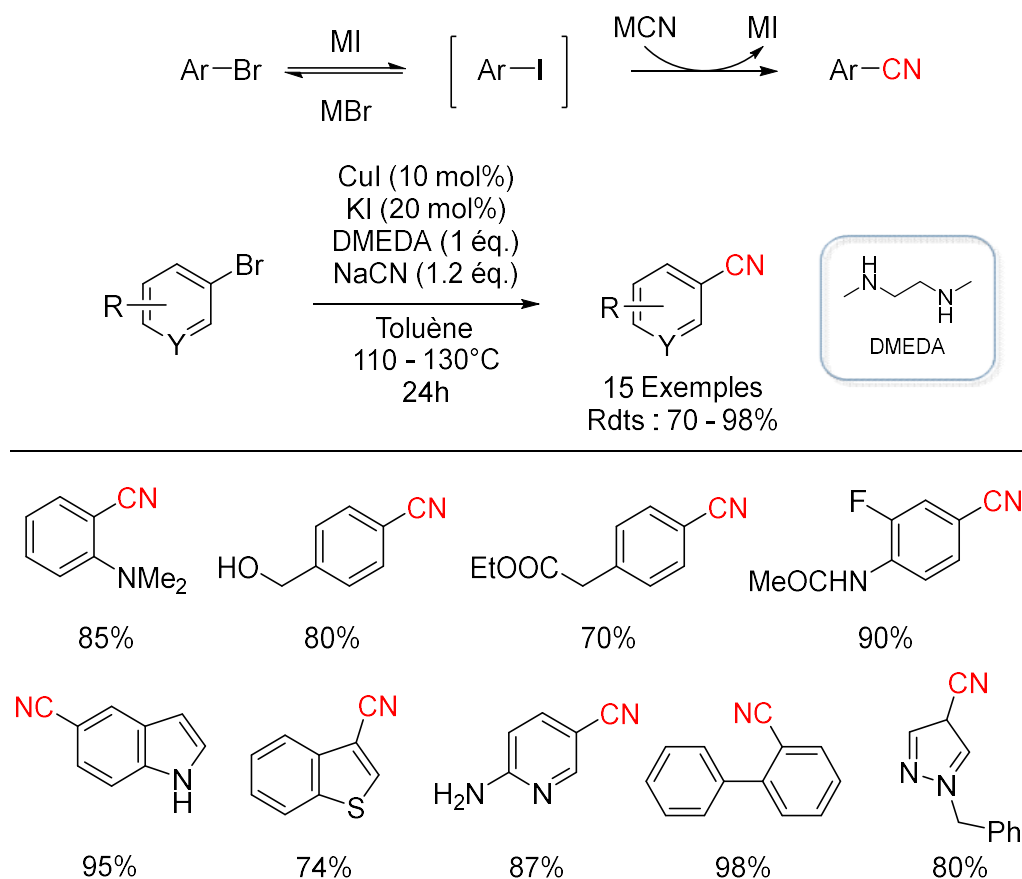


Schéma 45 : Cyanation par échange d'halogénures domino de bromures aromatiques et utilisation de DMEDA comme additif.¹⁶⁴

En 2005, Taillefer et coll. ont décrit la cyanation d'iodures/bromures d'aryle catalysée par CuI/1,10-phénanthroline (phen) dans du DMF à 110°C.¹⁶⁵ La réaction de PhI avec KCN en présence de quantités catalytiques de CuI et de phen dans du DMF a conduit au benzonitrile avec un rendement de 94% (Schéma 46 a), alors que cette même réaction au départ de PhBr a échoué. Cependant, la réaction de PhBr effectuée avec KI au lieu de KCN dans des conditions identiques a conduit à la formation rapide d'iodobenzène avec de bons rendements. Par ailleurs, les études cinétiques menées en faisant réagir un mélange équimolaire de PhBr et de KI ou de PhI et de KBr ont toutes deux donné un mélange de composition identique (20 % de PhBr et 80 % de PhI), indiquant ainsi l'existence d'un équilibre thermodynamique entre PhI et PhBr (Schéma 46 b). Sans surprise, leur stratégie initiale de conversion de PhBr en PhCN dans des conditions *in situ* via la formation de PhI a échoué, probablement en raison de l'effet bien connu de désactivation du catalyseur par l'ion cyanure dans les solvants polaires.

Par contre, l'introduction différée de KCN dans le milieu réactionnel après la formation suffisante de PhI (temps de 6h), a conduit au produit souhaité. De même, en adoptant la

combinaison cyanhydrine d'acétone/tributylamine au lieu de KCN, le benzonitrile a été obtenu avec un rendement de 80% (Schéma 46 c). Ce protocole présente un bon rendement mais il nécessite un temps de réaction prolongé (48-70h) et 50 % molaire de KI. Par la suite, Beller et ses collaborateurs ont également démontré le potentiel de la cyanhydrine d'acétone pour la cyanation catalysée par CuI de bromures d'aryle en présence de Na₂CO₃ dans de l'*o*-xylène à 150 °C.¹⁶⁶

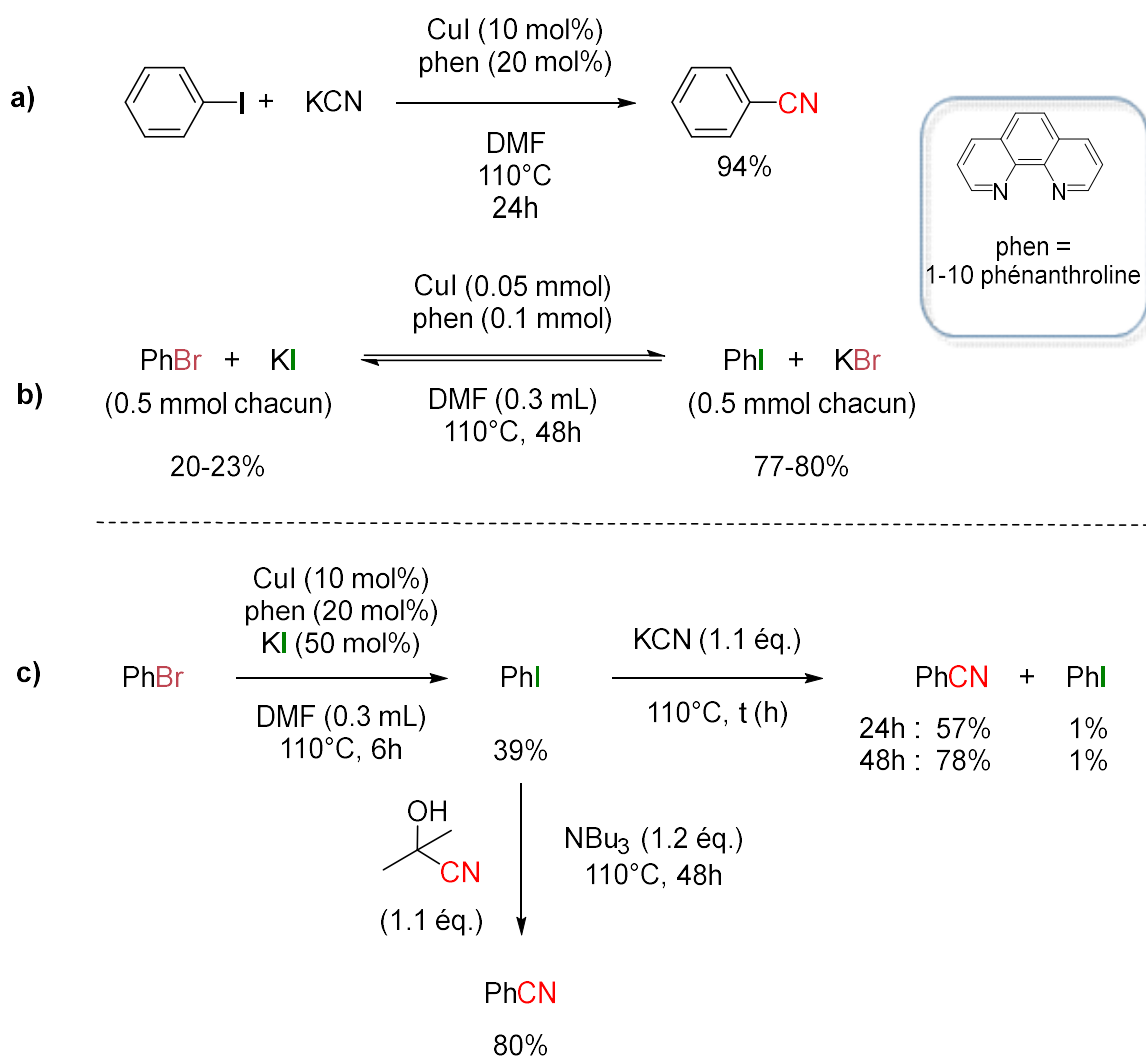
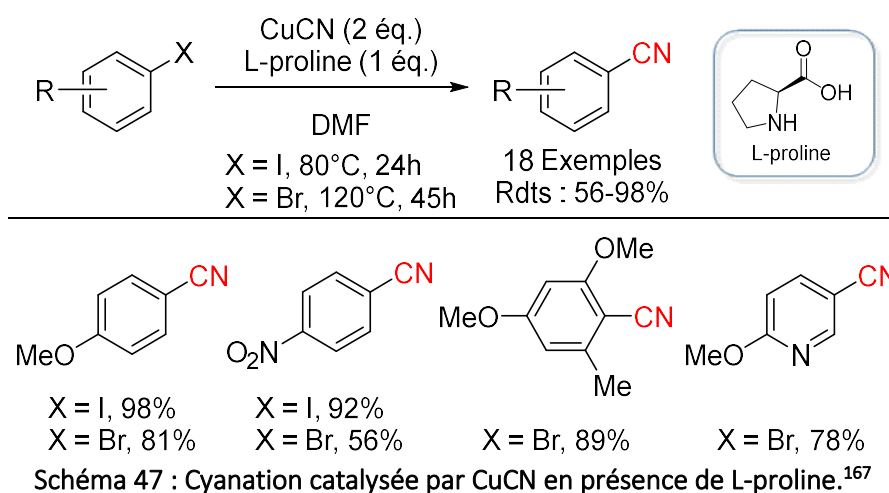


Schéma 46 : Réaction d'échange d'halogénures catalysée par le cuivre et cyanation en présence de 1-10 phénanthroline.¹⁶⁵

CuCN peut fonctionner à la fois comme catalyseur du cuivre et comme réactif de cyanation, comme dans la réaction de Rosenmund-von Braun qui se fait néanmoins à une température élevée (150-250°C). Ding et coll. ont rapporté en 2008 une cyanation médiée par CuCN et promue par le ligand L-proline.¹⁶⁷ La réaction se fait dans le DMF à une température plus basse (80 °C pour ArI et 120° C pour ArBr), mais nécessite néanmoins l'utilisation de 2 équ. de CuCN et 1 équ. de L-proline (Schéma 47).



Enfin une méthodologie de catalyse domino assistée par micro-ondes et catalysée par le cuivre a été développée en 2013 pour la cyanation des chlorures d'aryle.¹⁶⁸ Le chlorure d'aryle est d'abord converti en iodure d'aryle par échange d'halogène et l'iodure d'aryle obtenu est ensuite transformé en nitrile d'aryle. Divers chlorures d'aryle ont été convertis en nitriles d'aryle avec des rendements satisfaisants en utilisant KCN en présence d'une quantité catalytique de CuI, et de *N,N'*-cyclohexane-1,2-diamine dans l'acétonitrile à 200°C (1 à 2h). Cependant, la réaction est sensible à la gêne stérique (cas du 2-chlorotoluène, trace de produit formé), mais le 1-chloronaphtalène a été converti en produit correspondant avec un rendement de 44 %. Le même système cuivre/ligand a servi de catalyseur multifonctionnel pour les deux étapes du processus catalytique simultané comme illustré dans le Schéma 48.

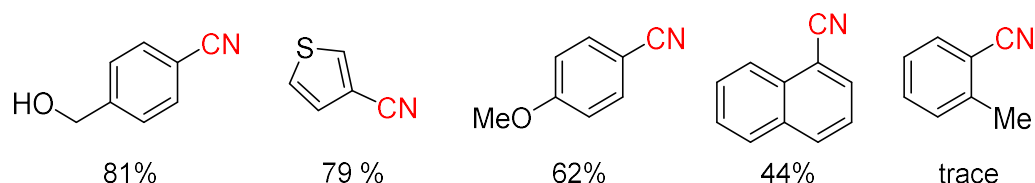
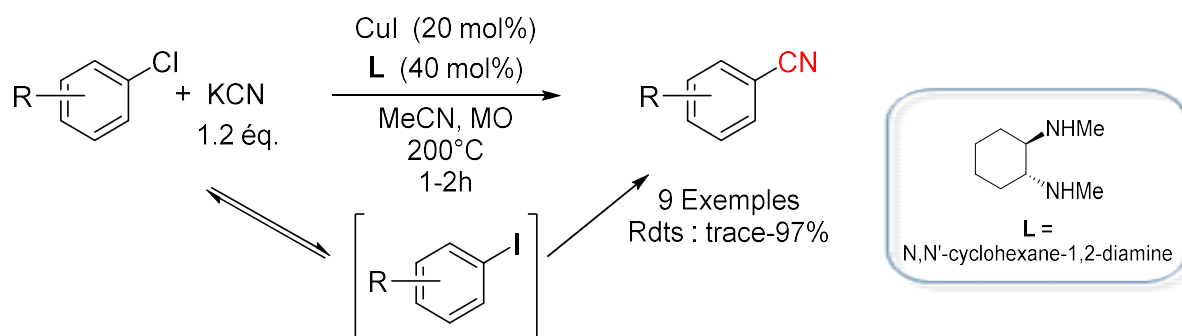


Schéma 48 : Cyanation catalysée par CuI des chlorures d'aryle assistée par micro-ondes en présence de N,N'-cyclohexane-1,2-diamine.¹⁶⁸

Toujours en 2013, Vantikommu et coll. ont développé une voie efficace pour la synthèse de benzonitriles à partir d'iodures d'aryle par cyanation catalysée par des nanoparticules d'oxyde de cuivre.¹⁶⁹ De plus, cette réaction peut être couplée à une cycloaddition [2+3] catalysée par le cuivre pour générer des 5-phényl-1H-tétrazoles dans un procédé séquentiel unique sans isoler l'intermédiaire cyané. Cette nouvelle réaction de couplage souligne le potentiel des nanoparticules de CuO en tant qu'agent de couplage efficace et recyclable. Cette réaction nécessite cependant un chauffage à 100°C dans du DMF.

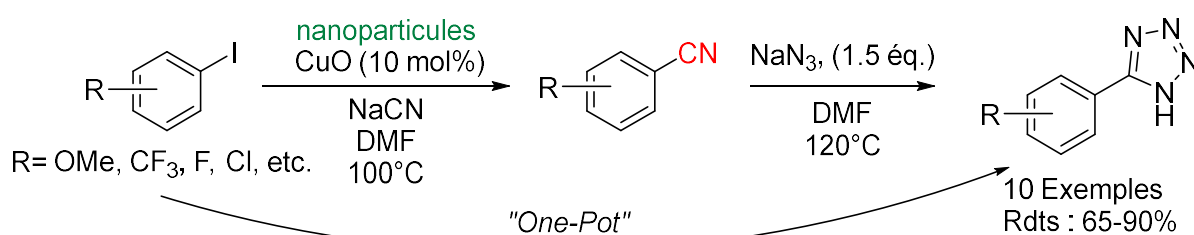


Schéma 49 : Synthèse séquentielle de 1H-tétrazoles 5-substitués au départ d'iodures d'aryle via la cyanation catalysée par les nanoparticules de CuO.¹⁶⁹

Enfin tout récemment, la première cyanation d'halogénures aromatiques photoinduite catalysée par Cu(I) a été publiée.¹⁷⁰ Le CuI(bisimine-CN) a été utilisé comme matériau photocatalytique efficace à température ambiante en utilisant l'acétonitrile comme solvant (Schéma 50). Le système catalytique tolère une large gamme d'halogénures aromatiques avec une tolérance exceptionnelle aux groupes fonctionnels, y compris les amines primaires et les acides carboxyliques. Des études mécanistiques indiquent que la réaction se produit via le transfert d'électron unique (SET) entre l'halogénure d'aryle et un intermédiaire catalytique cyanure Cu(I) excité.

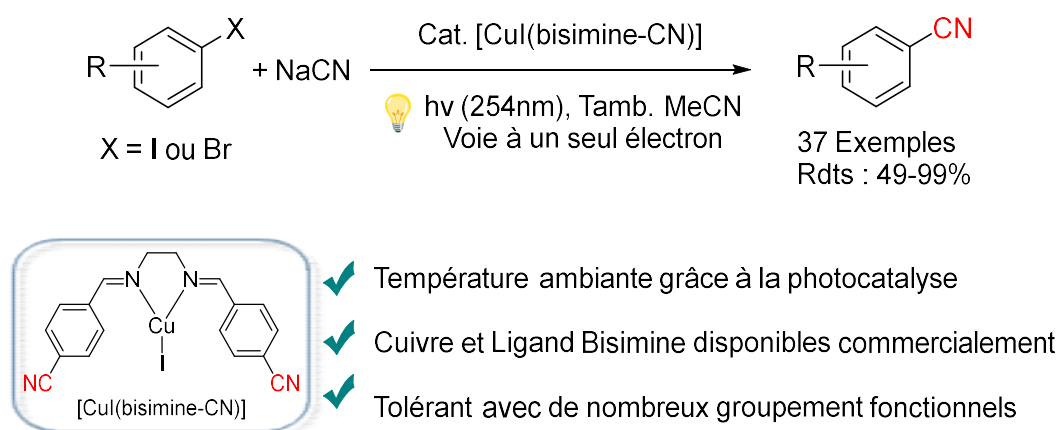


Schéma 50 : Cyanation photoinduite à température ambiante par le CuI(bisimine-CN) hv.¹⁷⁰

II. 3. Utilisation de ferrocyanure(II) de potassium dans les réactions de cyanation catalysées par le cuivre

C'est en 2005 que Beller a combiné les avantages des catalyseurs de cuivre non coûteux avec l'hexacyanoferrate(II) de potassium comme source de cyanure non toxique, afin d'améliorer et d'étendre les outils de cyanuration des halogénures d'aryle.¹⁷¹ Dans cette optique, l'équipe a démontré l'efficacité du couple $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ / N,N-diméthyléthylènediamine (DMEDA) comme catalyseur et ligand respectivement, pour la cyanation de bromures d'aryles diversement substitués (Schéma 51) avec de bons rendements. Cette nouvelle procédure représente un protocole plus respectueux de l'environnement et moins dangereux en utilisant l'hexacyanoferrate(II) de potassium non toxique au lieu des cyanures alcalins hautement toxiques. Cependant, cette réaction nécessite des températures élevées (140°C) dans le diméthylacétamide et un ligand onéreux, le DMEDA en quantité stœchiométrique.

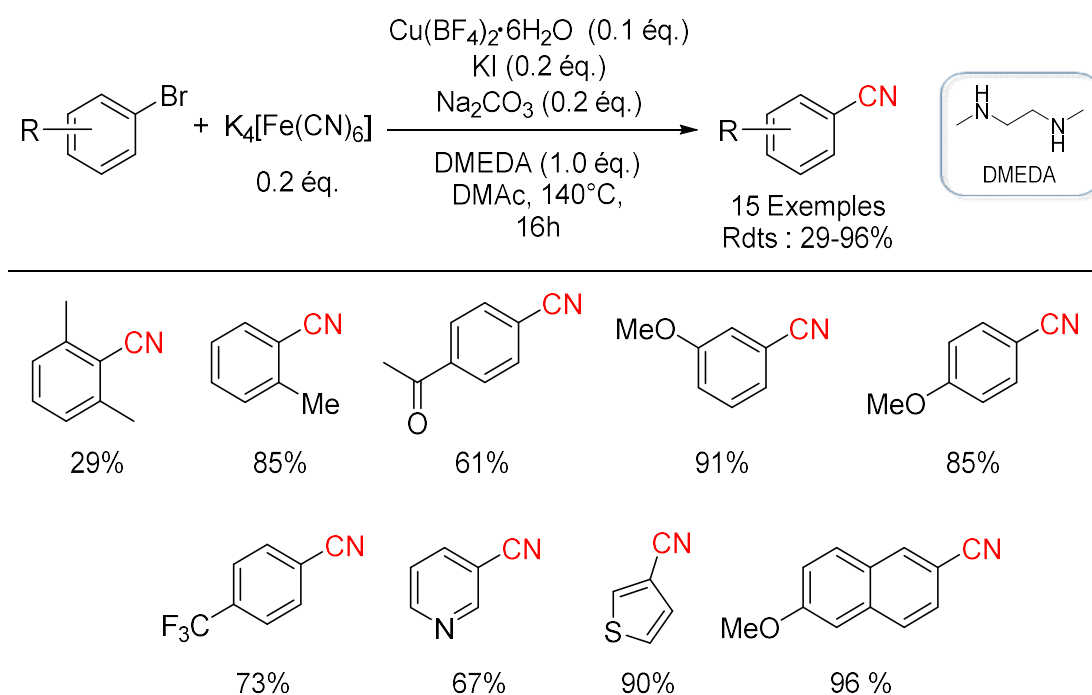


Schéma 51 : Portée de la réaction de cyanation de bromure d'aryles catalysée par $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2$ à l'aide de DMEDA.¹⁷¹

Par la suite, seuls quelques autres systèmes catalytiques efficaces ont été développés, tels que la *N,N'*-diméthyléthylènediamine (DMEDA)/CuI,¹⁶⁴ l'éthylènediamine (EDA)/Cu(OAc)₂-H₂O,¹⁷² la 1,10-phénanthroline/CuI,¹⁷³ les 1-alkylimidazoles/CuI,¹⁷⁴ 1,2-bis (5-tetrazolyl)benzène /@CuI.¹⁷⁵ Cependant, toutes les procédures utilisées ont nécessité l'utilisation de ligands en quantité quasi-stœchiométrique et des solvants organiques à haut point d'ébullition (DMAc, NMP, DMF, *o*-Xylène, etc.). De plus, les réactions étaient assez lentes et ont nécessité des températures élevées.

Du point de vue environnemental et économique, l'utilisation de systèmes catalytiques sans ligand, ou en quantité catalytique, et le remplacement des solvants organiques par de l'eau, restent des objectifs hautement souhaitables. Dans ce contexte, Chen et coll. ont démontré l'application des micro-ondes pour la cyanation des halogénures d'aryle en présence de Cu(OAc)₂ (10 mol%).¹⁷⁶ Leur étude a montré que la présence d'une quantité équimolaire d'un agent de transfert de phase, le TBAB, est essentiel pour le succès de la réaction.

Par la suite, Leadbeater a rapporté une méthodologie similaire de cyanation d'iodures d'aryle avec K₄[Fe(CN)₆] en utilisant de l'eau et un mélange de tétraéthylène glycol comme solvant (Schéma 52).¹⁷⁷ Cependant, dans les mêmes conditions de réaction, la cyanation des bromures d'aryle n'a pas abouti, elle nécessite l'utilisation d'une quantité importante de DMEDA, un ligand plutôt coûteux par rapport au sel de cuivre, pour réaliser au préalable la réaction de Finkelstein (ArBr→ArI).¹⁷⁸ Cette caractéristique est donc moins attrayante pour les applications à grande échelle.

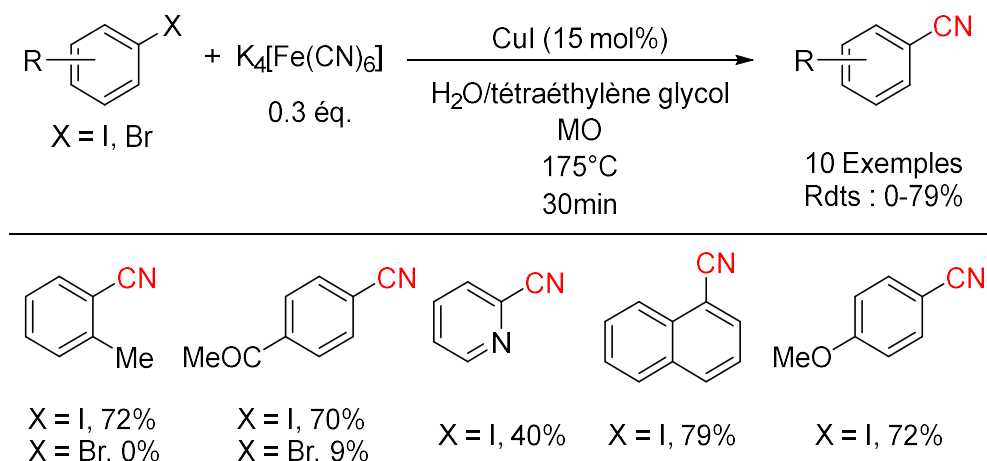


Schéma 52 : Cyanation d'halogénures d'aryle catalysée par CuI avec K₄[Fe(CN)₆] en milieu aqueux par chauffage aux micro-ondes.¹⁷⁷

Des poly(éthylène glycols) (PEG 3400 à PEG-10000) ont également été utilisés comme solvant pour la cyanation d'halogénures d'aryle en utilisant du $K_4[Fe(CN)_6]$ et une quantité catalytique de CuI (20 mol%). Ces réactions sont réalisées par voie sonochimique à 80°C, température qui permet la fusion du polymère. La conversion du substrat en cyano dépend de la viscosité du PEG fondu et donne la conversion la plus élevée du substrat pour le PEG-5600. L'augmentation de la viscosité de la masse fondue (qui dépend fortement de la masse molaire) joue un rôle majeur dans l'amélioration de l'absorption de l'énergie acoustique et permet ainsi un transfert d'énergie plus efficace aux substrats. Au-delà des PEG6000, les rendements diminuent et fluctuent, ce qui peut être expliqué par une viscosité trop importante qui limite la diffusion des réactifs.¹⁵⁴

II. 4. Utilisation de nanoparticules bimétalliques

De nos jours, les nanoparticules bimétalliques sont connues comme des catalyseurs efficaces pour diverses réactions catalytiques. La combinaison synergique de deux métaux peut améliorer leur performance catalytique, leur activité, leur sélectivité et leur stabilité par rapport aux catalyseurs monométalliques correspondants.¹⁷⁹ En outre, la diminution de la charge en catalyseur bimétallique par rapport à l'utilisation individuelle des métaux dans des réactions telles que la réaction de Sonogashira, dans laquelle un second métal est généralement nécessaire, est un autre avantage des catalyseurs bimétalliques.

Les nanoparticules de ferrites sont des matériaux magnétiques importants, qui sont utilisés pour diverses applications telles que l'administration de médicaments, la thérapie magnétothermique, les capteurs absorbant les micro-ondes, et comme catalyseur pour de nombreuses transformations organiques. Ces dernières années, l'application des nanoparticules de ferrite de cuivre comme catalyseur recyclable dans les différentes réactions organiques catalysées par le cuivre a suscité un intérêt croissant. En particulier, en 2015, du palladium a été supporté sur des nanoparticules de ferrites de cuivre modifiées avec du (3-aminopropyl) triéthoxysilane. Le nouveau catalyseur hétérogène ainsi obtenu est un catalyseur efficace et recyclable dans la cyanation des iodures et bromures d'aryle à faible charge de palladium (Schéma 53).¹⁸⁰ Il est plus efficace comparé aux nanoparticules de palladium supportées par Fe_3O_4 , ou les nanoparticules homogènes de $Pd(OAc)_2$, CuI, $CuCl_2$, Fe_3O_4 et $CuFe_2O_4$. On peut conclure que l'effet synergique entre les espèces de palladium et

de cuivre est responsable de la réactivité observée. Le catalyseur a montré une bonne recyclabilité en utilisant un aimant externe et a pu être utilisé quatre fois sans baisse d'activité catalytique significative. Cependant cette réaction nécessite des températures élevées (120°C) dans le DMF.

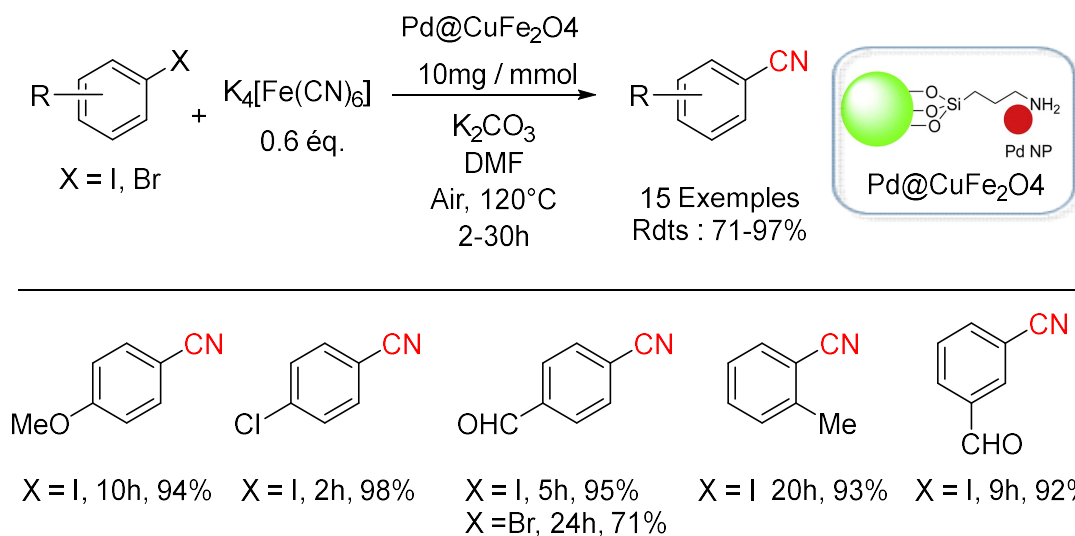


Schéma 53 : Effet synergique de nanoparticules de palladium et de cuivre pour la cyanation des halogénures d'aryle avec $\text{K}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]$.¹⁸⁰

II. 5. Sources organiques non métalliques de cyanure

Ces dernières années, une attention particulière a été accordée à l'utilisation de sources organiques non métalliques de cyanure. Quelques exemples sont donnés ci-dessous :

Hu, Cheng et coll. ont utilisé une quantité stœchiométrique de $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ en combinaison avec du TMEDA (20 % molaire) pour générer du CN à partir de $(\text{NH}_4)\text{HCO}_3$ et de DMF à une température de réaction de 150°C (Schéma 54). Le protocole a toléré l'utilisation d'iodures d'aryles portant différents groupements fonctionnels sensibles (OBn, COOMe, $\text{N}(\text{Bu})_2$, NHAc, OH, COMe, etc.). Par contre, la cyanation des bromures d'aryle a donné des rendements modérés.¹⁸¹

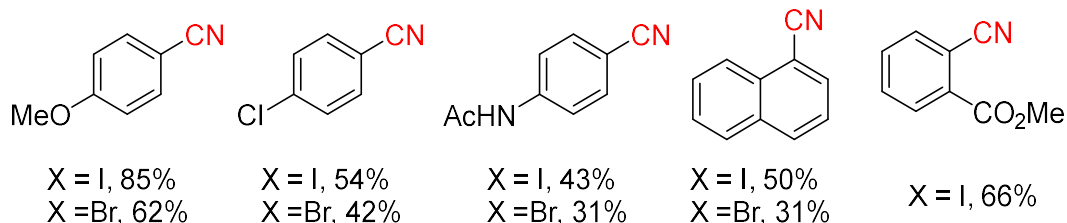
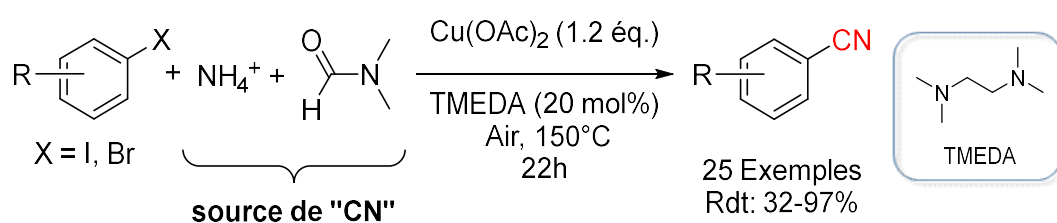


Schéma 54 : DMF et $(\text{NH}_4)\text{HCO}_3$ comme source combinée de « CN » pour la cyanation d'halogénures d'aryles.¹⁸¹

En 2015, Pawar et Chang ont réussi à rendre ce processus catalytique ($\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, 20 mol%), bien que deux équivalents de Ag_2CO_3 soient nécessaire comme oxydant pour maintenir le cycle catalytique efficace (Schéma 55).¹⁸² Cette procédure nécessite comme précédemment des températures élevées et est efficace au départ d'aryles iodés riches en électrons. Au départ d'hétéroaryles iodés déficients en électrons, cette stratégie a nécessité l'utilisation d'un additif, la 2-aminopyridine (20 mol%).

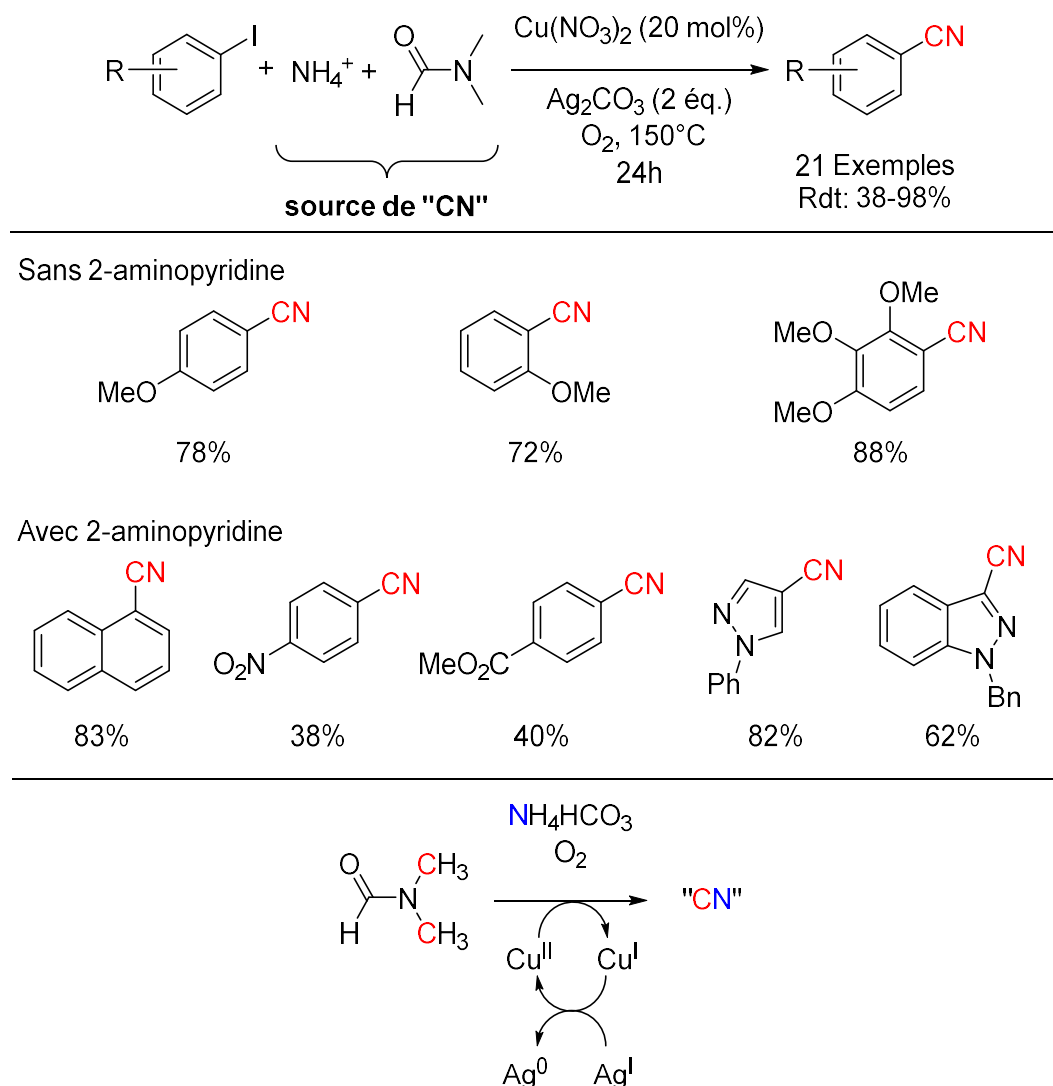


Schéma 55 : Cyanation catalytique d'iodures d'aryle à l'aide de DMF et de $(\text{NH}_4)\text{HCO}_3$ comme source combinée de cyanure.¹⁸²

Enfin, Les nitriles d'aryle ont été préparés par cyanation des iodures et bromures d'aryle à l'aide du DMF comme substitut unique du cyanure (Schéma 56). Le nitrate de cuivre/acide acétique a facilité efficacement la synthèse des nitriles d'aryle à partir de bromures ou d'iodures d'aryle en utilisant du DMF dans des conditions aérobies et du TBHP (hydroperoxyde de *tert*-butyle) comme oxydant.¹⁸³ Cependant, la réaction utilise des quantités équimolaires de cuivre, nécessite des températures élevées (140°C) et un temps de réaction important (48h).

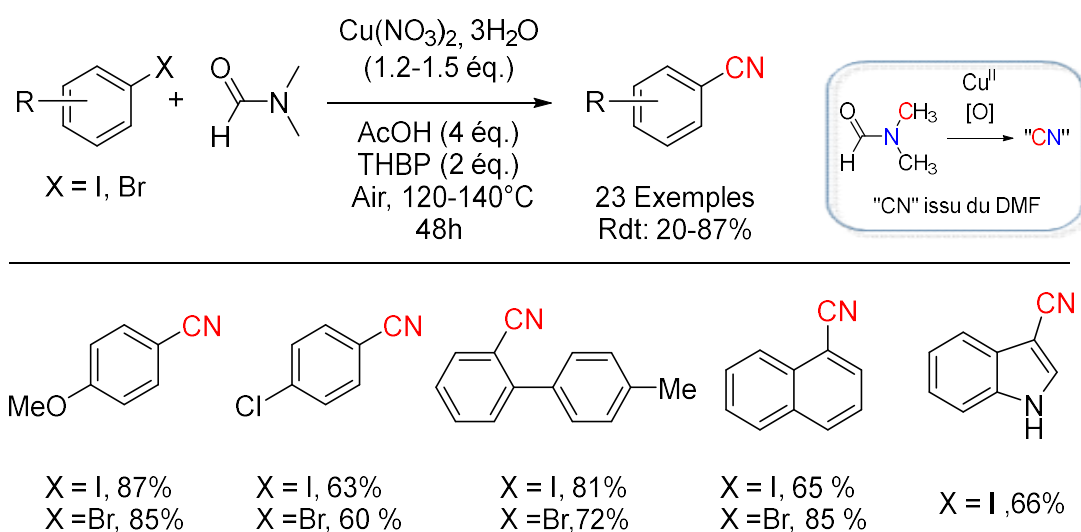


Schéma 56: DMF comme substitut unique de cyanure : portée de la réaction de cyanation.¹⁸³

II. 6. Utilisation de DMSO et d'urée comme substitut de cyanure

Chen et coll. ont exploité une combinaison de DMSO et d'urée pour générer la fraction « CN » dans la cyanation des iodures d'aryle catalysée par CuF_2 en présence de phénanthroline (Schéma 57).¹⁸⁴ Des études menées avec du ^{13}C -DMSO marqué ont confirmé que le carbone du groupe cyano provenait du DMSO. De manière significative, une température de 150°C et 3 éq. de Li_2CO_3 sont nécessaires pour la réaction.

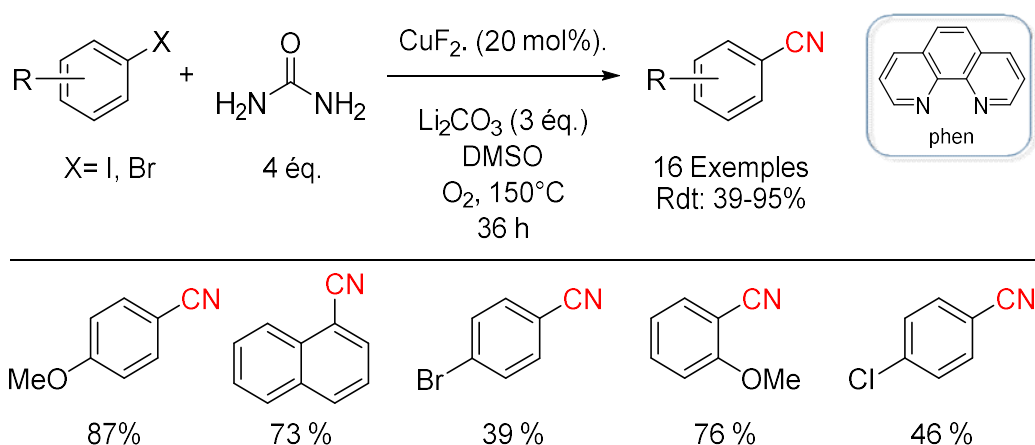


Schéma 57 : DMSO comme substitut de cyanure pour la cyanation catalysée par CuF_2 /phen.¹⁸⁴

II. 7. Utilisation de malonitrile comme substitut de cyanure

En 2012, Zhou et coll. ont utilisé le malonitrile comme substitut de cyanure. En présence de $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, de phénanthroline, de *t*-BuONa et de KF dans le DMF à 120°C, les aryles iodés sont cyanés avec des rendements compris entre 40-86 %. Ils ont réussi à isoler de leur milieu réactionnel l'espèce réactive : le $[\text{Cu}(\text{phen})(\text{CN})_2]$ qui est obtenu *via* le clivage catalysé par le cuivre des liaisons C-CN et assisté par KF.¹⁸⁵ Ce complexe mis en réaction avec du 4-iodoanisole en présence de *t*-BuONa dans le DMF à 120°C conduit au produit de cyanation correspondant avec un rendement de 86% (Schéma 58).

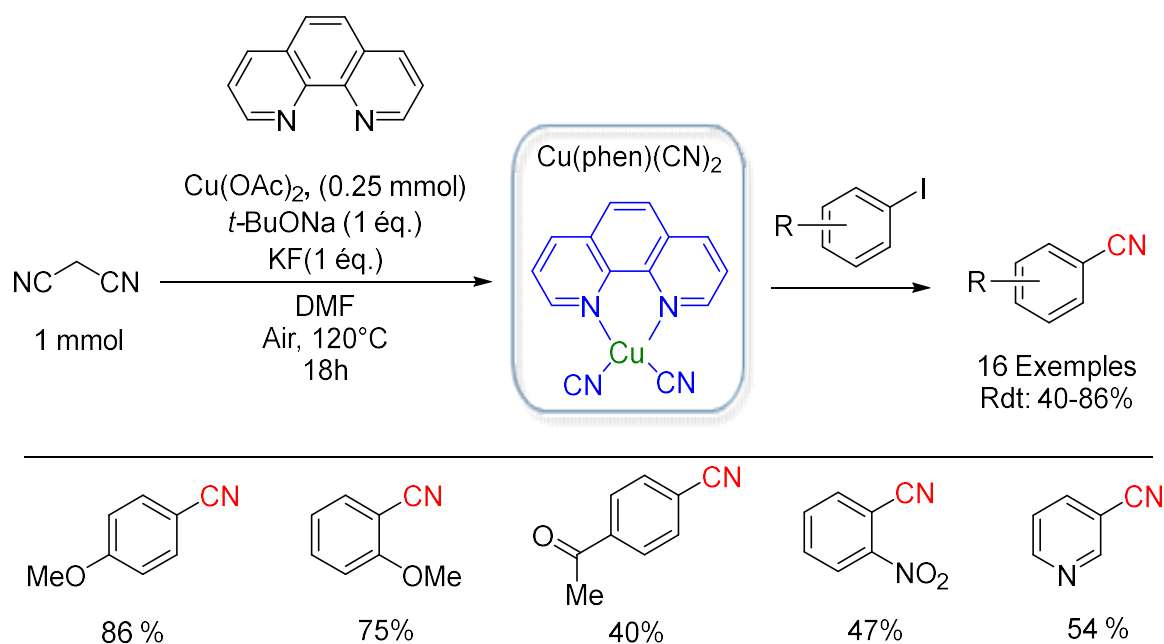


Schéma 58 : Cyanation catalysé par $[\text{Cu}(\text{phen})(\text{CN})_2]$ au départ des iodures d'aryle dans le DMF.¹⁸⁵

Des alternatives ont été décrites plus récemment. En particulier Zhang et Huang ont démontré la portée de divers dérivés α -cyanoacétate comme précurseurs de CN pour la réaction de cyanation dans des conditions aérobies dans du NMP à 130°C.¹⁸⁶ Dans ce travail, AgNO_3 a été employé comme additif pour améliorer l'activité du système catalytique $\text{Cu}_2\text{O}/\text{PPh}_3$. Dans une étude séparée, Qi et coll. ont utilisé l'(éthoxyméthylène)cyanoacétate d'éthyle comme source de CN pour la cyanation d'iodures d'aryle en présence de CuI et THBP dans des conditions aérobies.¹⁸⁷ Cette réaction contrairement aux deux exemples précédents nécessite une quantité équimolaire de Cuivre à 130°C pendant 24h.

II. 8. Utilisation de benzonitrile ou équivalent comme substitut de cyanure

En 2013, Wang et coll. ont rapporté la cyanation médiée par Cu_2O en quantité stœchiométrique d'iodures/bromures d'aryle, dans du DMF à 130°C , en utilisant le cyanure de benzyle comme agent de cyanation.¹⁸⁸ La procédure a permis d'obtenir de bons rendements avec les iodures d'aryle, tandis que les bromures d'aryle ont donné des rendements modérés dans les mêmes conditions. Des groupements fonctionnels sensibles comme NO_2 , COMe , COOMe , NMe_2 , NHAc , et NH_2 ont été tolérées (Schéma 59). Par la suite, Chin et coll. ont élargi le champ d'application de cette réaction en utilisant le cyanure de benzyle comme agent de cyanation des bromures d'aryle à l'aide de $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (10 mol%) /DMEDA (1 éq.) et de KI .¹⁸⁹

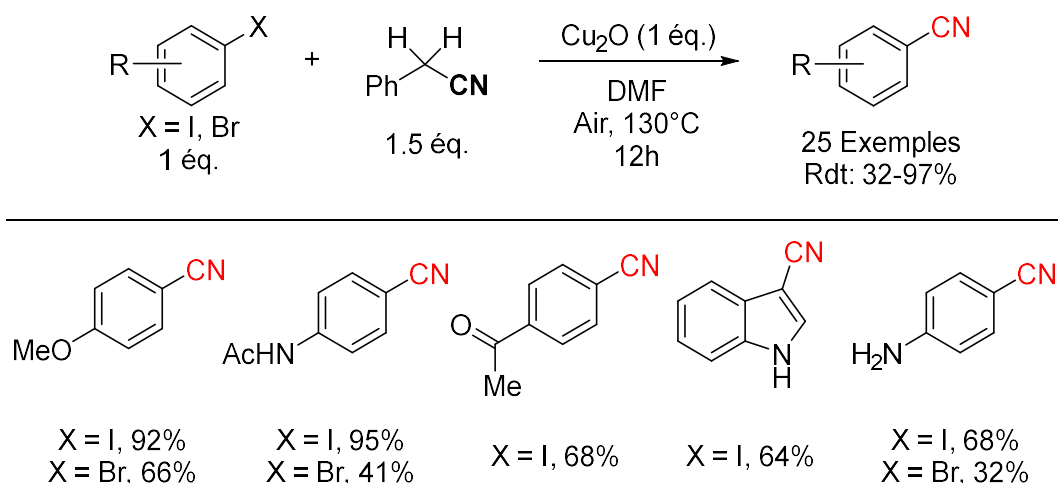


Schéma 59 : Portée de la réaction de cyanation avec Cu_2O utilisant le benzonitrile comme substitut de cyanure.¹⁸⁸

III. Résumé

Parmi les cyanations d'halogénures d'aryle catalysées par des métaux de transition (Pd, Cu), les recherches se sont concentrées en particulier sur la découverte de catalyseur métallique et de diverses sources de cyanures peu toxiques (exemple du ferrocyanure (II) de potassium). Bien que les cyanations catalysées par le palladium présentent des rendements élevés, même dans des conditions douces de réaction, elles ont toujours des inconvénients, tels que le coût important des catalyseurs au palladium et des ligands de type phosphine requis. En outre, le catalyseur au palladium serait facilement empoisonné par la quantité excessive d'anion cyanure en raison de la grande affinité de l'anion cyanure pour le palladium. En comparaison, les sels de cuivre sont beaucoup moins chers et moins nocifs. Dans la plupart des cas, les cyanations catalysées ou médiées par le cuivre peuvent être réalisées à l'air en présence ou en l'absence de ligands. Différents ligands ont également été utilisés de manière à optimiser l'activité du système catalytique. Il s'agit de ligands chélateurs diamines comme la 1,10-phénanthroline ou le DMEDA mais aussi des ligands bidentates N/O comme la proline. En général, ces réactions se font dans des solvants à haut point d'ébullition comme le toluène ou le diméthylformamide (DMF), à des températures variant de 110°C à 150°C. Des sources de cyanure moins toxiques comme le $K_4Fe(CN)_6$, le malonitrile ou le benzonitrile ont montré leurs efficacités mais uniquement dans des milieux fortement polaires (DMF, DMAc, NMP) ou en milieu aqueux à des températures élevées (130°C – 155°C).

IV. Objectifs de mes travaux

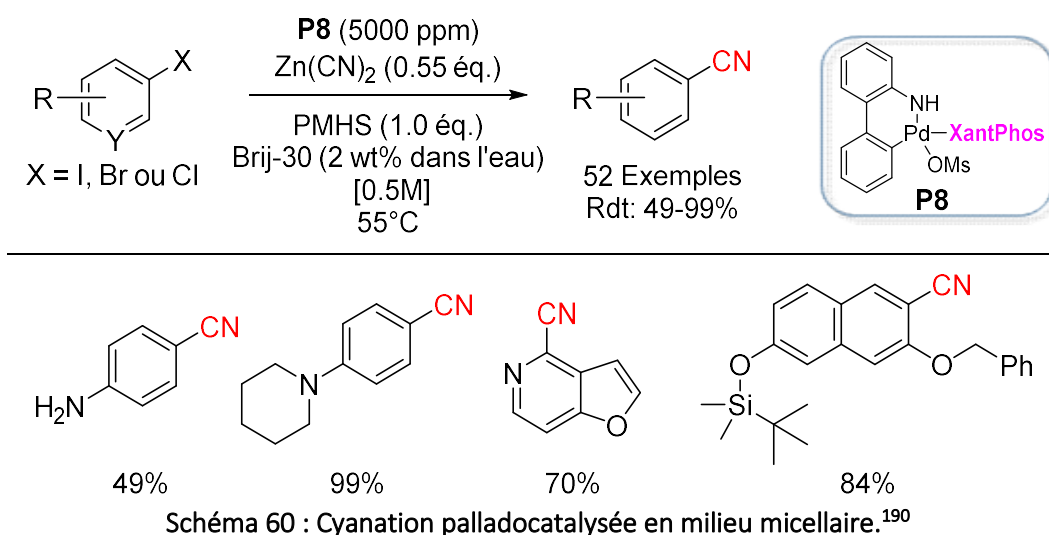
Dans l'introduction de ce chapitre, diverses méthodes de formation de nitriles aromatiques ont été évoquées. De nombreuses conditions ont permis de passer de méthodes ancestrales utilisant des quantités stœchiométriques à des méthodes modernes utilisant des quantités catalytiques de métaux de transition. Les sources ont également beaucoup évolué en passant de sels de cyanures simples et extrêmement toxiques à des sources organiques ou issus de complexes stables moins dangereuses. Globalement les conditions réactionnelles restent majoritairement dures avec l'utilisation de solvants à haut point d'ébullition à des températures de réaction élevées.

Notre objectif est de proposer une méthode plus respectueuse de l'environnement pour la synthèse de nitriles aromatiques. Cette méthode devra respecter un maximum de critères de la chimie verte et tout particulièrement : l'utilisation de la catalyse, de solvants verts, de conditions douces de température tout en minimisant l'utilisation de ressources non renouvelables.

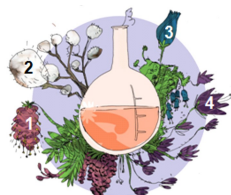
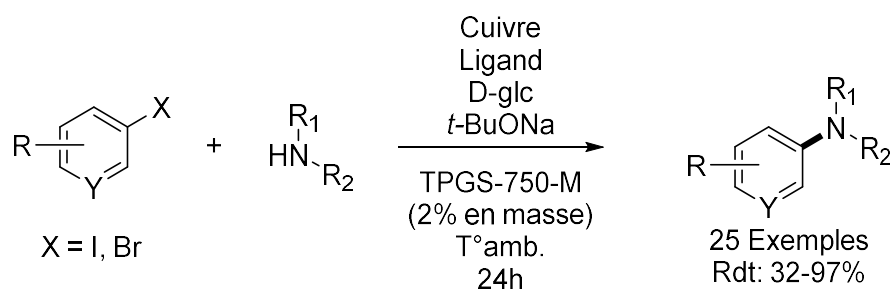
L'objectif est de développer une méthodologie applicable aux conditions industrielles.

V. Preuve de concept

Les travaux de Lipshutz depuis 2008 ont montré l'intérêt de la catalyse en milieu micellaire, notamment la catalyse au palladium. Il a notamment publié très récemment une réaction de cyanation catalysée au palladium.¹⁹⁰ Son équipe a réalisé la réaction de cyanation en milieu micellaire aqueux comme illustré dans le Schéma 60. L'utilisation d'un tensioactif peu coûteux, le Brij-30, en présence de $\text{Zn}(\text{CN})_2$, d'une faible charge de palladacycle **P8** (5000 ppm) et de polyméthylhydrosiloxane (PMHS) a conduit à des substrats particulièrement complexes et hautement fonctionnalisés dans des conditions douces ($45^\circ\text{-}65^\circ\text{C}$). La présence de PMHS est essentielle pour cette réaction et aide probablement à réduire Pd(II) en Pd(0) et minimisant ainsi l'impact de l'excès de cyanure et/ou d'oxygène qui peut être présent dans le mélange réactionnel.



Notre équipe a également contribué à l'émergence de ces réactions en milieu micellaire avec des réactions d'amination catalysées au Palladium¹²⁰ ou au cuivre.¹²¹ Nos travaux sur la réaction de Ullmann ont montré en particulier que l'on pouvait utiliser un réducteur aussi simple et abondant que le D-glucose (D-glc) pour faciliter la réduction du Cu(II) en Cu(I) en milieu aqueux. Nous avons ainsi pu réaliser ces réactions de type Ullmann en milieu micellaire et à température ambiante (Schéma 61).

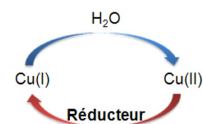


1. Importance du couple : Cu(II)/Réducteur

2 Efficacité du D-glc à 25°C

3. Importance de la nature de l'halogène X

4. Importance du Ligand selon les classes d'amines



	X = Br	X = I
Portée :	$\text{R}-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ Rdt: 50-90%	$\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$ $\text{R}-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$ Het Rdt: 55-95%
Système catalytique :	Cu(OTf) ₂ , dipivaloylmethane 	CuBr ₂ , trans-diméthyl-1,2-cyclohexyldiamine

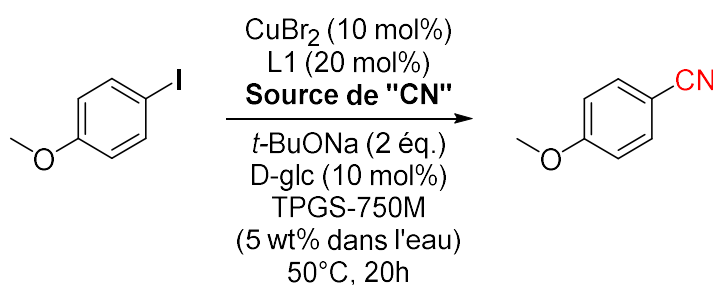
Schéma 61: Optimisation et portée de la réaction de type Ullmann catalysée au cuivre.

L'objectif du projet est de réaliser une réaction de cyanation cohérente avec les principes de la chimie verte. Ainsi, notre stratégie a consisté à reprendre les conditions générales de la réaction de type Ullmann pour effectuer une réaction de cyanation en milieu aqueux via une catalyse au cuivre en présence de D-glc à basse température.

V. 1. Preuve de concept de la réaction de cyanation cuprocatalysée en milieu aqueux

Les conditions réactionnelles décrites dans le Tableau 16 au départ de l'iodoanisole ont constitué le point de départ de l'optimisation. En utilisant le système catalytique CuBr_2 /(R,R)-*N,N'*-diméthyl-1,2-cyclohexanediamine (**L1**) en présence de 10 mol% de D-Glc, nous avons pu montrer rapidement que la réaction de cyanation était possible en condition douce de température (50°C) via l'utilisation de nitroprussiate de sodium ($\text{Na}_2\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}$, $2\text{H}_2\text{O}$) comme source de cyanure. De manière surprenante, le ferrocyanure de potassium qui est classiquement utilisé comme agent de cyanation, s'est montré peu réactif dans nos conditions initiales de réaction.

Tableau 16 : Preuve de concept – Cyanation cuprocatalysée en milieu aqueux.



Entrée	Source de cyanure ^a	Rendement % ^b
1	$\text{K}_4\text{Fe}(\text{CN})_6$, 3 H_2O	5
2	$\text{Na}_2\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}$, 2 H_2O	36

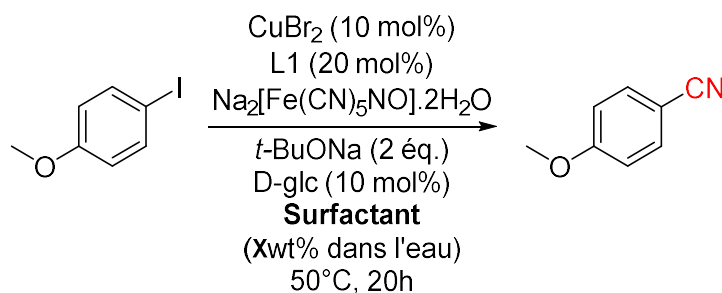
[a] Conditions réactionnelles : 4-Iodoanisole (1 éq., 0.42 mmol), CuBr_2 (10 mol%), L1 (R,R)-*N,N'*-diméthyl-1,2-cyclohexanediamine (20 mol%), Source de « CN » (0.6 éq.), *t*-BuONa (2 éq.), D-glc (10 mol%), TPGS-750-M (5 wt% dans l'eau (0.9 M), 50 °C, 1200 rpm, 20h; [b] Conversion et rendement déterminés par analyse HPLC/UV avec la caféine comme étalon interne.

VI. Optimisation de la réaction de cyanation en milieu aqueux

VI. 1. Influence du surfactant

Dans une première étape, nous avons testé plusieurs surfactants afin d'évaluer leur influence sur la réaction (Tableau 17). Alors que le Tween 80 apparaît comme le meilleur surfactant de la série testée, le meilleur rendement a été obtenu en absence de surfactant (entrée 1 : 69%, Tableau 17). Ce résultat montre que la réaction se fait dans la partie aqueuse du milieu réactionnel et non à l'intérieur des micelles, dans la partie hydrophobe. Nous avons donc décidé de continuer l'optimisation dans l'eau sans surfactant, afin de limiter les paramètres indépendants du mécanisme réactionnel.

Tableau 17: Influence du surfactant



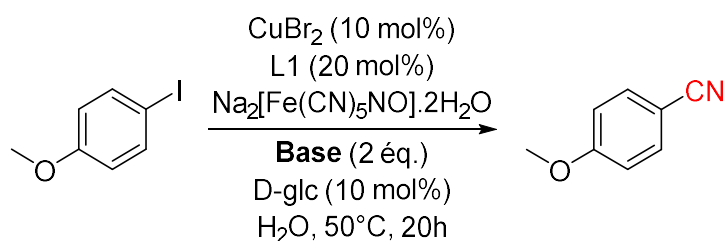
Entrée	Surfactant ^a	Rendement % ^b
1	Sans surfactant dans l'eau	69
2	TPGS-750-M (5wt% dans l'eau)	42
3	TPGS-750-M (2 wt% dans l'eau)	29
4	TPGS-1000 (5 wt% dans l'eau)	42
5	SPGS-55-M (2 wt% dans l'eau)	23
6	Brij30 (4 wt% dans l'eau)	16
7	Tween 80 (2 wt% dans l'eau)	54
8	SDS (5 wt% dans l'eau)	6

[a] Conditions réactionnelles : 4-Iodoanisole (1 éq., 0.42 mmol), CuBr_2 (10 mol%), L1 (R,R)-*N,N'*-diméthyl-1,2-cyclohexanediamine (20 mol%), $\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}]$ (0.6 éq.), $t\text{-BuONa}$ (2 éq.), D-Glc (10 mol%), Surfactant (Xwt% dans l'eau (0.9 M), 50°C , 1200 rpm, 20h; [b] Conversion et rendement déterminés par analyse HPLC/UV avec la caféine comme étalon interne.

VI. 2. Nature de la base

L'utilisation de *t*-BuONa en phase aqueuse n'est pas satisfaisant pour comprendre le fonctionnement de la réaction. En effet, on obtient immédiatement du NaOH et du *t*-BuOH, et ce dernier peut agir comme co-solvant de la réaction. Nous avons donc tester le remplacement de *t*-BuONa par des bases minérales (Tableau 18). De manière surprenante, *t*-BuONa peut être remplacé par NaOH mais pas par KOH. Ce résultat peut être rapproché au faible rendement obtenu avec $K_4Fe(CN)_6$, suggérant un effet négatif du contre-ion potassium sur la réaction. Cet aspect devra faire l'objet d'une investigation particulière dans le futur. Enfin, Na_2CO_3 ne permet pas de former le produit de cyanation. Pour la suite de l'étude, nous avons opté pour l'utilisation de NaOH comme base.

Tableau 18 : Influence de la base



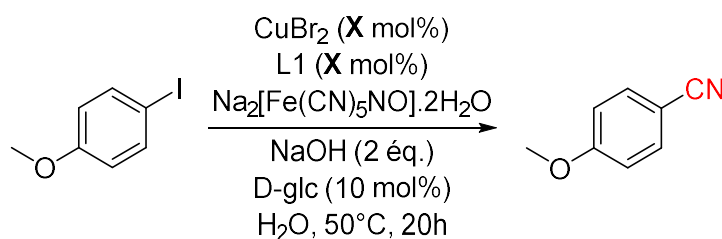
Entrée	Base ^a	Rendement % ^b
1	<i>t</i> -BuONa	79
2	NaOH	88
3	KOH	14
4	Na_2CO_3	0

[a] Conditions réactionnelles : 4-Iodoanisole (1 éq., 0.42 mmol), $CuBr_2$ (10 mol%), **L1** (R,R)-*N,N'*-diméthyl-1,2-cyclohexanediamine (20 mol%), $Na_2[Fe(CN)_5NO]$ (0.6 éq.), Base (2 éq.), D-Glc (10 mol%), H_2O (0.9 M), 50 °C, 1200 rpm, 20h; [b] Conversion et rendement déterminés par analyse HPLC/UV avec la caféine comme étalon interne.

VI. 3. Réduction de la charge catalytique

Nos conditions initiales impliquent l'utilisation de 10 mol% de cuivre, en présence de 20 mol% de (R,R)-*N,N'*-diméthyl-1,2-cyclohexanediamine et conduit au produit attendu avec un rendement de 88% (entrée 1, tableau 4). Compte-tenu du prix relativement onéreux de ce ligand, nous avons dans un premier temps envisagé la possibilité de diminuer la charge en ligand (Tableau 19). Ainsi en présence d'une quantité équimolaire Cu/L (10 mol%), le dérivé cyané attendu est observé avec un rendement de 82%. Dans un deuxième temps, nous avons étudié la possibilité de diminuer la charge catalytique (5 mol %). Nous avons en particulier montré qu'en présence de 10% de ligand le rendement de la réaction est inchangé (85%, entrée 3) et qu'un rendement encore satisfaisant est obtenu en présence de 5% de ligand (68 ±7 %, entrée 4). Néanmoins, à 3 mol% la réaction ne se fait qu'à l'état de traces. Pour la suite de notre étude exploratoire nous avons choisi de travailler avec une charge catalytique Cu/L de 5%.

Tableau 19 : Influence de la charge catalytique.



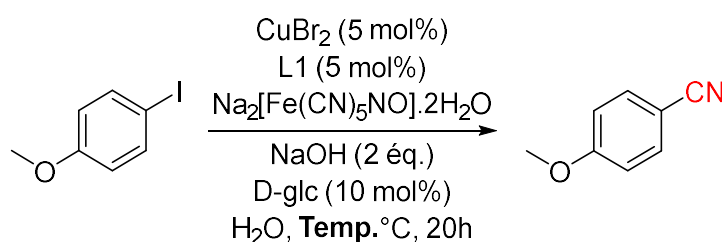
Entrée	Cuivre / Ligand (mol%) ^a	Rendement % ^b
1	10 / 20	88
2	10 / 10	82
3	5 / 10	85
4	5 / 5	68
5	3 / 3	traces

[a] Conditions réactionnelles : 4-Iodoanisole (1 éq., 0.42 mmol), CuBr₂ (X mol%), **L1** (R,R)-*N,N'*-diméthyl-1,2-cyclohexanediamine (X mol%), Na₂[Fe(CN)₅NO] (0.6 éq.), NaOH (2 éq.), D-Glc (10 mol%), H₂O (0.9 M), 50 °C, 1200 rpm, 20h; [b] Conversion et rendement déterminés par analyse HPLC/UV avec la caféine comme étalon interne.

VI. 4. Augmentation de la température

Nous avons fait l'hypothèse que l'augmentation de la température de réaction pourrait amener un meilleur contrôle de la réactivité et une stabilisation des rendements (Tableau 20). En augmentant la température entre 65 et 70°C, le rendement de la réaction est remonté à 88 – 90%. Néanmoins, si trois réactions en parallèle donnent un écart-type faible, la répétition de ces réactions d'une semaine sur l'autre continue d'entraîner des différences parfois supérieures à 10%. Cette fluctuation laisse à penser qu'un ou plusieurs paramètres de la réaction ne sont pas entièrement contrôlé(s). Parmi ces paramètres, nous avons notamment évalué la sensibilité de la réaction à l'air. Toutes les réactions ont été réalisées sous argon et avec des solutions dégazées, et dans ces conditions, la réaction à 60°C conduit à un rendement de $77\% \pm 7$. Cette même réaction effectuée sans dégazage a donné des résultats très fluctuants allant de 0% à 78%. Ce dernier résultat montre qu'intrinsèquement, la réaction n'est pas sensible à l'air, mais que la présence d'air entraîne une très grande variabilité dans les résultats. Pour le reste de l'étude, nous avons travaillé sous atmosphère inerte.

Tableau 20 : Influence de la température de réaction.



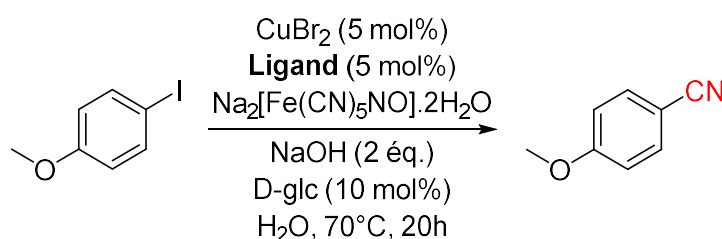
Entrée	Température interne de réaction ^a	Rendement % ^b
1	50°C	68 ± 7 (n=9)
2	60°C	77 ± 7 (n=3)
3	65°C	90 ± 2 (n=3)
4	70°C	88 ± 7 (n=3)

[a] Conditions réactionnelles : 4-Iodoanisole (1 éq., 0.42 mmol), CuBr₂ (5 mol%), L1 (R,R)-N,N'-diméthyl-1,2-cyclohexanediamine (5 mol%), Na₂[Fe(CN)₅NO] (0.6 éq.), NaOH (2 éq.), D-Glc (10 mol%), H₂O (0.9 M), Temp.°C, 1200 rpm, 20h; [b] Conversion et rendement déterminés par analyse HPLC/UV avec la caféine comme étalon interne.

VI. 5. Nature du ligand

Nous nous sommes ensuite intéressés à la nature du ligand (Tableau 21). Le *N,N'*-diméthyl-1,2-cyclohexanediamine utilisé jusque-là provient des travaux antérieurs de l'équipe (transposition de la réaction de type Ullmann en milieu micellaire).¹²⁰ Nous avons testé d'autres familles de ligand classiquement utilisées en catalyse au cuivre (Figure 63). Le (*N,N'*-diméthyl-1,2-cyclohexanediamine) est le seul à permettre la réaction.

Tableau 21 : Influence de la nature du Ligand.



Entrée	Ligand ^a	Rendement % ^b
1	(<i>R,R</i>) <i>N,N'</i> -diméthyl-1,2-cyclohexanediamine	93
2	2-Isobutyrylcyclohexanone	0
3	DMEDA	0
4	L-Proline	0
5	<i>trans</i> -1,2-Cyclohexane diamine	0
6	1,10-Phenanthroline	0
7	TMEDA	0

[a] Conditions réactionnelles : 4-Iodoanisole (1 éq., 0.42 mmol), CuBr_2 (5 mol%), Ligand (5 mol%), $\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}]$ (0.6 éq.), NaOH (2 éq.), D-Glc (10 mol%), H_2O (0.9 M), 70.°C, 1200 rpm, 20h; [b] Conversion et rendement déterminés par analyse HPLC/UV avec la caféine comme étalon interne.

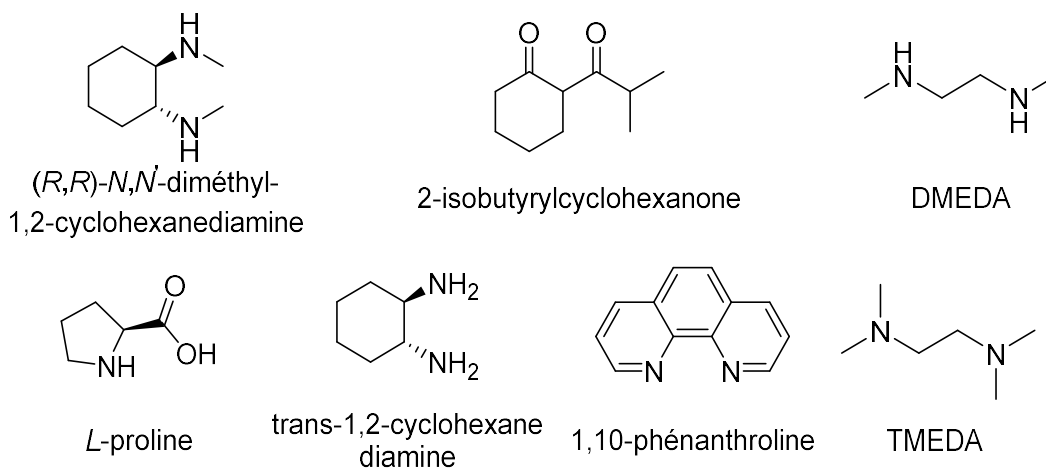
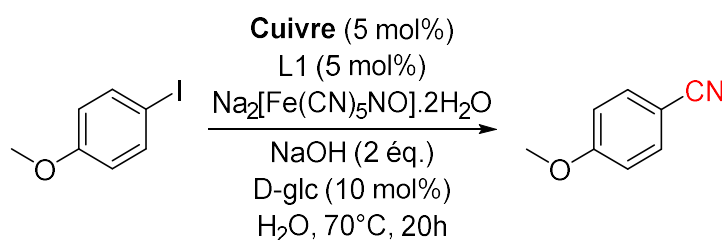


Figure 63 : Structure des ligands testés.

VI. 6. Nature du cuivre

La source de cuivre a ensuite été modifiée. La réaction semble peu sensible à l'état d'oxydation du cuivre et fonctionne globalement très bien avec du cuivre(I) et du cuivre(II) (Tableau 22). Les trois premières sources de cuivre(II) CuBr_2 , $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ et CuSO_4 conduisent à des rendements compris entre 82 et 95%. Seules les nanoparticules d'oxyde de cuivre (entrée 4, Tableau 22) ne permettent pas de former le produit attendu. Les halogénures de cuivre CuI , CuBr et CuCl (entrées 5 à 7) donnent également de bons résultats avec des rendements compris entre 83 et 96%. En revanche l'utilisation de CuCN comme source de cuivre conduit à des rendements plus faibles de l'ordre de 73%.

Tableau 22 : Influence de la source de cuivre.



Entrée	Source de cuivre ^a	Rendement % ^b
1	CuBr_2	95
2	$\text{Cu}(\text{OAc})_2$	82
3	CuSO_4	86
4	CuO (nanoparticules)	0
5	CuI	96
6	CuBr	83
7	CuCl	89
8	CuCN	73

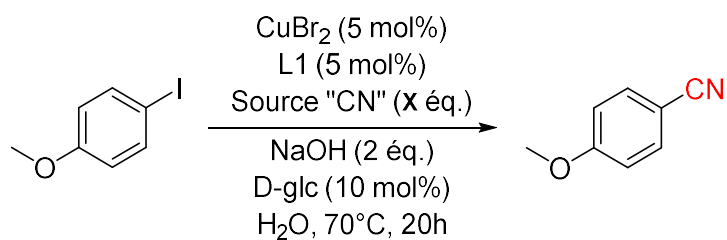
[a] Conditions réactionnelles : 4-Iodoanisole (1 éq., 0.42 mmol), Cuivre (5 mol%), L1 (R,R)-*N,N'*-diméthyl-1,2-cyclohexanediamine (5 mol%), $\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}]$ (0.6 éq.), NaOH (2 éq.), D-Glc (10 mol%), H_2O (0.9 M), 70.°C, 1200 rpm, 20h; [b] Conversion et rendement déterminés par analyse HPLC/UV avec la caféine comme étalon interne.

VI. 7. Nature et quantité de donneur de cyanure

Nous avons cherché à diminuer le nombre d'équivalent de notre donneur de cyanure mais dès lors que l'on diminue les quantités, les rendements chutent de manière drastique (Tableau 23, entrées 1-3) avec des rendements variants entre 96% (0.6 éq.) et 39% (0.2 éq.). Ces résultats tendent à montrer que le complexe fournit seulement deux équivalents de $C\equiv N$ par équivalent de donneur. L'utilisation de 0.6 éq. permet donc d'assurer un léger excès.

Le mécanisme de cette réaction de cyanation par catalyse au cuivre avec un complexe au fer n'est pas connu. Plus précisément, la manière dont le fer transmet les molécules de cyanure n'est pas connu. La libération spontanée d'ions cyanure est peu probable, et remplacer le nitroprussiate de sodium par du NaCN ne conduit à aucune réaction. Un mécanisme alternatif serait une interaction entre le sel de cuivre et le complexe au fer. En effet, Leadbeater et coll. ont décrit la formation du complexe $Cu_2[Fe(CN)_6]\cdot 6H_2O$ dans l'eau.¹⁹¹ Ce dernier est formé quasiment spontanément en 20 minutes à température ambiante par l'ajout d'hexacyanoferrate de potassium dans une solution aqueuse d'acétate de cuivre. Afin d'évaluer si ce complexe Cu/Fe pouvait expliquer le mécanisme de cette réaction de cyanation, nous avons synthétisé ce complexe au départ de $Na_4[Fe(CN)_6]\cdot 10 H_2O$, et nous avons testé différentes conditions avec CuI comme source de cuivre. Lors du remplacement du nitroprusside par l'hexacyanoferrate de sodium les rendements restent très bons à 81% (entrée 4). Néanmoins, $Cu_2[Fe(CN)_6]\cdot 6H_2O$ sans CuI (entrée 5) ne conduit qu'à des traces du produit de cyanation, indiquant que ce complexe n'est pas l'espèce réactive. A l'inverse, la formation de ce complexe Cu/Fe pourrait même constituer une réaction secondaire venant appauvrir le milieu en catalyseur et en source de $C\equiv N$.

Tableau 23 : Modification de la nature et du nombre d'équivalent de la source de « CN ».



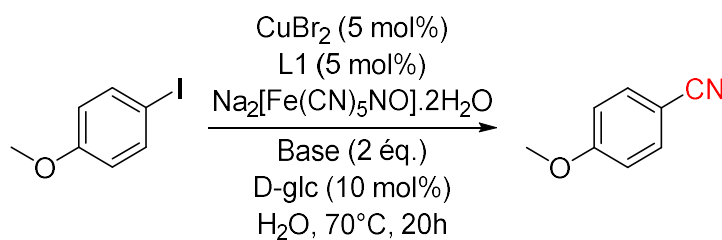
Entrée	Source de cyanure ^a	Rendement % ^d
1	Na ₂ [Fe(CN) ₅ NO] (0.6éq)	96 (94 ^b)
2	Na ₂ [Fe(CN) ₅ NO] (0.3éq)	56
3	Na ₂ [Fe(CN) ₅ NO] (0.2éq)	39
4	Na ₄ [Fe(CN) ₆] • 10H ₂ O (0.6 eq)	81 ^b
5	Cu ₂ [Fe(CN) ₆] • 6H ₂ O	traces ^c

[a] Conditions réactionnelles : 4-Iodoanisole (1 éq., 0.42 mmol), CuBr₂ (5 mol%), L1 (R,R)-*N,N'*-diméthyl-1,2-cyclohexanediamine (5 mol%), Source de « CN » (X éq.), NaOH (2 éq.), D-Glc (10 mol%), H₂O (0.9 M), 70.°C, 1200 rpm, 20h; [b] CuBr₂ est remplacé par CuI (5 mol%) ; [c] Réaction sans CuI ou CuBr₂ [d] Conversion et rendement déterminés par analyse HPLC/UV avec la caféine comme étalon interne

VI. 8. Nature et quantité de la base

Au cours de notre étude d'optimisation, nous nous sommes également intéressés : à l'influence du nombre d'équivalent de NaOH et à la nature de la base (Tableau 24). Ainsi au départ de 3 équivalents de soude le rendement en dérivé cyané a chuté à 60% avec cependant une conversion totale de la réaction (comparer entrée 1a avec entrée 1b). Nous avons observé en HPLC la formation de 2 autres produits résultant successivement de l'hydratation du nitrile en amide puis l'hydrolyse de ce dernier en acide. De manière surprenante, le passage de 2 eq. de base à 1.8 eq. diminue de manière drastique la conversion de la réaction (53%) avec un rendement en dérivé cyané de 17% (entrée 1c). Un profil tout à fait comparable a été observé avec 1.6 eq. de NaOH (54% de conversion et 11% de rendement, entrée 1d). Le remplacement de NaOH par KOH ou LiOH est défavorable à la réaction avec 20 et 33% de rendement (entrées 2-3). Enfin, toutes les autres bases testées ont été totalement inefficaces (entrées 4-6).

Tableau 24 : Influence du nombre d'équivalent et de la nature de la base à 70°C.



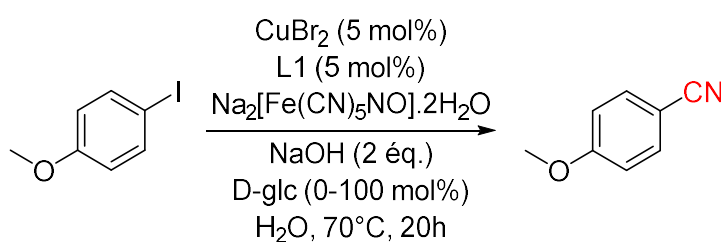
Entrée	Base ^a	Rendement % ^b
1a	NaOH _(aq) (2 \u00e9q.)	95
1b	NaOH _(aq) (3 \u00e9q.)	60
1c	NaOH _(aq) (1.8 \u00e9q.)	17
1d	NaOH _(aq) (1.6 \u00e9q.)	11
2	KOH _(aq)	20
3	LiOH _(s)	33
4	Na ₂ CO _{3(s)}	2
5	K ₂ CO _{3(aq)}	14
6	K ₃ PO ₄ •3H ₂ O _(aq)	0
7	Sans Base	0

[a] Conditions réactionnelles : 4-Iodoanisole (1 \u00e9q., 0.42 mmol), CuBr₂ (5 mol%), L1 (R,R)-N,N'-dim\u00e9thyl-1,2-cyclohexanediamine (5 mol%) Na₂[Fe(CN)₅NO] (0.6 \u00e9q.), Base (2 \u00e9q.), D-Glc (10 mol%), H₂O (0.9 M), 70.\u00b0C, 1200 rpm, 20h; [b] Conversion et rendement d\u00e9termin\u00e9s par analyse HPLC/UV avec la caf\u00e9ine comme \u00e9talon interne

VI. 9. Quantité de glucose

Dans cette réaction nous utilisons le D-glc comme réducteur. La présence de cet additif biosourcé a permis, dans les travaux sur la réaction de type Ullmann, de réduire le cuivre(II) inactif en une forme active Cu(I).¹²⁰ Nous avons dans ce travail cherché à savoir quelle quantité était la plus adaptée pour nos conditions réactionnelles (Tableau 25). Nous avons ainsi montré que lorsque l'on augmente la quantité de D-glc (1 éq. ou 0.5 éq.) la conversion de la réaction est faible (35%) et le produit attendu ne se forme pas ou est obtenu à l'état de traces (tableau 10, entrées 1-2). Par contre la quantité de D-glc peut être diminuer jusqu'à 1 mol% sans affecter les rendements de manière significative (entrées 4-6). Enfin, en absence de D-Glc le produit n'est formé qu'à hauteur de 22%.

Tableau 25 : Influence de la quantité de D-glucose.



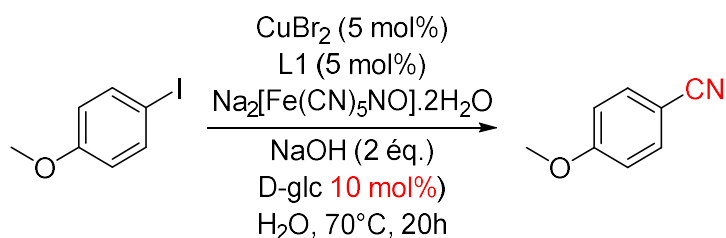
Entrée	D-Glc (mol%) ^a	Conversion %	Rendement % ^b
1	100	35	0
2	50	45	8
3	20	98	95
4	10 (témoin)	98	88
5	5	98	95
6	1	93	87
7	0	50	22

[a] Conditions réactionnelles : 4-Iodoanisole (1 éq., 0.42 mmol), CuBr_2 (5 mol%), L1 (R,R)-N,N'-diméthyl-1,2-cyclohexanediamine (5 mol%) $\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}]$ (0.6 éq.), NaOH (2 éq.), D-Glc (0-100 mol%), H_2O (0.9 M), 70.°C, 1200 rpm, 20h; [b] Conversion et rendement déterminés par analyse HPLC/UV avec la caféine comme étalon interne

VI. 10. Concentration

Nous avons évalué l'impact de la concentration des réactifs sur le rendement de la réaction (Tableau 26). Il apparaît clairement qu'en dessous de 0.5 M, les rendements chutent de manière drastique (entrées 3, 4, et 5). Ce résultat est relativement classique dans les réactions métallo-catalysées.

Tableau 26 : Variation de la concentration du milieu réactionnel.



Entrée	Volume d'eau(μL) ^a	Concentration (M)	Conversion %	Rendement % ^c
1	250 ^b	0.85	87	57
2	500	0.56	86	65
3	1000	0.34	68	22
4	2000	0.18	72	0
5	4000	0.09	90	0

[a] Conditions réactionnelles : 4-Iodoanisole (1 éq., 0.42 mmol), CuBr₂ (5 mol%), L1 (R,R)-N,N'-Diméthyl-1,2-cyclohexanediamine (5 mol), Na₂[Fe(CN)₅NO] (0.6 éq.), NaOH (2 éq.), D-Glc (10 mol%), H₂O (0.09-0.9 M), 70.°C, 1200 rpm, 20h; [b] Variations : CuI (10 mol%), (R,R)-N,N'-diméthyl-1,2-cyclohexanediamine (20 mol%), [c] Rendement et conversion déterminés par analyse HPLC/UV avec la caféine comme étalon interne.

VII. Conclusion et perspectives

Nous avons été amenés au cours de ce travail à mettre au point une méthode de préparation efficace de nitriles aromatiques au départ d'aromatiques iodés selon les principes de la chimie verte. Pour ce faire nous avons choisi comme donneur de cyanure, le nitroprussiate de sodium ($\text{Na}_2\text{Fe}^{\text{III}}(\text{CN})_5\text{NO}$) compte-tenu de sa faible toxicité. Au départ du 4-iodoanisole utilisé comme réaction modèle nous avons étudié les différents paramètres permettant de développer un nouveau système catalytique efficace en milieu aqueux. Ce travail d'optimisation nous a fait cribler un grand nombre de conditions réactionnelles (surfactants, sources de cuivre, nature du ligand, charge catalytique optimale, base et influence des contre-ions, température, concentration, etc.). L'ensemble de ces expériences nous a permis de d'obtenir le 4-methoxybenzonitrile avec un rendement quasi quantitatif. Cette réaction est conduite dans l'eau pure à $\sim 70^\circ\text{C}$, met en jeu le système catalytique $\text{CuBr}_2/(\text{R,R})\text{-}N,N'\text{-diméthyl-1,2-cyclohexanediamine}$ avec un ratio de 1:1, une charge catalytique faible (5%), et utilise NaOH comme base. Enfin, ces travaux ont mis en avant l'efficacité du D-glc comme additif biosourcé puisqu'en absence de ce dernier le rendement de la réaction chute de manière drastique. Il est cependant à noter qu'au cours de ce travail nous nous sommes heurté à des problèmes de reproductibilité avec des fluctuations de rendements importants notamment en absence de dégazage. Ceci tend à montrer que probablement tous les paramètres de réaction ne sont pas totalement maîtrisés à ce jour et qu'un effort supplémentaire reste à faire pour mieux comprendre le déroulement de la réaction. Enfin, nous chercherons à étendre cette réaction à d'autres aromatiques ou hétéroaromatiques afin d'en étudier la portée et la limitation.

EXPERIMENTAL SECTION

I. Materials and instruments

All commercial reagents were used without purification. Analytical TLC was performed using Merck 60 F254 silica gel plates, and visualized by exposure to ultraviolet light (254 nm). Compounds were purified on silica gel Merck 60 (particle size 0.040–0.063 nm). NMR spectra were recorded on Bruker Avance III spectrometers. Operating at 500, 400, or 300 MHz for ^1H , 126, 101, or 75 MHz for ^{13}C , 202 or 121 MHz for ^{31}P and 470 or 282 MHz for ^{19}F . When specified, the ^{19}F NMR spectra were recorded at 282 MHz with fluorobenzene as an external reference in a DMSO- d_6 insert. The ^{31}P NMR spectra were recorded at 121 MHz using H_3PO_4 as an external reference in a DMSO- d_6 insert. All chemical shift values δ and coupling constants J are quoted in ppm and in Hz, respectively, multiplicity (s= singlet, d= doublet, t= triplet, q= quartet, m= multiplet, and br = broad). The electrochemical experiments were performed under argon flow in a three-electrode cell. The working electrode was a steady glassy carbon electrode of approximately 0.07 cm² surface area, the counter electrode was a platinum wire and the reference was a Ag/AgCl (KCl 3M) electrode separated from the solution by a bridge. The cyclic voltammograms (CVs) were recorded in ethanol from Sigma-Aldrich, using a Metrohm μ Autolab III potentiostat run with Nova 2.1.4 software. The electrolyte salt, tetrabutylammonium tetrafluoroborate (TBABF₄), was recrystallized. Conductivity measurements were performed with a two-pole cell (platinized platinum plates) with a Hannah instruments apparatus. Analytical RP-HPLC-MS was performed using a LC 1200 Agilent with quadrupole-time-of-flight (QTOF) (Agilent Accurate Mass QToF 6520) with a ZORBAX Agilent C18-column (C18, 50 mm \times 2.1 mm; 1.8 μm) using the following parameters: (1) the solvent system: A (0.05% of formic acid in acetonitrile) and B (0.05% of formic acid in H₂O); (2) a linear gradient: t = 0 min, 98% B; t = 8 min, 0% B; t = 12.5 min, 0% B; t = 12.6 min, 98% B; t = 13 min, 98% B; (3) flow rate of 0.5 mL/min; (4) column temperature: 35 $^\circ\text{C}$; (5) DAD scan from 190 to 700 nm; and (6) ionization mode: ESI+. HPLC were performed using a Dionex UltiMate 3000 using the following parameters: column temperature: 40 $^\circ\text{C}$, from t = 0 min to t = 3.80 min the flow rate goes from 0.650 mL/min to 0.900 ml/min with the solvent system: A (0.05% of TFA in H₂O) and B (MeCN) with 5 to 100% of B, then after t = 3.80 min to the end of the run t = 5.50 min: 100% of B at 0.900 ml/min.

II. Experimental section of chapter I

II. 1. General Procedure

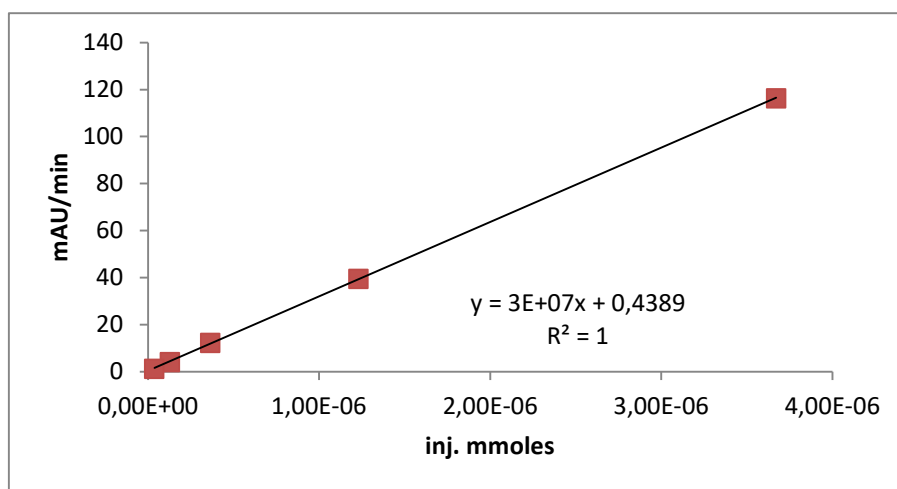
Typical procedure for the synthesis of **3a** :

Into a 4 mL glass vial equipped with a screwcap with a silicon/PTFE septa, were added palladium(π -cinnamyl)chloride dimer 97% (0.5 mol%, 1.06 mg, 0.002 mmol), *t*-BuXPhos (1.5 mol%, 2.6 mg, 0.006 mmol) and freshly degassed EtOH (1.8 mL). The flask was flushed with argon, and the reaction mixture was stirred for 20 min at 25°C with a bioshaker at 1200 rpm. Then 3-bromotoluene (1 equiv., 72 mg, 0.4 mmol), and 2-aminopyridine (1.5 equiv., 58 mg, 0.6 mmol) were added, and the vial was flushed with argon. Next, KOH (4M) in degassed water (2 equiv., 200 μ L, 0.8 mmol) was added into the vial by syringe under argon. Reaction medium was stirred in a bioshaker at 50°C for 4h at 1200 rpm. Volatiles were removed under reduced pressure, and the resulting crude product was further purified using column chromatography with *n*-heptane and ethyl acetate to afford *N*-(*m*-tolyl)pyridin-2-amine **3a** as a white powder (73 mg, 97% yield)

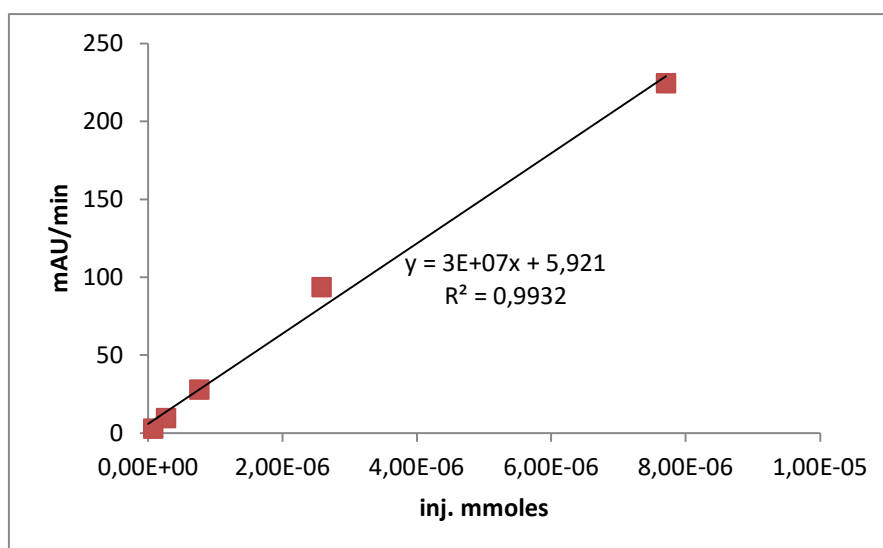
General procedure for the calibration

During the optimization of the procedure for the model reaction (compound **3a**) yields were calculated by HPLC analysis. To determine the yield we had to prepare standard curves for the desired product and for the caffeine (external standard). They were prepared from known concentrations in acetonitrile at 202nm.

After the desired reaction time a known quantity of caffeine (~5-10 mg) is added in the vial, the reaction medium is diluted in acetonitrile (~2mL / mL of reaction medium) after homogenization 10 μ L are diluted in 1mL acetonitrile and 1 μ L of this solution is injected in HPLC.



Graphique 3 : Calibration curve for the product 3a at 202nm



Graphique 4 : Calibration curve for the caffeine at 202nm

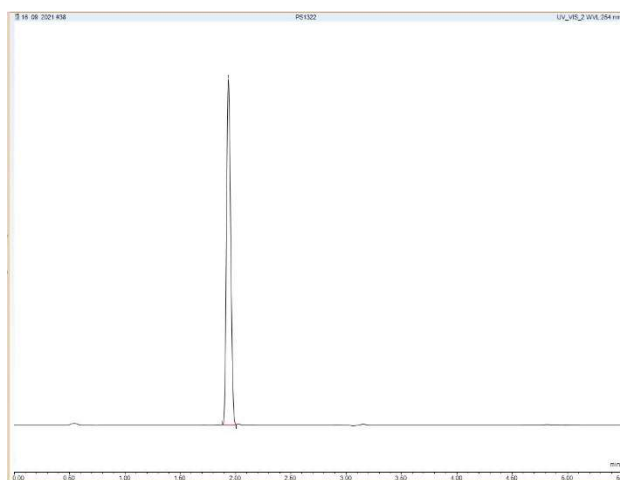
Typical procedure for the synthesis of **28** with BippyPhos: (see pages 217-218)

The typical procedure shown before was used, but *t*-BuXPhos was replaced by BippyPhos (1.5 mol%, 3.0 mg, 0.006 mmol). Starting from 3-bromotoluene (1 equiv., 50 μ L, 0.4 mmol) and unprotected adenosine (1.5 equiv., 160 mg, 0.6 mmol) for 16h. Compound **28** was purified by flash chromatography on silica gel using DCM/MeOH (9:1) as eluent and was recovered as a white powder in 73% yield (104 mg).

EXPERIMENTAL SECTION

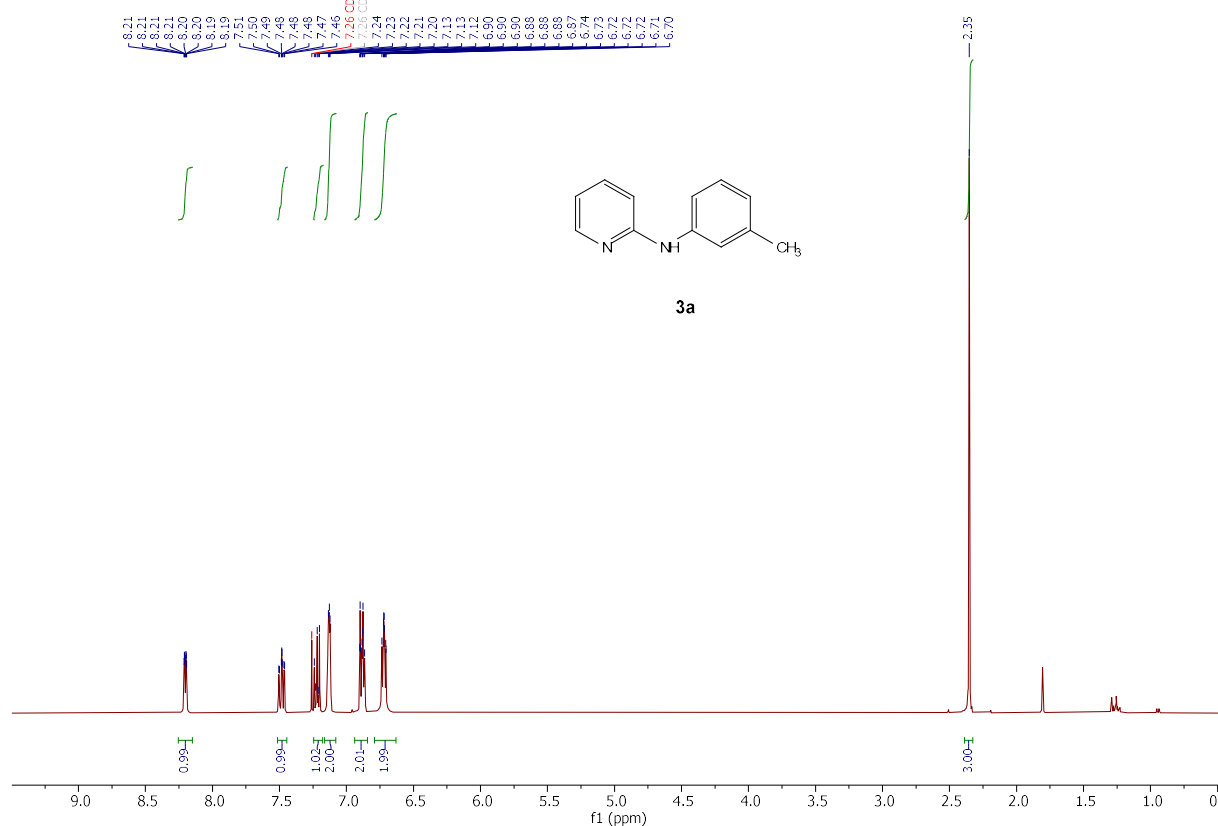
Synthesis of **3a** at the 5 mmol scale :

Into a 20 mL Schlenk tube equipped with a magnetic stir bar were added palladium(π -cinnamyl)chloride dimer 97% (0.25 mol%, 6.6 mg, 0.0125 mmol), *t*-BuXPhos (0.75 mol%, 16.5 mg, 0.0375 mmol) and freshly degassed EtOH (22,5 mL). The flask was flushed with argon, and the reaction mixture was stirred for 20 min at 25°C. Then 3-bromotoluene (1 equiv., 638 μ L, 5.1 mmol), and 2-aminopyridine (1.47 equiv., 713 mg, 7.5 mmol) were added, the vial was flushed with argon. Next, KOH (2 equiv., 4 M, 2,5 mL, 10 mmol) was added into the tube by syringe under argon. Reaction medium was stirred at 50°C, and completion of reaction was monitored by HPLC. Then the reaction mixture was slowly added over a mixture of distilled water and ice, leading to a beige precipitate. The resulting supernatant was concentrated under reduced pressure and added on ice to afford a beige precipitate. The precipitate was collected, washed trice with water over a Buchner funnel, and dried under vacuum overnight to afford *N*-(*m*-tolyl)pyridin-2-amine **3a** as a white powder (889 mg, 95% yield). Without further purification step, **3a** was characterized by HPLC with a purity > 98% at 254nm.



II. 2. NMR spectra

The characterization of compounds **3** to **27** matched previously reported spectra. ^1H NMR spectra were added to this experimental part. Compound **28** resulting from the CCR between adenosine and 3-bromotoluene is a new compound, and both ^1H & ^{13}C NMR spectra were provided.

 N -(*m*-Tolyl)pyridin-2-amine (**3a**)¹ ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)

The typical procedure 1 was used, starting from 3-bromotoluene (72 mg, 0.4 mmol) and 2-aminopyridine (57 mg, 0.6 mmol) for 4 hours. Followed by purification using column chromatography (SiO_2) and *n*-heptane/ethyl acetate (1/0 to 1/1), yielded **3a** as a beige oil (73 mg, 97 %).

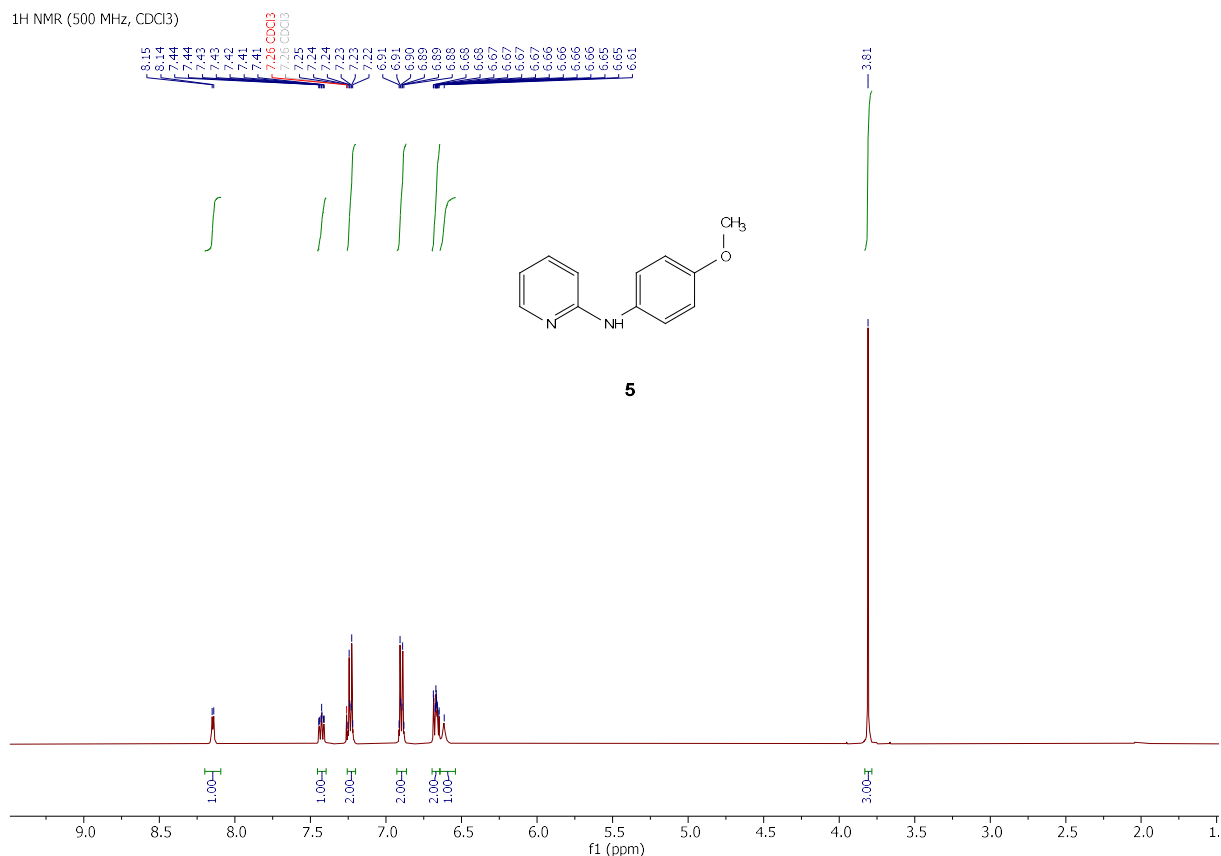
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.20 (ddd, $J = 5.0, 1.9, 0.9$ Hz, 1H), 7.48 (ddd, $J = 9.2, 7.2, 1.9$ Hz, 1H), 7.24 – 7.18 (m, 1H), 7.16 – 7.08 (m, 2H), 6.94 – 6.84 (m, 2H), 6.79 – 6.63 (m, 2H), 2.35 (s, 3H).

¹ Wagner, P.; Bollenbach, M.; Doebelin, C.; Bihel, F.; Bourguignon, J.-J.; Salomé, C.; Schmitt, M. *t*-BuXPhos: A Highly Efficient Ligand for Buchwald–Hartwig Coupling in Water. *Green Chem.* **2014**, *16* (9), 4170–4178. <https://doi.org/10.1039/C4GC00853G>.

EXPERIMENTAL SECTION

N-(4-Methoxyphenyl)pyridin-2-amine (**5**)²

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



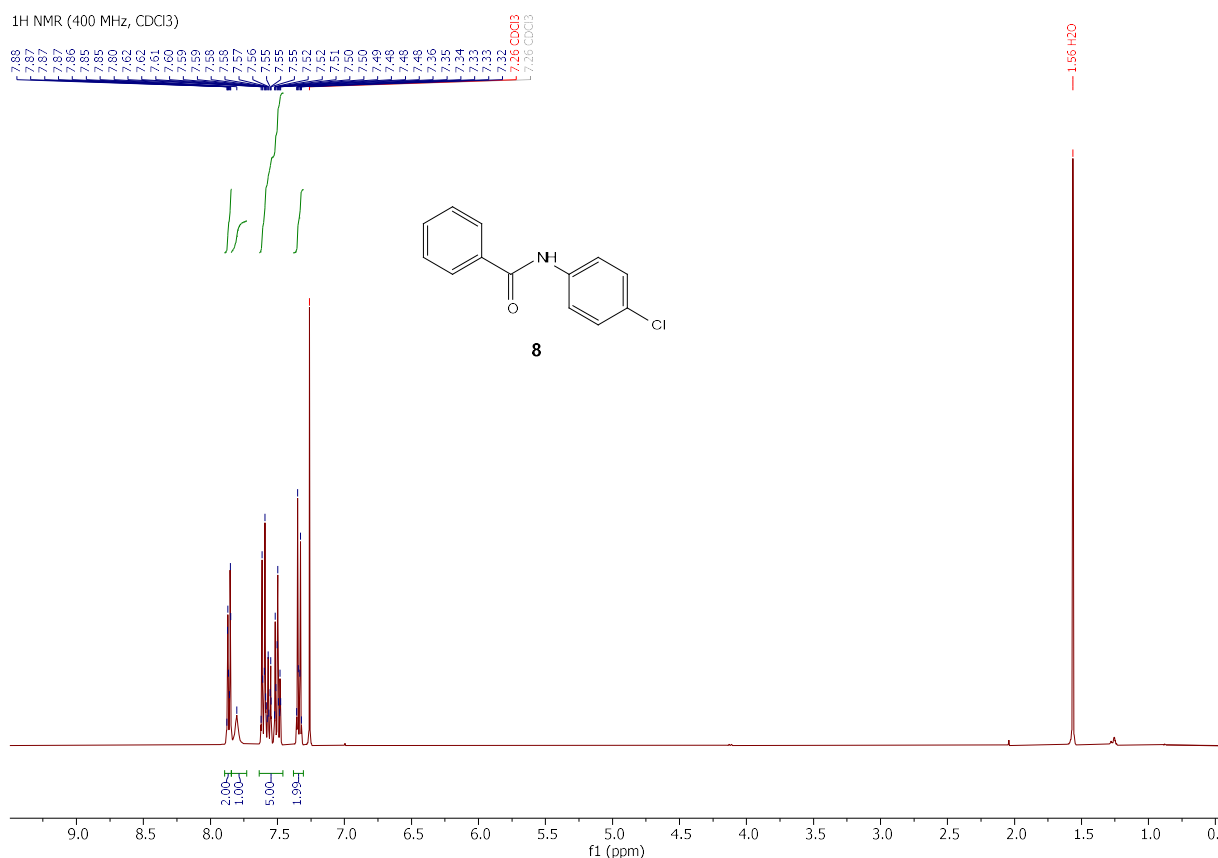
The typical procedure 1 was used, starting from 4-Iodoanisole (94 mg, 0.4 mmol) and 2-aminopyridine (57 mg, 0.6 mmol) for 6 hours. Followed by purification using column chromatography (SiO₂) and n-heptane/ethyl acetate (95/5 to 4/1), yielded **5** as a beige oil (63 mg, 78 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.14 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.43 (ddd, $J = 8.4, 7.0, 1.8$ Hz, 1H), 7.26 – 7.20 (m, 2H), 6.93 – 6.86 (m, 2H), 6.70 – 6.64 (m, 2H), 6.61 (br s, 1H), 3.81 (s, 3H).

² Chakraboti, G.; Paladhi, S.; Mandal, T.; Dash, J. "On Water" Promoted Ullmann-Type C–N Bond-Forming Reactions: Application to Carbazole Alkaloids by Selective N-Arylation of Aminophenols. *J. Org. Chem.* **2018**, *83* (14), 7347–7359. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.7b03020>

EXPERIMENTAL SECTION

N-(4-Chlorophenyl)benzamide (**8**)¹



The typical procedure 1 was used, starting from 4-bromochlorobenzene (77 mg, 0.4 mmol) and benzamide (**1** equiv., 49 mg, 0.4 mmol) for 6 hours. Followed by purification using column chromatography (SiO₂) and n-heptane/ethyl acetate (4/1), yielded **8** as a yellow oil (83 mg, 90 %).

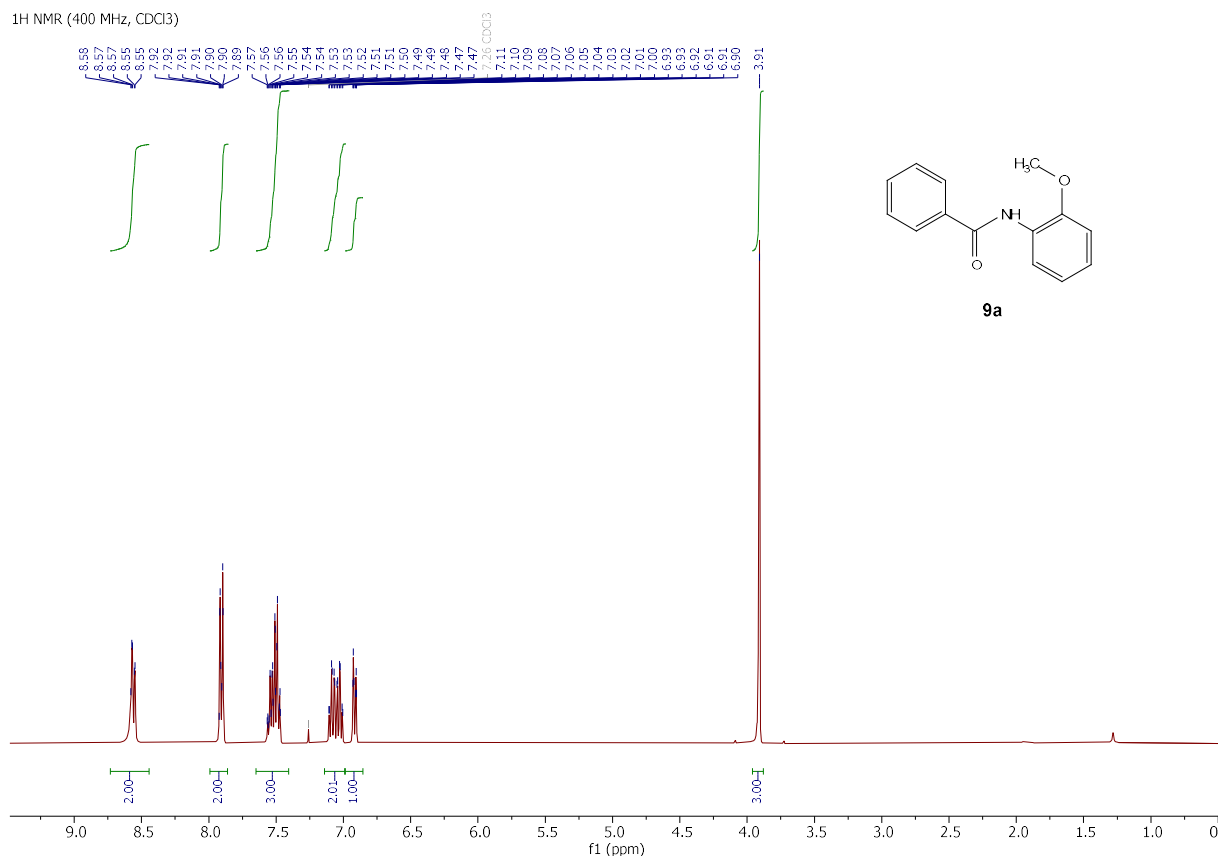
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.89 – 7.84 (m, 2H), 7.80 (br s, 1H), 7.64 – 7.45 (m, 5H), 7.38 – 7.31 (m, 2H).

¹ Wagner, P.; Bollenbach, M.; Doebelin, C.; Bihel, F.; Bourguignon, J.-J.; Salomé, C.; Schmitt, M. *t*-BuXPhos: A Highly Efficient Ligand for Buchwald–Hartwig Coupling in Water. *Green Chem.* **2014**, *16* (9), 4170–4178. <https://doi.org/10.1039/C4GC00853G>.

EXPERIMENTAL SECTION

N-(2-Methoxyphenyl)benzamide (**9a**)¹

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)



The typical procedure 1 was used, starting from 2-bromoanisole (50 μ L, 0.4 mmol) and benzamide (73 mg, 0.6 mmol) for 6 hours. Followed by purification using column chromatography (SiO₂) and n-heptane/ethyl acetate (4/1 to 1/1), yielded **9a** as a yellow oil (85.5 mg, 94 %).

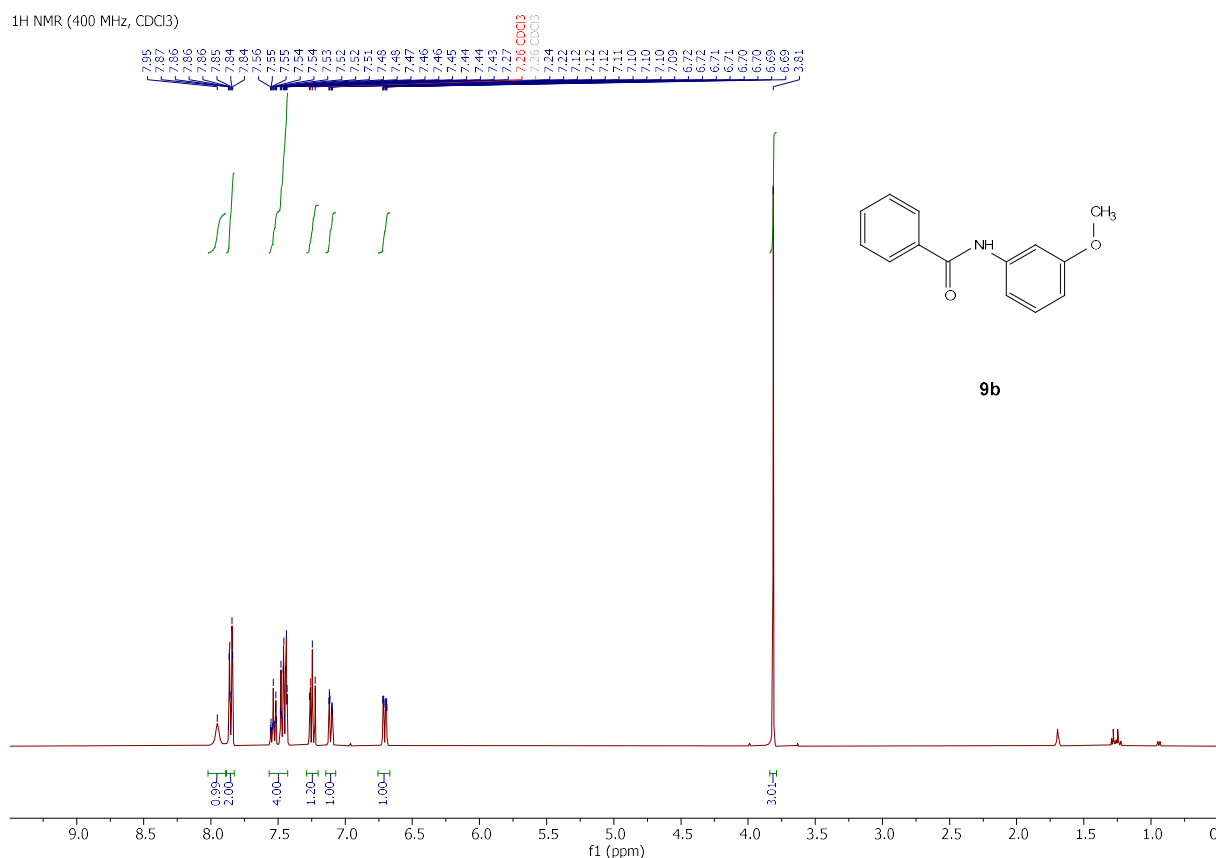
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.68 – 8.46 (m, 2H), 7.97 – 7.84 (m, 2H), 7.59 – 7.44 (m, 3H), 7.14 – 6.99 (m, 2H), 6.92 (dt, $J = 7.9, 1.3$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H)

¹ Wagner, P.; Bollenbach, M.; Doebelin, C.; Bihel, F.; Bourguignon, J.-J.; Salomé, C.; Schmitt, M. *t*-BuXPhos: A Highly Efficient Ligand for Buchwald–Hartwig Coupling in Water. *Green Chem.* **2014**, *16* (9), 4170–4178. <https://doi.org/10.1039/C4GC00853G>.

EXPERIMENTAL SECTION

N-(3-Methoxyphenyl)benzamide (**9b**)³

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)



The typical procedure 1 was used, starting from 3-bromoanisole (51 μ L, 0.4 mmol) and benzamide (73 mg, 0.6 mmol) for 6 hours. Followed by purification using column chromatography (SiO₂) and n-heptane/ethyl acetate (8/2 to 7/3), yielded **9b** as a white solid (89 mg, 98 %).

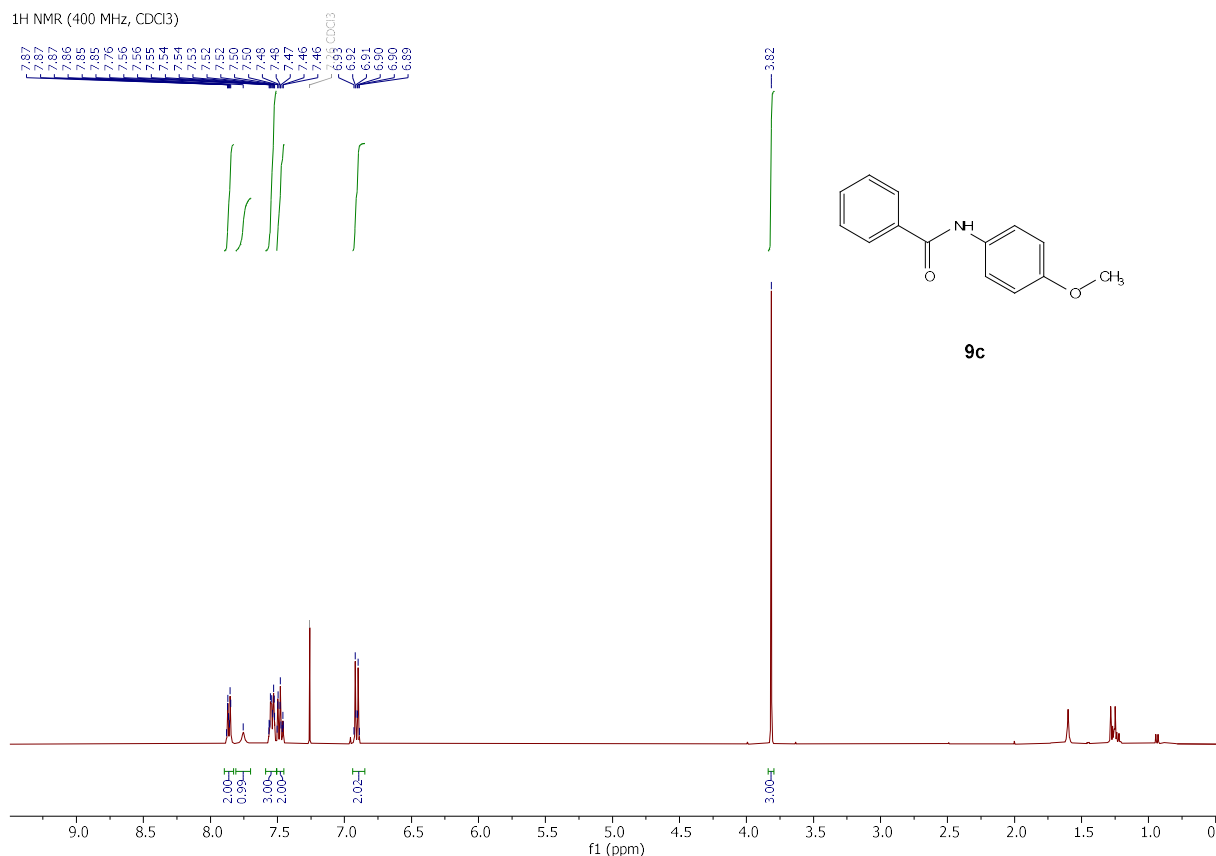
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (br s, 1H), 7.88 – 7.82 (m, 2H), 7.58 – 7.41 (m, 4H), 7.24 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.11 (ddd, J = 8.0, 2.1, 0.9 Hz, 1H), 6.70 (ddd, J = 8.3, 2.5, 1.0 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H).

³ Bollenbach, M.; Aquino, P. G. V.; Araújo-Júnior, J. X.; Bourguignon, J.-J.; Bihel, F.; Salomé, C.; Wagner, P.; Schmitt, M. Efficient and Mild Ullmann-Type *N*-Arylation of Amides, Carbamates, and Azoles in Water. *Chem. Eur. J.* **2017**, 23 (55), 13676 – 13683. <https://doi.org/10.1002/chem.201700832>.

EXPERIMENTAL SECTION

N-(4-Methoxyphenyl)benzamide (**9c**)⁴

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)



The typical procedure 1 was used, starting from 4-bromoanisole (50 μ L, 0.4 mmol) and benzamide (73 mg, 0.6 mmol) for 16 hours. Followed by purification using column chromatography (SiO₂) and n-heptane/ethyl acetate (7/3), yielded **9c** as a white solid (23 mg, 25 %).

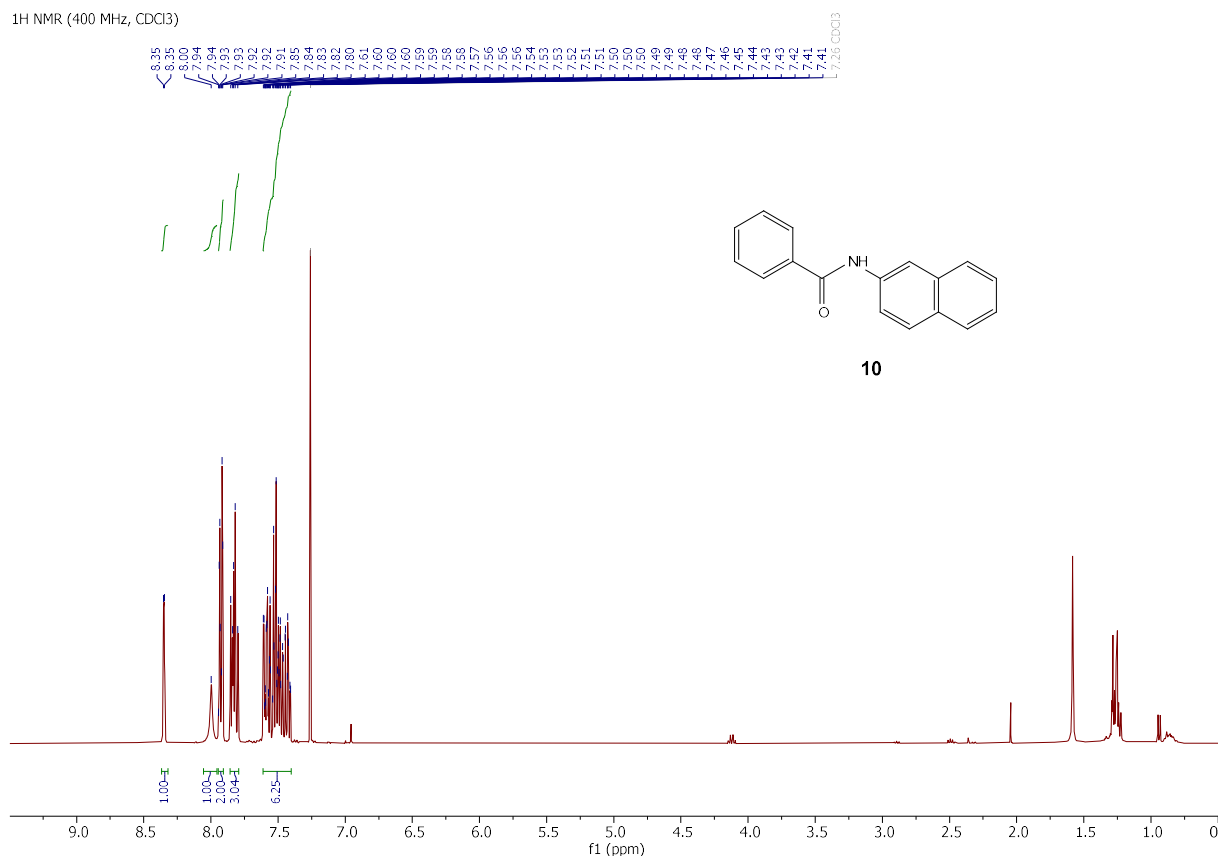
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.91 – 7.81 (m, 2H), 7.76 (br s, 1H), 7.59 – 7.51 (m, 3H), 7.51 – 7.45 (m, 2H), 6.94 – 6.85 (m, 2H), 3.82 (s, 3H).

⁴ Fors, B. P.; Buchwald, S. L. A Multiligand Based Pd Catalyst for C–N Cross-Coupling Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (45), 15914–15917. <https://doi.org/10.1021/ja108074t>.

EXPERIMENTAL SECTION

N-(Naphthalene-2-yl)benzamide (**10**)⁵

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)



The typical procedure 1 was used, starting from 2-bromonaphthalene (83 mg, 0.4 mmol) and benzamide (73 mg, 0.6 mmol) for 6 hours. Followed by purification using column chromatography (SiO₂) and n-heptane/ethyl acetate (4/1), yielded **10** as a white solid (95 mg, 94 %).

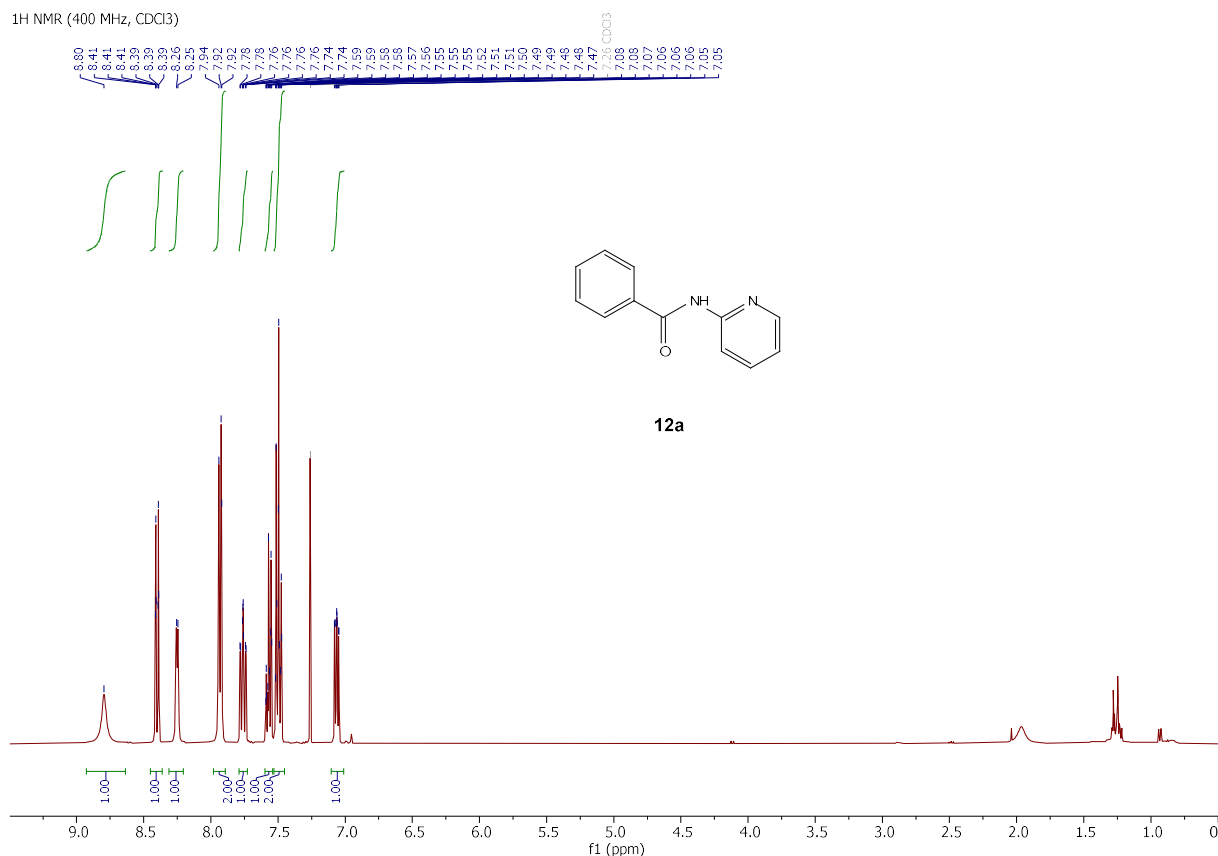
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.35 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.00 (br s, 1H), 7.95 – 7.89 (m, 2H), 7.87 – 7.77 (m, 3H), 7.62 – 7.40 (m, 6H).

⁵ Chen, C.-T.; Kuo, J.-H.; Pawar, V. D.; Munot, Y. S.; Weng, S.-S.; Ku, C.-H.; Liu, C.-Y. Nucleophilic Acyl Substitutions of Anhydrides with Protic Nucleophiles Catalyzed by Amphoteric, Oxomolybdenum Species. *J. Org. Chem.* **2005**, *70* (4), 1188–1197. <https://doi.org/10.1021/jo048363v>.

EXPERIMENTAL SECTION

N-(Pyridin-2-yl)benzamide (**12a**)³

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)



The typical procedure 1 was used, starting from 2-bromopyridine (38 μ L, 0.4 mmol) and benzamide (73 mg, 0.6 mmol) for 6 hours. Followed by purification using column chromatography (SiO₂) and n-heptane/ethyl acetate (4/1), yielded **12a** as an orange oil (54 mg, 68 %).

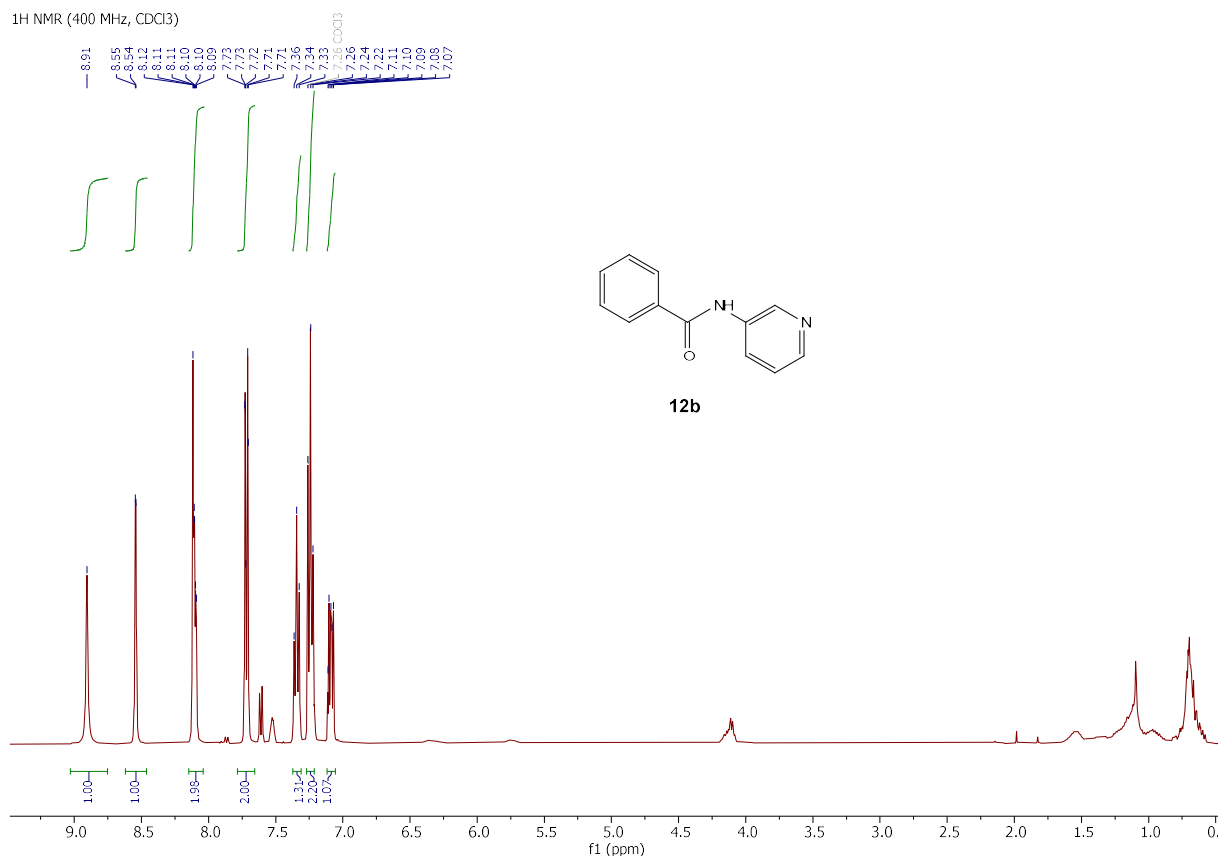
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.80 (br s, 1H), 8.40 (dt, $J = 8.4, 1.0$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.99 – 7.87 (m, 2H), 7.76 (ddd, $J = 8.4, 7.3, 1.9$ Hz, 1H), 7.63 – 7.53 (m, 1H), 7.53 – 7.43 (m, 2H), 7.06 (ddd, $J = 7.3, 4.9, 1.1$ Hz, 1H).

³ Bollenbach, M.; Aquino, P. G. V.; Araújo-Júnior, J. X.; Bourguignon, J.-J.; Bihel, F.; Salomé, C.; Wagner, P.; Schmitt, M. Efficient and Mild Ullmann-Type *N*-Arylation of Amides, Carbamates, and Azoles in Water. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23* (55), 13676 – 13683. <https://doi.org/10.1002/chem.201700832>.

EXPERIMENTAL SECTION

N-(Pyridin-3-yl)benzamide (**12b**)¹

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)



The typical procedure 1 was used, starting from 3-bromopyridine (38 μ L, 0.4 mmol) and benzamide (73 mg, 0.6 mmol) for 6 hours. Followed by purification using column chromatography (SiO₂) and n-heptane/ethyl acetate (1/1), yielded **12b** as a yellow solid (78 mg, 98 %).

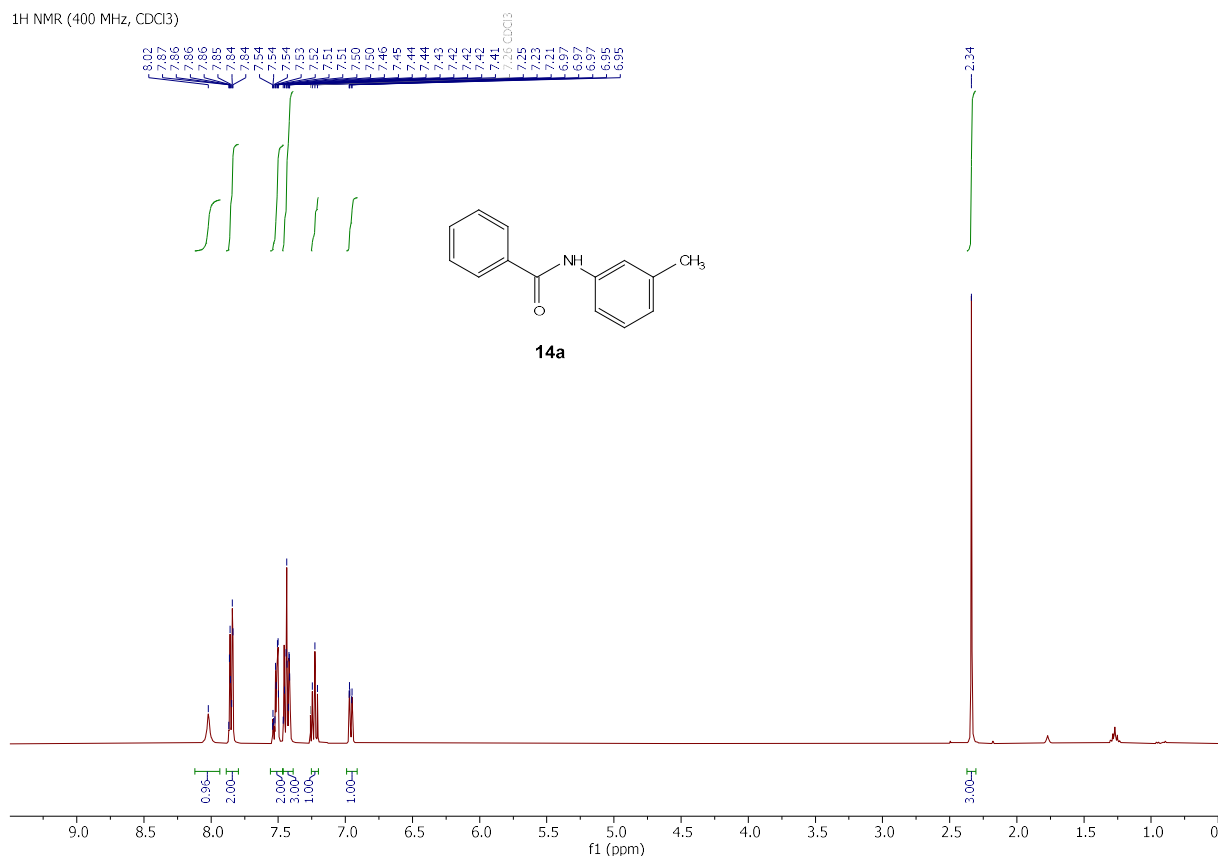
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.91 (s, 1H), 8.54 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.15 – 8.06 (m, 2H), 7.79 – 7.66 (m, 2H), 7.34 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.24 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.12 – 7.06 (m, 1H).

¹ Wagner, P.; Bollenbach, M.; Doebelin, C.; Bihel, F.; Bourguignon, J.-J.; Salomé, C.; Schmitt, M. *t*-BuXPhos: A Highly Efficient Ligand for Buchwald–Hartwig Coupling in Water. *Green Chem.* **2014**, *16* (9), 4170–4178. <https://doi.org/10.1039/C4GC00853G>.

EXPERIMENTAL SECTION

N-(3-Methyl)benzamide (**14a**)¹

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)



The typical procedure 1 was used, starting from 3-bromotoluene (50 μ L, 0.4 mmol) and benzamide (73 mg, 0.6 mmol) for 6 hours. Followed by purification using column chromatography (SiO₂) and n-heptane/ethyl acetate (95/5 to 4/1), yielded **14a** as a white solid (83 mg, 98 %).

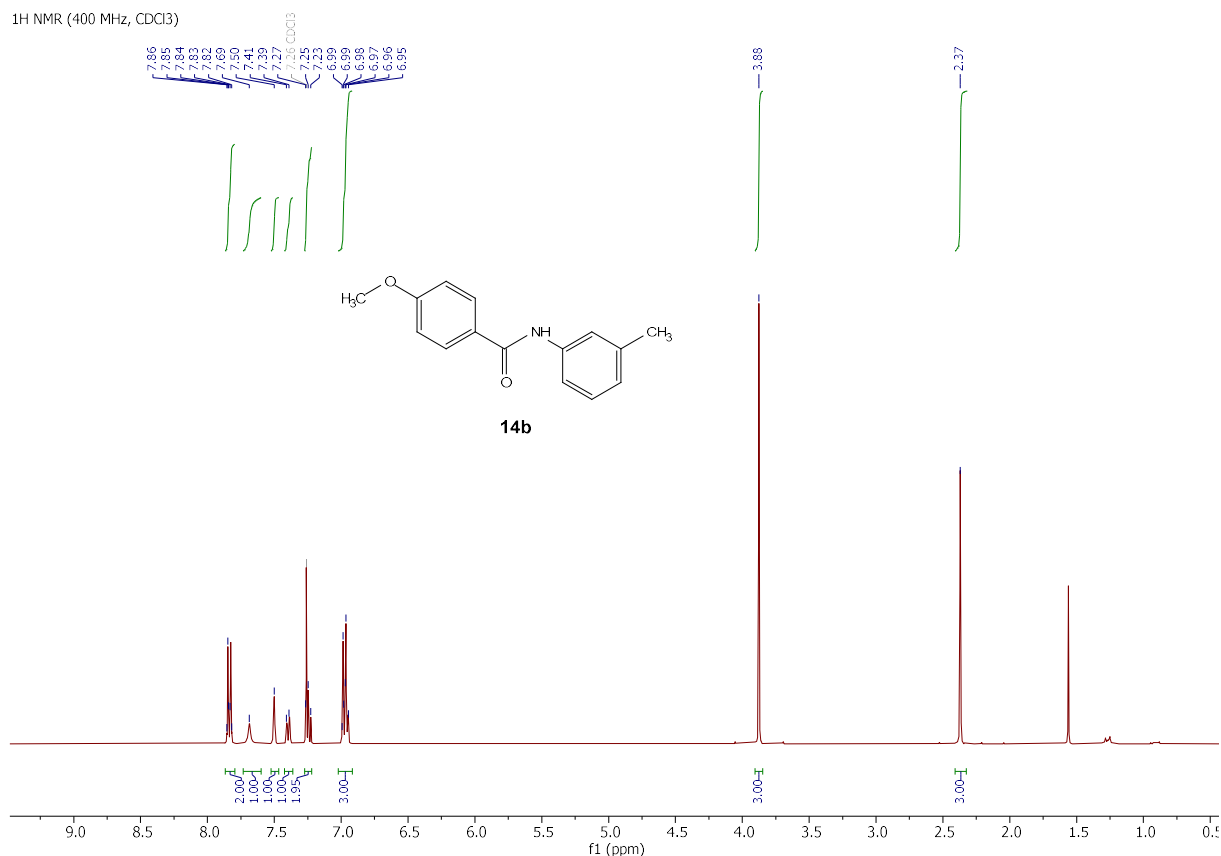
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (br s, 1H), 7.89 – 7.77 (m, 2H), 7.55 – 7.48 (m, 2H), 7.47 – 7.36 (m, 3H), 7.23 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.03 – 6.88 (m, 1H), 2.34 (s, 3H).

¹ Wagner, P.; Bollenbach, M.; Doebelin, C.; Bihel, F.; Bourguignon, J.-J.; Salomé, C.; Schmitt, M. *t*-BuXPhos: A Highly Efficient Ligand for Buchwald–Hartwig Coupling in Water. *Green Chem.* **2014**, *16* (9), 4170–4178. <https://doi.org/10.1039/C4GC00853G>.

EXPERIMENTAL SECTION

N-(3-Methylphenyl)-4-methoxybenzamide (**14b**)¹

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)



The typical procedure 1 was used, starting from 3-bromotoluene (50 μ L, 0.4 mmol) and *p*-methoxybenzamide (91 mg, 0.6 mmol) for 6 hours. Followed by purification using column chromatography (SiO₂) and n-heptane/ethyl acetate (7/3 to 1/1), yielded **14b** as a white solid (95 mg, 98 %).

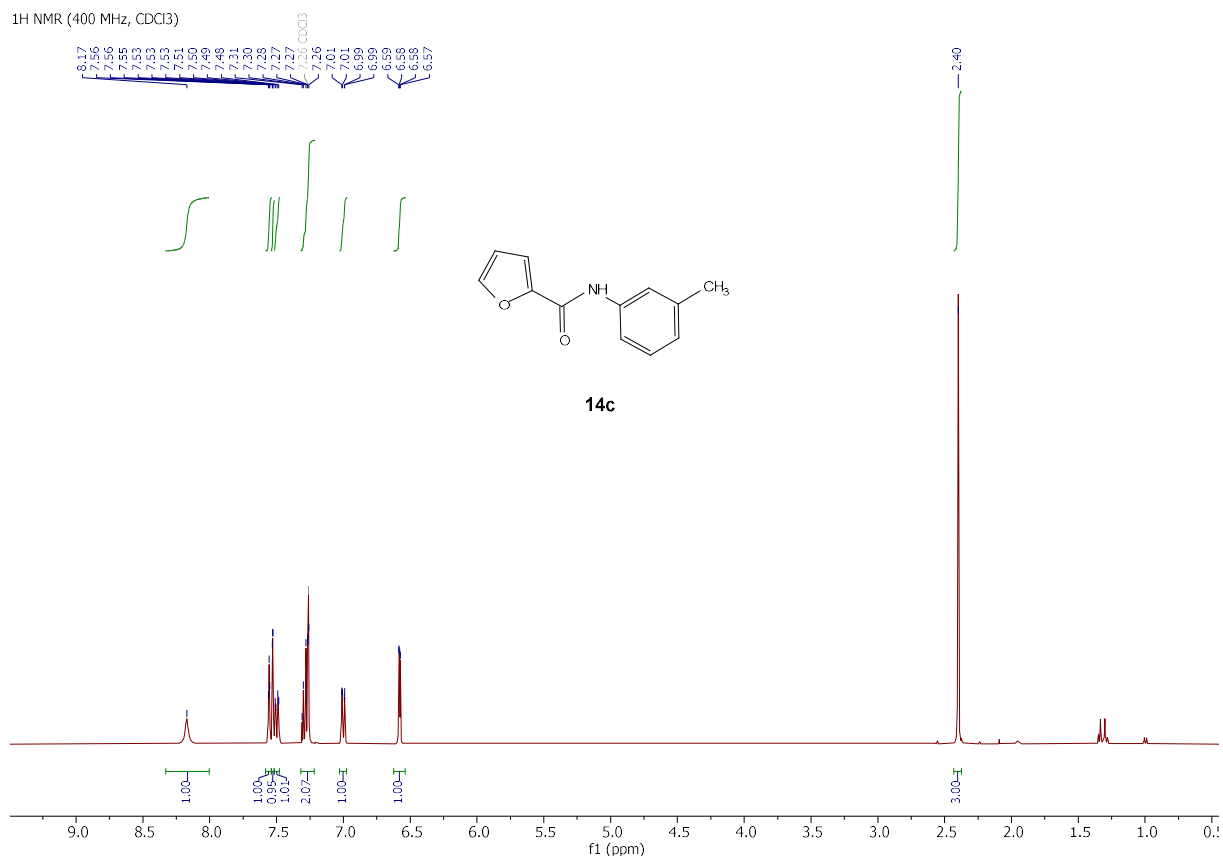
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.87 – 7.79 (m, 2H), 7.69 (br s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.40 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.02 – 6.92 (m, 3H), 3.88 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).

¹ Wagner, P.; Bollenbach, M.; Doebelin, C.; Bihel, F.; Bourguignon, J.-J.; Salomé, C.; Schmitt, M. *t*-BuXPhos: A Highly Efficient Ligand for Buchwald–Hartwig Coupling in Water. *Green Chem.* **2014**, *16* (9), 4170–4178. <https://doi.org/10.1039/C4GC00853G>.

EXPERIMENTAL SECTION

N-(3-Methylphenyl)furan-2-carboxamide (**14c**)⁶

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)



The typical procedure 1 was used, starting from 3-bromotoluene (50 μ L, 0.4 mmol) and furan-2-carboxamide (67 mg, 0.6 mmol) for 6 hours. Followed by purification using column chromatography (SiO₂) and n-heptane/ethyl acetate (9/1), yielded **14c** (80 mg, 99 %).

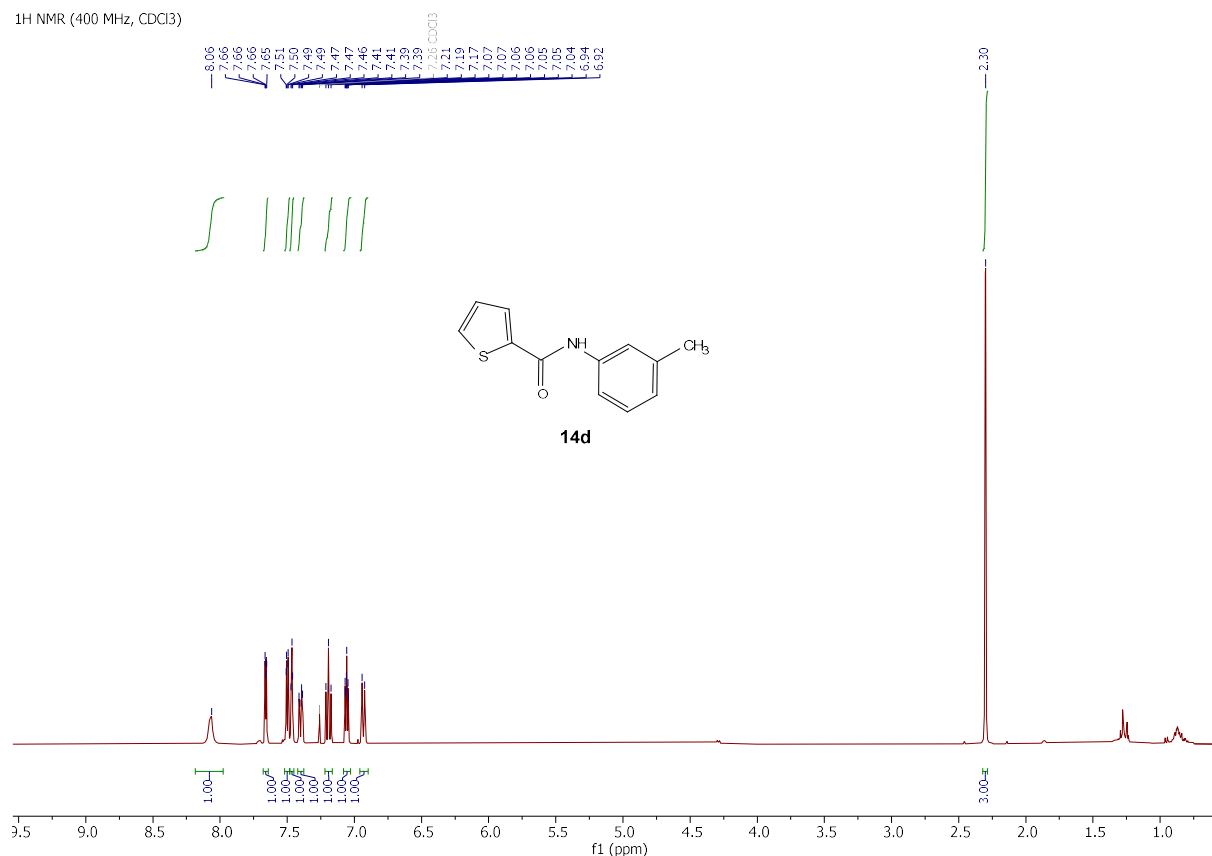
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.17 (s, 1H), 7.56 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 1.9, 0.9 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J* = 8.4, 2.9 Hz, 1H), 7.36 – 7.21 (m, 2H), 7.00 (ddt, *J* = 7.7, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 6.58 (dd, *J* = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 2.40 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H).

⁶ Lee, C. K.; Yu, J. S.; Ji, Y. R. Determination of Aromaticity Indices of Thiophene and Furan by Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopic Analysis of Their Anilides. *J. Heterocyclic Chem.* **2002**, 39 (6), 1219–1227. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570390616>.

EXPERIMENTAL SECTION

N-(3-Methylphenyl)thiophene-2-carboxamide (**14d**)⁷

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)



The typical procedure 1 was used, starting from 3-bromotoluene (50 μ L, 0.4 mmol) and 2-thienylamide (76 mg, 0.6 mmol) for 6 hours. Followed by purification using column chromatography (SiO₂) and n-heptane/ethyl acetate (9/1), yielded **14d** as a brown oil (84 mg, 96 %).

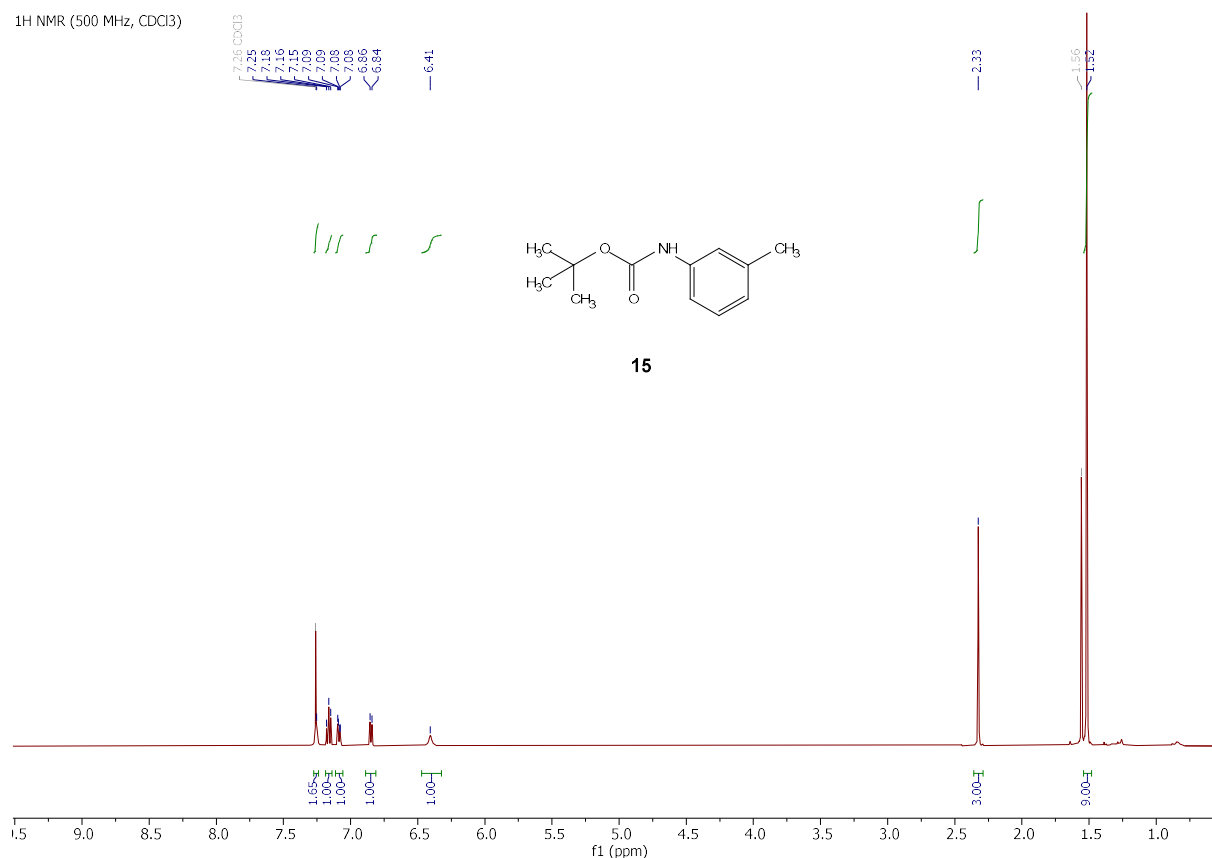
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (br s, 1H), 7.66 (dd, J = 3.4, 1.4 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 5.0, 1.1 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.0, 2.8 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.06 (ddd, J = 4.9, 3.8, 1.0 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H).

⁷ Salome, C.; Wagner, P.; Bollenbach, M.; Bihel, F.; Bourguignon, J.-J.; Schmitt, M. Buchwald-Hartwig Reactions in Water Using Surfactants. *Tetrahedron* **2014**, *70* (21), 3413–3421. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2014.03.083>.

EXPERIMENTAL SECTION

tert-Butyl *N*-(3-methylphenyl)carbamate (**15**)⁷

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



The typical procedure 1 was used, starting from 3-bromotoluene (50 μ L, 0.4 mmol) and *t*-butyl-carbamate (71 mg, 0.6 mmol) for 6 hours. Followed by purification using column chromatography (SiO₂) and n-heptane/ethyl acetate (95/5), yielded **15** as a white solid (78 mg, 94 %).

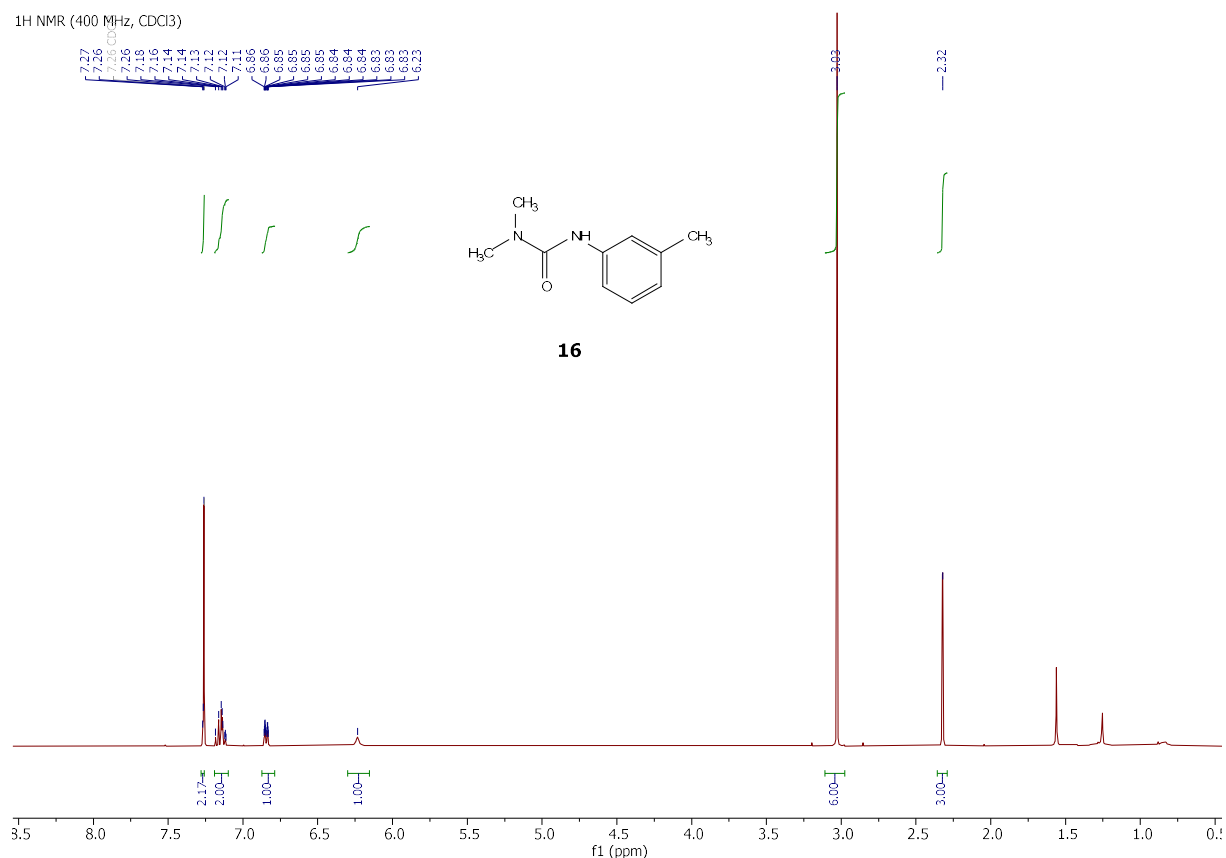
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.25 (s, 1H), 7.16 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 7.2, 2.4 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.52 (s, 9H).

⁷ Salome, C.; Wagner, P.; Bollenbach, M.; Bihel, F.; Bourguignon, J.-J.; Schmitt, M. Buchwald-Hartwig Reactions in Water Using Surfactants. *Tetrahedron* **2014**, *70* (21), 3413–3421. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2014.03.083>.

EXPERIMENTAL SECTION

N,N-Dimethyl-*N'*-(3-methylphenyl)urea (**16**)¹

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)



The typical procedure 1 was used, starting from 3-bromotoluene (50 μ L, 0.4 mmol) and 1,1-dimethylurea (53 mg, 0.6 mmol) for 16 hours. Followed by purification using column chromatography (SiO₂) and n-heptane/ethyl acetate (4/1 to 1/1), yielded **16** as a white solid (56mg, 79 %).

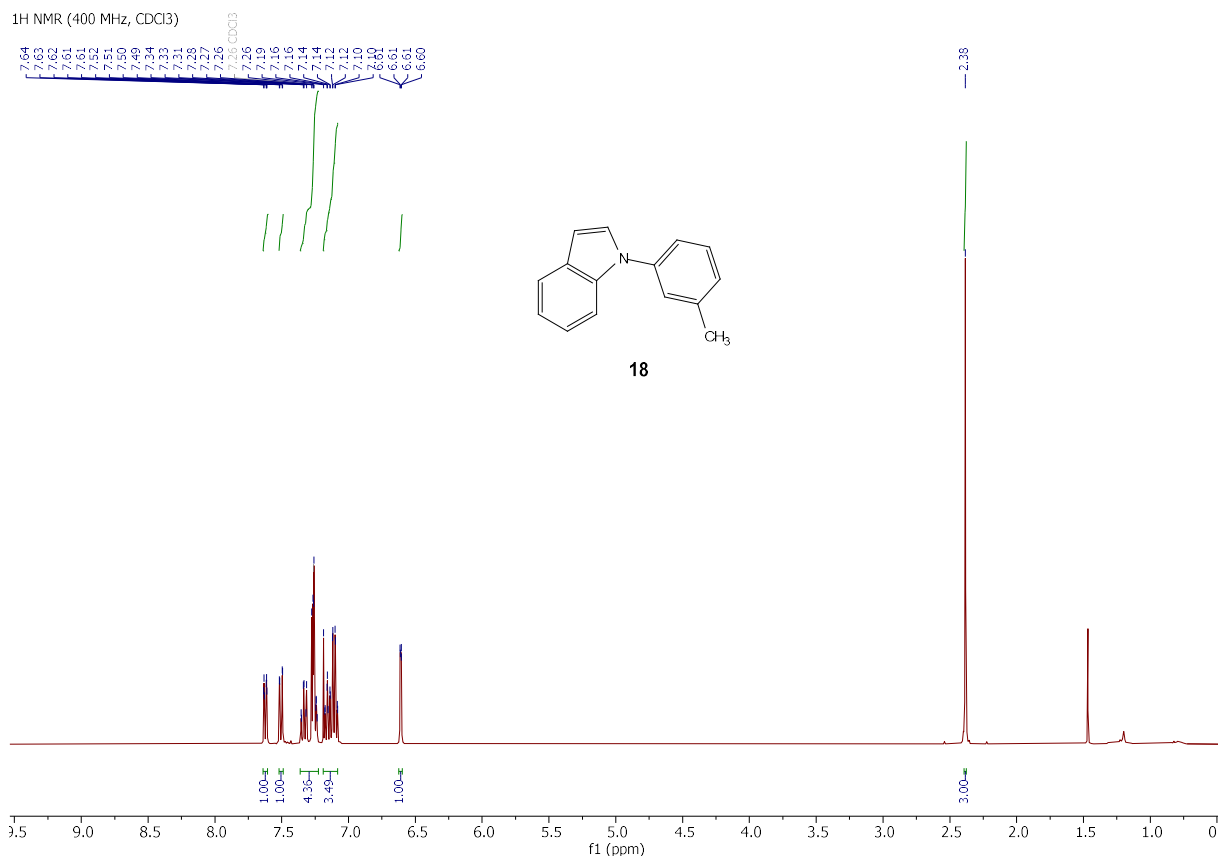
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.26 (s, 1H), 7.19 – 7.10 (m, 2H), 6.84 (dtd, $J = 7.0, 1.7, 0.8$ Hz, 1H), 6.23 (br s, 1H), 3.03 (s, 6H), 2.32 (s, 3H).

¹ Wagner, P.; Bollenbach, M.; Doebelin, C.; Bihel, F.; Bourguignon, J.-J.; Salomé, C.; Schmitt, M. *t*-BuXPhos: A Highly Efficient Ligand for Buchwald–Hartwig Coupling in Water. *Green Chem.* **2014**, *16* (9), 4170–4178. <https://doi.org/10.1039/C4GC00853G>.

EXPERIMENTAL SECTION

(3-Methylphenyl)-1H-indole (**18**)¹

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)



The typical procedure **1** was used, starting from 3-bromotoluene (50 μ L, 0.4 mmol) and indole (71 mg, 0.6 mmol) for 6 hours. Followed by purification using column chromatography (SiO₂) and n-heptane/ethyl acetate (1/0 to 9/1), yielded **18** as a yellow oil (71 mg, 97 %).

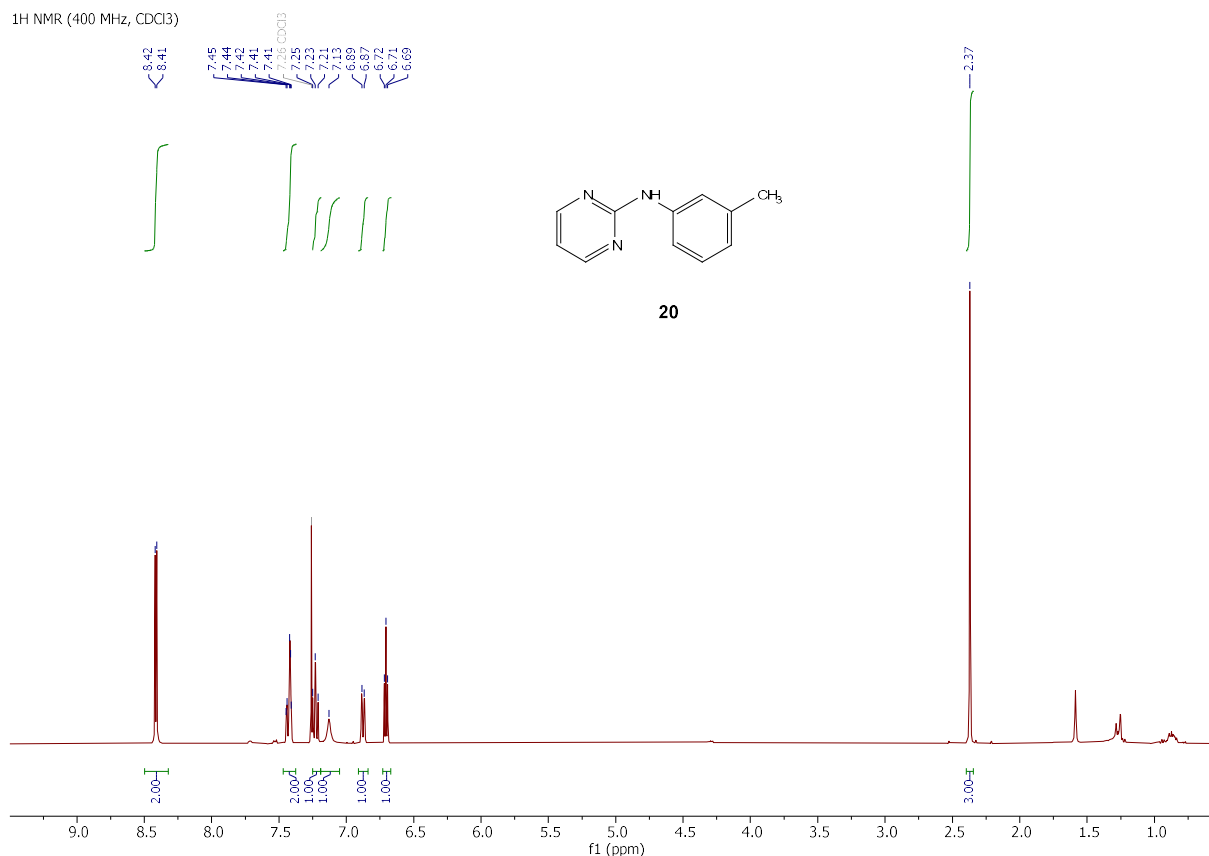
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.64 – 7.61 (m, 1H), 7.51 (dd, J = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 7.36 – 7.07 (m, 7H), 6.61 (dd, J = 3.3, 0.9 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H).

¹ Wagner, P.; Bollenbach, M.; Doebelin, C.; Bihel, F.; Bourguignon, J.-J.; Salomé, C.; Schmitt, M. *t*-BuXPhos: A Highly Efficient Ligand for Buchwald–Hartwig Coupling in Water. *Green Chem.* **2014**, *16* (9), 4170–4178. <https://doi.org/10.1039/C4GC00853G>.

EXPERIMENTAL SECTION

N-(3-Methylphenyl)pyrimidin-2-amine (**20**)¹

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)



The typical procedure **1** was used, but *t*-BuXPhos was replaced by BippyPhos (1.5 mol%, 3.0 mg, 0.006 mmol). Starting from 3-bromotoluene (50 μ L, 0.4 mmol) and 2-aminopyrimidine (57 mg, 0.6 mmol) for 6 hours. Followed by purification using column chromatography (SiO₂) and *n*-heptane/ethyl acetate (3/1), yielded **20** as a white solid (71 mg, 95 %).

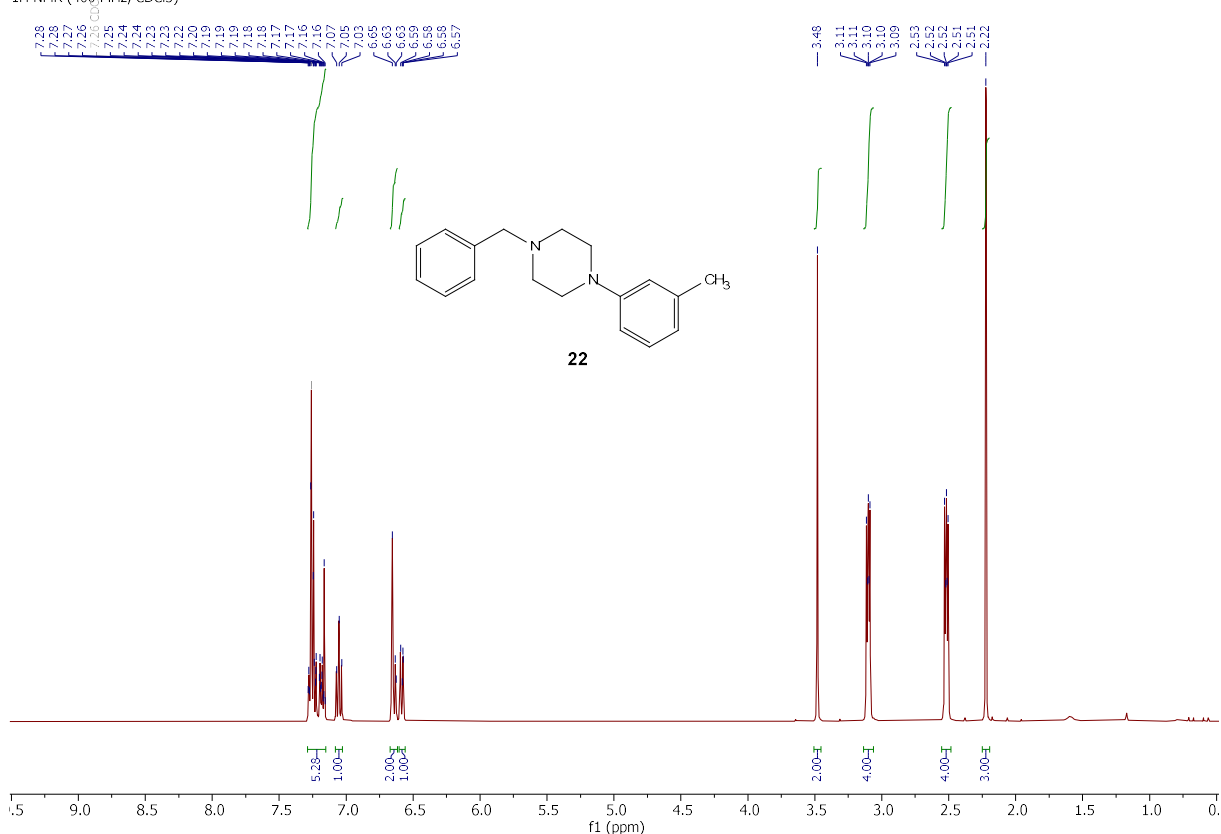
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.41 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 7.43 (m, 2H), 7.23 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.13 (br s, 1H), 6.88 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.71 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H).

¹ Wagner, P.; Bollenbach, M.; Doebelin, C.; Bihel, F.; Bourguignon, J.-J.; Salomé, C.; Schmitt, M. *t*-BuXPhos: A Highly Efficient Ligand for Buchwald–Hartwig Coupling in Water. *Green Chem.* **2014**, *16* (9), 4170–4178. <https://doi.org/10.1039/C4GC00853G>.

EXPERIMENTAL SECTION

1-Benzyl-4-(3-methylphenyl)piperazine (**22**)¹

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)



The typical procedure 1 was used, but *t*-BuXPhos was replaced by BippyPhos (1.5 mol%, 3.0 mg, 0.006 mmol). Starting from 3-bromotoluene (50 μ L, 0.4 mmol) and 1-benzylpiperazine (106 mg, 0.6 mmol) for 6 hours. Followed by purification using column chromatography (SiO₂) and n-heptane/ethyl acetate (9/1 to 4/1), yielded **22** as an orange oil (75 mg, 70 %).

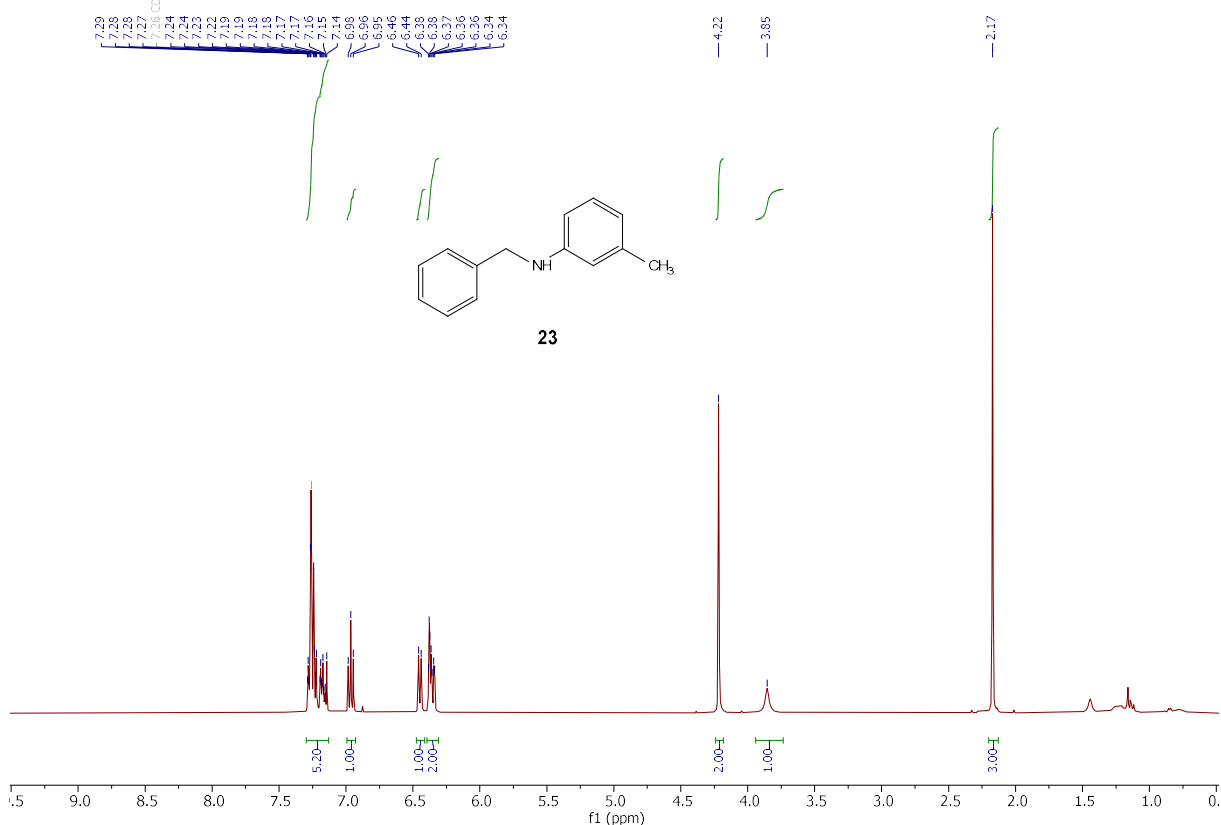
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.29 – 7.15 (m, 5H), 7.05 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.60 – 6.56 (m, 1H), 3.48 (s, 2H), 3.15 – 3.06 (m, 4H), 2.55 – 2.48 (m, 4H), 2.22 (s, 3H).

¹ Wagner, P.; Bollenbach, M.; Doebelin, C.; Bihel, F.; Bourguignon, J.-J.; Salomé, C.; Schmitt, M. *t*-BuXPhos: A Highly Efficient Ligand for Buchwald–Hartwig Coupling in Water. *Green Chem.* **2014**, *16* (9), 4170–4178. <https://doi.org/10.1039/C4GC00853G>.

EXPERIMENTAL SECTION

N-Benzyl-3-methylaniline (**23**)⁹

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)



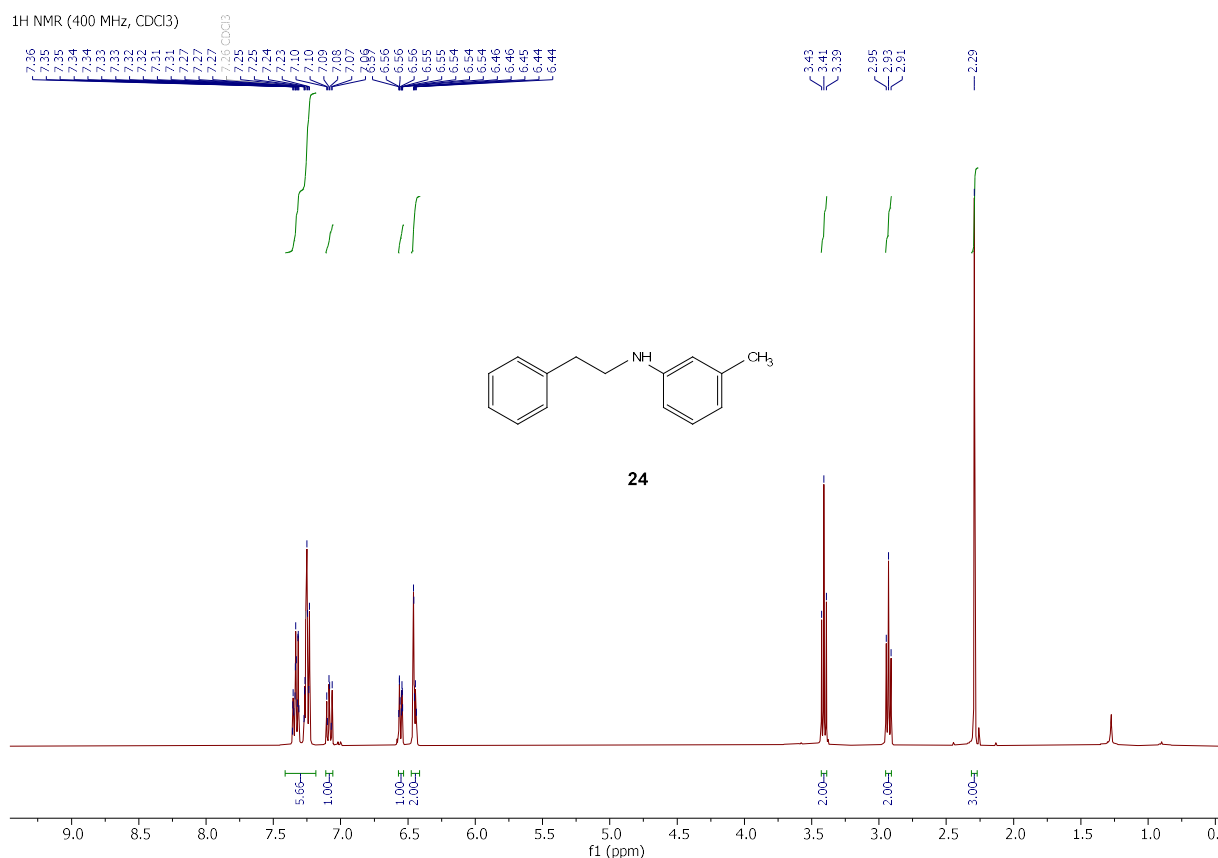
The typical procedure 1 was used, but *t*-BuXPhos was replaced by BippyPhos (1.5 mol%, 3.0 mg, 0.006 mmol). Starting from 3-bromotoluene (50 μ L, 0.4 mmol) and benzylamine (66 μ L, 0.6 mmol) for 6 hours. Followed by purification using column chromatography (SiO₂) and *n*-heptane/ethyl acetate (9/1), yielded **23** as a yellow oil (70 mg, 88 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.30 – 7.13 (m, 5H), 6.96 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.39 – 6.31 (m, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.85 (br s, 1H), 2.17 (s, 3H).

⁹ Bollenbach, M.; Wagner, P.; Aquino, P. G. V.; Bourguignon, J.-J.; Bihel, F.; Salomé, C.; Schmitt, M. d-Glucose: An Efficient Reducing Agent for a Copper(II)-Mediated Arylation of Primary Amines in Water. *ChemSusChem*. **2016**, *9* (22), 3244-3249. <https://doi.org/10.1002/cssc.201600801>.

EXPERIMENTAL SECTION

N-(3-Methylphenyl)-*N*-(2-phenylethyl)amine (**24**)¹⁰



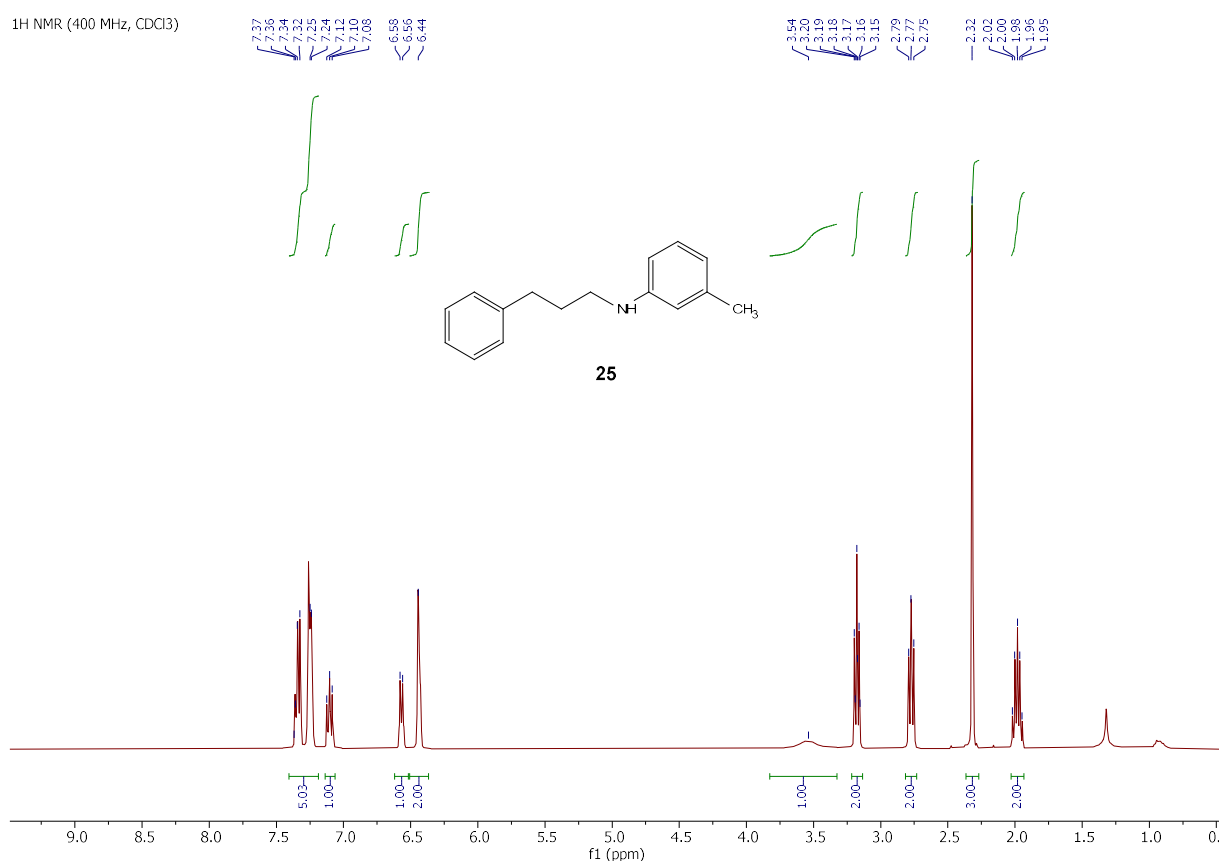
The typical procedure 1 was used, but *t*-BuXPhos was replaced by BippyPhos (1.5 mol%, 3.0 mg, 0.006 mmol). Starting from 3-bromotoluene (50 μ L, 0.4 mmol) and phenethylamine (76 μ L, 0.6 mmol) for 6 hours. Followed by purification using column chromatography (SiO₂) and *n*-heptane/ethyl acetate (95/5), yielded **24** as a yellow oil (61 mg, 72 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41 – 7.18 (m, 5H), 7.11 – 7.05 (m, 1H), 6.58 – 6.53 (m, 1H), 6.47 – 6.41 (m, 2H), 3.41 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.93 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H).

¹⁰ Larrosa, M.; Guerrero, C.; Rodriguez, R.; Crices, J. Selective Copper-Promoted Cross-Coupling of Aromatic Amines with Alkyl Boronic Acids. *Synlett* **2010**, *14*, 2101-2105. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1258523>.

EXPERIMENTAL SECTION

3-Methyl-N-(3-phenylpropyl)aniline (**25**)⁹



The typical procedure 1 was used, but *t*-BuXPhos was replaced by BippyPhos (1.5 mol%, 3.0 mg, 0.006 mmol). Starting from 3-bromotoluene (50 μ L, 0.4 mmol) and benzenepropanamine (85 μ L, 0.6 mmol) for 6 hours. Followed by purification using column chromatography (SiO₂) and n-heptane/ethyl acetate (95/5), yielded **25** as a yellow oil (61 mg, 72 %).

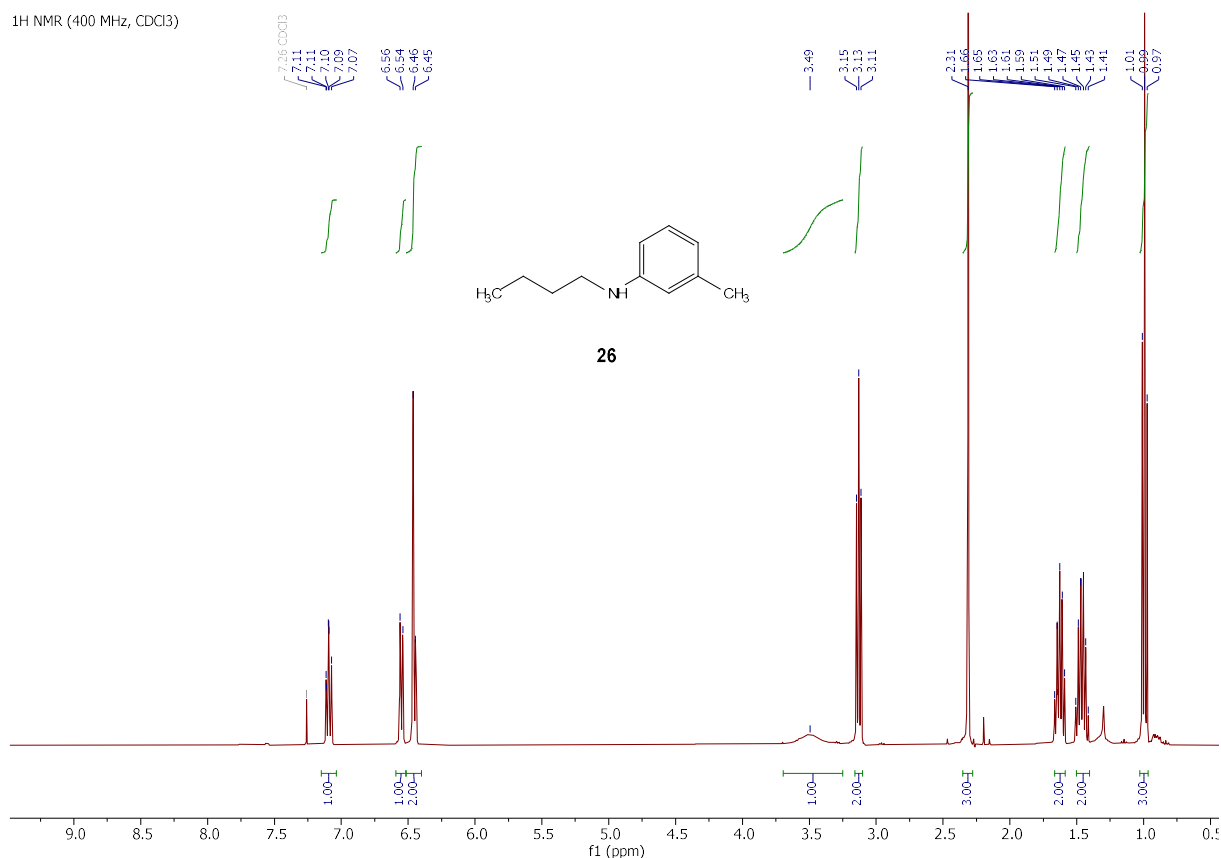
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41 – 7.19 (m, 5H), 7.14 – 7.06 (m, 1H), 6.57 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.44 (s, 2H), 3.54 (br s, 1H), 3.18 (td, J = 7.1, 2.3 Hz, 2H), 2.77 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.98 (m, 2H).

⁹ Bollenbach, M.; Wagner, P.; Aquino, P. G. V.; Bourguignon, J.-J.; Bihel, F.; Salomé, C.; Schmitt, M. d-Glucose: An Efficient Reducing Agent for a Copper(II)-Mediated Arylation of Primary Amines in Water. *ChemSusChem*. **2016**, *9* (22), 3244-3249. <https://doi.org/10.1002/cssc.201600801>.

EXPERIMENTAL SECTION

N-Butyl-3-methylaniline (**26**)¹

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)



The typical procedure 1 was used, but *t*-BuXPhos was replaced by BippyPhos (1.5 mol%, 3.0 mg, 0.006 mmol). Starting from 3-bromotoluene (50 μ L, 0.4 mmol) and butylamine (59 μ L, 0.6 mmol) for 6 hours. Followed by purification using column chromatography (SiO₂) and *n*-heptane/ethyl acetate (1/0 to 95/5), yielded **26** as a yellow oil (39 mg, 60 %).

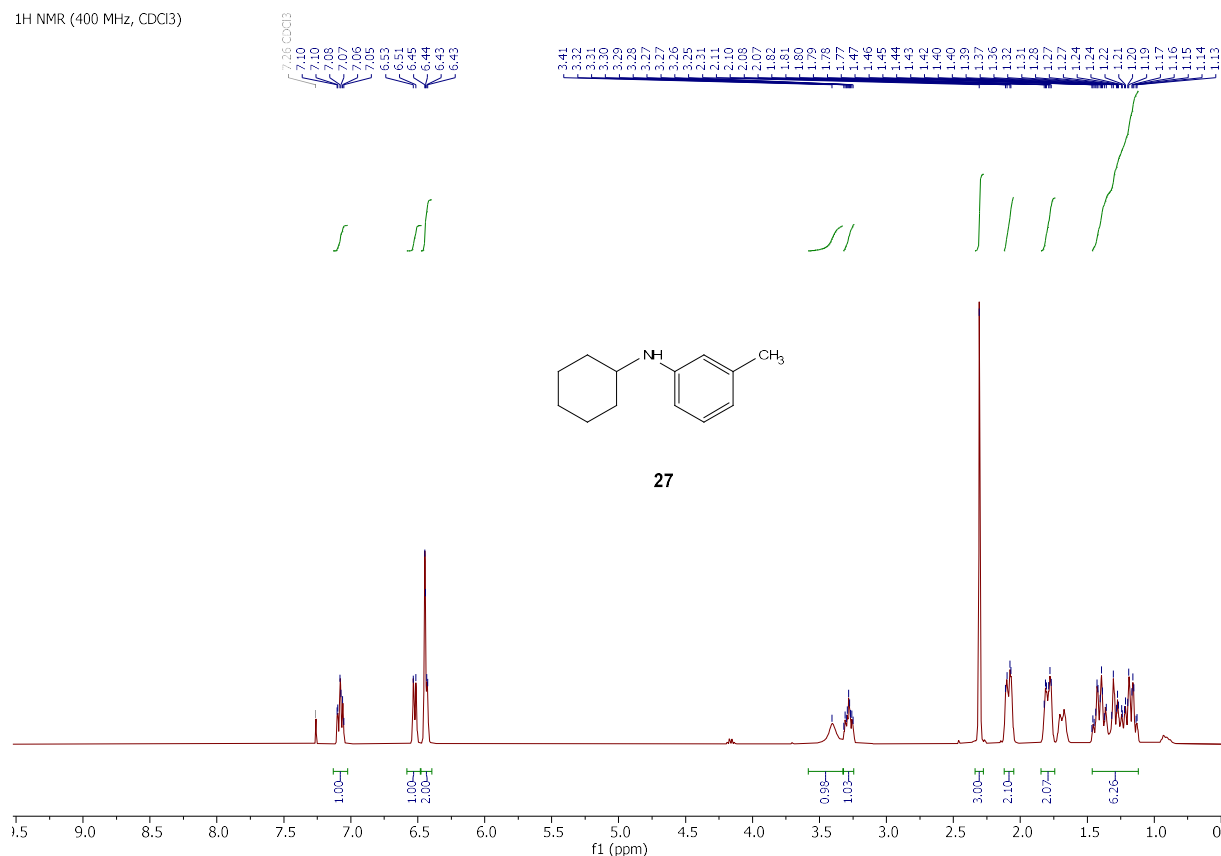
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.15 – 7.04 (m, 1H), 6.55 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.45 (m, 2H), 3.49 (br s, 1H), 3.13 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.66 – 1.59 (m, 2H), 1.50 – 1.40 (m, 2H), 0.99 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

¹ Wagner, P.; Bollenbach, M.; Doebelin, C.; Bihel, F.; Bourguignon, J.-J.; Salomé, C.; Schmitt, M. *t*-BuXPhos: A Highly Efficient Ligand for Buchwald–Hartwig Coupling in Water. *Green Chem.* **2014**, *16* (9), 4170–4178. <https://doi.org/10.1039/C4GC00853G>.

EXPERIMENTAL SECTION

N-Cyclohexyl-3-methylaniline (**27**)¹

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)



The typical procedure 1 was used, but *t*-BuXPhos was replaced by BippyPhos (1.5 mol%, 3.0 mg, 0.006 mmol). Starting from 3-bromotoluene (50 μ L, 0.4 mmol) and cyclohexamine (69 μ L, 0.6 mmol) for 6 hours. Followed by purification using column chromatography (SiO₂) and *n*-heptane/ethyl acetate (95/5), yielded **27** as an oil (43 mg, 57 %).

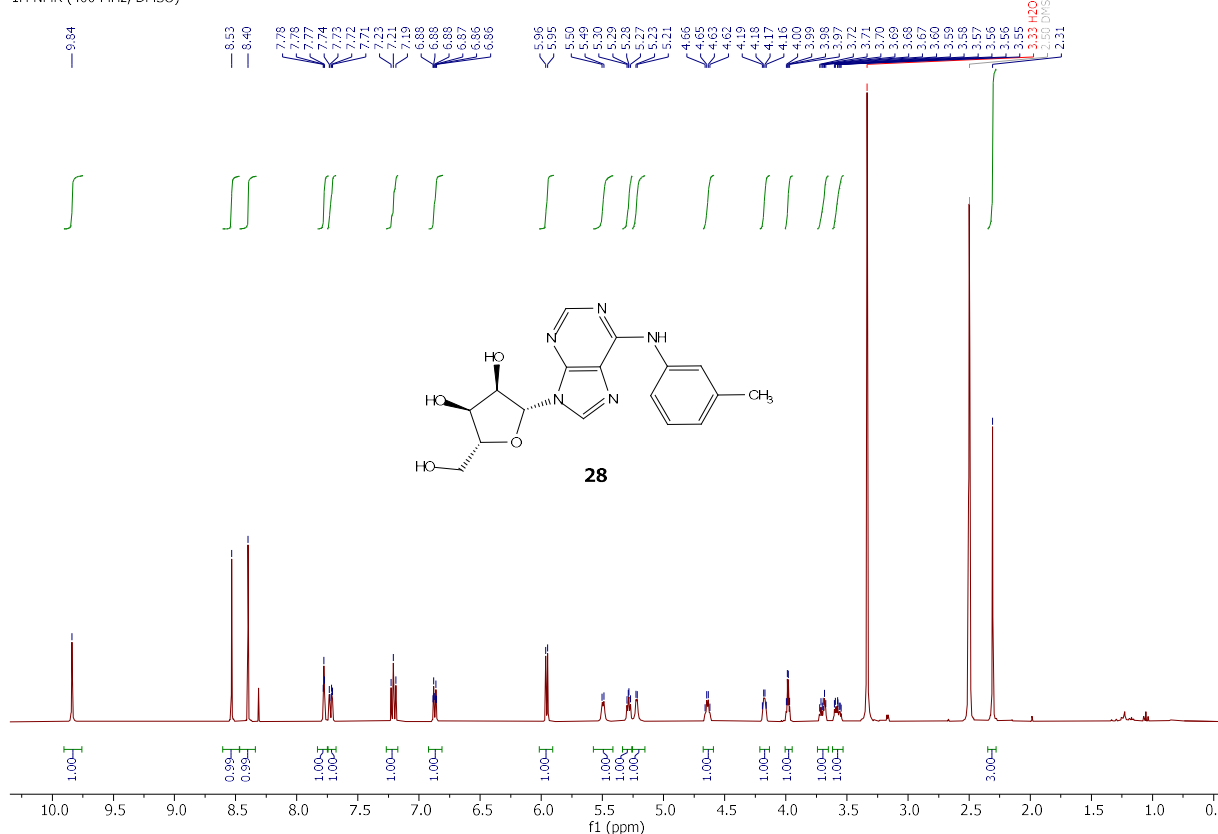
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.08 (td, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.44 (dd, J = 6.4, 2.6 Hz, 2H), 3.41 (br s, 1H), 3.28 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.09 (dd, J = 12.4, 4.1 Hz, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.46 – 1.12 (m, 6H).

¹ Wagner, P.; Bollenbach, M.; Doebelin, C.; Bihel, F.; Bourguignon, J.-J.; Salomé, C.; Schmitt, M. *t*-BuXPhos: A Highly Efficient Ligand for Buchwald–Hartwig Coupling in Water. *Green Chem.* **2014**, *16* (9), 4170–4178. <https://doi.org/10.1039/C4GC00853G>.

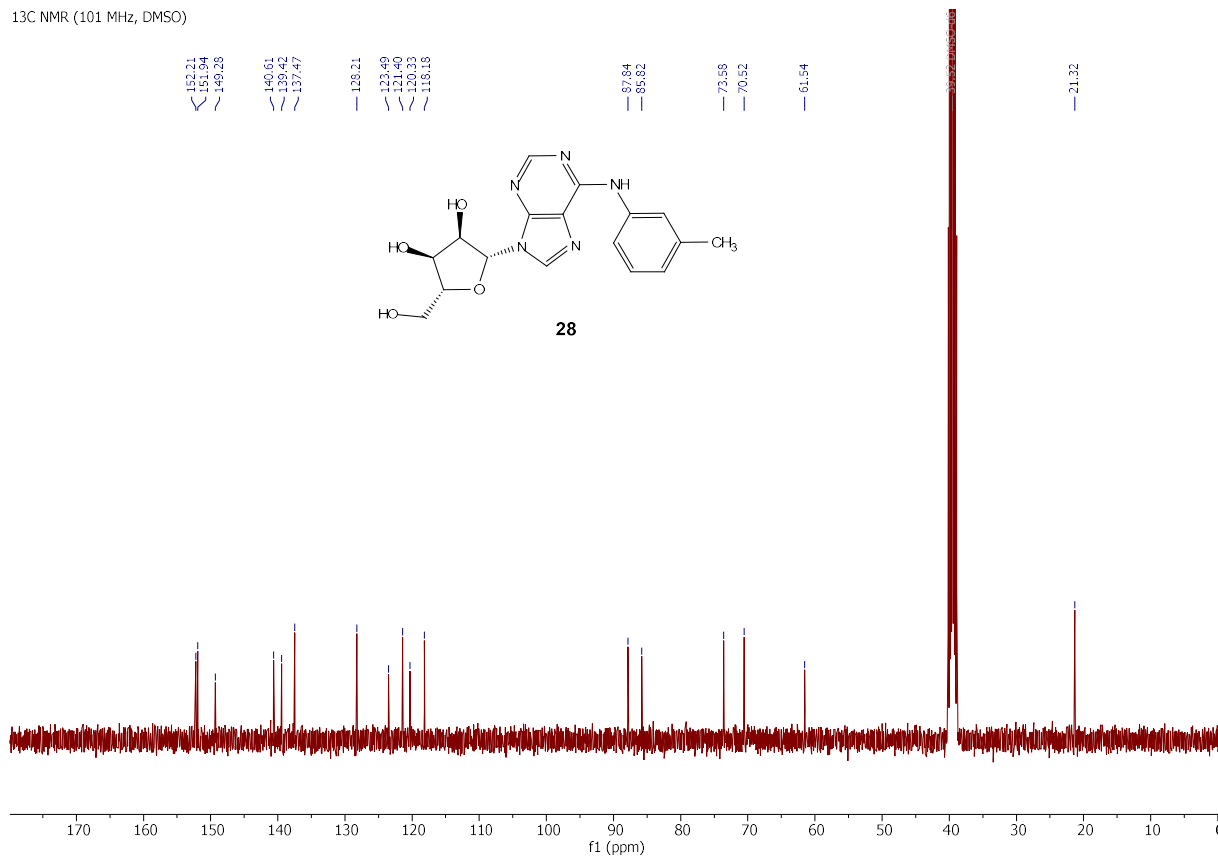
EXPERIMENTAL SECTION

*N*⁶-(3-Methylphenyl)adenosine(28)

¹H NMR (400 MHz, DMSO)



¹³C NMR (101 MHz, DMSO)



EXPERIMENTAL SECTION

The typical procedure 1 was used, but *t*-BuXPhos was replaced by BippyPhos (1.5 mol%, 3.0 mg, 0.006 mmol). Starting from 3-bromotoluene (1 equiv., 50 μ L, 0.4 mmol) and unprotected adenosine (1.5 equiv., 160 mg, 0.6 mmol) for 16 hours. Followed by purification using column chromatography (SiO₂) and DCM/MeOH (9:1), yielded **28** as a white powder (104 mg, 73%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.84 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.78 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 7.8, 2.6 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.87 (m, 1H), 5.96 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.49 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 5.34 – 5.26 (m, 1H), 5.22 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 4.64 (q, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.18 (q, *J* = 3.7 Hz, 1H), 3.98 (q, *J* = 3.7 Hz, 1H), 3.70 (dt, *J* = 12.0, 4.2 Hz, 1H), 3.62 – 3.53 (m, 1H), 2.31 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 152.2, 151.9, 149.3, 140.6, 139.4, 137.5, 128.2, 123.5, 121.4, 120.3, 118.2, 87.8, 85.8, 73.6, 70.5, 61.5, 21.3.

MS (ESI+): *m/z* calculated for C₁₇H₂₀N₅O₄ [M+H]⁺ 358.1515, found 358.1520.

III. Experimental section of chapter II

III. 1. General Procedure

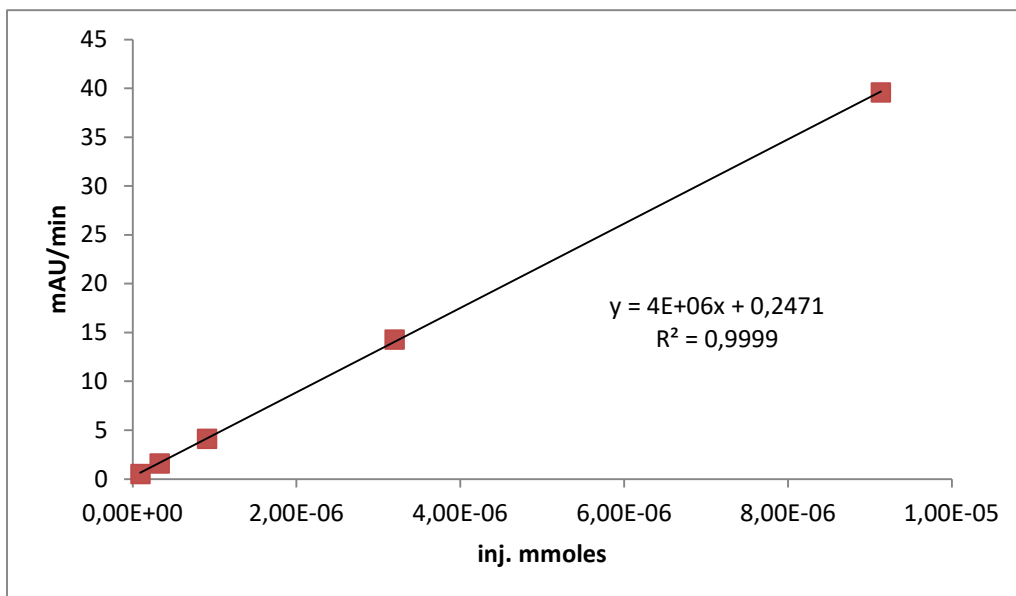
Typical procedure for the synthesis of Anisonitrile:

Into a 4 mL amber glass vial (1R,2R)-N,N'-dimethyl-1,2-cyclohexanediamine (5 %, 3.0 mg, 0.021 mmol) is weighed then 4-iodoanisole (1 eq., 100 mg, 0.420 mmol), CuBr_2 (5 %, 4.7 mg, 0.021 mmol) and d-glucose (10 %, 7.6 mg, 0.042 mmol) are added. The vial is closed and 3 cycles of vacuum/argon are done. The reaction media is kept under argon and solubilized in 200 μL of freshly degassed water. The vial is placed in a bioshaker at 1200rpm at 70°C for 30min. After this stirring addition with syringes of 200 μL of degassed water, 200 μL of a solution $\text{Na}_2\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}$ (0.6 eq., 200 μL , 1.25 M in degassed water) and finally 100 μL of a NaOH solution and the vial is placed again in the bioshaker at 70°C overnight

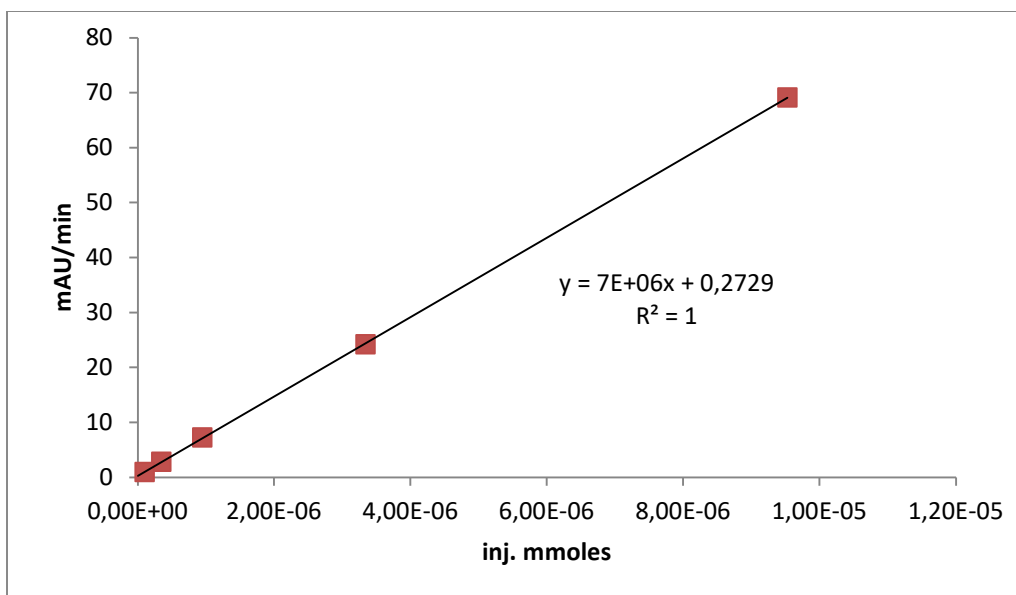
General procedure for the calibration

During the optimization of the procedure for the model reaction yields were calculated by HPLC analysis. To determine the yield two standard curves are prepared, the first for the Anisonitrile and the second for the caffeine (external standard). They were prepared from known concentrations in acetonitrile at 202nm.

After 20h of reaction time a known quantity of caffeine (~5-10 mg) is added in the vial, the reaction medium is diluted in acetonitrile (~3 mL) after homogenization 10 μL are diluted in 1 mL acetonitrile and 1 μL of this solution is injected in HPLC.

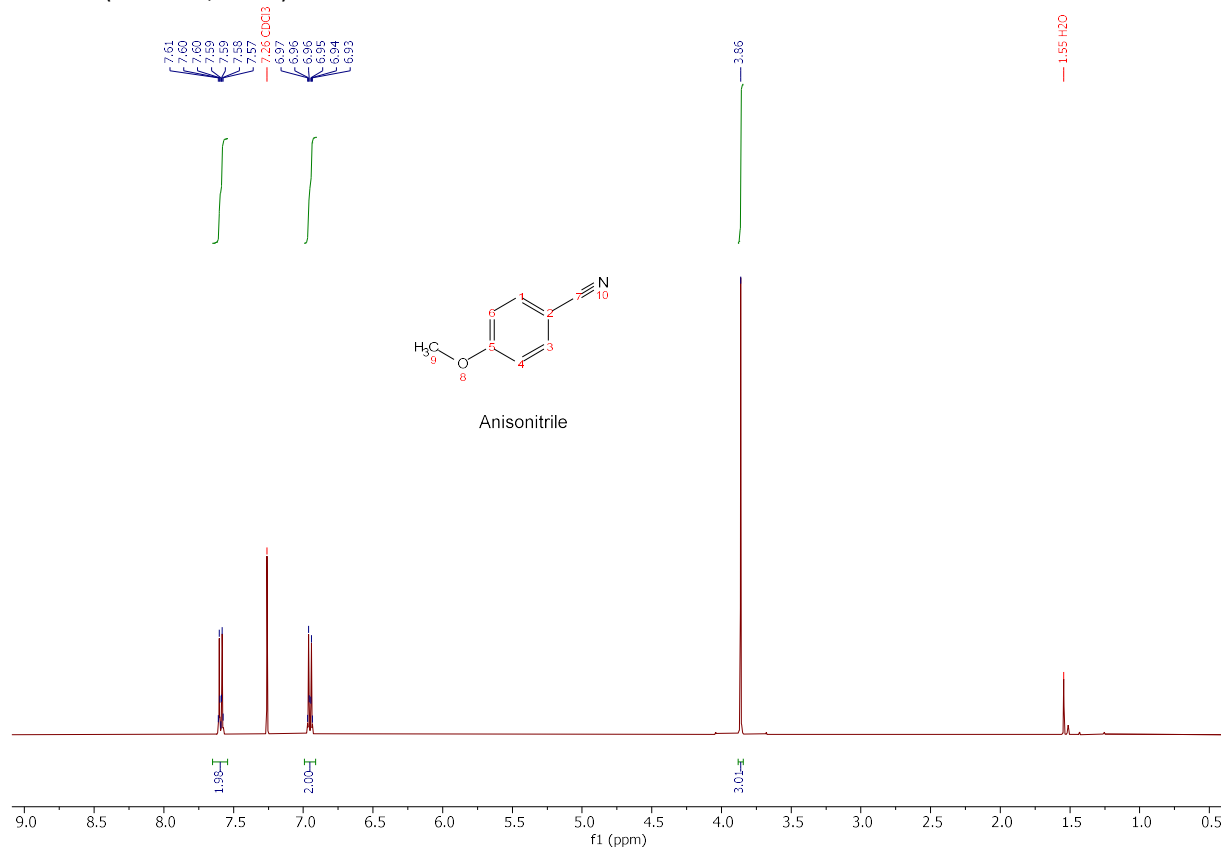


Graphique 5 : Calibration curve for anisonitrile at 202nm



Graphique 6 : Calibration curve for caffeine at 202nm

III. 2. NMR spectra

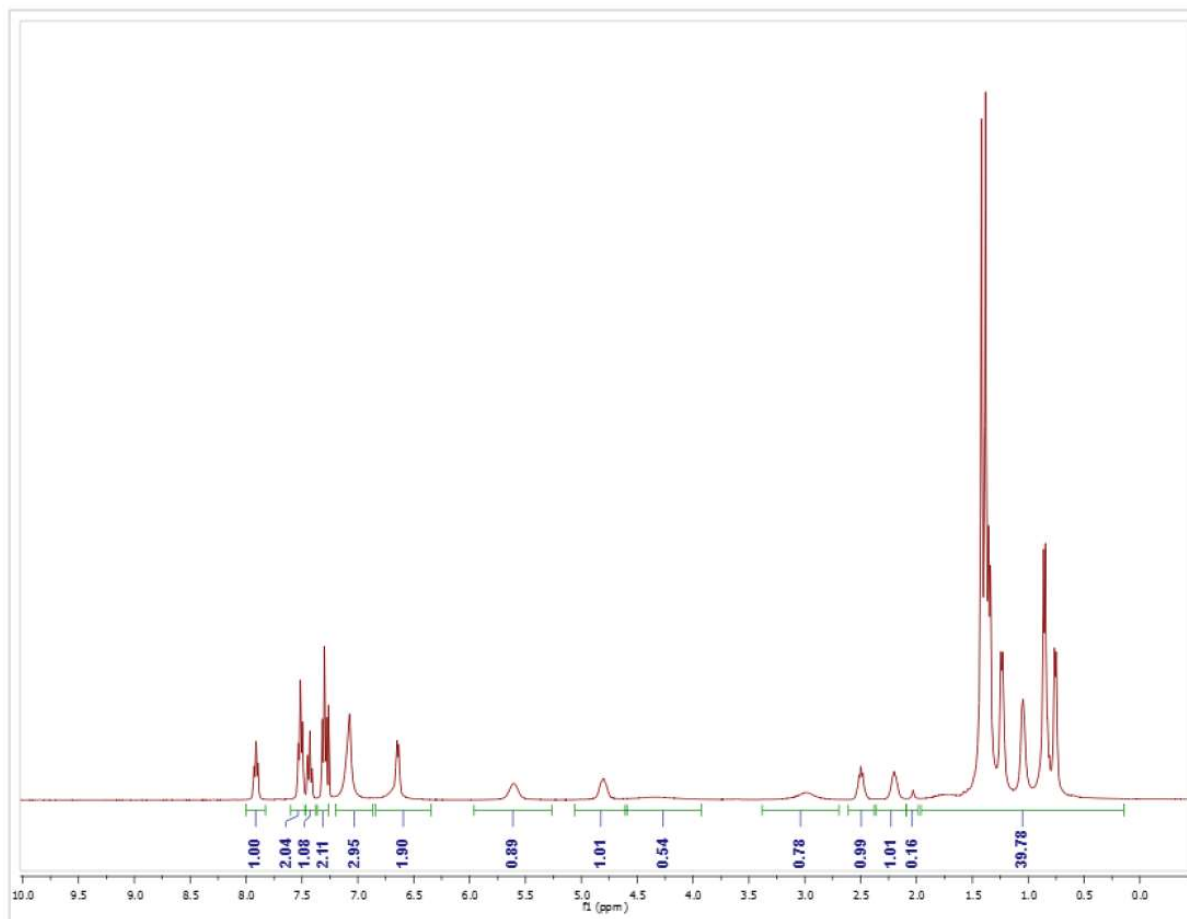
Anisonitrile ¹¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

Typical procedure for the synthesis of Anisonitrile was used. Starting from 4-Iodoanisole (100 mg, 0.42 mmol) for 20 hours. Followed by purification using column chromatography (SiO₂) and n-heptane/ethyl acetate (9/1), yielded Anisonitrile as beige solid (44 mg, 77 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.65 – 7.54 (m, 2H), 6.99 – 6.91 (m, 2H), 3.86 (s, 3H).

¹ Hatsuda, M.; Seki, M. A Practical Synthesis of Highly Functionalized Aryl Nitriles through Cyanation of Aryl Bromides Employing Heterogeneous Pd/C: In Quest of an Industrially Viable Process. *Tetrahedron* **2005**, *61* (41), 9908–9917. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2005.06.061>.

IV. Annexe

IV. 1. Spectres RMN et représentations ORTEP issus des travaux de T. J. Colacot.⁹⁸Figure 64 : Analyse RMN ¹H (CDCl₃, 100 MHz) [Pd(π-cinnamyl)(*t*-BuXPhos)]OTf

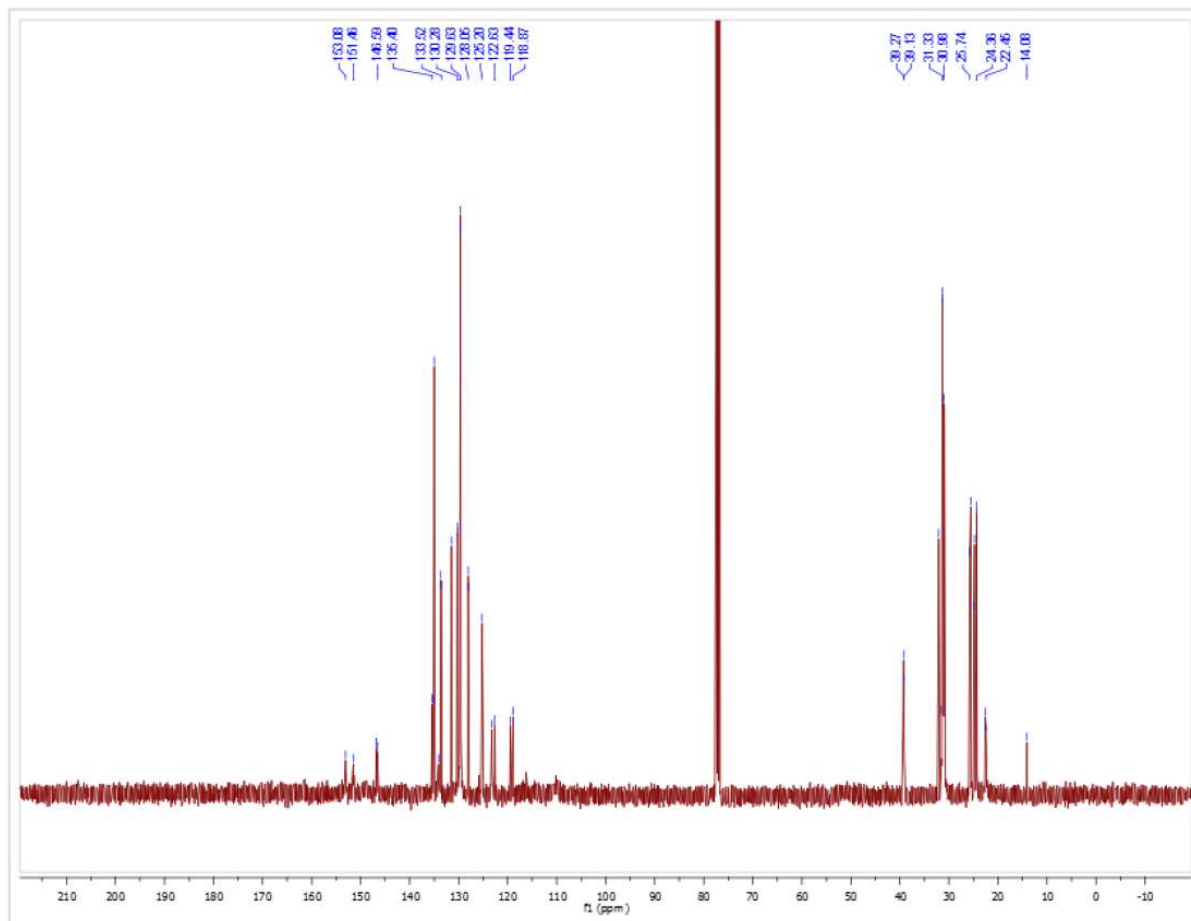


Figure 65 : Analyse RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) $[\text{Pd}(\pi\text{-cinnamyl})(t\text{-BuXPhos})]\text{OTf}$

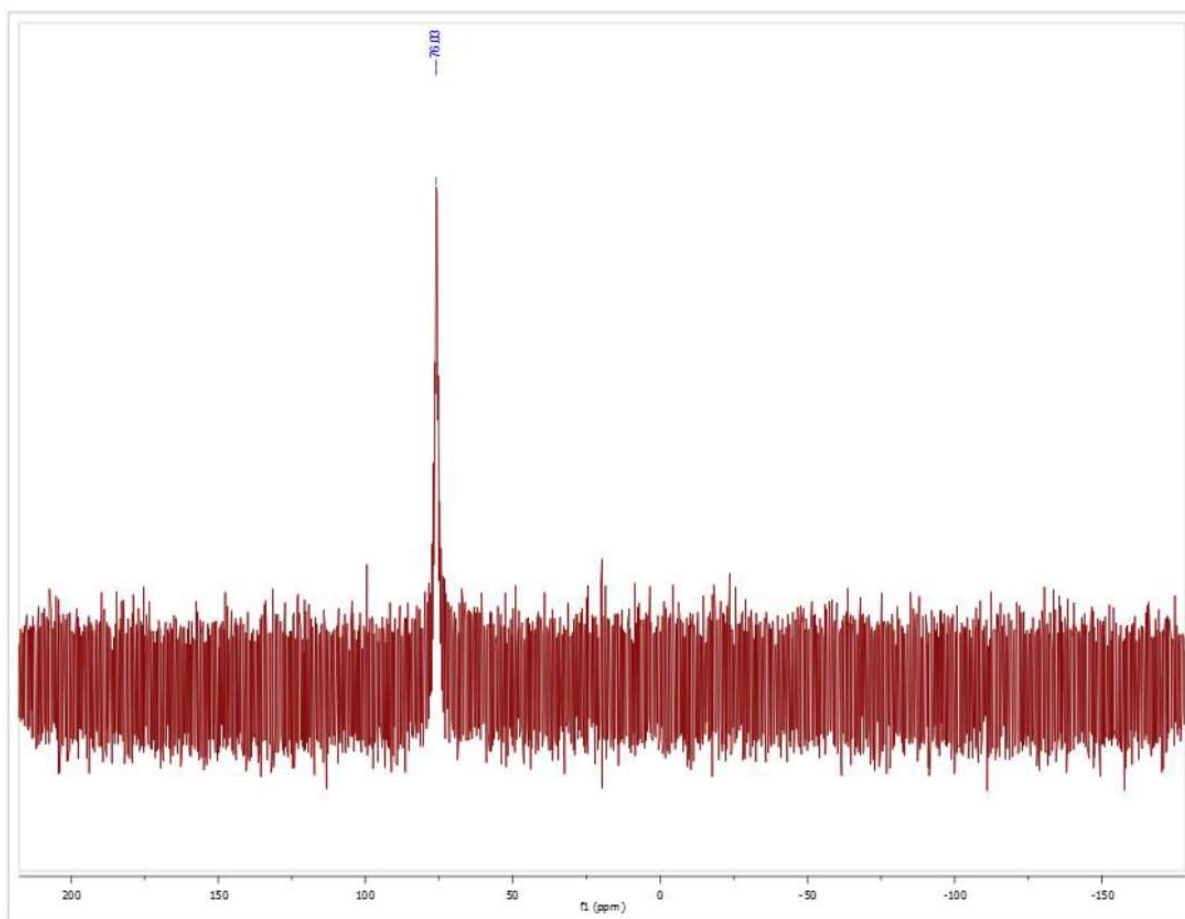


Figure 66 : Analyse RMN $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ (CDCl_3 , 162 MHz) $[\text{Pd}(\pi\text{-cinnamyl})(t\text{-BuXPhos})]\text{OTf}$

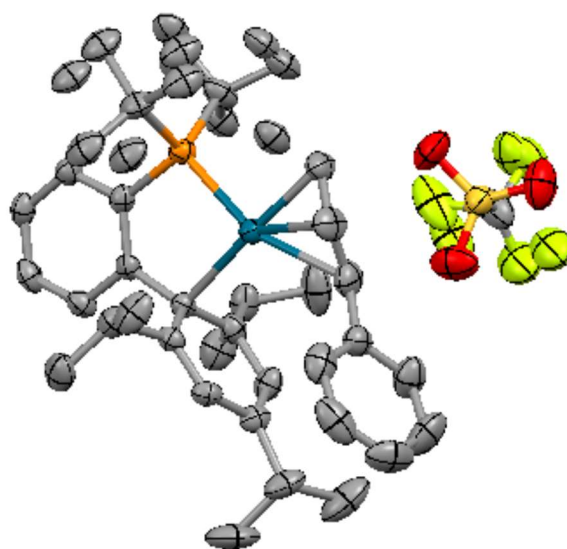


Figure 67 : Représentation ORTEP du complexe $[\text{Pd}(\pi\text{-cinnamyl})(t\text{-BuXPhos})]\text{OTf}$

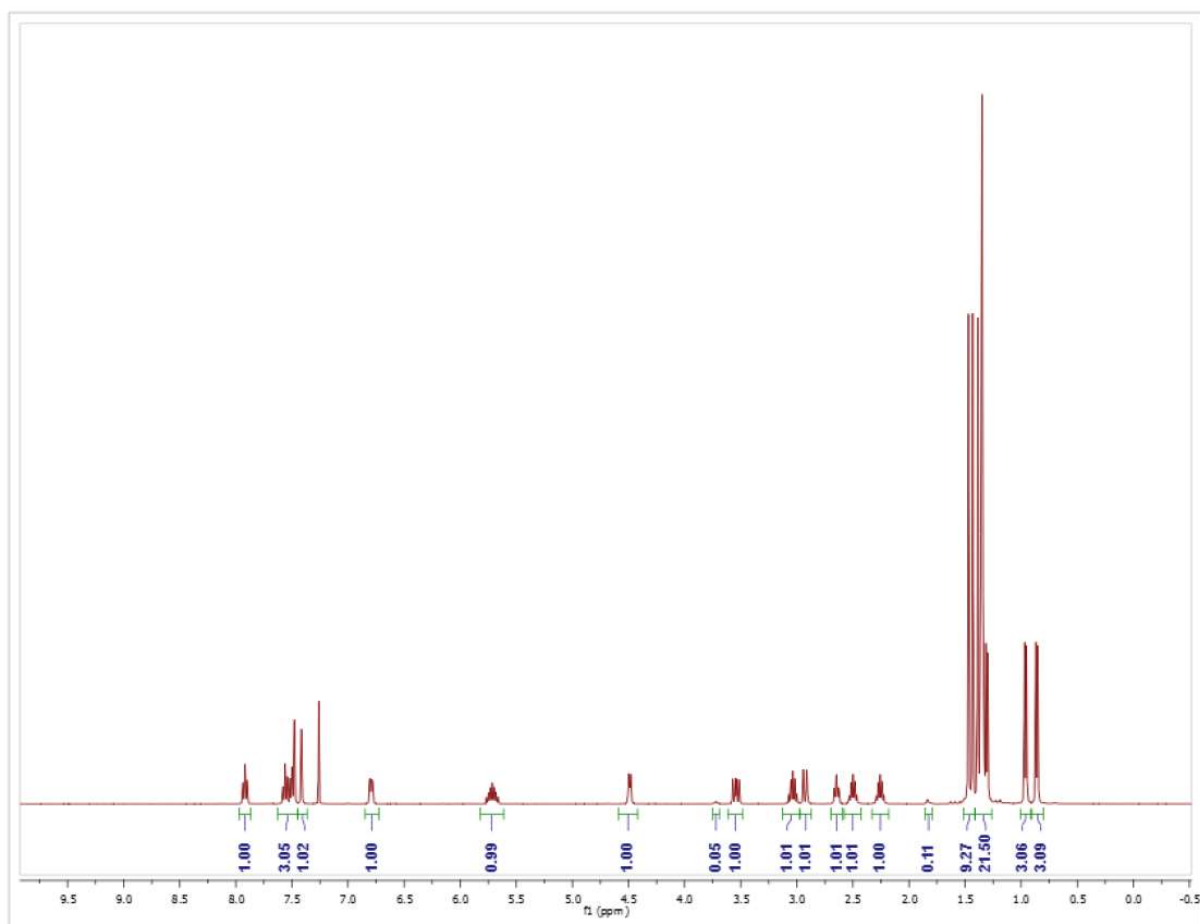


Figure 68 : Analyse RMN ¹H (CDCl₃, 100 MHz) [Pd(π-allyl)(t-BuXPhos)]OTf

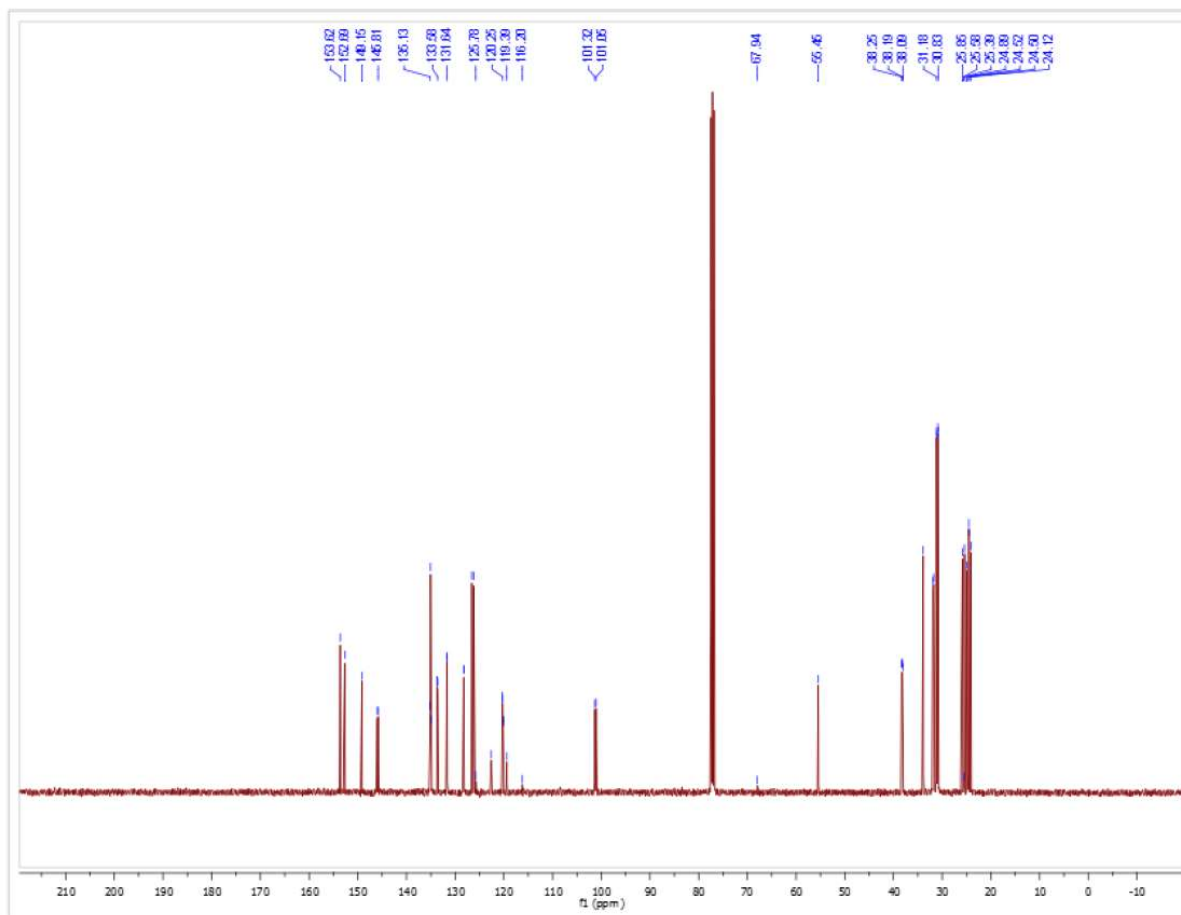


Figure 69 : Analyse RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) $[\text{Pd}(\pi\text{-allyl})(t\text{-BuXPhos})]\text{OTf}$

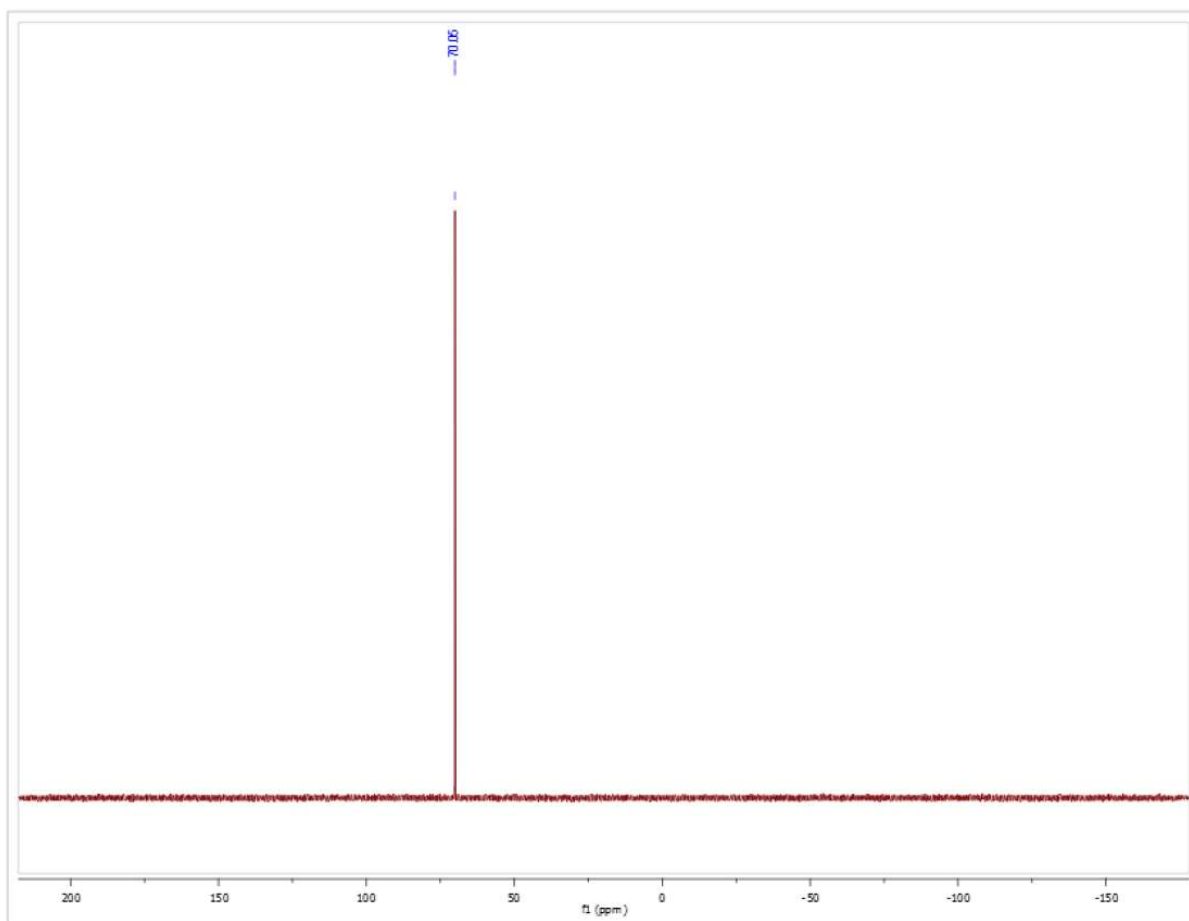


Figure 70 : Analyse RMN $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ (CDCl_3 , 162 MHz) $[\text{Pd}(\pi\text{-allyl})(t\text{-BuXPhos})]\text{OTf}$



Philippe STEINSOULTZ
**Réactions métallo-catalysées
en solvants éco-compatibles**



Résumé

Le respect de l'environnement est devenu une priorité dans de nombreux domaines. L'innovation en chimie passe aujourd'hui par le développement nouvelles alternatives s'inscrivant dans le contexte de la chimie verte. Dans ce projet de thèse, nous avons souhaité développer des méthodes de synthèses métallo-catalysées dans des solvants « verts », puisqu'ils représentent une part majoritaire des déchets formés lors d'une réaction chimique. De ce point de vue l'eau est le milieu idéal, mais elle solubilise peu les composés organiques. L'utilisation de tensioactifs est une solution proposée dans la littérature, mais le pouvoir solubilisant des micelles reste limité. C'est pourquoi nous avons envisagé l'utilisation d'alcools simples comme solvants, ces derniers sont considérés comme « verts » par les industries pharmaceutiques. Dans la première partie de nos travaux nous nous sommes concentrés sur l'optimisation et la compréhension de la réaction d'amination de Buchwald-Hartwig. Elle est classique dans la chimie actuelle et s'applique à des domaines variés. En effet ce couplage croisé permet la formation d'une liaison C(sp²)-N, très présente en chimie médicinale. Nos travaux d'optimisation nous ont permis de coupler un grand nombre de dérivés incluant les aryles chlorés. Dans une seconde partie, nous nous sommes intéressés à la réaction de cyanation d'iodoaryles. Notre objectif est de catalyser cette réaction avec du cuivre et une source de cyano non toxique. Le point clé de cette réaction est l'ajout du d-glucose, un additif biosourcé et peu coûteux permettant la réaction dans l'eau sans surfactant ni de co-solvant.

Mots-clés : chimie verte ; catalyse ; solvants alcooliques ; eau ; palladium ; cuivre

Résumé en anglais

Nowadays the respect of the environment has become important in many fields. In chemistry there is a growing interest in the discovery of environmentally friendly alternatives. In this thesis project, we aimed to develop new methods of metallo-catalyzed reactions according to green chemistry principles. Because solvent represent a major part of the waste generated by a chemical reaction, petrol based organic solvent must be replaced by greener alternatives. The ideal solvent from this point of view is water, but it poorly solubilizes organic compounds. The addition of surfactants increases the solubility, but it remains limited. Therefore, we considered the use of simple alcohols as reaction solvents, they are classified as "green" by pharmaceutical industries. We first focused on the optimization and the understanding of the Buchwald-Hartwig amination reaction. This cross-coupling allows the formation of a C(sp²)-N bond, ubiquitous in medicinal chemistry. After optimization we succeeded to couple a broad scope of substrates including chlorinated derivatives. In the second part, we focused on the cyanation reaction of iodoaryls. Our goal was to catalyze this reaction with copper and a non-toxic source of cyano groups. The key of this reaction is the use of d-glucose a cheap biobased additive that enables the reaction in water without surfactant or co-solvent.

Keywords: green chemistry; catalysis; alcoholic solvents; water; palladium; copper

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

¹ Carson, R. *Silent Spring*; Houghton Mifflin Harcourt, **1962**.

² Anastas P. T. Origins and Early History of Green Chemistry Series on Chemistry, Energy and the Environment **2018**, 3, (Advanced Green Chemistry, Part 1: Greener Organic Reactions and Processes), 1-17. Publisher: (World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd.,) CODEN:SCEEDB ISSN:2529-7716.

³ Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice*, 1. Oxford Univ. Press: Oxford, **2000**.

⁴Site parlons science : https://parlonssciences.ca/sites/default/files/styles/width_800px/public/2019-10/douze_principes_de_la_chimie_verte.png?itok=uscXXn5M

⁵ Sheldon, R. A. Organic Synthesis: Past, Present and Future. *Chem. Ind.* **1992**, 23, 903–906.

⁶ Sheldon, R. A. Consider The Environmental Quotient. *Chemtech*, **1994**, 24 (3), 38-47.

⁷ Constable, D. J. C.; Curzons, A. D.; Cunningham, V. L. Metrics to 'Green' Chemistry—which Are the Best? *Green Chem.* **2002**, 4 (6), 521–527. <https://doi.org/10.1039/B206169B>.

⁸ Mihelcic, J. R.; Zimmerman, J. B. Environmental Engineering - Fundamentals, Sustainability, Design 2nd ed., **2010**, John Wiley & Sons, Hoboken, NJ, ISBN: 978-1-118-74149-8.

⁹ Fuse, S.; Tanabe, N.; Takahashi, T. Continuous in Situ Generation and Reaction of Phosgene in a Microflow System. *Chem. Commun.* **2011**, 47 (47), 12661–12663. <https://doi.org/10.1039/C1CC15662D>.

¹⁰ a) Rosenbaum, R. K.; Bachmann, T. M.; Gold, L. S.; Huijbregts, M. A. J.; Jolliet, O.; Juraske, R.; Koehler, A.; Larsen, H. F.; MacLeod, M.; Margni, M.; McKone, T. E.; Payet, J.; Schuhmacher, M.; van de Meent, D.; Hauschild, M. Z. USEtox—the UNEP-SETAC Toxicity Model: Recommended Characterisation Factors for Human Toxicity and Freshwater Ecotoxicity in Life Cycle Impact Assessment. *Int J Life Cycle Assess* **2008**, 13 (7), 532–546. <https://doi.org/10.1007/s11367-008-0038-4>. b) Hauschild, M. Z.; Huijbregts, M.; Jolliet, O.; Macleod, M.; Margni, M.; van de Meent, D.; Rosenbaum, R. K.; McKone, T. E. Building a Model Based on Scientific Consensus for Life Cycle Impact Assessment of Chemicals: The Search for Harmony and Parsimony. *Environ. Sci. Technol.* **2008**, 42 (19), 7032–7037. <https://doi.org/10.1021/es703145t>.

¹¹ a) Erythropel, H. C.; Zimmerman, J. B.; de Winter, T. M.; Petitjean, L.; Melnikov, F.; Lam, C. H.; Lounsbury, A. W.; Mellor, K. E.; Janković, N. Z.; Tu, Q.; Pincus, L. N.; Falinski, M. M.; Shi, W.; Coish, P.; Plata, D. L.; Anastas, P. T. The Green ChemisTREE: 20 Years after Taking Root with the 12 Principles. *Green Chem.* **2018**, 20 (9), 1929–1961. <https://doi.org/10.1039/C8GC00482J>. b) Voutchkova, A. M.; Osimitz, T. G.; Anastas, P. T. Toward a Comprehensive Molecular Design Framework for Reduced Hazard. *Chem. Rev.* **2010**, 110 (10), 5845–5882. <https://doi.org/10.1021/cr9003105>.

¹² a) Erythropel, H. C.; Dodd, P.; Leask, P. R.; Maric, M.; Cooper, D. G. Designing Green Plasticizers: Influence of Alkyl Chain Length on Biodegradation and Plasticization Properties of Succinate Based Plasticizers. *Chemosphere* **2013**, 91 (3), 358–365. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2012.11.061>. b) Jamarani, R.; Erythropel, H. C.; Burkat, D.; Nicell, J. A.; Leask, R. L.; Maric, M. Rheology of Green Plasticizer/Poly(Vinyl Chloride) Blends via Time–Temperature Superposition. *Processes* **2017**, 5 (3), 43. <https://doi.org/10.3390/pr5030043>.

¹³ a) Nardelli, T. C.; Erythropel, H. C.; Robaire, B. Toxicogenomic Screening of Replacements for Di(2-Ethylhexyl) Phthalate (DEHP) Using the Immortalized TM4 Sertoli Cell Line. *PLoS ONE.* **2015**, 10 (10), e0138421. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0138421>. b) Boisvert, A.; Jones, S.; Issop, L.; Erythropel, H. C.; Papadopoulos, V.; Culty, M. In Vitro Functional Screening as a Means to Identify New Plasticizers Devoid of Reproductive Toxicity. *Environ. Res.* **2016**, 150, 496–512. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2016.06.033>. c) Nardelli, T. C.; Albert, O.; Lalancette, C.; Culty, M.; Hales, B. F.; Robaire, B. In Utero and Lactational Exposure Study in Rats to Identify Replacements for Di(2-Ethylhexyl) Phthalate. *Sci Rep* **2017**, 7 (1), 1–13. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-03979-0>.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹⁴ Sheldon, R. A. Green Solvents for Sustainable Organic Synthesis: State of the Art. *Green Chem.* **2005**, *7* (5), 267–278. <https://doi.org/10.1039/B418069K>.
- ¹⁵ Constable, D. J. C.; Jimenez-Gonzalez, C.; Henderson, R. K. Perspective on Solvent Use in the Pharmaceutical Industry. *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11* (1), 133–137. <https://doi.org/10.1021/op060170h>.
- ¹⁶ Byrne, F. P.; Jin, S.; Paggiola, G.; Petchey, T. H. M.; Clark, J. H.; Farmer, T. J.; Hunt, A. J.; Robert McElroy, C.; Sherwood, J. Tools and Techniques for Solvent Selection: Green Solvent Selection Guides. *Sustain. Chem. Process.* **2016**, *4* (7). <https://doi.org/10.1186/s40508-016-0051-z>.
- ¹⁷ Li, C.-J.; Chen, L. Organic Chemistry in Water. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35* (1), 68–82. <https://doi.org/10.1039/B507207G>.
- ¹⁸ Chanda, A.; Fokin, V. V. Organic Synthesis “On Water.” *Chem. Rev.* **2009**, *109* (2), 725–748. <https://doi.org/10.1021/cr800448q>.
- ¹⁹ Narayan, S.; Muldoon, J.; Finn, M. G.; Fokin, V. V.; Kolb, H. C.; Sharpless, K. B. “On Water”: Unique Reactivity of Organic Compounds in Aqueous Suspension. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44* (21), 3275–3279. <https://doi.org/10.1002/anie.200462883>.
- ²⁰ Sieder, G.; Maurer, G. Supercritical carbon dioxide as solvent for organic compounds present in aqueous salt solutions. *Supercritical Fluids as Solvents and Reaction Media*, 1. ed.; Brunner, G., Ed.; Elsevier: Amsterdam, **2004**. Chapitre 1.7. 163-184. ISBN: 0444515747
- ²¹ Wernet, G.; Papadokonstantakis, S.; Hellweg, S.; Hungerbühler, K. Bridging Data Gaps in Environmental Assessments: Modeling Impacts of Fine and Basic Chemical Production. *Green Chem.* **2009**, *11* (11), 1826–1831. <https://doi.org/10.1039/B905558D>.
- ²² Dallinger, D.; Kappe, C. O. Microwave-Assisted Synthesis in Water as Solvent. *Chem. Rev.* **2007**, *107* (6), 2563–2591. <https://doi.org/10.1021/cr0509410>.
- ²³ Sholl, D. S.; Lively, R. P. Seven Chemical Separations to Change the World. *Nature* **2016**, *532* (7600), 435–437. <https://doi.org/10.1038/532435a>.
- ²⁴ Escobar, J. C.; Lora, E. S.; Venturini, O. J.; Yanez, E. E.; Castillo, E. F.; Almazan, O. Biofuels: Environment, Technology and Food Security. *Renew. Sust. Energ. Rev.* **2009**, *13* (6–7), 1275–1287. <https://doi.org/10.1016/j.rser.2008.08.014>.
- ²⁵ Barron, N.; Brady, D.; Love, G.; Marchant, R.; Nigam, P.; McHale, L.; McHale, A. P. Alginate immobilized thermotolerant yeast for conversion of cellulose to ethanol. In: Wijffels RH, Buitelaar RM, Bucke C, Tramper J, editors. Progress in biotechnology - immobilized cells: basics & applications. Elsevier Science ; **1996**. p.379-383
- ²⁶ Widjaja, A.; Chien, CC.; Ju, YH. Study of Increasing Lipid Production from Fresh Water Microalgae *Chlorella Vulgaris*. *J Taiwan Inst Chem Eng* **2009**, *40* (1), 13–20. <https://doi.org/10.1016/j.jtice.2008.07.007>.
- ²⁷ Lane, J. The DOE’s 12 Top Biobased Molecules- what became of them? (<http://www.biofuelsdigest.com/bdigest/2015/04/30/the-does-12-top-biobased-molecules-what-became-of-them/>) accessed May 2020.
- ²⁸ Young, I. S.; Baran, P. S. Protecting-Group-Free Synthesis as an Opportunity for Invention. *Nature Chem* **2009**, *1* (3), 193–205. <https://doi.org/10.1038/nchem.216>.
- ²⁹ Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*, 2004–2021. [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20010601\)40:11<2004::AID-ANIE2004>3.0.CO;2-5](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20010601)40:11<2004::AID-ANIE2004>3.0.CO;2-5)

BIBLIOGRAPHIE

- ³⁰ Kolb, H. C.; Sharpless, K. B The Growing Impact of Click Chemistry on Drug Discovery. *Drug Discov* **2003**, *8* (24), 1128–1137. [https://doi.org/10.1016/S1359-6446\(03\)02933-7](https://doi.org/10.1016/S1359-6446(03)02933-7).
- ³¹ Anastas, P. T.; Kirchoff, M. M.; Williamson, T. C. Catalysis as a Foundational Pillar of Green Chemistry. *Appl. Catal. A-Gen.* **2001**, *221* (1–2), 3–13. [https://doi.org/10.1016/S0926-860X\(01\)00793-1](https://doi.org/10.1016/S0926-860X(01)00793-1).
- ³² H. Jacobsen, in *Handbook of Green Chemistry: Vol.2 Green Catalysis: Heterogenous Catalysis*, ed. P. T. Anastas and R. H. Crabtree, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2009, ch. 5, vol. 2, pp. 93–114.
- ³³ Ha, M.-W.; Paek, S.-M. Recent Advances in the Synthesis of Ibuprofen and Naproxen. *Molecules* **2021**, *26* (16), 4792. <https://doi.org/10.3390/molecules26164792>.
- ³⁴ Sheldon, R. A. Fundamentals of Green Chemistry: Efficiency in Reaction Design. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41* (4), 1437–1451. <https://doi.org/10.1039/C1CS15219J>.
- ³⁵ Savile, C. K.; Janey, J. M.; Mundorff, E. C.; Moore, J. C.; Tam, S.; Jarvis, W. R.; Colbeck, J. C.; Krebber, A.; Fleitz, F. J.; Brands, J.; Devine, P. N.; Huisman, G. W.; Hughes, G. J. Biocatalytic Asymmetric Synthesis of Chiral Amines from Ketones Applied to Sitagliptin Manufacture. *Science* **2010**, *329* (5989), 305–309. <https://doi.org/10.1126/science.1188934>.
- ³⁶ Boethling, R. S.; Sommer, E.; DiFiore, D. Designing Small Molecules for Biodegradability. *Chem. Rev.* **2007**, *107* (6), 2207–2227. <https://doi.org/10.1021/cr050952t>.
- ³⁷ P. H. Howard and R. S. Boethling, in *Handbook of Green Chemistry: Vol.9 Green Processes: Designing Safer Chemicals*, ed. P. T. Anastas, R. S. Boethling and A. M. Voutchkova, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2010,
- ³⁸ a) Gao, J.; Ellis, L. B. M.; Wackett, L. P. The University of Minnesota Biocatalysis/Biodegradation Database: Improving Public Access. *Nucleic Acids Res* **2010**, *38*, D488–D491. <https://doi.org/10.1093/nar/gkp771>. b) Boethling, R. S.; Lynch, D. G.; Thom, G. C. Predicting Ready Biodegradability of Premanufacture Notice Chemicals. *Environmental Toxicology and Chemistry* **2009**, *22* (4), 837–844. <https://doi.org/10.1002/etc.5620220423>.
- ³⁹ Sans, V.; Cronin, L. Towards Dial-a-Molecule by Integrating Continuous Flow, Analytics and Self-Optimisation. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45* (8), 2032–2043. <https://doi.org/10.1039/C5CS00793C>.
- ⁴⁰ U.S. Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration: Transitioning to Safer Chemicals: A Toolkit for Employers and Workers, https://www.osha.gov/dsg/safer_chemicals/, (accessed May 2020).
- ⁴¹ https://afortech.com/news/patrons-dentreprises-du-batiment-la-rse-peut-etre-un-formidable-levier/attachment/2017-04-20_182730/
- ⁴² Ruiz-Castillo, P.; Buchwald, S. L. Applications of Palladium-Catalyzed C–N Cross-Coupling Reactions. *Chem. Rev.* **2016**, *116* (19), 12564–12649. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00512>.
- ⁴³ Fitzner, M.; Wuitschik, G.; Koller, R. J.; Adam, J.-M.; Schindler, T.; Reymond, J.-L. What Can Reaction Databases Teach Us about Buchwald–Hartwig Cross-Couplings? *Chemical Science* **2020**, *11* (48), 13085–13093. <https://doi.org/10.1039/D0SC04074F>.
- ⁴⁴ Forero-Cortés, P. A.; Haydl, A. M. The 25th Anniversary of the Buchwald–Hartwig Amination: Development, Applications, and Outlook. *Org. Process Res. Dev.* **2019**, *23* (8), 1478–1483. <https://doi.org/10.1021/acs.oprd.9b00161>.
- ⁴⁵ Ullmann, F.; Bielecki, J. Ueber Synthesen in der Biphenylreihe. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1901**, *34* (2), 2174–2185. <https://doi.org/10.1002/cber.190303602174>
- ⁴⁶ Ullmann, F. Ueber eine neue Bildungsweise von Diphenylaminderivaten. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1903**, *36* (2), 2382–2384 <https://doi.org/10.1002/cber.190303602174>.

BIBLIOGRAPHIE

- ⁴⁷ Goldberg, I. Ueber Phenylirungen Bei Gegenwart von Kupfer Als Katalysator. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1906**, *39* (2), 1691–1692. <https://doi.org/10.1002/cber.19060390298>.
- ⁴⁸ a) Chan, D.; Monaco, K.; Wang, R.; Winter, M. New N- and O-Arylations with Phenylboronic Acids and Cupric Acetate. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39* (19), 2933–2936. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(98\)00503-6](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(98)00503-6). b) Lam, P.; Clark, C.; Saubern, S.; Adams, J.; Winters, M.; Chan, D.; Combs, A. New Aryl/Heteroaryl C-N Bond Cross-Coupling Reactions via Arylboronic Acid/Cupric Acetate Arylation. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39* (19), 2941–2944. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(98\)00504-8](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(98)00504-8).
- ⁴⁹ Collman, J. P.; Zhong, M. An Efficient Diamine-Copper Complex-Catalyzed Coupling of Arylboronic Acids with Imidazoles. *Org. Lett.* **2000**, *2* (9), 1233–1236. <https://doi.org/10.1021/ol000033j>.
- ⁵⁰ Kosugi, M.; Kameyama, M.; Migita, T. PALLADIUM-CATALYZED AROMATIC AMINATION OF ARYL BROMIDES WITH N,N-DI-ETHYLAMINO-TRIBUTYL-TIN. *Chem. Lett.* **1983**, *12* (6), 927–928. <https://doi.org/10.1246/cl.1983.927>.
- ⁵¹ Paul, F.; Patt, J.; Hartwig, J. F. Palladium-Catalyzed Formation of Carbon-Nitrogen Bonds. Reaction Intermediates and Catalyst Improvements in the Hetero Cross-Coupling of Aryl Halides and Tin Amides. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116* (13), 5969–5970. <https://doi.org/10.1021/ja00092a058>
- ⁵² Guram, A. S.; Buchwald, S. L. Palladium-Catalyzed Aromatic Amination with in Situ Generated Aminostannanes. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116* (17), 7901–7902. <https://doi.org/10.1021/ja00096a059>.
- ⁵³ Guram, A. S.; Rennels, R. A.; Buchwald, S. L. A Simple Catalytic Method for the Conversion of Aryl Bromides to Arylamines. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34* (12), 1348–1350. <https://doi.org/10.1002/anie.199513481>.
- ⁵⁴ Louie, J.; Hartwig, J. F. Palladium-Catalyzed Synthesis of Arylamines from Aryl Halides. Mechanistic Studies Lead to Coupling in the Absence of Tin Reagents. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36* (21), 3609–3612. [https://doi.org/10.1016/0040-4039\(95\)00605-C](https://doi.org/10.1016/0040-4039(95)00605-C).
- ⁵⁵ Beletskaya, I. P.; Bessmertnykh, A. G.; Guillard, R. Palladium-catalyzed amination of aryl dibromides with secondary amines: synthetic and mechanistic aspects. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40* (35), 6393–6397. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(99\)01246-0](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(99)01246-0).
- ⁵⁶ Wolfe, J. P.; Wagaw, S.; Buchwald, S. L. An Improved Catalyst System for Aromatic Carbon–Nitrogen Bond Formation: The Possible Involvement of Bis(Phosphine) Palladium Complexes as Key Intermediates. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118* (30), 7215–7216. <https://doi.org/10.1021/ja9608306>.
- ⁵⁷ a) Driver, M. S.; Hartwig, J. F. A Second-Generation Catalyst for Aryl Halide Amination: Mixed Secondary Amines from Aryl Halides and Primary Amines Catalyzed by (DPPF)PdCl₂. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118* (30), 7217–7218. <https://doi.org/10.1021/ja960937t>. b) Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L. Scope and Limitations of the Pd/BINAP-Catalyzed Amination of Aryl Bromides. *J. Org. Chem.* **2000**, *65* (4), 1144–1157. <https://doi.org/10.1021/jo9916986>.
- ⁵⁸ Adams, G. M.; Weller, A. S. POP-Type Ligands: Variable Coordination and Hemilabile Behaviour. *Coord. Chem. Rev.* **2018**, *355*, 150–172. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2017.08.004>.
- ⁵⁹ Hartwig, J. F. Evolution of a Fourth Generation Catalyst for the Amination and Thioetherification of Aryl Halides. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41* (11), 1534–1544. <https://doi.org/10.1021/ar800098p>.
- ⁶⁰ Antonio Togni, Oberwil-Lieli; Felix Spindler, Starrkrich-Wil; Nadia Zanetti, Amina Tijani FERROCENYL DIPHOSPHINES AS LIGANDS FOR HOMOGENEOUS CATALYSTS Brevet EP 612758 A1 19940831, **1994**.
- ⁶¹ Shen, Q.; Hartwig, J. F. Palladium-Catalyzed Coupling of Ammonia and Lithium Amide with Aryl Halides. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (31), 10028–10029. <https://doi.org/10.1021/ja064005t>.

BIBLIOGRAPHIE

- ⁶² Dorel, R.; Grugel, C. P.; Haydl, A. M. The Buchwald–Hartwig Amination After 25 Years. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58* (48), 17118–17129. <https://doi.org/10.1002/anie.201904795>.
- ⁶³ Old, D. W.; Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L. A Highly Active Catalyst for Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions: Room-Temperature Suzuki Couplings and Amination of Unactivated Aryl Chlorides. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120* (37), 9722–9723. <https://doi.org/10.1021/ja982250+>.
- ⁶⁴ Surry, D. S.; Buchwald, S. L. Dialkylbiaryl Phosphines in Pd-Catalyzed Amination: A User's Guide. *Chem. Sci.* **2011**, *2* (1), 27–50. <https://doi.org/10.1039/C0SC00331J>.
- ⁶⁵ Huang, X.; Anderson, K. W.; Zim, D.; Jiang, L.; Klapars, A.; Buchwald, S. L. Expanding Pd-Catalyzed C–N Bond-Forming Processes: The First Amidation of Aryl Sulfonates, Aqueous Amination, and Complementarity with Cu-Catalyzed Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (22), 6653–6655. <https://doi.org/10.1021/ja035483w>.
- ⁶⁶ Fors, B. P.; Watson, D. A.; Biscoe, M. R.; Buchwald, S. L. A Highly Active Catalyst for Pd-Catalyzed Amination Reactions: Cross-Coupling Reactions Using Aryl Mesylates and the Highly Selective Monoarylation of Primary Amines Using Aryl Chlorides. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (41), 13552–13554. <https://doi.org/10.1021/ja8055358>.
- ⁶⁷ Martin, R.; Buchwald, S. L. Palladium-Catalyzed Suzuki–Miyaura Cross-Coupling Reactions Employing Dialkylbiaryl Phosphine Ligands. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41* (11), 1461–1473. <https://doi.org/10.1021/ar800036s>.
- ⁶⁸ Singer, R. A. BippyPhos: A Highly Versatile Ligand for Pd-Catalyzed C–N, C–O and C–C Couplings. *Isr. J. Chem.* **2020**, *60* (3–4), 294–302. <https://doi.org/10.1002/ijch.201900170>.
- ⁶⁹ Singer, R. A.; Caron, S.; McDermott, R. E.; Arpin, P.; Do, N. M. Alternative Biarylphosphines for Use in the Palladium-Catalyzed Amination of Aryl Halides. *Synthesis* **2003**, *11*, 1727–1731. <https://doi.org/10.1055/s-2003-40881>.
- ⁷⁰ a) Wanzlick, H.-W. Nucleophile Carben-Chemie. *Angew. Chem.* **1962**, *74* (4), 129–134. <https://doi.org/10.1002/ange.19620740402>. b) Wanzlick, H.-W.; Schönherr, H.-J. Direct Synthesis of a Mercury Salt-Carbene Complex. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, *7* (2), 141–142. <https://doi.org/10.1002/anie.196801412>.
- ⁷¹ Arduengo, A. J.; Harlow, R. J.; Kline, M. A stable crystalline carbene. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113* (1), 361–363. <https://doi.org/10.1021/ja00001a054>
- ⁷² Marion, N.; Navarro, O.; Mei, J.; Stevens, E. D.; Scott, N. M.; Nolan, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (12), 4101–4111. <https://doi.org/10.1021/ja057704z>.
- ⁷³ Shaughnessy, K. H. Development of Palladium Precatalysts That Efficiently Generate LPd(0) Active Species. *Isr. J. Chem.* **2020**, *60* (3–4), 180–194. <https://doi.org/10.1002/ijch.201900067>.
- ⁷⁴ Li, H.; Johansson Seechurn, C. C. C.; Colacot, T. J. Development of Preformed Pd Catalysts for Cross-Coupling Reactions, Beyond the 2010 Nobel Prize. *ACS Catal.* **2012**, *2* (6), 1147–1164. <https://doi.org/10.1021/cs300082f>.
- ⁷⁵ Christmann, U.; Vilar, R. Monoligated Palladium Species as Catalysts in Cross-Coupling Reactions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44* (3), 366–374. <https://doi.org/10.1002/anie.200461189>.
- ⁷⁶ Littke, A. F.; Dai, C.; Fu, G. C. Versatile Catalysts for the Suzuki Cross-Coupling of Arylboronic Acids with Aryl and Vinyl Halides and Triflates under Mild Conditions. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122* (17), 4020–4028. <https://doi.org/10.1021/ja0002058>.
- ⁷⁷ a) Amatore, C.; Broeker, G.; Jutand, A.; Khalil, F. Identification of the Effective Palladium(0) Catalytic Species Generated *in Situ* from Mixtures of Pd(dba)₂ and Bidentate Phosphine Ligands. Determination of Their Rates and Mechanism in Oxidative Addition. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119* (22), 5176–5185. <https://doi.org/10.1021/ja9637098>. b) Fairlamb, I. J. S.; Kapdi, A. R.; Lee, A. F. η^2 -dba Complexes of Pd(0): The

BIBLIOGRAPHIE

Substituent Effect in Suzuki–Miyaura Coupling. *Org. Lett.* **2004**, *6* (24), 4435–4438. <https://doi.org/10.1021/ol048413i>.

⁷⁸ a) Lee, H. G.; Milner, P. J.; Buchwald, S. L. An Improved Catalyst System for the Pd-Catalyzed Fluorination of (Hetero)Aryl Triflates. *Org. Lett.* **2013**, *15* (21), 5602–5605. <https://doi.org/10.1021/ol402859k.b> b) Lee, H. G.; Milner, P. J.; Buchwald, S. L. Pd-Catalyzed Nucleophilic Fluorination of Aryl Bromides. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136* (10), 3792–3795. <https://doi.org/10.1021/ja5009739>.

⁷⁹ Gómez Andreu, M.; Zapf, A.; Beller, M. Molecularly Defined Palladium(0) Monophosphine Complexes as Catalysts for Efficient Cross-Coupling of Aryl Chlorides and Phenylboronic Acid. *Chem. Commun.* **2000**, *24*, 2475–2476. <https://doi.org/10.1039/B006791L>.

⁸⁰ Fricke, C.; Sperger, T.; Mendel, M.; Schoenebeck, F. Catalysis with Palladium(I) Dimers. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60* (7), 3355–3366. <https://doi.org/10.1002/anie.202011825>.

⁸¹ Durà-Vilà, V.; Mingos, D. M. P.; Vilar, R.; White, A. J. P.; Williams, D. J. Reactivity Studies of $[\text{Pd}_2(\mu\text{-X})_2(\text{P}^i\text{Bu}_3)_2]$ (X = Br, I) with CNR (R = 2,6-Dimethylphenyl), H_2 and Alkynes. *J. Organomet. Chem.* **2000**, *600* (1–2), 198–205. [https://doi.org/10.1016/S0022-328X\(00\)00187-X](https://doi.org/10.1016/S0022-328X(00)00187-X).

⁸² Durà-Vilà, V.; Mingos, D. M. P.; Vilar, R.; White, A. J. P.; Williams, D. J. Insertion of O_2 into a Pd(I)–Pd(I) Dimer and Subsequent C–O Bond Formation by Activation of a C–H Bond. *Chem. Commun.* **2000**, *16*, 1525–1526. <https://doi.org/10.1039/B004537N>.

⁸³ Stambuli, J. P.; Kuwano, R.; Hartwig, J. F. Unparalleled Rates for the Activation of Aryl Chlorides and Bromides: Coupling with Amines and Boronic Acids in Minutes at Room Temperature. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41* (24), 4746–4748. <https://doi.org/10.1002/anie.200290036>.

⁸⁴ Weissman, H.; Shimon, L. J. W.; Milstein, D. Unsaturated Pd(0), Pd(I) and Pd(II) Complexes of a New Methoxy-Substituted Benzyl Phosphine. Aryl-X (X = Cl, I) Oxidative Addition, C–O Cleavage, and Suzuki–Miyaura Coupling of Aryl Chlorides. *Organometallics* **2004**, *23* (16), 3931–3940. <https://doi.org/10.1021/om0497588>.

⁸⁵ a) Hill, L. L.; Crowell, J. L.; Tutwiler, S. L.; Massie, N. L.; Hines, C. C.; Griffin, S. T.; Rogers, R. D.; Shaughnessy, K. H.; Grasa, G. A.; Johansson Seechurn, C. C. C.; Li, H.; Colacot, T. J.; Chou, J.; Woltermann, C. J. Synthesis and X-Ray Structure Determination of Highly Active Pd(II), Pd(I), and Pd(0) Complexes of Di(Tert-Butyl)Neopentylphosphine (DTBNpP) in the Arylation of Amines and Ketones. *J. Org. Chem.* **2010**, *75* (19), 6477–6488. <https://doi.org/10.1021/jo101187q> b) Hruszkewycz, D. P.; Balcells, D.; Guard, L. M.; Hazari, N.; Tilset, M. Insight into the Efficiency of Cinnamyl-Supported Precatalysts for the Suzuki–Miyaura Reaction: Observation of Pd(I) Dimers with Bridging Allyl Ligands During Catalysis. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136* (20), 7300–7316. <https://doi.org/10.1021/ja412565c>.

⁸⁶ Johansson Seechurn, C. C. C.; Parisel, S. L.; Colacot, T. J. Air-Stable Pd(R-Allyl)Cl (L = Q-Phos, P(*t*-Bu)₃, etc.) Systems for C–C/N Couplings: Insight into the Structure–Activity Relationship and Catalyst Activation Pathway. *J. Org. Chem.* **2011**, *76* (19), 7918–7932. <https://doi.org/10.1021/jo2013324>.

⁸⁷ Christmann, U.; Vilar, R.; White, A. J. P.; Williams, D. J. Synthesis of Two Novel Dinuclear Palladium(I) Complexes and Studies of Their Catalytic Activity in Amination Reactions. *Chem. Commun.* **2004**, *11*, 1294–1295. <https://doi.org/10.1039/B402283A>.

⁸⁸ Proutiere, F.; Aufiero, M.; Schoenebeck, F. Reactivity and Stability of Dinuclear Pd(I) Complexes: Studies on the Active Catalytic Species, Insights into Precatalyst Activation and Deactivation, and Application in Highly Selective Cross-Coupling Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134* (1), 606–612. <https://doi.org/10.1021/ja209424z>.

⁸⁹ Viciu, M. S.; Kissling, R. M.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P. An Air-Stable Palladium/*N*-Heterocyclic Carbene Complex and Its Reactivity in Aryl Amination. *Org. Lett.* **2002**, *4* (13), 2229–2231. <https://doi.org/10.1021/ol0260831>.

⁹⁰ a) Valente, C.; Çalimsiz, S.; Hoi, K. H.; Mallik, D.; Sayah, M.; Organ, M. G. The Development of Bulky Palladium NHC Complexes for the Most-Challenging Cross-Coupling Reactions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51* (14), 3314–

BIBLIOGRAPHIE

3332. <https://doi.org/10.1002/anie.201106131>. b) Valente, C.; Pompeo, M.; Sayah, M.; Organ, M. G. Carbon–Heteroatom Coupling Using Pd-PEPPSI Complexes. *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18* (1), 180–190. <https://doi.org/10.1021/op400278d>.

⁹¹ Nasielski, J.; Hadei, N.; Achonduh, G.; Kantchev, E. A. B.; O'Brien, C. J.; Lough, A.; Organ, M. G. Structure–Activity Relationship Analysis of Pd–PEPPSI Complexes in Cross-Couplings: A Close Inspection of the Catalytic Cycle and the Precatalyst Activation Model. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16* (35), 10844–10853. <https://doi.org/10.1002/chem.201000138>.

⁹² Chartoire, A.; Frogneux, X.; Boreux, A.; Slawin, A. M. Z.; Nolan, S. P. [Pd(IPr*)(3-Cl-Pyridinyl)Cl₂]: A Novel and Efficient PEPPSI Precatalyst. *Organometallics* **2012**, *31* (19), 6947–6951. <https://doi.org/10.1021/om300725f>.

⁹³ Sayah, M.; Organ, M. G. Carbon–Sulfur Bond Formation of Challenging Substrates at Low Temperature by Using Pd-PEPPSI-IPent. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17* (42), 11719–11722. <https://doi.org/10.1002/chem.201102158>.

⁹⁴ Farmer, J. L.; Pompeo, M.; Lough, A. J.; Organ, M. G. [(IPent)PdCl₂(morpholine)]: A Readily Activated Precatalyst for Room-Temperature, Additive-Free Carbon–Sulfur Coupling. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20* (48), 15790–15798. <https://doi.org/10.1002/chem.201404705>.

⁹⁵ Chen, M.-T.; Vicic, D. A.; Turner, M. L.; Navarro, O. (N-Heterocyclic Carbene)PdCl₂(TEA) Complexes: Studies on the Effect of the “Throw-Away” Ligand in Catalytic Activity. *Organometallics* **2011**, *30* (18), 5052–5056. <https://doi.org/10.1021/om200699p>.

⁹⁶ Diebolt, O.; Jurčík, V.; Correa da Costa, R.; Braunstein, P.; Cavallo, L.; Nolan, S. P.; Slawin, A. M. Z.; Cazin, C. S. J. Mixed Phosphite/*N*-Heterocyclic Carbene Complexes: Synthesis, Characterization and Catalytic Studies. *Organometallics* **2010**, *29* (6), 1443–1450. <https://doi.org/10.1021/om9011196>.

⁹⁷ Meconi, G. M.; Vummaleti, S. V. C.; Luque-Urrutia, J. A.; Belanzoni, P.; Nolan, S. P.; Jacobsen, H.; Cavallo, L.; Solà, M.; Poater, A. Mechanism of the Suzuki–Miyaura Cross-Coupling Reaction Mediated by [Pd(NHC)(Allyl)Cl] Precatalysts. *Organometallics* **2017**, *36* (11), 2088–2095. <https://doi.org/10.1021/acs.organomet.7b00114>.

⁹⁸ DeAngelis, A. J.; Gildner, P. G.; Chow, R.; Colacot, T. J. Generating Active “L-Pd(0)” via Neutral or Cationic π -Allylpalladium Complexes Featuring Biaryl/Bipyrazolylphosphines: Synthetic, Mechanistic, and Structure–Activity Studies in Challenging Cross-Coupling Reactions. *J. Org. Chem.* **2015**, *80* (13), 6794–6813. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.5b01005>.

⁹⁹ Melvin, P. R.; Balcells, D.; Hazari, N.; Nova, A. Understanding Precatalyst Activation in Cross-Coupling Reactions: Alcohol Facilitated Reduction from Pd(II) to Pd(0) in Precatalysts of the Type (η^3 -Allyl)Pd(L)(Cl) and (η^3 -Indenyl)Pd(L)(Cl). *ACS Catal.* **2015**, *5* (9), 5596–5606. <https://doi.org/10.1021/acscatal.5b01291>.

¹⁰⁰ Serrano, J. L.; Girase, T. R. Palladacycles: Catalysis and Beyond chapter 3 : Palladacycles as Efficient Precatalysts for Negishi and Buchwald-Hartwig Amination Reactions page 175-224

¹⁰¹ a) Herrmann, W. A.; Brossmer, C.; Öfele, K.; Reisinger, C.-P.; Priermeier, T.; Beller, M.; Fischer, H. Palladacycles as Structurally Defined Catalysts for the Heck Olefination of Chloro- and Bromoarenes. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34* (17), 1844–1848. <https://doi.org/10.1002/anie.199518441>. b) Beller, M.; Fischer, H.; Herrmann, W. A.; Öfele, K.; Brossmer, C. Palladacycles as Efficient Catalysts for Aryl Coupling Reactions. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34* (17), 1848–1849. <https://doi.org/10.1002/anie.199518481>.

¹⁰² Park, N. H.; Vinogradova, E. V.; Surry, D. S.; Buchwald, S. L. Design of New Ligands for the Palladium-Catalyzed Arylation of α -Branched Secondary Amines. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54* (28), 8259–8262. <https://doi.org/10.1002/anie.201502626>.

¹⁰³ Bruno, N. C.; Niljianskul, N.; Buchwald, S. L. *N*-Substituted 2-Aminobiphenylpalladium Methanesulfonate Precatalysts and Their Use in C–C and C–N Cross-Couplings. *J. Org. Chem.* **2014**, *79* (9), 4161–4166. <https://doi.org/10.1021/jo500355k>.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹⁰⁴ Navarro, O.; Kelly, R. A.; Nolan, S. P. A General Method for the Suzuki–Miyaura Cross-Coupling of Sterically Hindered Aryl Chlorides: Synthesis of Di- and Tri-ortho-substituted Biaryls in 2-Propanol at Room Temperature. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (52), 16194–16195. <https://doi.org/10.1021/ja038631r>.
- ¹⁰⁵ Byrne, F. P.; Jin, S.; Paggiola, G.; Petchey, T. H. M.; Clark, J. H.; Farmer, T. J.; Hunt, A. J.; Robert McElroy, C.; Sherwood, J. Tools and Techniques for Solvent Selection: Green Solvent Selection Guides. *Sustain. Chem. Process.* **2016**, *4* (1). <https://doi.org/10.1186/s40508-016-0051-z>.
- ¹⁰⁶ Sherwood, J.; Clark, J. H.; Fairlamb, I. J. S.; Slattery, J. M. Solvent effects in palladium catalysed cross-coupling reactions. *Green Chem.* **2019**, *21* (9), 2164–2213. <https://doi.org/10.1039/C9GC00617F>.
- ¹⁰⁷ Fors, B. P.; Davis, N. R.; Buchwald, S. L. An Efficient Process for Pd-Catalyzed C–N Cross-Coupling Reactions of Aryl Iodides: Insight Into Controlling Factors. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (16), 5766–5768. <https://doi.org/10.1021/ja901414u>.
- ¹⁰⁸ Marelli, E.; Chartoire, A.; Le Duc, G.; Nolan, S. P. Arylation of Amines in Alkane Solvents by Using Well-Defined Palladium–N-Heterocyclic Carbene Complexes. *ChemCatChem* **2015**, *7* (24), 4021–4024. <https://doi.org/10.1002/cctc.201500841>.
- ¹⁰⁹ C. Mauger and G. Mignani, World Patent 2004101496, **2004**.
- ¹¹⁰ a) Fors, B. P.; Krattiger, P.; Strieter, E.; Buchwald, S. L. Water-Mediated Catalyst Preactivation: An Efficient Protocol for C–N Cross-Coupling Reactions. *Org. Lett.* **2008**, *10* (16), 3505–3508. <https://doi.org/10.1021/ol801285g>. b) Fors, B. P.; Dooleweerd, K.; Zeng, Q.; Buchwald, S. L. An Efficient System for the Pd-Catalyzed Cross-Coupling of Amides and Aryl Chlorides. *Tetrahedron* **2009**, *65* (33), 6576–6583. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2009.04.096>.
- ¹¹¹ Thiele, W.; Kyjacova, L.; Köhler, A.; Sleeman J. P. A cautionary note: Toxicity of polyethylene glycol 200 injected intraperitoneally into mice. *Lab. Anim.* **2020**, *54* (4), 391–396. <https://doi.org/10.1177/0023677219873684>.
- ¹¹² a) Bantreil, X.; Sidi-Ykhlef, M.; Aringhieri, L.; Colacino, E.; Martinez, J.; Lamaty, F. Comprehensive study on olefin metathesis in PEG as an alternative solvent under microwave irradiation. *J. Catal.* **2012**, *294*, 113–118. <https://doi.org/10.1016/j.jcat.2012.07.007>. b) Declerck, V.; Colacino, E.; Bantreil, X.; Martinez, J.; Lamaty, F. Poly(ethylene glycol) as reaction medium for mild Mizoroki–Heck reaction in a ball-mill. *Chem. Commun.* **2012**, *48* (96), 11778–11780. <https://doi.org/10.1039/C2CC36286D>.
- ¹¹³ Xu, C.; Li, H.-M.; Liu, H.; Zhang, Z.-Q.; Wang, Z.-Q.; Fu, W.-J.; Zhang, Y.-Q. N-Heterocyclic carbene adducts of cyclopalladated ferrocenylpyridine: Synthesis, structural characterization and reusable catalytic system for Suzuki and amination of aryl chlorides in poly(ethylene glycol-400). *Inorg. Chim. Acta.* **2012**, *386*, 22–26 <https://doi.org/10.1016/j.ica.2012.01.063>
- ¹¹⁴ Smith, C. J.; Tsang, M. W. S.; Holmes, A. B.; Danheiser, R. L.; Tester, J. W. Palladium Catalysed Aryl Amination Reactions in Supercritical Carbon Dioxide. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3* (20), 3767–3781. <https://doi.org/10.1039/B509345G>.
- ¹¹⁵ McNulty, J.; Cheekoori, S.; Bender, T. P.; Coggan, J. A. A Pronounced Anionic Effect in the Pd-Catalyzed Buchwald–Hartwig Amination Reaction Revealed in Phosphonium Salt Ionic Liquids. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *9*, 1423–1428. <https://doi.org/10.1002/ejoc.200700005>.
- ¹¹⁶ Lipshutz, B. H.; Chung, D. W.; Rich, B. Aminations of Aryl Bromides in Water at Room Temperature. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351* (11–12), 1717–1721. <https://doi.org/10.1002/adsc.200900323>.
- ¹¹⁷ Suzuki, K.; Hori, Y.; Kobayashi, T. A New Hybrid Phosphine Ligand for Palladium-Catalyzed Amination of Aryl Halides. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350* (5), 652–656. <https://doi.org/10.1002/adsc.200700543>.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹¹⁸ Lipshutz, B. H.; Ghorai, S.; Abela, A. R.; Moser, R.; Nishikata, T.; Duplais, C.; Krasovskiy, A.; Gaston, R. D.; Gadwood, R. C. TPGS-750-M: A Second-Generation Amphiphile for Metal-Catalyzed Cross-Couplings in Water at Room Temperature. *J. Org. Chem.* **2011**, *76* (11), 4379–4391. <https://doi.org/10.1021/jo101974u>.
- ¹¹⁹ Isley, N. A.; Dobarco, S.; Lipshutz, B. H. Installation of Protected Ammonia Equivalents onto Aromatic & Heteroaromatic Rings in Water Enabled by Micellar Catalysis. *Green Chem.* **2014**, *16* (3), 1480–1488. <https://doi.org/10.1039/C3GC42188K>.
- ¹²⁰ Salomé, C.; Wagner, P.; Bollenbach, M.; Bihel, F.; Bourguignon, J.-J.; Schmitt, M. Buchwald-Hartwig reactions in water using surfactants. *Tetrahedron* **2014**, *70* (21), 3413–3421. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2014.03.083>.
- ¹²¹ Wagner, P.; Bollenbach, M.; Doebelin, C.; Bihel, F.; Bourguignon, J.-J.; Salomé, C.; Schmitt, M. T-BuXPhos: A Highly Efficient Ligand for Buchwald–Hartwig Coupling in Water. *Green Chem.* **2014**, *16* (9), 4170–4178. <https://doi.org/10.1039/C4GC00853G>.
- ¹²² Zhang, Y.; Takale, B. S.; Gallou, F.; Reilly, J.; Lipshutz, B. H. Sustainable ppm level palladium-catalyzed aminations in nanoreactors under mild, aqueous conditions. *Chem Sci.* **2019**, *10* (45), 10556–10561. <https://doi.org/10.1039/c9sc03710a>.
- ¹²³ Gabriel, C. M.; Lee, N. R.; Bigorne, F.; Klumphu, P.; Parmentier, M.; Gallou, F.; Lipshutz, B. H. Effects of Co-Solvents on Reactions Run under Micellar Catalysis Conditions. *Org. Lett.* **2017**, *19* (1), 194–197. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.6b03468>.
- ¹²⁴ Fors, B. P.; Dooleweerd, K.; Zeng, Q.; Buchwald, S. L. An Efficient System for the Pd-Catalyzed Cross-Coupling of Amides and Aryl Chlorides. *Tetrahedron* **2009**, *65* (33), 6576–6583. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2009.04.096>.
- ¹²⁵ Affouard, C.; Crockett, R. D.; Diker, K.; Farrell, R. P.; Gorins, G.; Huckins, J. R.; Caille, S. Multi-Kilo Delivery of AMG 925 Featuring a Buchwald–Hartwig Amination and Processing with Insoluble Synthetic Intermediates. *Org. Process Res. Dev.* **2015**, *19* (3), 476–485. <https://doi.org/10.1021/op500367p>.
- ¹²⁶ Bollenbach, M.; Wagner, P.; Aquino, P. G. V.; Bourguignon, J.-J.; Bihel, F.; Salomé, C.; Schmitt, M. D-Glucose : An Efficient Reducing Agent for a copper(II)-Mediated Arylation of Primary Amines in water. *ChemSusChem* **2016**, *9*(22), 3244–3249. <https://doi.org/10.1002/cssc.201600801>.
- ¹²⁷ Xu, L.; Wu, X. C.; Zhu, J. J. Green preparation and catalytic application of Pd nanoparticles. *Nanotechnology* **2008**, *19*(30), <https://doi.org/10.1088/0957-4484/19/30/305603>.
- ¹²⁸ Liu, A.; Huang, Z.; Wang, X. Efficient Oxidation of Glucose into Gluconic Acid Catalyzed by Oxygen-Rich Carbon Supported Pd Under Room Temperature and Atmospheric Pressure. *Catal. Lett.* **2018**, *148* (7), 2019–2029. <https://doi.org/10.1007/s10562-018-2409-1>.
- ¹²⁹ a) Barrios-Landeros, F.; Hartwig, J. F. Distinct Mechanisms for the Oxidative Addition of Chloro-, Bromo-, and Iodoarenes to a Bisphosphine Palladium(0) Complex with Hindered Ligands. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (19), 6944–6945. <https://doi.org/10.1021/ja042959i>. b) Wagschal, S.; Perego, L. A.; Simon, A.; Franco-Espejo, A.; Tocqueville, C.; Albanese-Walker, J.; Jutand, A.; Grimaud, L. Formation of XPhos-Ligated Palladium(0) Complexes and Reactivity in Oxidative Additions. *Chem. Eur. J.* **2019**, *25* (28), 6980–6987. <https://doi.org/10.1002/chem.201900451>.
- ¹³⁰ a) Hruszkewycz, D. P.; Guard, L. M.; Balcells, D.; Feldman, N.; Hazari, N.; Tilset, M. Effect of 2-Substituents on Allyl-Supported Precatalysts for the Suzuki–Miyaura Reaction: Relating Catalytic Efficiency to the Stability of Palladium(I) Bridging Allyl Dimers. *Organometallics* **2015**, *34* (1), 381–394. <https://doi.org/10.1021/om501250y>. b) Melvin, P. R.; Nova, A.; Balcells, D.; Dai, W.; Hazari, N.; Hruszkewycz, D. P.; Shah, H. P.; Tudge, M. T. Design of a Versatile and Improved Precatalyst Scaffold for Palladium-Catalyzed Cross-Coupling: (η^3 -1-*t*Bu-Indenyl)₂(μ -Cl)₂Pd₂. *ACS Catal.* **2015**, *5* (6), 3680–3688. <https://doi.org/10.1021/acscatal.5b00878>.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹³¹ Maiti, D.; P. Fors, B.; L. Henderson, J.; Nakamura, Y.; L. Buchwald, S. Palladium-catalyzed coupling of functionalized primary and secondary amines with aryl and heteroaryl halides: two ligands suffice in most cases. *Chem. Sci.* **2011**, *2* (1), 57–68. <https://doi.org/10.1039/C0SC00330A>.
- ¹³² Singer, R. A.; Doré, M.; Sieser, J. E.; Berliner, M. A. Development of nonproprietary phosphine ligands for the Pd-catalyzed amination reaction. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47* (22), 3727–3731. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2006.03.132>.
- ¹³³ Crawford, S. M.; Lavery, C. B.; Stradiotto, M. BippyPhos: A Single Ligand With Unprecedented Scope in the Buchwald–Hartwig Amination of (Hetero)Aryl Chlorides. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19* (49), 16760–16771. <https://doi.org/10.1002/chem.201302453>.
- ¹³⁴ Viciu, M. S.; Germaneau, R. F.; Navarro-Fernandez, O.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P. Activation and Reactivity of (NHC)Pd(Allyl)Cl (NHC = N-Heterocyclic Carbene) Complexes in Cross-Coupling Reactions. *Organometallics* **2002**, *21* (25), 5470–5472. <https://doi.org/10.1021/om020804i>.
- ¹³⁵ a) Liu, K. C.; Howe, R. K. 3'-Arylspiro[Isobenzofuran-1(3H),5'(4'H)-Isoxazol]-3-Ones and Their Conversion to 2-(3-Arylisoxazol-5-Yl)Benzoates. *J. Org. Chem.* **1983**, *48* (24), 4590–4592. <https://doi.org/10.1021/jo00172a030>. b) Robertson, D. W.; Beedle, E. E.; Swartzendruber, J. K.; Jones, N. D.; Elzey, T. K.; Kauffman, R. F.; Wilson, H.; Hayes, J. S. Bipyridine Cardiotonics: The Three-Dimensional Structures of Amrinone and Milrinone. *J. Med. Chem.* **1986**, *29* (5), 635–640. <https://doi.org/10.1021/jm00155a009>. c) Harris, T. M.; Harris, C. M.; Oster, T. A.; Brown, L. E.; Lee, J. Y. C. Biomimetic Syntheses of Pretetramides. 2. A Synthetic Route Based on a Preformed D Ring. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110* (18), 6180–6186. <https://doi.org/10.1021/ja00226a037>.
- ¹³⁶ a) Patterson, A. W.; Wood, W. J. L.; Hornsby, M.; Lesley, S.; Spraggon, G.; Ellman, J. A. Identification of Selective, Nonpeptidic Nitrile Inhibitors of Cathepsin S Using the Substrate Activity Screening Method. *J. Med. Chem.* **2006**, *49* (21), 6298–6307. <https://doi.org/10.1021/jm060701s>. b) Boyd, M. J.; Crane, S. N.; Robichaud, J.; Scheiget, J.; Black, W. C.; Chauret, N.; Wang, Q.; Massé, F.; Oballa, R. Investigation of ketone warheads as alternatives to the nitrile for preparation of potent and selective cathepsin K inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2009**, *19*, 675–679. - <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2008.12.053>
- ¹³⁷ Larock, R. C.; Comprehensive Organic Transformations. A Guide to Functional Group Preparations; VCH Publishers: New York. **1989**.
- ¹³⁸ a) Rosenmund, K. W.; Struck, E. Das am Ringkohlenstoff gebundene Halogen und sein Ersatz durch andere Substituenten. I. Mitteilung: Ersatz des Halogens durch die Carboxylgruppe. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1919**, *52* (8), 1749 – 1756. <https://doi.org/10.1002/cber.19190520840>. b) V. Braun, J.; Manz, G. Fluoranthen Und Seine Derivate. III. Mitteilung. *Liebigs Ann.* **1931**, *488* (1), 111–126. <https://doi.org/10.1002/jlac.19314880107>.
- ¹³⁹ a) Anbarasan, P.; Schareina, T.; Beller, M. Recent Developments and Perspectives in Palladium-Catalyzed Cyanation of Aryl Halides: Synthesis of Benzotrioles. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40* (10), 5049–5067. <https://doi.org/10.1039/C1CS15004A>. b) Sundermeier, M.; Zapf, A.; Beller, M. Palladium-Catalyzed Cyanation of Aryl Halides: Recent Developments and Perspectives. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2003**, *2003* (19), 3513–3526. <https://doi.org/10.1002/ejic.200300162>. c) Ellis, G. P.; Romney-Alexander, T. M. Cyanation of Aromatic Halides. *Chem. Rev.* **1987**, *87* (4), 779–794. <https://doi.org/10.1021/cr00080a006>. d) Lindley, J. Tetrahedron Report Number 163: Copper Assisted Nucleophilic Substitution of Aryl Halogen. *Tetrahedron* **1984**, *40* (9), 1433–1456. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)91791-0](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)91791-0).
- ¹⁴⁰ Sandmeyer, T. Ueber Die Ersetzung Der Amidgruppe Durch Chlor in Den Aromatischen Substanzen. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1884**, *17* (2), 1633–1635. <https://doi.org/10.1002/cber.18840170219>.
- ¹⁴¹ a) Martin, A.; Kalevaru, N. V.; Lücke, B.; Sans, J. Eco-Friendly Synthesis of p-Nitrobenzotrile by Heterogeneously Catalyzed Gas Phase Ammoxidation. *Green Chem.* **2002**, *4* (5), 481–485. <https://doi.org/10.1039/B204244B>. b) Liu, Y.; Zhong, M.; Yu, W.; Ma, Y.-L. One-Step Synthesis of Tolunitriles by Heterogeneously Catalyzed Liquid-Phase Ammoxidation. *Synth. Commun.* **2005**, *35* (23), 2951–2954. <https://doi.org/10.1080/00397910500278214>. c) Rombi, E.; Ferino, I.; Monaci, R.; Picciau, C.; Solinas, V.; Buzzoni, R. Toluene Ammoxidation on α -Fe₂O₃-Based Catalysts. *Appl. Catal. A: Gen.* **2004**, *266* (1), 73–79.

<https://doi.org/10.1016/j.apcata.2004.01.028>. d) Lücke, B.; Narayana, K. V.; Martin, A.; Jähnisch, K. Oxidation and Ammoxidation of Aromatics. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346* (12), 1407–1424. <https://doi.org/10.1002/adsc.200404027>.

¹⁴² Takagi, K.; Okamoto, T.; Sakakibara, Y.; Ohno, A.; Oka, S.; Hayama, N. Nucleophilic Displacement Catalyzed by Transition Metal. I. General Consideration of the Cyanation of Aryl Halides Catalyzed by Palladium(II). *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1975**, *48* (11), 3298–3301. <https://doi.org/10.1246/bcsj.48.3298>.

¹⁴³ a) Takagi, K.; Okamoto, T.; Sakakibara, Y.; Oka, S. Palladium(II) Catalyzed Synthesis of Aryl Cyanides from Aryl Halides. *Chem. Lett.* **1973**, *2* (5), 471–474. <https://doi.org/10.1246/cl.1973.471>. b) Akita, Y.; Shimazaki, M.; Ohta, A. Einführung der Cyano-Gruppe in Pyrazine. *Synthesis* **1981**, *12* (12), 974–975. <https://doi.org/10.1055/s-1981-29665>. c) Anderson, B. A.; Bell, E. C.; Ginah, F. O.; Harn, N. K.; Pagh, L. M.; Wepsiec, J. P. Cooperative Catalyst Effects in Palladium-Mediated Cyanation Reactions of Aryl Halides and Triflates. *J. Org. Chem.* **1998**, *63* (23), 8224–8228. <https://doi.org/10.1021/jo9808674>.

d) Sundermeier, M.; Zapf, A.; Mutyala, S.; Baumann, W.; Sans, J.; Weiss, S.; Beller, M. Progress in the Palladium-Catalyzed Cyanation of Aryl Chlorides. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9* (8), 1828–1836. <https://doi.org/10.1002/chem.200390210>. e) Yang, C.; Williams, J. M. Palladium-Catalyzed Cyanation of Aryl Bromides Promoted by Low-Level Organotin Compounds. *Org. Lett.* **2004**, *6* (17), 2837–2840. <https://doi.org/10.1021/ol049621d>. f) Cristau, H.-J.; Ouali, A.; Spindler, J.-F.; Taillefer, M. Mild and Efficient Copper-Catalyzed Cyanation of Aryl Iodides and Bromides. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11* (8), 2483–2492. <https://doi.org/10.1002/chem.200400979>.

¹⁴⁴ a) Cassar, L. A New Nickel-Catalyzed Synthesis of Aromatic Nitriles. *J. Organomet. Chem.* **1973**, *54*, C57–C58. [https://doi.org/10.1016/S0022-328X\(00\)84982-7](https://doi.org/10.1016/S0022-328X(00)84982-7). b) Cassar, L.; Ferrara, S.; Foá, M. Nickel-Catalyzed Cyanation of Aromatic Halides. In *Homogeneous Catalysis—II*; *Adv. Chem. Ser.*, **1974**; *132*, 252–273. <https://doi.org/10.1021/ba-1974-0132.ch017>. c) L. Cassar, M. Foa, F. Montanari, G. P. Marinelli. Phase-Transfer Catalysis in the Nickel-Catalyzed Cyanation of Aryl Halides. *J. Organomet. Chem.* **1979**, *173* (3), 335–339. [https://doi.org/10.1016/S0022-328X\(00\)84788-9](https://doi.org/10.1016/S0022-328X(00)84788-9). d) Okano, T.; Iwahara, M.; Kiji, J. Catalytic Cyanation of Aryl Halides with NaCN in the Presence of Crowned Phosphine Complexes of Palladium under Solid-Liquid Two-Phase Conditions. *Synlett* **1998**, *09* (03), 243–244. <https://doi.org/10.1055/s-1998-1651>. e) Dalton, J. R.; Regen, S. L. Alumina Assisted Aryl Cyanation. *J. Org. Chem.* **1979**, *44* (24), 4443–4444. <https://doi.org/10.1021/jo01338a042>. f) Zanon, J.; Klapars, A.; Buchwald, S. L. Copper-Catalyzed Domino Halide Exchange-Cyanation of Aryl Bromides. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (10), 2890–2891. <https://doi.org/10.1021/ja0299708>. g) Ushkov, A. V.; Grushin, V. V. Rational Catalysis Design on the Basis of Mechanistic Understanding: Highly Efficient Pd-Catalyzed Cyanation of Aryl Bromides with NaCN in Recyclable Solvents. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133* (28), 10999–11005. <https://doi.org/10.1021/ja2042035>.

¹⁴⁵ a) Chatani, N.; Hanafusa, T. Transition-Metal-Catalyzed Reactions of Trimethylsilyl Cyanide. 4. Palladium-Catalyzed Cyanation of Aryl Halides by Trimethylsilyl Cyanide. *J. Org. Chem.* **1986**, *51* (24), 4714–4716. <https://doi.org/10.1021/jo00374a041>. b) Sundermeier, M.; Mutyala, S.; Zapf, A.; Spannenberg, A.; Beller, M. A Convenient and Efficient Procedure for the Palladium-Catalyzed Cyanation of Aryl Halides Using Trimethylsilylcyanide. *J. Organomet. Chem.* **2003**, *684* (1–2), 50–55. [https://doi.org/10.1016/S0022-328X\(03\)00503-5](https://doi.org/10.1016/S0022-328X(03)00503-5).

¹⁴⁶ a) Tschaen, D. M.; Desmond, R.; King, A. O.; Fortin, M. C.; Pipik, B.; King, S.; Verhoeven, T. R. An Improved Procedure for Aromatic Cyanation. *Synth. Commun.* **1994**, *24* (6), 887–890. <https://doi.org/10.1080/00397919408011310>. b) Alterman, M.; Hallberg, A. Fast Microwave-Assisted Preparation of Aryl and Vinyl Nitriles and the Corresponding Tetrazoles from Organo-Halides. *J. Org. Chem.* **2000**, *65* (23), 7984–7989. <https://doi.org/10.1021/jo0009954>. c) Jin, F.; Confalone, P. N. Palladium-Catalyzed Cyanation Reactions of Aryl Chlorides. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41* (18), 3271–3273. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)00384-1](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)00384-1). d) Littke, A.; Soumeillant, M.; Kaltenbach, R. F.; Cherney, R. J.; Tarby, C. M.; Kiau, S. Mild and General Methods for the Palladium-Catalyzed Cyanation of Aryl and Heteroaryl Chlorides. *Org. Lett.* **2007**, *9* (9), 1711–1714. <https://doi.org/10.1021/ol070372d>. e) Cohen, D. T.; Buchwald, S. L. Mild Palladium-Catalyzed Cyanation of (Hetero)Aryl Halides and Triflates in Aqueous Media. *Org. Lett.* **2015**, *17* (2), 202–205. <https://doi.org/10.1021/ol5032359>. f) Zhang, X.; Xia, A.; Chen, H.; Liu, Y. General and Mild Nickel-Catalyzed Cyanation of Aryl/Heteroaryl Chlorides with Zn(CN)₂: Key Roles of DMAP. *Org. Lett.* **2017**, *19* (8), 2118–2121. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.7b00732>.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹⁴⁷ Jin, F.; Confalone, P. N. Palladium-Catalyzed Cyanation Reactions of Aryl Chlorides. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41* (18), 3271–3273. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)00384-1](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)00384-1)
- ¹⁴⁸ Littke, A.; Soumeillant, M.; Kaltenbach, R. F.; Cherney, R. J.; Tarby, C. M.; Kiau, S. Mild and General Methods for the Palladium-Catalyzed Cyanation of Aryl and Heteroaryl Chlorides. *Org. Lett.* **2007**, *9* (9), 1711–1714. <https://doi.org/10.1021/ol070372d>.
- ¹⁴⁹ Dobbs, K. D.; Marshall, W. J.; Grushin, V. V. Why Excess Cyanide Can Be Detrimental to Pd-Catalyzed Cyanation of Haloarenes. Facile Formation and Characterization of $[\text{Pd}(\text{CN})_3(\text{H})]_2^-$ and $[\text{Pd}(\text{CN})_3(\text{Ph})]_2^-$. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129* (1), 30–31. <https://doi.org/10.1021/ja066931d>.
- ¹⁵⁰ Sundermeier, M.; Zapf, A.; Beller, M. A Convenient Procedure for the Palladium-Catalyzed Cyanation of Aryl Halides. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42* (14), 1661–1664. <https://doi.org/10.1002/anie.200250778>.
- ¹⁵¹ a) Sundermeier, M.; Zapf, A.; Mutyala, S.; Baumann, W.; Sans, J.; Weiss, S.; Beller, M. Progress in the Palladium-Catalyzed Cyanation of Aryl Chlorides. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9* (8), 1828–1836. <https://doi.org/10.1002/chem.200390210>. b) Zanon, J.; Klapars, A.; Buchwald, S. L. Copper-Catalyzed Domino Halide Exchange-Cyanation of Aryl Bromides. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (10), 2890–2891. <https://doi.org/10.1021/ja0299708>. <http://doi.org/10.1021/ja0299708>.
- ¹⁵² Ramnauth, J.; Bhardwaj, N.; Renton, P.; Rakhit, S.; Maddaford, S. P. The Room-Temperature Palladium-Catalyzed Cyanation of Aryl Bromides and Iodides with Tri-*t*-Butylphosphine as Ligand. *Synlett* **2003**, *2003* (14), 2237–2239. <https://doi.org/10.1055/s-2003-42069>.
- ¹⁵³ a) Chobanian, H. R.; Fors, B. P.; Lin, L. A Facile Microwave-Assisted Palladium-Catalyzed Cyanation of Aryl Chlorides. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47* (19), 3303–3305. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2006.03.026>. b) Srivastava, R. R.; Zych, A. J.; Jenkins, D. M.; Wang, H.-J.; Zhen-Jia Chen; Fairfax, D. J. Application of Polymer-Supported Triphenylphosphine and Microwave Irradiation to the Palladium-Catalyzed Cyanation of Aryl Triflates. *Synth. Commun.* **2007**, *37*(3), 431–438. <https://doi.org/10.1080/00397910601039044>.
- ¹⁵⁴ Giachi, G.; Frediani, M.; Oberhauser, W.; Lamaty, F.; Martinez, J.; Colacino, E. Ultrasounds in Melted Poly(Ethylene Glycol) Promote Copper-Catalyzed Cyanation of Aryl Halides with $\text{K}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]$. *ChemSusChem* **2014**, *7* (3), 919–924. <https://doi.org/10.1002/cssc.201300997>.
- ¹⁵⁵ Cohen, D. T.; Buchwald, S. L. Mild Palladium-Catalyzed Cyanation of (Hetero)Aryl Halides and Triflates in Aqueous Media. *Org. Lett.* **2015**, *17* (2), 202–205. <https://doi.org/10.1021/ol5032359>.
- ¹⁵⁶ a) Schareina, T.; Zapf, A.; Beller, M. Potassium Hexacyanoferrate(II)—a New Cyanating Agent for the Palladium-Catalyzed Cyanation of Aryl Halides. *Chem. Commun.* **2004**, *12*, 1388–1389. <https://doi.org/10.1039/B400562G>. b) Schareina, T.; Zapf, A.; Beller, M. An Environmentally Benign Procedure for the Cu-Catalyzed Cyanation of Aryl Bromides. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46* (15), 2585–2588. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2005.02.106>.
- ¹⁵⁷ Weissman, S. A.; Zewge, D.; Chen, C. Ligand-Free Palladium-Catalyzed Cyanation of Aryl Halides. *J. Org. Chem.* **2005**, *70* (4), 1508–1510. <https://doi.org/10.1021/jo0481250>.
- ¹⁵⁸ Schareina, T.; Zapf, A.; Cotté, A.; Müller, N.; Beller, M. A Bio-Inspired Copper Catalyst System for Practical Catalytic Cyanation of Aryl Bromides. *Synthesis* **2008**, *2008* (20), 3351–3355. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1083161>.
- ¹⁵⁹ Grossman, O.; Gelman, D. Novel Trans-Spanned Palladium Complexes as Efficient Catalysts in Mild and Amine-Free Cyanation of Aryl Bromides under Air. *Org. Lett.* **2006**, *8* (6), 1189–1191. <https://doi.org/10.1021/ol0601038>.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹⁶⁰ Yeung, P. Y.; So, C. M.; Lau, C. P.; Kwong, F. Y. A Mild and Efficient Palladium-Catalyzed Cyanation of Aryl Mesylates in Water or *t*BuOH/Water. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49* (47), 8918–8922. <https://doi.org/10.1002/anie.201005121>.
- ¹⁶¹ Yeung, P. Y.; So, C. M.; Lau, C. P.; Kwong, F. Y. A Mild and Efficient Palladium-Catalyzed Cyanation of Aryl Chlorides with $K_4[Fe(CN)_6]$. *Org. Lett.* **2011**, *13* (4), 648–651. <https://doi.org/10.1021/ol1028892>.
- ¹⁶² Zhang, D.; Sun, H.; Zhang, L.; Zhou, Y.; Li, C.; Jiang, H.; Chen, K.; Liu, H. An Expedient Pd/DBU Mediated Cyanation of Aryl/Heteroaryl Bromides with $K_4[Fe(CN)_6]$. *Chem. Commun.* **2012**, *48* (23), 2909–2911. <https://doi.org/10.1039/C2CC17468E>.
- ¹⁶³ Anderson, B. A.; Bell, E. C.; Ginah, F. O.; Harn, N. K.; Pagh, L. M.; Wepsiec, J. P. Cooperative Catalyst Effects in Palladium-Mediated Cyanation Reactions of Aryl Halides and Triflates. *J. Org. Chem.* **1998**, *63* (23), 8224–8228. <https://doi.org/10.1021/jo9808674>.
- ¹⁶⁴ Zanon, J.; Klapars, A.; Buchwald, S. L. Copper-Catalyzed Domino Halide Exchange-Cyanation of Aryl Bromides. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (10), 2890–2891. <https://doi.org/10.1021/ja0299708>.
- ¹⁶⁵ Cristau, H.-J.; Ouali, A.; Spindler, J.-F.; Taillefer, M. Mild and Efficient Copper-Catalyzed Cyanation of Aryl Iodides and Bromides. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11* (8), 2483–2492. <https://doi.org/10.1002/chem.200400979>.
- ¹⁶⁶ Schareina, T.; Zapf, A.; Cotté, A.; Gotta, M.; Beller, M. A Versatile Protocol for Copper-Catalyzed Cyanation of Aryl and Heteroaryl Bromides with Acetone Cyanohydrin. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353* (5), 777–780. <https://doi.org/10.1002/adsc.201000200>.
- ¹⁶⁷ Wang, D.; Kuang, L.; Li, Z.; Ding, K. L-Proline-Promoted Rosenmund-von Braun Reaction. *Synlett* **2008**, *2008* (01), 69–72. <https://doi.org/10.1055/s-2007-992409>.
- ¹⁶⁸ Coughlin, M. M.; Kelly, C. K.; Lin, S.; MacArthur, A. H. R. Cyanation of Aryl Chlorides Using a Microwave-Assisted, Copper-Catalyzed Concurrent Tandem Catalysis Methodology. *Organometallics* **2013**, *32* (12), 3537–3543. <https://doi.org/10.1021/om4004253>.
- ¹⁶⁹ Yapuri, U.; Palle, S.; Gudaparthi, O.; Narahari, S. R.; Rawat, D; K.; Mukkanti, K.; Vantikommu, J. Ligand-Free Nano Copper Oxide Catalyzed Cyanation of Aryl Halides and Sequential One-Pot Synthesis of 5-Substituted-1H-Tetrazoles. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54* (35), 4732–4734. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2013.06.107>.
- ¹⁷⁰ Kim, K.; Hong, S. H. Photoinduced Copper(I)-Catalyzed Cyanation of Aromatic Halides at Room Temperature. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359* (14), 2345–2351. <https://doi.org/10.1002/adsc.201700213>.
- ¹⁷¹ Schareina, T.; Zapf, A.; Beller, M. An Environmentally Benign Procedure for the Cu-Catalyzed Cyanation of Aryl Bromides. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46* (15), 2585–2588. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2005.02.106>.
- ¹⁷² Ren, Y.; Liu, Z.; Zhao, S.; Tian, X.; Wang, J.; Yin, W.; He, S. Ethylenediamine/ $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$ -Catalyzed Cyanation of Aryl Halides with $K_4[Fe(CN)_6]$. *Catal. Commun.* **2009**, *10* (6), 768–771. <https://doi.org/10.1016/j.catcom.2008.11.034>.
- ¹⁷³ Zhu, Y.-Z.; Cai, C. $CuI/1,10$ -phenanthroline: An efficient catalyst system for the cyanation of aryl halides. *J. Chem. Res.* **2007**, *2007* (8), 484–485. <https://doi.org/10.3184/030823407X237812>.
- ¹⁷⁴ a) Schareina, T.; Zapf, A.; Cotté, A.; Müller, N.; Beller, M. A Bio-Inspired Copper Catalyst System for Practical Catalytic Cyanation of Aryl Bromides. *Synthesis* **2008**, *2008* (20), 3351–3355. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1083161>. b) Schareina, T.; Zapf, A.; Mägerlein, W.; Müller, N.; Beller, M. A State-of-the-Art Cyanation of Aryl Bromides: A Novel and Versatile Copper Catalyst System Inspired by Nature. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13* (21), 6249–6254. <https://doi.org/10.1002/chem.200700079>. c) Schareina, T.; Zapf, A.; Mägerlein, W.; Müller, N.; Beller, M. Copper-Catalyzed Cyanation of Heteroaryl Bromides: A Novel and Versatile Catalyst System Inspired by Nature. *Synlett* **2007**, *4*, 555–558. <https://doi.org/10.1055/s-2007-967979>.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹⁷⁵ Maham, M.; Bahari, S. Copper iodide nanoparticles-catalysed cyanation of aryl halides using non-toxic $K_4[Fe(CN)_6]$ in the presence of 1,2-bis(5-tetrazolyl)benzene as an efficient ligand. *J. Chem. Res.* **2014**, 38 (5), 291–294. <https://doi.org/10.3184/174751914X13966206828910>.
- ¹⁷⁶ Ren, Y.; Wang, W.; Zhao, S.; Tian, X.; Wang, J.; Yin, W.; Cheng, L. Microwave-Enhanced and Ligand-Free Copper-Catalyzed Cyanation of Aryl Halides with $K_4[Fe(CN)_6]$ in Water. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50 (32), 4595–4597. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2009.05.073>.
- ¹⁷⁷ DeBlase, C.; Leadbeater, N. E. Ligand-Free CuI-Catalyzed Cyanation of Aryl Halides Using $K_4[Fe(CN)_6]$ as Cyanide Source and Water as Solvent. *Tetrahedron* **2010**, 66 (5), 1098–1101. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2009.11.016>.
- ¹⁷⁸ Klapars, A.; Buchwald, S. L. Copper-Catalyzed Halogen Exchange in Aryl Halides: An Aromatic Finkelstein Reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124 (50), 14844–14845. <https://doi.org/10.1021/ja028865v>.
- ¹⁷⁹ Shi, J. On the Synergetic Catalytic Effect in Heterogeneous Nanocomposite Catalysts. *Chem. Rev.* **2013**, 113 (3), 2139–2181. <https://doi.org/10.1021/cr3002752>.
- ¹⁸⁰ Gholinejad, M.; Aminianfar, A. Palladium Nanoparticles Supported on Magnetic Copper Ferrite Nanoparticles: The Synergistic Effect of Palladium and Copper for Cyanation of Aryl Halides with $K_4[Fe(CN)_6]$. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2015**, 397, 106–113. <https://doi.org/10.1016/j.molcata.2014.10.029>.
- ¹⁸¹ Zhang, G.; Ren, X.; Chen, J.; Hu, M.; Cheng, J. Copper-Mediated Cyanation of Aryl Halide with the Combined Cyanide Source. *Org. Lett.* **2011**, 13 (19), 5004–5007. <https://doi.org/10.1021/ol201713b>.
- ¹⁸² Pawar, A. B.; Chang, S. Catalytic Cyanation of Aryl Iodides Using DMF and Ammonium Bicarbonate as the Combined Source of Cyanide: A Dual Role of Copper Catalysts. *Chem. Commun.* **2014**, 50 (4), 448–450. <https://doi.org/10.1039/C3CC47926A>.
- ¹⁸³ Zhang, L.; Lu, P.; Wang, Y. $Cu(NO_3)_2 \cdot 3H_2O$ -Mediated Cyanation of Aryl Iodides and Bromides Using DMF as a Single Surrogate of Cyanide. *Chem. Commun.* **2015**, 51 (14), 2840–2843. <https://doi.org/10.1039/C4CC08579E>.
- ¹⁸⁴ Zheng, K.; Liu, B.; Chen, S.; Chen, F. Copper-Catalyzed Cyanation of Aryl Iodide with the Combined Cyanide Source of Urea and DMSO. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54 (38), 5250–5252. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2013.07.090>.
- ¹⁸⁵ a) Marlin, D. S.; Olmstead, M. M.; Mascharak, P. K. Heterolytic Cleavage of the C–C Bond of Acetonitrile with Simple Monomeric CuII Complexes: Melding Old Copper Chemistry with New Reactivity. *Angewandte Chemie International Edition* **2001**, 40 (24), 4752–4754. [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20011217\)40:24<4752::AID-ANIE4752>3.0.CO;2-L](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20011217)40:24<4752::AID-ANIE4752>3.0.CO;2-L). b) Lu, T.; Zhuang, X.; Li, Y.; Chen, S. C–C Bond Cleavage of Acetonitrile by a Dinuclear Copper(II) Cryptate. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126 (15), 4760–4761. <https://doi.org/10.1021/ja031874z>.
- ¹⁸⁶ Zhang, S.-L.; Huang, L. Copper-Catalyzed Cyanation of Aryl Iodides with α -Cyanoacetates via C–CN Bond Activation. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13 (39), 9963–9968. <https://doi.org/10.1039/C5OB01675D>.
- ¹⁸⁷ Qi, C.; Hu, X.; He, H. Copper Iodide Mediated Cyanation of Arylboronic Acids and Aryl Iodides with Ethyl (Ethoxymethylene)cianoacetate as Cyanating Agent. *Synlett* **2016**, 27 (13), 1979–1982. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1562112>.
- ¹⁸⁸ Wen, Q.; Jin, J.; Mei, Y.; Lu, P.; Wang, Y. Copper-Mediated Cyanation of Aryl Halides by Activation of Benzyl Cyanide as the Cyanide Source. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2013 (19), 4032–4036. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201300052>.
- ¹⁸⁹ Wang, L.; Pan, L.; Chen, Q.; He, M. Copper-Catalyzed Cyanations of Aromatic Bromides with Benzoyl Cyanide. *Chin. J. Chem.* **2014**, 32 (12), 1221–1224. <https://doi.org/10.1002/cjoc.201400637>.

BIBLIOGRAPHIE

¹⁹⁰ Thakore, R. R.; Takale, B. S.; Singhania, V.; Gallou, F.; Lipshutz, B. H. Late-Stage Pd-Catalyzed Cyanations of Aryl/Heteroaryl Halides in Aqueous Micellar Media. *ChemCatChem* **2021**, *13* (1), 212–216. <https://doi.org/10.1002/cctc.202001742>.

¹⁹¹ Mehmood, A.; Devine, W. G.; Leadbeater, N. E. Development of Methodologies for Copper-Catalyzed C–O Bond Formation and Direct Cyanation of Aryl Iodides. *Top. Catal.* **2010**, *53* (15–18), 1073–1080. <https://doi.org/10.1007/s11244-010-9535-3>.

Philippe STEINSOULTZ

Réactions métallo-catalysées en solvants éco-compatibles

Résumé

Le respect de l'environnement est devenu une priorité dans de nombreux domaines. L'innovation en chimie passe aujourd'hui par le développement nouvelles alternatives s'inscrivant dans le contexte de la chimie verte. Dans ce projet de thèse, nous avons souhaité développer des méthodes de synthèses métallo-catalysées dans des solvants « verts », puisqu'ils représentent une part majoritaire des déchets formés lors d'une réaction chimique. De ce point de vue l'eau est le milieu idéal, mais elle solubilise peu les composés organiques. L'utilisation de tensioactifs est une solution proposée dans la littérature, mais le pouvoir solubilisant des micelles reste limité. C'est pourquoi nous avons envisagé l'utilisation d'alcools simples comme solvants, ces derniers sont considérés comme « verts » par les industries pharmaceutiques. Dans la première partie de nos travaux nous nous sommes concentrés sur l'optimisation et la compréhension de la réaction d'amination de Buchwald-Hartwig. Elle est classique dans la chimie actuelle et s'applique à des domaines variés. En effet ce couplage croisé permet la formation d'une liaison $C(sp^2)-N$, très présente en chimie médicinale. Nos travaux d'optimisation nous ont permis de coupler un grand nombre de dérivés incluant les aryles chlorés. Dans une seconde partie, nous nous sommes intéressés à la réaction de cyanation d'iodoaryles. Notre objectif est de catalyser cette réaction avec du cuivre et une source de cyano non toxique. Le point clé de cette réaction est l'ajout du d-glucose, un additif biosourcé et peu couteux permettant la réaction dans l'eau sans surfactant ni de co-solvant.

Mots clés : chimie verte ; catalyse ; solvants alcooliques ; eau ; palladium ; cuivre

Résumé en anglais

Nowadays the respect of the environment has become important in many fields. In chemistry there is a growing interest in the discovery of environmentally friendly alternatives. In this thesis project, we aimed to develop new methods of metallo-catalyzed reactions according to green chemistry principles. Because solvent represent a major part of the waste generated by a chemical reaction, petrol based organic solvent must be replaced by greener alternatives. The ideal solvent from this point of view is water, but it poorly solubilizes organic compounds. The addition of surfactants increases the solubility, but it remains limited. Therefore, we considered the use of simple alcohols as reaction solvents, they are classified as "green" by pharmaceutical industries. We first focused on the optimization and the understanding of the Buchwald-Hartwig amination reaction. This cross-coupling allows the formation of a $C(sp^2)-N$ bond, ubiquitous in medicinal chemistry. After optimization we succeeded to couple a broad scope of substrates including chlorinated derivatives. In the second part, we focused on the cyanation reaction of iodoaryls. Our goal was to catalyze this reaction with copper and a non-toxic source of cyano groups. The key of this reaction is the use of d-glucose a cheap biobased additive that enables the reaction in water without surfactant or co-solvent.

Keywords : green chemistry ; catalysis ; alcoholic solvents ; water ; palladium ; copper