HAL
open science

Nouvelles perspectives pour la formation de liaisons Carbone-Carbone et Carbone-Oxygène : Vers des réactions à économie d'atomes et d'étapes catalysées par des complexes de Ruthenium

M.O. Simon

To cite this version:

M.O. Simon. Nouvelles perspectives pour la formation de liaisons Carbone-Carbone et Carbone-Oxygène : Vers des réactions à économie d'atomes et d'étapes catalysées par des complexes de Ruthenium. Catalyse. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2010. Français. NNT : . pastel-00608276

HAL Id: pastel-00608276

https://pastel.hal.science/pastel-00608276

Submitted on 12 Jul 2011

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

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

THESE DE DOCTORAT DE L'UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE

Spécialité : Chimie Organique

Présentée par :

Marc-Olivier SIMON

Pour obtenir le grade de :

DOCTEUR de l'UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE

Sujet de la thèse :

NOUVELLES PERSPECTIVES POUR LA FORMATION DE LIAISONS CARBONE-CARBONE ET CARBONE-OXYGENE : VERS DES REACTIONS A ECONOMIE D'ATOMES ET D'ETAPES CATALYSEES PAR DES COMPLEXES DE RUTHENIUM

Soutenue le 12 octobre 2010

devant le jury composé de :

D. BOURISSOU, Directeur de recherche à l'Université Paul Sabatier (Toulouse III) - *Rapporteur*

L. MICOUIN, Directeur de recherche à l'Université Paris Descartes (Paris V) - *Rapporteur*

C. AUBERT, Directrice de recherche à l'Université Pierre et Marie Curie (Paris VI) - *Examinateur*

I. MARKÓ, Professeur à l'Université Catholique de Louvain - *Examinateur*

J.-P. GENÊT, Professeur émérite à Chimie ParisTech - *Examinateur*

S. DARSES, Maître de conférences à Chimie ParisTech - *Directeur de thèse*

Remerciements

Ce travail de thèse a été réalisé au laboratoire Charles Friedel de l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Paris sous la direction du Docteur Sylvain Darses. Je souhaite remercier le Professeur Jean-Pierre Genêt pour son accueil chaleureux au sein de son laboratoire ainsi que pour l'attention qu'il a portée à ce travail de thèse. Sa bienveillance et sa passion communicative pour la chimie m'ont toujours fasciné et poussé à aller de l'avant.

J'adresse mes plus sincères remerciements à Monsieur Didier Bourissou, directeur de recherche à l'Université Paul Sabatier de Toulouse et Monsieur Laurent Micouin, directeur de recherche de l'Université Paris Descartes, pour avoir accepté d'être rapporteurs de ce travail, ainsi qu'à Madame Corinne Aubert, directeur de recherche à l'Université Pierre et Marie Curie et Monsieur István Markó, professeur à l'Université Catholique de Louvain, pour avoir pris le temps d'évaluer ce travail de thèse.

Je tiens également à remercier spécialement le Docteur Sylvain Darses. Son encadrement, savant mélange de disponibilité et d'autonomie, favorisant mes initiatives quelles qu'elles soient, m'a permis d'évoluer sans cesse depuis mon tout premier stage et d'apprendre toujours d'avantage sur la pratique, la théorie, la pratique de la théorie et la théorie de la pratique… Au cours de ces années, j'ai particulièrement apprécié sa franchise et son regard critique sur la moindre présentation orale ou écrite, tant sur le fond (« *c'est trop compliqué là, on comprend rien !* ») que sur la forme (« *c'est quoi ces couleurs ?* »), qui m'ont beaucoup fait progresser dans ces domaines. Je retiendrai également son enthousiasme constant (« *mais si, c'est super cette réaction* ») qui m'a permis de rester motivé en toutes circonstances, ainsi que la magie séparatrice des CCM éther/pentane !

Je souhaite maintenant remercier l'ensemble du laboratoire dont les membres passés et présents ont participé, chacun à leur manière, au bon déroulement de cette thèse. Je débuterai cette énumération polychrome par le labo bleu, temple de la cyclisation d'énynes et des ligands hydrosolubles habilement dirigé par Véro avec qui nous avions la lourde tâche d'assurer l'approvisionnement du laboratoire en café, le nerf de la recherche ! Un grand merci également à Patrick, son fidèle lieutenant, pour ses avis toujours très (trop ?) pertinents. J'espère que sa fragilité humérale ne l'empêchera pas de continuer à aller chercher dans la bibliothèque les vieux JACS les plus poussiéreux pour sa lecture du soir. Ancienne incontournable du labo bleu, Lucie, talentueuse actrice de clip, experte en regard noir et en ragots, représente, même à distance, une valeur sûre de l'organisation d'un pot de thèse réussi. Elle a su transmettre son dévouement pour Roche à Flo, Clermontois œnophile, qui a emprunté sa devise à Karadoc, « *Le gras, c'est la vie* », et qui ne sait dire qu'une phrase depuis le 29 mai (« *De toutes façons, on est champions !* »), même si je suis sûr qu'il met, de temps en temps, en cachette le beau maillot du Stade Français ! Un clin d'œil également à Chung, grand maître du beau power point et de l'étiquetage des labos et à son successeur Alexandre à qui je souhaite bon courage pour sa thèse. Un grand merci au jeune marié Issa, sorcier du fluo, pour m'avoir épargné les vendredis et pour ses grigris pour le poker. Les couleurs de ses colonnes et sa manière de compter les dettes resteront pour moi des exemples du genre !...

Je n'oublie évidemment pas de remercier les habitants du labo jaune, à commencer par Maxime, chargé de recherche et de Benjamin, ange gardien des distillations, verrier de pipettes Pasteur à ses heures perdues, dont les coups de gueule toujours bien sentis constituent autant de pas en avant vers une vie plus harmonieuse au laboratoire ! Je souhaite bon courage à Benjamin, prof sur la côte et thésard intermittent, qui, motivé par son chef chiral, s'est lancé, tête baissé, dans les manips qui râlent.

Je tiens à présent à remercier le labo orange, véritable cimetière des insaturations de toutes sortes, et notamment Virginie pour ses dépôts-minute à Charléty ainsi que pour nos discussions teintées de politique et de Canada. Un remerciement tout spécial à Tahar, joueur inconditionnel possédant une chance éhontée dont il sait profiter avec talent pour être un compétiteur présomptueux mais redoutable au 421, au poker et à PES ! J'ai néanmoins particulièrement apprécié sa disponibilité ainsi que ses conseils avisés toujours bienveillants au cours de ces années de thèse. Que serait le labo orange sans ses thésards de choc, à commencer par la touche féminine apportée par Cycy, impératrice des solvants, avec qui j'ai entre autres pu partager un séjour à Bishop et un poster aux JCO ! Merci également à Mehdi, travailleur acharné, parano de la reproductibilité des manips et roi des questions existentielles en RMN, et à Dam's, ex colloc, co-équipier et co-binôme, toujours partant, ou plutôt « *all in !* », pour tout à n'importe quelle heure du jour ou de la nuit et dans n'importe quel état d'éveil, que ce soit pour faire un poker, pour rester tard au labo ou pour aller boire un coup ! Je voudrais aussi remercier Séb G. le néo breton pour ses bons plans montréalais, en espérant qu'il arrive un jour à choisir son camp entre Abercrombie et Hollister. Bon courage à Zi qui va débuter sa thèse, et merci à Olivier le petit suisse pour ses meringues à la crème !

Non loin du labo orange il y a le labo rose, palais de la synthèse totale et de la protection des éponges marines, emmené par Pocki, critique très pointue de la gastronomie asiatique. J'en profite pour saluer Christophe qui m'a initié aux passeurs RMN et à l'effet mésomère Simpson. Je souhaite remercier tout particulièrement Séb P., supporter batave inconditionnel, véritable encyclopédie sportive capable de réciter les règles du water-polo et le classement ATP jusqu'au 650ème mondial. Je me souviendrai en particulier de nos pertinentes analyses du comportement et de la psychologie des couples autour des roses de Camille Combal ! Je salue également Charlène, adepte de Top Chef et de la Nouvelle Star, qui a réussi l'incroyable performance de s'intégrer parfaitement au sein de l'atmosphère virile et testostéronée du laboratoire.

En face du labo rose se trouve le labo vert qui fut ma résidence secondaire, voire principale, durant ces dernières années. Je souhaite tout d'abord remercier Rémi qui m'a initié, avec sa nonchalance caractéristique, au ruthénium et à l'activation C-H ainsi qu'au menu sandwich au poulet/viennoise au chocolat. Merci également à mes deux co-labo préférés, sans qui cette thèse n'aurait pas eu la même saveur ! A commencer par Thomas, Barbezilien cinéphile qui a pu assister, avec une émotion toute particulière, à l'accession à la célébrité de son homonyme local. Une légende raconte même que la sympathie pour les éléphants roses de cet amateur éclairé de bière, de rock, de cognac et de pogo, aurait inspiré la chanson « *Where did you sleep last night* ». Un grand merci également à l'éclectique et dynamique Nico, pour nos duels radiophoniques et pour ses répliques un peu stéréotypées certes, mais que j'ai toujours appréciées pour leur piquant ! J'espère qu'il trouvera sa voie entre le rhodium et le manganèse qu'il admire toujours en cachette. Un petit clin d'œil à Olivier, créature lyonnaise, belge et maintenant marseillaise, que je remercie pour sa grande

sympathie. Merci à ceux qui m'ont aidé sur ce projet, Héloïse, Charles-Henri et Mehdi, et surtout Gaël, passé maître dans l'art de la cryogénisation des insectes en tout genre et de l'explosion du lundi, pour son efficacité mais également pour sa patience dans la purification des polymères sur colonne !

Je tiens à remercier Peggy pour sa gentillesse, Valérie pour son efficacité administrative, Mansour pour ses mesures d'aspiration de hotte et Hitoshi pour ses gourmandises japonaises. Un grand merci à Franck dont on n'a pu mesurer le travail que lorsque l'on a été obligé de le remplacer momentanément. J'ai par ailleurs beaucoup apprécié nos discussions jeux-vidéos autour de sa PSP. Je remercie également Marie-No qui se débrouille toujours pour qu'on ait un spectro qui marche en toutes circonstances et qui a toujours été disponible pour mes questions et mes urgences RMN. Merci aussi à Laurianne qui la seconde, ainsi qu'à Céline et Claudine pour leurs analyses de masse précises et rapides.

Il reste un dernier collègue du laboratoire que souhaiterais remercier, j'ai nommé Personne ! Merci à lui pour son incroyable capacité à salir les balances, à laisser traîner ses piluliers près des CPG, à vider les pissettes de solvant sans les remplir et à finir la boîte de CCM et le paquet de café sans me prévenir ! Je retiendrai également de lui sa délicate attention de remettre précautionneusement la verrerie sale ou cassée dans le tiroir comme si de rien n'était !...

Je souhaite remercier à présent ma famille pour leur soutien moral ô combien important ! Je ne pourrais que difficilement exprimer toute la reconnaissance que j'ai pour mes parents qui m'ont toujours accordé une grande confiance. Merci pour les dîners en semaine qui m'ont permis de me changer les idées. Merci bien évidemment à mes petites sœurs, Caro pour ses bons tuyaux canadiens et Camille pour les tennis improvisés. Un petit clin d'œil également aux chimistes de la famille, Dady et Dodo, qui m'ont transmis, chacun à leur manière, leur passion avec succès.

Je voudrais enfin remercier Anne pour m'avoir toujours supporté pendant les différentes phases de ma thèse. Son soutien indéfectible, sa confiance et sa joie de vivre m'ont été très précieux et m'ont plus qu'aidé au cours de ces trois années, sans oublier sa relecture précise, attentive et multicolore.

A ma famille,

A Anne,

« Le spécialiste en science est celui qui, à force d'en connaître de plus en plus sur un objet de moins en moins large, finit par savoir tout sur rien. »

G. K. Chesterton

« Il faut forcer la nature à aller aussi loin que notre esprit. »

G. Bachelard

Table des matières

INTRODUCTION GENERALE 15

PARTIE A. FORMATION DE LIAISONS C-C ET C-HETEROATOME IMPLIQUANT LA RUPTURE D'UNE LIAISON C-H CATALYSEE PAR DES METAUX DE TRANSITION 21

I. CONSIDERATIONS ORBITALAIRES 23

II. MECANISMES DE RUPTURE DE LIAISONS C-H PAR DES COMPLEXES DE METAUX DE TRANSITION 24
- *A. Activation de liaisons C-H* 24
  - 1. Trois modes d'activation 24
  - 2. Formation de liaisons C-M_T par activation de liaisons C-H 25
- *B. Rupture de liaison C-H et formation du produit par β-H élimination* 31
  - 1. Activation d'insaturations par des complexes métalliques électrophiles 31
  - 2. Réactions initiées par hydrométallation 32

III. EXEMPLES DE FONCTIONNALISATION CATALYTIQUE DE LIAISONS C-H 33
- *A. Enjeux* 33
- *B. Fonctionnalisation de liaisons C-H sp d'alcynes* 35
- *C. Fonctionnalisation de liaisons C-H sp^2 d'aldéhydes* 37
  - 1. Formation de cétones 37
  - 2. Formation de dérivés d'acides 39
- *D. Fonctionnalisation de liaisons C-H sp^2 d'arènes et d'alcènes* 40
  - 1. Formation de liaisons C-Hétéroatome 40
  - 2. Formation de liaisons C-C 41
- *E. Fonctionnalisation de liaisons C-H sp^3* 44

IV. CONCLUSION 47

PARTIE B. HYDROARYLATION ET HYDROALCENYLATION D'ALCENES VIA L'ACTIVATION DE LIAISONS C-H 49

I. RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES 51
- *A. Activation non dirigée* 51
- *B. Réaction de Murai* 54
  - 1. Activation de cétones aromatiques 54
  - 2. Aspects mécanistiques 54
  - 3. Influence des substituants 57
- *C. Extensions de la réaction de Murai* 59
  - 1. Application à d'autres substrats 59
  - 2. Utilisation de complexes d'autres métaux de transition 63
  - 3. Vers un système catalytique flexible pour l'hydroarylation d'alcènes 69

II. HYDROALCENYLATION D'ALCENES 70
- *A. Optimisation des conditions réactionnelles* 70
- *B. Fonctionnalisation d'accepteurs de Michael* 74
  - 1. Formation d'allylsilanes 74
  - 2. Formation de l'isomère conjugué 75
  - 3. Cas de faibles sélectivités 77
- *C. Aspects mécanistiques* 77

D. Application à l'allylation d'aldéhydes 81

III. HYDROARYLATION EN MILIEU PROTIQUE 86
A. Utilisation du complexe diformiatoruthénium(II) ***35*** *comme précurseur* 87
B. Vers un catalyseur généré in situ 89

IV. HYDROARYLATION A PARTIR DE TRICHLORORUTHENIUM(III) HYDRATE 92
A. Optimisation des conditions réactionnelles 93
B. Applications 96
C. Formation de l'espèce catalytique active 102

V. CONCLUSION 104

PARTIE C. FORMATION DE LIAISONS C-O ET C-C INITIEE PAR HYDROMETALLATION 107

I. REACTION DE TISHCHENKO 109
A. Rappels bibliographiques 110
1. Généralités 110
2. Elément du groupe 13 (B, Al) 111
3. Métaux de transition du bloc d 114
4. Lanthanides, actinides et alcalinoterreux 118
5. Conclusion 120
B. Formation d'esters à partir d'aldéhydes catalysée par des complexes de ruthénium formés in situ 121
1. Optimisation des conditions réactionnelles 121
2. Aspects mécanistiques 124
3. Application à la formation d'esters 124

II. REACTIONS DE COUPLAGE ALCENE/ALCENE 132
A. Rappels bibliographiques 132
1. Hydrovinylation 133
2. Co-dimérisation d'alcènes fonctionnalisés 139
3. Conclusion 143
B. Co-dimérisation d'alcènes catalysée par des complexes de ruthénium générés in situ 144
1. Optimisations 144
2. Applications 147
3. Extensions 148

III. CONCLUSION 151

PARTIE D. REACTIONS TANDEM IMPLIQUANT L'OXYDATION IN SITU D'ALCOOLS 153

I. REACTIONS TANDEM INITIEES PAR DESHYDROGENATION D'ALCOOLS 156
A. Formation de liaisons C-N 157
1. N-Alkylation 157
2. Amidation 162
B. Formation de liaisons C-C 164
1. Nucléophiles de type énolate 164
2. Méthylènes activés 167
3. Nucléophiles organométalliques 169
4. Hydroacylation 170
C. Formation de liaisons C-O 171
1. Formation d'esters 171
2. Formation de lactones 174

D. Conclusion ____ *179*

II. REACTION TANDEM OXYDATION/HYDROARYLATION ____ 180
A. Utilisation d'un précurseur de ruthénium(II) ____ *181*
1. Optimisations ____ 181
2. Applications ____ 183
B. Utilisation de trichlororuthénium hydraté ____ *184*
C. Aspects mécanistiques ____ *187*
1. Mécanisme ____ 187
2. Considérations cinétiques ____ 190
D. Conclusion ____ *192*

III. FORMATION D'ESTERS A PARTIR D'ALCOOLS ____ 192
A. Dimérisation d'alcools ____ *193*
1. Optimisations ____ 193
2. Applications ____ 197
B. Synthèse de lactones ____ *201*
1. Lactones à 5 chaînons ____ 201
2. Lactones à 6 et 7 chaînons ____ 209
C. Formation de polyesters ____ *214*
1. Rappels bibliographiques ____ 214
2. Polymérisation de diols catalysée par des complexes de ruthénium générés in situ ____ 216

IV. CONCLUSION ____ 220

CONCLUSION GENERALE ____ 221

PARTIE EXPERIMENTALE ____ 227

I. GENERALITES ____ 229
A. Réactifs et purifications ____ *229*
B. Analyses ____ *229*

II. HYDROALCENYLATION ET HYDROARYLATION D'ALCENES ____ 231
A. Hydroalcénylation d'alcènes ____ *231*
B. Hydroarylation d'alcènes ____ *246*

III. FORMATION D'ESTERS ET DE LACTONES ____ 283
A. Formation d'esters ____ *283*
B. Formation de lactones ____ *299*
C. Formation de polyesters à partir de diols ____ *309*

IV. REACTION DE COUPLAGE ALCENE/ALCENE ____ 311

REFERENCES ____ 317

Abréviations utilisées

A
Ac : acétyle
acac : acétylacétonate
Ar : aryle

B
BARF : tétrakis(3,5-bis(trifluorométhyl)phényl)borate
BDD : diacétate de 2-butyne-1,4-diol
Binap : 2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle
BINAPO : 1,1'-bis(diphénylphosphino)binaphthol
BINOL : 2,2'-binaphthol
Bn : benzyle
Bz : benzoyle
Boc : *tert*-butoxycarbonyle

C
cat. : catalytique
CCM : chromatographie sur couche mince
cod : cyclooctadiène
coe : cyclooctène
conv. : conversion
Cp : cyclopentadiényle
Cp* : pentaméthylcyclopentadiényle
CPG : chromatographie en phase gazeuse
Cy : cyclohexyle
Cyp : cyclopentyle

D
dba : dibenzylidènacétone
DFT : Théorie de la Fonctionnelle de la Densité
Dibal : hydrure de diisobutylaluminium
Difluorphos : 5,5'-bis(diphénylphosphino)-2,2,2',2'-tetrafluoro-4,4'-bi-1,3-benzodioxole
DIOP : 2,3-isopropylidène-2,3-trans-dihydroxy-1,4-bis(diphénylphosphino)butane
DIPEA : diisopropyléthylamine
DMA : *N*,*N*-diméthylacétamide
DME : 1,2-diméthoxyéthane
DMF : *N*,*N*-diméthylformamide
DMSO : diméthylsulfoxyde
dmpe : 1,2-bis(diméthylphosphino)éthane
dmphen : 2,9-diméthyl-1,10-phénantroline
DPEphos : bis[2-(diphénylphosphino)phényl]éther
dppb : 1,4-bis(diphénylphosphino)butane
dppe : 1,2-bis(diphénylphosphino)éthane
dppf : 1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène
dppm : 1,1-bis(diphénylphosphino)méthane
dppp : 1,3-bis(diphénylphosphino)propane

E
e.d. : excès diastéréoisomérique
e.e. : excès énantiomérique
éq. : équivalent

G GD : groupement directeur
GEA : groupement électro-attracteur

H HMDS : hexaméthyldisilazane
HRMS : spectrométrie de masse haute résolution
HPLC : chromatographie liquide à haute performance

I IC : ionisation chimique
I_p : indice de polymolécularité
IE : impact électronique

M MeOBiphep : 6,6'-diméthoxy-2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-biphényle
M_n : masse molaire moyenne en nombre
MOP : 2-diphénylphosphino-2'-méthoxy-1,1'-binaphthyle
M_T : métal de transition
M_w : masse molaire moyenne en masse

N NMO : *N*-oxyde de *N*-méthylmorpholine
NMP : *N*-méthylpyrrolidinone
NOE : effet nucléaire Overhauser

P *p*-cym : *para*-cymène, 4-(2'-méthyléthyl)toluène
Ph : phényle
Piv : pivaloyle

R r.d. : rapport diastéréoisomérique
Rdt : rendement
Rf : rapport frontal
RMN : Résonance Magnétique Nucléaire

S SEC : Chromatographie d'Exclusion Stérique
SM : spectrométrie de masse

T T.A. : température ambiante
Tf : trifluorométhylsulfonyle
TAF : acide trifluoroacétique
TBME : éther de *tert*-butylméthyl
THF : tetrahydrofurane
TOF : Turn Over Frequency (fréquence de cycle)
TON : Turn Over Number (nombre de cycle)
t_R : temps de rétention
Ts : tosyle
Tp : hydrotris(pyrazolyl)borate
tpy : 2,2',2" terpyridine

X Xantphos : 4,5-bis(diphénylphosphino)-9,9-diméthyl-xanthène

Introduction générale

Introduction générale

Le développement considérable de l'industrie chimique au cours du vingtième siècle, et plus particulièrement après la deuxième guerre mondiale s'est accompagné de conséquences néfastes sur l'environnement. Au-delà d'accidents industriels qui ont marqué les esprits (Seveso en 1976, Bhopal en 1984 ou Toulouse en 2001, par exemple), la libération non-contrôlée de substances dans les airs, les eaux ou les sols a généré une contamination importante, la dilution étant considérée comme la meilleure solution aux problèmes de pollution. La prise de conscience relativement récente de l'étendue et des effets de cette pollution a conduit notamment les Etats-Unis en 1990 à adopter la loi de prévention de la pollution[1] (*Pollution Prevention Act*) qui marque un changement radical d'état d'esprit : il s'agit d'opérer une réduction à la source pour prévenir la pollution plutôt que de traiter les déchets produits. La chimie compte parmi les nombreuses disciplines visées et en 1991, l'agence américaine pour la protection de l'environnement lance la première initiative de recherche en chimie verte qui est définie comme ayant pour but de concevoir des produits et des procédés chimiques permettant de réduire ou d'éliminer l'utilisation et la synthèse de substances dangereuses. Cette définition a par la suite été développée en douze principes par Anastas et Warner[2] (Figure 1).

Figure 1 : Les douze principes de la chimie verte

[1] Pollution Prevention Act of 1990. 42 U.S.C., Sections 13101-13109, 1990.

[2] a) *Green Chemistry: Theory and Practice* P. T. Anastas, J. C. Warner, Oxford University Press: New York, **1998**. b) P. T. Anastas, M. M. Kirchhoff, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 686.

Afin de quantifier la viabilité environnementale d'une réaction ou d'un procédé chimique, différentes grandeurs peuvent être utilisées.[3] L'utilisation atomique (rapport de la masse molaire du produit désiré sur la somme totale des masses molaires de toutes les substances produites en quantité stœchiométrique) permet de calculer la quantité minimale de déchets générés à partir de l'équation bilan de la réaction. Ainsi, l'oxydation catalytique du 1-phényléthanol par le dioxygène conduit à une utilisation atomique de 87% contre 42% pour cette même oxydation par le réactif de Jones (Schéma 1).

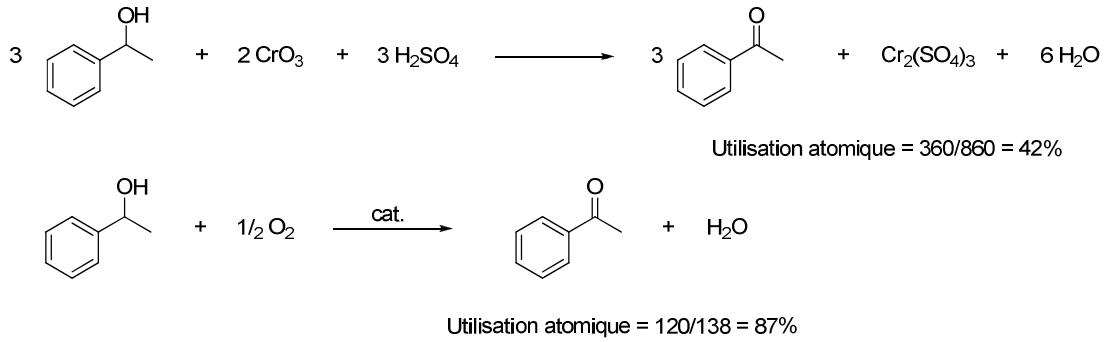


Schéma 1 : Exemples de calcul de l'utilisation atomique et de l'influence du choix du réactif

Bien qu'elle renseigne sur l'impact environnemental, l'utilisation atomique reste un indicateur théorique puisqu'elle considère la réaction totale et n'inclue pas les conditions réactionnelles (solvant, dilution ou température de réaction par exemple). Le facteur environnemental (facteur E)[3a] permet de combler ces lacunes en mesurant la masse des déchets générés par kilogramme de produit obtenu. Il est ainsi possible de prendre en compte la quantité de solvant utilisée et de réactifs perdus (rendement non quantitatif, introduction de réactifs en excès), les détails du procédé (utilisation d'agents de neutralisation, par exemple) et même la quantité d'énergie utilisée (bien que celle-ci soit souvent difficile à évaluer). Seule l'eau est exclue de ce calcul afin de ne pas conduire à des résultats trompeurs. Idéalement, le facteur E est nul (ce qui correspond à une pollution nulle). Le calcul du facteur E peut être illustré avec la synthèse industrielle du phloroglucinol, médicament possédant des propriétés antispasmodiques, qui consistait, jusque dans les années 1980, en l'oxydation du 2,4,6-trinitrotoluène (TNT) par du dichromate de potassium dans de l'acide sulfurique fumant suivie d'une réduction de Béchamp en présence de fer et d'acide chlorhydrique puis d'un chauffage en solution aqueuse acide (Schéma 2).[4]

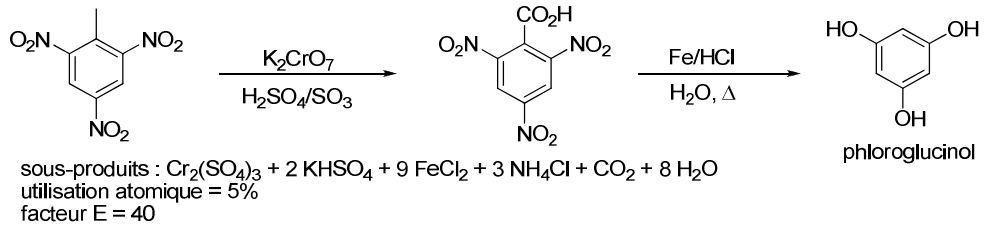


Schéma 2 : Synthèse du phloroglucinol à partir du TNT

[3] a) R. A. Sheldon, *Chem. Ind. (London)*, **1992**, 903. b) R. A. Sheldon, *J. Mol. Catal. A* **1996**, *107*, 75. c) R. A. Sheldon, *J. Chem. Technol. Biotechnol.* **1997**, *68*, 381. d) R. A. Sheldon, *C. R. Acad. Sci. IIC* **2000**, *3*, 541. e) R. A. Sheldon, *Pure Appl. Chem.* **2000**, *72*, 1233. f) R. A. Sheldon, I. W. C. E. Arends, G. J. ten Brink, A. Dijksman, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 774. g) J. Andraos, *Org. Process Res. Dev.* **2005**, *9*, 404. h) R. A. Sheldon, *Green Chem.* **2007**, *9*, 1273. i) R. A. Sheldon, *Chem. Commun.* **2008**, 3352.

[4] a) H. T. Clarke, W. W. Hartman, *Org. Synth.* **1922**, *2*, 95. b) H. T. Clarke, W. W. Hartman, *Org. Synth.* **1929**, *9*, 74.

Ainsi pour chaque kg de phloroglucinol produit était généré environ 40 kg de déchets (facteur E ~ 40) et l'utilisation atomique de ce procédé était d'environ 5%. Cet exemple de fort impact environnemental n'est malheureusement pas un cas isolé. Il a en effet été montré que le facteur E variait, en fonction du secteur d'industrie considéré, de 1 à 5 pour la chimie lourde, de 5 à 50 pour la chimie fine et de 25 jusqu'à 100 pour la chimie pharmaceutique.[3]

Il existe néanmoins des procédés industriels s'inspirant des principes de la chimie verte, comme par exemple la synthèse de l'ibuprofène par le procédé Hoechst-Celanese. L'ibuprofène est un anti-inflammatoire non stéroïdien, possédant des propriétés antalgiques, antipyrétiques et anti-agrégantes plaquettaires, largement utilisé comme principe actif dans de nombreux médicaments commerciaux. Au début des années 1990, le groupe Hoechst-Celanese a mis au point un procédé catalytique en trois étapes[5] (Schéma 3) à partir de l'isobutylbenzène faisant intervenir une acylation de Friedel-Crafts dans le fluorure d'hydrogène liquide, suivie d'une hydrogénation et d'une carbonylation catalytiques. Le fluorure d'hydrogène est utilisé comme solvant (qui est recyclé) et l'acide acétique formé est purifié et vendu séparément. De plus, les catalyseurs peuvent également être recyclés de sorte que la quantité de déchets produits par ce procédé est quasiment nulle.

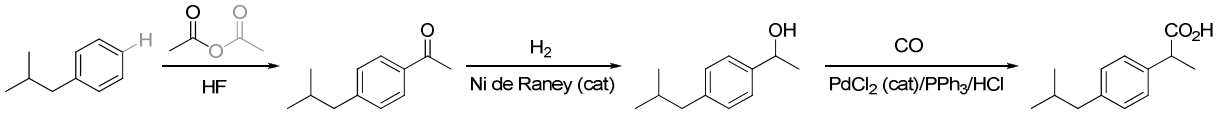


Schéma 3 : Synthèse de l'ibuprofène par le procédé Hoechst-Celanese (1991)

Comme le montre cet exemple, les principes d'économie d'atomes, de réduction de produits dérivés (économie d'étapes) et de catalyse peuvent avoir d'importantes répercussions industrielles et environnementales et ont donc été choisis comme lignes directrices pour ce travail de thèse.

Diverses approches peuvent être envisagées pour appliquer ces principes à la synthèse organique, comme par exemple favoriser l'utilisation de réactions qui ne forment pas de sous-produits, telles que les réactions d'addition/cycloaddition et d'isomérisation/ cycloisomérisation.[6] Parmi ces différentes voies, nous nous intéresserons dans la suite à la formation de liaisons C-C ou C-Hétéroatome par fonctionnalisation de liaisons C-H.

Nous aborderons tout d'abord les différentes réactions et mécanismes conduisant à la rupture de liaisons C-H par des complexes de métaux de transition ainsi que leurs utilisations courantes pour la fonctionnalisation de molécules hydrocarbonées. Le travail réalisé au cours de ce doctorat sera ensuite présenté en trois parties. Nous nous intéresserons, dans un premier temps, au développement de réactions d'hydroarylation et d'hydroalcénylation d'alcènes utilisant un système catalytique flexible composé de ruthénium. De nouvelles réactivités seront par la suite envisagées et nous montrerons qu'elles nous ont permis de développer des réactions de formation de liaisons C-C et C-O initiée par hydrométallation. Dans une dernière partie, sera présentée la mise au point de processus tandem impliquant l'oxydation *in situ* d'alcools par transfert d'hydrure.

[5] V. Elango, M. A. Murhpy, B. L. Smith, K. G. Davenport, G. N. Mott, G. L. Moss, US Patent 4981995, **1991**.
[6] a) B. M. Trost, *Science* **1991**, *254*, 1471. b) B. M. Trost, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 259. c) B. M. Trost, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 695.

Partie A.

Formation de liaisons C-C et C-Hétéroatome impliquant la rupture d'une liaison C-H catalysée par des métaux de transition

I. Considérations orbitalaires

La formation de liaisons C-C ou C-Hétéroatome par fonctionnalisation de liaisons C-H constitue une approche synthétique particulièrement attrayante, s'inscrivant dans les concepts de chimie verte énoncés précédemment, puisqu'elle permet l'utilisation de substrats peu ou non fonctionnalisés (économie d'étapes) et la réduction de la quantité de sous-produits formés (économie d'atomes).[6] Cependant, les liaisons C-H sont en général peu réactives et chimiquement inertes vis-à-vis d'acides et de bases dans des conditions classiques. En effet, l'orbitale $\sigma_{C\text{-}H}$ est très peu polarisée et basse en énergie. Elle possède donc un faible caractère σ ou π-donneur et ne peut donc réagir qu'en présence d'acides de Lewis forts (superacides, Schéma A-1).[7] De même, l'orbitale σ^*_{C-H} est également très peu polarisée et haute en énergie. Elle possède donc un faible caractère accepteur d'électrons et ne peut donc réagir qu'en présence de bases fortes (superbases, Schéma A-1).[8]

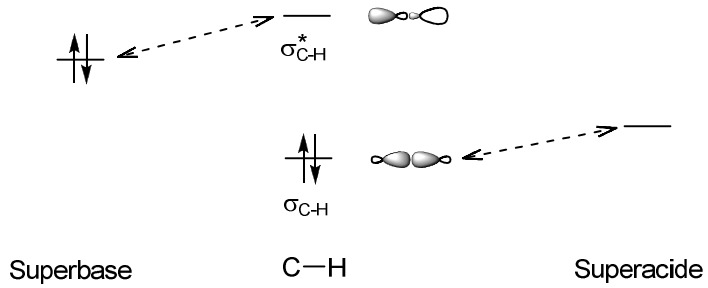


Schéma A-1 : Rupture de liaisons C-H par un superacide ou une superbase

De plus, la réaction d'une liaison C-H, en tant que donneur ou accepteur d'électrons, s'accompagne d'un transfert de charge sur un des deux atomes ce qui n'est pas favorisé du fait de la faible différence d'électronégativité des atomes de carbone et d'hydrogène. Or les complexes de métaux de transition peuvent à la fois donner et accepter des électrons, offrant ainsi une alternative prometteuse pour réaliser de telles réactions dans des conditions plus douces. En effet, les orbitales d d'énergies intermédiaires et de symétries variées peuvent interagir avec la liaison $\sigma_{C\text{-}H}$ (Schéma A-2).[9] Par exemple, l'orbitale d_{z^2} de type σ-accepteur peut interagir avec l'orbitale $\sigma_{C\text{-}H}$ de même symétrie, et l'orbitale $d_{x,z}$ de type π-donneur peut interagir avec l'orbitale σ^*_{C-H} de même symétrie.

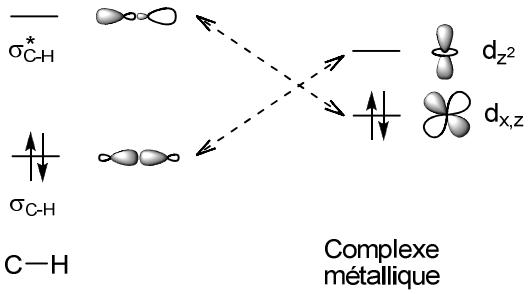


Schéma A-2 : Rupture de liaisons C-H par un complexe de métal de transition

[7] a) G. A. Olah, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 1393. b) G. A. Olah, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2413.
[8] M. Schlosser, *Modern Synthetic Methods: Superbases as Powerful Tools in Organic Synthesis* **1992**, *6*, 227.
[9] a) *Orbital Interaction Theory of Organic Chemistry*; 2nd ed.; A. Rauk, Ed.; John Wiley & Sons, Inc.: New York, 2001. b) S. Sakaki, *Topics in Organometallic Chemistry: Theoretical Studies of C-H σ-Bond Activation and Related Reactions by Transition-Metal Complexes* **2005**, *12*, 31.

Ainsi, d'un point de vue orbitalaire, le développement d'une réaction impliquant la rupture d'une liaison C-H par un complexe métallique consiste en la sélection du métal de transition (nature et degré d'oxydation) qui permet de balayer une large gamme d'énergie pour les orbitales d du complexe métallique. La taille, la forme et l'énergie de ces orbitales d peuvent être ensuite finement ajustées par un choix approprié des ligands.

Un autre avantage de l'utilisation de métaux de transition est qu'ils permettent d'envisager le remplacement de réactions stœchiométriques par des processus catalytiques ce qui est particulièrement avantageux d'un point de vue économique, pratique et environnemental.

II. Mécanismes de rupture de liaisons C-H par des complexes de métaux de transition

A. Activation de liaisons C-H

1. Trois modes d'activation

L'activation d'une liaison C-H par un métal de transition est une réaction par laquelle une liaison C-H est rompue en présence d'un métal de transition formant alors une espèce réactive.[10] Trois modes d'activation peuvent être distingués suivant le degré et la nature de l'interaction entre le complexe métallique et le substrat carboné. Le complexe métallique peut conduire à la formation d'espèces qui réagissent ensuite avec la liaison C-H. Il active ainsi un autre réactif (H_2O_2 ou des peroxydes, par exemple) qui réagit à son tour avec le substrat hydrocarboné. Un exemple de ce mode d'activation est l'oxydation d'alcanes par le réactif de Fenton[11] ($Fe(OH_2)_6^{2+}/H_2O_2$ dans l'eau à pH 2, Schéma A-3).

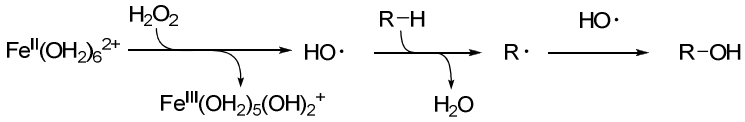


Schéma A-3 : Oxydation d'alcanes par le réactif de Fenton

Un autre mode d'activation possible implique la rupture de la liaison C-H par le ligand du complexe métallique sans interaction directe entre le métal et la liaison C-H. Au cours de ce processus se forme un complexe comportant un ligand activé (noté X) qui peut réagir avec la liaison C-H par insertion directe ou abstraction d'hydrogène (Schéma A-4).[12] L'oxydation de molécules hydrocarbonées par le cytochrome P-450 (M_T = Fe et X = O)[13] et l'insertion de carbènes de dirhodium dans les liaisons C-H (M_T = Rh et X = CR_2)[14] sont des exemples de ce

[10] A. E. Shilov, G. B. Shul'pin, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2879.

[11] a) D. T. Sawyer, A. Sobkowiak, T. Matsushita, *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 409. b) C. Walling, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 155.

[12] Ce mode d'activation est parfois appelé « mécanisme de sphère externe », voir A. R. Dick, M. S. Sanford, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2439.

[13] *Cytochrome P-450: Structure, Mechanism and Biochemistry*; P. Ortiz de Montellano, Ed.; Plenum Press: New York, 1995.

[14] M. P. Doyle, R. Duffy, M. Ratnikov, L. Zhou, *Chem. Rev.* **2009**.

type d'activation qui procède respectivement par abstraction d'hydrogène[15] et insertion directe.

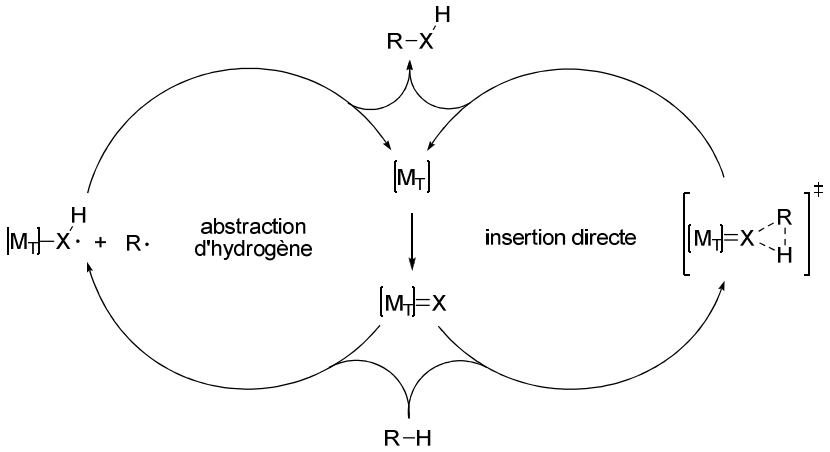


Schéma A-4 : Rupture d'une liaison C-H par un complexe sans interaction directe avec le métal

Un dernier mode d'activation consiste en la conversion de la liaison C-H en une liaison C-M_T par réaction avec le complexe métallique.[16] Par la suite, nous considérerons exclusivement ce mode d'activation qui est particulièrement intéressant puisque la transformation de l'espèce organométallique intermédiairement formée peut conduire à une large gamme de produits fonctionnalisés. Une telle transformation peut par ailleurs être contrôlée par la modulation des propriétés du centre métallique (choix du métal ou des ligands, par exemple).

La formation du complexe σ-organyle peut se dérouler selon différentes réactions que nous allons détailler.

2. *Formation de liaisons C-M_T par activation de liaisons C-H*

De nombreux exemples de réactions d'addition oxydante d'un complexe métallique de basse valence dans différentes liaisons (H-H, H-Cl, Me-I, Cl-Cl ou R_3Si-H, par exemple) avaient été décrits avant les années 1960.[17] Cependant, ce n'est qu'en 1963 que la première activation d'une liaison C-H par un complexe de métal de transition a été observée explicitement par Kleiman et Dubeck. En effet, ils réalisèrent la cyclométallation de cyclopentadiénylnickel(II) en position *ortho* de l'azobenzène (Schéma A-5).[18] Cette réaction est favorisée par la présence d'un groupe directeur qui complexe le centre métallique facilitant ainsi la rupture de la liaison C-H en *ortho*.

[15] Revue récente sur l'activation C-H par des complexes métal-oxo : A. Gunay, K. H. Theopold, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1060.
[16] Ce mode d'activation est parfois appelé « mécanisme de sphère interne », voir réf. 12.
[17] L. Vaska, *Acc. Chem. Res.* **1968**, *1*, 335.
[18] J. P. Kleiman, M. Dubeck, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 1544.

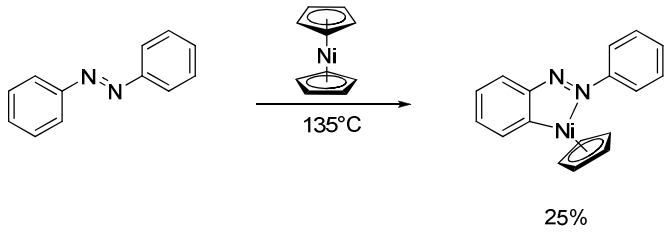


Schéma A-5 : Cyclométallation d'un complexe de nickel(II) en position *ortho* de l'azobenzène

En 1968, Chatt et Davidson étudièrent la réactivité du complexe $Ru(dmpe)_2$ (Schéma A-6)[19] et rapportèrent, non seulement le première exemple d'addition oxydante dans une liaison C-H sp^3, mais également l'addition oxydante dans la liaison C-H du naphtalène (Schéma A-6), ouvrant ainsi la voie à la rupture de liaisons C-H de molécules ne possédant pas de groupe directeur.

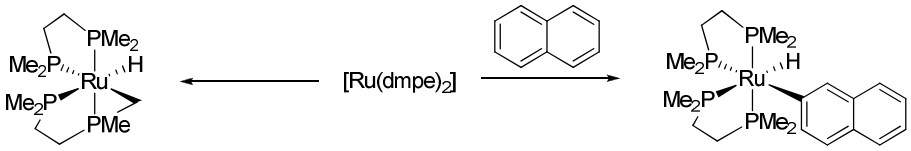


Schéma A-6 : Réactivité du complexe $Ru(dmpe)_2$

Depuis, de nombreux exemples d'activation C-H ont été rapportés dans la littérature[10,20] et peuvent être regroupés en cinq équations bilan qui permettent de rendre compte de la formation de liaisons C-M_T (Schéma A-7).[21]

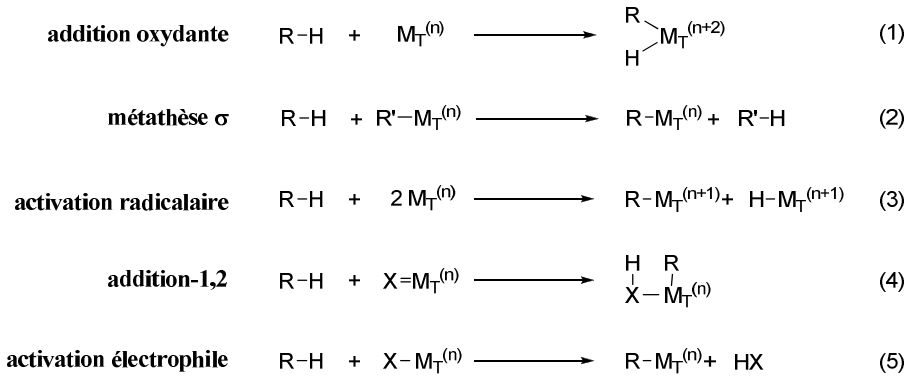


Schéma A-7 : Bilans de formation de liaisons C-M_T par activation de liaisons C-H

L'addition oxydante d'un métal de transition dans une liaison C-H (équation 1, Schéma A-7) conduit à un complexe R-M_T-H dans lequel le degré d'oxydation du métal a augmenté de

[19] J. Chatt, J. M. Davidson, *J. Chem. Soc.* **1965**, 843.

[20] a) R. H. Crabtree, *Chem. Rev.* **1985**, *85*, 245. b) B. A. Arndtsen, R. G. Bergman, T. A. Mobley, T. H. Peterson, *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 154. c) G. Dyker, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1698. d) Y. Guari, S. Sabo-Etienne, B. Chaudret, *Eur. J. Inorg. Chem.* **1999**, 1047. e) C. Jia, T. Kitamura, Y. Fujiwara, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 633. f) R. H. Crabtree, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2001**, 2437. g) V. Ritleng, C. Sirlin, M. Pfeffer, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1731. h) J. A. Labinger, J. E. Bercaw, *Nature* **2002**, *417*, 507. i) F. Kakiuchi, N. Chatani, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 1077. j) M. Lersch, M. Tilset, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2471. k) K. Godula, D. Sames, *Science* **2006**, *312*, 67. l) I. V. Seregin, V. Gevorgyan, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1173. m) T. Matsumoto, *Catal. Surv. Asia* **2007**, *11*, 31. n) C. I. Herrerías, X. Yao, Z. Li, C. J. Li, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2546. o) F. Kakiuchi, T. Kochi, *Synthesis* **2008**, 3013.

[21] S. S. Stahl, J. A. Labinger, J. E. Bercaw, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2180.

deux unités. Ce processus s'effectue généralement avec des complexes de métaux de transition de basse valence riches en électrons (Ru, Fe, Re, Os, Pt, Rh, Ir, W).

Le mécanisme de cette activation débute par la formation préalable d'un complexe coordinativement insaturé qui, par complexation η^2 de la liaison C-H, génère un complexe σ.[22] Le complexe R-[M_T]-H est ensuite formé par transfert d'électrons via un état de transition concerté à trois centres. Le complexe insaturé peut être généré soit par chauffage ou par irradiation de dihydrures métalliques, soit par la dissociation d'un ligand (phosphine, alcène, monoxyde de carbone, entre autres) (Schéma A-8).

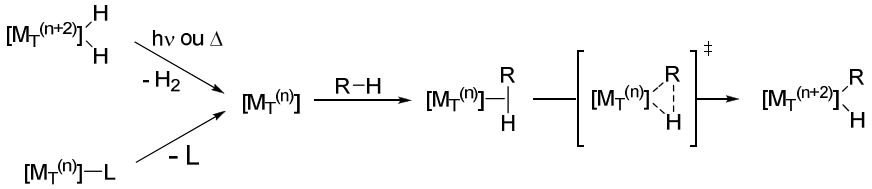


Schéma A-8 : Addition oxydante d'un métal de transition dans une liaison C-H

Dans certains cas, un autre mécanisme d'addition oxydante a pu être mis en évidence.[23] L'activation de liaisons C-H aromatiques ou vinyliques en β d'un groupe électroattracteur par des complexes de basse valence de ruthénium, via une séquence addition-1,4 du centre métallique sur le carbone suivie d'une migration-1,2 d'hydrure sur le métal, est grandement favorisée énergétiquement par rapport au mécanisme concerté à trois centres (Schéma A-9). Des calculs théoriques DFT réalisés sur l'activation du benzaldéhyde par le complexe $Ru(CO)(PH_3)_2$ montrent un gain d'un facteur 10 en terme d'enthalpie libre molaire d'activation entre les deux mécanismes.[24]

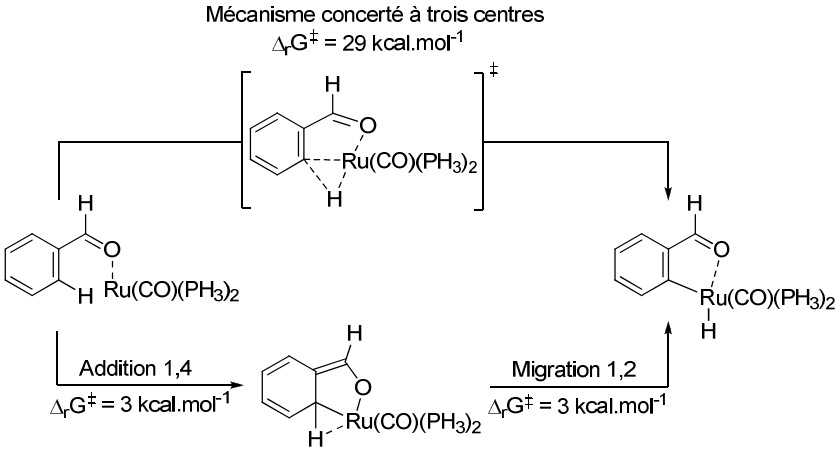


Schéma A-9 : Addition oxydante *ortho*-dirigé du benzaldéhyde

La métathèse de liaisons C-H (équation 2, Schéma A-7) consiste en une réaction d'échange de ligands aryle ou alkyle sur un métal de transition par activation de liaison C-H.[22,25] De nombreux exemples de ce type de réaction ont été publiés avec des métaux du

[22] Revue récente sur les complexes σ : R. N. Perutz, S. Sabo-Etienne, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2578.

[23] F. Kakiuchi, S. Sekine, Y. Tanaka, A. Kamatani, M. Sonoda, N. Chatani, S. Murai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68*, 62.

[24] T. Matsubara, N. Koga, D. G. Musaev, K. Morokuma, *Organometallics* **2000**, *19*, 2318. T. Matsubara, N. Koga, D. G. Musaev, K. Morokuma, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12692.

[25] Z. Lin, *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 2280 et références citées.

début du bloc d (Cp^*_2ScR), des lanthanides (Cp^*_2LuMe, $Cp^*_2Th(CH_2t\text{-}Bu)_2$) et des métaux de la fin du bloc d ($[Cp^*Ir(PMe_3)R]^+$, $[TpIr(PMe_3)R]^+$). En ce qui concerne le mécanisme, il a été montré par des calculs DFT que la réaction de méthatèse σ du méthane par le complexe $[Cp^*Ir(PH_3)Me]^+$ se fait en deux étapes distinctes d'addition oxydante/élimination réductrice (Schéma A-10) avec la formation intermédiaire du complexe $[Cp^*Ir(PH_3)Me_2H]^+$. Ce chemin réactionnel est généralement emprunté par les complexes de métaux de la fin du bloc d. Cependant, pour les métaux du début du bloc d et les lanthanides dont la configuration électronique d^0 ne permet pas l'augmentation de degré d'oxydation par addition oxydante, un tel mécanisme n'est pas envisageable, et le passage par un état de transition à quatre centres a été confirmé comme chemin réactionnel alternatif (Schéma A-10).[26]

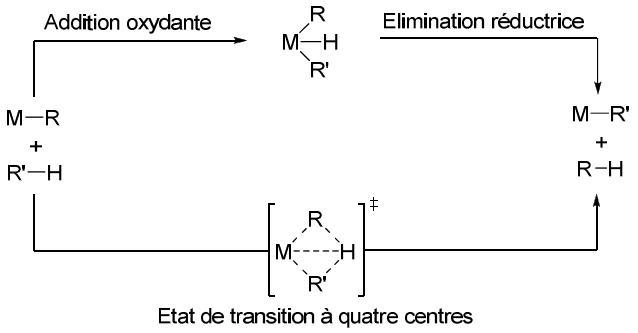


Schéma A-10 : Mécanismes de métathèse de liaisons σ

Il existe des complexes métalliques capables d'activer une liaison C-H par voie radicalaire (équation 3, Schéma A-7). Quelques exemples ont été décrits avec l'utilisation de complexes rhodium(II)-porphyrine.[27] Ces derniers, en équilibre entre leurs formes dimérique et monomérique, peuvent activer les alcanes pour conduire à la formation d'un complexe alkylrhodium(III) et d'un hydrure de rhodium(III) (Schéma A-11). Un état de transition linéaire à quatre centres a été suggéré pour cette transformation rendant compte de la formation simultanée des complexes alkyle et hydrure.

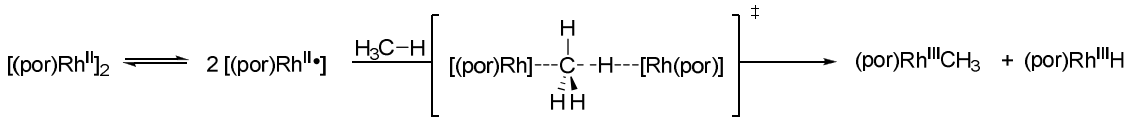


Schéma A-11 Activation radicalaire de liaisons C-H par un dimère rhodium(II)-porphyrine

L'activation de liaisons C-H par un mécanisme d'addition-1,2 consiste en l'addition d'un alcane sur une double liaison entre un métal et un atome non métal (équation 4, Schéma A-7). Différents exemples d'addition d'alcanes sur des liaisons Zr=N (Schéma A-12), Ti=N, W=N ou même W=C ont été rapportés,[28] mais les applications à la fonctionnalisation de substrats restent à développer.

---

[26] a) T. Ziegler, E. Folga, A. Berces, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 636. Revue récente : b) D. Balcells, E. Clot, O. Eisenstein, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 749.

[27] a) A. E. Sherry, B. B. Wayland, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1259. b) B. B. Wayland, S. Ba, A. E. Sherry, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5305. c) X.-X. Zhang, B. B. Wayland, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7897. d) K. J. Del Rossi, X.-X. Zhang, B. B. Wayland, *J. Organomet. Chem.* **1995**, *504*, 47.

[28] a) C. C. Cummins, S. M. Baxter, P. T. Wolczanski, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8731. b) P. J. Walsh, F. J. Hollander, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8729. c) J. L. Bennett, P. T. Wolczanski, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10696. d) D. F. Schafer, P. T. Wolczanski, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4881. e) E. Tran, P. Legzdins, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5071.

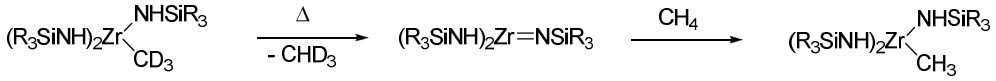


Schéma A-12 : Addition-1,2 d'alcanes sur des complexes de zirconium

L'activation électrophile consiste en la substitution d'un proton par le complexe métallique selon l'équation 5 (Schéma A-7). L'activation électrophile d'alcanes a été largement décrite avec des complexes de platine, de palladium et d'or.[21] Par exemple, l'équipe de Shilov a montré qu'il était possible de former du méthanol et du chlorométhane à partir de méthane dans l'eau en utilisant un mélange d'acide hexachloroplatinique(IV) et de tétrachloroplatinate de potassium (Schéma A-13).[29]

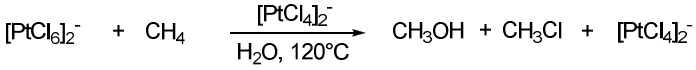


Schéma A-13 : Oxydation du méthane en méthanol catalysée par le platine

La première étape du mécanisme de cette réaction est la formation d'un complexe σ par complexation d'une liaison C-H. Deux chemins réactionnels peuvent par la suite être envisagés (Schéma A-14). Le complexe alkylplatine(II) peut être généré soit par addition oxydante suivie de la déprotonation du complexe formé, soit par réaction de déprotonation-métallation concertée du complexe σ. Bien que l'étude de la protonation du complexe alkylplatine(II) ait montré l'intervention d'un hydridoalkylplatine(IV), il est probable que la réaction suive ces deux mécanismes.

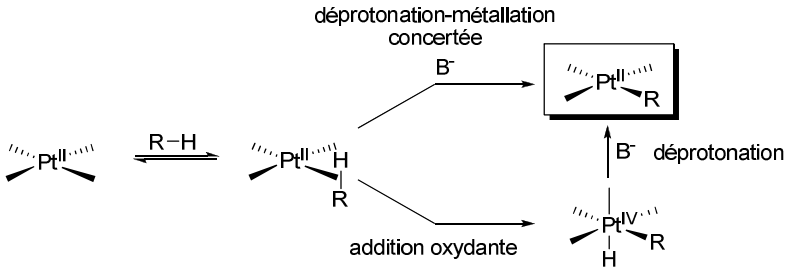


Schéma A-14 : Mécanismes envisagés pour l'activation électrophile d'alcanes

L'activation de liaisons C-H de composés aromatiques, impliquant la substitution d'un proton par un métal selon le bilan de l'équation 5 (Schéma A-7), a été très développée pour la fonctionnalisation d'aryles et plusieurs mécanismes ont été avancés (Schéma A-15).[30]

[29] A. E. Shilov, G. B. Shulpin, *Russ. Chem. Rev.* **1987**, *56*, 442.
[30] D. Alberico, M. E. Scott, M. Lautens, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 174.

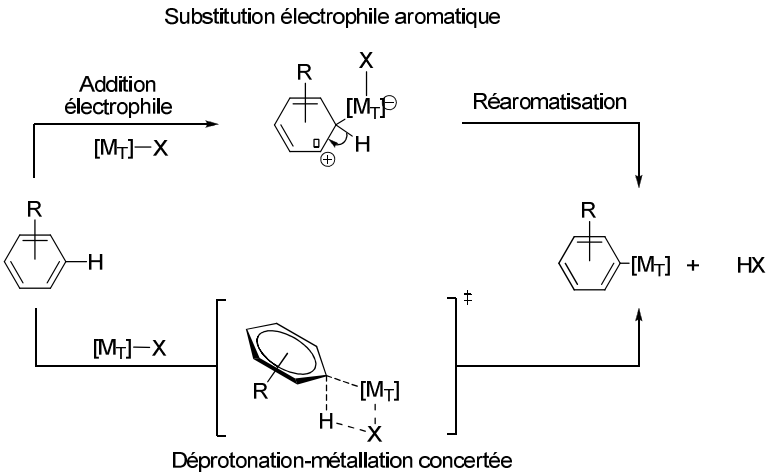


Schéma A-15 : Mécanismes d'activation de liaisons C-H aromatiques

Lorsqu'il est riche en électrons, le cycle aromatique peut réagir par un mécanisme de substitution électrophile aromatique (de type Friedel-Crafts) avec un complexe de métal de transition. Les couplages oxydants arène-oléfine développés par l'équipe de Fujiwara[31] (Schéma A-16), sont des exemples de réactions dans lesquelles l'activation C-H procède par un tel mécanisme.

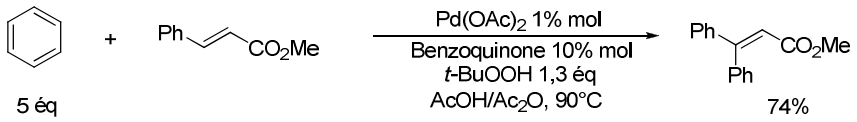


Schéma A-16 : Arylation du cinnamate d'éthyle par réaction de Fujiwara-Moritani

Cependant, l'arylation compétitive du 3-fluorobenzothiophène et du benzothiophène par le 4-bromobenzoate d'éthyle catalysée par 5% molaire de $Pd(OAc)_2$ en présence de tricyclohexylphosphine, d'acide pivalique et de carbonate de potassium dans le diméthylacétamide à 100°C (Schéma A-17) montre une chimiosélectivité différente de celle obtenue dans la réaction de Friedel-Crafts.[32] Une nouvelle interprétation mécanistique est donc nécessaire et un mécanisme de déprotonation-métallation concertée (Schéma A-15) analogue à l'activation de liaisons C-H d'alcanes a été avancé et appuyé par des calculs théoriques.[32]

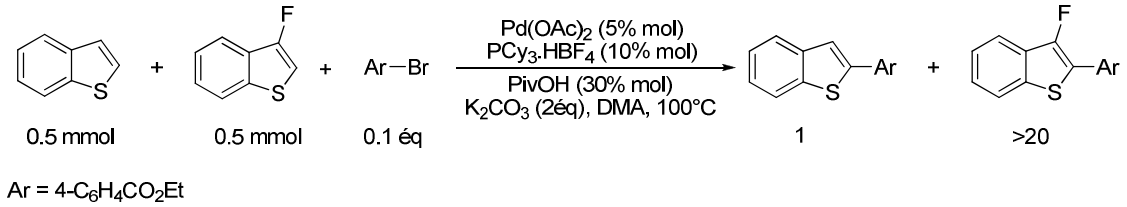


Schéma A-17 : Arylation compétitive catalysée par un complexe de palladium

Nous avons présenté les réactions de formation de complexes de métaux de transition possédant un ligand σ-organyle et nous allons voir comment ce complexe peut ensuite évoluer pour conduire à la formation d'une liaison C-C ou C-Hétéroatome. Au préalable, nous allons considérer un autre mécanisme de rupture de liaison C-H. En effet, jusqu'à présent, la liaison C-H était rompue antérieurement à la formation de la liaison C-C ou C-Hétéroatome. Une

[31] C. Jia, W. Lu, T. Kitamura, Y. Fujiwara, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 2097.
[32] S. I. Gorelsky, D. Lapointe, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10848.

autre possibilité est de former la liaison C-C ou C-Hétéroatome avant que le complexe métallique ne réalise la rupture de la liaison C-H qui libère le produit par réaction de β-H élimination.

B. Rupture de liaison C-H et formation du produit par β-H élimination

1. Activation d'insaturations par des complexes métalliques électrophiles

Les complexes métalliques électrophiles sont susceptibles de réagir avec des nucléophiles de type π (alcènes, alcynes, arènes). Le complexe possédant un ligand π ainsi formé peut alors évoluer soit par insertion-1,2 du ligand X sur l'oléfine (voie A, Schéma A-18) ou bien par addition nucléophile (généralement en anti du complexe métallique) si un nucléophile est présent dans le milieu (voie B, Schéma A-18). Le complexe alkyle ainsi formé conduit, après β-H élimination, à un hydrure métallique qui est ensuite retransformé en complexe de départ.

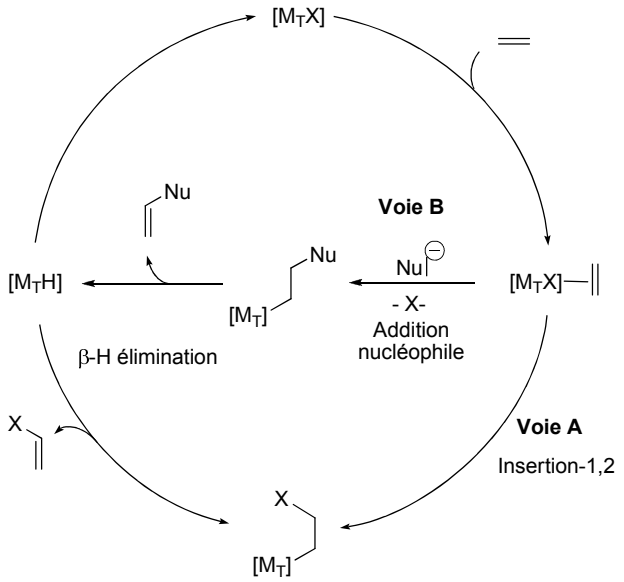


Schéma A-18 : Mécanismes d'activation électrophile d'insaturations

Un exemple de ce type de réaction procédant par insertion-1,2 (voie A) est la réaction de Mizoroki-Heck[33] qui permet le couplage d'un alcène et d'un halogénure ou d'un triflate catalysé par un complexe de palladium pour conduire à l'alcène fonctionnalisé. Par exemple, le triflate de 2-naphtyle réagit avec l'acétamide de *N*-vinyle en présence de 1,5% de tris(dibenzylidèneacétone)dipalladium(0), de 3% de 1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène (dppf) et de diisopropyléthylamine (DIPEA) en 1h dans le dioxane à 85°C pour conduire à l'alcène substitué (Schéma A-19).[34]

[33] a) R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5518. b) T. Mizoroki, K. Mori, A. Ozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581. Revues : c) A. de Meijere, F. E. Meyer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *33*, 2379. d) W. Cabri, I. Candiani, *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 2. e) G. T. Crisp, *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 427. f) I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009. g) E. M. Beccalli, G. Broggini, M. Martinelli, S. Sottocornola, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5318.

[34] A. L. Hansen, T. Skrydstrup, *J. Organomet. Chem.* **2005**, *70*, 5997.

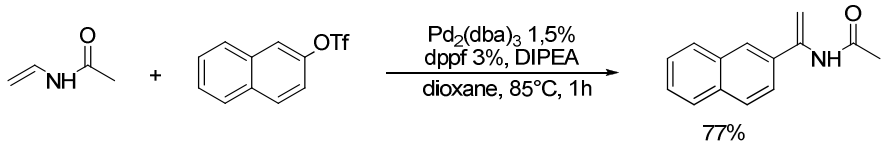


Schéma A-19 : Exemple de réaction de Mizoroki-Heck

Dans cet exemple, le complexe électrophile est généré par addition oxydante de palladium(0) dans le triflate aromatique (Schéma A-20). Après complexation de l'oléfine, insertion-1,2 (généralement en syn) et β-H élimination (généralement en syn également), le palladium(0) est régénéré par élimination réductrice d'acide triflique.

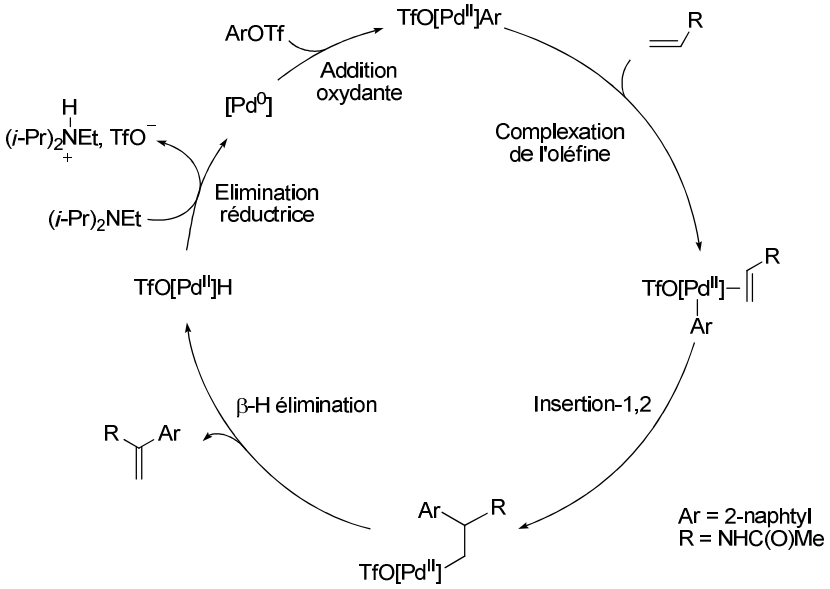


Schéma A-20 : Mécanisme de la réaction de Mizoroki-Heck

De nombreuses conditions ont été mises au point pour la réaction de Heck principalement à partir de complexes de palladium(0) ou de palladium(II), mais également d'autres métaux comme le nickel,[35] le platine,[36] le cobalt,[37] le rhodium,[37,38] l'iridium[37,39] ou le ruthénium.[40]

2. *Réactions initiées par hydrométallation*

Les insaturations peuvent également réagir avec des hydrures métalliques pour conduire à des complexes alkyles susceptibles de s'additionner sur divers électrophiles (Schéma A-21). Après β-H élimination, le produit est libéré et l'hydrure métallique régénéré.

[35] a) G. P. Boldrini, D. Savoia, E. Tagliavini, C. Trombini, A. U. Ronchi, *J. Organomet. Chem.* **1986**, *301*, C62. b) S. A. Lebedev, V. S. Lopatina, E. S. Petrov, I. P. Beletskaya, *J. Organomet. Chem.* **1988**, *344*, 253. c) S. Iyer, C. Ramesh, A. Ramani, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8533. d) S. Ma, H. Wang, K. Gao, F. Zhao, *J. Mol. Catal. A* **2006**, *248*, 17.

[36] A. A. Kelkar, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8917.

[37] S. Iyer, *J. Organomet. Chem.* **1995**, *490*, C27.

[38] K. Fagnou, M. Lautens, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 169.

[39] T. Koike, X. Du, T. Sanada, Y. Danda, A. Mori, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 89.

[40] a) T.-A. Mitsudo, M. Takagi, S.-W. Zhang, Y. Watanabe, *J. Organomet. Chem.* **1992**, *423*, 405. b) E. J. Farrington, J. M. Brown, C. F. J. Barnard, E. Rowsell, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 169. c) Edward J. Farrington, Christopher F. J. Barnard, E. Rowsell, John M. Brown, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 185.

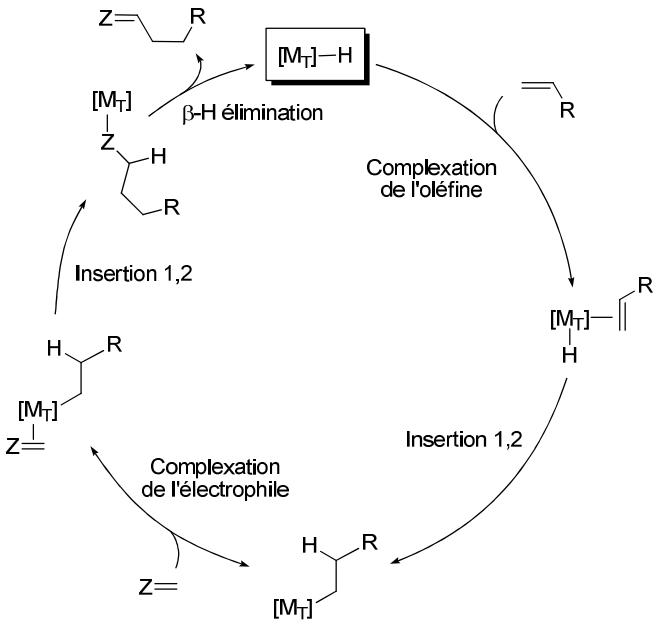


Schéma A-21 : Mécanisme de fonctionnalisation de liaisons C-H initiée par hydrométallation

Par exemple, l'hydrométallation de la méthylvinylcétone par le dihydridotétrakis(triphénylphosphine)ruthénium(II) forme intermédiairement un énolate de ruthénium qui réagit avec le propanal pour conduire à l'aldol insaturé après β-H élimination (Schéma A-22).[41]

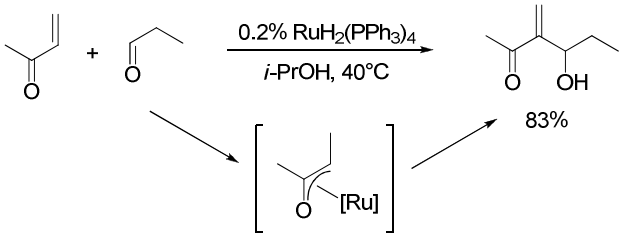


Schéma A-22: Formation d'un adduit de Baylis-Hillman initiée par hydrométallation

III. Exemples de fonctionnalisation catalytique de liaisons C-H

A. Enjeux

L'étude des différents mécanismes de rupture de liaisons C-H nous a permis d'aborder l'aspect réactivité de substrats hydrocarbonés. Or le développement de processus catalytiques permettant la fonctionnalisation de liaisons C-H nécessite de contrôler les chimiosélectivité, régiosélectivité et éventuellement stéréosélectivité de ces processus.

En effet, les problèmes de chimio- et régiosélectivité sont moindres dans les réactions de couplage classiques. Par exemple, dans la réaction de Suzuki-Miyaura[42] qui permet le couplage d'un dérivé halogéné ou d'un triflate avec un dérivé du bore (Schéma A-23), les substrats ne possèdent en général qu'une seule fonction réactive et le produit formé aucune.

[41] S. Sato, I. Matsuda, M. Shibata, *J. Organomet. Chem.* **1989**, *377*, 347.
[42] a) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457. b) A. Suzuki, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 147.

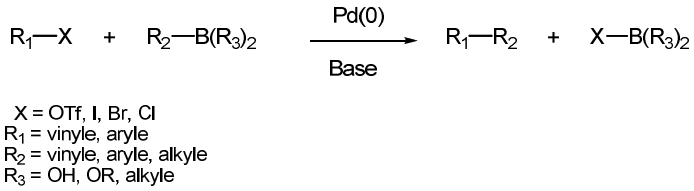


Schéma A-23 : Couplage de Suzuki-Miyaura

Au contraire, dans les réactions impliquant l'activation d'une liaison C-H, du fait de leur omniprésence dans les composés organiques, plusieurs d'entre elles peuvent être fonctionnalisées et il est donc nécessaire de mettre au point des processus régiosélectifs. De plus, les produits formés comportent eux-mêmes plusieurs liaisons C-H et peuvent donc également réagir si la réaction n'est pas chimiosélective. Afin de relever ces défis, différentes stratégies ont été employées comme la conception de catalyseurs sélectifs par un choix approprié du métal de transition et des ligands ou l'utilisation de ligands présents sur le substrat agissant comme groupe directeur (Schéma A-24).[43]

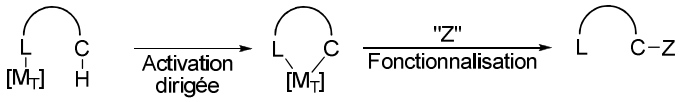


Schéma A-24: Activation dirigée d'une liaison C-H

Le contrôle de la stéréosélectivité lors de la fonctionnalisation de liaisons C-H, représente également un enjeu important pour le développement de nouvelles réactions. Différentes approches mettant en jeu la présence de centres stéréogènes sur le substrat ou des catalyseurs chiraux ont été mises au point, mais les résultats obtenus sont généralement encore modestes.

A la lumière de ces divers enjeux de sélectivité, nous allons à présent aborder de façon synthétique différentes réactions de fonctionnalisation de liaisons C-H en privilégiant les plus économiques en atome et en nous limitant aux réactions intermoléculaires, généralement plus difficiles à mettre point que leurs versions intramoléculaires. Nous présenterons ainsi différentes méthodes de fonctionnalisation de liaisons C-H sp (alcynes), sp^2 (arènes, alcènes, aldéhydes) et sp^3 (alcanes) (Schéma A-25).

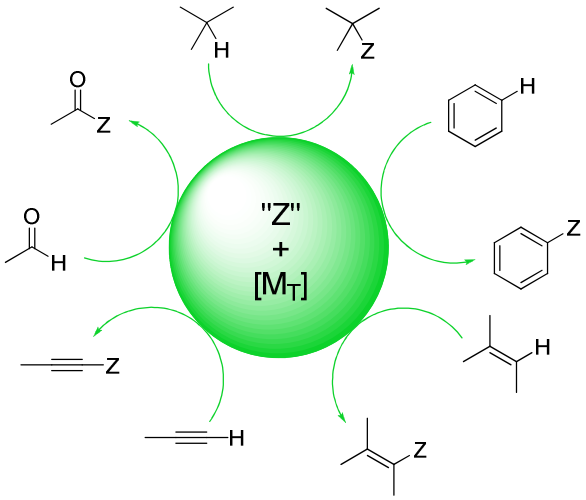


Schéma A-25 : Fonctionnalisation de liaisons C-H

[43] G. W. Parshall, *Acc. Chem. Res.* **1970**, *3*, 139.

Ces processus font généralement intervenir des agents de couplage ou des réactions d'addition sur des insaturations. Il est également possible de coupler directement deux substrats par réaction directe de leurs liaisons C-H (couplage oxydant ou couplage par déshydrogénation) qui s'accompagne de la formation formelle de dihydrogène (Schéma A-26).

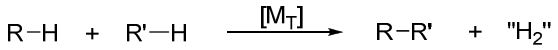


Schéma A-26 : Couplage oxydant

B. Fonctionnalisation de liaisons C-H sp d'alcynes

En présence de complexes métalliques, les alcynes vrais ont une réactivité ambivalente. Ils peuvent en effet former soit des alcynures métalliques, soit des complexes vinylidènes, dont la réactivité est complètement différente (Schéma A-27).

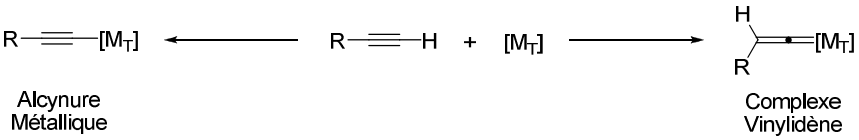


Schéma A-27 : Réactivité ambivalente des alcynes vrais

Les alcynures métalliques peuvent être formés par assistance d'une base qui capte le proton acide ou directement par addition oxydante dans la liaison C-H sp^3. Ce sont des espèces nucléophiles susceptibles de s'additionner sur des dérivés insaturés[44] (alcènes, alcynes, carbonyles ou imines). Par exemple, l'équipe de Trost a montré que l'utilisation d'acétate de palladium en présence de tris(2,6-diméthoxyphényl)phosphane (TDMPP) à température ambiante dans le benzène permet de réaliser la dimérisation d'alcynes (Schéma A-28).[44a]

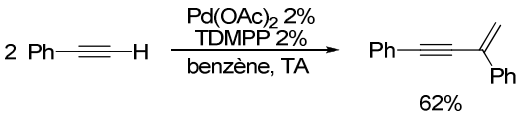


Schéma A-28 : Dimérisation du phénylacétylène catalysée par un complexe de palladium

L'addition d'alcynures métalliques sur des dérivés carbonylés peut conduire à des alcools chiraux.[44c] Ainsi, le groupe de Carreira a mis au point la propargylation énantiosélective d'aldéhydes catalysée par du zinc en présence d'une base et de la *N*-méthyléphédrine comme ligand chiral (Schéma A-29).[45]

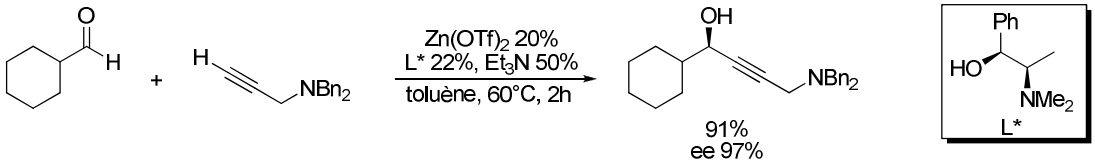


Schéma A-29 : Propargylation énantiosélective du benzaldéhyde

[44] a) B. M. Trost, M. T. Sorum, C. Chan, G. Rühter, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 698. b) D. E. Frantz, R. Fassler, C. S. Tomooka, E. M. Carreira, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 373. c) Barry M. Trost, Andrew H. Weiss, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 963. d) C.-J. Li, *Acc. Chem. Res.* **2010**.

[45] N. K. Anand, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9687.

Les alcynures métalliques peuvent également conduire à des réactions de couplage en présence d'un oxydant pour former des liaisons C-C (couplage de Glaser-Hay) ou C-Hétéroatome.[46] Un exemple récent a été décrit par le groupe de Stahl qui a développé un système catalytique permettant la formation d'ynamides à partir de nucléophiles azotés et d'alcynes en présence d'un catalyseur de cuivre, de pyridine et de carbonate de sodium à 70°C dans le toluène sous atmosphère de dioxygène (Schéma A-30).[47]

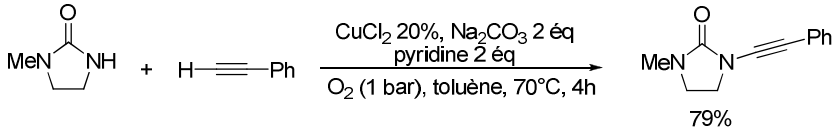


Schéma A-30 : Exemple de formation d'un ynamide par couplage oxydant

Le motif vinylidène est une forme tautomère de l'alcyne qui peut être stabilisée par coordination à un complexe de métal de transition. L'atome de carbone complexé au métal possède un caractère électrophile et peut donc réagir avec des nucléophiles par des réactions d'addition.[48] Ainsi, l'équipe de Dixneuf a réalisé la première addition anti-Markovnikov d'acides carboxyliques sur des alcynes pour former des esters (*Z*)-alcènyliques en utilisant des complexes de ruthénium Ru(méthallyl)$_2$(diphosphane) (diphosphane = dppe ou dppb) (Schéma A-31).[49]

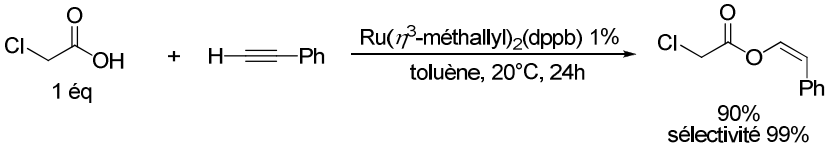


Schéma A-31 : Addition anti-Markovnikov de l'acide 2-chloroacétique sur le phénylacétylène

La structure de type carbène des complexes vinylidènes permet également de former des métallacylobutanes par cycloaddition [2+2] avec des alcènes ou des alcynes. Cette réactivité a par exemple pu être mise à profit par le groupe de Buono qui a rapporté la formation de benzylidènecyclopropanes à partir du phénylacétylène et de dérivés du norbornène, catalysée par un complexe de palladium (Schéma A-32).[50] Après formation du complexe vinylidène et cycloaddition [2+2], une élimination réductrice conduit au produit attendu.

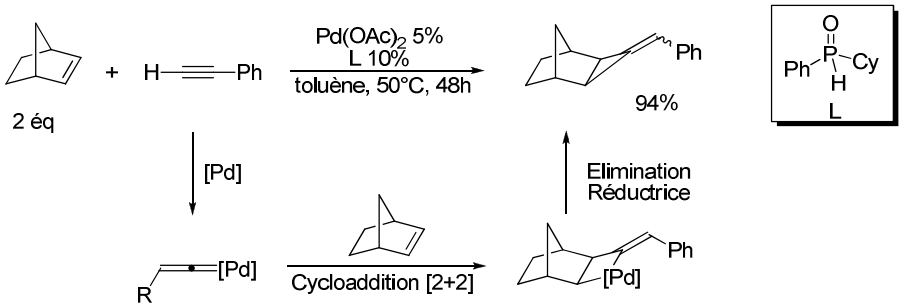


Schéma A-32 : Formation de liaisons C-C par cycloaddition [2+2] sur un complexe vinylidène

[46] P. Siemsen, R. C. Livingston, F. Diederich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2632.
[47] T. Hamada, X. Ye, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 833.
[48] Revue récente : C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2176 et références citées.
[49] a) H. Doucet, J. Höfer, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 850. b) H. Doucet, B. Martin-Vaca, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7247.
[50] J. Bigeault, L. Giordano, G. Buono, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4753.

C. Fonctionnalisation de liaisons C-H sp^2 d'aldéhydes

1. *Formation de cétones*

L'addition sur un alcène ou un alcyne d'un groupe acyle et d'un hydrogène, appelée réaction d'hydroacylation, constitue une approche très directe et économique en atomes pour la formation de cétones (Schéma A-33). Cette réaction fait généralement intervenir une étape d'addition oxydante du complexe métallique dans la liaison C-H aldéhydique formant un hydridoacylmétal qui après insertion-1,2 de l'alcène dans la liaison [M_T]-H et élimination réductrice du complexe formé conduit à la cétone et régénère le catalyseur (Schéma A-33).

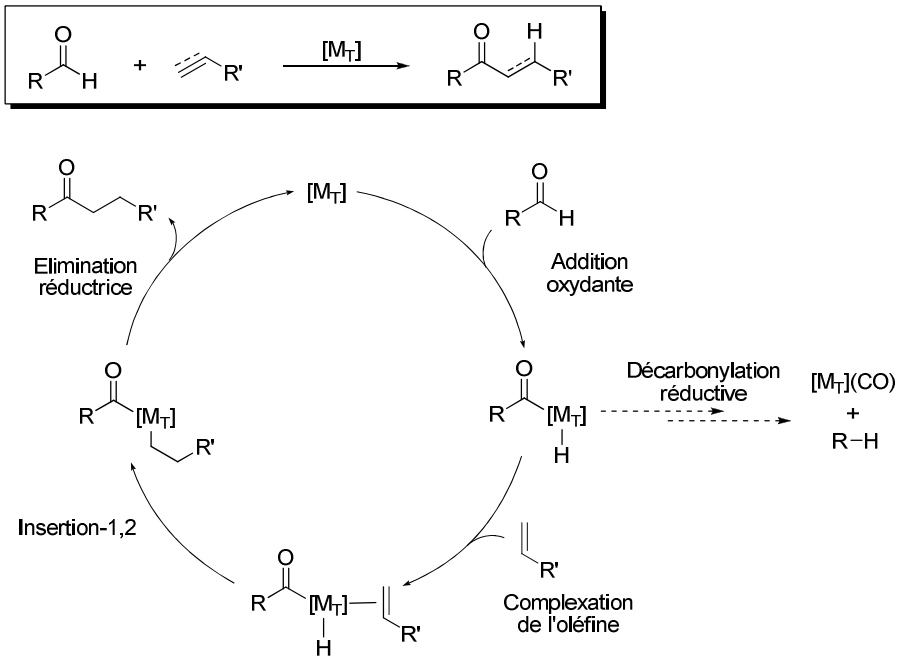


Schéma A-33 : Bilan et mécanisme de l'hydroacylation d'alcènes

Depuis la première description de cette réaction par Sakai en 1972, qui prépara la cyclopentanone à partir du pent-4-énal et d'une quantité stœchiométrique de catalyseur de Wilkinson,[51] de nombreux progrès ont été réalisés afin de diminuer la quantité de catalyseur, d'étendre la réaction à divers substrats et de la rendre stéréosélective.[52] La difficulté principale à surmonter pour développer cette réaction est d'empêcher la réaction concurrente de décarbonylation réductrice qui conduit à la réduction de l'aldéhyde en alcane et à la formation de complexes métalliques carbonylés souvent moins actifs (Schéma A-33). Cette réaction intramoléculaire est d'autant plus délicate à limiter dans le cas de l'hydroacylation intermoléculaire lors de laquelle la complexation de l'oléfine sur le centre métallique est a priori plus lente, favorisant l'extrusion de monoxyde de carbone. Différentes méthodes ont donc été mises au point pour stabiliser le complexe acylmétal et éviter cette réaction concurrente.

Par exemple, lorsqu'un hétéroatome est présent sur le substrat, il peut stabiliser l'acylmétal intermédiaire par complexation, ce qui permet d'obtenir de bons rendements en cétones. Ainsi, le groupe de Willis s'est intéressé à l'utilisation du soufre comme atome

[51] K. Sakai, J. Ide, O. Oda, N. Nakamura, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 1287.
[52] Revue : a) M. C. Willis, *Chem. Rev.* **2009**, *110*, 725. b) C.-H. Jun, E.-A. Jo, J.-W. Park, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1869.

complexant, montrant la possibilité de réaliser l'hydroacylation d'oléfines non substituées (donc peu réactives par ailleurs) en utilisant le DPEphos comme ligand (Schéma A-34).[53] La nature flexible et hémilabile de ce ligand lui permet d'adopter différentes géométries et différents modes de coordination qui permettent au catalyseur d'être plus actif.

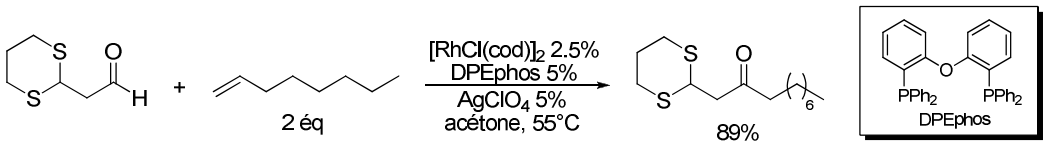


Schéma A-34 : Utilisation du ligand DPEphos pour l'hydroacylation par le 2-(1,3-dithian-2-yl)acétaldéhyde

Une stratégie intéressante pour éliminer la réaction de décarbonylation réductrice est d'éviter la formation de l'intermédiaire acylmétal en utilisant une imine comme aldéhyde masqué. Cette approche est d'autant plus attrayante que l'activation peut être dirigée par un groupe présent sur l'imine ce qui ne nécessite pas de groupe complexant sur l'aldéhyde de départ. En particulier, les imines picolyliques sont très intéressantes puisque l'activation de la liaison C-H de l'aldimine est favorisée par la relation 1,5 entre l'azote du motif pyridine et la liaison C-H (Schéma A-35).[54] Le groupe de Jun a pu mettre à profit la réactivité de ces imines dans l'hydroacylation catalysée par le rhodium, tout en s'affranchissant des étapes supplémentaires de synthèse et d'hydrolyse en les générant *in situ* à partir d'une quantité catalytique de 2-amino-3-picoline et d'acide benzoïque (Schéma A-35).[55]

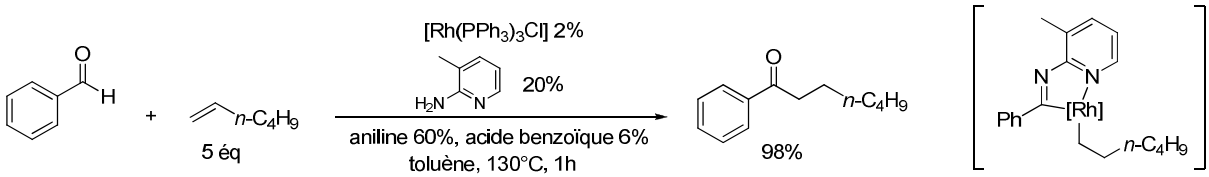


Schéma A-35 : Hydroacylation de l'hex-1-ène via la génération *in situ* d'une picolylimine

Plus récemment, l'hydroacylation catalysée par des complexes de ruthénium a été revisitée indépendamment par les groupes de Ryu[56] et Krische[57] qui ont décrit la réaction d'aldéhydes avec des diènes-1,3 ou des alcynes en présence d'une quantité catalytique d'hydrures de ruthénium (Schéma A-36). Le mécanisme proposé dans ces conditions réactionnelles diffère de celui considéré jusqu'à présent, faisant plutôt intervenir comme espèce catalytique active un hydrure de ruthénium qui initie le cycle catalytique par hydrométallation de l'oléfine (Z = O, Schéma A-21). Le π-allylruthénium ainsi formé s'additionne sur l'aldéhyde puis la β-H élimination de l'alkoxyruthénium conduit au produit d'hydroacylation et régénère l'hydrure de ruthénium. Ce mécanisme est d'autant plus intéressant qu'il ne fait pas intervenir l'intermédiaire acylmétal susceptible de conduire à la décarbonylation réductrice.

[53] a) G. L. Moxham, H. E. Randell-Sly, S. K. Brayshaw, R. L. Woodward, A. S. Weller, M. C. Willis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7618. b) Gemma L. Moxham, H. Randell-Sly, Simon K. Brayshaw, Andrew S. Weller, Michael C. Willis, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 8383. c) J. D. Osborne, M. C. Willis, *Chem. Commun.* **2008**, 5025.
[54] J. W. Suggs, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 489.
[55] C.-H. Jun, D.-Y. Lee, H. Lee, J.-B. Hong, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3070.
[56] S. Omura, T. Fukuyama, J. Horiguchi, Y. Murakami, I. Ryu, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14094.
[57] a) F. Shibahara, J. F. Bower, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14120. b) V. M. Williams, J. C. Leung, R. L. Patman, M. J. Krische, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 5024.

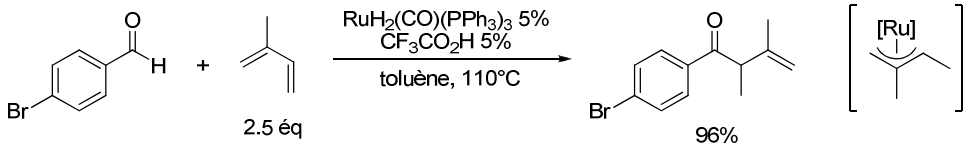


Schéma A-36 : Hydroacylation catalysée par des hydrures de ruthénium

2. Formation de dérivés d'acides

La liaison C-H sp^2 d'aldéhydes peut également être fonctionnalisée par des dérivés oxygénés ou azotés pour conduire respectivement à des esters ou des amides. De tels procédés sont particulièrement attractifs puisqu'ils permettent de transformer directement les aldéhydes sans devoir les oxyder en acide carboxylique évitant ainsi d'avoir recours à des esters activés via l'utilisation d'agents de couplage générateurs de sous-produits.

La formation d'esters ou de lactones à partir d'aldéhydes, par exemple, appelée réaction de Tishchenko, constitue une voie privilégiée d'accès aux esters symétriques puisqu'elle est totalement économique en atomes et ne génère aucun déchet. Cette réaction est notamment utilisée à l'échelle industrielle dans certains pays comme le Japon ou l'Allemagne pour la production d'acétate d'éthyle à partir d'acétaldéhyde.[58] Différents catalyseurs à base d'aluminium, de lanthanides ou de métaux de transition ont été mis au point pour cette réaction que nous approfondirons ultérieurement (Partie C.I, p.109).[59] Par exemple, un système catalytique utilisant un complexe de nickel associé au carbène *N*-hétérocyclique IPrCl a été récemment développé par l'équipe d'Ogoshi et s'est montré très efficace pour la dimérisation d'aldéhydes (Schéma A-37).[60]

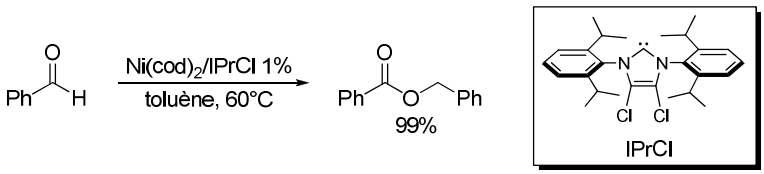


Schéma A-37 : Réaction de Tishchenko catalysée par le nickel

Bien que moins nombreux dans la littérature, plusieurs exemples de formation catalytique d'amides à partir d'aldéhydes ont été rapportés[61] notamment avec des complexes de Ru, Pd, Rh, Ni, Mn. Deux mécanismes différents ont pu être proposés suivant les cas. L'amine peut réagir sur l'aldéhyde pour former intermédiairement un hémiaminal qui conduit à l'amide après β-H élimination. Ainsi, le groupe de Beller a montré que l'utilisation d'un complexe cationique de rhodium en présence de *N*-méthylmorpholine (NMO) et d'une

[58] *Industrial Organic Chemistry*; 3rd ed.; K. Weissermel, H.-J. Arpe, Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 1997.

[59] Revues : a) O. P. Törmäkangas, A. M. P. Koskinen, *Recent Res. Dev. Org. Chem.* **2001**, *5*, 225. b) T. Seki, T. Nakajo, M. Onaka, *Chem. Lett.* **2006**, *35*, 824. c) K. Ekoue-Kovi, C. Wolf, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6302.

[60] S. Ogoshi, Y. Hoshimoto, M. Ohashi, *Chem. Commun.* **2010**, 3354.

[61] Ru : a) J. W. W. Chang, P. W. H. Chan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1138. b) D. Gnanamgari, R. H. Crabtree, *Organometallics* **2009**, *28*, 922. Pd : c) Y. Tamaru, Y. Yamada, Z.-I. Yoshida, *Synthesis* **1983**, 474. d) M. A. Ali, T. Punniyamurthy, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *9999*, NA. Rh : e) H. Fujiwara, Y. Ogasawara, K. Yamaguchi, N. Mizuno, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5202. f) A. Tillack, I. Rudloff, M. Beller, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *2001*, 523. Ni : g) K. Nakagawa, H. Onoue, K. Minami, *Chem. Commun.* **1966**, 17. Mn : h) N. W. Gilman, *J. Chem. Soc. D: Chem. Commun.* **1971**, 733.

quantité catalytique de base permettait la formation de divers amides avec de bonnes conversions (Schéma A-38).[61f]

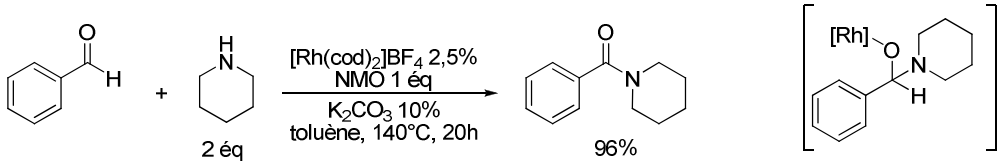


Schéma A-38 : Formation d'amide catalysée par le rhodium

Un autre mécanisme fait intervenir l'hydroxylamine qui se combine à un aldéhyde pour former un nitrile qui est alors hydrolysé pour générer l'amide correspondant. Par exemple, l'équipe de Punniyamurthy a pu obtenir les amides primaires à partir d'aldéhydes et de chlorure d'hydroxylammonium en présence de base et d'une quantité catalytique de $Pd(OAc)_2$ dans un mélange eau/DMSO (Schéma A-39).[61d]

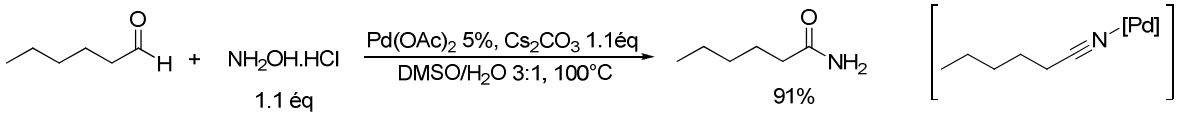


Schéma A-39 : Formation de l'hexanamide à partir de l'hexanal catalysée par $Pd(OAc)_2$

D. Fonctionnalisation de liaisons C-H sp^2 d'arènes et d'alcènes

1. Formation de liaisons C-Hétéroatome

La formation de liaisons C-Hétéroatome peut être réalisée par réaction de couplage du complexe organométallique issu de l'activation d'une liaison C-H sp^2.

Par exemple, les équipes d'Ishiyama, de Miyaura et d'Hartwig ont conjointement rapporté l'utilisation de complexes d'iridium pour la borylation d'arènes avec le bispinacolborane à une température de 80°C (Schéma A-40).[62,63] Dans ces conditions, les deux motifs pinacolborane sont utilisés dans la réaction de borylation, et le seul sous-produit est le dihydrogène. Néanmoins, l'utilisation d'arènes monosubstitués (toluène, anisole) conduit à des mélanges d'isomères.

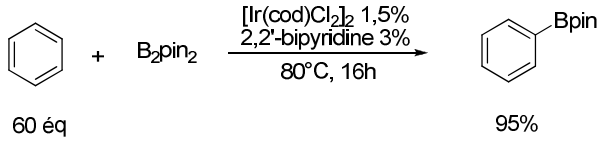


Schéma A-40 : Borylation du benzène catalysée par l'iridium

Afin de s'affranchir des problèmes de régiosélectivité, différents groupes se sont intéressés à la fonctionnalisation de substrat possédant un groupe directeur. L'activation C-H d'une molécule précomplexée à un complexe métallique conduit à un métallacycle qui peut être diversement fonctionnalisé.[12,64] Ce type de réaction a principalement été rapporté avec des

[62] T. Ishiyama, J. Takagi, K. Ishida, N. Miyaura, N. R. Anastasi, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 390.

[63] Revue : I. A. I. Mkhalid, J. H. Barnard, T. B. Marder, J. M. Murphy, J. F. Hartwig, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 890.

[64] T. W. Lyons, M. S. Sanford, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1147.

complexes de palladium qui sont compatibles avec de nombreux oxydants, une large gamme de substrats et permettent la formation d'un grand nombre de liaisons C-Hétéroatome différentes. Par exemple, le groupe de Sanford a montré qu'une quantité catalytique d'acétate de palladium permettait l'acétoxylation de la 2-phénylpyridine par le (diacétoxyiodo)benzène ($PhI(OAc)_2$) dans l'acétonitrile à 100°C (Schéma A-41).[65]

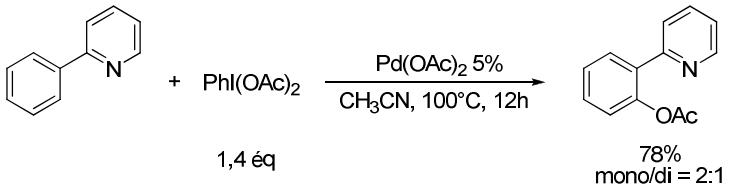
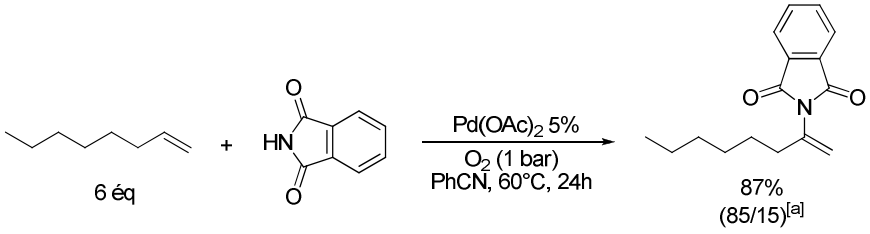


Schéma A-41 : Acétoxylation de la 2-phénylpyridine

Dans des conditions analogues et en présence de *N*-halosuccinimides ou d'halogénures de cuivre(II), il est possible de former des liaisons C-Halogène.[64] Ce type de réaction implique vraisemblablement l'oxydation du palladium du palladacycle du degré II au degré IV dont l'évolution par élimination réductrice pour conduire au produit est favorisée.

Une autre voie de fonctionnalisation de liaisons C-H sp^2 fait intervenir des réactions d'addition. En effet, nous avions vu précédemment que des insaturations π peuvent être activées par des complexes métalliques électrophiles et ainsi réagir avec des nucléophiles oxygénés ou azotés (réaction de Wacker et aza-Wacker) pour conduire à la formation de liaisons C-Hétéroatome par addition/β-H élimination (Partie A.II.B.1, p.31).[66] Par exemple, l'amination d'oléfines non activées a pu être réalisée par le groupe de Stahl en présence d'une quantité catalytique d'acétate de palladium et en utilisant le dioxygène comme oxydant (Schéma A-42).[67]



[a] Rapport isomère représenté/autres isomères

Schéma A-42 : Amination de l'oct-1-ène catalysée par le palladium

2. *Formation de liaisons C-C*

La formation de liaisons C-C par réaction de deux arènes ou alcènes préfonctionnalisés, catalysée par des métaux de transition (Schéma A-43), a été largement développée au cours de ces dernières dizaines d'années, fournissant aux chimistes des méthodes de synthèse très performantes comme en témoigne l'utilisation tant dans le milieu académique qu'industriel des couplages de Suzuki-Miyaura (M = B), Stille (M = Sn), Kumada-Corriu (M = Mg), Hiyama (M = Si) ou Negishi (M = Zn) par exemple.

[65] Revue : A. R. Dick, K. L. Hull, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2300.

[66] a) T. Punniyamurthy, S. Velusamy, J. Iqbal, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2329. b) E. M. Beccalli, G. Broggini, M. Martinelli, S. Sottocornola, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5318.

[67] J. L. Brice, J. E. Harang, V. I. Timokhin, N. R. Anastasi, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2868.

Devant la nécessité de préfonctionnaliser chacun des deux partenaires de couplage, de nouvelles réactions ont été mises point en faisant intervenir des substrats dans lesquelles la liaison C-M ou la liaison C-X est remplacée par une liaison C-H (Schéma A-43), le but ultime étant de coupler directement deux liaisons C-H (couplage oxydant).

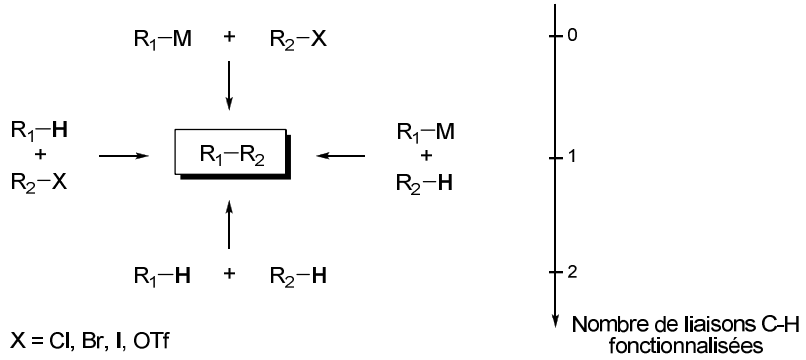


Schéma A-43 : Réactions de couplage métallocatalysées

La réaction de couplage direct d'un alcène et d'un aromatique constitue une perspective attrayante pour la vinylation d'arènes à la fois comme alternative synthétique à la réaction de Heck (Partie A.II.B.1, p.31) mais également industriellement puisqu'elle permettrait par exemple la synthèse directe de styrène à partir de benzène et d'éthylène. Le premier exemple d'une telle réaction a été initialement décrit par Fujiwara et Moritani en 1967,[68] et les conditions réactionnelles ont par la suite pu être optimisées afin d'améliorer les rendements, d'utiliser un excès moindre d'aromatique et surtout de rendre le processus global catalytique grâce à l'utilisation de réactifs capables de réoxyder le palladium (Schéma A-16, p.30 et Schéma A-44).[31]

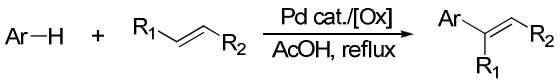


Schéma A-44 : Réaction de Fujiwara-Moritani

Afin d'améliorer la régiosélectivité obtenue dans la réaction d'arènes substitués, il est possible d'utiliser des groupes complexants sur l'aromatique pour diriger la fonctionnalisation. Ainsi Shi a décrit l'alcènylation régiosélective de *N,N*-diméthylbenzylamines par divers acrylates ou acrylamides en présence d'une quantité catalytique de palladium(II) et d'acétate de cuivre comme oxydant stœchiométrique, à 85°C dans une mélange acide acétique/trifluoroéthanol.[69]

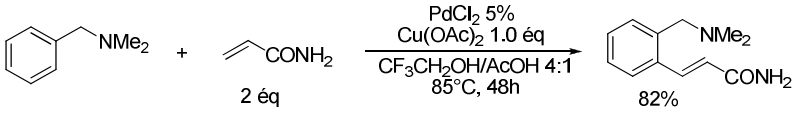


Schéma A-45 : Couplage oxydant dirigé par un groupe *N,N*-diméthylamine

La construction de motifs biaryles, omniprésents dans les domaines pharmaceutiques et des matériaux, constitue un enjeu important en synthèse organique moderne, notamment en ce qui concerne l'hétérocouplage.[70] Leur formation à partir des arènes non fonctionnalisés

[68] I. Moritani, Y. Fujiwara, *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 1119.
[69] G. Cai, Y. Fu, Y. Li, X. Wan, Z. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7666.
[70] a) J. Hassan, M. Sevignon, C. Gozzi, E. Schulz, M. Lemaire, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359. b) D. Alberico, M. E. Scott, M. Lautens, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 174. c) G. P. McGlacken, L. M. Bateman, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2447 et références citées.

correspondants reste encore un défi majeur.[70c,71] En effet, la conception de conditions réactionnelles pour effectuer une telle transformation nécessite un excellent contrôle à la fois de la réactivité de chaque arène qui doit intervenir au bon moment dans le cycle afin d'éviter la formation des produits d'homocouplage mais également de la régiosélectivité pour ne former qu'un seul des nombreux régioisomères possibles. Une avancée importante a été réalisée indépendamment par les groupes de Fagnou[71a] (Schéma A-46) et DeBoef.[71b] En utilisant des indoles ou des benzofuranes comme partenaires de couplage et par un choix judicieux des conditions réactionnelles, les produits d'hétérocouplage ont pu être obtenus avec de très bons rendements et sélectivités.

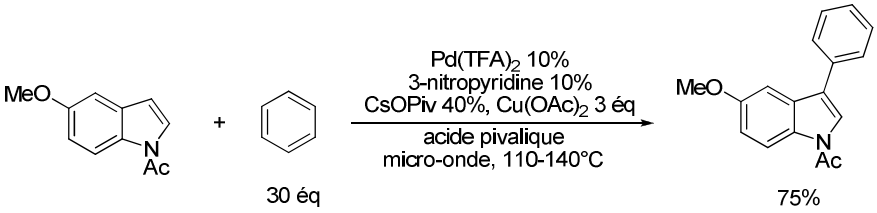


Schéma A-46 : Couplage oxydant d'indoles et d'aromatiques

Le couplage oxydant intermoléculaire de deux alcènes est une réaction très peu décrite dans la littérature,[72,73] en général plus connue dans sa version de dimérisation. Récemment, certaines équipes ont néanmoins mis au point des conditions permettant de coupler deux alcènes différents (Schéma A-47) sur lesquelles nous reviendrons (Partie C.I.C.1.b), p.141).

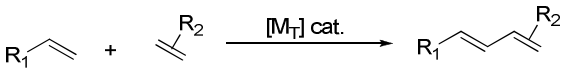


Schéma A-47 : Couplage oxydant de deux alcènes

Bien qu'utilisant des substrats très peu fonctionnalisés, ces réactions de couplage nécessitent une quantité stœchiométrique d'oxydant ce qui génère des déchets à éliminer augmentant ainsi l'impact environnemental du procédé (lorsque l'oxydant n'est pas le dioxygène). Une alternative intéressante serait d'utiliser des réactions d'addition sur un dérivé insaturé (alcène, alcyne ou monoxyde de carbone) ce qui constituerait une approche synthétique totalement économique en atomes.

Ainsi, les réactions d'hydroarylation et d'hydroalcénylation d'alcènes ou d'alcynes (Schéma A-48), qui consistent en l'addition-1,2 d'un aryle ou d'un alcène activé sur une insaturation, sont des méthodes de choix pour la construction de molécules complexes et seront détaillées par la suite (Partie B.I, p.51 et Partie C.II, p.132).[20g,i,o]

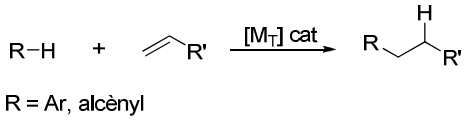


Schéma A-48 : Hydroarylation et hydroalcénylation d'alcènes

[71] a) D. R. Stuart, K. Fagnou, *Science* **2007**, *316*, 1172. b) T. A. Dwight, N. R. Rue, D. Charyk, R. Josselyn, B. DeBoef, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3137 et références citées.

[72] M. J. Da Silva, J. A. Gonçalves, R. B. Alves, O. W. Howarth, E. V. Gusevskaya, *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 302 et références citées.

[73] Y. Hatamoto, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4623 et références citées.

Le monoxyde de carbone est également un substrat insaturé intéressant pour l'addition de substrats activés par des métaux de transition. La réaction de carbonylation, qui permet de former des aldéhydes, a été décrite avec différents complexes de rhodium, d'iridium et de ruthénium. Néanmoins, cette réaction conduit généralement à de faibles rendements car elle est endothermique,[74] et les complexes utilisés catalysent également la réaction inverse de décarbonylation.[20g,i,o] Malgré la formation de nombreux sous-produits, le benzaldéhyde peut ainsi être formé à partir de benzène sous atmosphère de CO en présence de $RhCl(CO)(PPh_3)_3$ et sous irradiation, mais l'application à des aromatiques substitués n'est pas régiosélective, ce qui restreint son utilisation. La réaction d'acylation (Schéma A-49) est quant à elle exothermique, donc plus facile à mettre en œuvre.[20i] Elle présente de plus un intérêt synthétique évident puisqu'elle permet le couplage d'un aromatique, de CO et d'une oléfine pour former la cétone correspondante avec une économie d'atome totale.

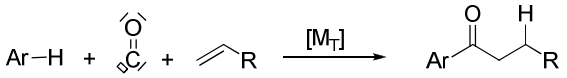


Schéma A-49 : Réaction d'acylation d'aryles catalytique

Le groupe de Murai a permis l'extension de cette réaction à de nombreux alcènes avec un très bon contrôle de la régiosélectivité en fonction du substrat grâce à l'utilisation de groupes directeurs azotés.[75] Par exemple, l'acylation en position β d'hétérocycles catalysée par un complexe de ruthénium a pu être réalisée avec de très bons rendements (Schéma A-50).

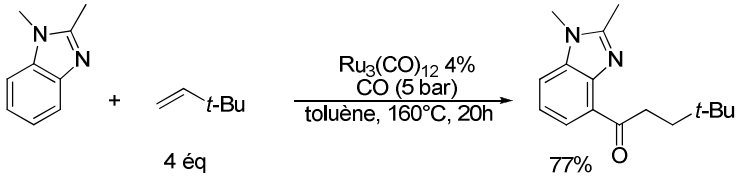


Schéma A-50 : Acylation d'un hétérocycle azoté

E. Fonctionnalisation de liaisons C-H sp^3

La présence d'un système π permet au substrat de se complexer au catalyseur métallique, ce qui favorise l'activation des liaisons C-H sp^2 ou sp. Ce type de système étant absent sur les dérivés saturés, l'activation de liaisons C-H sp^3 non acides est donc beaucoup plus délicate. Des approches variées ont néanmoins été mises au point, impliquant notamment la précoordination du complexe métallique au substrat par différents modes.[76]

Ainsi, une addition oxydante dans une liaison carbone-halogène présente sur le substrat conduit à un complexe organométallique qui peut alors réaliser une activation

[74] A. J. Kunin, R. Eisenberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 535.

[75] En position α : N. Chatani, T. Fukuyama, F. Kakiuchi, S. Murai, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 493. N. Chatani, T. Fukuyama, H. Tatamidani, F. Kakiuchi, S. Murai, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4039. En position β : T. Fukuyama, N. Chatani, J. Tatsumi, F. Kakiuchi, S. Murai, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11522. En position γ : S. Imoto, T. Uemura, F. Kakiuchi, N. Chatani, *Synlett* **2007**, 170 et références citées. En position δ : N. Chatani, S. Yorimitsu, T. Asaumi, F. Kakiuchi, S. Murai, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7557.

[76] Revues récentes : a) R. H. Crabtree, *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 4083. b) R. Jazzar, J. Hitce, A. Renaudat, J. Sofack-Kreutzer, O. Baudoin, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 2654.

intramoléculaire de liaison C-H, généralement via l'abstraction d'un proton par une base (Schéma A-51). Le métallacycle ainsi formé peut réagir par insertion d'un réactif insaturé, élimination réductrice, β-H élimination ou être fonctionnalisé par transmétallation.

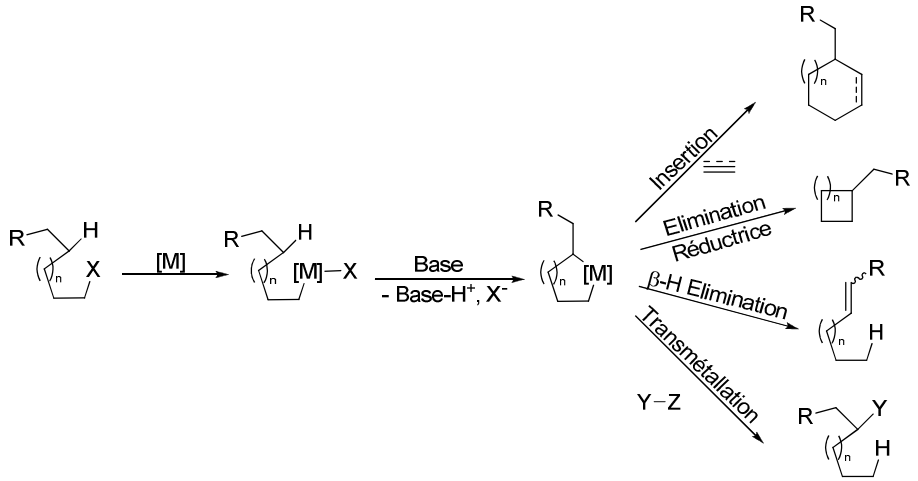


Schéma A-51 : Activation et fonctionnalisation de liaisons C-H sp^3 initiées par addition oxydante

De nombreuses réactions intramoléculaires, utilisant ce mode d'activation, ont été rapportées pour la formation de cycles. Ainsi, le groupe de Baudoin a décrit la formation de benzocyclobutènes à partir de bromoarènes catalysée par un complexe de palladium en présence de tri-*tert*-butylphosphane et de carbonate de potassium dans le DMF à 140°C (Schéma A-52).[77a,c] Cette réaction fait intervenir intermédiairement un palladacycle à 5 chaînons qui évolue par élimination réductrice pour conduire au benzocyclobutène. Lorsque le carbone quaternaire du substrat est fonctionnalisé par des groupes alkyles branchés, il se forme préférentiellement un palladacycle à 6 chaînons dont l'élimination réductrice permet la formation de l'indane correspondant (Schéma A-52, F-TOTP = tris(5-fluoro-2-méthylphényl)phosphane).[77b]

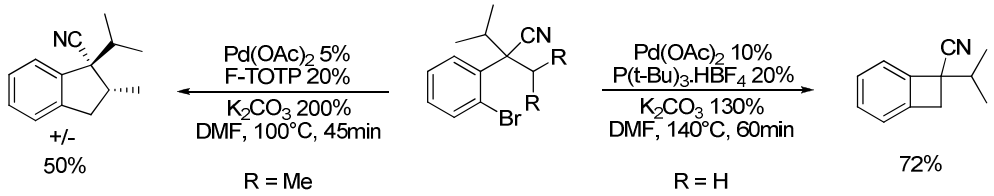


Schéma A-52 : Formation de cycles accolés par activation C-H dirigée par addition oxydante

Le groupe de Catellani a rapporté une séquence intéressante qui permet la synthèse d'un tricycle à partir de 2,6-diméthyliodobenzène et de norbornène en présence d'acétate de palladium et d'acétate de potassium dans le DMF à 105°C (Schéma A-53).[78] Cette réaction procède par addition oxydante du complexe de palladium dans la liaison Carbone-Iode, suivie de la carbopalladation du norbornène, d'une activation C-H intramoléculaire pour conduire à un métallacyle à six chaînons qui évolue ensuite par élimination réductrice.

[77] a) O. Baudoin, A. Herrbach, F. Guéritte, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5736. b) J. Hitce, P. Retailleau, O. Baudoin, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 792. c) M. Chaumontet, R. Piccardi, N. Audic, J. Hitce, J.-L. Peglion, E. Clot, O. Baudoin, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15157.

[78] M. Catellani, E. Motti, S. Ghelli, *Chem. Commun.* **2000**, 2003.

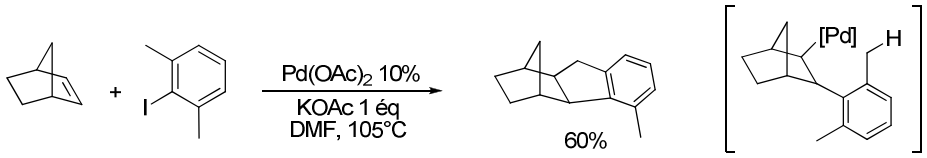


Schéma A-53 : Exemple de fonctionnalisation de liaisons C-H dirigée par addition oxydante

Ces approches permettent la fonctionnalisation d'une liaison C-H, mais nécessitent néanmoins que le substrat possède une fonction halogénée. Une autre méthode plus économique en atomes consiste en l'utilisation d'un groupe directeur présent sur la molécule de départ pour diriger l'activation C-H (Schéma A-24). Le complexe alkylmétal formé peut ensuite, par exemple, être fonctionnalisé par des réactions d'addition sur des dérivés insaturés pour former des liaisons C-C. Ainsi, le groupe de Murai a montré que le noyau pyridine permet de diriger la propionylation d'une liaison C-H sp^3 en position γ en présence d'un catalyseur de rhodium (Schéma A-54).[79] Dans cette réaction, l'activation de la liaison C-H est suivie d'une insertion de l'éthylène dans la liaison Rh-H, puis de l'insertion de CO suivie d'une élimination réductrice.

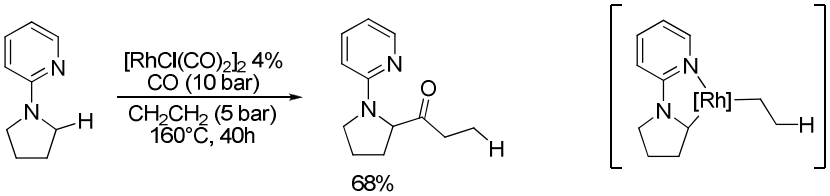


Schéma A-54 : Propionylation de la 2-(pyrrolidin-1-yl)pyridine catalysée par le rhodium

Après activation de la liaison C-H, il est également possible de réaliser des réactions de couplage qui permettent notamment la formation de liaisons C-Hétéroatome.[12,64] Ainsi, l'équipe de Yu a utilisé un groupe oxazoline chiral pour diriger l'activation C-H puis l'iodation diastéréosélective catalysée par un complexe de palladium en présence d'un co-oxydant (Schéma A-55).[80]

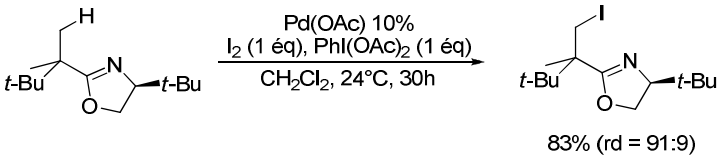


Schéma A-55 : Iodation diastéréosélective dirigée par un groupe oxazoline

Outre les hétéroatomes, les insaturations peuvent également être utilisées pour diriger l'activation d'une liaison C-H. En particulier, l'activation de liaisons C-H allyliques permet la formation intermédiaire de complexes π-allyliques sur lesquels divers nucléophiles carbonés, oxygénés ou azotés peuvent s'additionner. Par exemple, l'équipe de White a mis au point l'amination allylique palladocatalysée de divers substrats avec de bonnes régio- et stéréosélectivités (Schéma A-56).[81] L'utilisation d'un complexe de chrome comme acide de Lewis s'est révélée décisive pour l'étape d'addition du nucléophile azoté sur le π-allylpalladium.

[79] N. Chatani, T. Asaumi, T. Ikeda, S. Yorimitsu, Y. Ishii, F. Kakiuchi, S. Murai, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12882.
[80] R. Giri, X. Chen, J.-Q. Yu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2112.
[81] S. A. Reed, M. C. White, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3316.

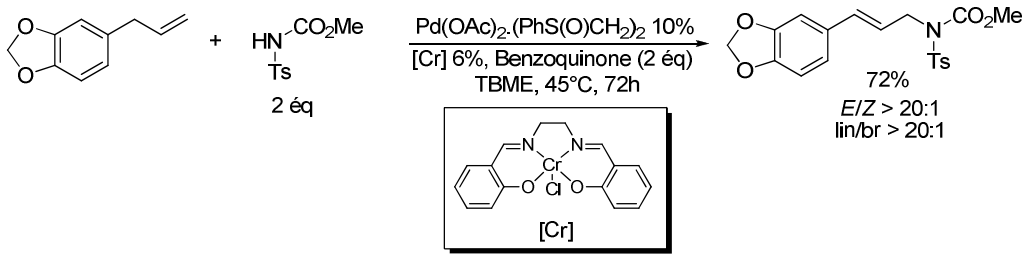


Schéma A-56 : Activation allylique palladocatalysée suivie de l'addition d'un nucléophile azoté

Nous venons d'explorer différents modes d'activation de dérivés saturés utilisant diverses fonctionnalités présentes sur ces substrats. Cependant, l'activation et la fonctionnalisation directes d'alcanes, qui représentent un défi très important d'un point de vue synthétique, industriel et économique, ne peuvent reposer sur ces principes et la mise au point de réactions sélectives est beaucoup plus délicate. Récemment, le groupe d'Hartwig a réussi à réaliser la borylation régiosélective d'alcanes par des complexes de rhénium, de rhodium ou de ruthénium et a pu fonctionnaliser sélectivement divers alcanes en position terminale (Schéma A-57).[62,82] Des mesures d'effet isotopique et des calculs de modélisation moléculaire par DFT montrent que l'excellente régiosélectivité observée serait due non seulement à l'activation C-H mais également à l'étape de fonctionnalisation, qui sont toutes deux favorisées pour les liaisons C-H primaires.[82d]

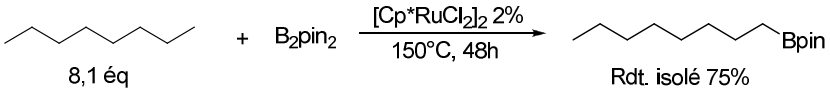


Schéma A-57 : Borylation régiosélective de l'octane

IV. Conclusion

Au cours de cette première partie, nous avons abordé différentes réactions de fonctionnalisation de liaisons C-H impliquant leur rupture par des complexes de métaux de transition. Ces approches présentent l'avantage d'être très directes, permettant l'élaboration de molécules complexes à partir de substrats accessibles, et conduisent généralement à la réduction de la quantité de déchets produits.

Cependant, bien que la communauté scientifique porte un intérêt croissant au développement de ces réactions, la mise au point de procédés opérant avec de meilleures sélectivités, sur une gamme plus large de substrats et dans des conditions plus douces est toujours hautement souhaitable tant sur le plan académique qu'industriel.

Il avait été mis au point au laboratoire un système catalytique flexible composé d'un précurseur de ruthénium, d'un réducteur et d'un ligand phosphoré, permettant de générer *in situ* des complexes de ruthénium qui s'étaient révélés efficaces dans des réactions d'hydroarylation impliquant l'activation de liaisons C-H (Schéma A-58).[83,84]

[82] a) H. Chen, S. Schlecht, T. C. Semple, J. F. Hartwig, *Science* **2000**, *287*, 1995. b) J. D. Lawrence, M. Takahashi, C. Bae, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15334. c) J. M. Murphy, J. D. Lawrence, K. Kawamura, C. D. Incarvito, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13684. d) C. S. Wei, C. A. Jiménez-Hoyos, M. F. Videa, J. F. Hartwig, M. B. Hall, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3078.

[83] R. Martinez, thèse UPMC 2004-2007.

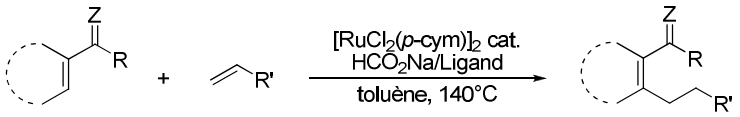


Schéma A-58 : Hydroarylation d'alcènes catalysée par un complexe de ruthénium généré *in situ*

Au cours de cette thèse, nous avons cherché à élargir le domaine d'application de ces conditions réactionnelles à une large gamme de substrats ainsi qu'à découvrir de nouvelles réactivités de ce système catalytique. Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés à l'extension de la réaction d'hydroarylation à de nouveaux substrats ainsi qu'à la simplification des conditions réactionnelles vers un précurseur métallique plus aisément accessible et des conditions plus douces.

[84] a) R. Martinez, R. Chevalier, S. Darses, J.-P. Genet, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 8232. b) R. Martinez, J.-P. Genet, S. Darses, *Chem. Commun.* **2008**, 3855. c) R. Martinez, M.-O. Simon, R. Chevalier, C. Pautigny, J.-P. Genet, S. Darses, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7887.

Partie B.

Hydroarylation et hydroalcénylation d'alcènes via l'activation de liaisons C-H

Comme nous l'avons vu précédemment, les réactions d'hydroarylation et d'hydroalcénylation constituent des approches synthétiques totalement économiques en atomes pour la formation de liaisons C-C (Schéma A-48, p.43). Après quelques rappels bibliographiques abordant ces réactions faisant intervenir l'activation d'arènes ou d'alcènes par rupture d'une liaison C-H métallocatalysée, nous présenterons les résultats que nous avons obtenus au cours de cette thèse en utilisant un système catalytique flexible composé de ruthénium.

I. Rappels bibliographiques

A. Activation non dirigée

La première réaction d'hydroarylation catalysée par un complexe de métal de transition a été rapportée en 1978 par l'équipe de Yamazaki qui a pu obtenir la 1,2,2'-triphényléthanone à partir de diphénylcétène dans le benzène en présence d'une quantité catalytique de $Rh_4(CO)_{12}$ sous atmosphère de CO (Schéma B-1).[85]

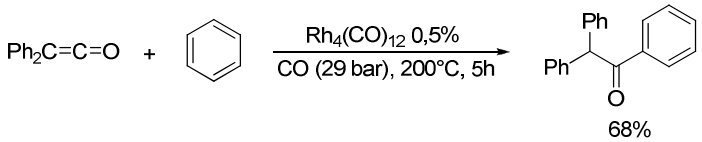


Schéma B-1 : Hydroarylation du diphénylcétène dans le benzène catalysée par un complexe de rhodium

Cette réaction nécessite d'être conduite sous atmosphère de CO qui permet de maintenir le catalyseur sous une forme active. Par la suite, plusieurs catalyseurs à base d'iridium,[20m,86] de ruthénium[87] ou de platine[88] ont été développés pour l'hydroarylation d'alcènes à partir d'arènes non activés[89] (Schéma B-2).

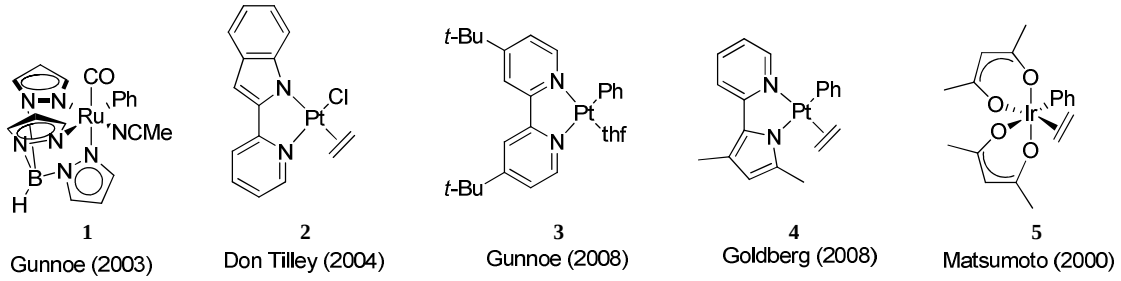


Schéma B-2 : Catalyseurs développés pour l'hydroarylation d'oléfines

[85] P. Hong, H. Yamazaki, K. Sonogashira, N. Hagihara, *Chem. Lett.* **1978**, *7*, 535.

[86] a) T. Matsumoto, R. A. Periana, D. J. Taube, H. Yoshida, *J. Mol. Catal. A* **2002**, *180*, 1. b) T. Matsumoto, D. J. Taube, R. A. Periana, H. Taube, H. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7414.

[87] a) M. Lail, B. N. Arrowood, T. B. Gunnoe, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7506. b) M. Lail, C. M. Bell, D. Conner, T. R. Cundari, T. B. Gunnoe, J. L. Petersen, *Organometallics* **2004**, *23*, 5007. c) N. A. Foley, J. P. Lee, Z. Ke, T. B. Gunnoe, T. R. Cundari, *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 585 et références citées.

[88] a) D. Karshtedt, A. T. Bell, T. D. Tilley, *Organometallics* **2004**, *23*, 4169. b) B. A. McKeown, N. A. Foley, J. P. Lee, T. B. Gunnoe, *Organometallics* **2008**, *27*, 4031. c) A. T. Luedtke, K. I. Goldberg, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7694.

[89] L'équipe de Fujiwara a également montré que l'utilisation de $Pd(OAc)_2$ dans l'acide triflique catalyse l'hydroarylation avec des arènes électroniquement riches : C. Jia, W. Lu, J. Oyamada, T. Kitamura, K. Matsuda, M. Irie, Y. Fujiwara, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7252.

Ainsi, l'équipe de Gunnoe a montré que les complexes de ruthénium(II) de type TpRu(L)(NCMe)R,[87] avec L = CO ou PMe_3, par exemple, et R = alkyle, aryle ou alcényle (complexe **1**, Schéma B-2), catalysent l'alkylation d'oléfines avec des aromatiques ou hétéroaromatiques non fonctionnalisés (Schéma B-3).[87b] Cependant, les activités catalytiques sont modestes et l'utilisation d'oléfines autres que l'éthylène conduit à un mélange d'isomères linéaires et branchés.

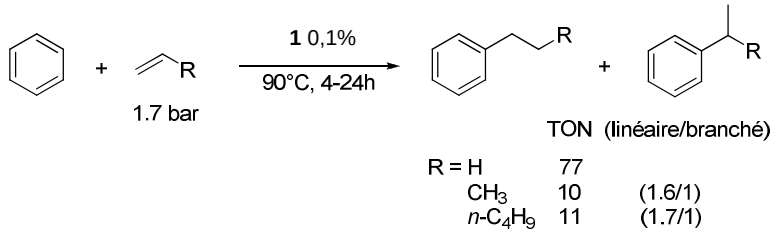


Schéma B-3 : Hydroarylation d'oléfines par des aromatiques non activés catalysée par le complexe 1

Plus récemment, des complexes de platine ont été développés pour ce type de réaction (complexes **2**, **3** et **4**, Schéma B-2).[88] Le complexe **2** a par exemple permis à l'équipe de Don Tilley de réaliser l'hydrophénylation du norbornène en présence du sel d'argent $AgBF_4$ dans un mélange benzène/*o*-dichlorobenzène avec un rendement de 92% à 80°C en 2h.[88a] Le groupe de Gunnoe a montré que le complexe **3** catalyse l'hydrophénylation de l'éthylène avec des TON allant jusqu'à 66, mais le produit éthylé est accompagné des produits de dialkylation sous forme de mélange d'isomères (Schéma B-4).[88b]

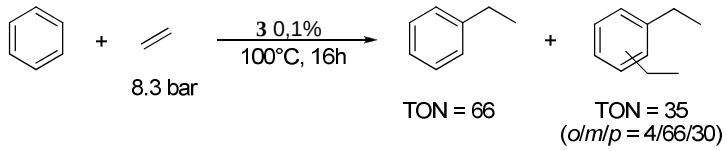


Schéma B-4 : Hydrophénylation de l'éthylène catalysée par le complexe 3

Le complexe de platine **4** a permis à l'équipe de Goldberg d'obtenir de bonnes sélectivités pour l'hydrophénylation de divers alcènes (Schéma B-5).[88c] Les TON restent néanmoins peu élevés (de 8 à 26) et l'utilisation d'arènes substitués (toluène, par exemple) conduit à un mélange d'isomères de position. Notons que le produit formé majoritairement pour l'hydrophénylation du propène est le produit branché, contrairement à ce qui avait été obtenu par Gunnoe avec le complexe de ruthénium **1**.

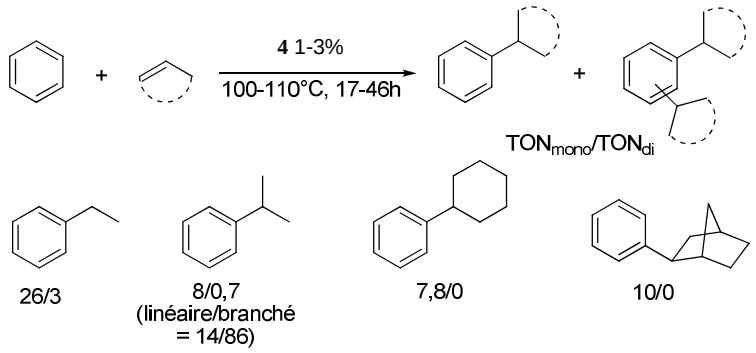


Schéma B-5 : Hydrophénylation d'oléfines catalysée par le complexe 4

Les groupes de Periana et Matsumoto ont mis au point un des catalyseurs les plus efficaces pour l'hydroarylation d'oléfines à partir d'arènes non fonctionnalisés.[20m,86] Ainsi, le complexe **5**, généré in situ à partir du précurseur d'iridium(III) [Ir(μ-acac-O,O',C^3)(acac-

O,O')(acac-C^3)]$_2$, permet d'atteindre un TON de 455 pour l'hydrophénylation de l'éthylène à 180°C sous 19,6 bar d'éthylène. De plus, de bonnes sélectivités en faveur du produit anti-Markovnikov sont obtenues dans le cas d'oléfines dissymétriques mais avec des TON moins élevés (Schéma B-6).

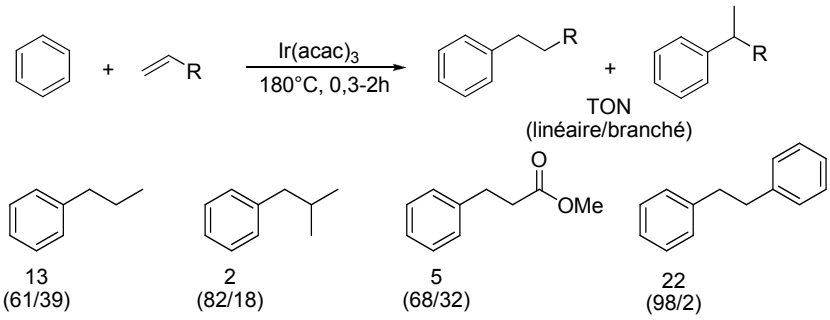


Schéma B-6 : Hydrophénylation d'oléfines catalysée par l'iridium

Cependant, dans ces conditions, l'utilisation d'arènes substitués conduit à un mélange d'isomères. Par exemple, un mélange 0/70/30 de régiosiomères *ortho/méta/para* est obtenu pour l'éthylation de l'éthylbenzène (Schéma B-7).[20m,86]

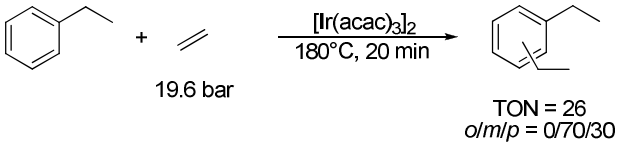


Schéma B-7 : Ethylation de l'éthylbenzène catalysée par un complexe d'iridium(III)

Les exemples d'hydroarylation à partir d'arènes peu fonctionnalisés restent cependant rares dans la littérature et, comme nous venons de le voir, les quelques systèmes catalytiques mis au point sont généralement peu efficaces en terme de TON et conduisent à des mélanges de produits.

En 1986, Lewis et Smith ont décrit une réaction d'hydroarylation complètement régiosélective. Ils ont en effet montré que l'éthylation du phénol catalysée par un complexe de ruthénium(II) permettait l'obtention du 2,6-diéthylphénol avec un rendement de 75% (Schéma B-8).[90]

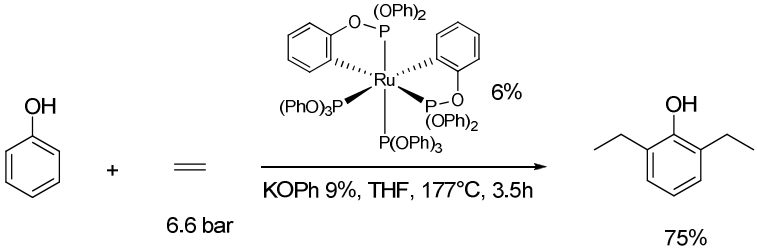


Schéma B-8 : Diéthylation catalytique du phénol

Bien que cette réaction soit limitée à un substrat, elle a ouvert la voie à l'utilisation de groupes directeurs pour la fonctionnalisation d'aromatiques par hydroarylation.

[90] L. N. Lewis, J. F. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2728.

B. Réaction de Murai

1. Activation de cétones aromatiques

En 1993, la première réaction hautement régiosélective, efficace et compatible avec une large gamme de substrats (à la fois aromatiques et oléfines) fut rapportée par le groupe de Murai.[91] Cette réaction consiste en l'hydroarylation catalytique d'un alcène *via* l'activation préalable d'une liaison C-H en position *ortho* d'une cétone aromatique par un complexe du ruthénium (Schéma B-9).

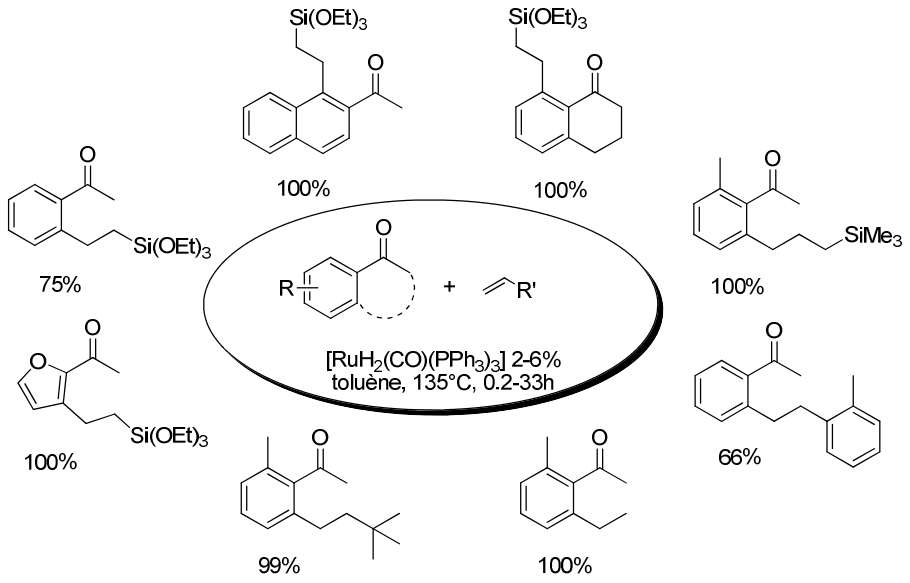


Schéma B-9 : Réaction de Murai sur des cétones aromatiques

Dans certains cas, le produit d'hydroarylation possède encore une liaison C-H en *ortho* du groupe cétone et peut alors réagir à nouveau pour conduire au produit dialkylé. La proportion des produits de mono/dialkylation dépend de la quantité d'oléfine introduite, du temps de réaction, ainsi que des propriétés électroniques et stériques du substrat comme nous le verrons plus tard (Partie B.I.B.3, p.57).

Initialement décrite avec des cétones aromatiques, cette réaction s'est révélée tellement performante qu'elle a pu être étendue à de nombreux groupes directeurs (esters, aldéhydes, nitriles, imines...). Par la suite, de nombreux procédés d'hydroarylation reposant également sur l'activation *ortho*-dirigée de liaisons C-H ont pu être développés, notamment avec des complexes du ruthénium et du rhodium.

2. Aspects mécanistiques

Parmi les différents catalyseurs employés par l'équipe de Murai pour l'hydroarylation du triéthoxyvinylsilane par l'α-tétralone dans le toluène à 135°C, seuls les catalyseurs de ruthénium(0) ($Ru(CO)_2(PPh_3)_3$, $Ru(CO)_3(PPh_3)_2$) ou les dihydrures de ruthénium(II) ($RuH_2(CO)(PPh_3)_3$, $RuH_2(PPh_3)_4$) ont permis d'obtenir le produit attendu, le plus efficace étant $RuH_2(CO)(PPh_3)_3$ avec lequel une conversion totale est obtenue après 10 minutes de réaction à 135°C.[91,92] Les autres complexes de ruthénium(II) testés ainsi que divers complexes

[91] S. Murai, F. Kakiuchi, S. Sekine, Y. Tanaka, A. Kamatani, M. Sonoda, N. Chatani, *Nature* **1993**, *366*, 529.
[92] F. Kakiuchi, S. Murai, *Org. Synth.* **2003**, *80*, 104.

de rhodium(I) et d'iridium(I) ou (III) se sont révélés inefficaces. Il a alors été postulé que l'espèce catalytique active était un complexe de ruthénium(0) à 16 électrons, formé soit par dissociation d'un ligand dans le cas des précurseurs de Ru(0), soit par réduction des complexes de type $[Ru^{(II)}H_2]$. Dans les conditions de la réaction, il a pu être montré expérimentalement que cette réduction avait lieu via la réduction de l'oléfine plutôt que par libération de H_2 ou par réduction de la cétone.[23]

L'étape suivante, l'activation de la liaison C-H par le complexe de ruthénium(0), a pu être mise en évidence par différentes expériences. Lorsque l'acétophénone-d_5 est mise à réagir avec le triéthoxyvinylsilane et 2% de $RuH_2(CO)(PPh_3)_3$ à 135°C (Schéma B-10), une conversion de 57% est obtenue en 10 minutes et une incorporation d'hydrogène est observée sur les positions *ortho* du produit d'hydroarylation et de l'acétophénone de départ, ainsi que sur les positions vinyliques du vinylsilane.[23] Lorsque la même réaction est conduite à 50°C pendant 15h, aucun produit n'est formé, mais des échanges deutérium/hydrogène ont eu lieu sur les positions *ortho*. A partir de ces observations, il est possible d'affirmer que seules les liaisons C-H en *ortho* du groupe cétone sont activées et que l'activation de la liaison C-H n'est pas l'étape cinétiquement déterminante.

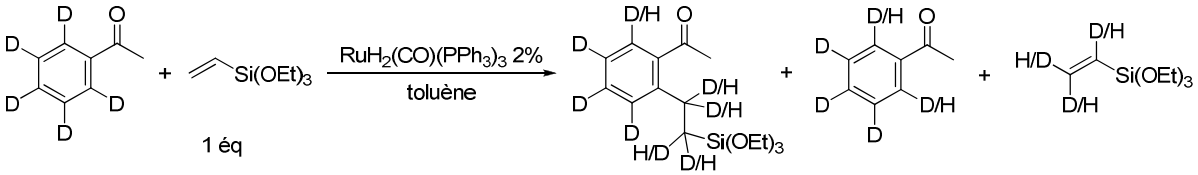


Schéma B-10 : Hydroarylation de l'acétophénone-d_5 à différentes températures

La comparaison de la réactivité de cétones cycliques montre l'importance de la proximité spatiale de l'atome d'oxygène du groupe carbonyle et de la liaison C-H en *ortho*. En effet, alors que l'indanone (n = 1, Schéma B-11) ne réagit pas avec le triéthoxyvinylsilane en présence de 2% de $RuH_2(CO)(PPh_3)_3$ à 135°C, l'α-tétralone (n = 2) est totalement convertie en 30 minutes et la 1-benzosubérone (n = 3) conduit à une conversion de 88% en 22h.[23]

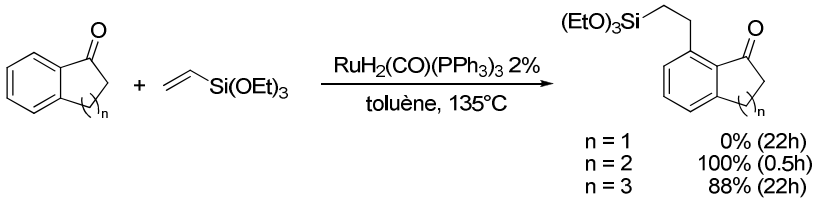


Schéma B-11 : Hydroarylation de différentes cétones cycliques

Ces résultats suggèrent que la formation d'un métallacycle à 5 chaînons est nécessaire pour stabiliser différents intermédiaires réactionnels au cours du cycle catalytique.[93] En effet, dans le cas de l'indanone, l'atome d'oxygène est trop éloigné de la liaison C-H en *ortho*, ce qui empêche la formation de ce métallacycle, d'où la conversion nulle observée. La géométrie

[93] Différents complexes de ruthénium issus de l'*ortho*-métallation de cétones aromatiques ont pu être isolés : a) D. E. Linn Jr, J. Halpern, *J. Organomet. Chem.* **1987**, *330*, 155. b) Y. Guari, S. Sabo-Etienne, B. Chaudret, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4228. c) R. F. R. Jazzar, M. F. Mahon, M. K. Whittlesey, *Organometallics* **2001**, *20*, 3745. d) S. D. Drouin, D. Amoroso, G. P. A. Yap, D. E. Fogg, *Organometallics* **2002**, *21*, 1042 et références citées.

optimale semble être obtenue dans le cas de l'α-tétralone qui réagit quantitativement en 30 minutes. En revanche, dans le cas de la 1-benzosubérone, l'atome d'oxygène est trop proche de la liaison C-H en *ortho*, et le métallacycle, stériquement contraint, ne permet pas une stabilisation efficace des intermédiaires réactionnels, ce qui justifie que la réaction est plus lente.

Deux mécanismes ont été envisagés pour l'étape d'addition oxydante du complexe de ruthénium dans la liaison C-H (Schéma A-9, p.27 et Schéma B-12).[23] Cette activation peut avoir lieu en une seule étape par un mécanisme classique concerté à trois centres. Cependant, dans le cas de l'activation en *ortho* d'une fonction cétone, l'équipe de Murai a proposé un mécanisme en deux étapes via une addition-1,4 du centre métallique sur le carbone en *ortho* conduisant à un ruthénacycle à cinq chaînons, suivie d'une migration-1,2 d'hydrure qui s'accompagne d'une réaromatisation du cycle aromatique. Comme vu précédemment, il a été montré par des calculs théoriques (DFT) sur la réaction entre le benzaldéhyde et l'éthylène en présence du complexe $[Ru(CO)(PH_3)_2]$ que ce dernier chemin réactionnel est beaucoup plus favorable d'un point de vue énergétique ($\Delta_rG^{\ddagger}$ = 3 kcal.mol^{-1}) que le mécanisme concerté à trois centres ($\Delta_rG^{\ddagger}$ = 29 kcal.mol^{-1}).[24]

Dans la suite du mécanisme, le vinylsilane se complexe puis s'insère dans la liaison Ru-H et le produit d'hydroarylation est formé par une élimination réductrice irréversible qui permet de régénérer le Ru(0) et de compléter le cycle catalytique (Schéma B-12).

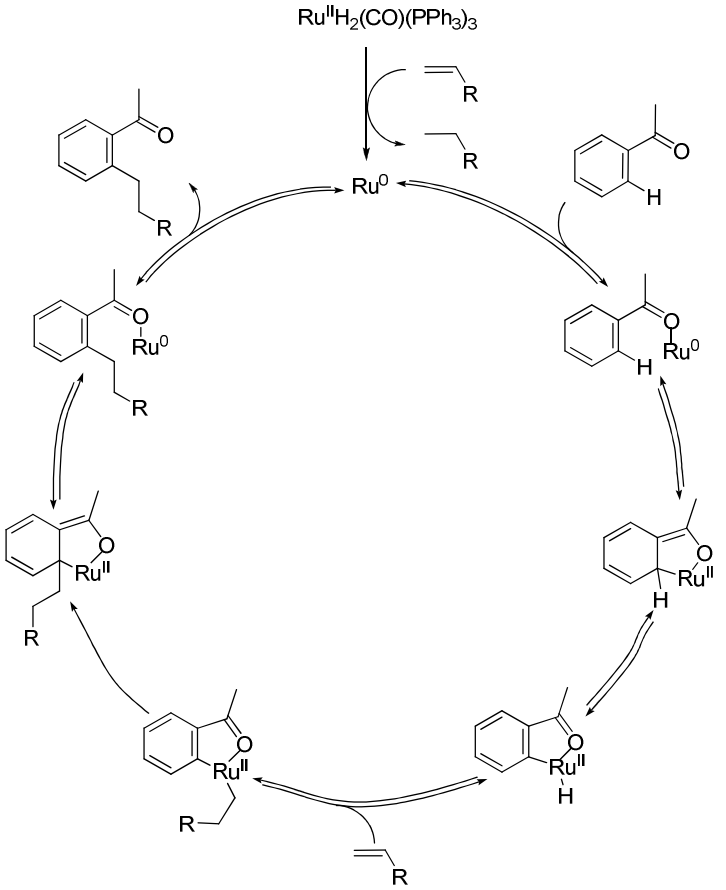


Schéma B-12 : Mécanisme de la réaction de Murai

Les calculs de modélisation moléculaire[24a] ont validé ce mécanisme et notamment l'insertion favorisée de l'oléfine dans la liaison Ru-H ($\Delta_rG^{\ddagger}$ = 11.0 kcal.mol^{-1}) plutôt que dans la liaison Ru-C ($\Delta_rG^{\ddagger}$ = 39.9 kcal.mol^{-1}). De plus, ils confirment que l'addition oxydante n'est

pas cinétiquement déterminante ($\Delta_r G^{\ddagger}$ = 3 kcal.mol^{-1}) contrairement à l'étape d'élimination réductrice ($\Delta_r G^{\ddagger}$ = 27 kcal.mol^{-1}) qui se déroule également en deux étapes plutôt qu'en une (élimination réductrice classique). Ainsi, le groupe alkyle porté par le ruthénium migre sur le carbone en *ortho* du groupe carbonyle (addition-1,4) conduisant à un ruthénacycle à cinq chaînons qui, après réaromatisation et décomplexation, permet la formation du produit d'hydroarylation (Schéma B-12).

Afin de réaliser cette réaction dans des conditions plus douces, des complexes particulièrement actifs ont été mis au point par les groupes de Chaudret[94] et Leitner.[95] Ces dihydrures de ruthénium (Schéma B-13) permettent en effet d'effectuer l'hydroarylation de l'éthylène à température ambiante. Cependant, cette réaction n'a été décrite que dans le cas de l'éthylène et l'instabilité de ces complexes nécessite des précautions particulières de stockage et de manipulation ce qui limite leur utilisation.

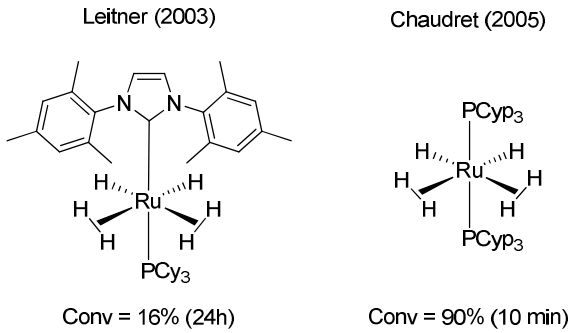


Schéma B-13 : Catalyseurs actifs à température ambiante pour la réaction de Murai[96]

L'équipe de Murai a par la suite cherché à évaluer le champ d'application de cette réaction et notamment la tolérance vis à vis de différents groupes fonctionnels. Une large gamme de cétones aromatiques diversement substituées a donc été engagée dans les conditions réactionnelles qu'ils avaient optimisées.

3. Influence des substituants

De façon générale, de nombreux groupes fonctionnels (alkyle, alkoxy, amino, amido, cyano, ester, fluoro, trifluorométhyle) sont tolérés mais leur nature et leur position peuvent modifier la réactivité des substrats et la régiosélectivité de la réaction.[97]

La présence d'un substituant en *ortho* du groupe acétyle permet la formation d'un unique produit. Ainsi l'hydroarylation du triéthoxyvinylsilane par la 2'-trifluorométhylacétophénone ou la 2'-méthylacétophénone conduit sélectivement aux produits mono-substitués avec d'excellents rendements (Schéma B-14).[97b]

---

[94] a) Y. Guari, S. Sabo-Etienne, B. Chaudret, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4228. b) Y. Guari, A. Castellanos, S. Sabo-Etienne, B. Chaudret, *J. Mol. Catal. A* **2004**, *212*, 77. c) M. Grellier, L. Vendier, B. Chaudret, A. Albinati, S. Rizzato, S. Mason, S. Sabo-Etienne, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17592.

[95] P. Buskens, D. Giunta, W. Leitner, *Inorg. Chim. Acta* **2004**, *357*, 1969 et références citées.

[96] La conversion indiquée correspond à la réaction entre l'acétophénone et l'éthylène (10 bar) en présence de 10% de catalyseur de ruthénium.

[97] a) M. Sonoda, F. Kakiuchi, N. Chatani, S. Murai, *J. Organomet. Chem.* **1995**, *504*, 151. b) M. Sonoda, F. Kakiuchi, N. Chatani, S. Murai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1997**, *70*, 3117.

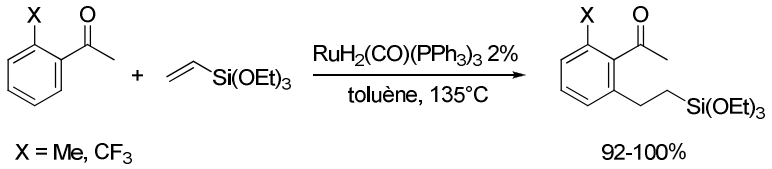


Schéma B-14 : Alkylation d'acétophénones *ortho*-substituées

Cependant, dans le cas de la 2'-méthoxyacétophénone, la réaction conduit au produit d'hydroarylation attendu (11%) en mélange avec le produit d'alkylation de l'acétophénone (10%) (Schéma B-15). Ce résultat peut s'expliquer par une compétition entre l'addition oxydante du ruthénium en position *ortho* de l'acétone soit dans la liaison C-H soit dans la liaison C-O. Dans ce dernier cas, la formation d'un complexe méthoxy(aryl)ruthénium conduit par réaction de β-H élimination à un arylhydridoruthénium qui est par ailleurs un des intermédiaires dans l'hydroarylation de l'acétophénone (Schéma B-15).[97b] Cette réaction parasite est probablement responsable de l'inactivité des groupes fluoro ou cyano qui conduisent probablement à la formation de complexes de type halogéno ou cyanoruthénium inactifs.

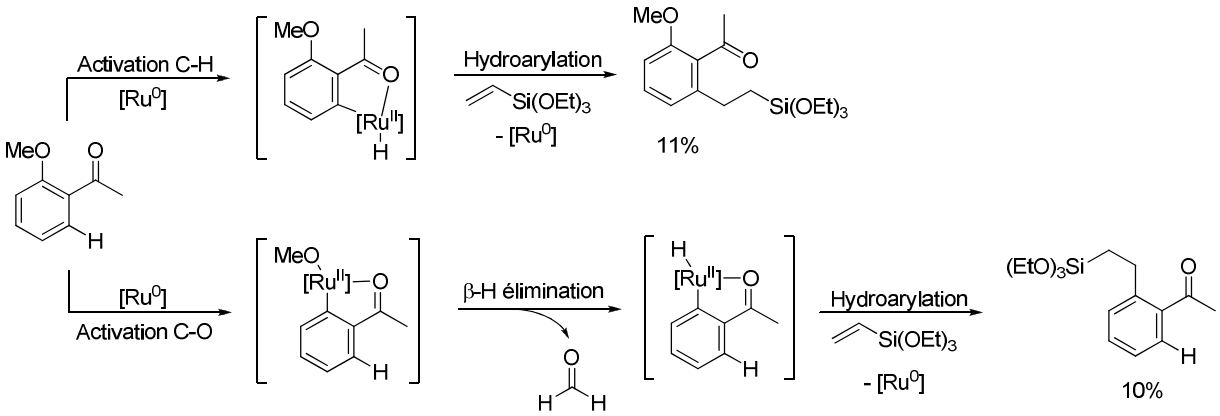


Schéma B-15 : Hydroarylation avec la 2'-méthoxyacétophénone

Dans le cas des acétophénones substituées en position *para*, les deux liaisons C-H en *ortho* du groupe cétone peuvent être activées. La proportion de produit de dialkylation dépend directement des propriétés électroniques des substituants. Plus le substituant est mésomère donneur, plus la deuxième alkylation est favorisée, comme le montre la plus grande proportion de produit dialkylé dans le cas d'un substituant méthoxy par rapport à un méthyle (Schéma B-16).

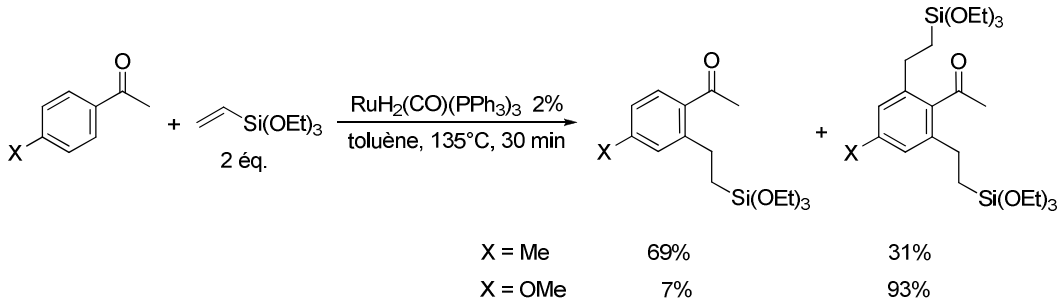


Schéma B-16 : Alkylation d'acétophénones *para*-substituées

Pour expliquer ces observations, l'équipe de Murai propose que, lorsque la coordination entre l'oxygène de la cétone et le ruthénium est renforcée (par un groupe donneur

d'électrons), la décomplexation du produit de monoalkylation est moins facile ce qui favorise la formation de produit dialkylé par une séquence rotation/hydroarylation (Schéma B-17).[23,97b]

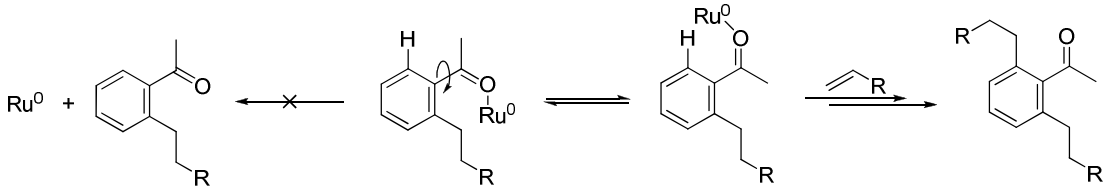


Schéma B-17 : Formation du produit disubstitué par une séquence rotation/hydroarylation

Avec les acétophénones substituées en *méta*, les deux liaisons C-H en *ortho* de la cétone ne sont pas équivalentes et la régiosélectivité de l'activation est principalement déterminée par les effets stériques, la substitution s'effectuant sur la position la moins encombrée. Cependant, lorsque le substituant est un hétéroatome susceptible de se complexer au ruthénium comme l'oxygène ou le fluor, l'alkylation s'effectue du côté le plus encombré (Schéma B-18).[97]

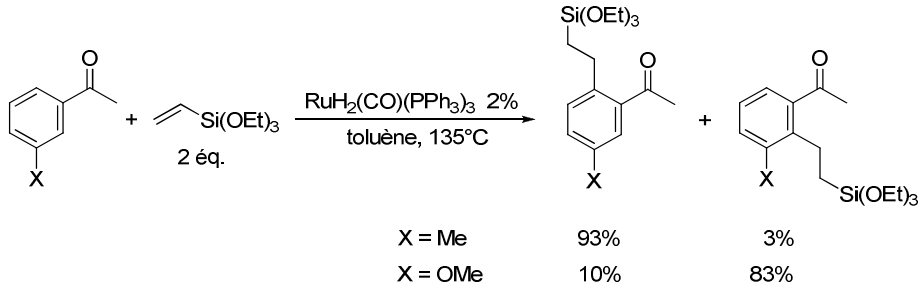


Schéma B-18 : Alkylation d'acétophénones *méta*-substituées

D'autres oléfines peuvent également participer à cette réaction. Dans le cas des vinylsilanes (triméthoxyvinylsilane, triméthylvinylsilane,...) la réaction avec la 2'-méthylacétophénone conduit aux produits d'hydroarylation avec des rendements supérieurs à 90%. D'excellents rendements sont également obtenus lorsque cette réaction est effectuée avec l'éthylène, le 3,3-diméthylbut-1-ène, le 2-méthylstyrène ou l'allyltriméthylsilane. En revanche, de nombreuses autres oléfines (accepteurs de Michael, éthers d'énol, cycloalcènes, vinylpyridines, par exemple) ne réagissent pas ou conduisent à des mélanges de régioisomères avec des rendements modestes.[23]

C. Extensions de la réaction de Murai

1. Application à d'autres substrats

a) Groupe directeur oxygéné

Plusieurs exemples d'applications de la réaction de Murai pour l'alkylation de cétones aromatiques particulières ont été rapportés dans la littérature. Par exemple, l'équipe de Grigg a pu réaliser l'alkylation de différents indoles et pyridines acétylés,[98] et le groupe de Woodgate a appliqué cette méthodologie à la fonctionnalisation de diterpénoïdes.[99] L'équipe de Weber a préparé des polymères de masses molaires élevées à partir de diverses

[98] R. Grigg, V. Savic, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5737.
[99] P. W. R. Harris, P. D. Woodgate, *J. Organomet. Chem.* **1997**, *530*, 211 et références citées.

acétophénones et de diènes-α,ω comme le 1,1,3,3-tétraméthyl-1,3-divinyldisiloxane en préactivant le complexe $RuH_2(CO)(PPh_3)_3$ par chauffage en présence de triméthoxyvinylsilane (Schéma B-19).[100]

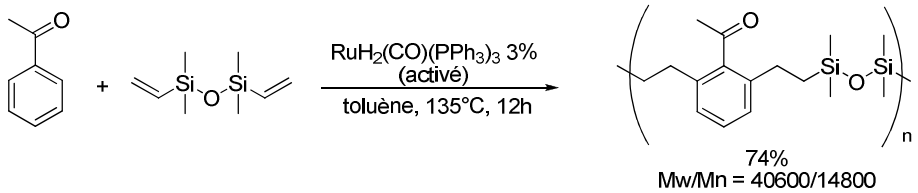


Schéma B-19 : Préparation d'un copolymère par réaction de Murai

Les fonctions esters et aldéhydes peuvent également complexer le ruthénium et diriger l'activation de liaisons C-H en *ortho* du groupe fonctionnel.

Dans le cas des esters aromatiques, la présence d'un substituant inductif attracteur (fluoro et surtout trifluorométhyle) est nécessaire pour obtenir une activité catalytique.[101] En effet, aucun produit d'hydroarylation n'est obtenu avec des esters tels que le benzoate de *tert*-butyle, le benzoate de phényle, le 2-méthylbenzoate de méthyle ou le 4-méthoxybenzoate de méthyle, alors que le fluoro- ou le trifluorométhyl-benzoate de méthyle sont alkylés en présence de 6% du complexe $RuH_2(CO)(PPh_3)_3$ et de diverses oléfines (Schéma B-20).

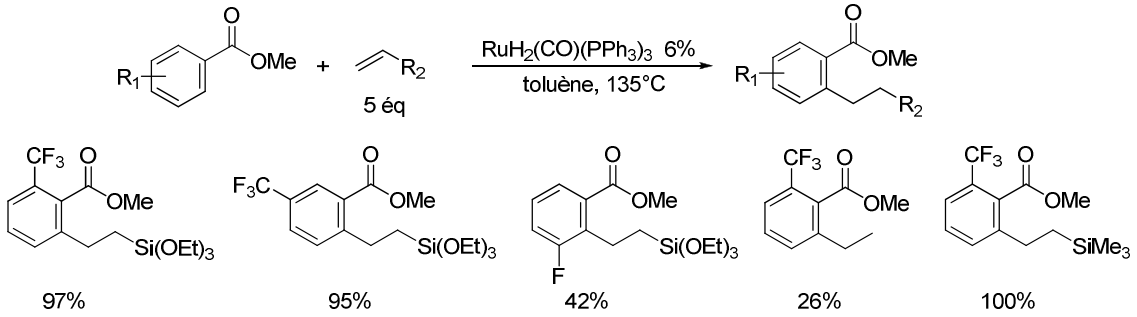


Schéma B-20 : Alkylation d'esters aromatiques par hydroarylation

Les aldéhydes aromatiques peuvent également participer à la réaction de Murai, mais la réaction concurrente d'activation de la liaison C-H aldéhydique,[52a] qui peut conduire à une décarbonylation réductrice, limite la gamme de substrats compatibles. Ainsi, alors que le benzaldéhyde est entièrement transformé en benzène en présence de triéthoxyvinylsilane et du catalyseur $[RuH_2(CO)(PPh_3)_3]$, le groupe de Murai a montré que la présence de substituants encombrants (*tert*-butyle, triméthylsilyle) en position *ortho* de l'aldéhyde permet la formation des produits d'hydroarylation du triéthoxyvinylsilane avec des rendements satisfaisants (Schéma B-21).[102]

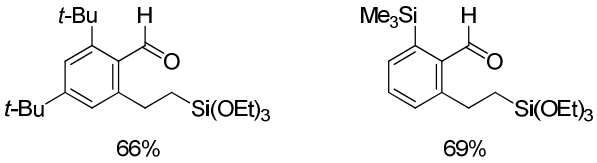


Schéma B-21 : Réaction de Murai sur des aldéhydes aromatiques

[100] a) H. Guo, G. Wang, M. A. Tapsak, W. P. Weber, *Macromolecules* **1995**, *28*, 5686. b) J. M. Mabry, W. P. Weber, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2004**, *42*, 5514 et références citées.

[101] a) M. Sonoda, F. Kakiuchi, A. Kamatani, N. Chatani, S. Murai, *Chem. Lett.* **1996**, *25*, 109. b) F. Kakiuchi, H. Ohtaki, M. Sonoda, N. Chatani, S. Murai, *Chem. Lett.* **2001**, *30*, 918.

[102] F. Kakiuchi, T. Sato, K. Igi, N. Chatani, S. Murai, *Chem. Lett.* **2001**, *30*, 386.

Cette réaction n'est pas limitée à l'activation de liaisons C-H aromatiques. Des accepteurs de Michael, tels que des cétones, des aldéhydes ou des esters α,β-insaturés (généralement cycliques) peuvent aussi être activés par le catalyseur $RuH_2(CO)(PPh_3)_3$ et réagir avec différents substrats insaturés pour conduire aux produits d'hydroalcénylation correspondants avec de bons rendements (Schéma B-22).[102,103]

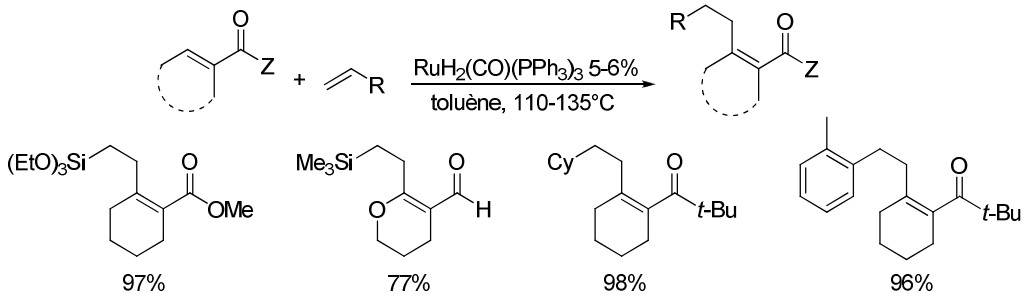


Schéma B-22 : Alkylation de substrats cycliques par réaction d'hydroalcénylation

Lorsque les substrats sont acycliques, un mélange d'isomères est obtenu (Schéma B-23).[103b-c] Un exemple d'activation d'un amide α,β-insaturé a également été décrit dans la littérature.[103b]

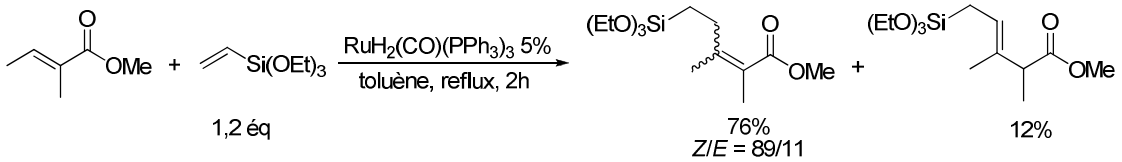


Schéma B-23 : Fonctionnalisation d'un ester acyclique par hydroalcénylation

b) Groupe directeur azoté

Différents groupes directeurs azotés peuvent être utilisés dans la réaction de Murai. Par exemple, les nitriles aromatiques sont efficacement alkylés en position *ortho* en présence de 5 équivalents de triéthoxyvinylsilane et de 10% de $RuH_2(CO)(PPh_3)_3$ dans le toluène au reflux (Schéma B-24).[104]

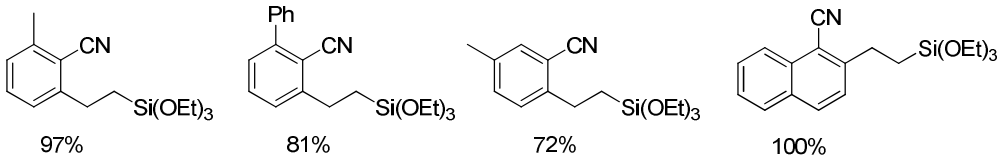


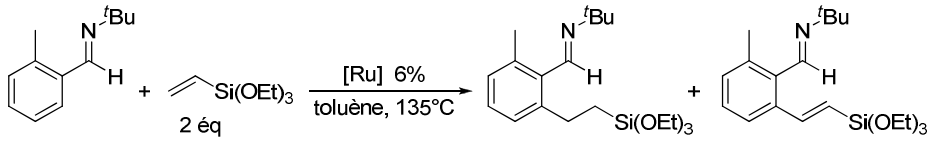
Schéma B-24 : Alkylation de benzonitriles par hydroarylation

Lorsque le benzonitrile ou un benzonitrile *para*-substitué est utilisé, le produit de dialkylation est largement majoritaire, ce qui montre la forte complexation du groupe CN sur le complexe de ruthénium. Cette réaction est cependant limitée aux vinylsilanes puisqu'aucun produit de couplage n'est obtenu avec d'autres oléfines (styrènes, éthylène, acrylates…).

[103] a) F. Kakiuchi, Y. Tanaka, T. Sato, N. Chatani, S. Murai, *Chem. Lett.* **1995**, *24*, 679. b) B. M. Trost, K. Imi, I. W. Davies, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5371. c) T. Sato, F. Kakiuchi, N. Chatani, S. Murai, *Chem. Lett.* **1998**, *27*, 893.

[104] F. Kakiuchi, M. Sonoda, T. Tsujimoto, N. Chatani, S. Murai, *Chem. Lett.* **1999**, *28*, 1083.

La réaction d'imines aromatiques en présence du complexe $RuH_2(CO)(PPh_3)_3$ conduit aux produits d'hydroarylation avec des rendements moyens et avec une proportion importante de produits de couplage oxydant (Schéma B-25).[105] L'utilisation du cluster de ruthénium(0) $Ru_3(CO)_{12}$ permet d'améliorer les rendements et la sélectivité en faveur du produit d'hydroarylation (Schéma B-25).



$RuH_2(CO)(PPh_3)_3$	50%	22%
$Ru_3(CO)_{12}$	81%	10%

Schéma B-25 : Influence du catalyseur de ruthénium pour l'alkylation d'imines aromatiques

De même, l'activation de la liaison C-H en position *ortho* d'aromatiques porteurs de groupes hydrazones, oxazoles ou oxazines peut être réalisée avec le catalyseur $Ru_3(CO)_{12}$ (Schéma B-26).[106]

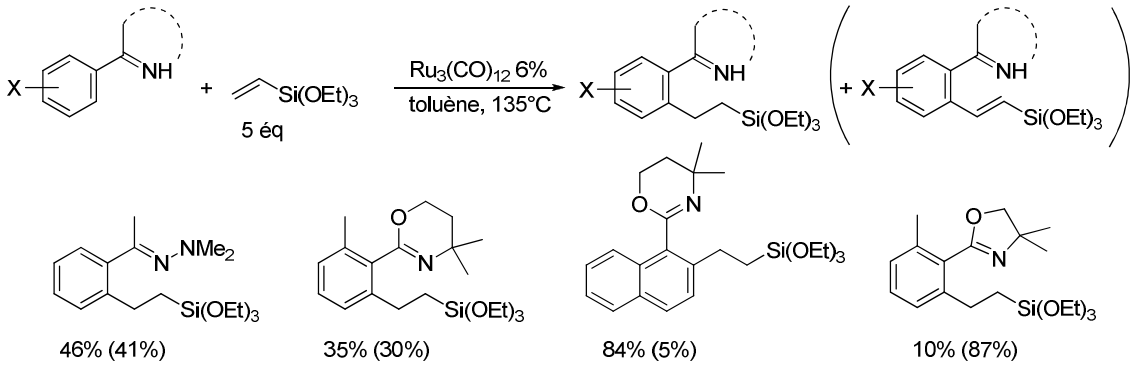


Schéma B-26 : Activation de liaisons C-H dirigée par divers groupes azotés

Un inconvénient majeur de l'alkylation de substrats porteurs de groupes directeurs azotés reste que le produit attendu est généralement accompagné du produit de couplage oxydant, souvent en quantité non négligeable (Schéma B-26, par exemple). L'utilisation de complexes de rhodium (comme le catalyseur de Wilkinson $RhCl(PPh_3)_3$, par exemple) dans ces réactions permet de réduire, voire de supprimer, la formation de ces sous-produits, les produits d'hydroarylation étant alors obtenus avec de bons rendements.[106b] Plus généralement, en parallèle des complexes de ruthénium, divers catalyseurs à base de rhodium ont été mis au point pour différentes réactions d'hydroarylation et se sont révélés particulièrement efficaces, notamment pour la fonctionnalisation de substrats azotés.[20g,i,o,107]

[105] a) F. Kakiuchi, M. Yamauchi, N. Chatani, S. Murai, *Chem. Lett.* **1996**, *25*, 111. b) F. Kakiuchi, T. Sato, T. Tsujimoto, M. Yamauchi, N. Chatani, S. Murai, *Chem. Lett.* **1998**, *27*, 1053.

[106] a) F. Kakiuchi, T. Sato, M. Yamauchi, N. Chatani, S. Murai, *Chem. Lett.* **1999**, *28*, 19. b) F. Kakiuchi, T. Tsujimoto, M. Sonoda, N. Chatani, S. Murai, *Synlett* **2001**, 948.

[107] Revue récente sur l'utilisation de complexes de rhodium pour la formation de liaisons C-C dirigée par un hétéroatome : D. A. Colby, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *Chem. Rev.* **2009**, *110*, 624.

2. Utilisation de complexes d'autres métaux de transition

a) Complexes de rhodium

Il existe dans la littérature peu d'exemples de fonctionnalisation de substrats oxygénés par réaction d'hydroarylation catalysée par le rhodium. Ainsi, seul le complexe [Cp*Rh($C_2H_3SiMe_3$)$_2$] décrit par l'équipe de Brookhart s'est montré actif pour l'hydroarylation dans le cyclohexane à 120°C de différentes oléfines par des cétones aromatiques, en particuliers des benzophénones (Schéma B-27).[108]

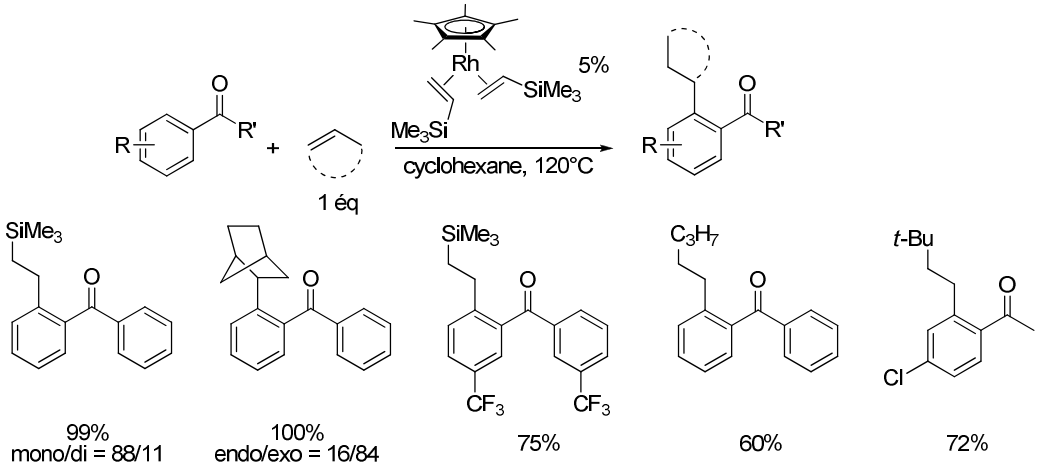


Schéma B-27 : Alkylation de cétones aromatiques catalysée par un complexe de rhodium

Ces résultats permettent de comparer la réactivité, dans la réaction de Murai, de ce complexe de rhodium avec celle des complexes de ruthénium vue auparavant. Dans les deux cas, les conditions réactionnelles sont similaires en terme de solvant, de température et de taux catalytique. La régiosélectivité observée avec les différentes oléfines est également comparable, avec l'obtention du produit anti-Markovnikov. De plus, l'utilisation d'oléfines linéaires s'accompagne, dans les deux cas, d'une isomérisation partielle, bien que les rendements en produit de couplage soient meilleurs avec le rhodium. De plus, de manière analogue aux résultats décrits par l'équipe de Murai,[23] le suivi de la réaction de l'acétophénone-d_8 en présence du complexe [Cp*Rh($C_2H_3SiMe_3$)$_2$] à différentes températures montre que l'activation C-H n'est pas cinétiquement déterminante.[108] Une différence importante cependant réside dans le mécanisme d'activation C-H par les deux catalyseurs. En effet, alors que des expériences de deutération ont permis de conclure que le complexe de ruthénium active sélectivement les liaisons C-H en *ortho* de la cétone (Schéma B-10), Brookhart a montré que toutes les liaisons C-H aromatiques sont activées par le complexe de rhodium. Ceci montre que la complexation du groupe carbonyle au métal n'est pas décisive pour l'activation de la liaison C-H mais qu'elle permet d'abaisser la barrière d'activation de l'élimination réductrice qui est donc cinétiquement déterminante et responsable de la sélectivité *ortho* de l'alkylation (Schéma B-28).

[108] C. P. Lenges, M. Brookhart, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6616.

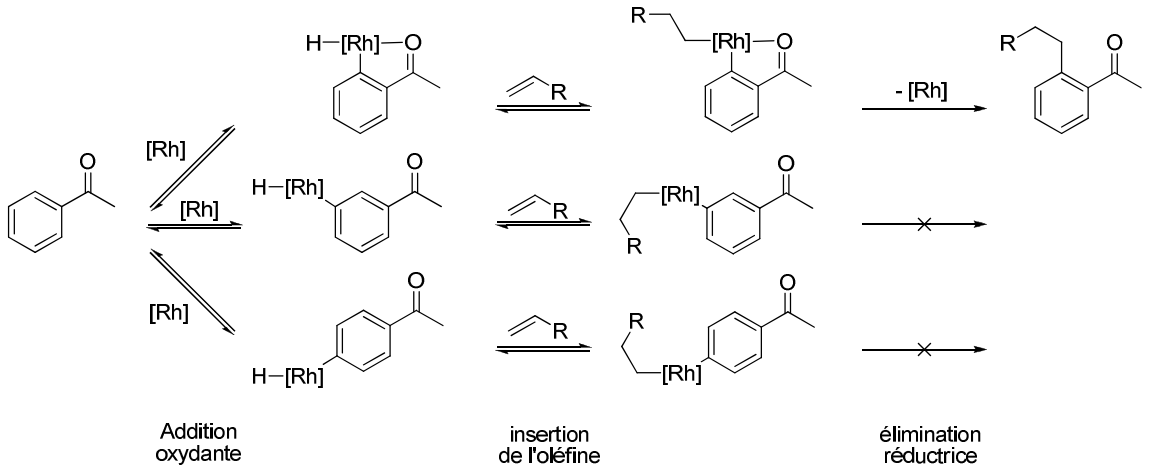


Schéma B-28 : Mécanisme proposé pour l'hydroarylation catalysée par le rhodium

L'alkylation d'imines aromatiques catalysée par le rhodium s'est révélée beaucoup plus performante et compatible avec un plus grand nombre de substrats par rapport à ce qui avait pu être décrit avec le ruthénium. Ainsi l'équipe de Jun a utilisé le catalyseur de Wilkinson $RhCl(PPh_3)_3$ pour activer sélectivement des cétimines aromatiques et obtenir les produits d'hydroarylation d'alcènes aliphatiques avec de bons rendements (Schéma B-29).[109] De plus, à la différence des résultats obtenus avec des complexes de ruthénium, il est possible d'effectuer l'hydroarylation d'oléfines substituées par des groupements électroattracteurs (Schéma B-29).[110]

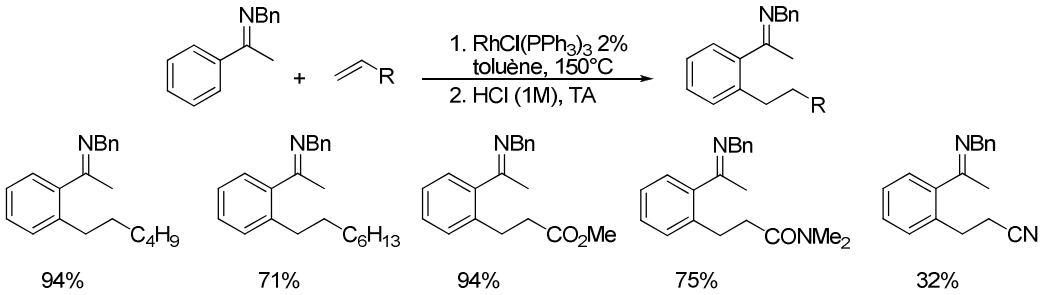


Schéma B-29 : Alkylation de cétimines aromatiques

Alors que l'alkylation d'aldéhydes aromatiques est limitée par la réaction concurrente de décarbonylation réductrice, les aldimines peuvent être efficacement fonctionnalisés en présence d'un système catalytique composé de $[RhCl(coe)_2]_2$ et de tricyclohexylphosphine. Bien que la gamme d'oléfines soit assez restreinte (l'utilisation d'une oléfine autre que le 3,3-diméthylbutène conduit à de faibles rendements), des aldéhydes aromatiques diversement substitués peuvent ainsi être alkylés, via la formation préalable puis l'hydrolyse de l'imine correspondante.[111]

Afin de mettre à profit la réactivité intéressante des imines tout en s'affranchissant des étapes de formation et d'hydrolyse, l'équipe de Jun a montré que l'utilisation d'une quantité catalytique d'amine permet la formation *in situ* de l'imine à partir de la cétone aromatique

[109] C. H. Jun, J. B. Hong, Y. H. Kim, K. Y. Chung, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3440.
[110] S.-G. Lim, J.-A. Ahn, C.-H. Jun, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4687.
[111] a) Y.-G. Lim, J.-S. Han, S.-S. Yang, J. H. Chun, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4853. b) Y.-G. Lim, J.-S. Han, B. T. Koo, J.-B. Kang, *J. Mol. Catal. A* **2004**, *209*, 41.

correspondante qui réagit ensuite avec l'alcène pour conduire au produit alkylé (Schéma B-30).[112] Lorsque la réaction est réalisée sans amine, aucune conversion n'est obtenue.

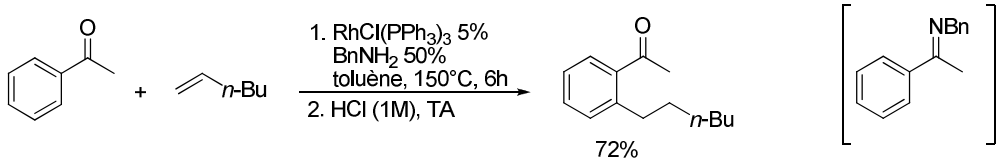


Schéma B-30 : Alkylation de l'acétophénone via la génération *in situ* d'une imine

Les complexes de rhodium se sont révélés particulièrement efficaces dans la fonctionnalisation d'hétérocycles azotés. Depuis les travaux de Lim et Kang qui ont montré l'aptitude du groupe pyridine à diriger l'alkylation de 2-phénylpyridines,[113] de nombreux groupes ont mis au point des méthodes efficaces pour l'alkylation de pyridines, d'azoles ou de dihydroquinazolines.[107,114] Par exemple, le groupe de Bergman et d'Ellman a décrit la fonctionnalisation d'azoles avec une large gamme d'alcènes en utilisant une quantité catalytique de $[RhCl(coe)_2]_2$ et de PCy_3/chlorure de lutidinium dans le THF à 150°C (Schéma B-31).[115] Expérimentalement, le chlorure de lutidinium permet d'accélérer la réaction. Pour justifier ce résultat, il a été proposé, puis justifié par des calculs théoriques, que cet additif permet la libération de HCl qui conduit, après addition oxydante, à la formation d'un complexe de rhodium(III) particulièrement actif.[116]

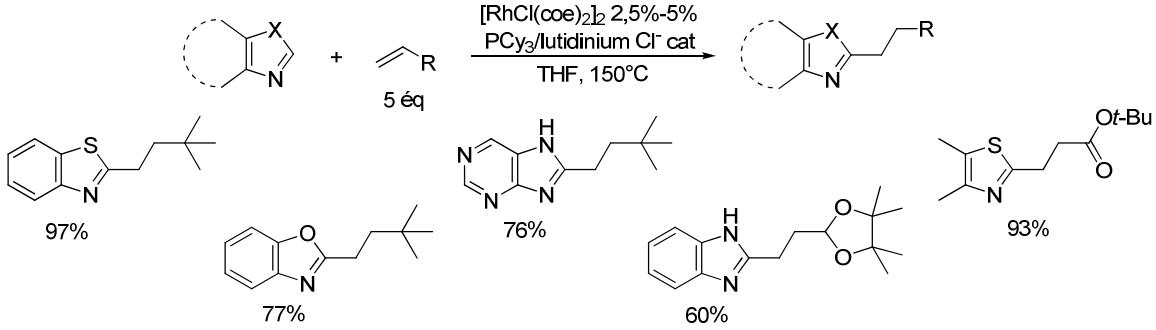


Schéma B-31 : Alkylation d'azoles par hydroarylation catalysée par le rhodium

Des versions intramoléculaires de ces réactions ont également été décrites et appliquées à la synthèse de produits naturels.[107] Ainsi, un analogue tricylique de la mescaline a pu être synthétisé en utilisant une double hydroarylation dirigée par une imine et catalysée par le complexe $[RhCl(coe)_2]_2$ en présence du dicylohexylferrocénylphosphane ($FcPCy_2$) (Schéma B-32).[117]

[112] C.-H. Jun, C. W. Moon, J.-B. Hong, S.-G. Lim, K.-Y. Chung, Y.-H. Kim, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 485.
[113] Y.-G. Lim, Y. H. Kim, J.-B. Kang, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 2267.
[114] J. C. Lewis, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1013.
[115] a) K. L. Tan, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13964. b) K. L. Tan, S. Park, J. A. Ellman, R. G. Bergman, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7329.
[116] K. J. Hawkes, K. J. Cavell, B. F. Yates, *Organometallics* **2008**, *27*, 4758.
[117] K. A. Ahrendt, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1301.

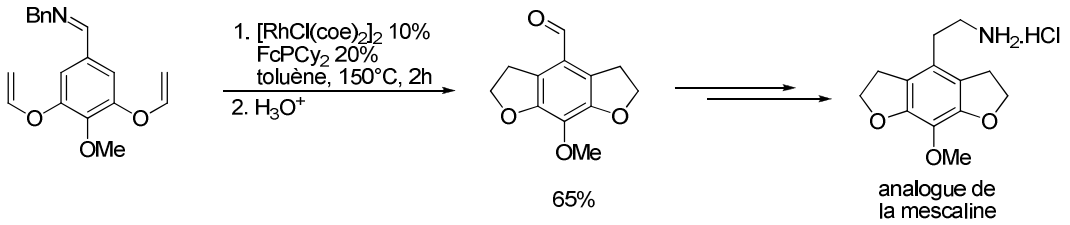


Schéma B-32 : Synthèse d'un analogue tricyclique de la mescaline

La structure tricyclique de la vasicoline a quant à elle pu être synthétisée par alkylation intramoléculaire de la dihydroquinazoline catalysée par le précurseur $[RhCl(coe)_2]_2$ et en présence du ligand Cy-[3.3.1]-Phoban (Schéma B-33).[118]

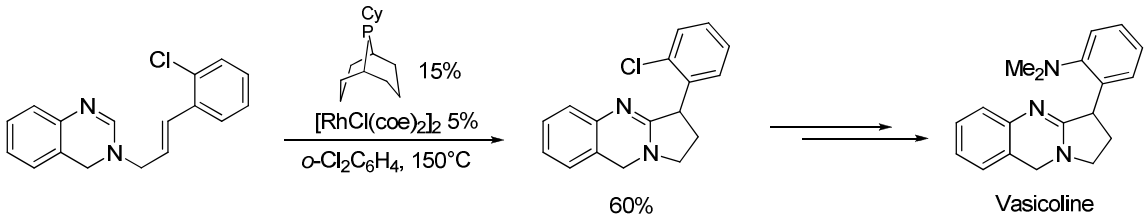


Schéma B-33 : Synthèse de la vasicoline

L'hydroalcénylation d'alcènes a également été développée avec divers catalyseurs de rhodium via la complexation d'un groupe directeur azoté de type pyridine[119] ou imine.[120,121] Cependant, le produit d'alkylation est généralement obtenu sous forme d'un mélange de diastéréoisomères, comme dans le cas des complexes de ruthénium. De bonnes stéréosélectivités ont néanmoins pu être obtenues par le groupe d'Ellman et Bergman pour l'alkylation d'aldimines α,β-insaturées. En effet, ils ont montré que l'utilisation du complexe $[RhCl(coe)_2]_2$ en présence de dicylcohexylferrocénylphosphane ($FcPCy_2$) permet la formation majoritaire du diastéréoisomère *Z* (Schéma B-34).[121]

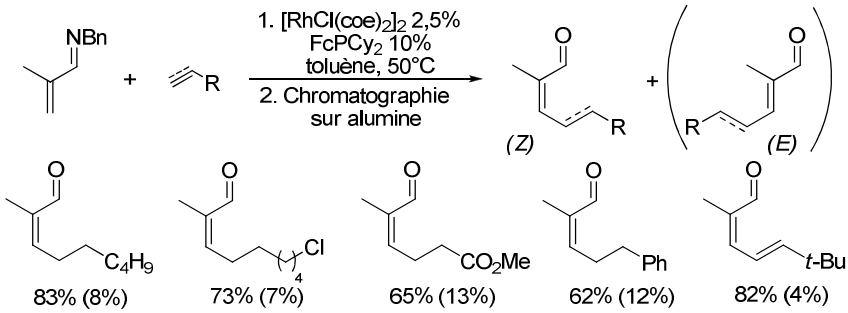


Schéma B-34: Alkylation stéréosélective d'aldimines α,β-insaturées

Récemment, d'autres métaux de transition ont été utilisés dans les réactions d'hydroarylation.

[118] S. H. Wiedemann, J. A. Ellman, R. G. Bergman, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1969.

[119] a) Y.-G. Lim, J.-B. Kang, Y. H. Kim, *Chem. Commun.* **1996**, 585. b) Y.-G. Lim, J.-B. Kang, Y. H. Kim, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**. c) Y.-G. Lim, J.-B. Kang, K. Lee, Y. H. Kim, *Heteroatom Chem.* **2002**, *13*, 346.

[120] C.-H. Jun, C. W. Moon, Y.-M. Kim, H. Lee, J. H. Lee, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4233.

[121] D. A. Colby, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5604.

b) Autres métaux

Le groupe de Togni a rapporté l'utilisation de complexes d'iridium pour l'hydroarylation du norbornène par le benzamide[122a] ou le phénol.[122b] Le complexe cationique $[Ir(cod)_2]^+$, en présence d'un diphosphane, s'est également révélé efficace pour l'hydroarylation du norbornène ou de styrènes par des acétophénones (Schéma B-35).[123] Notons que, dans ces conditions, la présence d'un groupe méthoxy en position 2 n'interfère pas dans la réaction d'hydroarylation. De plus, dans le cas de l'hydroarylation du norbornène, l'utilisation du (*R*)-MeO-BIPHEP permet d'obtenir le produit avec un excès énantiomérique de 70%.

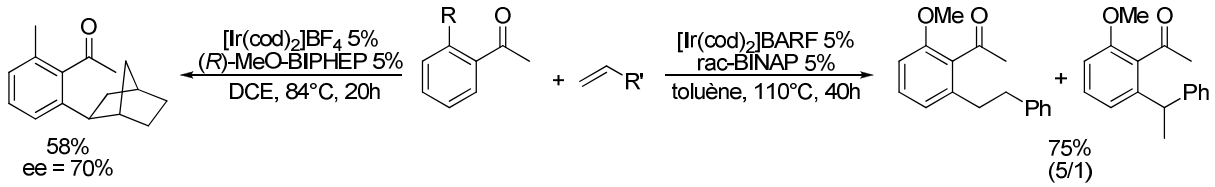


Schéma B-35 : Hydroarylation catalysée par des complexes d'iridium

Récemment, le groupe de Krische a réalisé l'hydroarylation d'allènes par divers amides aromatiques ou α,β-insaturés en utilisant un système catalytique composé du complexe $[Ir(cod)_2]$BARF et de BINAP racémique dans le tétrahydrofurane à 120°C (Schéma B-36).[124]

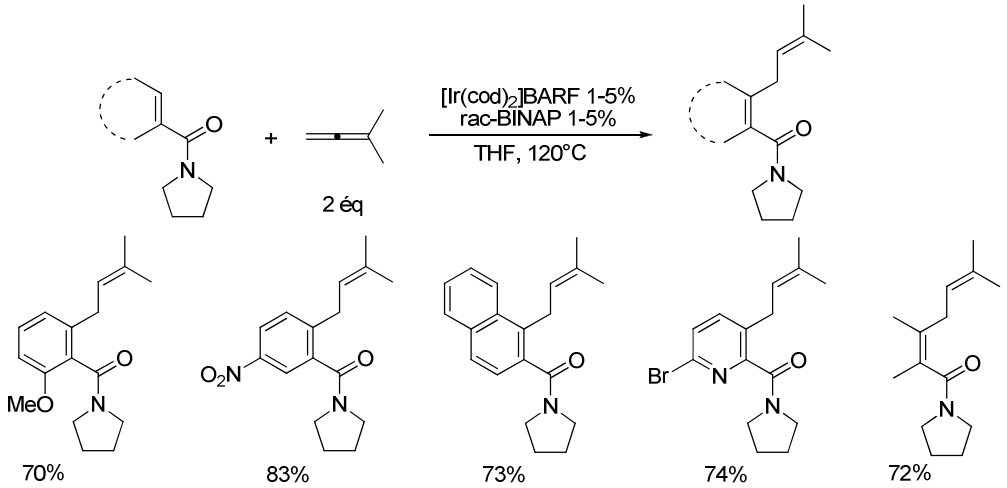


Schéma B-36 : Hydroarylation d'allènes catalysée par un complexe d'iridium

L'équipe de Takai et Kuninobu a rapporté l'utilisation de complexes de rhénium pour l'hydroarylation d'alcènes par des phénols et pour l'hydroarylation d'acrylates par des aromatiques comportant des groupes directeurs azotés de type arylpyridines, imines aromatiques ou hétéroaromatiques (Schéma B-37).[125]

---

[122] a) R. Aufdenblatten, S. Diezi, A. Togni, *Monatsh. Chem.* **2000**, *131*, 1345. b) R. Dorta, A. Togni, *Chem. Commun.* **2003**, 760.

[123] K. Tsuchikama, M. Kasagawa, Y.-K. Hashimoto, K. Endo, T. Shibata, *J. Organomet. Chem.* **2008**, *693*, 3939.

[124] Y. J. Zhang, E. Skucas, M. J. Krische, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4248.

[125] a) Y. Kuninobu, Y. Nishina, M. Shouho, K. Takai, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2766. b) Y. Kuninobu, Y. Nishina, K. Okaguchi, M. Shouho, K. Takai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2008**, *81*, 1393. c) Y. Kuninobu, K. Kikuchi, Y. Tokunaga, Y. Nishina, K. Takai, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 5974. d) Y. Kuninobu, T. Matsuki, K. Takai, *J. Am. Chem. Soc.* **2009** et références citées.

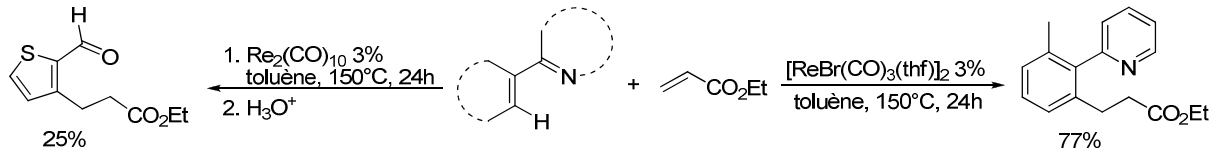


Schéma B-37 : Hydroarylation catalysée par des complexes de rhénium

Une particularité de cette réaction, catalysée par des complexes de rhénium, par rapport aux résultats précédemment obtenus avec les complexes de ruthénium ou de rhodium, est que l'étape d'activation C-H est cinétiquement déterminante.[125c] De plus, l'oléfine s'insère préférentiellement dans la liaison Re-C plutôt que dans la liaison Re-H[125c] conduisant ainsi à un composé organométallique dont la nucléophilie lui permet d'évoluer vers des produits de cyclisation intramoléculaire. Par exemple, une cétone aromatique mise en présence d'un acrylate, d'une quantité catalytique d'amine et de 3% du dimère de rhénium $[ReBr(CO)_3(thf)]_2$ dans le toluène à 180°C conduit à l'indène substitué correspondant (Schéma B-38).[125d]

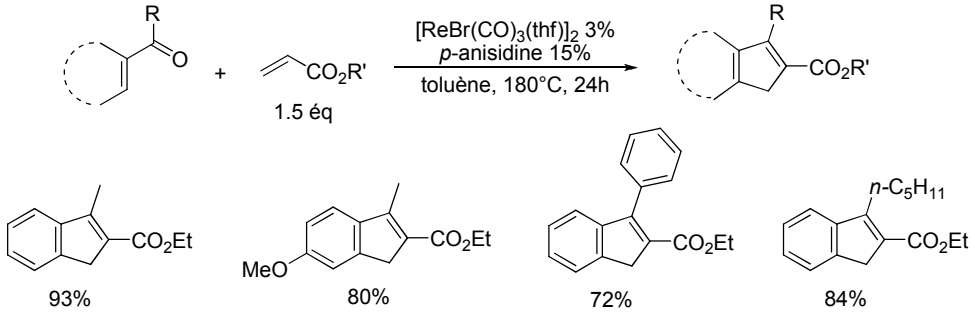


Schéma B-38 : Hydroarylation/cyclisation catalysée par un complexe de rhénium

Cette réaction procède par formation de l'imine aromatique **6** à partir de la cétone et de l'amine, puis activation de la liaison C-H en position *ortho* pour conduire au complexe **7** (Schéma B-39). Il s'ensuit l'insertion de l'oléfine dans la liaison Re-C pour former l'intermédiaire **8** qui conduit à **9** par addition nucléophile intramoléculaire de l'alkylrhénium sur le carbone électrophile de l'imine. Une élimination réductrice permet alors de régénérer le complexe de rhénium et de former l'aminoester **10** qui évolue en indène **11** après élimination de l'amine (de type Hofmann) facilitée par le rhénium qui joue un rôle d'acide de Lewis.

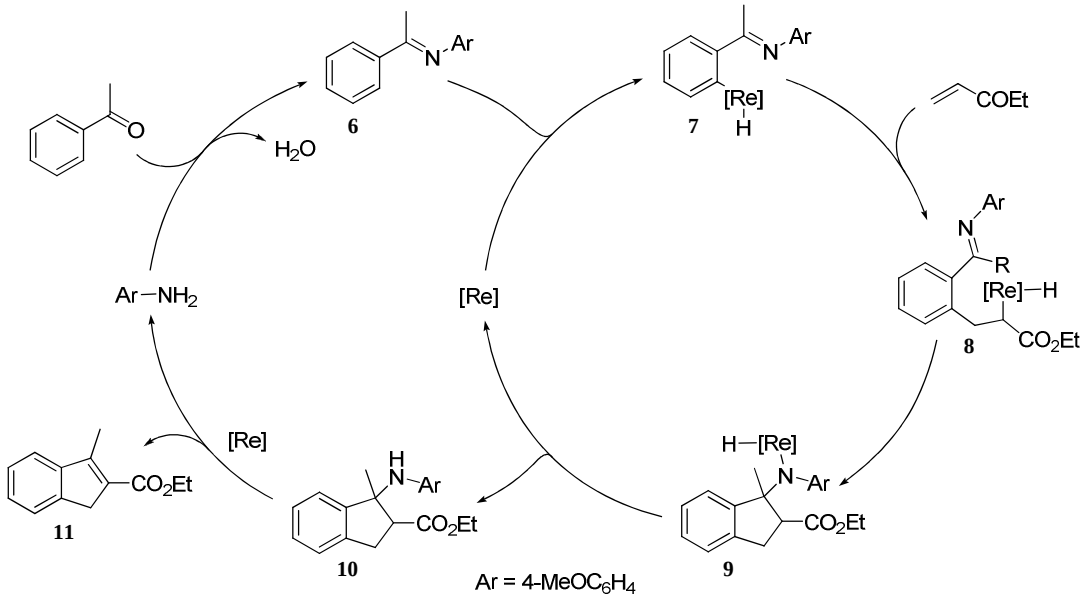


Schéma B-39 : Mécanisme de la réaction d'hydroarylation/cyclisation catalysée par le rhénium

Nous avons présenté les différents systèmes catalytiques développés pour l'hydroarylation ou l'hydroalcénylation d'oléfines, approches totalement économiques en atome pour la formation de liaisons C-C. Ainsi, par un choix judicieux du complexe de métal de transition, divers substrats porteurs de groupes oxygénés ou azotés peuvent être alkylés avec des oléfines. Dans le cas des substituants azotés, il a pu être montré que l'association d'un précurseur de rhodium et de ligands permet de développer des catalyseurs très actifs ainsi que d'étendre ce type de réaction à une gamme de substrats de plus en plus large. Cependant, ces catalyseurs de rhodium se révèlent beaucoup moins efficaces pour l'activation dirigée par des substituants oxygénés. Il n'existe donc pas à l'heure actuelle de catalyseur universel permettant d'obtenir une bonne réactivité avec tous les substrats. La recherche d'un nouveau système catalytique, composé de ruthénium, plus avantageux que le rhodium d'un point de vue économique,[126] dont les propriétés stériques et électroniques seraient modulables, représenterait donc un grand intérêt pour le développement de procédés plus performants.

3. *Vers un système catalytique flexible pour l'hydroarylation d'alcènes*

En collaboration avec la société Rhodia Silicones, un projet de recherche a été initié au laboratoire dans le but de découvrir un système permettant de générer *in situ* un dihydrure de ruthénium, actif dans la réaction de Murai, en associant un donneur d'hydrure et un ligand à une source stable de ruthénium (Schéma B-40).[127]

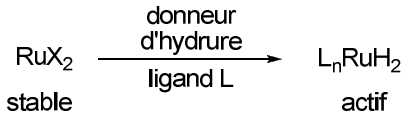


Schéma B-40 : Stratégie de formation *in situ* d'un dihydrure de ruthénium

Il a ainsi été mis au point au laboratoire un nouveau système catalytique, fondé sur l'association du dimère $[RuCl_2(p\text{-cym})]_2$, de formiate de sodium et d'un ligand phosphoré, qui s'est révélé efficace dans la réaction de Murai permettant ainsi l'hydroarylation anti-Markovnikov de vinylsilanes et de styrènes par différentes cétones ou imines aromatiques.[83,84] Par rapport aux complexes de ruthénium classiquement utilisés dans la réaction de Murai, ce système catalytique présente l'avantage d'être composé d'un précurseur stable et peu coûteux de ruthénium. De plus, il possède une grande flexibilité puisque que de nombreux ligands phosphorés peuvent être utilisés, permettant d'adapter les propriétés stériques et électroniques du catalyseur en fonction des substrats utilisés. Ainsi, alors que le triphénylphosphane s'est montré le plus efficace dans l'hydroarylation de vinylsilanes par des cétones aromatiques, le tris[(4-trifluorométhyl)phényl]phosphane a permis d'obtenir de meilleures sélectivités pour l'hydroarylation des styrènes (Schéma B-41).[83b] Outre la nature du ligand, la coordinence du centre métallique peut également être modulée par le choix du nombre d'équivalents de ligand introduit par rapport au ruthénium. Dans le cas des imines aromatiques, la diminution du nombre de phosphanes autour du ruthénium a permis d'améliorer la réactivité (Schéma B-41).[83c]

[126] Ruthénium : 2.2€/g. Rhodium : 37.4€/g. Prix Johnson Matthey moyens sur l'année 2009.
[127] R. Chevalier, stage post-doctoral 2001-2002.

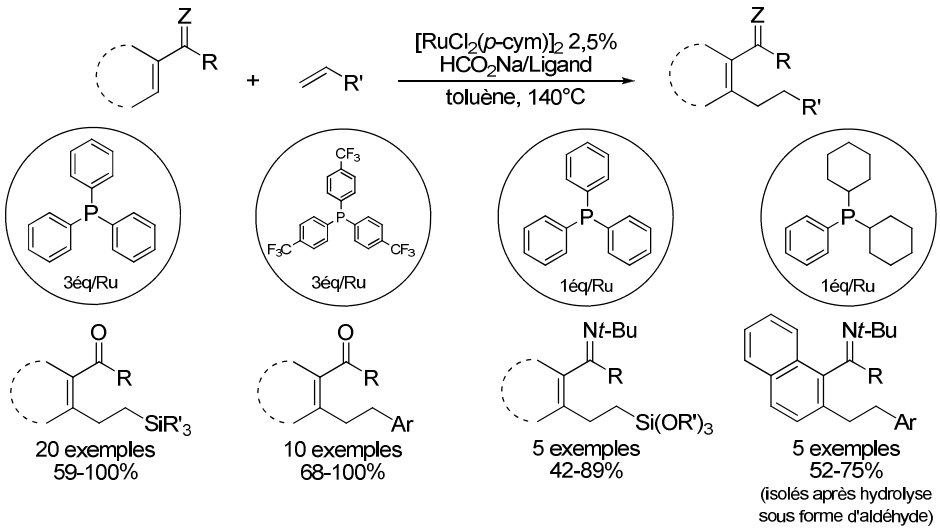


Schéma B-41 : Flexibilité et adaptabilité du système catalytique pour l'hydroarylation d'oléfines

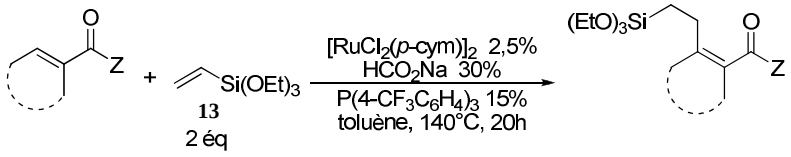
Afin d'accroître davantage le champ d'application de ce système catalytique et de découvrir de nouvelles réactivités, nous nous sommes intéressés à la réaction d'hydroalcénylation de vinylsilanes par des accepteurs de Michael.

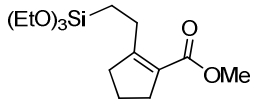
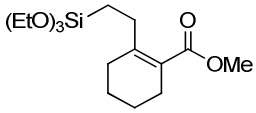
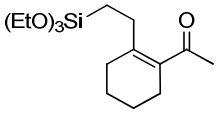
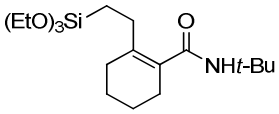
II. Hydroalcénylation d'alcènes

A. Optimisation des conditions réactionnelles

Dans un premier temps, divers substrats cycliques ont été engagés dans des conditions analogues à celles optimisées pour les cétones aromatiques (Tableau B-1).

Tableau B-1 : Fonctionnalisation d'accepteurs de Michael cycliques par activation de liaisons C-H[a]



Entrée	Produit	Rdt (%)[b]
1		87
2		100
3		63
4[c]		50

[a] Réactions conduites sur 1 mmol de substrat avec 2 mmol de triéthoxyvinylsilane en présence de 2,5% de $[RuCl_2(p\text{-cym})]_2$, de 30% de formiate de sodium et de 15% de $P(4\text{-}CF_3C_6H_4)_3$ à 140°C dans le toluène pendant 20h. [b] Rendements en produit isolé. [c] Réaction conduite à 120°C.

Ainsi, avec 2 équivalents de triéthoxyvinylsilane **13** à 140°C dans le toluène en présence du système catalytique composé de 2,5% de $[RuCl_2(p\text{-cym})]_2$, de 30% formiate de sodium et de 15% de tris(4-trifluorométhylphényl)phosphane, les produits d'hydroalcénylation sont obtenus avec de bons rendements de 87 à 100% pour les cyclopentène- et cyclohexène-carboxylates de méthyle (entrées 1-2), de 63% pour l'acétylcyclohexène (entrée 3) et de 50% pour le cyclohexènecarboxamide de *tert*-butyle (entrée 4).

Ces premiers résultats encourageants nous ont conduits à évaluer la réactivité de substrats acycliques dont l'utilisation représente un défi plus important du fait de la formation possible de plusieurs isomères. Comme nous l'avons vu auparavant (Schéma B-23, p.61 et Schéma B-34, p.66),[103b-c,119-121] peu d'exemples ont été décrits dans la littérature et en particuliers un seul exemple a été rapporté avec les amides α,β-insaturés (Schéma B-42).[103b]

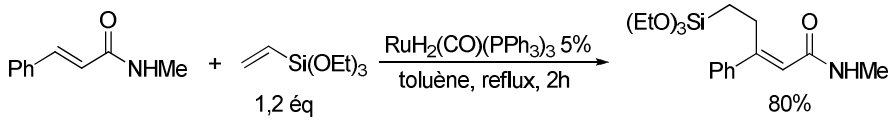


Schéma B-42 : Alkylation du cinnamide de *N*-méthyle par hydroalcénylation

Nous avons donc cherché à évaluer la réactivité d'amides α,β-insaturés acycliques et le crotonamide de benzyle **12** a d'abord été choisi pour mettre au point les conditions réactionnelles. Lorsqu'il est mis à réagir avec 2 équivalents de triéthoxyvinylsilane **13** à 140°C dans le toluène en présence du même système catalytique que précédemment, mais avec le triphénylphosphane comme ligand, la conversion est totale en 6h et un mélange de différents isomères est obtenu (Schéma B-43). Le produit conjugué **14-*Z*** attendu est formé très minoritairement (1%) accompagné de 12% de **14-*E*** et de 87% d'un isomère déconjugué **15-*E*** faisant apparaître un motif allylsilane.

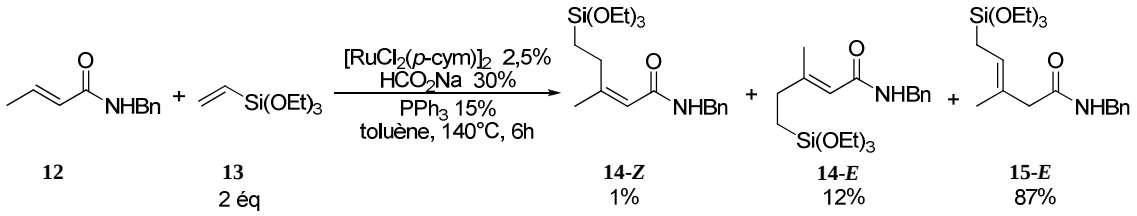


Schéma B-43 : Hydroalcénylation du triéthoxyvinylsilane par le crotonamide de benzyle

Cette voie d'accès à des allylsilanes fonctionnalisés par activation C-H d'accepteurs de Michael constituerait une approche synthétique particulièrement directe. Cependant, seulement deux exemples de formation de ces produits par une telle approche ont été décrits dans la littérature.[128] Or, bien que de nombreuses méthodes aient été mises au point pour préparer des allylsilanes substitués (fonctionnalisation de dérivés silylés, silylation d'allyles activés ou encore réactions de Wittig, d'hydrosilylation ou de métathèse, Schéma B-44),[129] la

[128] Exemple sur un ester α,β-insaturé, comme sous produit : Schéma B-23, p.61 (réf 103b). Exemple sur une imine α,β-insaturée : réf 120.

[129] Revues : a) T. K. Sarkar, *Synthesis* **1990**, 969. b) T. K. Sarkar, *Synthesis* **1990**, 1101. Pour des exemples récents, voir : c) V. J. Olsson, K. J. Szabo, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3129. d) John D. Huber, Nicholas R. Perl, James L. Leighton, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3037. e) R. Shintani, Y. Ichikawa, T. Hayashi, J. Chen, Y. Nakao, T. Hiyama, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4643.

formation d'allylsilanes trisubstitués de stéréochimie contrôlée représente encore un défi important et ce d'autant plus que ces composés sont utilisés dans de nombreuses réactions (allylation, annélation) efficaces pour la synthèse de produits naturels.[130]

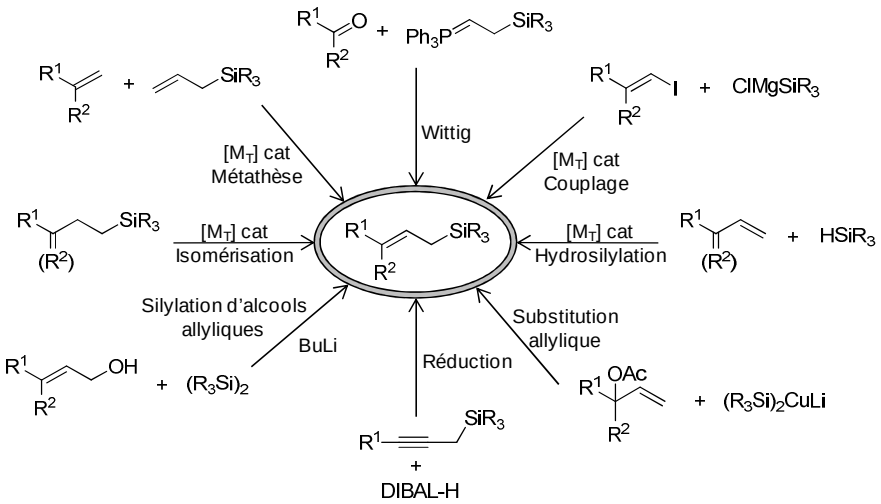
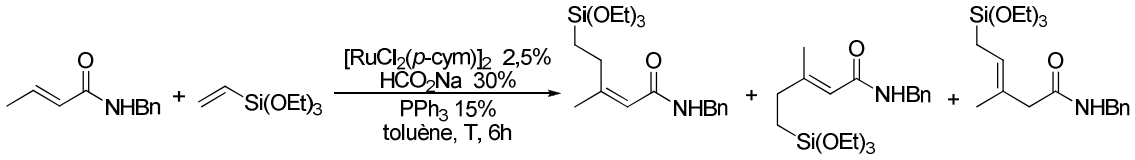


Schéma B-44 : Exemples de réactions de formation d'allylsilanes substitués

Nous avons donc cherché à optimiser les conditions réactionnelles pour favoriser la formation de ces allylsilanes. Lorsque la réaction du crotonamide de benzyle **12** avec le triéthoxyvinylsilane **13** est conduite à 120°C dans les mêmes conditions que précédemment (Schéma B-43), i.e. dans le toluène en présence du système catalytique composé de 2,5% de $[RuCl_2(p\text{-cym})]_2$, de 30% formiate de sodium et de 15% de triphénylphosphane, la distribution des différents produits est analogue à celle observée à 140°C (Schéma B-45). En revanche, si la réaction est conduite à 100°C, aucune conversion n'est obtenue en 6h (Schéma B-45).[131]



	12	13	14-*Z*	14-*E*	15-*E*
		2 éq			
120°C			3%	12%	85%
100°C			0%	0%	0%

Schéma B-45 : Hydroalcénylation du silane 13 par le crotonamide 12 à différentes températures

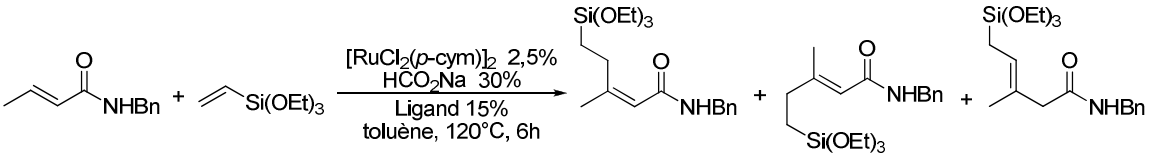
Par la suite, la flexibilité du système catalytique a été mise à profit, notamment au niveau du ligand (Tableau B-2). L'utilisation de triarylphosphanes diversement substitués (entrées 1-3), conduit à des résultats comparables en terme de conversion et de sélectivité. La présence d'un groupement électroattracteur (trifluorométhyle) en position *para* (entrée 1) améliore légèrement la sélectivité en faveur de l'allylsilane **15-*E*** mais conduit à une diminution du rapport **14-*E*/14-*Z***. Avec les ligands $CyPPh_2$ (entrée 4), Cy_2PPh (entrée 5) et PCy_3 (entrée 6), qui sont plus encombrées et plus σ-donneurs que PPh_3, la conversion diminue et la quantité de produit conjugué **14** augmente, les deux isomères étant obtenus en

[130] a) L. Chabaud, P. James, Y. Landais, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, *2004*, 3173. b) I. Fleming, A. Barbero, D. Walter, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2063. c) C. E. Masse, J. S. Panek, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1293. d) E. Langkopf, D. Schinzer, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1375.

[131] Ceci est probablement du à une longue période d'induction puisqu'après 20h à 100°C, la réaction est totale.

proportions presque identiques. Dans tous les cas, l'isomère (*Z*) de l'allylsilane **15** n'est détecté qu'en très faible quantité, la proportion **15-*E*/15-*Z*** ne dépassant pas 95/5 (déterminée par RMN).

Tableau B-2 : Influence du ligand dans la réaction d'hydroalcénylation du silane 13 par le crotonamide 12[a]

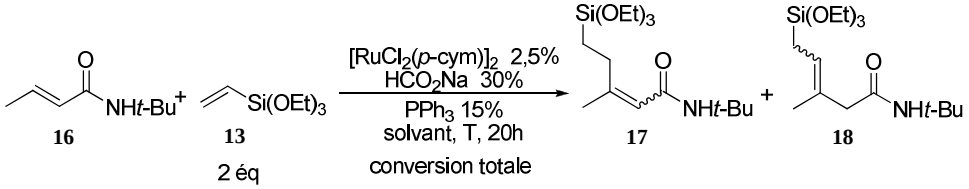


Entrée	Ligand	Conversion (%)[b]	**14/15**[b]	**14-*E*/14-*Z***[b]
1	$P(4\text{-}CF_3C_6H_4)_3$	100	15/85	80/20
2	PPh_3	100	20/80	95/5
3	$P(4\text{-}MeOC_6H_4)_3$	100	21/79	90/10
4	$PCyPh_2$	83	46/54	52/48
5	PCy_2Ph	59	33/67	53/47
6	PCy_3	38	57/42	44/56

[a] Réactions conduites sur 1 mmol de crotonamide de benzyle avec 2 mmol de triéthoxyvinylsilane en présence de 2,5% de $[RuCl_2(p\text{-cym})]_2$, de 30% de formiate de sodium et de 15% de ligand à 120°C dans le toluène pendant 6h. [b] Déterminé par CPG.

Le crotonamide de *tert*-butyle **16** a été choisi pour la suite des optimisations car les quatre isomères formés sont bien séparés en CPG. Dans les conditions réactionnelles de l'entrée 2 du Tableau B-2, le même type de mélange d'isomères est obtenu, avec néanmoins une proportion plus importante d'allylsilane **18-*Z*** (entrée 1, Tableau B-3).

Tableau B-3 : Influence des paramètres sur l'hydroalcénylation du silane 13 par le crotonamide 16[a]



Entrée	Solvant	Température (°C)	**17/18**[b]	**17-*E*/17-*Z***[b]	**18-*E*/18-*Z***[b]
1	Toluène	120	15/85	70/30	86/14
2	Toluène	100	20/80	73/27	96/4
3	1,4-Dioxane	100	20/80	76/24	97/3

[a] Réactions conduites sur 1 mmol de crotonamide de *tert*-butyle avec 2 mmol de triéthoxyvinylsilane en présence de 2,5% de $[RuCl_2(p\text{-cym})]_2$, de 30% de formiate de sodium et de 15% de PPh_3 pendant 20h. [b] Déterminé par CPG.

Lorsque la réaction est conduite à 100°C, la proportion **17/18** augmente très légèrement, mais l'allylsilane **18-*Z*** est obtenu avec une sélectivité supérieure à 96% (entrée 2). Nous avons cependant rencontré des problèmes de reproductibilité de ce résultat, puisque

dans les mêmes conditions, des temps de réaction très différents étaient requis pour obtenir une conversion totale (de 3h à plus de 10h). Ceci est probablement du à la génération *in situ* de l'espèce catalytique active à cette température et dans ce solvant. En effet, l'utilisation de 1,4-dioxane à la place du toluène, permet l'obtention de résultats analogues (entrée 3) qui sont cette fois-ci reproductibles.

Lors de la réaction du crotonamide de benzyle **12**, l'utilisation du tris(4-trifluorométhyl)phényl)phosphane comme ligand avait permis d'augmenter la proportion d'allylsilane par rapport au produit conjugué (entrée 1, Tableau B-2). L'utilisation de ce ligand dans le cas du crotonamide **16** conduit également à une amélioration de la sélectivité en faveur de l'allylsilane **18** avec un rapport **17**/**18** de 17/83 et l'isomère (*E*) est obtenu avec une très bonne sélectivité *E*/*Z* de 97/3 (Schéma B-46).

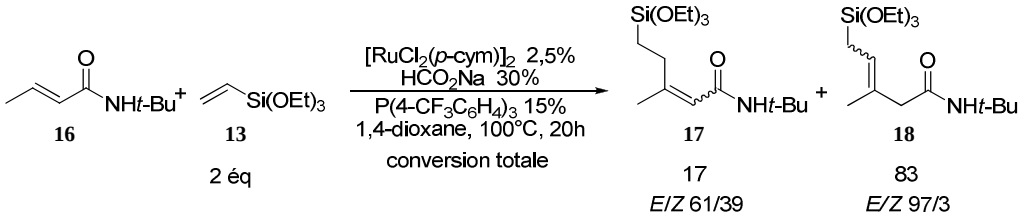


Schéma B-46 : Utilisation du ligand $P(4\text{-}CF_3C_6H_4)_3$ pour la réaction du crotonamide 16

Malgré diverses autres optimisations, les résultats obtenus n'ont pas pu être améliorés. Nous avons par la suite cherché à évaluer la gamme de substrats qui pourrait être utilisée dans cette réaction et divers accepteurs de Michael ont alors été engagés dans les conditions réactionnelles optimisées.

B. Fonctionnalisation d'accepteurs de Michael

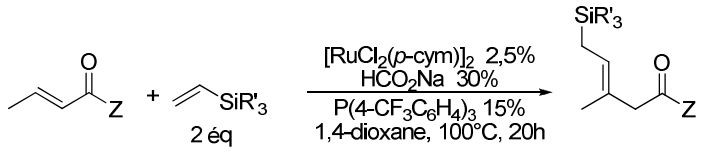
1. Formation d'allylsilanes

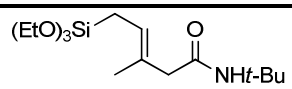
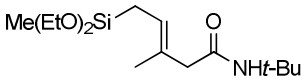
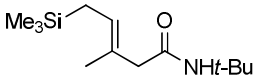
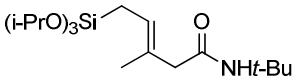
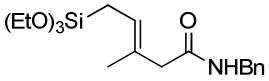
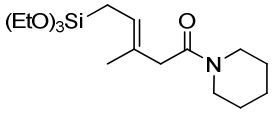
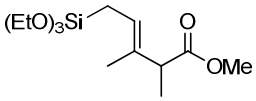
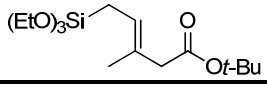
La mise en œuvre des conditions précédentes sur différents dérivés de l'acide crotonique permet d'obtenir des allylsilanes fonctionnalisés avec de bons rendements (Tableau B-4).

Le crotonamide de *tert*-butyle réagit avec différents vinylsilanes pour conduire aux allylsilanes correspondants avec des rendements compris entre 58 et 70% (entrées 1-4). Les allylsilanes issus des crotonamides de benzyle ou de pipéridine ont également été préparés efficacement avec des rendements de 58 et 60% respectivement (entrées 5-6). Certains esters comme le tiglate de méthyle ou le crotonate de *tert*-butyle ont permis la formation des allylsilanes trisubstitués correspondants (entrées 7-8). Notons que, de façon générale, la formation d'allylsilanes s'accompagne de la formation de 15-25% de l'isomère conjugué, les deux produits étant facilement séparés par chromatographie sur silice.

Dans tous les cas, une très bonne stéréosélectivité est observée avec l'obtention majoritaire de l'isomère (*E*) (*E*/*Z* > 97/3) confirmée par des expériences NOE en RMN ^{1}H qui ont permis d'établir la corrélation entre le proton vinylique et les protons méthyléniques en α du dérivé d'acide. Cette réaction constitue ainsi une voie performante d'accés aux allylsilanes trisubstitués de stéréochimie contrôlée.

Tableau B-4 : Formation d'allylsilanes par activation de liaisons C-H[a]



Entrée	Produit	Rdt (%)[b]
1		69
2		70
3		58
4		61
5		58
6		60
7		50
8		50

[a] Réactions conduites sur 1 mmol de substrat avec 2 mmol de triéthoxyvinylsilane en présence de 2,5% de $[RuCl_2(p\text{-cym})]_2$, de 30% de formiate de sodium et de 15% de $P(4\text{-}CF_3C_6H_4)_3$ à 100°C dans le dioxane pendant 20h. [b] Rendements en produit isolé (dans tous les cas le rapport *E*/*Z* est supérieur à 97/3).

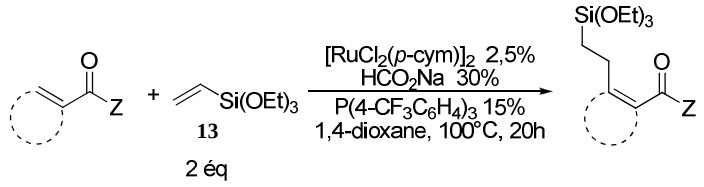
2. *Formation de l'isomère conjugué*

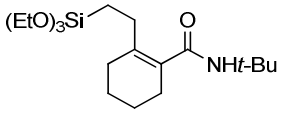
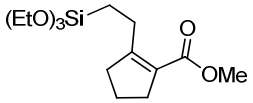
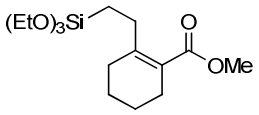
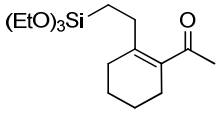
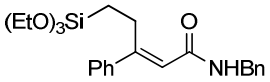
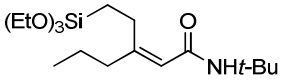
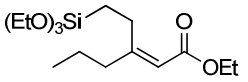
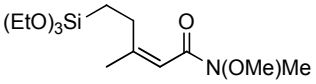
Dans les mêmes conditions et avec d'autres substrats, généralement ceux qui ne sont pas dérivés de l'acide crotonique, il est possible d'obtenir la formation majoritaire voire exclusive de l'isomère conjugué de stéréochimie (*Z*) (confirmée par l'analyse d'expériences NOE en RMN ^{1}H, Tableau B-5).

L'utilisation de substrats cycliques porteurs de groupes amides ou esters (entrées 1-3) permet la formation de l'isomère conjugué avec des rendements généralement supérieurs à ceux observés dans le toluène (Tableau B-1, p.70). En revanche, la réaction de l'acétylcyclohexène ne conduit qu'à 33% du produit d'alkylation malgré une augmentation de le température à 120°C (entrée 4), alors qu'un rendement de 63% avait pu être obtenu précédemment dans le toluène (Tableau B-1, p.70). Avec ces substrats, la régiosélectivité observée peut s'expliquer par la présence du cycle qui défavorise énergétiquement la migration de la double liaison en position exocyclique. L'amide dérivé de l'acide cinnamique (entrées 5) conduit également majoritairement à la formation du diastéréoisomère (*Z*) conjugué, mais accompagné de 13% d'allylsilane. Dans ce cas, l'isomère conjugué doit être favorisé par la délocalisation importante entre la fonction amide ou ester et le groupe phényle

permise par la double liaison en position 2. Lorsque le substrat est substitué par une longue chaîne alkyle en position 4 (entrées 6-7), un mélange de régioisomères, dans lequel le produit conjugué est majoritaire, est obtenu. L'allylsilane correspondant a également pu être isolé et identifié comme sous-produit principal. Ce résultat contraste avec les observations de Trost qui avait montré, dans des conditions analogues utilisant le complexe $[RuH_2(CO)(PPh_3)_3]$, que l'ajout de dioxane permettait d'inhiber la formation d'allylsilane.[103b] Un amide de Weinreb (entrée 8) a également pu être alkylé dans ces conditions avec un rendement modeste de 32% et un rapport *E*/*Z* de 20/80 pour le produit conjugué qui est le seul formé.

Tableau B-5 : Formation de l'isomère conjugué par activation de liaisons C-H[a]



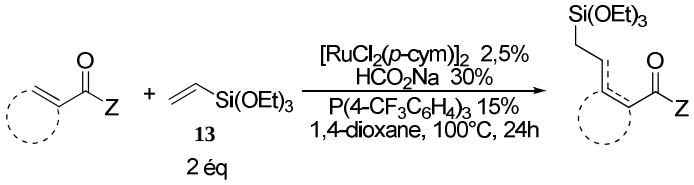
Entrée	Produit	Rdt (%)[b]	*E*/*Z*[c]
1		83	0/100
2		94	0/100
3		100	0/100
4[d]		33	0/100
5		64[e]	0/100
6		50[f]	5/95
7		45[g]	37/63
8		32	20/80

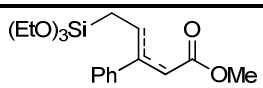
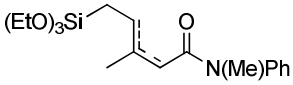
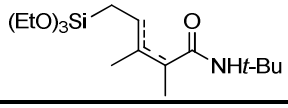
[a] Réactions conduites sur 1 mmol de substrat avec 2 mmol de triéthoxyvinylsilane en présence de 2,5% de $[RuCl_2(p\text{-cym})]_2$, de 30% de formiate de sodium et de 15% de $P(4\text{-}CF_3C_6H_4)_3$ à 100°C dans le dioxane pendant 20h. [b] Rendements en produit isolé. [c] Déterminé par RMN ^{1}H. [d] Réaction conduite à 120°C. [e] 13% d'allylsilane sont également formés. [f] 4% d'allylsilane sont également formés. [g] 18% d'allylsilane sont également formés.

3. Cas de faibles sélectivités

Enfin, certains substrats conduisent à l'obtention de mélanges d'isomères en proportions comparables (Tableau B-6). Ainsi, lorsque le cinnamate de méthyle est engagé dans les conditions réactionnelles optimisées, 39% de l'isomère conjugué et 46% de l'allylsilane correspondant peuvent être isolés (entrée 1). De même, le *N*-méthyl-*N*-phénylcrotonamide (un amide tertiaire, entrée 2) conduit à 42% d'allylsilane et 35% de produit conjugué. Avec le tiglamide de *tert*-butyle (alcène trisubstitué, entrée 3), le produit conjugué est majoritaire (49%) mais il est accompagné de 36% de l'allylsilane.

Tableau B-6 : Formation d'un mélange d'isomères par activation de liaisons C-H[a]



Entrée	Produit	Conjugué Rdt (%)[b]	Allylsilane Rdt (%)[b]
1		39	46
2		35	42
3		49	36

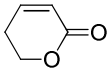
[a] Réactions conduites sur 1 mmol de substrat avec 2 mmol de triéthoxyvinylsilane en présence de 2,5% de $[RuCl_2(p\text{-cym})]_2$, de 30% de formiate de sodium et de 15% de $P(4\text{-}CF_3C_6H_4)_3$ à 100°C dans le dioxane pendant 24h. [b] Rendements en produit isolé.

Afin de rationnaliser la formation de chacun des isomères, différentes études ont été réalisées.

C. Aspects mécanistiques

En s'appuyant sur ce qui est connu pour les aromatiques,[23,24] le mécanisme suivant peut être proposé pour rendre compte de la formation de chacun des isomères (Schéma B-47).[132]

[132] Le rôle directeur du groupe carbonyle est d'autant plus probable que la 5,6-dihydro-2H-pyranone ne conduit à aucune conversion dans ces conditions réactionnelles.



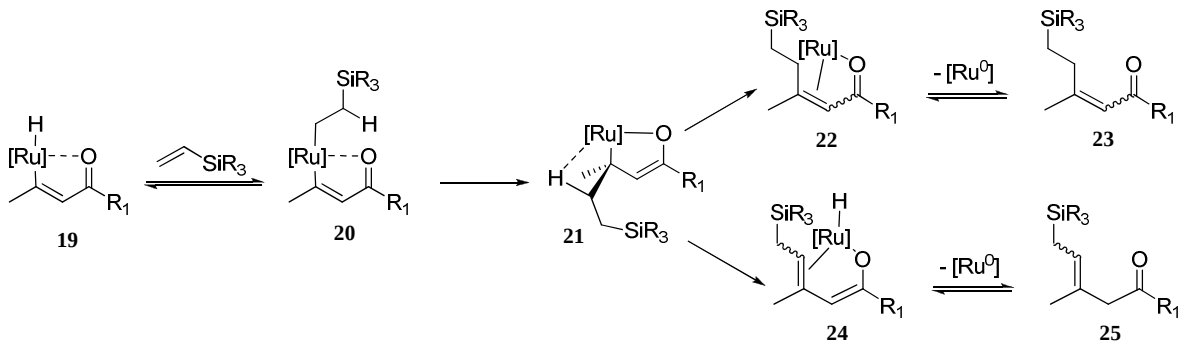


Schéma B-47 : Mécanisme proposé pour la formation des deux isomères

L'intermédiaire **19**, formé par addition oxydante du complexe de ruthénium(0) dans la liaison C-H en position β de l'accepteur de Michael, réagit avec l'oléfine pour conduire à l'alkylvinylruthénium **20**. L'élimination réductrice en deux étapes élémentaires conduit dans un premier temps au métallacycle **21** suceptible de former une intéraction agostique.[24] A partir de cet intermédiaire, une élimination réductrice permet de former l'isomère conjugué **23**. Cependant, l'espèce intermédiaire **21** peut également conduire, par β-H élimination, à l'énolate de ruthénium **24** qui après élimination réductrice génère l'allylsilane **25**.

Deux hypothèses peuvent alors expliquer la proportion des différents isomères obtenus. Soit la proportion de chaque isomère est fixée par leur cinétique de formation i.e. par la différence de vitesse (donc d'énergie d'activation) des étapes **21** → **22** et **21** → **24**. Dans ce cas, contrairement aux composés aromatiques, la formation de la liaison C-C (**20** → **21**) ne serait pas l'étape cinétiquement déterminante du mécanisme. Ceci pourrait s'expliquer par l'absence de la perte d'aromaticité pour former **21** (entraînant une diminution de l'énergie d'activation de cette étape), et l'absence de réaromatisation pour conduire à **22** qui augmenterait l'énergie d'activation de cette étape.

Au contraire, la proportion de chaque isomère peut être déterminée par des critères thermodynamiques. La formation des différents isomères en proportions variables peut alors s'expliquer par un équilibre d'isomérisation entre **23** et **25** catalysé par un complexe de ruthénium(0) ou de ruthénium(II) (Schéma B-48). Dans ce cas, l'isomère majoritaire est le plus stable.

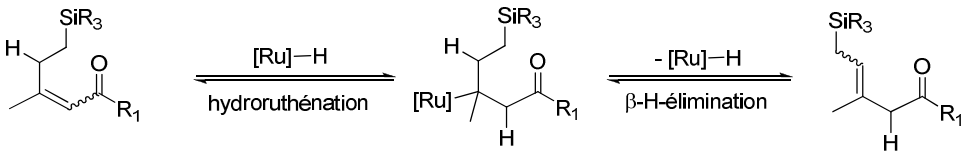


Schéma B-48 : Isomérisation catalysée par des hydrures de ruthénium

Dans un premier temps, pour tester ces hypothèses, un suivi cinétique de la formation des différents isomères dans la réaction du crotonamide **16** et du vinylsilane **13** a été réalisé (Figure B-1). Cette étude ayant été menée au cours des optimisations, le ligand utilisé ici n'est pas le $P(4\text{-}CF_3C_6H_4)_3$ mais le triphénylphosphane avec lequel les résultats sont similaires.

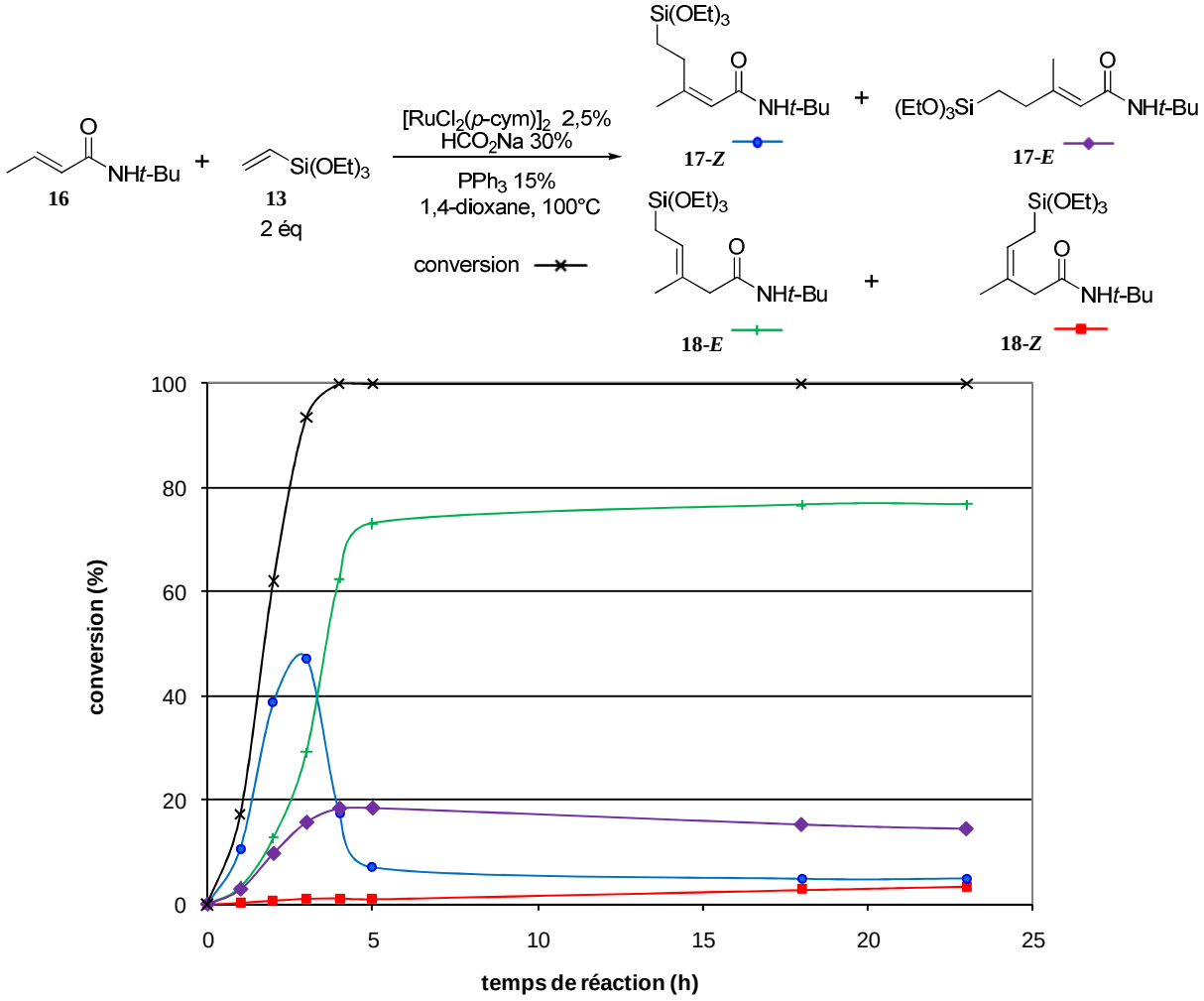


Figure B-1 : Suivi cinétique de la réaction du crotonamide 16 avec le triéthoxyvinylsilane 13

Le produit conjugué **17-*Z*** est le plus rapidement formé mais après 3h de réaction il disparaît rapidement du milieu réactionnel tandis que la quantité d'allylsilane **18-*E*** et de produit conjugué **17-*E*** augmente dans le milieu. Après 5h de réaction, la composition du milieu réactionnel n'évolue quasiment plus. Ces résultats montrent donc qu'il existe un processus d'isomérisation rapide du composé **17-*Z*** en produits **17-*E*** et **18-*E***, ainsi que du produit **17-*E*** en allylsilane **18-*E*** avec une vitesse moindre. La formation concomitante des isomères **17-*E*** et **18-*E*** par le mécanisme proposé précédemment ne peut cependant pas être complètement exclue (Schéma B-47).

Afin de confirmer ces observations et d'établir la nature de l'isomérisation, un mélange d'isomères conjugués avec un rapport **17-*E***/**17-*Z*** de 6/94 (spectre a, Figure B-2) a été engagé dans différentes conditions réactionnelles (Figure B-2). Dans le dioxane à 100°C pendant 20h, il se forme 18% d'allylsilane **18-*E*** et le rapport **17-*E***/**17-*Z*** est légèrement modifié, passant de 6/94 à 12/88 (spectre b, Figure B-2). En présence de formiate de sodium et du ligand, le processus d'isomérisation est plus rapide, conduisant à la formation de 45% de l'allylsilane **18-*E*** et à un rapport **17-*E***/**17-*Z*** de 17/83 (spectre c, Figure B-2). Lorsque le mélange d'isomères est chauffé en présence du système catalytique incluant le précurseur de ruthénium, l'allylsilane **18-*E*** est formé très majoritairement avec un rendement de 85% et les 15% d'isomères conjugués sont obtenus avec un rapport **17-*E***/**17-*Z*** de 72/28 (spectre d, Figure B-2). Ces expériences montrent donc que le produit **17-*Z*** est isomérisé en allylsilane **18-*E*** plus stable. Cette isomérisation est catalysée très efficacement par les complexes de

ruthénium formés *in situ* puisque sans ce catalyseur les proportions différentes des produits obtenus suggèrent que l'isomérisation n'est pas terminée en 20h. La présence de base libre en solution peut également participer à ce processus d'isomérisation, mais dans une moindre mesure.

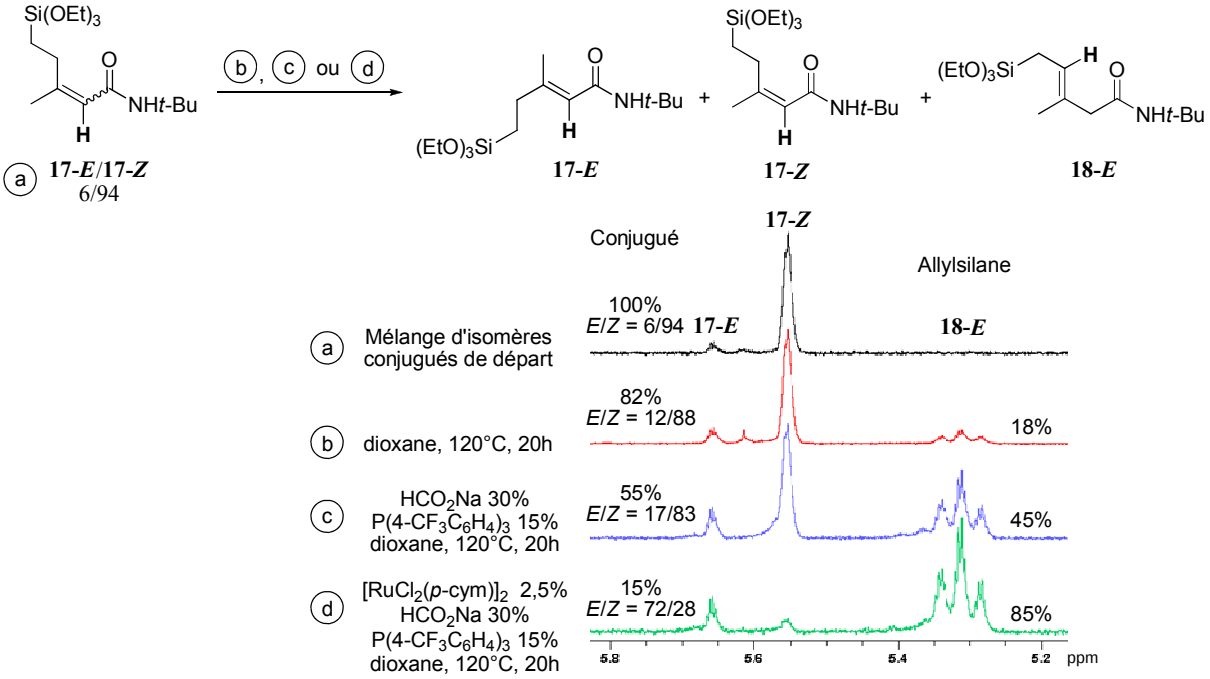


Figure B-2 : Spectres RMN ^{1}H d'un mélange d'isomères dans différentes conditions réactionnelles

A la lumière de ces différentes observations, il apparaît que la formation de l'allylsilane est toujours accompagnée de celle de l'isomère conjugué dont la proportion dépend du temps de réaction mais également fortement du substrat. Il semble donc possible, en fonction du substrat utilisé, d'augmenter la sélectivité de la réaction en contrôlant le temps de réaction. Une expérience préliminaire menée sur le tiglamide de *tert*-butyle confirme cette hypothèse. En effet, alors qu'après 32h de réaction un mélange de régioisomères en proportions équivalentes est obtenu, l'isomère conjugué est exclusivement formé avec une conversion quasi quantitative après 7h de réaction (Schéma B-49), ce qui est en accord avec l'expérience précédente (Figure B-1).

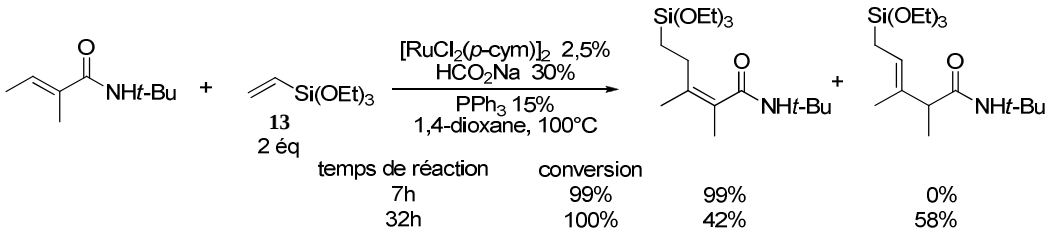
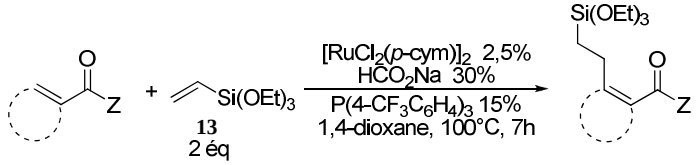
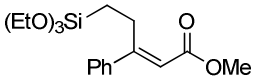
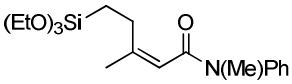
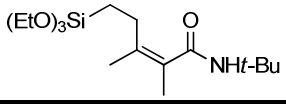


Schéma B-49 : Proportions des isomères en fonction du temps dans la réaction du tiglamide de *tert*-butyle

Ces observations s'avèrent générales, et, en diminuant le temps de réaction de 24h à 7h pour les substrats pour lesquels un mélange d'isomères avait été obtenu (Tableau B-6, p.77), l'isomère conjugué de stéréochimie (*Z*) est majoritairement formé (Tableau B-7).

Tableau B-7 : Fonctionnalisation d'accepteur de Michael par activation de liaisons C-H[a]



Entrée	Produit	Rdt (%)[b] (Conjugué/Allylsilane)	
		24h	7h
1		85 (46/54)	96 (83/17)
2		77 (45/55)	61 (100/0)
3		85 (58/42)	99 (100/0)

[a] Réactions conduites sur 1 mmol de substrat avec 2 mmol de triéthoxyvinylsilane en présence de 2,5% de $[RuCl_2(p\text{-cym})]_2$, de 30% de formiate de sodium et de 15% de $P(4\text{-}CF_3C_6H_4)_3$ à 100°C dans le dioxane.
[b] Rendements en produit isolé.

Ainsi, la réaction du cinnamate de méthyle conduit, en 7h, à la formation de 80% de l'isomère conjugué (*Z*) accompagné de seulement 16% d'allylsilane (entrée 1). Dans le cas des amides tels que le *N*-méthyl-*N*-phénylcrotonamide et le tiglamide de *tert*-butyle, le diastéréoisomère (*Z*) du produit conjugué est l'unique produit formé et il a pu être isolé avec de bons rendements respectivement de 61 et 99% (entrée 2-3).

L'optimisation du système catalytique et le contrôle du temps de réaction ont donc permis d'obtenir, avec de bonnes régio- et stéréosélectivités, des accepteurs de Michael fonctionnalisés sous forme conjuguée ou présentant un motif allylsilane. Afin de valoriser cette approche directe de synthèse d'allylsilanes fonctionnalisés, nous avons par la suite cherché à les utiliser des réactions d'allylation catalytique énantiosélective d'aldéhydes.

D. Application à l'allylation d'aldéhydes

L'allylation catalytique énantiosélective de dérivés carbonylés est une méthode de choix pour la construction de molécules possédant des centres stéréogènes du fait des hauts degrés de sélectivités atteints, de la diversité de réactifs qui peuvent être utilisés, de la possibilité de contrôler plusieurs centres stéréogènes et de la formation d'un motif alcool homoallylique qui ouvre de nombreuses perspectives synthétiques.[133] L'utilisation de composés peu toxiques, comme les trialkyl- ou les trialcoxyallylsilanes, dans ces réactions est particulièrement souhaitable mais nécessite de pallier leur faible réactivité (par rapport aux allylstannanes, par exemple). Ainsi, les groupes de Corriu et d'Hosomi avaient mis au point des réactions d'allylation (en version racémique) utilisant des silicates pentacoordinés[134]

[133] S. E. Denmark, J. Fu, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2763 et références citées.
[134] a) A. Hosomi, S. Kohra, Y. Tominaga, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1517. b) G. Cerveau, C. Chuit, R. J. P. Corriu, C. Reye, *J. Organomet. Chem.* **1987**, *328*, C17.

(Schéma B-50) qui sont des espèces très réactives et ne nécessitent donc pas des quantités stœchiométriques d'acides de Lewis.[135]

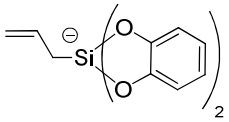


Schéma B-50 : Le bis(catécholato)allylsilicate, espèce pentacoordonnée du silicium

Le premier exemple d'allylation catalytique énantiosélective à partir d'allylsilanes a été décrit par l'équipe de Carreira qui a utilisé le système Ti(IV)/BINOL (par ailleurs très efficace avec les allylstannanes).[133] En choisissant comme source de titane le complexe TiF_4, les produits d'allylation ont pu être obtenus avec de bons rendements (69-93%) et des excès énantiomériques de corrects à très bons (60-94%) à partir d'allyltriméthylsilane (Schéma B-51).[136] Carreira a expliqué cette réactivité par la forte acidité de Lewis de TiF_4 par rapport à d'autres complexes de titane comme Ti(O*i*-Pr)$_4$ (avec lequel aucun produit n'est obtenu) et par la force de la liaison Ti-F par rapport à Si-F qui empêche la désilylation du produit (et donc la destruction du catalyseur), permettant ainsi à la réaction d'être catalytique. Duthaler a proposé l'intermédiaire réactionnel **26** (Schéma B-51) dans lequel la présence de fluorures permet la formation *in situ* d'espèces pentacoordonnées du silicium.[137]

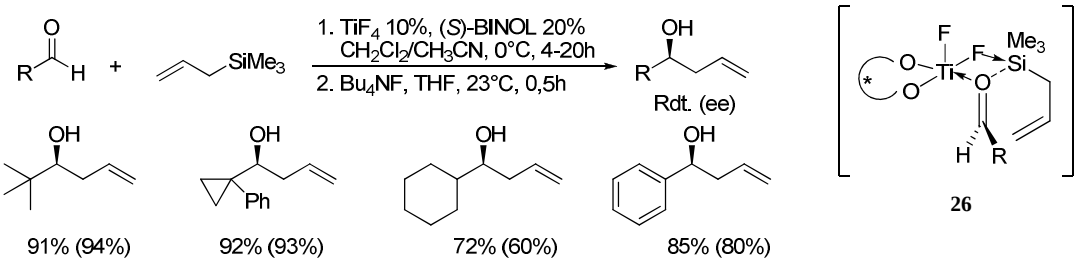


Schéma B-51 : Allylation énantiosélective d'aldéhydes catalysée par TiF_4 en présence de BINOL

En 1999, l'utilisation de fluorure d'argent(I) associé à un diphosphane chiral par atropoisomérie a permis à l'équipe de Yamamoto de réaliser l'allylation d'aldéhydes avec l'allyltriméthoxysilane.[138a] Ainsi, l'utilisation de fluorure d'argent et de *p*-tol-BINAP (en proportion 1:0.6) dans le méthanol à -20°C conduit aux produits d'allylation avec de bons rendements et des excès énantiomériques compris entre 78 et 94% (Schéma B-52). Dans cette réaction, le fluorure d'argent est la seule source d'argent qui possède une activité catalytique[138b] et sa faible solubilité dans la plupart des solvants organiques nécessite d'utiliser le méthanol comme solvant.

[135] Revue sur les espèces du silicium penta- et hexacoordinées : C. Chuit, R. J. P. Corriu, C. Reye, J. C. Young, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1371.

[136] D. R. Gauthier, E. M. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 2363.

[137] R. O. Duthaler, A. Hafner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 43.

[138] a) A. Yanagisawa, H. Kageyama, Y. Nakatsuka, K. Asakawa, Y. Matsumoto, H. Yamamoto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3701. b) M. Wadamoto, N. Ozasa, A. Yanagisawa, H. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5593. c) M. Wadamoto, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14556. Revues : d) M. Naodovic, H. Yamamoto, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3132. e) H. Yamamoto, M. Wadamoto, *Chem. Asian J.* **2007**, *2*, 692.

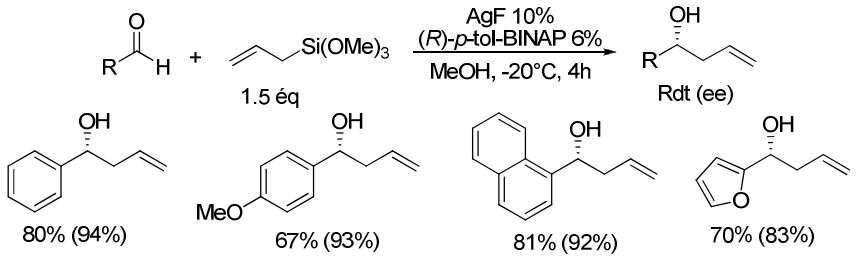


Schéma B-52 : Allylation énantiosélective d'aldéhydes catalysée par un complexe d'argent(I)

Afin d'éviter l'utilisation de méthanol qui peut, dans certains cas, conduire à la protonation de l'espèce active et diminuer les rendements, la même équipe a mis au point un système catalytique composé d'AgOTf, de BINAP et de KF en présence de l'éther couronne 18C6.[138b] Dans ces conditions, la réaction peut être conduite dans le THF et les excès énantiomériques obtenus sont améliorés (excès énantiomérique de 95% avec le furfural et le 4-méthoxybenzaldéhyde). De plus, des aldéhydes aliphatiques ont pu être allylés avec de bons rendements et sélectivités, comme par exemple le cyclohexanecarboxaldéhyde qui conduit à un rendement de 62% avec un excès énantiomérique de 93%.

En 2002, Shibasaki a mis au point la première réaction catalytique énantiosélective d'allylation de cétones en utilisant l'allyltriméthoxysilane et un système catalytique composé de CuCl, de tol-BINAP et de TBAT (difluorotriphénylsilicate de *tert*-butylammonium) (Schéma B-53).[139]

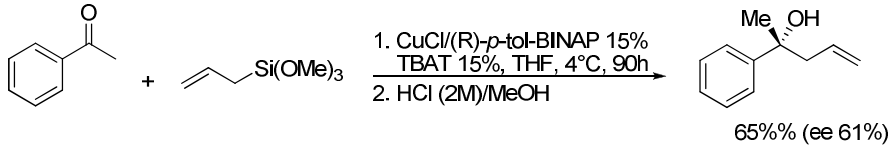


Schéma B-53 : Allylation énantiosélective de l'acétophénone catalysée par le cuivre

Ces résultats ont pu être améliorés par l'équipe de Yamamoto qui a montré que de très bonnes énantiosélectivités (65-96%) pouvaient être obtenues avec une large gamme de cétones en présence de fluorure d'argent et de Difluorphos[140] comme ligand dans le THF à -78°C avec un équivalent de méthanol (Schéma B-54).[138c]

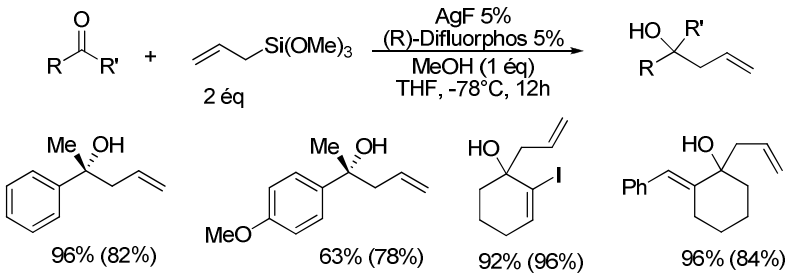
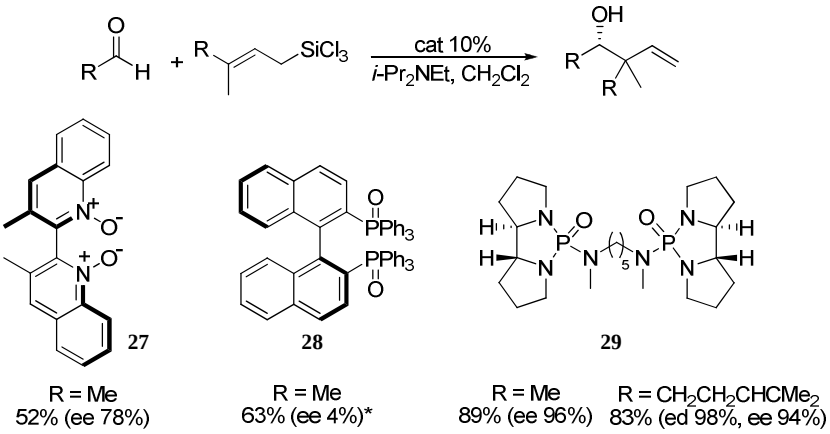


Schéma B-54 : Allylation énantiosélective de cétones catalysée par un complexe d'argent(I)

Nous avons ainsi vu que différentes conditions d'allylation d'aldéhydes et de cétones très efficaces sont disponibles pour la synthèse d'alcools allyliques optiquement actifs à partir de trialkyl- et de trialcoxy-allylsilanes. Cependant, bien que des trialcoxycrotylsilanes aient

[139] S. Yamasaki, K. Fujii, R. Wada, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6536.
[140] S. Jeulin, S. D. d. Paule, V. Ratovelomanana-Vidal, J.-P. Genet, N. Champion, P. Dellis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 320.

déjà été engagés dans ces réactions,[138,139] aucun trialcoxyallylsilane trisubstitué n'a été utilisé en version asymétrique. Les seuls exemples d'allylation catalytique énantiosélective avec des allylsilanes trisubstitués ont été décrits avec des trichlorosilanes. Par exemple, l'équipe de Nakajima a réalisé l'allylation du benzaldéhyde par le (3,3'-diméthylallyl)trichlorosilane dans un mélange dichlorométhane/diisopropyléthylamine en présence de 3,3′-diméthyl-2,2′-biquinoline *N*,*N*′-dioxide **27** (excès énantiomérique 78%)[141a] ou de BINAPO **28** (excès énantiomérique 4%)[141b,c] comme catalyseur (Schéma B-55). L'utilisation du bisphosphoramide **29** a permis à l'équipe de Denmark d'obtenir d'excellentes sélectivités et d'étendre la réaction à un allylsilane portant deux substituants différents en position γ et ainsi contrôler deux centres stéréogènes vicinaux (Schéma B-55).[142]



* Ajout de Bu_4NI comme additif

Schéma B-55 : Allylation catalytique énantiosélective avec des allylsilanes γ-disubstitués

Denmark a par la suite montré que cette approche pouvait être utilisée pour la formation énantiocontrôlée du centre quaternaire du composé **32**, un antagoniste de la sérotonine, à partir du benzaldéhyde **30** et du trichlorosilane **31** (Schéma B-56).[143]

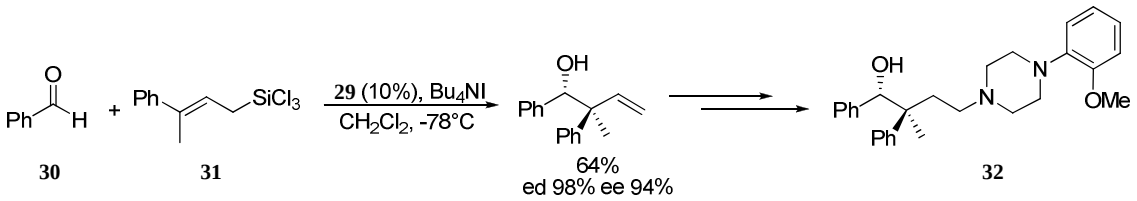


Schéma B-56 : Etape clé de la synthèse de 32

D'une manière générale, très peu d'exemples d'allylation catalytique énantiosélective avec des allylsilanes disubstitués en position γ ont été décrits dans la littérature alors que ce type de réactions est d'un grand intérêt synthétique puisqu'elles permettent de former des alcools chiraux possédant un carbone quaternaire en position α. De plus, l'utilisation de dérivés silylés plus stables que les trichlorosilanes dans ces réactions d'allylation reste un enjeu important.

[141] a) M. Nakajima, M. Saito, M. Shiro, S.-I. Hashimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6419. b) M. Nakajima, S. Kotani, T. Ishizuka, S. Hashimoto, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 157. c) S. Kotani, S. Hashimoto, M. Nakajima, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3122.

[142] a) S. E. Denmark, J. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9488. b) S. E. Denmark, J. Fu, M. J. Lawler, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1523.

[143] S. E. Denmark, J. Fu, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1951.

Ayant mis au point une méthode efficace de synthèse de trialcoxyallylsilanes trisubstitués, nous nous sommes intéressés à leur utilisation dans des réactions d'allylation. En effet, outre les problèmes de réactivité, un des facteurs limitant l'utilisation d'allylsilanes fonctionnalisés est leur synthèse qui est généralement fastidieuse (Schéma B-44, p.72).[129] Par exemple, la synthèse de **31** se fait en 4 étapes avec un rendement de 51% à partir du phénylacétylène.[143]

L'allylsilane **18** et le benzaldéhyde **33** ont été engagés dans les conditions de Yamamoto[138] i.e. avec 5% de fluorure d'argent, 5% de Difluorphos, 1 équivalent de méthanol dans le THF à -40°C pendant 15h. L'alcool **34** a été obtenu avec un rendement de 55% (Schéma B-57), un rapport diastéréoisomérique de 70/30 (la nature syn/anti de la diastéréosélectivité n'a pas pu être déterminée par expérience NOE en RMN ^{1}H) et un excès énantiomérique encourageant de 89% pour le diastéréoisomère majoritaire.

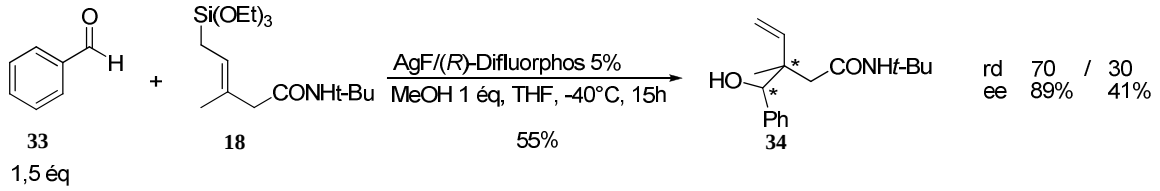


Schéma B-57 : Allylation catalytique du benzaldéhyde

Par manque de temps, ces conditions réactionnelles n'ont pas été optimisées. Il serait intéressant de faire varier le ligand, la température et le temps de réaction afin d'améliorer ce résultat qui montre l'efficacité synthétique de cette séquence réactionnelle. Celle-ci permet en effet, par deux réactions catalytiques à partir de substrats aisément accessibles, d'accéder à des structures complexes possédant deux carbones stéréogènes dont un quaternaire ainsi que des groupes qui peuvent être fonctionnalisés ultérieurement (double liaison C=C, groupe hydroxyle, fonction amide). Cette méthodologie pourrait par exemple être appliquée à la synthèse énantiosélective du (+)-bakuchiol (Schéma B-58) qui est une molécule aux propriétés anti-inflammatoires, antitumorales, antimicrobiennes et antioxydantes.[144]

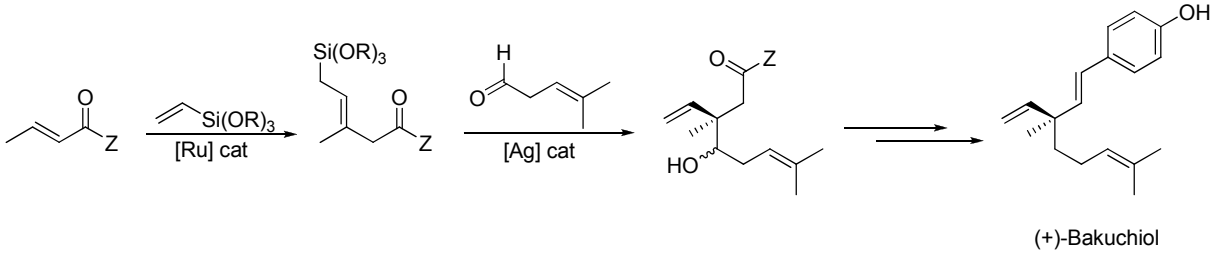


Schéma B-58 : Synthèse formelle du (+)-Bakuchiol

[144] a) G. Mehta, U. R. Nayak, S. Dev, *Tetrahedron Lett.* **1966**, *7*, 4561. Propriétés : b) H. Chen, X. Du, W. Tang, Y. Zhou, J. Zuo, H. Feng, Y. Li, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 2403 et références citées. Synthèses énantiosélectives : c) S. Takano, Y. Shimazaki, K. Ogasawara, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3325. d) S. Sakakiyama, K. Yamamoto, M. Asaoka, *Nat. Prod. Lett.* **1999**, *14*, 1 e) T. Esumi, H. Shimizu, A. Kashiyama, C. Sasaki, M. Toyota, Y. Fukuyama, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6846. f) X.-L. Du, H.-L. Chen, H.-J. Feng, Y.-C. Li, *Helv. Chim. Acta* **2008**, *91*, 371. g) J. P. Bequette, C. S. Jungong, A. V. Novikov, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6963.

Le système catalytique a donc été optimisé pour réaliser efficacement l'hydroalcénylation de vinylsilanes dans le dioxane à 100°C. La flexibilité au niveau des ligands n'a cependant pas permis de contrôler complètement la régiosélectivité de la réaction puisque la proportion des régioisomères obtenus semble contrôlée par des facteurs thermodynamiques plutôt que cinétiques. Néanmoins, divers accepteurs de Michael ont également pu être efficacement fonctionnalisés pour conduire aux produits conjugués de stéréochimie (*Z*) correspondants. De plus, différents allylsilanes de stéréochimie (*Z*) ont pu être obtenus avec une très bonne diastéréosélectivité et utilisés dans l'allylation d'aldéhydes permettant ainsi l'obtention, en deux étapes catalytiques, d'un alcool chiral possédant deux carbones stéréogènes dont un quaternaire.

III. Hydroarylation en milieu protique

L'étude de la formation de l'espèce catalytique active[83,84c] a montré que le dimère $[RuCl_2(p\text{-cym})]_2$ de départ mis en présence de triphénylphosphane et de formiate de thallium dans le benzène-d_6 conduit à la formation majoritaire de difomiato(triphénylphosphine)(*p*-cymène)ruthénium **35** (Schéma B-59). Lorsque ce complexe est mis en solution avec 3 équivalents de triphénylphosphane et que le mélange réactionnel est chauffé à 50°C, le complexe $[RuH(\eta^2\text{-OCOH})(PPh_3)_3]$ **36** est formé par décarboxylation. Au dessus de 70°C, ce complexe évolue en une espèce identifiée comme étant $RuH_2(PPh_3)_4$ **37** qui se dégrade rapidement en noir de ruthénium. Lorsque l'évolution du système catalytique est suivie dans un solvant protique comme l'isopropanol, le complexe **35** est obtenu quantitativement. De plus, la formation du complexe $RuH_2(PPh_3)_4$ **37** est également très rapide, ne nécessite qu'une température de 50°C et le complexe est beaucoup plus stable en solution.

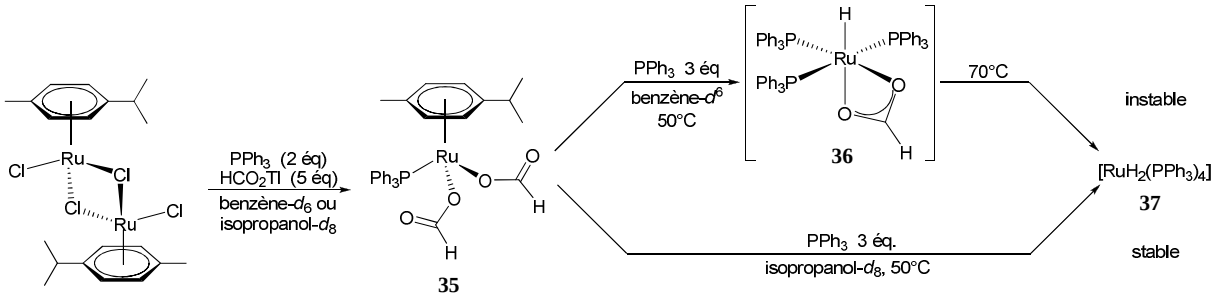


Schéma B-59 : Formation de l'espèce catalytique 37 active dans différents solvants

Ces résultats nous ont conduits à envisager d'étudier l'hydroarylation d'alcènes en milieu protique afin de réaliser cette réaction dans des conditions plus douces. De plus, l'utilisation de solvants peu toxiques, peu dangereux et avec un faible impact environnemental constitue une des lignes directrices de la chimie verte, et les solvants alcooliques tels que l'isopropanol satisfont pleinement ces exigences.[145]

[145] a) C. Capello, U. Fischer, K. Hungerbuhler, *Green Chem.* **2007**, *9*, 927. b) K. Alfonsi, J. Colberg, P. J. Dunn, T. Fevig, S. Jennings, T. A. Johnson, H. P. Kleine, C. Knight, M. A. Nagy, D. A. Perry, M. Stefaniak, *Green Chem.* **2008**, *10*, 31. c) I. T. Horváth, *Green Chem.* **2008**, *10*, 1024.

A. Utilisation du complexe diformiatoruthénium(II) 35 comme précurseur

Lorsque la 4'-méthylacétophénone **38** est mise à réagir avec 2 équivalents de triéthoxyvinylsilane **13** dans l'isopropanol à 80°C en présence de 2,5% de $[RuCl_2(p\text{-cym})]_2$, de 30% de formiate de sodium et de 15% de triphénylphosphane, 76% de produits d'hydroarylation **39** et **40** sont obtenus (Schéma B-60). Il se forme également 12% de produits de réduction du réactif **41** et du produit **42**.

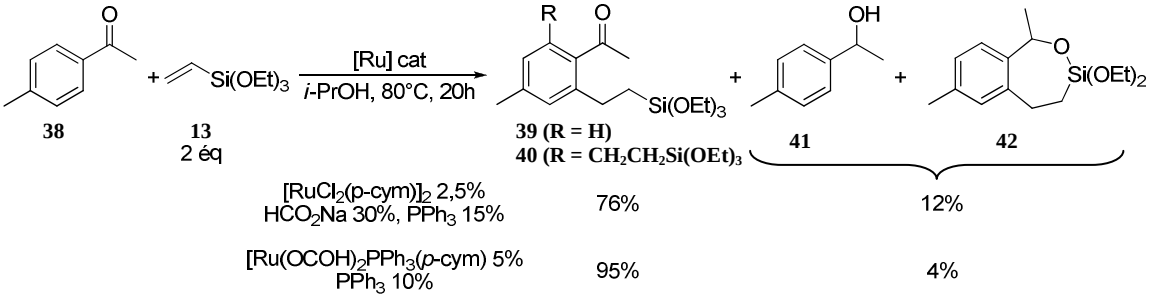


Schéma B-60 : Influence du système catalytique

La formation de ces sous-produits peut s'expliquer par la génération *in situ* d'hydrures de ruthénium à partir d'isopropanol qui peuvent alors réduire en alcools les groupes carbonyles présents sur le réactif de départ et le produit. La réduction du produit s'accompagne d'une réaction de transalcoxylation sur l'atome de silicium et conduit au composé **42**. Or, les réactions de réduction par transfert d'hydrure sont généralement accélérées en présence de base[146] et, dans nos conditions réactionnelles, le formiate peut jouer ce rôle. Nous avons donc cherché dans un premier temps à éliminer le formiate libre en solution en utilisant le complexe **35** comme précurseur. Ce complexe peut être synthétisé à partir du dimère $[RuCl_2(p\text{-cym})]_2$ traité successivement par 2 équivalents de triphénylphosphane dans le dichlorométhane puis 5 équivalents de formiate de thallium en solution dans le méthanol (Schéma B-61).[83,84c]

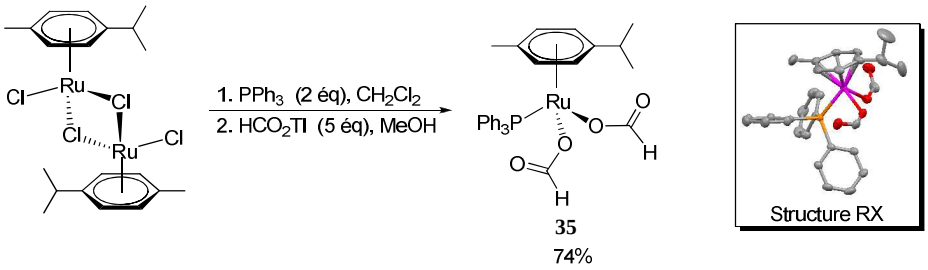


Schéma B-61 : Synthèse du complexe 35

Effectivement, l'utilisation de 5% du complexe **35** comme précurseur de ruthénium et de triphénylphosphane (10%) a permis d'obtenir les produits d'hydroarylation avec une conversion de 95% et seulement 4% de produits de réduction sont formés (Schéma B-60).

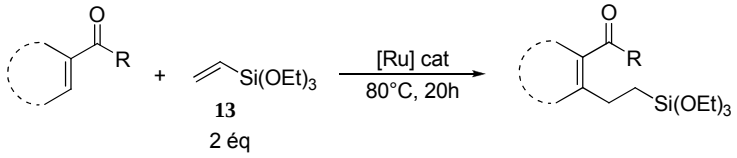
Ces conditions se sont avérées générales et l'hydroarylation du triéthoxyvinylsilane **13** par différentes cétones aromatiques a pu être conduite à 80°C dans l'isopropanol avec 5% du diformiatoruthénium **35** et 10% de triphénylphosphane (conditions A, Tableau B-8).[83,147]

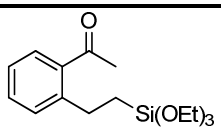
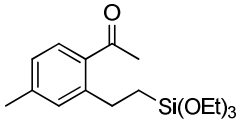
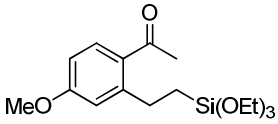
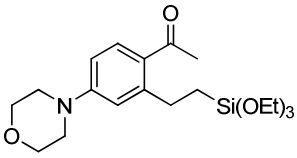
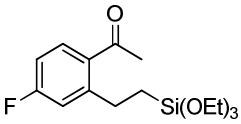
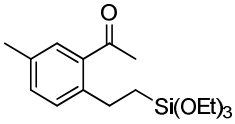
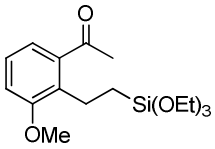
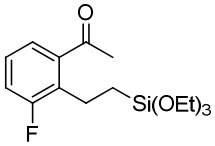
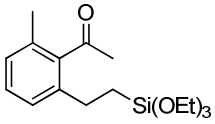
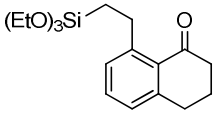
---

[146] a) J.-E. Bäckvall, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *652*, 105. b) S. E. Clapham, A. Hadzovic, R. H. Morris, *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2201. c) J. S. M. Samec, J.-E. Bäckvall, P. G. Andersson, P. Brandt, *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 237 et références citées.

[147] M.-O. Simon, R. Martinez, J.-P. Genet, S. Darses, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 208.

Tableau B-8 : Hydroarylation en milieu protique[a]



Entrée	Produit	Conditions A (%)[b]	Conditions B (%)[b]
1		93 (98/2)	91 (89/11)
2		97 (78/22)	83 (72/28)
3		83[c] (40/60)	81 (41/59)
4		96[c] (55/45)	77 (66/34)
5		70[c] (63/37)	70 (50/50)
6		89 (8/92)	84 (0/100)
7		89[c] (87/13)	90 (90/10)
8		70 (94/6)	81 (100/0)
9		46	49
10		95	89

[a] Réactions conduites sur 1 mmol de cétone avec 2 mmol de triéthoxyvinylsilane dans les conditions A ou B à 80°C pendant 20h. [b] Rendements en produit isolé. Conditions A : 5% de $[Ru(OCOH)_2PPh_3(p\text{-cym})]$ et 10% de PPh_3 dans l'isopropanol. Conditions B : 2,5% de $[RuCl_2(p\text{-cym})]_2$, 30% de formiate de sodium et 15% de $P(4\text{-}CF_3C_6H_4)_3$ dans un mélange isopropanol/acétone 1:1. Sont indiquées entre parenthèse les proportions mono/disubstitués pour les substrats substitués en position 4 ou les proportions de régioisomères substitués en position 2/6 pour les substrats substitués en position 3. [c] 3 équivalents de silane sont utilisés.

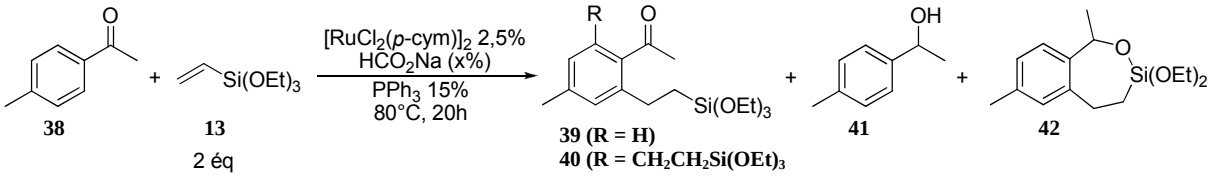
Dans ces conditions, de nombreux groupements fonctionnels (méthoxy, fluor, morpholine) sont tolérés, et les résultats obtenus sont assez similaires à ceux décrits précédemment dans le toluène à 135-140°C (Partie B.I.B, p.54 et Schéma B-41, p.70).[97,84c] En particulier, dans le cas des acétophénones substituées en position *para* (entrées 1-5), le produit de disubstitution est formé et sa proportion semble augmenter avec le caractère électrodonneur du substituant. Avec un groupe méthyle en position *meta*, l'activation s'effectue du côté le moins encombré (entrée 6) et lorsque le méthyle est remplacé par un groupe qui peut se complexer au ruthénium (méthoxy, fluor), la régiosélectivité est inversée pour conduire au produit alkylé sur la position la plus encombrée (entrées 7 et 8). La réaction de la 2'-méthylacétophénone s'effectue avec un rendement plus modeste (entrée 9). En revanche, l'α-tétralone est fonctionnalisée avec un très bon rendement de 95% (entrée 10).

Ce système catalytique composé de diformiatoruthénium **35** associé à deux équivalents de phosphane a permis de réaliser l'hydroarylation de triéthoxyvinylsilane dans l'isopropanol à une température de 80°C avec, dans la plupart des cas, de très bons rendements. Ces conditions ne sont toutefois que partiellement satisfaisantes dans la mesure où elles nécessitent de préparer et d'isoler au préalable le complexe **35**. Il serait alors plus intéressant de générer ce complexe *in situ* à partir de $[RuCl_2(p\text{-cym})]_2$. L'utilisation de ce précurseur nécessite cependant l'optimisation des conditions réactionnelles afin d'empêcher la réaction secondaire de réduction (Schéma B-60, p.87).

B. Vers un catalyseur généré *in situ*

L'influence de différents paramètres a donc été étudiée afin d'utiliser le $[RuCl_2(p\text{-cym})]_2$ comme précurseur (entrée 1, Tableau B-9).

Tableau B-9 : Utilisation du complexe $[RuCl_2(p\text{-cym})]_2$ comme précurseur[a]



Entrée	x	Solvant	**39** + **40** (%)[b]	**41** + **42** (%)[b]
1	30	Isopropanol	76	12
2	10	Isopropanol	83	12
3	30	Isopropanol/Acétone 1:1	93	5

[a] Réactions conduites sur 1 mmol de 4'-méthylacétophénone avec 2 mmol de triéthoxyvinylsilane en présence de 2,5% de $[RuCl_2(p\text{-cym})]_2$, de formiate de sodium et de 15% de triphénylphosphane à 80°C pendant 20h. [b] Déterminé par CPG.

La diminution de la quantité de formiate améliore légèrement la proportion des produits d'hydroarylation (83%) mais 12% de produits issus de la réduction de la fonction carbonyle sont également formés (entrée 2). L'utilisation d'acétone (entrée 3) comme

accepteur d'hydrures permet de diminuer la réduction (5%) ainsi que d'augmenter la conversion en produits d'hydroarylation (93%).[148]

Nous avons par la suite étudié le rôle du ligand sur la cinétique de la réaction et sur la proportion de produits de réduction formés (Figure B-3).

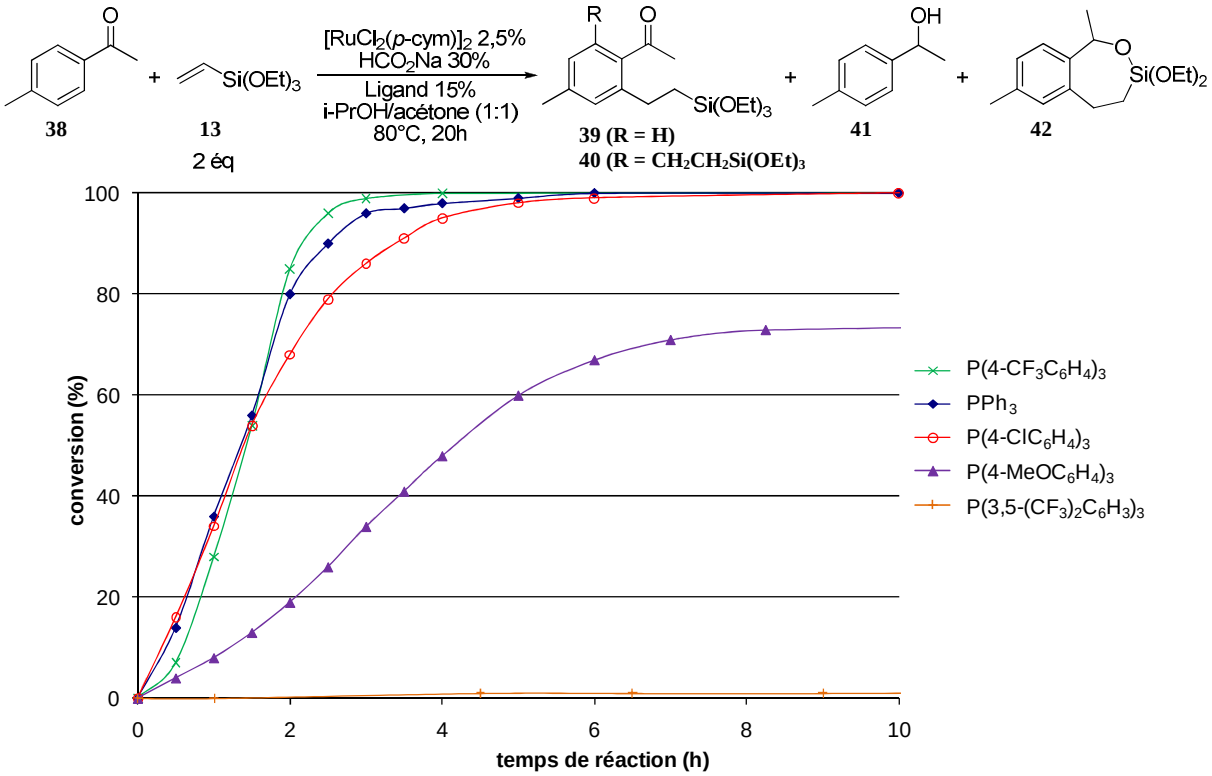


Figure B-3 : Suivi cinétique de la réaction d'hydroarylation en fonction du ligand

Il apparaît que l'hydroarylation est favorisée par des ligands moins électrodonneurs puisque les ligands $P(4\text{-}CF_3C_6H_4)_3$, $P(4\text{-}ClC_6H_4)_3$ et PPh_3 conduisent à la formation des produits beaucoup plus rapidement que le ligand $P(4\text{-}MeOC_6H_4)_3$. En effet, la présence de ligands plus pauvres en électrons permet d'abaisser l'énergie d'activation de l'élimination réductrice cinétiquement déterminante (l'encombrement stérique étant comparable).[149] Dans le cas des ligands $P(4\text{-}CF_3C_6H_4)_3$ et $P(4\text{-}ClC_6H_4)_3$, aucun produit de réduction n'est détecté alors que 5% sont formés avec PPh_3 (entrée 3, Tableau B-9). En revanche, l'utilisation du ligand $P(3,5\text{-}(CF_3)_2C_6H_3)_3$ conduit à une très faible conversion (2%). Ceci rejoint les résultats obtenus pour l'hydroarylation de styrènes pour laquelle le ligand $P(4\text{-}CF_3C_6H_4)_3$ était le plus efficace alors que le ligand $P(3,5\text{-}(CF_3)_2C_6H_3)_3$ n'avait conduit qu'à une conversion de 8%.[84b] Or, ce ligand comporte des groupes électroattracteurs en position *meta*, donc il est plutôt électrodéficient et encombrant (son angle de cône est de 160° alors qu'il est de 145° pour des

[148] Pour des exemples d'utilisation de cétones comme accepteurs d'hydrures pour la formation de liaisons C-C : a) F. Kakiuchi, S. Kan, K. Igi, N. Chatani, S. Murai, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1698. b) M. Pucheault, S. Darses, J.-P. Genet, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15356. c) F. Kakiuchi, Y. Matsuura, S. Kan, N. Chatani, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5936. d) Y. J. Park, E.-A. Jo, C.-H. Jun, *Chem. Commun.* **2005**, 1185. e) G. Mora, S. Darses, J.-P. Genet, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1180. f) O. Chuzel, A. Roesch, J.-P. Genet, S. Darses, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7800.

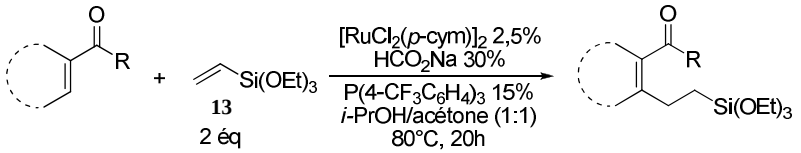
[149] Revue : J. F. Hartwig, *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 1936.

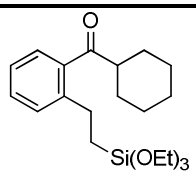
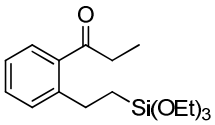
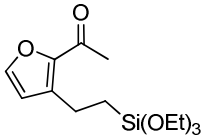
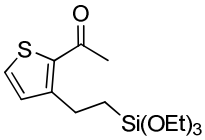
ligands de type $P(4\text{-}XC_6H_4)_3)$[150] ce qui devrait favoriser l'élimination réductrice. La conversion quasiment nulle obtenue pourrait s'expliquer par le fait qu'il ne permettrait pas de former ou de stabiliser efficacement l'espèce catalytique active à partir du dimère $[RuCl_2(p\text{-cym})]_2$.

Ces conditions optimisées en utilisant $P(4\text{-}CF_3C_6H_4)_3$ comme ligand ont pu être mises en œuvre pour l'hydroarylation du triéthoxyvinylsilane par différentes cétones aromatiques (conditions B, Tableau B-8).[147] Les rendements et les sélectivités sont tout à fait comparables à ceux obtenus en utilisant le précurseur **35** comme source de ruthénium. Ceci montre l'efficacité de ces conditions réactionnelles pour la génération *in situ* de catalyseurs actifs dans des réactions de fonctionnalisation de cétones aromatiques. La seule exception est la réaction de la 4'-morpholinoacétophénone (entrée 4) pour laquelle une baisse de rendement est observée en changeant de précurseur (96% dans les conditions A et 77% dans les conditions B) ce qui peut s'expliquer par la présence d'une fonction amine basique sur le substrat qui peut favoriser la formation de produits de réduction.

D'autres cétones aromatiques ou hétéroaromatiques ont également pu être fonctionnalisées dans ces conditions avec de bons rendements (Tableau B-10).

Tableau B-10 : Hydroarylation en milieu protique à partir de $[RuCl_2(p\text{-cym})]_2$[a]



Entrée	Produit	Rdt (%)[b] (Mono/di)
1		98 (84/16)
2		84 (83/17)
3		82
4		70

[a] Réactions conduites sur 1 mmol de cétone avec 2 mmol de triéthoxyvinylsilane en présence de 2,5% de $[RuCl_2(p\text{-cym})]_2$, de 30% de formiate de sodium et de 15% de triphénylphosphane dans un mélange isopropanol/acétone 1:1 à 80°C pendant 20h. [b] Rendements en produit isolé.

[150] a) C. A. Tolman, *Chem. Rev.* **1977**, *77*, 313. b) M. M. Rahman, H. Y. Liu, K. Eriks, A. Prock, W. P. Giering, *Organometallics* **1989**, *8*, 1. c) J. A. S. Howell, J. D. Lovatt, P. McArdle, D. Cunningham, E. Maimone, H. E. Gottlieb, Z. Goldschmidt, *Inorg. Chem. Commun.* **1998**, *1*, 118.

Ainsi, l'alkylation de cétones subsituées, comme la cyclohexylphénylcétone (entrée 1) ou la propiophénone (entrée 2) est très efficace dans ces conditions. Les cétones hétéroaromatiques possèdant un motif furane (entrée 3) ou thiophène (entrée 4) ont également pu être fonctionnalisées avec de bons rendements de 70 à 82%.

L'hydroarylation peut donc être conduite dans l'isopropanol avec, dans la plupart des cas, des rendements excellents de 80-90%. L'utilisation de ce solvant protique peu toxique constitue une amélioration intéressante permettant de travailler à une température plus basse de 80°C. Le catalyseur actif peut être généré efficacement *in situ* à partir du complexe diformatoruthénium **35** mais également à partir de $[RuCl_2(p\text{-cym})]_2$ en utilisant un mélange isopropanol/acétone et le ligand $P(4\text{-}CF_3C_6H_4)_3$.

IV. Hydroarylation à partir de trichlororuthénium(III) hydraté

Le complexe $RuCl_3.xH_2O$ est couramment employé comme précurseur dans des réactions d'hydrogénation[151] ou d'oxydation,[152] mais son utilisation pour la formation de liaisons C-C est beaucoup moins répandue dans la littérature et seulement quelques exemples de réactions de fonctionnalisation d'arènes, de métathèse ou d'allylation ont été rapportés (Schéma B-62).[153]

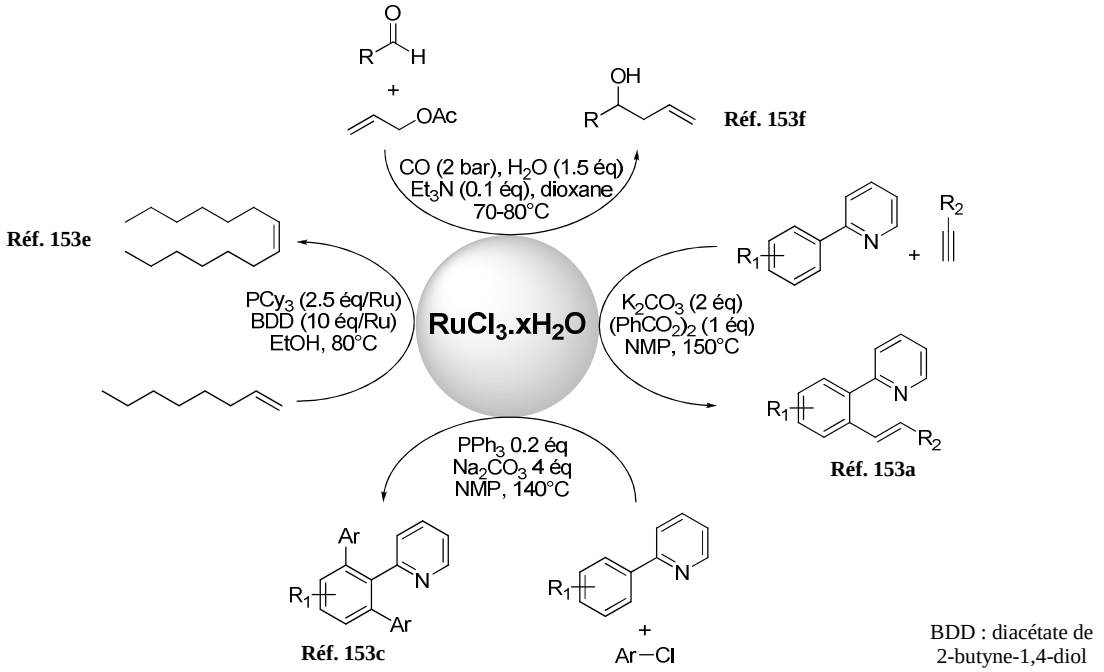


Schéma B-62 : Exemples d'utilisation du complexe $RuCl_3.xH_2O$ pour la formation de liaisons C-C

[151] a) T. Manimaran, T. C. Wu, W. D. Klobucar, C. H. Kolich, G. P. Stahly, F. R. Fronczek, S. E. Watkins, *Organometallics* **1993**, *12*, 1467. b) J. Madec, X. Pfister, P. Phansavath, V. Ratovelomanana-Vidal, J.-P. Genet, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2563. c) Á. Kathó, Z. Opre, G. Laurenczy, F. Joó, *J. Mol. Catal. A* **2003**, *204-205*, 143. d) M. P. de Araujo, E. M. A. Valle, J. Ellena, E. E. Castellano, E. N. dos Santos, A. A. Batista, *Polyhedron* **2004**, *23*, 3163. e) O. Labeeuw, C. Roche, P. Phansavath, J.-P. Genet, *Org. Lett.* **2006**, *9*, 105.

[152] B. Plietker, *Synthesis* **2005**, 2453 et références citées.

[153] Fonctionalisation d'arènes : a) K. Cheng, B. Yao, J. Zhao, Y. Zhang, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5309. b) K. Cheng, Y. Zhang, J. Zhao, C. Xie, *Synlett* **2008**, 1325. c) N. Luo, Z. Yu, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 787. Métathèse : d) P. O. Nubel, C. L. Hunt, *J. Mol. Catal. A* **1999**, *145*, 323. e) C. van Schalkwyk, H. C. M. Vosloo, J. M. Botha, *J. Mol. Catal. A* **2002**, *190*, 185. Allylation : f) S. E. Denmark, S. T. Nguyen, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 781.

Or, le développement de réactions catalytiques employant directement le complexe $RuCl_3.xH_2O$ représente un enjeu pratique et économique important puisqu'il permet d'éviter la synthèse de complexes tout en utilisant la moins chère (2.7 €/mmol) de toutes les sources de ruthénium : $RuH_2(CO)(PPh_3)_3$ (87 €/mmol), $RuH_2(PPh_3)_4$ (160 €/mmol), $Ru_3(CO)_{12}$ (38 €/mmol), $[RuCl_2(p\text{-cym})]_2$ (21 €/mmol).[154]

Nous avons précédemment montré la possibilité de générer des complexes de ruthénium(0) actifs dans la réaction de Murai à partir de complexes de ruthénium(II) dans un solvant alcoolique. Or, le précurseur de ruthénium(II) utilisé est préparé par chauffage au reflux de l'éthanol d'un mélange de $RuCl_3.xH_2O$ et d'α-terpinène (Schéma B-63). [155,156]

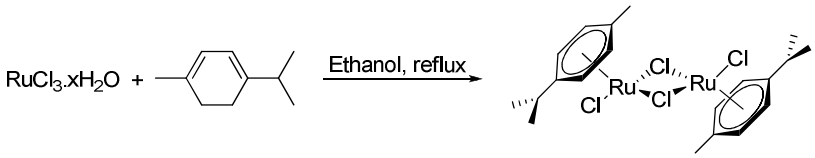


Schéma B-63 : Synthèse du complexe $[RuCl_2(p\text{-cym})]_2$

Nous nous sommes donc demandé si le trichlororuthénium hydraté pouvait être utilisé comme précurseur de ruthénium dans notre système catalytique ce qui constituerait ainsi la première réaction d'hydroarylation d'alcène à partir de $RuCl_3.xH_2O$.

A. Optimisation des conditions réactionnelles

Dans un premier temps, la réaction de la 4'-méthylacétophénone et du triéthoxyvinylsilane en présence de 4% de $RuCl_3.xH_2O$, 30% de formiate de sodium et 15% de triphénylphosphane a été conduite dans l'isopropanol (entrée 1, Tableau B-11).[157] Dans ces conditions, nous avons effectivement pu obtenir les produits d'hydroarylation avec une conversion de 73%, accompagnés de 5% de produits de réduction. Ce résultat modeste mais très prometteur nous a encouragés à poursuivre notre étude en évaluant d'autres solvants. L'ajout d'acétone permet, comme précédemment, d'éliminer la réaction secondaire de réduction mais ne conduit pas à une meilleure conversion (entrée 2). Il n'est pas nécessaire d'utiliser un solvant protique puisque des conversions de 67 et 52% sont obtenues respectivement au reflux du toluène (entrée 3) et du cyclohexane (entrée 4). Le meilleur résultat est obtenu dans le dioxane avec une conversion de 98% à 80°C (entrée 5). Une augmentation de la température n'a pas permis d'améliorer ce résultat, puisque lorsque la réaction est conduite à 100°C dans le dioxane, la conversion est de 92% (entrée 6).

---

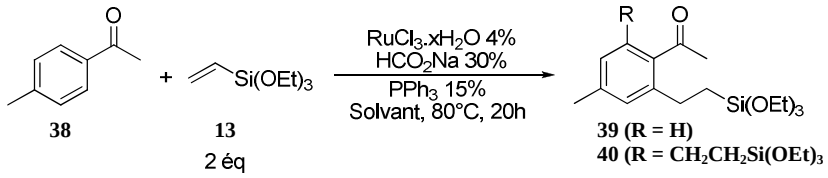
[154] Prix les plus bas chez les fournisseurs Sigma-Aldrich, Alfa Aesar et Strem Chemicals en 2009.

[155] M. I. Bruce, *Comprehensive Organometallic Chemistry, Vol. 4* (Eds.: G. Wilkinson, F. G. A. Stone, E. W. Abel), Pergamon, Oxford, **1982**, pp. 651.

[156] a) M. A. Bennett, T.-N. Huang, T. W. Matheson, A. K. Smith, S. Ittel, W. Nickerson, *Inorganic Syntheses, Vol. 21* (Ed.: J. P. Fackler Jr.), **1982**, pp. 74. b) S. B. Jensen, S. J. Rodger, M. D. Spicer, *J. Organomet. Chem.* **1998**, *556*, 151.

[157] Notons que le pourcentage molaire de ruthénium ne peut pas être déterminé exactement puisque le degré d'hydratation de $RuCl_3$ est inconnu. Néanmoins, en considérant d'une part que le lot commercial de $RuCl_3.xH_2O$ contient au minimum 38% en masse de ruthénium (indication du fournisseur), et en prenant d'autre part le cas limite où le $RuCl_3$ est anhydre, il est possible de calculer que le pourcentage molaire est compris entre 4 et 5%. De ce fait, le nombre d'équivalent de phosphane est ici compris entre 3 et 4 équivalents par rapport au ruthénium.

Tableau B-11 : Influence du solvant pour l'hydroarylation de 13 à partir de $RuCl_3.xH_2O$[a]



Entrée	Solvant	Conversion[b] (%)
1	Isopropanol	78[c]
2	Isopropanol/Acétone 1:1	71
3[c]	Toluène	67
4	Cyclohexane	52[d]
5	1,4-Dioxane	98
6[e]	1,4-Dioxane	92

[a] Réactions conduites sur 1 mmol de 4'-méthylacétophénone avec 2 mmol de triéthoxyvinylsilane en présence de 4% de $RuCl_3.xH_2O$, de 30% de formiate de sodium et de 15% de triphénylphosphane à 80°C pendant 20h. [b] Déterminé par CPG. [c] Réaction conduite à 140°C. [d] Dont 5% de produit de réduction de l'acétophénone. [e] Réaction conduite à 100°C.

Afin de mettre à profit la flexibilité offerte par ce système catalytique, un suivi cinétique en fonction du ligand a été réalisé dans le dioxane à 80°C et différents triarylphosphanes ont été évalués (Figure B-4).

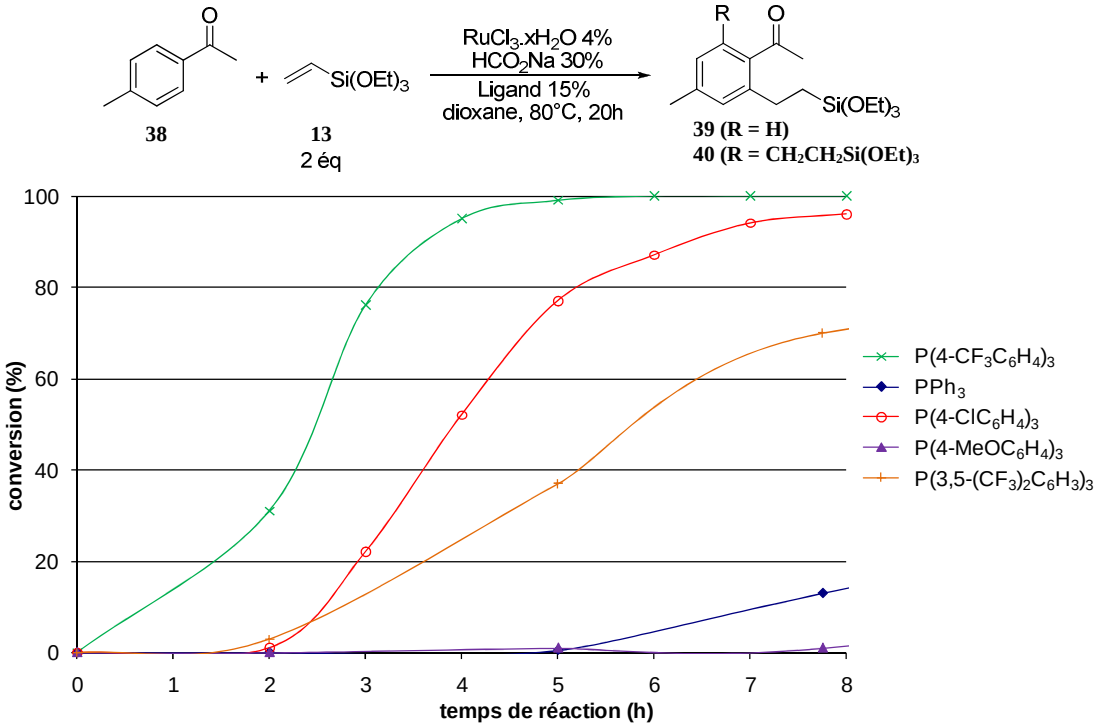


Figure B-4 : Suivi cinétique de la réaction d'hydroarylation à partir de $RuCl_3.xH_2O$ en fonction du ligand

Comme en témoignent les courbes obtenues, la cinétique de la réaction est fortement dépendante des propriétés électroniques du ligand. En effet, alors qu'en 6h une conversion totale est obtenue avec le ligand $P(4\text{-}CF_3C_6H_4)_3$, l'utilisation de triphénylphosphane ne

conduit qu'à moins de 10% de conversion. Les triarylphosphanes déficients en électrons (4-CF_3, 4-Cl, 3,5-$(CF_3)_2$) sont donc les plus efficaces dans ces conditions devant PPh_3 lui-même plus performant que le ligand $P(4\text{-}MeOC_6H_4)_3$. Ces résultats contrastent en partie avec les observations faites en milieu protique à partir de ruthénium(II) (Figure B-3, p.90) dans lequel les réactions les plus rapides étaient obtenues en présence de PPh_3, $P(4\text{-}CF_3C_6H_4)_3$ et $P(4\text{-}ClC_6H_4)_3$ avec des cinétiques comparables. De plus, le ligand $P(3,5\text{-}(CF_3)_2C_6H_3)_3$ ne conduisait à aucune réaction alors qu'il permet une bonne activité catalytique à partir de $RuCl_3.xH_2O$ dans le dioxane à 80°C.

Nous observons par ailleurs des temps d'induction qui dépendent fortement du ligand utilisé. Par exemple, dans le cas du ligand $P(4\text{-}ClC_6H_4)_3$, la réaction ne débute qu'après 1h de réaction alors qu'il faut attendre plus de 5h pour obtenir un début de conversion avec PPh_3. Ces observations suggèrent que le phosphane joue un rôle prépondérant dans la génération de l'espèce catalytique active à partir de ruthénium(III), en particulier sur la réduction du métal.[158] Nous reviendrons plus tard sur la formation de l'espèce catalytique active (Partie B.IV.C, p.102).

Puisque le phosphane semble intervenir dans la formation de ruthénium(0) à partir de ruthénium(III), l'influence de la quantité de ligand a ensuite été étudiée avec le ligand $P(4\text{-}CF_3C_6H_4)_3$, qui a conduit aux meilleurs résultats (Figure B-5).[159]

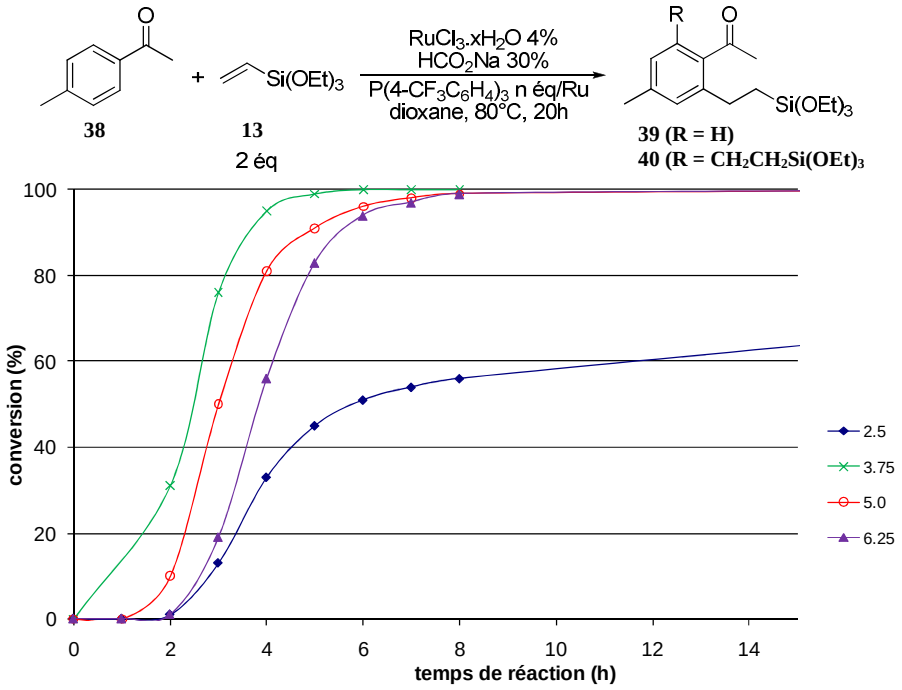


Figure B-5 : Influence de la quantité de ligand dans l'hydroarylation à partir de $RuCl_3.xH_2O$

La quantité optimale de ligand se situe vers 4 équivalents par rapport au ruthénium. Lorsque moins de 3 équivalents de ligand sont utilisés, la réaction est plus lente et la conversion n'est pas totale même après 25h de réaction, ce qui peut s'expliquer par la quantité

[158] a) T. D. Tilley, R. H. Grubbs, J. E. Bercaw, *Organometallics* **1984**, *3*, 274. b) L. J. Gooßen, M. Arndt, M. Blanchot, F. Rudolphi, F. Menges, G. Niedner-Schatteburg, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2701. c) N. Luo, Z. Yu, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 787.

[159] Le nombre d'équivalent de ligand par rapport au ruthénium n'est pas un nombre entier car les optimisations avaient été réalisées en considérant un pourcentage molaire de ruthénium de 5%.

insuffisante de phosphane qui ne permet pas de stabiliser les complexes de ruthénium qui se dégradent et deviennent inactifs. Au-delà de 4 équivalents de ligand, la vitesse de la réaction diminue quand la quantité de ligand augmente. Ceci pourrait s'expliquer par le fait qu'en présence d'un excès de ligand par rapport au ruthénium, la complexation du groupe carbonyle du substrat entre en compétition avec la complexation du phosphane ce qui rend la réaction plus lente.

Ces optimisations montrent que les meilleurs résultats pour la réaction de la cétone **38** avec le silane **13** sont obtenus dans le dioxane à 80°C en présence de 4% de $RuCl_3.xH_2O$, de 30% de formiate de sodium et de 15% de $P(4\text{-}CF_3C_6H_4)_3$. Divers substrats ont ensuite été engagés afin d'évaluer l'efficacité de ces conditions réactionnelles ainsi que la compatibilité avec différents groupes fonctionnels et oléfines.[160]

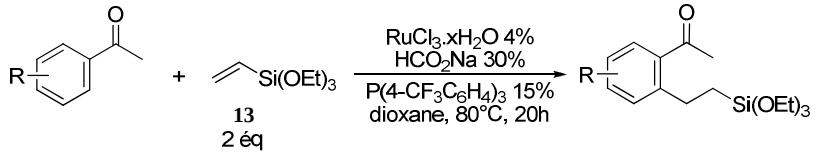
B. Applications

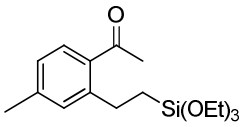
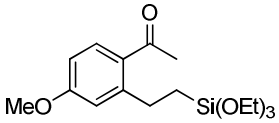
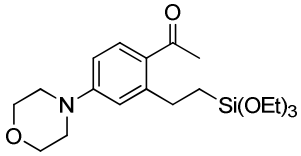
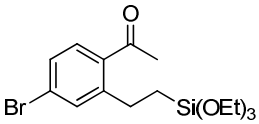
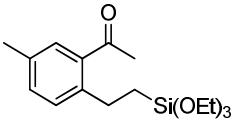
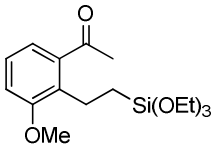
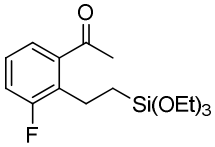
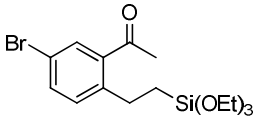
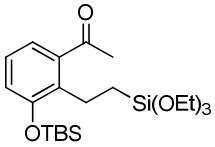
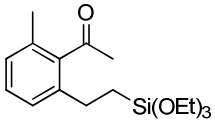
Dans un premiers temps, ces conditions ont été testées dans l'hydroarylation du triéthoxyvinylsilane par des acétophénones diversement substituées sur le noyau aromatique (Tableau B-12).

De bons rendements sont obtenus pour la fonctionnalisation de cétones substituées en *para* (entrées 1-4). De la même manière que lors de la réaction à partir de complexes de ruthénium(II),[97,84] un mélange de produits mono et disubstitués est obtenu, les proportions dépendant du substituant et du temps de réaction. Lorsque la réaction est conduite avec des acétophénones substituées en position *meta*, les produits alkylés ont pu être isolés avec de bons rendements et, en général, de bonnes sélectivités (entrées 5-9). Comme précédemment (Tableau B-8, p.88), la sélectivité dépend des propriétés stériques et/ou complexantes du substituant.[97,84] En présence de groupes peu ou non complexants comme le méthyle ou le brome, l'alkylation est contrôlée par des facteurs stériques et a lieu sur la position la moins encombrée (position 6, entrées 5 et 8). En revanche, lorsque le substituant peut se complexer au métal de transition et ainsi diriger la réaction (groupes méthoxy ou fluor), le régioisomère fonctionnalisé en position 2 est majoritaire (entrées 6 et 7). Dans le cas d'une fonction phénol protégée sous forme d'éther silylé (entrée 9), aucun des effets stériques ou complexants ne prédomine et les deux régiosiomères sont formés en proportions égales. L'hydroarylation par la 2'-méthylacétophénone conduit au produit d'alkylation avec un bon rendement de 67% qui est supérieur à celui obtenu dans le toluène[84c] (59%) ou l'isopropanol[147] (< 50%, Tableau B-8 p.88) à partir de $[RuCl_2(p\text{-cym})]_2$ (entrée 10).

[160] M.-O. Simon, J.-P. Genet, S. Darses, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3038.

Tableau B-12 : Hydroarylation de 13 par des acétophénones substituées sur le noyau aromatique[a]



Entrée	Produit	Rdt (%)[b]	Sélectivité[c]
1		80	86/14
2		81	31/69
3		80	77/23
4		62	77/23
5		79	0/100
6		83	100/0
7		81	81/19
8		87	34/63/3[d]
9		57	50/50
10		67	-

[a] Réactions conduites sur 1 mmol de cétone avec 2 mmol de triéthoxyvinylsilane en présence de 4% de $RuCl_3.xH_2O$, de 30% de formiate de sodium et de 15% de $P(4\text{-}CF_3C_6H_4)_3$ à 80°C dans le dioxane pendant 20h. [b] Rendements en produit isolé. [c] La sélectivité indiquée est la proportion de produits mono/disubstitués pour les substrats substitués en position 4 et les proportions de régioisomères substitués en position 2/6 pour les substrats substitués en position 3. [d] Proportion des produits substitués en position 2/6/2,6.

L'hydroarylation du styrène peut également être réalisée dans ces conditions. Ainsi, la réaction avec la 4'-méthylacétophénone permet d'obtenir, avec un rendement de 97%, le produit anti-Markovnikov avec une sélectivité de 90% (Schéma B-64). La réaction doit néanmoins être conduite à 140°C pour avoir une conversion totale. Ce résultat est comparable à celui obtenu en utilisant le complexe de ruthénium(II) comme précurseur (rendement de 100% et sélectivité de 94%).[84b]

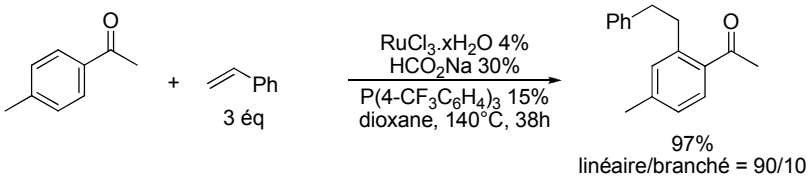
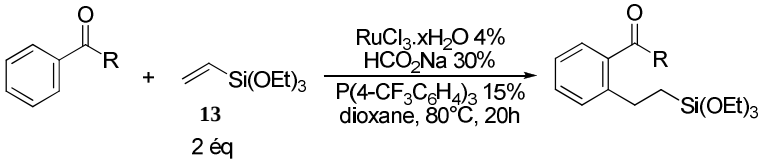
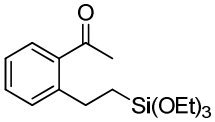
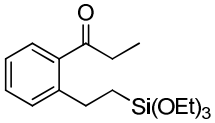
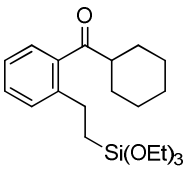
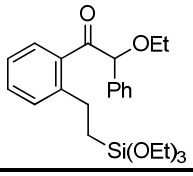


Schéma B-64 : Hydroarylation du styrène catalysée par $RuCl_3.xH_2O$

Des phénylcétones substituées par divers groupes alkyles peuvent également être fonctionnalisées avec de très bons rendements (entrées 1-3, Tableau B-13). Ces conditions sont également compatibles avec un substituant éthoxybenzyle (entrée 4) et la cétone monoalkylée correspondante a pu être obtenue avec un rendement de 90%. Ce résultat contraste avec la faible conversion de 21% obtenue dans le toluène à 140°C à partir du précurseur $[RuCl_2(p\text{-cym})]_2$,[84c] et montre notamment qu'une diminution de la température permet à la réaction d'être compatible avec davantage de groupes fonctionnels.

Tableau B-13 : Hydroarylation de 13 par des phénylcétones diversement substituées[a]

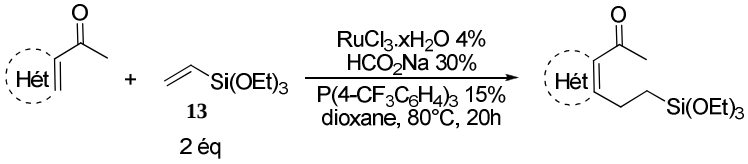


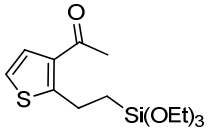
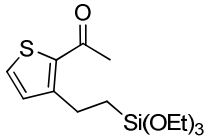
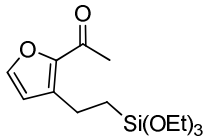
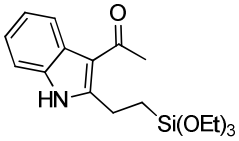
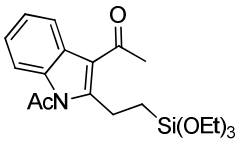
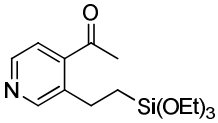
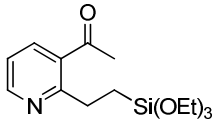
Entrée	Produit	Rdt (%)[b]	Mono/di
1		91	82/18
2		90	87/13
3		100	79/21
4		90	100/0

[a] Réactions conduites sur 1 mmol de cétone avec 2 mmol de triéthoxyvinylsilane en présence de 4% de $RuCl_3.xH_2O$, de 30% de formiate de sodium et de 15% de $P(4\text{-}CF_3C_6H_4)_3$ à 80°C dans le dioxane pendant 20h. [b] Rendements en produit isolé.

Des cétones hétéroaromatiques ont également été engagées dans ces conditions réactionnelles (Tableau B-14).

Tableau B-14 : Hydroarylation de 13 par divers cétones hétéroaromatiques[a]



Entrée	Produit	Rdt (%)[b]
1		71
2		90
3		87
4		0
5		54
6		0
7		0

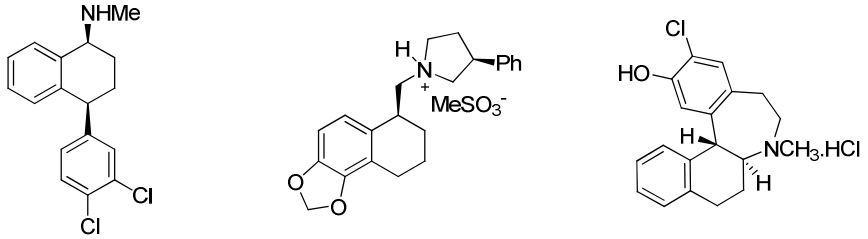
[a] Réactions conduites sur 1 mmol de cétone avec 2 mmol de triéthoxyvinylsilane en présence de 4% de $RuCl_3.xH_2O$, de 30% de formiate de sodium et de 15% de $P(4\text{-}CF_3C_6H_4)_3$ à 80°C dans le dioxane pendant 20h. [b] Rendements en produit isolé.

Ainsi, des dérivés acétylés du furane et du thiophène (entrées 1-3) conduisent aux produits d'hydroarylation avec de très bons rendements. Notons qu'un seul régioisomère est obtenu dans le cas du 3-acétylthiophène. Le 3-acétylindole ne réagit pas dans ces conditions (entrée 4) ce qui pourrait être du à la présence d'un proton relativement acide (pKa = 21 dans le DMSO)[161] mais également à l'effet « push-pull » entre l'azote du motif indole et le groupe acétyle en position 3 qui induit une polarisation de l'aromatique. Cette polarisation augmente la nucléophilie de l'oxygène du groupe carbonyle qui se complexe trop fortement au

[161] F. G. Bordwell, G. E. Drucker, H. E. Fried, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 632.

ruthénium, ce qui empoisonne probablement le catalyseur.[162] En revanche, l'analogue *N*-acétylé peut être fonctionnalisé avec un rendement de 54% (entrée 5). Dans les mêmes conditions, les 3- et 4-acétylpyridines ne réagissent pas avec le triéthoxyvinylsilane **13** (entrées 6-7).

Les dérivés de l'α-tétralone sont des intermédiaires très courants pour la synthèse de produits naturels et pharmaceutiques et leur fonctionnalisation constitue un enjeu important pour la formation de telles molécules et de leurs dérivés.[163] Par exemple, le chlorhydrate de sertraline[163c] (Schéma B-65), qui bloque la recapture de la sérotonine, est utilisé dans le traitement de la dépression ou de l'anxiété. Le ABT-200, [163a] un inhibiteur de la recapture de la norépinéphrine, est un antidépresseur et le Sch 39166, [163b] un antagoniste de la dopamine, pourrait être employé pour le traitement de la maladie de Parkinson ou de la schizophrénie.



chlorhydrate de sertraline — ABT-200 — Sch 39166

Schéma B-65 : Exemples de molécules bioactives synthétisées à partir du motif tétralone

Nous nous sommes donc par la suite intéressés à l'alkylation de dérivés de l'α-tétralone à l'aide de divers vinylsilanes catalysée par le complexe $RuCl_3.xH_2O$ (Tableau B-15). L'α-tétralone, la chromanone et la 6-méthoxy-α-tétralone réagissent avec le triéthoxyvinylsilane dans les conditions précédentes pour conduire aux produits d'hydroarylation correspondants avec d'excellents rendements compris entre 90 et 95% (entrées 1-3). De même, les 6-méthoxy-α-tétralones substituées par des atomes de chlore[164] ou d'iode[165] en position 5 peuvent être alkylées très efficacement avec des rendements voisins de 90% (entrées 4-5). Il est particulièrement intéressant de noter que, dans ces conditions réactionnelles, l'activation de la liaison C-H a lieu sélectivement en présence d'un iodure aromatique, cette fonction permettant d'envisager une fonctionnalisation ultérieure du produit par des réactions de couplage classiques. L'hydroarylation d'autres vinylsilanes est également réalisée avec de très bons rendements proches de 90% (entrées 6-8). Dans le cas du triméthylvinylsilane, la réaction doit être conduite à 100°C pour obtenir une conversion totale (entrée 8).

---

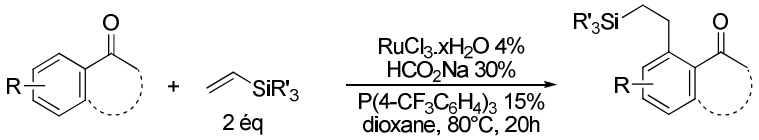
[162] De la même manière, l'équipe de Murai n'avait obtenu aucune conversion avec la 4'-(diméthylamino)acétophénone alors que la 3'-(diméthylamino)acétophénone avait pu être fonctionnalisée avec une conversion de 85% (voir réf. 97c).

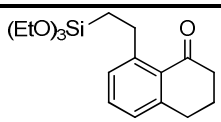
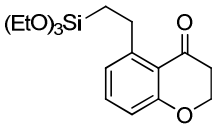
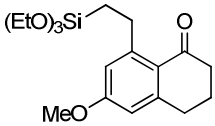
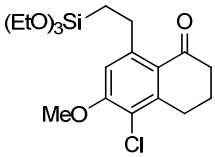
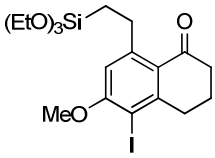
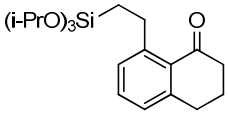
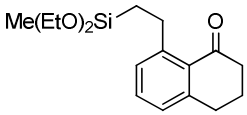
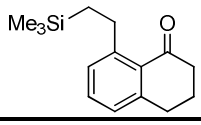
[163] Exemples : a) M. N. Deshpande, M. H. Cain, S. R. Patel, P. R. Singam, D. Brown, A. Gupta, J. Barkalow, G. Callen, K. Patel, R. Koops, M. Chorghade, H. Foote, R. Pariza, *Org. Process Res. Dev.* **1998**, *2*, 351. b) R. W. Draper, D. Hou, R. Iyer, G. M. Lee, J. T. Liang, J. L. Mas, W. Tormos, E. J. Vater, F. Gunter, I. Mergelsberg, D. Scherer, *Org. Process Res. Dev.* **1998**, *2*, 175. c) K. Vukics, T. Fodor, J. Fischer, I. Fellegvari, S. Levai, *Org. Process Res. Dev.* **2002**, *6*, 82. d) T.-S. Wu, Y.-L. Tsai, A. G. Damu, P.-C. Kuo, P.-L. Wu, *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1522. e) D. N. Quang, T. Hashimoto, M. Tanaka, M. Baumgartner, M. Stadler, Y. Asakawa, *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1869.

[164] M. A. Huffman, J. D. Rosen, R. N. Farr, J. E. Lynch, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 4459.

[165] B. N. Boden, K. J. Jardine, A. C. W. Leung, M. J. MacLachlan, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1855.

Tableau B-15 : Alkylation de dérivés d'α-tétralones par des vinylsilanes[a]



Entrée	Produit	Rdt (%)[b]
1		95
2		92
3		94
4		91
5		89
6		92
7		87
8[c]		100

[a] Réactions conduites sur 1 mmol de cétone avec 2 mmol de vinylsilane en présence de 4% de $RuCl_3.xH_2O$, de 30% de formiate de sodium et de 15% de $P(4\text{-}CF_3C_6H_4)_3$ à 80°C dans le dioxane pendant 20h. [b] Rendements en produit isolé. [c] Réaction conduite à 100°C.

Les réactions d'hydroalcénylation sont également réalisables dans ces conditions. En effet, la réaction du crotonamide de *tert*-butyle et du triéthoxyvinylsilane conduit, à 80°C à l'allylsilane correspondant avec un rendement isolé de 57%, accompagné de 28% du produit conjugué (Schéma B-66). A 100°C, cette réaction est plus efficace et plus sélective puisque l'allylsilane peut être isolé avec un rendement de 78%, ce qui est supérieur à ce qui avait été obtenu avec le complexe $[RuCl_2(p\text{-cym})]_2$ comme précurseur (rendement en allylsilane 69%, voir Tableau B-4 p.75).

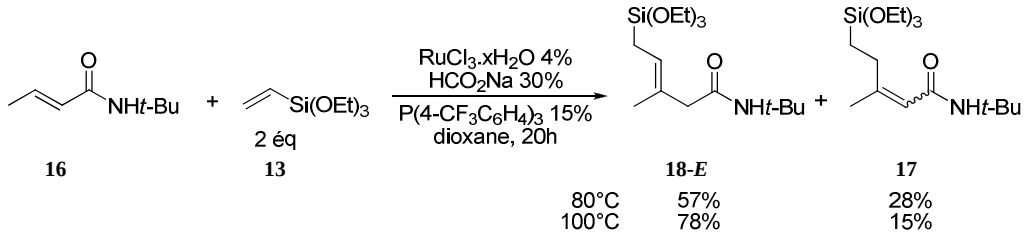


Schéma B-66 : Hydroalcénylation du triéthoxyvinylsilane à partir de $RuCl_3.xH_2O$

Nous avons par la suite cherché à comprendre comment l'espèce catalytique active était générée à partir du précurseur de ruthénium(III).

C. Formation de l'espèce catalytique active

La similitude, en terme de réactivité et de sélectivité, des résultats obtenus pour l'hydroarylation d'acétophénones utilisant un précurseur de ruthénium(III) par rapport à ceux observés à partir de ruthénium(II) laisse penser que l'espèce catalytique active est semblable. Ceci implique que le précurseur de ruthénium(III) est réduit au préalable en complexe de ruthénium(II), celui-ci évoluant ensuite en dihydrure de ruthénium(II) puis en complexe de ruthénium(0) selon le mécanisme qui avait été montré précédemment (Partie B.III, p.86).[83,84c] Or, bien que la réduction de ruthénium(III) en ruthénium(II) ait été largement rapportée dans la littérature,[155] il n'existe pas, à notre connaissance, d'étude mécanistique portant sur cette réduction. Pour notre part, nous avons cherché à montrer la formation intermédiaire de complexes de ruthénium(II) à partir du trichlorure de ruthénium hydraté dans nos conditions réactionnelles.

Dans un premier temps, nous avons cherché à caractériser par RMN du phosphore des complexes de structure $RuCl_2(PAr_3)_3$. Le complexe $RuCl_2(PPh_3)_3$ peut être préparé, selon une méthode décrite dans la littérature, par réaction du trichlorure de ruthénium hydraté avec 6 équivalents de triphénylphosphane dans le méthanol à température ambiante pendant 24h.[166] Dans ces conditions, le signal caractéristique du complexe $RuCl_2(PPh_3)_3$ (δ = 41,4 ppm dans le chloroforme) a pu être observé en RMN du phosphore (Schéma B-67). La même réaction réalisée avec le ligand $P(4\text{-}CF_3C_6H_4)_3$ conduit également à un signal en RMN du phosphore (δ = 43,6 ppm) que nous avons, par analogie, attribué au complexe $RuCl_2(P(4\text{-}CF_3C_6H_4)_3)_3$ (Schéma B-67).

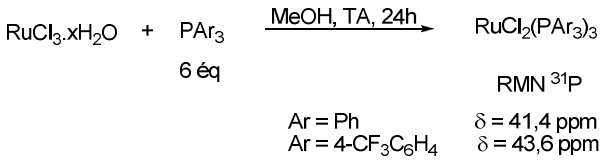


Schéma B-67 : Caractérisation des complexes de type $RuCl_2(PAr_3)_3$

Lorsque cette réaction est conduite dans le solvant utilisé pour la réaction d'hydroarylation, le dioxane, dans les mêmes conditions, i.e. en présence de 6 équivalents de ligand à température ambiante pendant 20h, la même espèce est observée que ce soit avec

[166] T. A. Stephenson, G. Wilkinson, *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1966**, *28*, 945.

PPh_3 ou avec $P(4\text{-}CF_3C_6H_4)_3$. Ceci montre donc que la réduction du ruthénium(III) en ruthénium(II) a également lieu dans ce solvant. De plus, d'après les intégrations,[167] il se forme environ 30% de complexe avec le ligand $P(4\text{-}CF_3C_6H_4)_3$, tandis que seulement 20% de complexe sont obtenus avec PPh_3. Il semble donc que le ligand $P(4\text{-}CF_3C_6H_4)_3$ permette une réduction plus rapide du ruthénium(III) en ruthénium(II), ce qui pourrait être à l'origine des différents temps d'induction observés précédemment lors du suivi cinétique de la réaction d'hydroarylation en fonction de différents ligands (Figure B-4, p.94).

Nous avons par la suite réalisé cette réaction dans les conditions optimisées. Ainsi, le trichlorure de ruthénium hydraté a été mis en présence de trois équivalents de $P(4\text{-}CF_3C_6H_4)_3$ dans le dioxane à 80°C. A cette température, la formation du complexe de ruthénium(II) et plus rapide, et après 1h, le signal caractéristique du complexe $RuCl_2(P(4\text{-}CF_3C_6H_4)_3)_3$ est détecté en RMN du phosphore, avec une conversion de 48% par rapport à la quantité totale de phosphane (Schéma B-68). Ceci implique que le précurseur de ruthénium(III) est donc bien réduit *in situ* en complexe de ruthénium(II) dans les conditions de la réaction d'hydroarylation.

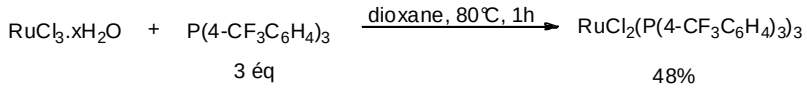


Schéma B-68 : Formation d'un complexe de ruthénium(II) à partir de $RuCl_3.xH_2O$ dans les conditions optimisées pour l'hydroarylation

Dans tous les cas examinés, la formation du complexe de ruthénium(II) s'accompagne toujours de la formation d'oxyde de phosphane. Or, il est envisageable que la réduction de ruthénium(III) en ruthénium(II) soit rendue possible par l'oxydation conjointe du phosphane en oxyde de phophane.[158] Cette oxydation pourrait être permise par la présence d'eau (provenant du trichlorure de ruthénium hydraté) dans le milieu.[168] Nous avons donc effectué la réaction du précurseur de ruthénium(III) avec trois équivalents de $P(4\text{-}CF_3C_6H_4)_3$ dans le dioxane à 80°C en utilisant le même lot de trichlorure de ruthénium mais « séché » au préalable par chauffage à 200°C sous pression réduite (1 mmHg) pendant 24h. Après 1h de réaction à 80°C, seulement 10% du complexe $RuCl_2(P(4\text{-}CF_3C_6H_4)_3)_3$ sont formés, ce qui montre que la présence d'eau en faible quantité pourrait intervenir dans la réduction du ruthénium(III) en ruthénium(II).

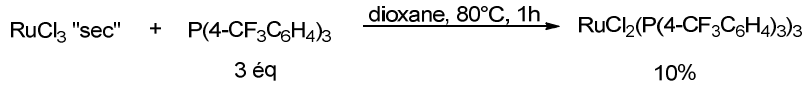


Schéma B-69 : Utilisation de $RuCl_3$ séché au préalable

Ces expériences préliminaires nous ont permis de montrer que le précurseur de ruthénium(III) peut être réduit *in situ* en ruthénium(II) qui évolue ensuite selon la voie qui avait été mise en évidence dans le cas du $[RuCl_2(p\text{-cym})]_2$. Néanmoins, la participation du

[167] Ce calcul a été réalisé en considérant que seul le pic observé en RMN du phosphore intègre pour 3 ligands, ce qui est à relativiser dans la mesure où il existe des équilibres en solution entre ce complexe et des formes dimériques. Voir : a) K. G. Caulton, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 3005. b) P. R. Hoffman, K. G. Caulton, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 4221.

[168] Par analogie avec la réduction de l'acétate de palladium en palladium(0) par les phosphanes : a) C. Amatore, A. Jutand, M. A. M'Barki, *Organometallics* **1992**, *11*, 3009. b) C. Amatore, E. Carre, A. Jutand, M. A. M'Barki, *Organometallics* **1995**, *14*, 1818.

formiate de sodium lors de la réduction ne peut pas être totalement exclue. Nous avons également pu observer que le ligand $P(4\text{-}CF_3C_6H_4)_3$ permet d'accélérer la réduction du ruthénium (par rapport au triphénylphosphane), et que la présence d'eau en faible quantité paraît nécessaire pour cette réaction. Des expériences supplémentaires et complémentaires seraient néanmoins nécessaires pour confirmer ces résultats ainsi que pour proposer un mécanisme de cette réaction de réduction.

Nous avons ainsi montré qu'un système catalytique composé de formiate de sodium, de $P(4\text{-}CF_3C_6H_4)_3$ et du complexe $RuCl_3.xH_2O$ comme précurseur de ruthénium permet de réaliser l'hydroarylation du triéthoxyvinylsilane par des cétones aromatiques ou hétéroaromatiques diversement substituées dans le dioxane à 80°C. Il est également possible d'utiliser d'autres vinylsilanes et le styrène comme oléfines ainsi que de fonctionnaliser des accepteurs de Michael comme le crotonamide de *tert*-butyle. Les rendements sont généralement supérieurs à 80% et les sélectivités sont comparables voire supérieures aux résultats obtenus à 140°C avec le précurseur $[RuCl_2(p\text{-cym})]_2$. De plus, le complexe $RuCl_3.xH_2O$ étant la ressource de base la moins chère et la plus accessible de ruthénium, son utilisation est particulièrement intéressante d'un point de vue économique. D'autre part, cette démarche s'inscrit dans les principes de la chimie verte puisqu'elle permet de réduire la quantité de déchets et de solvants utilisés pour la synthèse et la purification des complexes de ruthénium(II) ou (0) utilisés habituellement dans les réactions d'hydroarylation.

V. Conclusion

Nous avons mis au point des conditions efficaces pour l'hydroalcénylation de vinylsilanes par des accepteurs de Michael grâce au système catalytique composé du $[RuCl_2(p\text{-cym})]_2$, de formiate de sodium et de $P(4\text{-}CF_3C_6H_4)_3$. Outre le produit conjugué attendu, un isomère contenant un motif allylsilane a pu être obtenu. Les conditions réactionnelles ont alors été optimisées pour former l'allylsilane avec de bons rendements et une très bonne sélectivité. Cette méthode constitue une voie d'accès particulièrement directe à ces intermédiaires très utilisés en synthèse. Nous avons par ailleurs montré que ces allylsilanes γ-disubstitués pouvaient être utilisés pour l'allylation du benzaldéhyde, conduisant ainsi à des alcools chiraux possédant deux centres stéréogènes de stéréochimie contrôlée.

Nous avons par la suite pu améliorer les conditions réactionnelles mises au point au laboratoire pour l'hydroarylation de vinylsilanes par diverses cétones aromatiques en conduisant cette réaction dans l'isopropanol, un solvant très peu toxique. La réaction peut alors être réalisée à une température de seulement 80°C, par rapport aux 140°C nécessaires dans le toluène. En particulier, un choix judicieux du ligand et du cosolvant a permis de supprimer la réaction secondaire de réduction et d'obtenir les produits d'hydroarylation avec de très bons rendements en présence du précurseur $[RuCl_2(p\text{-cym})]_2$.

Enfin, nous avons montré la possibilité de réaliser ces réactions d'hydroarylation et d'hydroalcénylation directement à partir du précurseur $RuCl_3.xH_2O$ qui est la ressource de base de ruthénium et la moins chère. De très bons rendements et de bonnes sélectivités ont pu

être obtenus à 80°C sur une large gamme de cétones aromatiques diversement substituées et avec différentes oléfines.

Nous avons par la suite cherché à développer de nouvelles réactivités en utilisant la flexibilité de ce système catalytique et nous avons notamment imaginé des processus permettant de mettre à profit les hydrures de ruthénium générés *in situ*.

Partie C. Formation de liaisons C-O et C-C initiée par hydrométallation

L'étude de l'évolution en solution du système catalytique composé de la source de ruthénium, du formiate de sodium et d'un ligand phosphoré avait révélé la formation intermédiaire d'hydrures de ruthénium (voir p.86).[84c] Il serait intéressant de transformer ces espèces afin d'obtenir de nouvelles réactivités, par exemple grâce à l'utilisation de dérivés insaturés comme accepteurs d'hydrure (Schéma C-1).

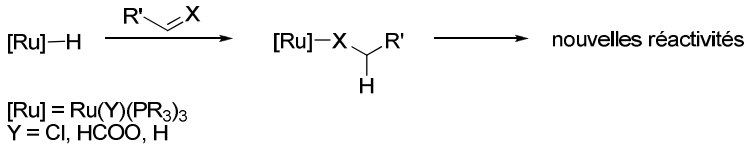


Schéma C-1 : Transformation d'un hydrure de ruthénium intermédiaire par un accepteur d'hydrures

Dans un premier temps, nous verrons que ce système catalytique mis en présence d'aldéhydes permet la formation d'esters par réaction de Tishchenko. Par la suite, nous avons pu développer des réactions d'hétérodimérisation d'alcènes en version intermoléculaire grâce à l'utilisation d'alcènes dérivés du norbornène.

I. Réaction de Tishchenko

Les dérivés carbonylés sont couramment utilisés comme accepteurs d'hydrures. Par exemple, il a été montré par l'équipe de Kakiuchi que l'utilisation de pinacolone permet de transformer l'hydrure de ruthénium formé par activation C-H d'acétophénones en alkoxoruthénium qui, après transmétallation avec un dérivé du bore et élimination réductrice, conduit à divers biaryles fonctionnalisés (Schéma C-2).[148a,c]

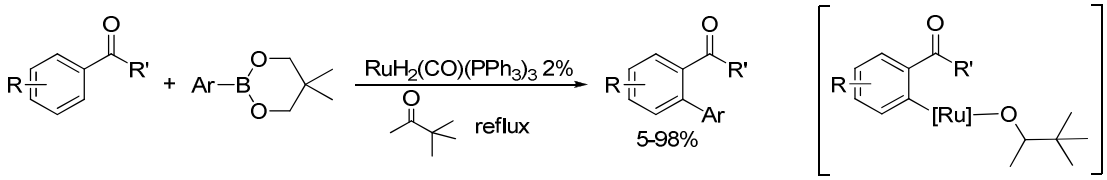


Schéma C-2 : Exemple d'utilisation de la pinacolone comme accepteur d'hydrures

Dans le cas de notre système catalytique, nous avons vu précédemment que l'utilisation d'acétone pour l'hydroarylation en milieu protique permettait de diminuer la proportion de produits de réduction (Tableau B-9, p.89), probablement par réaction avec les hydrures de ruthénium générés *in situ*.[147]

Nous nous sommes donc demandé si l'utilisation de dérivés carbonylés en présence d'hydrures de ruthénium générés *in situ* par le système catalytique pouvait conduire à un complexe alkoxoruthénium intermédiaire (X = O, Schéma C-1) dont la réaction avec un électrophile carboné génèrerait des produits de formation de liaison C-O. En particulier, les aldéhydes pourraient conduire à la formation d'esters après migration du groupe alkoxo sur une deuxième molécule d'aldéhyde suivie d'une β-H élimination (Schéma C-3).

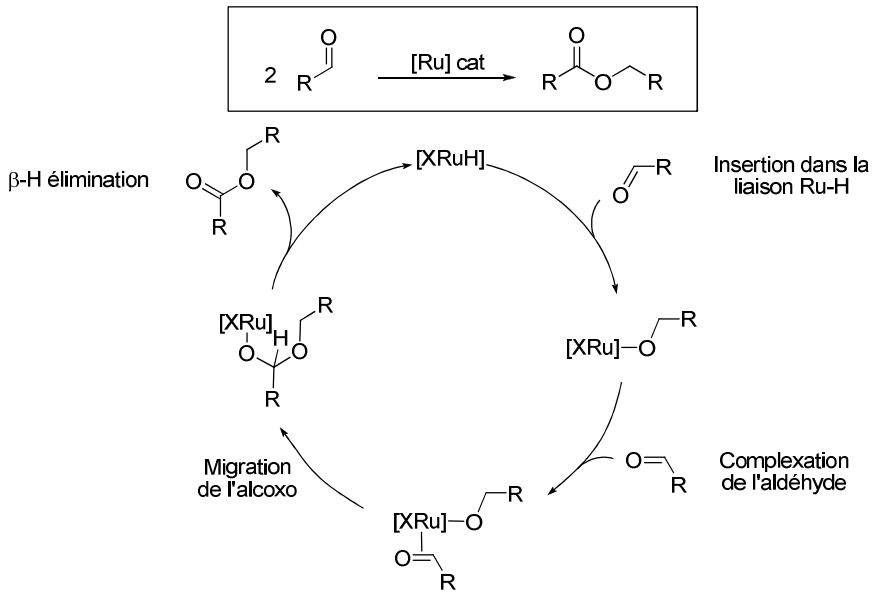


Schéma C-3 : Formation d'esters à partir d'aldéhydes catalysée par des hydrures de ruthénium

Cette dimérisation catalytique d'aldéhydes est connue sous le nom de réaction de Tishchenko.

A. Rappels bibliographiques

1. Généralités

Cette réaction a été initialement décrite en 1887 par Claisen qui rapporta la formation de divers esters symétriques à partir d'aldéhydes non énolisables en présence d'alcoolates de sodium.[169] En 1906, le chimiste russe Tischtschenko (Tishchenko) montra que l'utilisation de réactifs moins basiques tels que les alcoolates d'aluminium ($Al(OEt)_3$ et $Al(O\textit{i}\text{-}Pr)_3$) permettait de réaliser cette réaction non seulement avec des aldéhydes non énolisables, mais également avec des aldéhydes énolisables en évitant la formation des sous-produits d'aldolisation.[170] Une telle extension de la gamme de substrats a dévoilé le potentiel de cette réaction qui a par la suite connu plus d'un siècle de développements et d'applications.[59] En effet, cette réaction catalytique et totalement économique en atomes ne génère aucun sous-produit et constitue une voie d'accès privilégiée aux esters et aux lactones. De plus, de nombreux esters symétriques sont d'un grand intérêt industriel (acétate d'éthyle comme solvant, benzoate de benzyle comme parfum artificiel) et leur synthèse directe par dimérisation d'aldéhyde est particulièrement attrayante. Ainsi, de nombreux systèmes catalytiques homogènes ou hétérogènes ont été mis au point afin d'obtenir les meilleures performances en terme de rendements, de propriétés catalytiques (TON, TOF) et de compatibilité avec une large gamme de substrats.

Nous allons à présent étudier les différentes classes de catalyseurs homogènes qui ont été développés pour cette réaction en abordant en particulier leurs spécificités, leurs limites ainsi que divers aspects mécanistiques. Les catalyseurs hétérogènes constitués généralement

[169] L. Claisen, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, *20*, 646.
[170] W. E. Tishchenko, *Chem. Zentralbl.* **1906**, *77*, 1309.

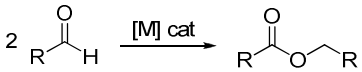
d'oxydes d'alcalinoterreux ou d'aluminium et nécessitant une activation préalable à haute température, ne seront pas exposés.[59]

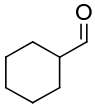
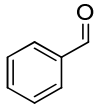
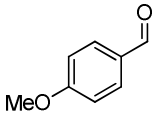
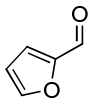
Afin de faciliter la comparaison des différents systèmes catalytiques de chaque famille d'élément, les rendements obtenus sur divers aldéhydes seront présentés sous forme de tableau en début de paragraphe. Un échantillon représentatif d'aldéhydes a donc été choisi : deux aldéhydes aliphatiques dont un linéaire et un cyclique (le cyclohexanecarboxaldéhyde), trois aldéhydes aromatiques parmi lesquels le benzaldéhyde et deux autres aldéhydes dont la dimérisation est généralement délicate soit de par leur richesse électronique comme le *p*-anisaldéhyde soit à cause de leur dégradation dans le milieu réactionnel comme le furfural.

2. *Elément du groupe 13 (B, Al)*

Dans la continuité des résultats de Tishchenko avec $Al(OEt)_3$ et $Al(O\textit{i}\text{-}Pr)_3$, plusieurs catalyseurs composés de bore ou d'aluminium ont été décrits pour la dimérisation d'aldéhydes en esters correspondants (Tableau C-1).

Tableau C-1 : Catalyseurs composés de bore ou d'aluminium



Entrée	Conditions						Réf.
1[a]	$B(OH)_3$ 5,5-16% heptane, 250°C	12% (n = 2)	-	34%	-	0%	174
2[a]	$Al(OEt)_3$ 5,3% CCl_4, 25°C	84% (n = 2)	-	72%	-	13%	175
3[b]	$Al(OCH_2CBr_3)_3$ 3% benzène, 20°C	92% (n = 2)	-	-	-	-	176
4[a]	**43** 1% toluène, TA	93% (n = 5)	98%	67%	-	-	177a
5[a]	**44** 1% CH_2Cl_2, TA	99% (n = 2)	96%	58%	-	-	178
6[a]	**45** 1% toluène, TA	88% (n = 5)	93%	68%	-	-	177b
7[a]	Dibal-H 10% pentane, 0°C	77% (n = 6)	93%	0%	-	-	179a

[a] Rendements en produit isolé. [b] Conversions déterminées par CPG.

Le mécanisme accepté pour cette réaction catalysée par des alcoolates métalliques a été proposé en 1969 par Ogata et Kawasaki (Schéma C-4).[171] Il fait intervenir le transfert d'un groupe alcoxo du métal sur l'aldéhyde, puis, après complexation d'une autre molécule d'aldéhyde au centre métallique (ce qui active l'électrophilie du carbonyle), l'ester est formé

[171] Y. Ogata, A. Kawasaki, *Tetrahedron* **1969**, *25*, 929.

par un transfert d'hydrure intermoléculaire via un mécanisme à 6 centres identique à celui des réactions de réduction de Meerwein-Ponndorf-Verley[172] ou d'oxydation d'Oppenauer.[173]

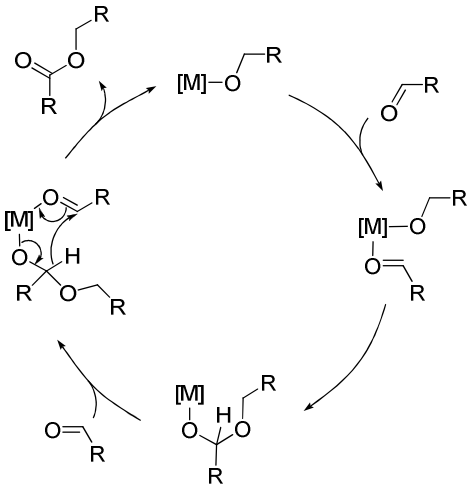


Schéma C-4 : Mécanisme d'Ogata-Kawasaki

Stapp a montré que l'acide borique catalyse la réaction de Tishchenko (entrée 1, Tableau C-1).[174] Cette réaction nécessite cependant une température de 250°C pour obtenir des conversions satisfaisantes. Dans ces conditions, le formaldéhyde, l'isobutyraldéhyde ou le 1-cyclohex-3-ènecarboxaldéhyde conduisent à de bons rendements, tandis que des aldéhydes aromatiques (benzaldéhyde) réagissent plus lentement (34% de conversion en 6h) et que des aldéhydes facilement énolisables (butyraldéhyde) forment majoritairement le produit d'aldolisation/crotonisation.

Child et Adkins ont utilisé $Al(OEt)_3$ dans le tétrachlorure de carbone à 25°C pendant 24h pour obtenir divers esters avec de bons rendements (sauf dans le cas du furfural) à partir d'aldéhydes aromatiques ou aliphatiques (entrée 2, Tableau C-1).[175] Ils ont par la suite montré que cette réaction était la plus rapide en présence d'une quantité catalytique de $Al(O\textit{i}\text{-}Pr)_3$ (plutôt que $Al(OEt)_3$ ou $Al(OBu)_3$) et de $FeCl_3$ ou $ZnCl_2$ comme additif. Plus récemment, l'équipe de Kawasaki a montré que le tribenzyloxyaluminium était plus efficace que $Al(O\textit{i}\text{-}Pr)_3$ pour la conversion du benzaldéhyde en benzoate de benzyle.[171]

Saegusa et Ueshima ont rapporté que l'utilisation d'haloalcoolates d'aluminium permettait de réduire le temps de réaction de 24 à 1h pour le butyraldéhyde (entrée 3, Tableau C-1) et de dimériser efficacement divers trihaloacétaldéhydes dont la réaction était délicate auparavant.[176] Dans ces réactions, les précurseurs sont sous forme d'oligomères de type $[Al(OR_3)_3]_n$ qui doivent être dissociés en une espèce monomérique qui est l'espèce catalytique la plus active. Or, Saegusa et Ueshima ont observés que, dans le benzène, cette dissociation était beaucoup plus rapide pour $Al(OCH_2CCl_3)_3$ et $Al(OCH_2CBr_3)_3$ que leurs analogues $Al(OEt)_3$ ou $Al(O\textit{i}\text{-}Pr)_3$, ce qui explique leur plus grande réactivité.

---

[172] a) H. Meewein, R. Schmidt, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1925**, *444*, 21. b) W. Ponndorf, *Angew. Chem.* **1926**, *39*, 138. c) A. Verley, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1925**, *37*, 537.
[173] R. V. Oppenauer, *Recl. Trav. Chim. Pays-bas*, **1937**, *56*, 137.
[174] P. R. Stapp, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 1433.
[175] a) W. C. Child, H. Adkins, *J. Am. Chem. Soc.* **1923**, *45*, 3013. b) W. C. Child, H. Adkins, *J. Am. Chem. Soc.* **1925**, *47*, 798.
[176] T. Saegusa, T. Ueshima, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 3310.

Plus récemment, les équipes de Maruoka[177] d'une part et de Nevalainen[178] d'autre part ont développé des analogues d'alcoolates d'aluminium en associant l'aluminium à un ligand bidente (Schéma C-5).

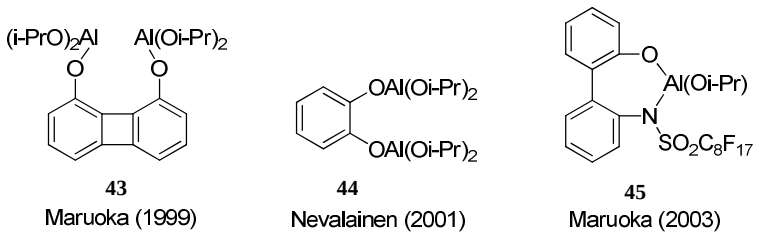


Schéma C-5 : Complexes d'aluminium et de ligands bidentes

Ces complexes catalysent efficacement la réaction de Tishchenko à température ambiante et des conversions totales sont atteintes en moins de deux heures (entrée 4-6, Tableau C-1). En particuliers, le complexe **44** s'est montré très performant avec des aldéhydes facilement énolisables (butyraldéhyde ou hexanal, par exemple). Cependant, la réaction d'aldéhydes aromatiques nécessite des temps de réaction plus longs (entre 5 et 24h) et de moins bonnes conversions sont généralement obtenues.

L'efficacité du catalyseur **43** provient, d'après les auteurs, de la double activation électrophile de l'aldéhyde permise par la structure du catalyseur (intermédiaire **46**, Schéma C-6).[177a] Avec le complexe **44** en revanche, il a été montré par des calculs DFT (réalisés sur le complexe méthoxylé) que le cycle à 7 chaînons résultant de la double activation électrophile (du même type que **46**) n'est pas stable et il se forme préférentiellement l'intermédiaire **48** (Schéma C-6).[178] Dans cette espèce, la formation du cycle à 5 chaînons par complexation d'un des atomes d'aluminium à l'oxygène de la fonction phénol permet d'augmenter le caractère acide de Lewis de l'aluminium complexé à l'aldéhyde qui est donc plus activé que dans la forme ouverte **47** correspondante. De plus, la géométrie de **48** favorise l'étape de transfert d'hydrure car, d'après les calculs DFT, l'hydrogène est plus proche du groupe carbonyle que dans **47**.

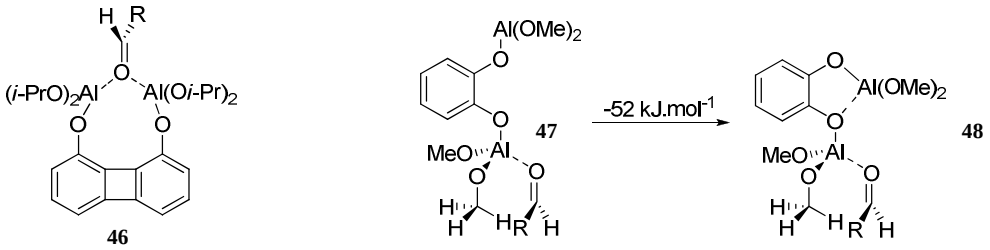


Schéma C-6 : Intermédiaires réactionnels pour l'activation d'aldéhydes par les complexes 43 et 44

L'équipe de Hon a rapporté que le DIBAL-H peut également catalyser la réaction de Tishchenko.[179] En effet, l'ajout lent de DIBAL-H à une solution d'aldéhyde dans le pentane à 0°C permet d'obtenir, en 5 à 14h, l'ester correspondant avec de bons rendements (entrée 7, Tableau C-1). Ces conditions sont compatibles avec diverses fonctionnalités comme les

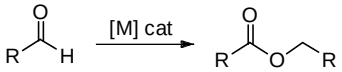
[177] a) T. Ooi, T. Miura, K. Takaya, K. Maruoka, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7695. b) T. Ooi, K. Ohmatsu, K. Sasaki, T. Miura, K. Maruoka, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3191.
[178] I. Simpura, V. Nevalainen, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9867.
[179] a) Y. S. Hon, C. P. Chang, Y. C. Wong, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3313. b) Y. S. Hon, Y. C. Wong, C. P. Chang, C. H. Hsieh, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 11325.

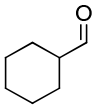
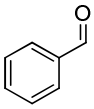
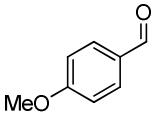
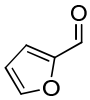
insaturations (alcènes, alcynes), les fonctions halogènes, les acétals et aucune épimérisation n'est observée en α de l'aldéhyde avec des composés optiquement actifs. Aucun produit n'est cependant obtenu avec des aldéhydes aromatiques ou α,β-insaturés. Le mécanisme de cette réaction consiste en la réduction de l'aldéhyde par le DIBAL-H pour former un alcoxyaluminium qui est l'espèce catalytique active (Schéma C-4, p.112).

3. *Métaux de transition du bloc d*

A partir des années 1970, le développement de la catalyse par les métaux de transition a poussé de nombreux groupes à évaluer des complexes de métaux de transition du bloc d dans la réaction de Tishchenko (Tableau C-2).

Tableau C-2 : Catalyseurs composés de métaux de transition du bloc d



Entrée	Conditions						Réf.
1[a]	Cp_2HfH_2 5%, 0°C	57% (n = 5)	80%	9%	-	-	180
2[a]	$Na_2Fe(CO)_4$ 3% THF, 20°C	0% (n = 2)	-	95%	76%	0%	181a
3[b]	$RuH_2(PPh_3)_4$ 0,8% TA, 10^{-6} bar	95% (n = 2)	-	22%	-	-	182a
4[b]	**49** 0,1-0,02% HCO_2H 10%, 65-100°C	95% (n = 7)	-	90%	50%	80%	185
5[a]	**50** 1%, *i*-PrOH K_2CO_3 (20%), MeCN, TA	-	-	86%	-	-	186
6[a]	$OsH_2(CO)_2(P\textit{i}\text{-}Pr_3)_2$ 1% reflux	-	92%	92%	-	-	187
7[a]	$Ni(cod)_2$/IPrCl 1-2% toluène, 60°C	-	99%	99%	95%	62%	190

[a] Rendements en produit isolé. [b] Conversions déterminées par CPG.

L'équipe d'Ishii a montré que les complexes zirconocène ou hafnocène de structure Cp_2MH_2 (M = Zr ou Hf) catalysaient la dimérisation d'aldéhydes aliphatiques et les esters correspondants sont obtenus en 30 min à 0°C (entrée 1, Tableau C-2).[180] Ces conditions sont cependant peu efficaces pour les aldéhydes aromatiques et seuls 9% de benzoate de benzyle ont pu être isolés après 30 minutes à 17°C. Bien que les auteurs aient pu montrer par RMN la formation d'alcoxydes métalliques, ils n'ont pu déterminer si le mécanisme consistait en un transfert d'hydrure (Schéma C-4, p.112) ou une β-H élimination (Schéma C-3, p.110).

[180] K. I. Morita, Y. Nishiyama, Y. Ishii, *Organometallics* **1993**, *12*, 3748.

L'équipe de Yamashita a utilisé le tétracarbonylferrate(-II) de disodium $Na_2Fe(CO)_4$ pour convertir divers aldéhydes en esters (entrée 2, Tableau C-2).[181] Ce catalyseur est très efficace avec les aldéhydes aromatiques, notamment lorsqu'ils possèdent des groupes électroattracteurs. Cependant, du fait de sa basicité, ce catalyseur ne permet pas la réaction d'aldéhydes énolisables, et lorsque le butyraldéhyde est engagé dans ces conditions réactionnelles, seul les produits d'aldolisation sont formés. Les auteurs ont proposé que la réaction implique un mécanisme, généralement admis en catalyse hétérogène avec des oxydes métalliques, faisant intervenir un transfert d'hydrure intramoléculaire (Schéma C-7).

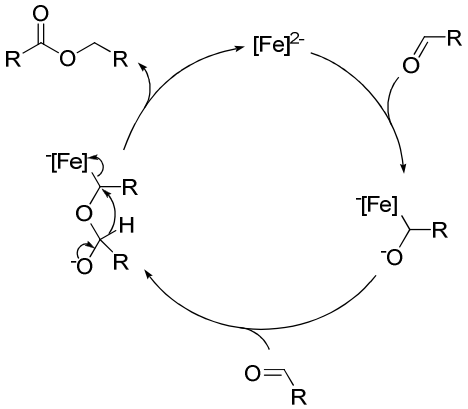


Schéma C-7 : Mécanisme de la réaction de Tishchenko catalysée par $Na_2Fe(CO)_4$

L'équipe de Yamamoto a montré que les hydrures de ruthénium, comme $RuH_2(PPh_3)_4$, $RuH_2(CO)(PPh_3)_3$, $RuHCl(PPh_3)_4$ ou $Ru(C_2H_4)(PPh_3)_3$ par exemple, catalysaient également la réaction de Tishchenko sous pression réduite (10^{-6} bar) avec des aldéhydes aliphatiques.[182b] Parmi eux, le complexe $RuH_2(PPh_3)_4$ a présenté les meilleures activités sur une large gamme de température de -20 à 100°C, permettant la formation du butanoate de butyle à partir du butyraldéhyde avec des conversions allant de 61 à 100% (entrée 3, Tableau C-2). La réaction avec le benzaldéhyde s'est révélée cependant beaucoup moins efficace et seulement 23% de conversion ont été observées. Outre le mécanisme impliquant une β-H élimination (Schéma C-3, p.110), les auteurs ont également proposé un mécanisme faisant intervenir une addition oxydante dans la liaison C-H aldéhydique d'un complexe de basse valence de métal de transition (Schéma C-8), ici Ru(0), généré par réduction de l'aldéhyde en alcool par le dihydrure de ruthénium(II).[182b,183] Une autre molécule d'aldéhyde s'insère ensuite dans la liaison Ru-H et l'ester est formé par élimination réductrice de l'(acyl)(alcoxy)ruthénium intermédiaire.

[181] a) M. Yamashita, Y. Watanabe, T. Mitsudo, Y. Takegami, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, *49*, 3597. b) M. Yamashita, T. Ohishi, *Appl. Organomet. Chem.* **1993**, *7*, 357.

[182] a) H. Horino, T. Ito, A. Yamamoto, *Chem. Lett.* **1978**, 17. b) T. Ito, H. Horino, Y. Koshiro, A. Yamamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, *55*, 504.

[183] F. Ozawa, I. Yamagami, A. Yamamoto, *J. Organomet. Chem.* **1994**, *473*, 265.

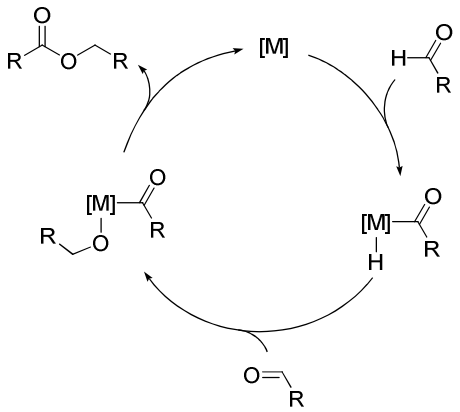
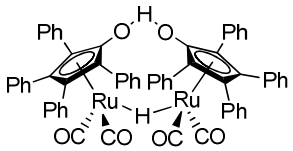


Schéma C-8 : Mécanisme de la réaction de Tishchenko faisant intervenir une activation de la liaison C-H de l'aldéhyde

Un autre complexe de ruthénium, le catalyseur de Shvo **49** (Schéma C-9),[184] s'est révélé très performant pour la dimérisation d'aldéhydes aliphatiques et aromatiques mais également pour celle du furfural, généralement délicate, qui est réalisée avec une conversion de 80% (entrée 4, Tableau C-2).[185]



49

Schéma C-9 : Catalyseur de Shvo

A l'exception des aldéhydes aromatiques riches en électrons qui conduisent à une mauvaise conversion, de très bons résultats sont obtenus avec de nombreux aldéhydes en utilisant des taux catalytiques très faible (0.1 à 0.02%). Le mécanisme réactionnel proposé par Shvo est semblable à celui présenté p.110 (Schéma C-3) à la différence que l'hémiacétal est formé en dehors de la sphère de coordination du métal. Son équilibre de formation à partir de l'aldéhyde et de l'alcool correspondant doit donc être déplacé pour obtenir une bonne activité catalytique, c'est pourquoi une quantité catalytique d'acide formique est ajoutée afin de générer *in situ* une quantité suffisante d'alcool. En raison de l'absence d'effet isotopique, l'équipe de Shvo a conclu que l'étape cinétiquement déterminante pouvait être la complexation de l'hémiacétal au complexe de ruthénium.[185]

Par un mécanisme analogue, le complexe d'iridium **50** (Schéma C-10) permet la formation d'esters symétriques à partir d'une large gamme d'aldéhyde aromatiques et de quelques aldéhydes aliphatiques ou α,β-insaturés (entrée 5, Tableau C-2).[186] L'espèce catalytique active est l'hydrure d'iridium **51** généré au préalable par déshydrogénation de l'isopropanol.

[184] Revue : B. L. Conley, M. K. Pennington-Boggio, E. Boz, T. J. Williams, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 2294.
[185] N. Menashe, Y. Shvo, *Organometallics* **1991**, *10*, 3885.
[186] T. Suzuki, T. Yamada, T. Matsuo, K. Watanabe, T. Katoh, *Synlett* **2005**, 1450.

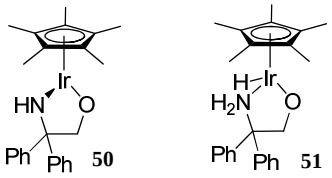


Schéma C-10 : Précurseur d'iridium 50 et sa forme active 51 pour la réaction de Tishchenko

Des complexes d'osmium tels que $OsH_2(CO)_2(P\textit{i}\text{-}Pr_3)_2$ et $OsH_6(P\textit{i}\text{-}Pr_3)_2$ ont également montré une activité catalytique intéressante dans la réaction de Tishchenko (entrée 6, Tableau C-2) sur le benzaldéhyde, le cyclohexanecarboxaldéhyde et l'isobutyraldéhyde.[187] Le mécanisme proposé pour ces complexes fait intervenir l'activation C-H de l'aldéhyde (Schéma C-8).

L'utilisation de complexes de rhodium permet de réaliser la dimérisation catalytique d'aldéhydes.[188] Par exemple, le complexe cationique $[Rh(dcpe)(acétone)_2]^+$ catalyse la formation de lactones à 5 chaînons à partir de 1,4-dialdéhydes dans l'acétone à 34°C.[188b] En 2009, l'équipe de Ryu a pu former des lactones à 5, 6 ou 7 chaînons à partir des dialdéhydes correspondants en utilisant le complexe $RuHCl(CO)(PPh_3)_3$.[189]

Très récemment, un système catalytique composé du complexe $Ni(cod)_2$ comme précurseur de nickel associé au carbène hétérocyclique IPrCl (Schéma C-11) s'est révélé très performant à 60°C dans le toluène (entrée 7, Tableau C-2).[60] Il permet en effet d'obtenir une large gamme d'esters avec d'excellents rendements, y compris avec le furfural et le *p*-anisaldéhyde. Par analogie avec ce qu'ils avaient pu montrer pour l'hydroacylation d'alcynes,[190] les auteurs ont proposé un mécanisme faisant intervenir un oxa-nickelacycle qui conduit à l'ester après β-H élimination et élimination réductrice (Schéma C-11).

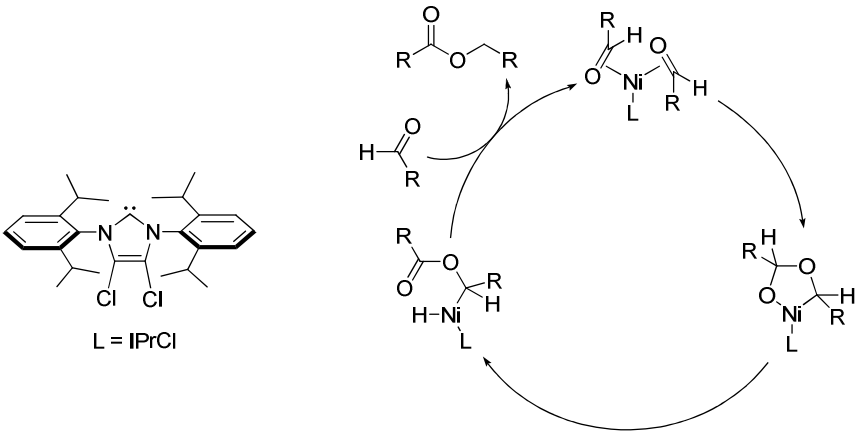


Schéma C-11 : Mécanisme de la réaction de Tishchenko catalysée par un complexe de nickel(0)

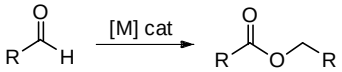
A partir des années 1990, l'utilisation de complexes à base de lanthanides s'est avérée efficace en catalyse[191] et différentes équipes se sont naturellement intéressées à leur activité dans la réaction de Tishchenko.

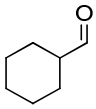
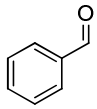
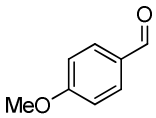
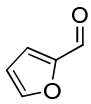
[187] P. Barrio, M. A. Esteruelas, E. Onate, *Organometallics* **2004**, *23*, 1340.
[188] a) M. Massoui, D. Beaupère, L. Nadjo, R. Uzan, *J. Organomet. Chem.* **1983**, *259*, 345. b) S. H. Bergens, D. P. Fairlie, B. Bosnich, *Organometallics* **1990**, *9*, 566.
[189] S. Omura, T. Fukuyama, Y. Murakami, H. Okamoto, I. Ryu, *Chem. Commun.* **2009**, 6741.
[190] S. Ogoshi, T. Arai, M. Ohashi, H. Kurosawa, *Chem. Commun.* **2008**, 1347.
[191] G. A. Molander, J. A. C. Romero, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2161.

4. *Lanthanides, actinides et alcalinoterreux*

De par leur forte acidité de Lewis, divers complexes de lanthanides se sont ainsi montrés efficaces pour la dimérisation d'aldéhydes (entrées 1-3, Tableau C-3) par un mécanisme de type Ogata-Kawasaki (Schéma C-4, p.112). Nous présenterons également ici les résultats obtenus avec certains métaux de la famille des actinides et des alcalinoterreux (entrées 4-5, Tableau C-3) dont la réactivité est très similaires à celles des lanthanides.

Tableau C-3 : Catalyseurs composés de lanthanides, d'actinides ou d'alcalinoterreux



Entrée	Conditions						Réf.
1[a]	$Cp^*_2LaCH(SiMe_3)_2$ 1% benzène, TA-60°C, 2-3j	0% (n = 5)	95%	94%	95%	77%	192
2[c]	$La[N(SiMe_3)_2]_3$ 1% 21°C, 24h	45% (n = 2)	80%	87%	86%	36%	193a
3[b]	**52** 1% benzène, TA-60°C	16% (n = 2)	quant.	99%	-	79%	195
4[c]	**53** 1-5% benzène, TA, 24h	-	82%	74%	10%	0%	196
5[b]	$Th(NEtMe)_4$ 1% benzène, TA, 24-48h	-	-	85%	-	-	197

[a] Conversions déterminées par CPG. [b] Conversions déterminées par RMN. [c] Rendements en produit isolé.

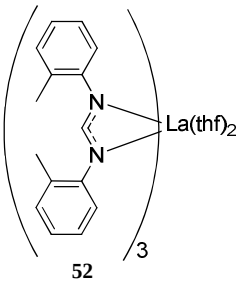
L'équipe de Tanaka a montré que les complexes de structure $Cp^*_2LnCH(SiMe_3)_2$ (Ln = La ou Nd) catalysent la réaction de Tishchenko.[192] Parmi eux, le complexe de lanthane est le plus efficace et permet l'obtention d'esters à partir d'une large gamme d'aldéhydes aromatiques et aliphatiques substitués en position β (entrée 1, Tableau C-3). Ce catalyseur possède cependant une activité modérée puisque 2-3 jours de réaction sont généralement nécessaires pour obtenir de bons rendements. Le complexe commercial $La(O\textit{i}\text{-}Pr)_3$ peut être utilisé mais seulement pour les aldéhydes les plus réactifs (aromatiques substitués par des groupes électroattracteurs), aucun produit n'étant obtenu avec ce catalyseur à partir du benzaldéhyde.

Afin d'améliorer l'activité catalytique ainsi que l'accessibilité des catalyseurs à base de lanthanides, l'équipe de Roesky a utilisé les complexes homoleptiques de type $Ln[N(SiMe_3)_2]_3$ dans la réaction de Tishchenko.[193] Ces complexes sont aisément accessibles en une étape à partir de $LnCl_3$ et de LiHMDS[194] et sont beaucoup plus actifs que les précédents, à l'image de $La[N(SiMe_3)_2]_3$ pour lequel un TOF de 87 h^{-1} est obtenu avec le

[192] S. Onozawa, T. Sakakura, M. Tanaka, M. Shiro, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 4291.
[193] a) H. Berberich, P. W. Roesky, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1569. b) G. B. Deacon, A. Gitlits, P. W. Roesky, M. R. Bürgstein, K. C. Lim, B. W. Skelton, A. H. White, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 127.
[194] D. C. Bradley, J. S. Ghotra, F. A. Hart, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1973**, 1021.

benzaldéhyde et de plus de 1500 h^{-1} avec le cyclohexanecarboxaldéhyde. Divers esters ont pu être isolés avec de bons rendements à partir d'aldéhydes aromatiques et aliphatiques (entrée 2, Tableau C-3), même dans le cas d'aldéhydes linéaires comme le butyraldéhyde qui conduit à 45% de rendement.

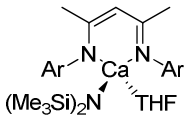
Ces résultats ont par la suite été améliorés par l'utilisation de ligands *N*,*N*'-bis(aryl)formamidines autour du lanthane (complexe **52**, Schéma C-12). Le complexe ainsi obtenu conduit en général à d'excellents rendements (entrée 3, Tableau C-3) et constitue, à l'heure actuelle, un des catalyseurs les plus actifs dans la réaction de Tishchenko (TOF > 200 h^{-1} pour le benzaldéhyde).[195]



52

Schéma C-12 : Formamidinate de lanthane 52

Récemment, des catalyseurs à base d'alcalinoterreux tels que le calcium, le strontium et le baryum ont montré une activité catalytique intéressante dans la réaction de Tishchenko.[196] En particulier, le complexe de calcium **53** (Schéma C-13) permet la formation d'homoesters à température ambiante avec de bons rendements (entrée 4, Tableau C-3). Cependant, en dépit de leur intérêt économique, l'efficacité de ces catalyseurs est limitée puisque le furfural et le *p*-anisaldéhyde ne réagissent pas dans ces conditions.



53

Ar = 2,6-diisopropylphényl

Schéma C-13 : Complexe de calcium actif dans la réaction de Tishchenko

Enfin, l'utilisation de complexes d'actinides a été rapportée par l'équipe d'Eisen, qui a pu montrer l'activité des complexes de thorium $Th(NEtMe)_4$ et $Cp^*_2ThMe_2$ sur divers aldéhydes aromatiques (entrée 5, Tableau C-3).[197] La gamme de substrats utilisée est cependant relativement restreinte et cet exemple de catalyseur présente principalement un intérêt fondamental, les complexes alcoxoactinides étant considérés jusqu'à présent comme trop peu réactifs pour conduire à des réactions catalytiques.

[195] A. Zuyls, P. W. Roesky, G. B. Deacon, K. Konstas, P. C. Junk, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 693.
[196] M. R. Crimmin, A. G. M. Barrett, M. S. Hill, P. A. Procopiou, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 331.
[197] T. Andrea, E. Barnea, M. S. Eisen, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2454.

5. Conclusion

Bien que de nombreux catalyseurs aient été développés pour la réaction de Tishchenko, tous présentent certaines limites et inconvénients.[198] Les complexes d'aluminium sont très efficaces avec les aldéhydes aliphatiques, mais peu actifs pour la dimérisation d'aldéhydes aromatiques. Les complexes de métaux de transition du bloc d sont généralement performants pour la dimérisation du benzaldéhyde, mais la réaction d'aldéhydes riches en électrons ou encombrés stériquement (*ortho*-substitués) est souvent moins décrite ou plus délicate. Les catalyseurs les plus efficaces sont actuellement les complexes de lanthanides mais ceux-ci requièrent des conditions opératoires particulières (boîte à gant) et leur préparation nécessite souvent plusieurs étapes de synthèse qui peuvent avoir un important impact environemental. Par exemple, la synthèse du complexe **52** est réalisée à partir de lanthane métallique, du ligand *N*,*N*'-bis(aryl)formamidines et de mercure bis(pentafluorophenyle) dans le THF et forme entre autres du mercure comme sous-produit (Schéma C-14).[199]

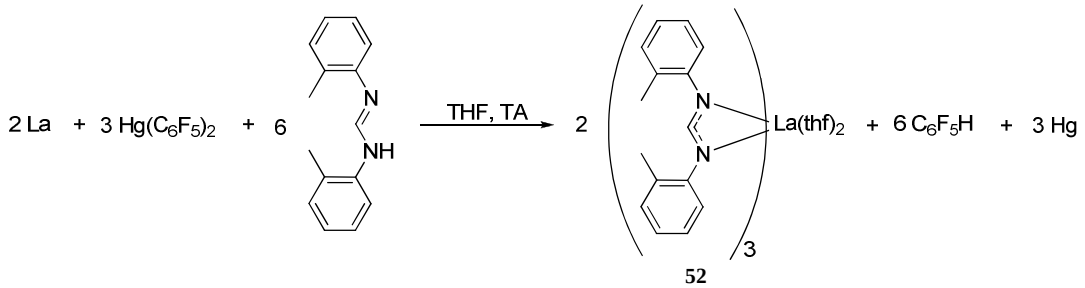


Schéma C-14 : Synthèse du complexe 52

Il nous a donc semblé intéressant d'étudier l'activité de notre système catalytique dans la réaction de Tishchenko. En effet, celui-ci serait avantageux par sa simplicité de mise en œuvre, générant *in situ* des catalyseurs actifs à partir de réactifs commerciaux et stables. Nous avons également cherché à accorder une attention particulière à la réaction d'aldéhydes aromatiques riches en électrons ou *ortho*-substitués, qui est délicate par ailleurs.

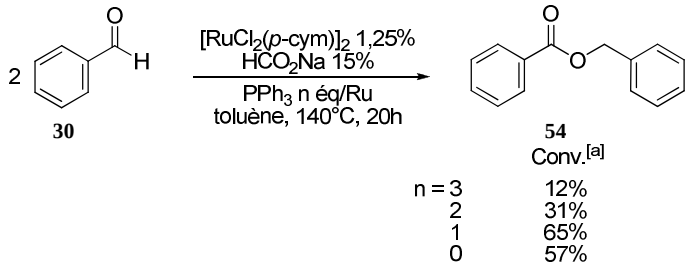
[198] Autres développements récents : a) NEt_3 (1.5 éq)/LiBr (0.5 éq) M. M. Mojtahedi, E. Akbarzadeh, R. Sharifi, M. S. Abaee, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2791. b) Broyage à billes hautes vitesse en présence de NaH (10%) D. C. Waddell, J. Mack, *Green Chem.* **2009**, *11*, 79.

[199] Marcus L. Cole, Glen B. Deacon, Craig M. Forsyth, Peter C. Junk, K. Konstas, J. Wang, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 8092.

B. Formation d'esters à partir d'aldéhydes catalysée par des complexes de ruthénium formés *in situ*

1. Optimisation des conditions réactionnelles

Le substrat choisi pour les optimisations est le benzaldéhyde **30** qui a été mis en présence de 1,25% de $[RuCl_2(p\text{-cym})]_2$, de 15% de formiate de sodium et d'une quantité variable de triphénylphosphane dans le toluène à 140°C (Schéma C-15).



[a] Conversion déterminée par CPG.

Schéma C-15 : Influence de la quantité de ligand sur la réaction de Tishchenko conduite dans le toluène

Avec 3 éq/Ru de ligand, seuls 12% de benzoate de benzyle **54** sont obtenus après 20h de réaction. En diminuant la quantité de ligand à 2 puis 1 éq/Ru, la conversion augmente, atteignant respectivement 31% et 65%. Notons qu'une conversion de 57% est obtenue même en l'absence de ligand. Ces résultats diffèrent de ceux qui avaient été observés pour l'hydroarylation d'oléfines par des cétones aromatiques où 3 éq/Ru de ligand étaient nécessaires et où aucune conversion n'était obtenue sans ligand.[83,84]

Nous avions vu précédemment qu'il était possible de générer des espèces actives à plus basse température dans des solvants comme l'isopropanol ou le dioxane (Partie B.III p.86 et Partie B.IV p.92). Afin de conduire la réaction dans des conditions plus douces, le dioxane a été testé comme solvant. Dans les mêmes conditions que précédemment et en présence d'un équivalent de triphénylphosphane au reflux du dioxane, l'ester est obtenu avec une conversion de 92% à 100°C et de 84% à 80°C (Schéma C-16). Dans les deux cas, la formation de l'ester **54** s'accompagne de 5% d'alcool benzylique **55** correspondant à la réduction du benzaldéhyde.

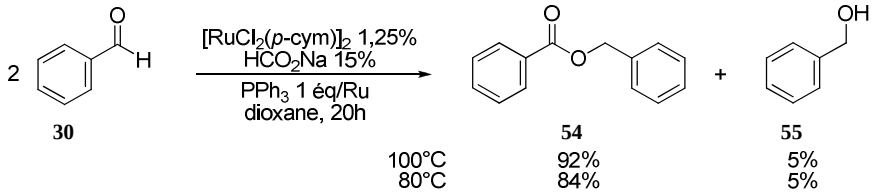
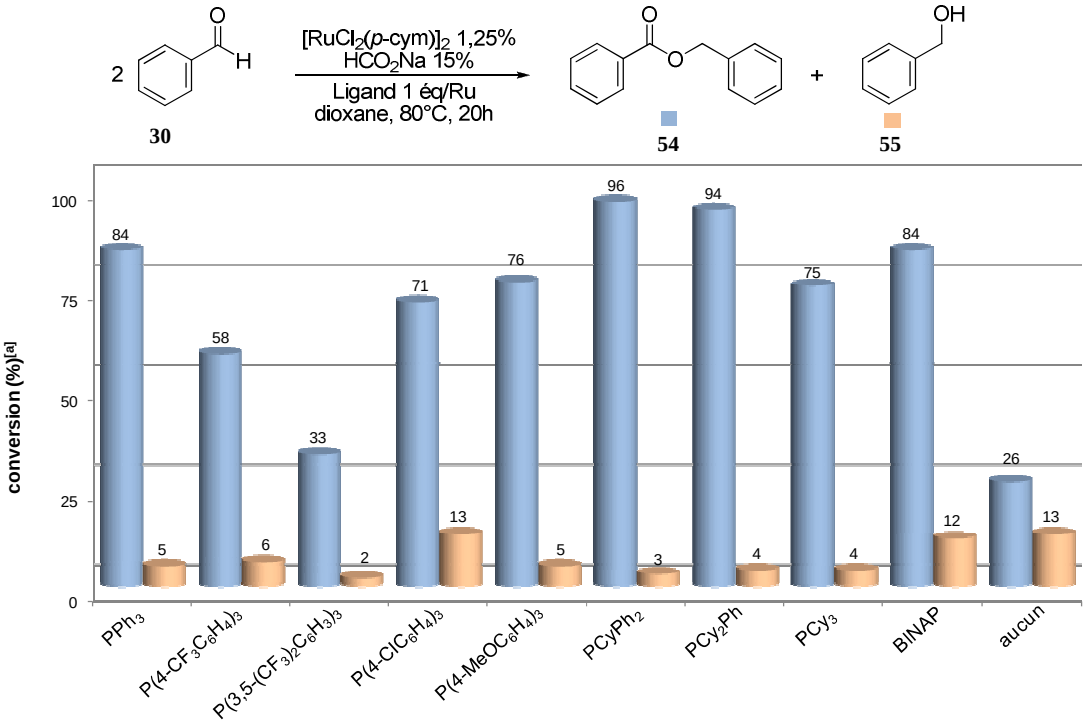


Schéma C-16 : Réaction de Tishchenko conduite dans le dioxane

Par la suite, nous nous sommes intéressés à l'influence du ligand dans cette réaction, et différents phosphanes ont été évalués en conduisant la réaction à 80°C dans le dioxane (Figure C-1).

L'utilisation de triarylphosphanes diversement substitués par des groupes électroattracteurs (4-CF_3, 3,5-$(CF_3)_2$ ou 4-Cl) ou électrodonneurs (4-MeO) ne permet pas d'améliorer les résultats obtenus avec le triphénylphosphane et les conversions en ester vont de 38% pour le ligand $P(3,5\text{-}(CF_3)_2C_6H_3)_3$ à 76% pour le ligand $P(4\text{-}MeOC_6H_4)_3$. De même, le tricyclohexylphosphane ne conduit qu'à une conversion de 75%. En revanche, les ligands mixtes de type cyclohexylphénylphosphane PCy_2Ph et $PCyPh_2$ se sont montrés très efficaces

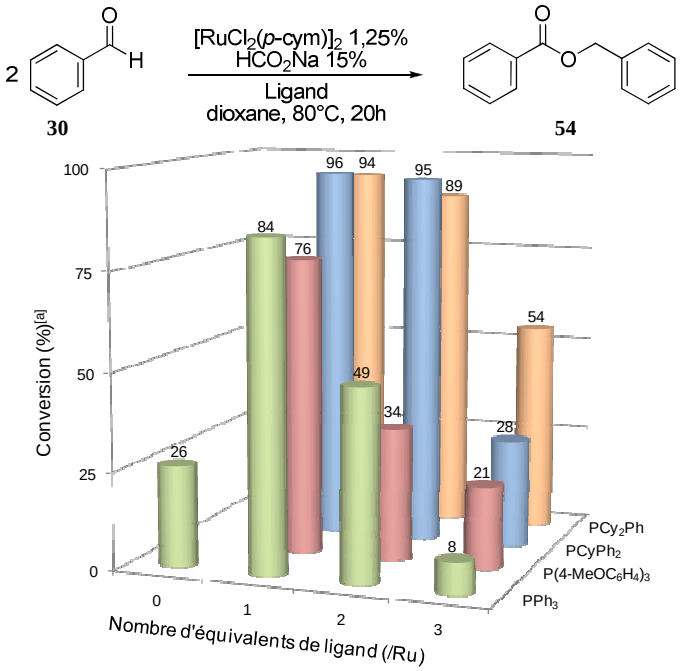
pour cette réaction, permettant d'atteindre des conversions respectives en ester de 94 et 96%. Notons que 84% d'ester sont obtenus avec un ligand bidente comme le BINAP. Bien que la formation de l'ester soit accompagnée d'une quantité importante d'alcool benzylique (12%), ce résultat est intéressant car, dans les réactions d'hydroarylation, l'utilisation de diphoshanes ne conduisait à aucune conversion. Enfin, comme dans le toluène à 140°C, la réaction peut avoir lieu même en l'absence de ligand mais ne permet d'obtenir que 26% d'ester, associé à 13% d'alcool benzylique.



[a] Conversion déterminée par CPG.

Figure C-1 : Influence du ligand dans la réaction de Tishchenko

Le rôle de la quantité de ligand utilisée a ensuite été étudié dans ces conditions avec les monophosphanes les plus efficaces : PPh_3, $P(4\text{-}MeOC_6H_4)_3$, PCy_2Ph et $PCyPh_2$ (Figure C-2).

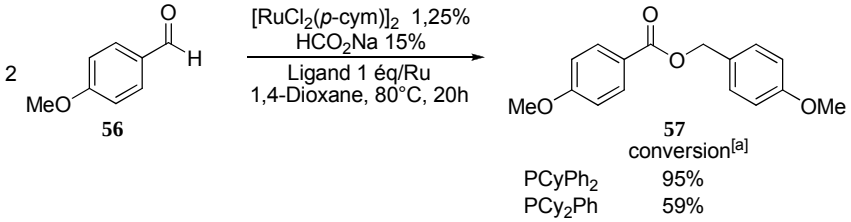


[a] Conversion en ester déterminée par CPG.

Figure C-2 : Influence de la quantité de ligand dans la réaction de Tishchenko

Les résultats obtenus confirment que, quel que soit le ligand utilisé, la quantité de ligand optimale est de 1 équivalent par rapport au ruthénium. L'utilisation de 3 éq/Ru de ligand conduit, dans la plupart des cas, à de faibles conversions (<54%). Avec 2 éq/Ru de ligand, deux tendances différentes peuvent être observées en fonction de la nature des ligands. Dans le cas des triarylphosphanes, la quantité d'ester formé diminue fortement, passant de 84 à 49% pour PPh_3 et de 76 à 34% pour $P(4\text{-}MeOC_6H_4)_3$. Au contraire, pour les ligands PCy_2Ph et $PCyPh_2$, les conversions diminuent très peu (de 1 à 5%). Dans tous les cas, 3 à 9% d'alcool benzylique sont également formés. La structure de l'espèce catalytique active ainsi que le mécanisme n'étant pas connus, il est difficile de rationaliser ces résultats. Cependant, la quantité de ligand optimale étant de 1 éq/Ru, il est possible que le catalyseur actif ait une structure de type tabouret de piano avec un ligand η^6-arène.

Afin de sélectionner le ligand le plus efficace parmi PCy_2Ph et $PCyPh_2$, ces deux phosphanes ont été évalués dans la réaction du *p*-anisaldéhyde **56** qui est moins réactif que le benzaldéhyde (Schéma C-17).



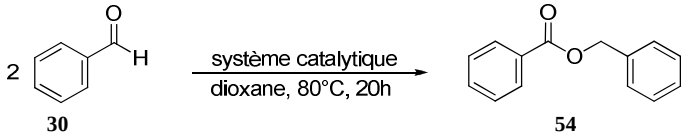
[a] Conversion déterminée par CPG.

Schéma C-17 : Influence du ligand sur la réaction du *p*-anisaldéhyde

Alors qu'en 20h 95% d'ester **57** sont obtenus avec le cyclohexyldiphénylphosphane $PCyPh_2$, le dicyclohexylphénylphosphane PCy_2Ph ne permet la conversion que de 59% d'aldéhyde de départ. La formation de l'ester **57** s'accompagne, dans les deux cas, d'une quantité inférieure à 5% de produit de réduction (alcool 4-méthoxybenzylique) mais aucun produit de décarbonylation réductive (anisole) n'est détecté.

Notons enfin qu'aucune réaction n'a lieu en l'absence de formiate (entrée 1, Tableau C-4) ou en remplaçant le précurseur de ruthénium $[RuCl_2(p\text{-cym})]_2$ par le trichlororuthénium hydraté (entrée 2). En outre, le complexe $RuH_2(PPh_3)_4$ utilisé par Yamamoto dans la réaction de Tishchenko[182] ne conduit, dans ces conditions, à aucune conversion (entrée 3).

Tableau C-4 : Influence des constituants du système catalytique



Entrée	Système catalytique	Conv. (%)[a]
1	$[RuCl_2(p\text{-cym})]_2$ 1,25% $PCyPh_2$ 2,5%	0
2	$RuCl_3.xH_2O$ 2,5% HCO_2Na 15%, $PCyPh_2$ 2,5%	0
3	$RuH_2(PPh_3)_4$ 2,5%	0

[a] Déterminée par CPG.

2. *Aspects mécanistiques*

Deux mécanismes sont envisageables pour cette réaction. L'un fait intervenir un hydrure métallique comme espèce catalytique active (Schéma C-3 p.110) et l'autre un complexe qui réalise une addition oxydante dans la liaison C-H aldéhydique (Schéma C-8 p.116). Ce dernier apparaît moins favorable ici pour plusieurs raisons. L'activation de la liaison C-H aldéhydique nécessite un complexe de ruthénium(0) coordinativement saturé afin d'éviter la réaction parasite de décarbonylation réductrice.[52a] Or, dans nos conditions réactionnelles, la quantité optimale de ligand est de seulement un équivalent par rapport au ruthénium, et aucune décarbonylation réductrice n'a été observée au cours de notre étude. De plus, ce mécanisme se termine par une réaction d'élimination réductrice carbone-hétéroatome qui forme la liaison C-O et ces réactions présentent généralement d'importantes énergies d'activation, nécessitant des ligands stériquement encombrants et pauvres en électrons.[149,200] Ceci contraste une fois de plus avec les résultats de nos optimisations au cours desquelles les ligands plutôt électrodéficients conduisaient aux moins bonnes conversions (Figure C-1, p.122). Enfin, les travaux récents de Ryu ont montré que, dans des conditions analogues à nos conditions réactionnelles, le complexe $RuHCl(CO)(PPh_3)_3$ permet la formation de lactones initiée par hydrométallation de l'aldéhyde.[189]

3. *Application à la formation d'esters*

a) Aldéhydes aromatiques

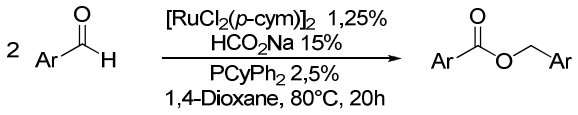
Ces conditions ainsi optimisées ont permis d'obtenir les esters correspondants à une large gamme d'aldéhydes aromatiques diversement substitués (Tableau C-5).[201]

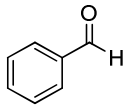
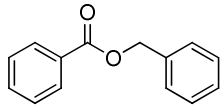
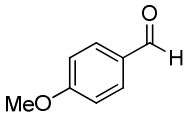
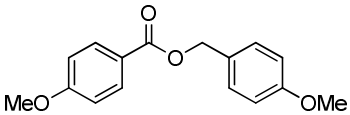
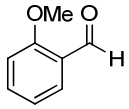
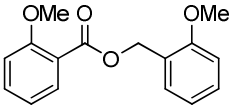
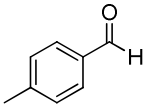
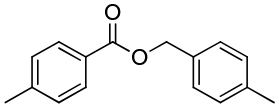
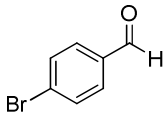
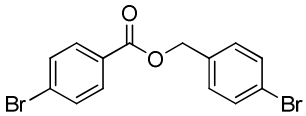
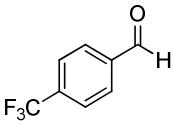
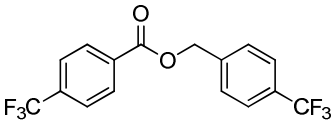
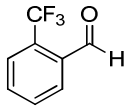
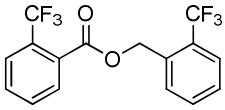
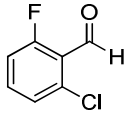
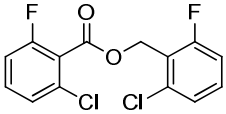
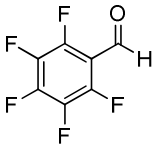
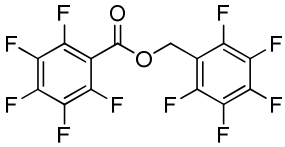
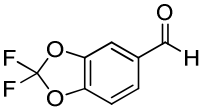
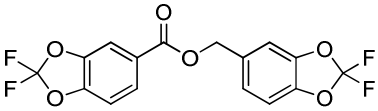
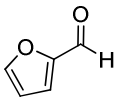
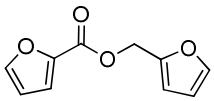
Ainsi, en présence de 1,25% de $[RuCl_2(p\text{-cym})]_2$, de 15% de formiate de sodium et de 2,5% de $PCyPh_2$ à 80°C dans le dioxane, le benzaldéhyde conduit au benzoate de benzyle avec un très bon rendement de 92% (entrée 1). Ces conditions sont également très efficaces pour la dimérisation d'aldéhydes riches en électrons comme les *ortho*- et *para*-anisaldéhydes avec lesquels des rendements respectifs de 75 et 88% sont obtenus (entrées 2-3). De même, les aldéhydes *para* substitués par des groupes méthyle, bromo et trifluorométhyle sont transformés en ester avec de bons rendements allant de 65 à 87% (entrées 4-6). La réaction, peu décrite dans la littérature, d'aldéhydes *ortho* substitués a également lieu efficacement et les esters correspondants aux aldéhydes fonctionnalisés par des groupes méthoxy (entrée 3), trifluorométhyle (entrée 7) et 2-chloro-6-fluoro (entrée 8) sont isolés avec des rendements compris entre 75 et 82%. D'autres aldéhydes comme le pentafluorobenzaldéhyde, dont l'ester entre dans des compositions de cristaux liquides,[202] (entrée 9) ou le 2,2-difluorobenzo-1,3-dioxole-5-carboxaldéhyde (entrée 10) conduisent aux esters symétriques avec des rendements respectifs de 84 et 73%. Enfin, l'ester du furfural est obtenu avec un rendement modeste de 45% (entrée 11) qui est cependant un résultat très honorable puisque la réaction de cet aldéhyde hétéroaromatique est souvent délicate.

---

[200] a) J. F. Hartwig, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 852. b) J. F. Hartwig, *Nature* **2008**, *455*, 314.
[201] M.-O. Simon, S. Darses, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 305.
[202] U. Claussen, F. W. Krock, M. Oller, H. Rudolph, O. Renner, E.-F. Kops, (Bayer AG), Patent EP0184012, **1986**.

Tableau C-5 : Réaction de Tishchenko avec des aldéhydes aromatiques[a]



Entrée	Aldéhyde	Ester	Rdt (%)[b]
1			92
2			88
3[c]			75
4			87
5[c]			74
6			65
7			82
8			80
9			84
10			73
11			45

[a] Réactions conduites sur 1 mmol d'aldéhyde en présence de 1,25% de $[RuCl_2(p\text{-cym})]_2$, de 15% de formiate de sodium et de 2,5% de $PCyPh_2$ à 80°C dans le dioxane pendant 20h. [b] Rendements en produit isolé. [c] Utilisation de 2,5% de $[RuCl_2(p\text{-cym})]_2$, de 30% de formiate de sodium et de 5% de $PCyPh_2$.

De très bons résultats ayant été obtenus avec les aldéhydes aromatiques, nous nous sommes intéressés à la réaction d'aldéhydes aliphatiques.

b) Aldéhydes aliphatiques

La mise en œuvre des conditions réactionnelles précédentes sur le 2-phénylpropanal **58** conduit à l'ester **59** avec un rendement de 56% (Schéma C-18). Il se forme également environ 20% de l'alcool correspondant, ce qui explique le rendement modeste.

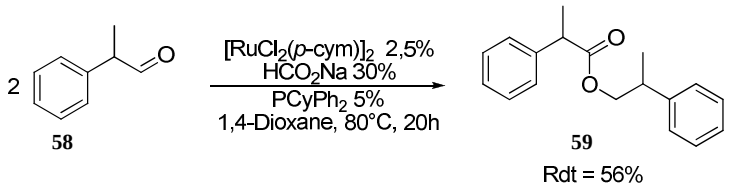
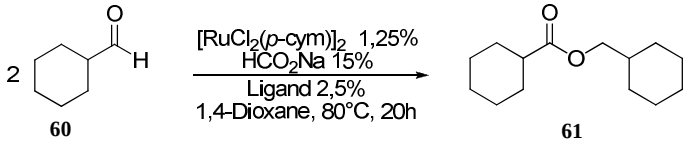


Schéma C-18 : Réaction de Tishchenko sur le 2-phénylpropanal 58

Néanmoins, dans les mêmes conditions, le cyclohexanecarboxaldéhyde **60** ne conduit qu'à une conversion de 18% en ester **61** (entrée 1, Tableau C-6).

Tableau C-6 : Réaction de Tishchenko sur le cyclohexanecarboxaldéhyde 60

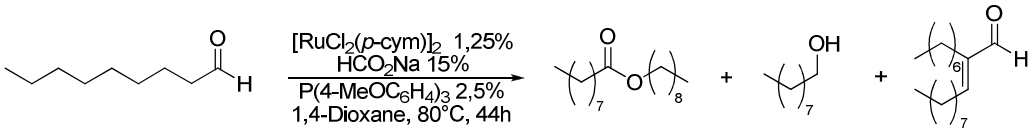


Entrée	Ligand	Conv. (%)[b]
1	$PCyPh_2$	18
2	$P(4\text{-}ClC_6H_4)_3$	10
3	PPh_3	80[c]
4	$P(4\text{-}MeOC_6H_4)_3$	100 (81)[d]

[a] Réactions conduites sur 1 mmol d'aldéhyde en présence de 1,25% de $[RuCl_2(p\text{-cym})]_2$, de 15% de formiate de sodium et de 2,5% de ligand à 80°C dans le dioxane pendant 20h. [b] Déterminée par CPG. [c] Réaction conduite à 120°C. [d] Rendements en produit isolé indiqués entre parenthèses.

Une évaluation des ligands qui avaient donné de bons résultats lors des optimisations précédentes (Figure C-1), a alors été réalisée (Tableau C-6). Le ligand $P(4\text{-}ClC_6H_4)_3$ ne permet l'obtention du produit qu'avec une conversion de 10% (entrée 2) et le triphénylphosphane nécessite une température de 120°C pour obtenir 80% d'ester **61** (entrée 3). En revanche, l'utilisation du ligand $P(4\text{-}MeOC_6H_4)_3$ conduit à une conversion totale à 80°C et permet d'isoler l'ester **61** avec un rendement de 81% (entrée 4).

Nous avons ensuite étudié la réactivité d'aldéhydes facilement énolisables. Lorsque le nonanal **62** est mis en présence de 1,25% de $[RuCl_2(p\text{-cym})]_2$, de 15% de formiate de sodium et de 2,5% de $P(4\text{-}MeOC_6H_4)_3$ dans le dioxane à 80°C pendant 44h, un mélange de trois produits est obtenu avec une conversion globale de 73% (Schéma C-19).



conversion[a] = 73% 29 / 59 / 12

[a] Déterminée par RMN du brut réactionnel

Schéma C-19 : Réaction de Tishchenko sur le nonanal 62

Parmi ces produits, 29% d'ester symétrique attendu **63** sont formés, accompagnés de 59% de 1-nonanol **64** qui est le produit majoritaire et de 12% du produit d'aldolisation/crotonisation **65**. Malgré l'optimisation de différents paramètres (ligand, température) sur le nonanal ou l'hexanal, aucune amélioration notable n'a pu être observée et dans tous les cas ce mélange de produit est obtenu. Afin d'éviter la présence de base libre en solution et ainsi d'éviter la formation du produit d'aldolisation/crotonisation, la réaction a été conduite sur l'hexanal avec un catalyseur préformé (analogue au complexe **35**, p.87) à partir du précurseur $[RuCl_2(p\text{-cym})]_2$, du ligand $PCyPh_2$ et de 2 équivalents de formiate de thallium par rapport au ruthénium, mais la conversion obtenue est très faible après 20h (7%). De plus, bien que la conversion atteigne 30% en 5 jours, un mélange **63**/**64**/**65** est formé en proportion 47/25/28.

Bien que les aldéhydes aliphatiques facilement énolisables conduisent à la formation de mélanges de produits, nous avons pu réaliser la réaction de Tishchenko, en ajustant au besoin la nature du ligand, sur certains aldéhydes aliphatiques. Afin d'étendre d'avantage le champ d'application de ces conditions réactionnelles, nous avons cherché à réaliser la cyclisation de dialdéhydes pour obtenir des lactones.

c) Lactonisation de dialdéhydes

L'*ortho*-phtalaldéhyde **66**, un dialdéhyde aromatique symétrique, réagit très efficacement dans les conditions réactionnelles optimisées pour les aldéhydes aromatiques, conduisant au phatlide **67** avec un rendement de 88% (Schéma C-20).

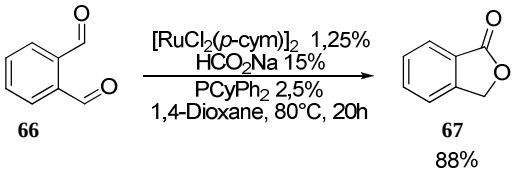


Schéma C-20 : Réaction de Tishchenko intramoléculaire

La réaction du dialdéhyde dissymétrique **70** a ensuite été envisagée afin d'étudier la chimiosélectivité de la réaction. Ce dialdéhyde peut être aisément synthétisé en deux étapes à partir de l'indène **68** par dihydroxylation[203] en présence d'oxyde de *N*-méthylmorpholine et d'une quantité catalytique de K_2OsO_4, suivie d'une coupure oxydante[204] du diol **69** par le periodate de sodium et d'une déshydratation (Schéma C-21).

[203] E. J. Tisdale, H. Li, B. G. Vong, S. H. Kim, E. A. Theodorakis, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1491.
[204] B. Wünsch, M. Zott, *Synthesis* **1992**, 927.

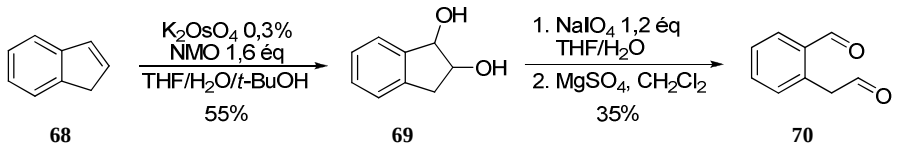


Schéma C-21 : Synthèse du dialdéhyde 70

Le dialdéhyde **70** est alors mis à réagir avec 1,25% de $[RuCl_2(p\text{-cym})]_2$, 15% de formiate de sodium et 2,5% de $P(4\text{-}MeOC_6H_4)_3$ dans le dioxane à 80°C pendant 20h (Schéma C-22).

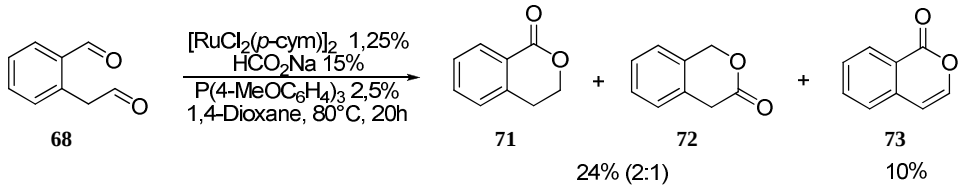


Schéma C-22 : Formation de lactones à partir du dialdéhyde 70

Les deux régioisomères **71** et **72** ont pu être isolés avec un rendement de 24% en proportions respectives 2:1, l'isomère majoritaire étant la lactone **71** qui comporte l'ester en position benzylique. Il se forme également 10% d'un produit inattendu, la lactone **73**, qui correspond à la réaction intramoléculaire du motif benzaldéhyde avec l'énol homobenzylique. Les rendements obtenus sont faibles car des produits de dégradation du substrat sont formés dans ces conditions. Des résultats identiques sont obtenus en conduisant cette réaction avec le ligand $PCyPh_2$. Bien que les rendements soient modestes, la sélectivité obtenue ici est intéressante puisqu'elle est supérieure et inverse par rapport à celle atteinte par l'équipe de Ryu avec le complexe $RuHCl(CO)(PPh_3)_3$ (1:1.1).[189]

Ayant obtenu une sélectivité, bien que modérée, dans la réaction du dialdéhyde dissymétrique **70**, nous avons cherché à réaliser des réactions d'hétérocouplage d'aldéhydes.

d) Couplages croisés

Le couplage croisé catalytique de deux aldéhydes pour former sélectivement un ester dissymétrique conduit généralement à un mélange des quatre produits possibles avec de mauvaises sélectivités. Dans la plupart des cas, l'ester majoritaire est le produit d'homocouplage de l'aldéhyde le plus réactif avec lui-même.[180,181b,182b]

Afin d'évaluer nos conditions réactionnelles dans des réactions de couplage croisé entre deux aldéhydes, diverses conditions ont été testées, impliquant notamment une variation de la nature des ligands ou jouant sur les propriétés électroniques différentes d'aldéhydes aromatiques (Schéma C-23). Cependant, dans tous les cas le produit d'homocouplage a été majoritaire et les produits de couplage croisé ont été obtenus en proportions équivalentes.

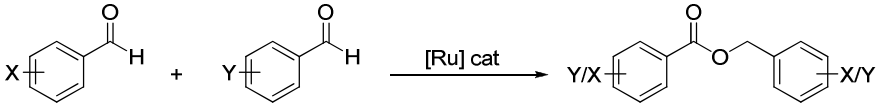
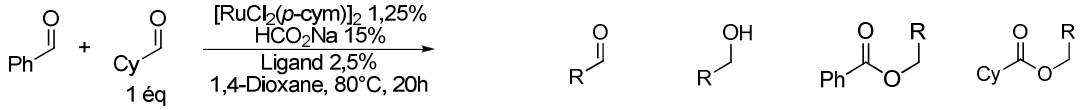


Schéma C-23 : Couplage croisé d'aldéhydes aromatiques

Afin d'obtenir de meilleures sélectivités, nous avons donc cherché à réaliser cette réaction sur des aldéhydes aux propriétés très différentes, en mélangeant par exemple des aldéhydes aromatiques et aliphatiques. Or nous avons vu précédemment que la réaction du

cyclohexanecarboxaldéhyde requiert l'utilisation du ligand $P(4\text{-}MeOC_6H_4)_3$ (Tableau C-6 p.126) alors que le ligand $PCyPh_2$ est le plus efficace pour les aldéhydes aromatiques (Figure C-1 p.122). Cette différence de réactivité en fonction du ligand pourrait être mise à profit dans la réaction d'hétérocouplage et la réaction du benzaldéhyde avec un équivalent de cyclohexanecarboxaldéhyde a donc été réalisée alternativement dans les conditions optimisées pour l'un ou l'autre de ces aldéhydes (Tableau C-7). Les proportions relatives de chaque composé (aldéhydes de départ, alcools correspondants ou esters) ont été déterminées par RMN ^{1}H.

Tableau C-7 : Influence du ligand sur la réaction du benzaldéhyde et du cyclohexanecarboxaldéhyde[a]

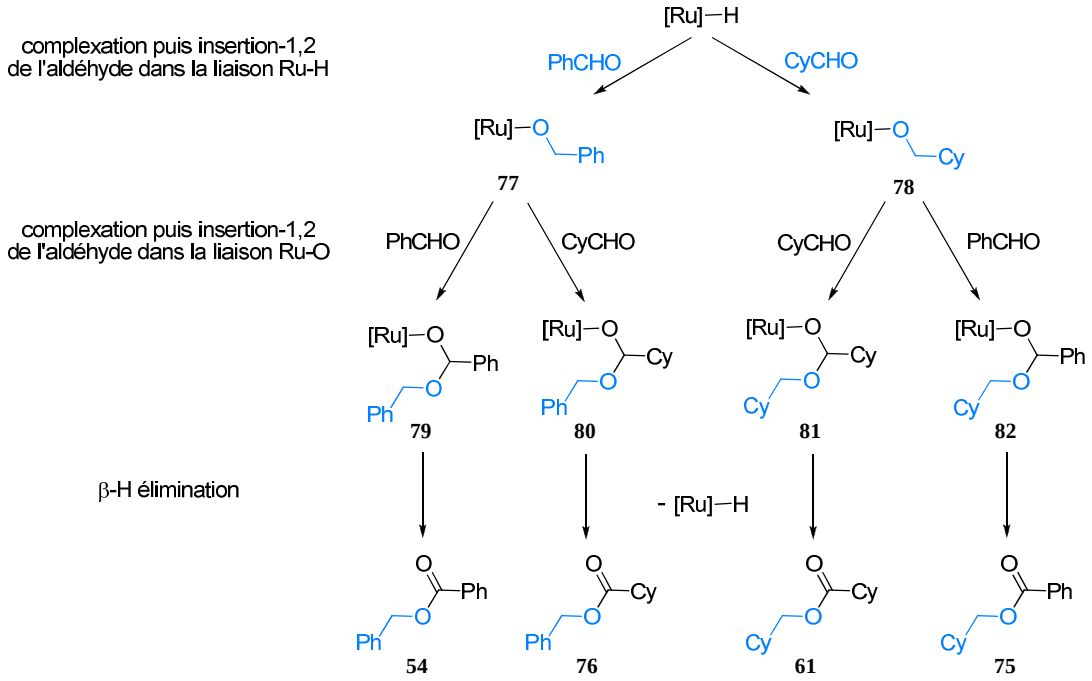


Entrée	Ligand	R =	Ph **30**	Cy **60**	Ph **55**	Cy **74**	Ph **54**	Cy 75	Ph 76	Cy **61**
1	$PCyPh_2$		91	58	6	23	0	1	2	8
2	$P(4\text{-}MeOC_6H_4)_3$		58	9	7	6	5	10	15	30

[a] Réactions conduites sur 0,5 mmol de chaque aldéhyde en présence de 1,25% de $[RuCl_2(p\text{-cym})]_2$, de 15% de formiate de sodium et de 2,5% de ligand à 80°C dans le dioxane pendant 20h. Les proportions de chaque produit sont déterminées par RMN.

Dans les conditions optimisées pour la réaction du benzaldéhyde (ligand $PCyPh_2$, entrée 1), très peu d'esters sont formés (19% par rapport au cyclohexanecarboxaldéhyde et 3% par rapport au benzaldéhyde). Les esters majoritaires (**76** et **61**) sont ceux où la partie acide carboxylique provient du cyclohexanecarboxaldéhyde, les autres (**54** et **75**) n'étant présents qu'à l'état de traces. Comparativement, une quantité importante des alcools provenant de la réduction des aldéhydes est formée, notamment de cyclohexaneméthanol **74** (23% par rapport au cyclohexanecarboxaldéhyde). Lorsque le ligand utilisé est $P(4\text{-}MeOC_6H_4)_3$ (entrée 2), des conversions bien plus importantes sont atteintes. En particulier, 85% de cyclohexanecarboxaldéhyde sont convertis en esters, mais l'homoester **61** du cyclohexanecarboxaldéhyde est toujours le produit majoritaire. La conversion en benzaldéhyde est plus faible (42%) dont 35% en esters, le benzoate de benzyle **54** étant l'ester minoritaire. Il se forme également 6 à 7% d'alcools par rapport aux aldéhydes correspondants.

Ces résultats montrent que, de façon générale, même en utilisant deux aldéhydes très différents, le produit d'homocouplage est toujours majoritaire (ici l'ester **61**) quelque soit le ligand utilisé. Ils permettent néanmoins d'avoir des indices sur le mécanisme réactionnel puisque la cinétique de certaines étapes peut être influencée par la nature de l'aldéhyde. En considérant le mécanisme impliquant un hydrure de ruthénium comme espèce catalytique active (Schéma C-3, p.110), nous pouvons détailler la formation de chacun de ces quatre esters (Schéma C-24). Une première molécule d'aldéhyde se complexe au centre métallique puis s'insère dans la liaison Ru-H pour conduire au complexe alcoxoruthénium **77** ou **78**. Une deuxième molécule d'aldéhyde peut ensuite se complexer puis s'insérer dans la liaison Ru-O pour former les intermédiaires **79**, **80**, **81** et **82** qui peuvent évoluer par β-H élimination vers les esters **54**, **76**, **61** et **75**.



	54	76	61	75
$P(4\text{-}MeOC_6H_4)_3$[a]	1	3	6	2
$PCyPh_2$[a]	0	2	8	1

[a] Proportions relatives des différents esters formés (Tableau C-7)

Schéma C-24 : Mécanisme simplifié de formation de chaque ester

Considérons dans un premier temps les résultats obtenus à partir du ligand $P(4\text{-}MeOC_6H_4)_3$ qui conduit aux meilleures conversions (Tableau C-7). Etant donnée la similitude des complexes **80** et **81**, les cinétiques de l'étape de β-H élimination pour ces deux intermédiaires sont probablement très similaires. Ainsi, si cette étape est déterminante pour la composition du mélange de produits obtenu, les esters **76** et **61** devraient être formés en proportions équivalentes. Or, il se forme deux fois plus d'ester **61**. Il en va de même pour les cinétiques d'évolution des complexes **79** et **82** et les quantités d'esters **54** et **75** formés. Dans ces conditions, l'étape déterminant la composition du mélange peut donc être soit la séquence complexation/insertion-1,2 de l'aldéhyde dans la liaison Ru-H, soit la séquence complexation/insertion-1,2 de l'aldéhyde dans la liaison Ru-O. Or, l'insertion-1,2 d'un aldéhyde dans une liaison M_T-H est généralement plus favorable.[205] Il est donc vraisemblable que ce soit la séquence complexation/insertion-1,2 de l'aldéhyde dans la liaison Ru-O qui détermine la composition du mélange. Puisque les esters majoritaires sont ceux dans lesquels la partie acide carboxylique provient du cyclohexanecarboxaldéhyde, cette séquence est donc plus rapide avec le cyclohexanecarboxaldéhyde qu'avec le benzaldéhyde, et ce d'un facteur 3, comme en témoignent les proportions 3:1 obtenues pour les esters **76**:**54** d'une part et **61**:**75** d'autre part. Cette différence de cinétique peut avoir pour origine à la fois à l'étape de complexation de l'aldéhyde mais aussi d'insertion-1,2 de cet aldéhyde dans la liaison Ru-O. Or, lors d'expériences de couplages croisés entre aldéhydes aromatiques et aliphatiques catalysées par des hydrures de zirconium, l'équipe d'Ishii a montré que la complexation de benzaldéhyde était plus difficile que la complexation de butyraldéhyde.[180] Il est donc probable que ce soit la complexation de l'aldéhyde qui fixe la composition du mélange, et que cette étape soit plus rapide avec le cyclohexanecarboxaldéhyde qu'avec le benzaldéhyde.

[205] a) R. Han, G. L. Hillhouse, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8135. b) C. Krug, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1674. c) G. Du, P. E. Fanwick, M. M. Abu-Omar, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5180.

La complexation plus rapide du cyclohexanecarboxaldéhyde au complexe métallique peut également expliquer que le complexe **78** est formé plus rapidement que **77**, ce qui permet de rationaliser la proportion plus importante de l'homoester **61** par rapport à l'ester **76** (d'un facteur 2) ainsi que la proportion de **75** par rapport à **54** (d'un facteur 2 également).

Avec le ligand $PCyPh_2$ qui est très efficace pour la dimérisation du benzaldéhyde, la présence de cyclohexanecarboxaldéhyde inhibe complètement la réaction et le benzoate de benzyle **54** majoritairement attendu n'est pas du tout formé. Or, comme la séquence complexation/insertion-1,2 de l'aldéhyde dans la liaison Ru-O est plus favorable avec le cyclohexanecarboxaldéhyde qu'avec le benzaldéhyde, les intermédiaires **80** et **81** sont vraisemblablement générés majoritairement. La faible conversion observée ici doit donc être due à l'étape de β-H élimination qui est défavorisée dans ce cas, probablement pour des raisons stériques. Ainsi, les complexes **80** et **81** n'évoluent pas et bloquent donc la réaction. Il est difficile de rationaliser davantage ces résultats car la structure de l'espèce catalytique n'est pas connue.

L'utilisation d'aldéhydes comme accepteurs d'hydrures nous a conduits à découvrir que notre système catalytique était performant pour la création de liaisons C-O via la réaction de Tishchenko. La flexibilité de ce système catalytique, notamment au niveau de la nature et la quantité de ligand, nous a permis de mettre au point des conditions efficaces pour la dimérisation d'aldéhydes aromatiques diversement substitués. En particuliers, les aldéhydes aromatiques riches en électrons et/ou *ortho*-substitués qui sont généralement peu réactifs dans les conditions décrites dans la littérature ont pu réagir aisément. La réaction d'aldéhydes aliphatiques s'est révélée plus délicate, surtout dans le cas des aldéhydes facilement énolisables. L'utilisation de ces conditions réactionnelles dans la réaction d'hétérocouplage d'aldéhydes pour former des esters dissymétriques n'a pas conduit à de bonnes sélectivités, mais a permis d'avoir des indices sur le mécanisme de cette réaction.

Par la suite, nous avons étudié l'utilisation d'alcènes comme accepteurs d'hydrures, ce qui nous a conduits au développement de réactions de couplage alcène-alcène.

II. Réactions de couplage alcène/alcène

A. Rappels bibliographiques

Les alcènes sont des composés clés dans l'industrie pétrochimique car ils sont généralement facilement disponibles, bon marché et peuvent être directement convertis en une vaste gamme de produits à haute valeur ajoutée.[58] Par exemple, la dimérisation d'alcènes fonctionnalisés comme les acrylates ou l'acrylonitrile est une voie d'accès très intéressante aux diacides ou diamines utilisés comme monomères pour la production de Nylon-6,6 (Schéma C-25).[58]

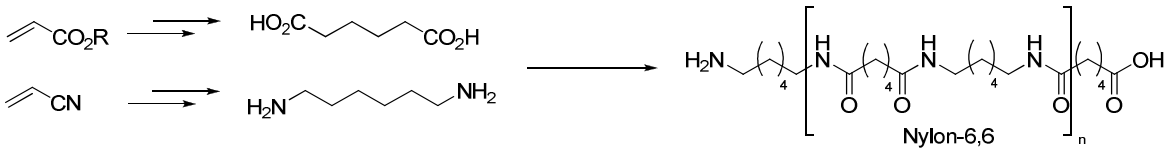


Schéma C-25 : Formation de Nylon-6,6 à partir de monomères préparés par dimérisation d'alcènes

Ainsi, des catalyseurs variés ont été mis au point pour la dimérisation régiosélective de divers alcènes en utilisant des complexes de métaux de transition composés de cobalt,[206] de nickel,[207] de ruthénium,[208] de rhodium,[209] de palladium[210] ou d'iridium.[211] En parallèle, de nombreux groupes de recherche ont étudié la co-dimérisation de deux alcènes différents, réaction qui ouvre de vastes perspectives synthétiques et industrielles. Par exemple, la co-dimérisation de l'éthylène et de dérivés styrèniques permet la formation de 3-arylbutènes qui peuvent être des intermédiaires intéressants pour la synthèse des acides 3-arylpropioniques, anti-inflammatoires communément utilisés (Schéma C-26).

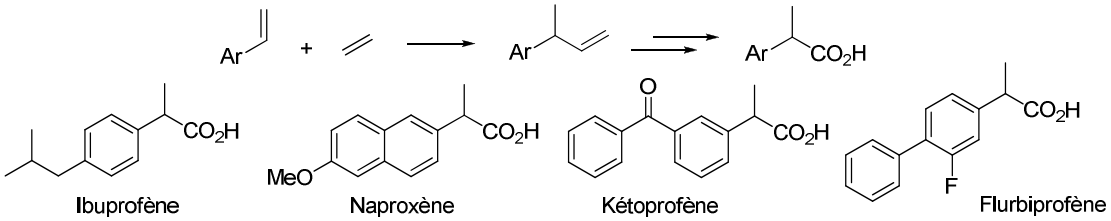


Schéma C-26 : Synthèse de dérivés de l'acide propionique par hydrovinylation de styrènes

[206] a) C.-C. Wang, P.-S. Lin, C.-H. Cheng, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6203. b) M. Jeganmohan, C.-H. Cheng, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 10876 et références citées.

[207] a) G. Wilke, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1988**, *27*, 185. b) D. S. McGuinness, W. Mueller, P. Wasserscheid, K. J. Cavell, B. W. Skelton, A. H. White, U. Englert, *Organometallics* **2002**, *21*, 175 et références citées.

[208] a) B. M. Trost, F. D. Toste, A. B. Pinkerton, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2067. b) K. Kashiwagi, R. Sugise, T. Shimakawa, T. Matuura, M. Shirai, *J. Mol. Catal. A* **2007**, *264*, 9. c) T. Kondo, D. Takagi, H. Tsujita, Y. Ura, K. Wada, T.-A. Mitsudo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5958. d) M. Hirano, Y. Sakate, N. Komine, S. Komiya, M. A. Bennett, *Organometallics* **2009**, *28*, 4902 et références citées.

[209] a) M. Brookhart, S. Sabo-Etienne, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2777. b) M. Brookhart, E. Hauptman, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4437. c) E. Hauptman, S. Sabo-Etienne, P. S. White, M. Brookhart, J. M. Garner, P. J. Fagan, J. C. Calabrese, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8038 et références citées.

[210] a) T. Tsuchimoto, S. Kamiyama, R. Negoro, E. Shirakawa, Y. Kawakami, *Chem. Commun.* **2003**, 852. b) R. B. Bedford, M. Betham, M. E. Blake, A. Garcés, S. L. Millar, S. Prashar, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9799 et références citées.

[211] a) H. Nakagawa, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *Chem. Commun.* **2003**, 502. b) G. Bhalla, J. Oxgaard, W. A. Goddard, R. A. Periana, *Organometallics* **2005**, *24*, 5499. c) J. Oxgaard, G. Bhalla, R. A. Periana, W. A. Goddard, *Organometallics* **2006**, *25*, 1618.

Nous allons à présent étudier cette réaction très délicate qui nécessite non seulement un contrôle de la régio- et la stéréosélectivité, mais également de la chimiosélectivité pour favoriser l'hétérocouplage plutôt que l'homocouplage ainsi que pour éviter les réactions d'oligomérisation[212] (Schéma C-27).

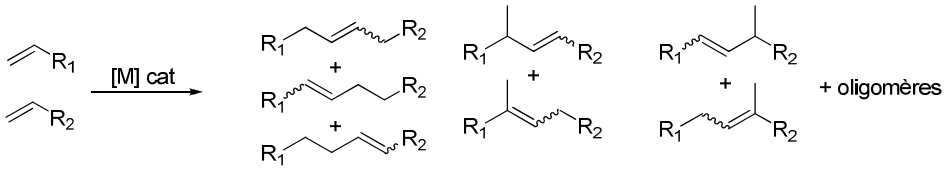


Schéma C-27 : Produits possibles par couplage croisé d'alcènes

Nous présenterons dans un premier temps la réaction très étudiée de co-dimérisation de l'éthylène avec divers alcènes, appelée réaction d'hydrovinylation,[213] puis nous aborderons le domaine de l'hétérodimérisation de deux alcènes fonctionnalisés.

1. *Hydrovinylation*

La réaction d'hydrovinylation consiste en l'addition d'un groupe vinyl et d'un hydrogène sur la double liaison d'un alcène souvent fonctionnalisé (styrènes ou 1,3-diènes, par exemple). Le mécanisme couramment admis pour cette réaction fait généralement intervenir un hydrure métallique comme espèce catalytique active (Schéma C-28).

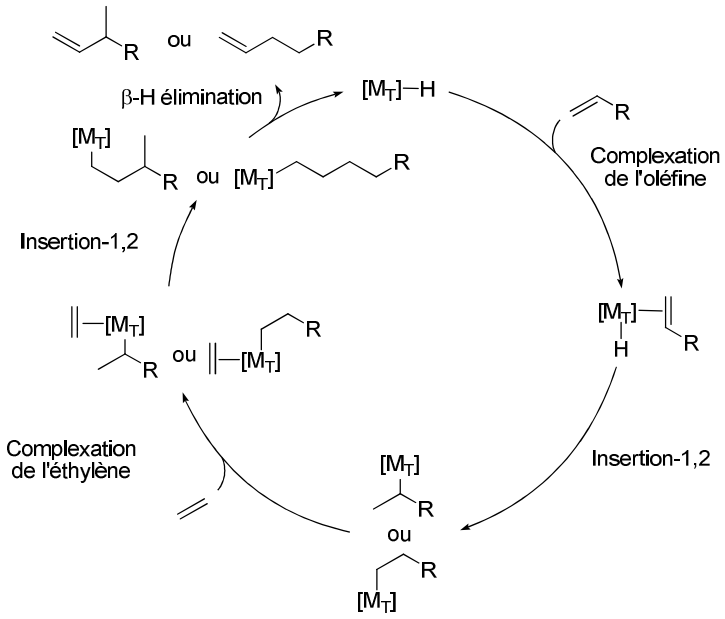


Schéma C-28 : Mécanisme d'hydrovinylation d'alcène catalysée par un hydrure métallique

Après complexation de l'oléfine, celle-ci s'insère dans la liaison M_T-H conduisant à un alkylmétal. L'éthylène préalablement complexé s'insère alors dans la liaison M_T-Carbone et le produit est ensuite formé par β-H élimination qui permet de régénérer l'hydrure métallique actif. La régiosélectivité de cette réaction dépend du groupe R de l'oléfine. Ainsi, avec le styrène, le produit majoritaire est le produit branché, l'insertion-1,2 dans la liaison M_T-H conduisant au complexe benzylmétal plus stable. Avec le butadiène, l'insertion-1,2 dans la

[212] J. Skupinska, *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 613.
[213] Revues : a) T. V. RajanBabu, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2845. b) T. V. RajanBabu, *Synlett* **2009**, 853.

liaison M_T-H conduit, de manière analogue, à l'espèce π-allylmétal correspondante, mais le produit obtenu est l'isomère linéaire du fait de l'insertion-1,2 de l'éthylène dans la liaison M_T-$C_{terminal}$ (Schéma C-29).

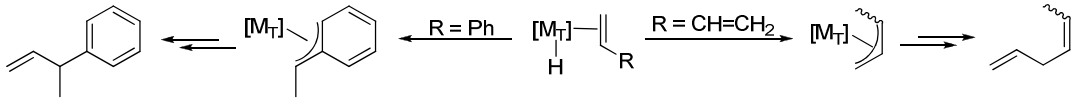


Schéma C-29 : Régiosélectivité de l'hydrovinylation en fonction du substrat

Notons que la présence d'hydrures peut catalyser l'isomérisation des produits formés par migration de la double liaison en position interne plus stable. Cette réaction parasite est généralement limitée par l'utilisation de fortes pressions d'éthylène et de basses températures. De plus, cette isomérisation ayant généralement lieu en fin de réaction, elle peut être évitée en contrôlant l'avancement de l'hydrovinylation et en l'arrêtant à son terme.

La première réaction d'hydrovinylation a été décrite par Alderson, Jenner et Lindsey en 1965. Ils utilisèrent 0,1% de complexe $RhCl_3$ ou $RuCl_3$ pour catalyser la co-dimérisation de l'éthylène avec diverses oléfines (diènes, styrènes, acrylate de méthyle) en présence d'un alcool (méthanol ou éthanol) à 50°C.[214] Malgré les faibles taux catalytiques employés et la température modérée, cette réaction nécessite de hautes pressions d'éthylène (jusqu'à 1000 bar) et conduit à un mélange d'isomères. De plus, les conversions obtenues avec le styrène et l'acrylate de méthyle sont inférieures à 50%.

D'autres catalyseurs ont ensuite été développés pour cette réaction, notamment des complexes de palladium ($[PdCl_2(styrène)]_2$, $(PhCN)_2PdCl_2$),[215] de nickel ($Ni(Ar)(Br)(PPh_3)_2$ /$BF_3.OEt_2$, $Ni(acac)_2$/dppe/$Et_3Al_2Cl_3$)[207b,216] ou de cobalt ($Co(acac)_2$/dppe/$Et_3Al_2Cl_3$).[216d] Cependant, ces catalyseurs conduisent en général à des mélanges d'isomères accompagnés de produits d'oligomérisation.[217] De plus, dans le cas des précurseurs de nickel ou de cobalt, l'utilisation d'un acide de Lewis est nécessaire pour obtenir de bonnes conversions, ce qui limite la gamme de substrats aux composés ne possédant pas de substituants bases de Lewis (hétéroatomes, par exemple). Cet acide de Lewis permet probablement la formation d'un contre-ion labile qui libère des sites de coordination pour l'oléfine sur le métal (Schéma C-30).

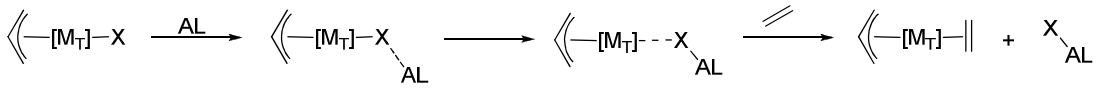


Schéma C-30 : Rôle supposé de l'acide de Lewis dans l'hydrovinylation d'alcènes

[214] T. Alderson, E. L. Jenner, R. V. Lindsey, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 5638.

[215] a) M. G. Barlow, M. J. Bryant, R. N. Haszeldine, A. G. Mackie, *J. Organomet. Chem.* **1970**, *21*, 215. b) K. Kawamoto, A. Tatani, T. Imanaka, S. Teranishi, *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1971**, *44*, 1239. c) H. Umezaki, Y. Fujiwara, K. Sawara, S. Teranishi, *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1973**, *46*, 2230. d) G. J. P. Britovsek, K. J. Cavell, W. Keim, *J. Mol. Catal. A* **1996**, *110*, 77.

[216] a) N. Kawata, K.-I. Maruya, T. Mizoroki, A. Ozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1971**, *44*, 3217. b) N. Kawata, K.-I. Maruya, T. Mizoroki, A. Ozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1974**, *47*, 413. c) K. Kawakami, N. Kawata, K.-I. Maruya, T. Mizoroki, A. Ozaki, *J. Catal.* **1975**, *39*, 134. d) S. M. Pillai, G. L. Tembe, M. Ravindranathan, *J. Mol. Catal.* **1993**, *84*, 77.

[217] Il est difficile de comparer quantitativement ces résultats car la plupart des publications initiales ne précisent pas en détail les conditions réactionnelles et les compositions des mélanges obtenus.

Parallèlement à ces travaux pionniers en version racémique sont apparues les premières conditions d'hydrovinylation asymétriques.[218] Ainsi, à partir du précurseur π-allylique de nickel $[NiCl(\eta^3\text{-}C_3H_5)]_2$, d'un phosphane chiral (le (-)-dimenthyl(methyl)phosphane) et d'un acide de Lewis ($Et_3Al_2Cl_3$), le 1,3-cyclooctadiène réagit avec l'éthylène à 0°C pour conduire au 3-vinylcyclooctène avec un excès énantiomérique de 70% (Schéma C-31).[218a]

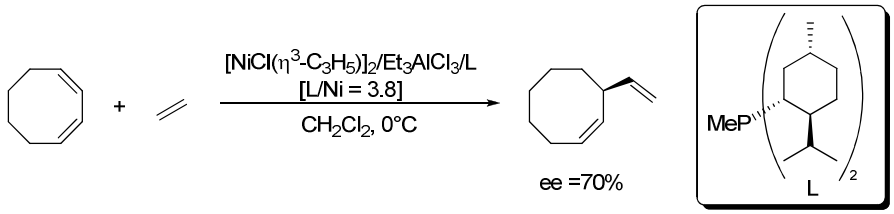
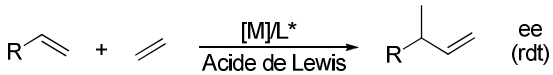
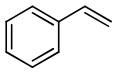
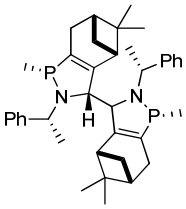
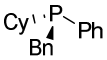
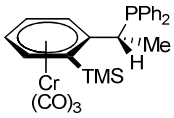
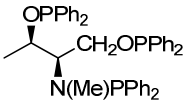
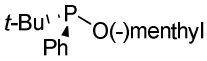


Schéma C-31 : Première réaction d'hydroarylation asymétrique

Par la suite, l'utilisation de catalyseurs de nickel ou de palladium associé à des ligands chiraux de type azaphospholène,[219] phosphane[220,221] ou phosphinite[222,223] a permis d'obtenir de bons excès énantiomériques pour l'hydrovinylation asymétrique de styrènes ou de diènes-1,3 (Tableau C-8).

Tableau C-8 : Ligands utilisés dans la réaction d'hydrovinylation asymétrique



Entrée	M	Ligand			Réf.
1	Ni		93% (97%)	92% (35%)	219
2	Pd		61%	-	220a
3	Pd		92% (48%)		221
4	Ni		-	93% (100%)	222
5	Pd		86% (79%)	-	223

[218] a) B. Bogdanovic, B. Henc, B. Meister, H. Pauling, G. Wilke, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1972**, *11*, 1023. b) B. Bogdanovic, B. Henc, A. Lösler, B. Meister, H. Pauling, G. Wilke, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1973**, *12*, 954.
[219] G. Wilke, J. Monkiewicz, H. Kuhn, US Patent 4912274, **1990**.
[220] a) J. Albert, J. M. Cadena, J. Granell, G. Muller, J. I. Ordinas, D. Panyella, C. Puerta, C. Sanudo, P. Valerga, *Organometallics* **1999**, *18*, 3511. b) A. Grabulosa, G. Muller, J. I. Ordinas, A. Mezzetti, M. A. Maestro, M. Font-Bardia, X. Solans, *Organometallics* **2005**, *24*, 4961 et références citées.
[221] U. Englert, R. Haerter, D. Vasen, A. Salzer, E. B. Eggeling, D. Vogt, *Organometallics* **1999**, *18*, 4390.
[222] G. Buono, C. Siv, G. Peiffer, C. Triantaphylides, P. Denis, A. Mortreux, F. Petit, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1781.
[223] R. Bayersdörfer, B. Ganter, U. Englert, W. Keim, D. Vogt, *J. Organomet. Chem.* **1998**, *552*, 187.

En 1994, l'équipe de Muller a réalisé une avancée décisive en version racémique en utilisant une source de nickel cationique qui permet de s'affranchir de la présence d'un acide de Lewis tout en obtenant de très bonnes conversions, sélectivités et fréquences de cycle (TOF) avec divers styrènes sous une pression de 15 bars d'éthylène (Schéma C-32).[224a]

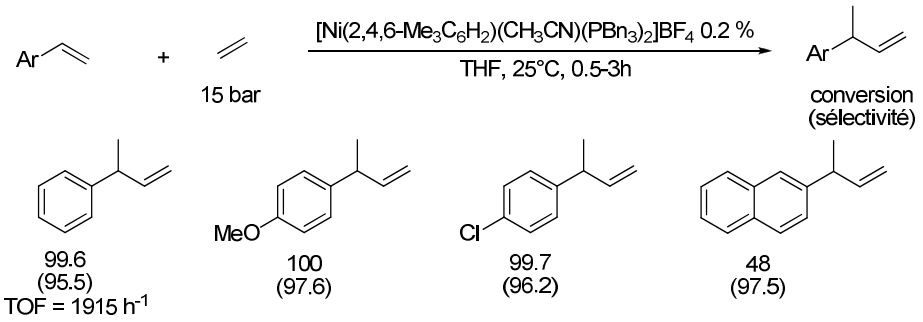


Schéma C-32 : Hydrovinylation à partir d'un précurseur de nickel cationique

En particulier, contrairement aux résultats précédents, ces conditions sont compatibles avec des substituants complexants sur le noyau aromatique (méthoxy, halogène) et permettent la vinylation du norbornène.[224b] Cependant, de nombreux substrats comme le 1-méthylstyrène, l'indène, l'acrylonitrile ou l'acrylate de méthyle ne conduisent qu'à de faibles conversions. De plus, l'utilisation de monophosphanes chiraux (comme le cis-myrtanyldiphénylphosphane, par exemple) ne permet pas d'obtenir des excès énantiomériques supérieurs à 7% et la présence de diphosphanes inhibe la réaction (probablement en bloquant les sites de coordination).[224b]

Plus tard, l'équipe de RajanBabu a développé un protocole très facile à mettre en œuvre et permettant de réaliser l'hydrovinylation de dérivés styrèniques à pression atmosphérique d'éthylène. L'association du précurseur $[NiBr(\eta^3\text{-}C_3H_5)]_2$, au triphénylphosphane et à un anion peu complexant comme les ions triflates ou tétraarylborates à -56°C dans le dichlorométhane permet d'obtenir les 3-arylbutènes comme uniques produits avec de très bons rendements isolés (Schéma C-33).[225]

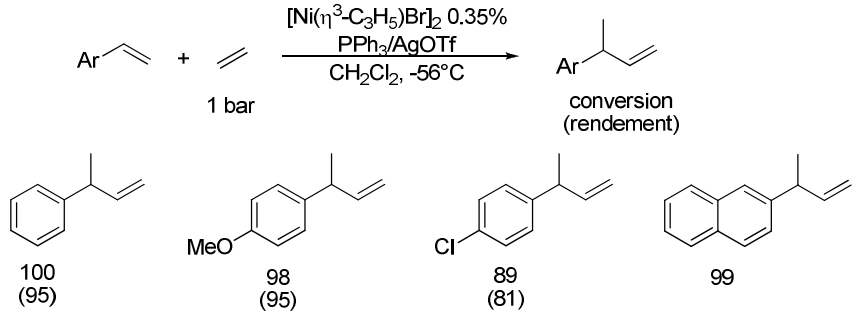


Schéma C-33 : Hydrovinylation sélective de styrènes catalysée par le nickel

En outre, dans des conditions analogues, l'utilisation de MOP-OBn comme ligand, monophosphane comportant un groupe hémilabile, a conduit à un excès énantiomérique prometteur de 80% pour l'hydrovinylation du 2-méthoxy-6-vinylnaphtalène (Schéma C-34).[225a]

---

[224] a) R. Ceder, G. Muller, J. I. Ordinas, *J. Mol. Catal.* **1994**, *92*, 127. b) G. Muller, J. I. Ordinas, *J. Mol. Catal. A* **1997**, *125*, 97.

[225] a) N. Nomura, J. Jin, H. Park, T. V. RajanBabu, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 459. b) T. V. RajanBabu, N. Nomura, J. Jin, M. Nandi, H. Park, X. Sun, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8431.

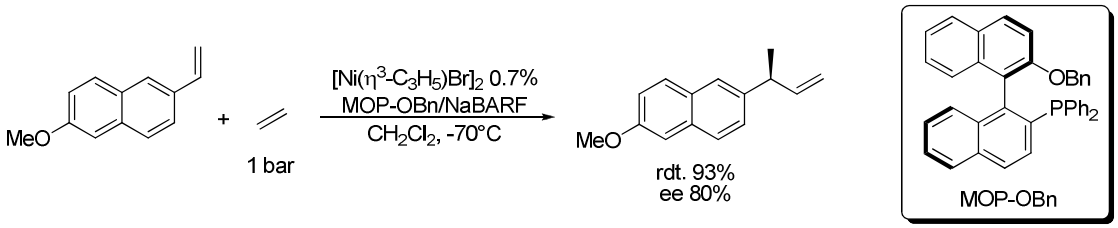


Schéma C-34 : Hydrovinylation asymétrique avec le ligand MOP-OBn

De par sa facilité de mise en œuvre, ce résultat a conduit au développement et à l'utilisation de nombreux ligands pour l'hydrovinylation asymétrique catalysée par des complexes de nickel ou de palladium.[213,226] Ainsi, des analogues du ligand MOP[225,227] et des ligands de type phospholane,[228] diarylphosphinite,[229] phosphoramidite[228c,230] (Schéma C-35) ont été utilisés avec succès pour l'hydrovinylation de styrènes, de diènes-1,3 et du norbornène.

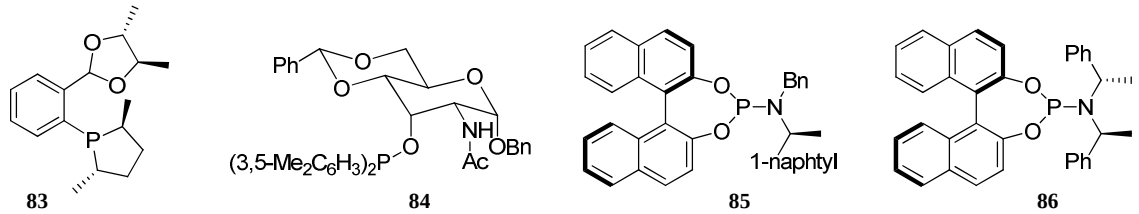


Schéma C-35 : Ligands chiraux utilisés pour l'hydrovinylation asymétrique d'alcènes

D'une manière générale, le ligand doit être choisi en fonction du substrat utilisé. Ainsi, un excès énantiomérique de 89% est obtenu avec le ligand **84** pour l'hydrovinylation du 4-bromostyrène tandis qu'il est seulement de 71% avec le phospholane **86**.[228,229] Inversement, 91% d'excès énantiomérique sont obtenus pour la réaction du 4-isobutylstyrène en présence du ligand **86** alors que le ligand **84** ne conduit qu'à un excès énantiomérique de 74%. Le phosphoramidite **85** conduit à de très bons excès énantiomériques avec des styrènes diversement substitués (excès énantiomérique de 97% pour le 4-méthoxystyrène).[230d] Par ailleurs, de très bonnes énantiosélectivités sont également obtenues avec ce ligand pour l'hydrovinylation de diènes-1,3 (96% pour le 3-vinylindène)[228c] et du norbornène (80%)[230b] en utilisant le phosphoramidite **86**.

Plus récemment, l'équipe de Vogt a développé des conditions très efficaces pour l'hydrovinylation du styrène catalysée par un complexe de cobalt en présence du ligand BPC_6-phos **87** et de chlorure de diéthylaluminium (Schéma C-36).[231a] Une version asymétrique de cette réaction a également pu être réalisée en utilisant le ligand **88** mais avec un excès énantiomérique modeste (47%). Une des particularités de ces conditions

[226] Revue : L. J. Gooßen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3775.
[227] B. Saha, T. V. RajanBabu, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2357.
[228] a) M. Nandi, J. Jin, T. V. RajanBabu, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9899. b) A. Zhang, T. V. RajanBabu, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1515. c) A. Zhang, T. V. RajanBabu, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 54.
[229] H. Park, T. V. RajanBabu, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 734.
[230] a) G. Francio, F. Faraone, W. Leitner, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 736. b) R. Kumareswaran, M. Nandi, T. V. RajanBabu, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4345. c) W.-J. Shi, J.-H. Xie, Q.-L. Zhou, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 705. d) C. R. Smith, T. V. RajanBabu, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1657 et références citées.
[231] a) M. M. P. Grutters, C. Müller, D. Vogt, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7414. b) M. M. P. Grutters, J. I. Van der Vlugt, Y. Pei, Allison M. Mills, M. Lutz, Anthony L. Spek, C. Müller, C. Moberg, D. Vogt, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2199.

réactionnelles est de conduire à de très hautes conversions et sélectivités à une température de 0°C, alors qu'une température de l'ordre de -50°C est généralement requise dans le cas des complexes de nickel.

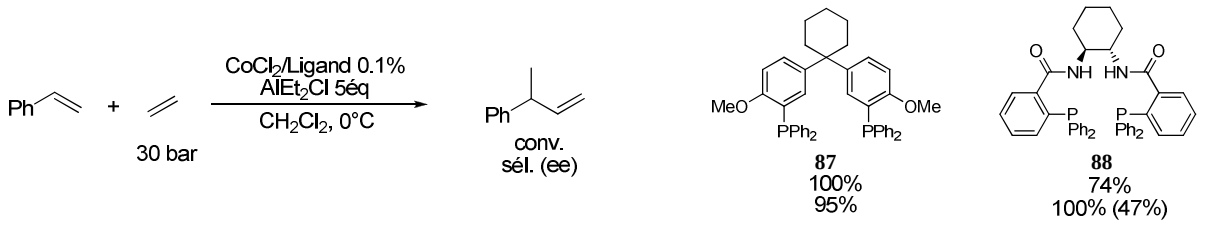


Schéma C-36 : Hydrovinylation catalysée par un complexe de cobalt

Enfin, des complexes de ruthénium ont également montré une certaine activité pour l'hydrovinylation d'alcènes. En particulier, le complexe $RuHCl(CO)(PCy_3)_2$ a pu être utilisé à température ambiante pour l'hydrovinylation de divers alcènes[232] ou diènes.[232,233] Par exemple, différents diènes-1,3 ont pu être fonctionnalisés avec une excellente régiosélectivité en présence de 1-2% de $RuHCl(CO)(PCy_3)_2$ (Schéma C-37).[232a]

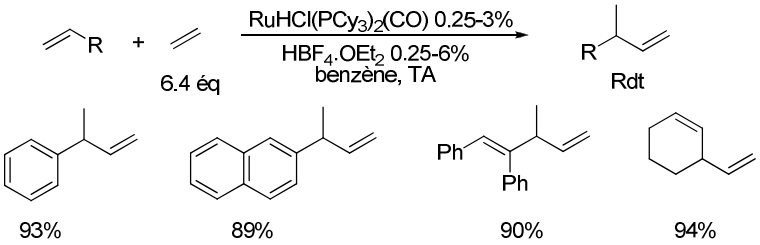


Schéma C-37 : Hydrovinylation de diènes-1,3 catalysée par le complexe $RuHCl(CO)(PCy_3)_2$

Nous avons vu que la réaction d'hydrovinylation de différentes oléfines a largement été explorée en version racémique et asymétrique. Les catalyseurs composés de nickel sont actuellement les plus efficaces, mais les travaux récents sur des complexes de cobalt ou de ruthénium ouvrent des perspectives intéressantes.

En parallèle, certains de ces systèmes catalytiques ont été évalués pour la co-dimérisation d'alcènes fonctionnalisés.[215,216] Les résultats sont généralement modestes et des mélanges d'isomères sont obtenus. Par exemple, la dimérisation de l'acrylate de méthyle et du styrène en présence de $PdCl_2(PhCN)_2$ à 110°C pendant 24h conduit à 25% de codimères dont l'isomère majoritaire est le (*E*)-5-phényl-4-penténoate de méthyle (Schéma C-38).

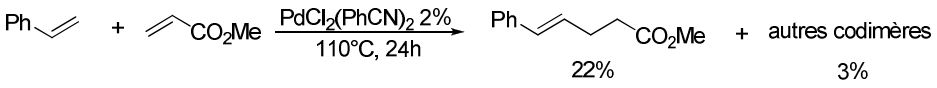


Schéma C-38 : Co-dimérisation palladocatalysée du styrène et de l'acrylate de méthyle

Il a donc été nécessaire de développer des systèmes catalytiques spécifiquement adaptés à la co-dimérisation d'alcènes fonctionnalisés et ce n'est que très récemment que sont apparues dans la littérature des conditions efficaces permettant l'obtention des produits de couplage en tant que produits majoritaires et non comme sous-produits.

---

[232] a) C. S. Yi, Z. He, D. W. Lee, *Organometallics* **2001**, *20*, 802. b) R. P. Sanchez, B. T. Connell, *Organometallics* **2008**, *27*, 2902.

[233] a) Z. He, C. S. Yi, W. A. Donaldson, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1567. b) Z. He, C. S. Yi, W. A. Donaldson, *Synlett* **2004**, 1312.

2. Co-dimérisation d'alcènes fonctionnalisés

Nous avons présenté précédemment des exemples de co-dimérisation d'alcènes par réaction d'hydroalcénylation d'insaturations impliquant l'activation de liaison C-H (Partie B.II, p.70). Nous allons à présent voir que d'autres systèmes catalytiques permettent ce type de réaction à partir de substrats différents par des mécanismes souvent distincts, ne faisant pas intervenir l'activation d'une liaison C-H.

a) Couplage diène-1,3/alcène

Les diènes-1,3 sont des substrats de choix pour la co-dimérisation d'alcènes car les intermédiaires réactionnels formés sont généralement stabilisés par l'insaturation qui ne participe pas directement à la réaction, ce qui favorise énergétiquement l'ensemble du processus. Les différents systèmes mis au point pour la co-dimérisation diène-1,3/alcène font généralement intervenir des métaux de bas degré d'oxydation. Ces complexes permettent de coupler les deux réactifs par cyclisation oxydante (Schéma C-39).[234] L'intermédiaire ainsi formé peut évoluer par β-H élimination pour conduire à une espèce hydrido(alkyl)métal qui permet la formation du produit par élimination réductrice.

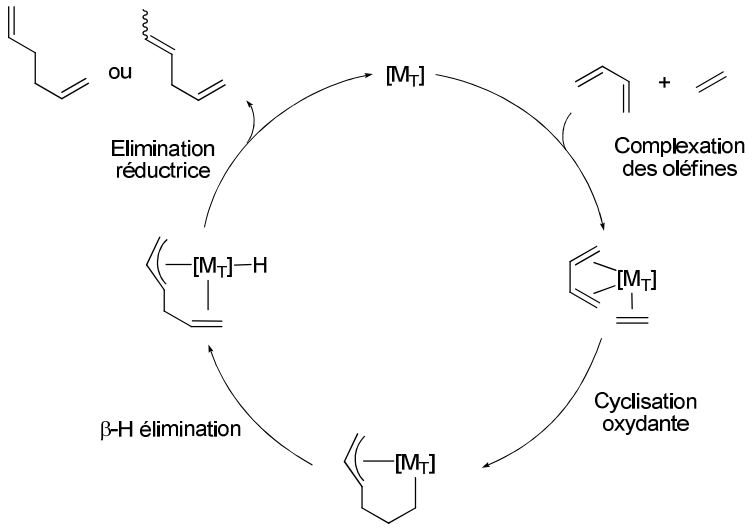


Schéma C-39 : Mécanisme de co-dimérisation diène-1,3/alcène

Le groupe de Fujiwhara a montré que des complexes de ruthénium de type Cp^*RuCl(diène) (diène = isoprène, cyclooctadiène ou norbornadiène), permettent d'obtenir des diènes-1,5 de stéréochimie (*Z*) à partir de dérivés de l'isoprène et d'acétates vinyliques avec des rendements compris entre 41 et 95% (Schéma C-40).[234] Bien que la gamme de substrats soit assez limitée, des régiosélectivités supérieures à 95/5 sont atteintes en faveur du régioisomère résultant de la réaction de l'insaturation la plus substituée du diène. Les auteurs ont proposé que des effets électroniques soient à l'origine de cette sélectivité.

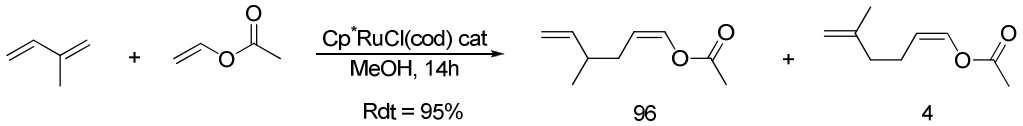


Schéma C-40 : Co-dimérisation de l'isoprène et de l'acétate vinylique

[234] M. Fujiwhara, T. Nishikawa, Y. Hori, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1635.

Les complexes de cobalt, dont le potentiel pour les réactions de couplage diène-alcène avait été montré par les équipes de Wilke et Feldman,[235] ont récemment été utilisés par l'équipe de Hilt pour la réaction de diènes-1,3 substitués avec une large gamme d'oléfines.[236] Ainsi, en présence du précurseur de cobalt $CoBr_2$(dppe), de ZnI_2, et de tétrahydruroborate de tétrabutylammonium comme réducteur, de nombreuses oléfines diversement substituées peuvent être couplées à des diènes-1,3 pour conduire à des diènes-1,4 avec de très bons rendements (Schéma C-41).[236a,b] Notons que, contrairement à ce qu'avait obtenu Fujiwhara avec des complexes de ruthénium, le seul produit obtenu ici est l'isomère branché.

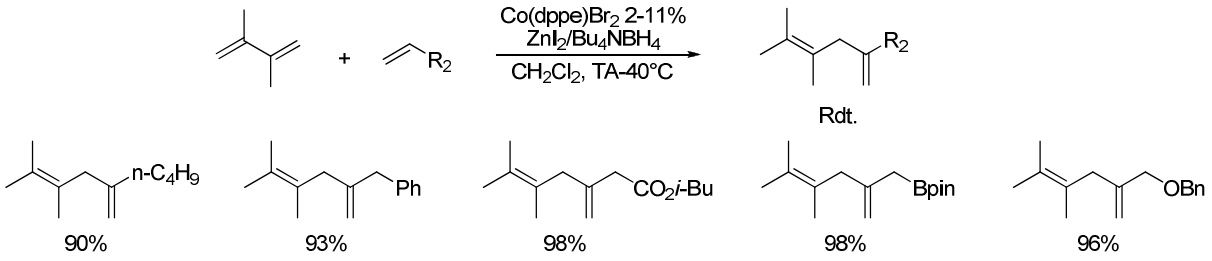


Schéma C-41 : Couplage de diènes-1,3 et d'oléfines catalysé par le cobalt

Cette méthodologie a pu être appliquée à une synthèse convergente du moénocinol[237] par une voie d'approche ne nécessitant aucun groupe protecteur, ce qui constitue la synthèse la plus courte de cette molécule à l'heure actuelle (Schéma C-42).[236d] Le diène dissymétrique est alors fonctionnalisé sur la double liaison la moins substituée.

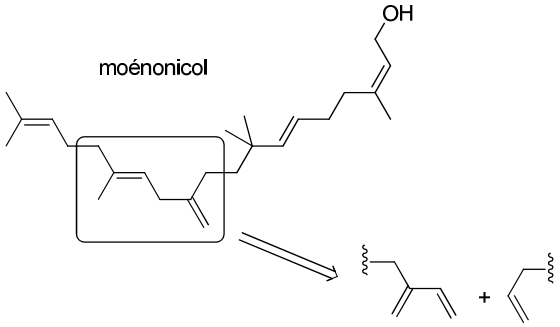


Schéma C-42 : Approche synthétique convergente du moénocinol par un couplage diène-1,3/alcène

En 2009, le groupe de Ritter a montré que l'utilisation de complexes de fer associés à un ligand de type iminopyridine, en présence de magnésium comme réducteur, permet d'obtenir une réactivité complémentaire conduisant à des diènes-1,4 linéaires à partir de diènes-1,3 et de styrènes diversement substitués (Schéma C-43).[238] Lorsque des diènes-1,3 dissymétriques sont engagés, le régioisomère majoritairement obtenu est celui qui est fonctionnalisé du côté le moins encombré. Dans tous les cas, le rapport diastéréoisomérique *E*/*Z* est supérieur à 99/1. Les auteurs ont rationalisé cette sélectivité en proposant la formation

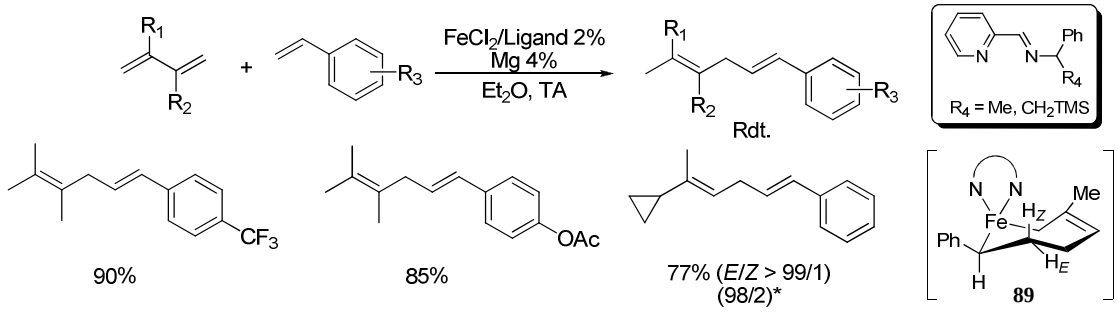
[235] a) H. Bönnemann, C. Grard, W. Kopp, W. Pump, K. Tanaka, G. Wilke, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1973**, *12*, 964. b) K. S. Feldman, K. C. Grega, *J. Organomet. Chem.* **1990**, *381*, 251.

[236] a) G. Hilt, F. X. du Mesnil, S. Lüers, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 387. b) G. Hilt, S. Lüers, *Synthesis* **2002**, 609. c) G. Hilt, S. Lüers, F. Schmidt, *Synthesis* **2003**, 634. d) G. Hilt, J. Treutwein, *Chem. Commun.* **2009**, 1395. e) G. Hilt, M. Danz, J. Treutwein, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3322.

[237] Propriétés biologiques : P. Welzel, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4610.

[238] B. Moreau, J. Y. Wu, T. Ritter, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 337.

du ferracycle à sept chaînons **89** dans lequel une syn β-H élimination (du proton H_Z) conduit à une double liaison de stéréochimie *E*.



*Régiosélectivité pour la fonctionnalisation du diène.

Schéma C-43 : Co-dimérisation de diènes-1,3 et de styrènes catalysée par le fer

Bien qu'encore à ses prémices, la réaction de co-dimérisation d'un alcène avec un diène-1,3 a donc pu récemment être mise au point avec divers catalyseurs ayant chacun des régio- et stéréosélectivités particulières. Au cours de ce processus, la complexation du diène sur le métal joue un rôle prépondérant et permet, en fonction des conditions réactionnelles et de l'alcène utililsés, de favoriser l'hétérocouplage.

b) Couplage alcène/alcène

Le couplage de deux alcènes fonctionnalisés constitue un grand défi de par la proximité structurale des substrats qui rend difficile toute sélectivité au profit de la co-dimérisation. Certaines équipes ont néanmoins pu développer des catalyseurs efficaces pour ce type de réaction.[239]

En présence d'acétate de palladium et d'un oxydant, le groupe d'Ishii[73] et plus récemment l'équipe de Loh[240] ont réalisé le couplage oxydant de deux alcènes pour former le diène-1,3 conjugué correspondant (Schéma C-44).

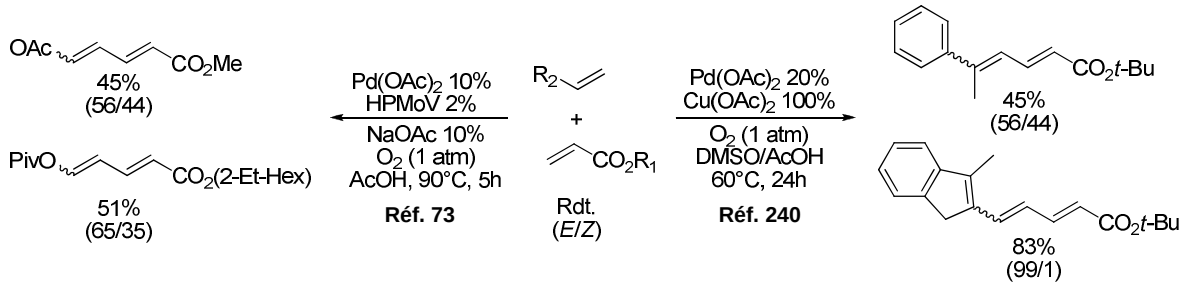


Schéma C-44 : Couplage oxydant d'alcènes catalysé par le palladium

Les conditions développées par Ishii ont l'avantage de faire intervenir le dioxygène à pression atmosphérique comme oxydant en présence d'une quantité catalytique d'acide molybdovanadophosphorique (HPMoV) comme co-oxydant mais sont limitées au couplage de carboxylates vinyliques avec des acrylates. En revanche, le système catalytique mis au

[239] Revue : L. J. Gooßen, N. Rodríguez, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7544.
[240] Y. Xu, J. Lu, T. P. Loh, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1372.

point par Loh permet de coupler des acrylates avec une plus large gamme d'oléfines mais nécessite l'utilisation d'acétate de cuivre(II) en quantité stœchiométrique.

Dans le domaine des couplages non oxydants, les équipes de Jamison[241] et d'Ogoshi[242] ont rapporté le couplage d'alcènes avec des énones catalysé par des complexes de basse valence de nickel. Par exemple, un mélange de (*E*)-1-phénylbut-2-ènone et de diverses oléfines en présence de 10% de $Ni(cod)_2$ et de 40% de tricyclohexylphosphane conduit, à 100°C, aux produits d'addition-1,4 avec de bons rendements (Schéma C-45). Cependant, afin d'éviter l'oligomérisation de l'énone, il est nécessaire de l'additionner lentement dans le milieu réactionnel pendant 5h. Le mécanisme de cette réaction procède vraisemblablement par cyclisation oxydante (Schéma C-39, p.139), l'énone se comportant de manière analogue au diène-1,3.

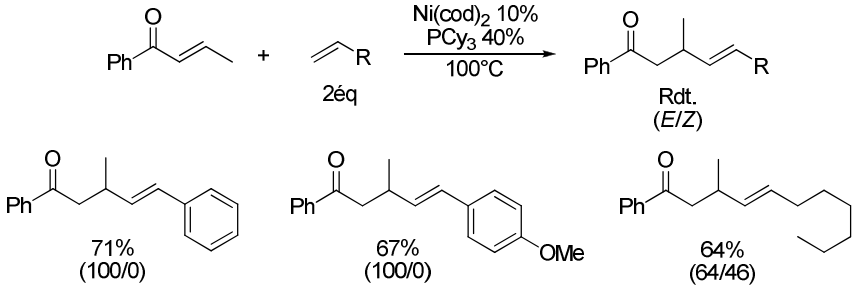
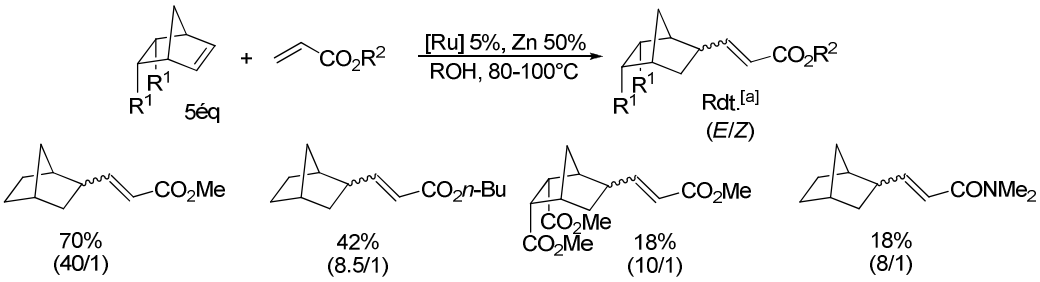


Schéma C-45 : Couplage d'oléfines avec des énones catalysé par le nickel

Le groupe de Mitsudo et Kondo a mis au point un système catalytique composé de ruthénium pour la co-dimérisation régio- et stéréosélective d'acrylates avec différents alcènes.[243] Ainsi, en présence de $RuCl_3(tpy)$ (tpy = 2,2',6',2''-terpyridine) ou de $[RuCl_2(C_6H_6)]_2$ et de zinc dans un solvant alcoolique, le norbornène peut être fonctionnalisé par divers acrylates (Schéma C-46).[243a] Un exemple d'acrylamide et deux exemples avec des norbornènes substitués ont également été rapportés. Cependant, aucune conversion n'est obtenue avec les acrylates substitués.



[a] Rendements en produit isolé indiqués dans la partie expérimentale

Schéma C-46 : Fonctionnalisation du norbornène catalysée par un complexe de ruthénium

Plusieurs mécanismes peuvent être envisagés pour cette réaction. Une activation C-H en β de l'acrylate (Schéma B-47, p.78) conduirait à une double liaison de stéréochimie (*Z*) et le produit de stéréochimie (*E*) obtenu résulterait alors d'une réaction d'isomérisation. Or, le

[241] C.-Y. Ho, H. Ohmiya, Timothy F. Jamison, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1893.

[242] S. Ogoshi, T. Haba, M. Ohashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10350.

[243] a) Y. Ura, H. Tsujita, K. Wada, T. Kondo, T.-A. Mitsudo, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6623. b) H. Tsujita, Y. Ura, K. Wada, T. Kondo, T.-A. Mitsudo, *Chem. Commun.* **2005**, 5100. c) H. Tsujita, Y. Ura, S. Matsuki, K. Wada, T.-A. Mitsudo, T. Kondo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5160. Revue : d) Y. Ura, H. Tsujita, T.-A. Mitsudo, T. Kondo, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2007**, *28*, 2139.

rapport *E*/*Z* étant constant au court de la réaction, ce mécanisme est peu probable ici. Les auteurs proposent que cette réaction implique un mécanisme dans lequel l'espèce catalytique active est un hydrure de ruthénium (Schéma C-28, p.133), bien qu'une cyclisation oxydante ne puisse pas être complètement exclue (Schéma C-39, p.139).[243a]

L'utilisation de complexes de ruthénium(0) a également permis de coupler divers dihydrofuranes[243b] ou *N*-vinylamides[243c] avec des acrylates dans le diméthylacétamide (DMA) à 160°C avec de bonnes sélectivités (Schéma C-47).

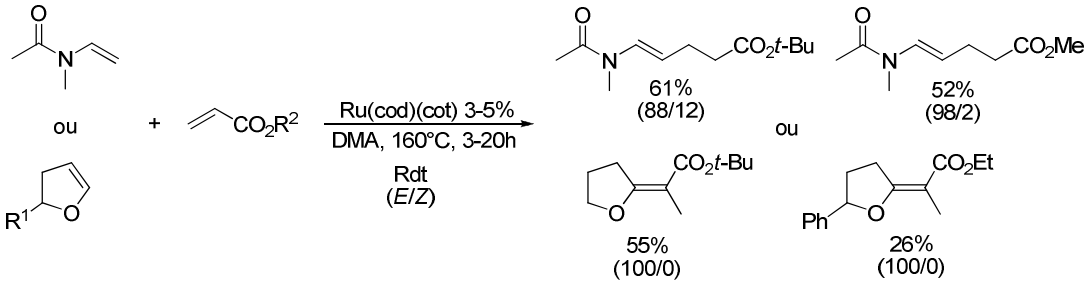


Schéma C-47 : Co-dimérisation de dihydrofuranes et de *N*-vinylamides avec des acrylates

La régiosélectivité observée dans le cas des dihydrofuranes (produit branché majoritaire) semble privilégier le mécanisme impliquant des hydrures de ruthénium car le produit linéaire devrait être favorisé par cyclisation oxydante.[234]

3. Conclusion

Nous avons vu que des systèmes catalytiques variés ont pu être mis au point pour la réaction de co-dimérisation d'alcènes. En ce qui concerne l'hydrovinylation d'oléfines, les complexes de nickel se sont révélés les plus efficaces, notamment en version asymétrique. Malgré les résultats publiés récemment, le nombre d'exemples de co-dimérisation de deux alcènes fonctionnalisés est plus limité. En particulier, la réaction d'hétérocouplage de deux alcènes fonctionnalisés a retenu notre attention. En effet, les résultats obtenus par Kondo et Mitsudo semblent indiquer que cette réaction fait intervenir des hydrures de ruthénium. Or, leurs conditions réactionnelles nécessitent soit l'utilisation de très hautes températures, soit la présence d'un réducteur en quantité importante. De plus, la gamme de substrats est généralement limitée aux acrylates non substitués, notamment dans le cas de la fonctionnalisation du norbornène, et les rendements sont souvent modestes. En outre, ils ont montré que la réaction du norbornadiène et de l'acrylate de méthyle en présence de $RuCl_3$(tpy) et de zinc nécessitait l'ajout d'un ligand phosphoré afin d'obtenir le produit de couplage (Schéma C-48).

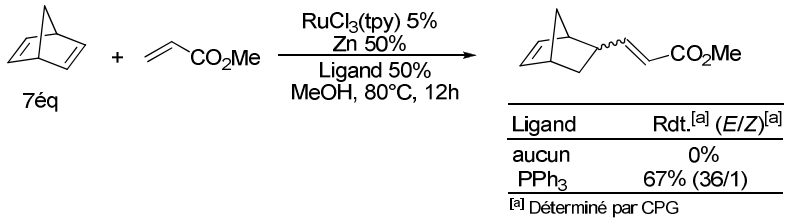


Schéma C-48 : Rôle de l'ajout d'un ligand pour la co-dimérisation du norbornadiène

Ce résultat montre que l'utilisation de notre propre système catalytique dans ce type de réaction pourrait être très intéressante. En effet, la génération *in situ* d'hydrures de ruthénium,

dont les propriétés stériques et électroniques seraient modulées par le choix de la nature et de la quantité de ligand, pourrait permettre d'étendre le champ d'application de cette réaction à une plus grande variété de substrats, d'améliorer la diastéréosélectivité obtenue et d'envisager, par ajout d'un ligand chiral, de contrôler l'énantionsélectivité.

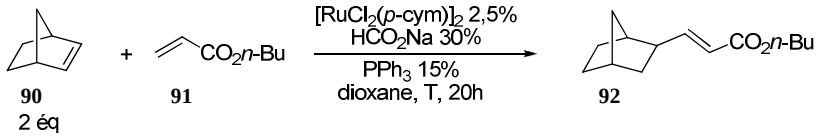
B. Co-dimérisation d'alcènes catalysée par des complexes de ruthénium générés *in situ*

1. Optimisations

Pour mettre au point les conditions réactionnelles utilisant notre système catalytique, le norbornène **90** et l'acrylate de *n*-butyle **91** ont été choisis comme substrats de référence (Tableau C-9). Leur aptitude à oligomériser en présence de complexes de ruthénium[208a,d,244] nous a conduits à déterminer systématiquement soit le rendement CPG en utilisant un étalon interne (le naphtalène), soit le rendement en produit isolé. Dans un premier temps, la réaction de l'acrylate **91** avec deux équivalents de norbornène **90** a été conduite dans les conditions classiques d'hydroarylation,[84a] i.e. en présence de 2,5% de $[RuCl_2(p\text{-cym})]_2$, de 30% de formiate de sodium et de 15% de triphénylphosphane dans le dioxane comme solvant et à différentes températures (Tableau C-9).

Le premier essai réalisé à 120°C s'est révélé prometteur, conduisant au produit exo **92** de stéréochimie (*E*) avec un rendement de 41% (entrée 1). Lorsque la température est diminuée à 100 et 80°C, le produit **92** a pu être isolé avec des rendements respectifs de 36 et 45% (entrée 2-3). Les sous-produits majoritairement formés sont les produits d'homocouplage des oléfines, les isomères du produit d'hétérocouplage **92** n'étant pas détectés. Lorsque la réaction est conduite à 60°C, le rendement obtenu est inférieur à 5% (entrée 4), probablement car l'espèce catalytique active n'est pas formée à cette température.

Tableau C-9 : Influence de la température sur la co-dimérisation du norbornène 90 et de l'acrylate 91[a]



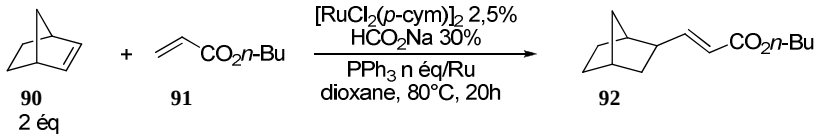
Entrée	Température (°C)	Rdt (%)[b]
1	120	41
2	100	36
3	80	45
4	60	< 5[c]

[a] Réactions conduites sur 1 mmol d'acrylate de *n*-butyle avec 2 mmol de norbornène en présence de 2,5% de $[RuCl_2(p\text{-cym})]_2$, de 30% de formiate de sodium et de 15% de triphénylphosphane dans le dioxane pendant 20h. [b] Rendements en produit isolé. [c] Rendement déterminé par CPG en utilisant le naphtalène comme étalon interne.

[244] J. M. E. Matos, B. S. Lima-Neto, *J. Mol. Catal. A* **2004**, *222*, 81.

Ces premiers résultats sont plutôt encourageants puisque le rendement obtenu à 80°C est analogue à celui qu'avait obtenu l'équipe de Mitsudo et Kondo (42%).[243a] En se plaçant à 80°C dans les conditions précédentes, l'influence de la quantité de ligand a ensuite été étudiée (Tableau C-10).

Tableau C-10 : Rôle de la quantité de ligand dans la co-dimérisation du norbornène 90 et de l'acrylate 91[a]



Entrée	n	Rdt (%)[b]
1	1	28[c]
2	2	50
3	3	45
4	4	48

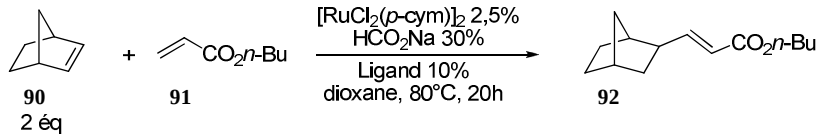
[a] Réactions conduites sur 1 mmol d'acrylate de *n*-butyle avec 2 mmol de norbornène en présence de 2,5% de $[RuCl_2(p\text{-cym})]_2$, de 30% de formiate de sodium et de triphénylphosphane à 80°C dans le dioxane pendant 20h. [b] Rendements en produit isolé. [c] Rendement déterminé par CPG en utilisant le naphtalène comme étalon interne.

Avec un équivalent de ligand par rapport au ruthénium, le produit d'hétérocouplage **92** est obtenu avec un rendement de seulement 28% (entrée 1). Lorsqu'une quantité de ligand supérieure à 2 équivalents par rapport au ruthénium est utilisée, le produit **92** peut être isolé avec des rendements proches, compris entre 45 et 50% (entrées 2-4). Il apparaît néanmoins que le complexe de ruthénium est plus actif lorsqu'il comporte deux phosphanes. Ainsi, avec un équivalent de phosphane par rapport au ruthénium, il est possible que seule la moitié du précurseur de ruthénium soit transformée en espèce catalytique active tandis que l'autre moitié est inactivée ou dégradée.

Nous nous sommes par la suite intéressés au rôle de la nature du ligand dans cette réaction de co-dimérisation, en utilisant deux équivalents de ligand par rapport au ruthénium (Tableau C-11). L'utilisation d'un triarylphosphane moins riche en électrons que le triphénylphosphane conduit à une diminution du rendement (entrée 2) tandis qu'avec le tris(4-méthoxyphényl)phosphane, le rendement est le même (entrée 3). Le cyclohexyldiphénylphosphane permet d'obtenir 60% de rendement CPG et 53% de rendement en produit isolé (entrée 4). Ces effets de ligand sont similaires à ceux observés dans la réaction de Tishchenko (Figure C-1, p.122) ce qui montre que le ligand joue un rôle important pour la génération d'hydrures de ruthénium actifs. La réaction conduite en présence de diphosphanes comme ligand permet d'obtenir le produit **92**, mais les rendements dépendent fortement de l'angle de morsure puisqu'avec le dppf (99,1°)[245] le rendement CPG est de 17% alors que 43% de produit sont formés avec le dppe (78,1°).[245] Le ligand conduisant au meilleur rendement est le cyclohexyldiphénylphosphane qui a été choisi pour la suite de notre étude.

[245] T. Hayashi, M. Konishi, Y. Kobori, M. Kumada, T. Higuchi, K. Hirotsu, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 158.

Tableau C-11 : Choix du ligand pour la co-dimérisation du norbornène 90 et de l'acrylate 91[a]

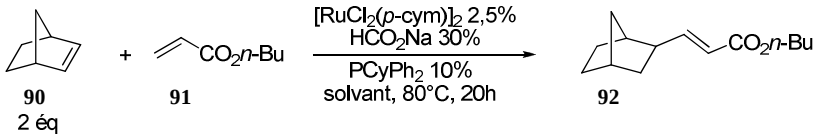


Entrée	Ligand	Rdt (%)[b]
1	PPh_3	51 (50)
2	$P(4\text{-}CF_3C_6H_4)_3$	36
3	$P(4\text{-}MeOC_6H_4)_3$	51
4	$PCyPh_2$	60 (53)
5	dppf[c]	17
6	dppe[c]	43

[a] Réactions conduites sur 1 mmol d'acrylate de *n*-butyle avec 2 mmol de norbornène en présence de 2,5% de $[RuCl_2(p\text{-cym})]_2$, de 30% de formiate de sodium et de 10% de ligand à 80°C dans le dioxane pendant 20h. [b] Rendement déterminé par CPG en utilisant le naphtalène comme étalon interne. Le rendement en produit isolé est indiqué entre parenthèses. [c] 5% de ligand sont utilisés.

Enfin, quelques solvants ont été évalués pour cette réaction dans les conditions précédemment optimisées (Tableau C-12).

Tableau C-12 : Influence du solvant sur la co-dimérisation du norbornène 90 et de l'acrylate 91[a]



Entrée	Solvant	Rdt (%)[b]
1	Dioxane	60 (53)
2	Toluène	31
3	Cyclohexane	26

[a] Réactions conduites sur 1 mmol d'acrylate de *n*-butyle avec 2 mmol de norbornène en présence de 2,5% de $[RuCl_2(p\text{-cym})]_2$, de 30% de formiate de sodium et de 10% de cyclohexyldiphénylphosphane à 80°C pendant 20h. [b] Rendement déterminé par CPG en utilisant le naphtalène comme étalon interne. Le rendement en produit isolé est indiqué entre parenthèses.

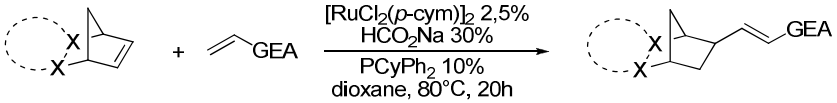
Lorsque le toluène est utilisé à la place du dioxane, le rendement déterminé par CPG diminue fortement (entrées 2). De même, l'utilisation de cyclohexane ne permet pas d'améliorer le rendement obtenu dans le dioxane, et seulement 26% de produit **92** sont formés (entrée 3).

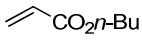
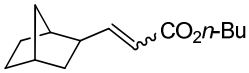
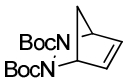
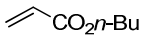
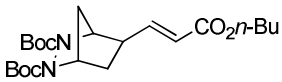
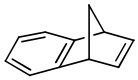
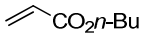
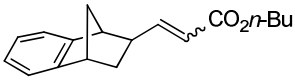
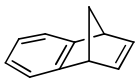
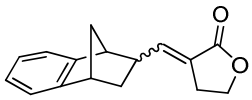
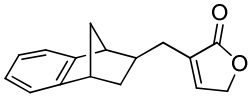
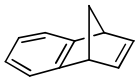
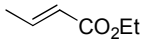
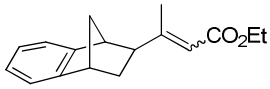
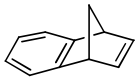
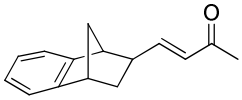
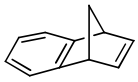
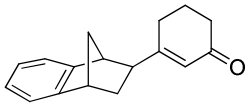
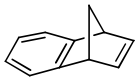
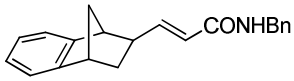
A l'issue de ces optimisations, nous avons donc retenu le dioxane comme solvant à une température de 80°C et en présence de deux équivalents de cyclohexyldipéhnylphosphane par rapport au ruthénium.

2. *Applications*

Différents acrylates et dérivés du norbornène ont ensuite été engagés dans les conditions réactionnelles optimisées (Tableau C-13).

Tableau C-13 : Co-dimérisation d'alcènes catalysée par le ruthénium[a]



Entrée	Dérivé du norbornène	Accepteur de Michael	Produit	Rdt (%)[b]
1[c]				62[d]
2[e]				95
3[e]				87[f]
4			 34  66	22
5[g]				(72)[h]
6[i]				(76)
7[j]				(50)
8				40[k]

[a] Réactions conduites sur 1 mmol de dérivé du norbornène avec 1 mmol d'accepteur de Michael en présence de 2,5% de $[RuCl_2(p\text{-cym})]_2$, de 30% de formiate de sodium et de 10% de cyclohexyldiphénylphosphane à 80°C dans le dioxane pendant 20h. [b] Rendements en produit isolé. Entre parenthèses sont indiquées les conversions obtenues par RMN. [c] Réaction conduite en présence de 5 équivalents de norbornène. [d] *E*/*Z* = 98/2. [e] 2 équivalents de dérivé du norbornène sont utilisés. [f] *E*/*Z* = 95/5. [g] Réaction conduite à 100°C. [h] Produit obtenu sous forme d'un mélange d'isomères en proportion 70/30. [i] Réaction conduite en présence de 3 équivalents de cétone. [j] Réaction conduite à 120°C avec 2 équivalents de cétone. [k] Exo/endo = 88/12.

Le produit **92** a pu être obtenu avec un rendement isolé de 62% en utilisant 5 équivalents de norbornène (entrée 1). Il est nécessaire d'utiliser un excès de norbornène car celui-ci est susceptible de polymériser en présence de complexes de métaux de transition.[246] En effet, au cours de la réaction, un film translucide et insoluble est formé sur les parois du réacteur. Contrairement à ce qui a été observé au cours des optimisations, l'isomère (*Z*) est détecté dans ces conditions, mais la sélectivité est néanmoins excellente avec un rapport *E*/*Z* de 98/2. Des dérivés non commerciaux du norbornène, comme le 1,4-dihydro-

[246] R. H. Grubbs, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3760.

1,4-méthanonaphthalène[247] et le 2,3-di(*tert*-butyloxycarbonyl)-2,3-diazabicyclo[2.2.1]hept-5-ène,[248] ont par la suite été synthétisés par réaction de Diels-Alder (Schéma C-49).

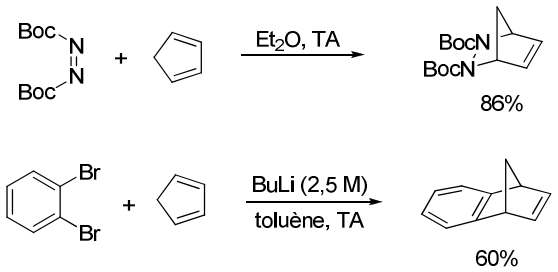


Schéma C-49 : Synthèse de substrats par réaction de Diels-Alder

Lorsque deux équivalents de ces alcènes sont mis à réagir dans les conditions optimisées avec l'acrylate de *n*-butyle, d'excellents rendements de 87 à 95% sont obtenus (entrées 2-3). D'autres esters α,β-insaturés ont également permis d'obtenir les produits de co-dimérisation (entrées 4-5). Dans le cas de la α-méthylène-γ-butyrolactone (entrée 4), deux produits sont formés en fonction de la régiosélectivité de l'étape de β-H élimination. La réaction du crotonate d'éthyle (entrée 5) est intéressante puisqu'elle conduit à la formation d'un alcène trisubstitué. Dans ce cas néanmoins, une température de 100°C est nécessaire et un mélange 70/30 des deux isomères est obtenu. De bonnes conversions ont pu être obtenues avec des cétones α,β-insaturés comme la méthylvinylcétone (entrée 6) ou la 1-acétylcyclohexènone (entrée 7). Cette dernière requiert cependant de conduire la réaction à 120°C pour avoir une conversion de 50%. Cette réaction a également pu être conduite avec un amide α,β-insaturé comme l'acrylamide de benzyle (entrée 8). Dans ce cas, le contrôle de la stéréosélectivité de la double liaison est total, mais, contrairement aux résultats obtenus avec les esters, le produit endo est également formé, avec un rapport exo/endo de 88/12.

Notons que ces résultats ont été obtenus récemment alors que l'influence de la stoéchiométrie des réactifs était encore en cours d'étude. Il nous est apparu par la suite que les meilleurs rendements sont obtenus avec deux équivalents d'accepteur de Michael par rapport au dérivé du norbornène (à l'exception du norbornène), puisque des sous-produits provenant de l'homodimérisation de l'accepteur de Michael sont parfois détectés. Ces exemples, qui permettent néanmoins d'avoir un bon aperçu du champ d'application de cette réaction, sont actuellement en train d'être recommencés avec la bonne stoéchiométrie.

3. *Extensions*

a) Vers une version asymétrique

Du fait de leur structure pontée et de leur symétrie, les dérivés du norbornène utilisés dans ces réactions de co-oligomérisation sont prochiraux et il pourrait donc être envisagé de mettre au point une version asymétrique de cette réaction. Pour explorer la faisabilité d'un tel processus, un essai préliminaire a été réalisé avec le (*R*)-Binap comme ligand chiral (Schéma C-50).

[247] J. W. Coe, M. C. Wirtz, C. G. Bashore, J. Candler, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1589.
[248] J. John, U. Indu, E. Suresh, K. V. Radhakrishnan, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5042.

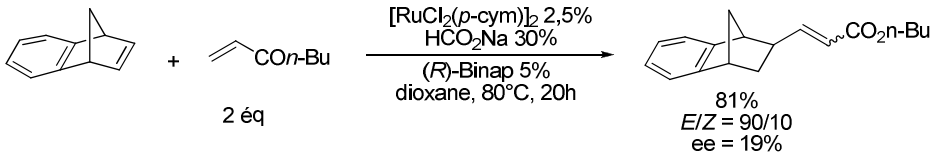


Schéma C-50 : Co-dimérisation asymétrique catalysée par le ruthénium

Les deux stéréoisomères (*Z*) et (*E*) du produit de couplage ont pu être isolés séparément avec un rendement global de 81% et une sélectivité *E*/*Z* de 90/10. L'excès énantiomérique de l'isomère (*E*), déterminé par HPLC chirale, est de 19%, ce qui est un résultat plutôt encourageant. D'autres ligands sont actuellement en cours d'évaluation pour améliorer l'excès énantiomérique. Il serait également très intéressant de réaliser cette réaction de co-dimérisation asymétrique sur des dérivés du 2,3-diazabicyclo[2.2.1]hept-5-ène (entrée 2, Tableau C-13) qui sont des précurseurs de cyclopentane-1,3-diamines substitués (Schéma C-51), synthons hautement valorisables pour la synthèse de molécules d'intérêt biologique.[249]

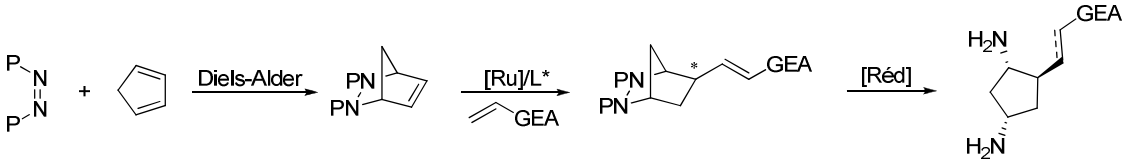


Schéma C-51 : Approche synthétique pour la synthèse de cyclopentane-1,3-diamines substitués

b) Aspect mécanistique, vers une alternative à la β-H élimination

La formation du produit de codimérisation peut être rationnalisée par le mécanisme suivant (Schéma C-52). Après complexation et insertion du norbornène dans la liaison Ru-H, l'acrylate peut à son tour se complexer et s'insérer dans la liaison Ru-C ainsi formée. L'intermédiaire obtenu, qui est un énolate de ruthénium peut alors évoluer de deux façons. Il peut régénérer l'hydrure de ruthénium initial par réaction de β-H élimination comme nous l'avons vu précédemment (Schéma C-28, p.133) et ainsi conduire au produit **92**.

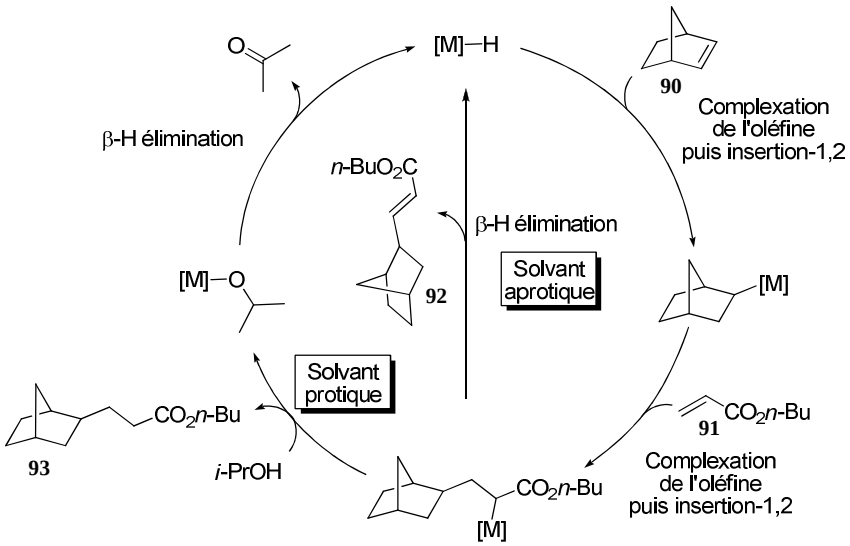


Schéma C-52 : Proposition de mécanisme pour la formation des produits 92 et 93

[249] Revue récente sur les réactions de fonctionnalisation d'hydrazines bicyliques et leurs applications : C. Bournaud, F. Chung, A. P. Luna, M. Pasco, G. Errasti, T. Lecourt, L. Micouin, *Synthesis* **2009**, 869.

Nous nous sommes par la suite demandé si une autre évolution que la β-H élimination pourrait être envisagée pour l'énolate formé intermédiairement. Par exemple, en milieu protique, cet énolate pourrait être protoné et conduire au produit **93**, dans lequel l'insaturation a été réduite, ainsi qu'à un alcoxyruthénium qui, après β-H élimination, forme l'acétone et un hydrure de ruthénium (Schéma C-52).

Nous avons donc conduit la réaction du norbornène avec l'acrylate de *n*-butyle en milieu protique. Ainsi, dans les mêmes conditions que celle optimisées précédemment, mais en utilisant l'isopropanol comme solvant, seulement 4% du produit **92** sont formés et le produit majoritaire est le composé réduit **93** (Schéma C-53).

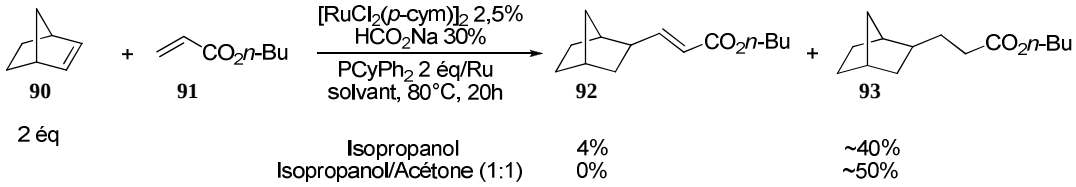


Schéma C-53 : Réaction de co-dimérisation en solvant protique

Lorsque cette réaction est conduite dans un mélange 1:1 isopropanol/acétone le produit **92** n'est même pas détecté et l'adduit **93** est formé majoritairement avec une conversion de 50% (Schéma C-53) et a pu être isolé avec un rendement de 47%.

Il est également envisageable que le produit **93** soit formé par réduction du produit de couplage **92** par les hydrures de ruthénium générés *in situ*. De plus, un mécanisme impliquant une cyclométallation (Schéma C-39, p.139) pour conduire au produit **92** ne peut être complètement exclu.

Dans les mêmes conditions, le 1,4-dihydro-1,4-méthanonaphthalène conduit au produit réduit avec un bon rendement de 87% (Schéma C-54). Notons que dans ces conditions, deux produits sont obtenus, a priori les adduits exo et endo, dans un rapport exo/endo de 83/17, ce qui n'avait pas été observé avec le norbornène.

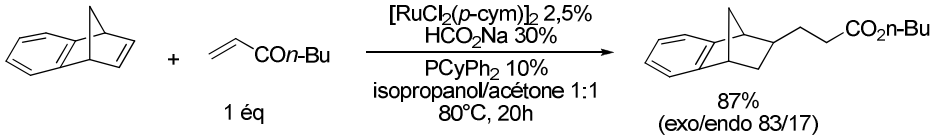


Schéma C-54 : Co-dimérisation du 1,4-dihydro-1,4-méthanonaphthalène avec 91 en milieu protique

Ces résultats contrastent avec ceux de l'équipe de Mitsudo et Kondo. En effet, dans leurs conditions réactionnelles, la réaction est conduite dans un alcool comme solvant afin de générer l'espèce catalytique active composée d'hydrures de ruthénium, mais le produit formé comporte une insaturation en α du groupe électroattracteur (Schéma C-46, p.142).[243a]

Des conditions efficaces pour la co-dimérisation d'alcènes fonctionnalisés ont donc été mises au point en utilisant des complexes de ruthénium générés *in situ*. Les premiers résultats obtenus dans les différentes conditions (milieu aprotique, protique) se sont révélés très prometteurs, et l'extension à d'autres substrats permettrait de montrer le champ d'application de cette réaction ainsi que d'avoir des informations mécanistiques susceptibles de contribuer à la rationalisation des différents produits obtenus et des sélectivités observées. La perspective d'une version asymétrique de cette réaction laisse également entrevoir de nombreuses applications synthétiques potentielles.

III. Conclusion

Nous avons pu voir que l'idée d'utiliser des dérivés insaturés comme accepteurs d'hydrures pour découvrir de nouvelles réactivités à partir du système catalytique mis au point au laboratoire s'est avérée fructueuse.

Ainsi, ce système catalytique catalyse très efficacement la dimérisation d'une large gamme d'aldéhydes aromatiques pour former les esters symétriques correspondants par réaction de Tishchenko. Ces conditions réactionnelles sont simples à mettre en œuvre et complémentaires des systèmes publiés dans la littérature. Certains aldéhydes aliphatiques, notamment ceux substitués en position β, réagissent également dans ces conditions.

L'utilisation d'alcènes bicycliques dérivés du norbornène nous a permis de revisiter la réaction de co-dimérisation catalytique de deux alcènes fonctionnalisés. En effet, nous avons pu montrer que les produits de couplage alcène-alcène sont formés avec de bons rendements et de bonnes sélectivités, et les conditions mises au point se sont montrées très efficaces par rapport à celles qui ont pu être rapportées dans la littérature. De plus, en fonction du système de solvant utilisé, il est possible d'obtenir le produit de couplage direct ou le produit de couplage/réduction. En présence de (*R*)-Binap, nous avons pu obtenir un produit énantiomériquement enrichi, ce qui laisse penser qu'un choix approprié du ligand chiral pourrait conduire à une version asymétrique performante de cette réaction.

Nous allons par la suite nous intéresser au développement de réactions tandem qui permettraient la formation de molécules complexes à partir de substrats aisément accessibles via une succession de réactions catalysées par le même métal. Une telle approche contribue à la réduction du nombre d'étapes synthétiques, donc du nombre d'intermédiaires à isoler et s'inscrit ainsi complètement dans les principes de la chimie verte.

Partie D. Réactions tandem impliquant l'oxydation in situ d'alcools

Nous avons vu jusqu'à présent différentes réactions impliquant des dérivés carbonylés en tant que substrats, comme l'hydroarylation d'oléfines par des cétones aromatiques (Partie B.III, p.86 et Partie B.IV p.92) ou la formation d'esters à partir d'aldéhydes par réaction de Tishchenko (Partie C.I, p.109).

L'utilisation de tels substrats comporte cependant plusieurs inconvénients. Par exemple, les aldéhydes sont extrêmement sensibles à l'oxydation ce qui rend leur stockage délicat et il est souvent nécessaire de les purifier avant utilisation. De plus, la synthèse de cétones aromatiques, par réaction de Friedel-Crafts par exemple, présente un double inconvénient. En effet, elle nécessite non seulement l'utilisation de quantités surstœchiométriques de sels d'aluminium mais de plus, pour les cétones aromatiques substituées, les groupes fonctionnels déjà présents peuvent limiter la réactivité ou la régiosélectivité de la synthèse. En général, la voie d'accès privilégiée aux dérivés carbonylés implique l'oxydation ménagée de l'alcool correspondant.[250] En effet, les alcools sont des précurseurs de choix puisqu'ils sont généralement bon marché, faciles à manipuler et à stocker. De plus, outre les méthodes d'oxydation classiques qui génèrent d'importantes quantités de déchets (dérivés du chrome, composés à base d'iode hypervalents ou DMSO activé),[250] des conditions réactionnelles plus respectueuses de l'environnement ont pu être mises au point.[251] Parmi elles, le transfert d'hydrure, qui fait intervenir un catalyseur permettant le transfert d'atomes d'hydrogène d'un donneur vers un accepteur d'hydrogène dans des conditions douces (Schéma D-1), est une méthodologie très attrayante du fait de sa sélectivité et de sa non toxicité.[146]

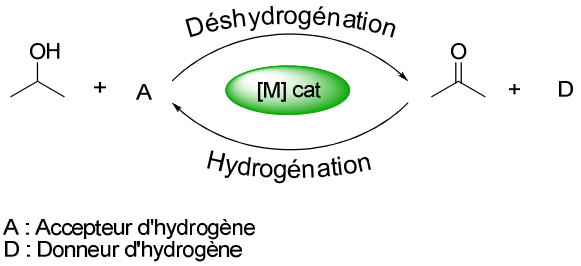


Schéma D-1 : Processus de transfert d'hydrure

Il serait donc particulièrement intéressant de remplacer les réactions impliquant un dérivé carbonylé comme substrat (voie a, Schéma D-2) par une séquence réactionnelle alternative initiée par la déshydrogénation de l'alcool correspondant. Le dérivé carbonylé ainsi formé *in situ* pourrait ensuite réagir pour conduire au produit attendu (voie b, Schéma D-2).

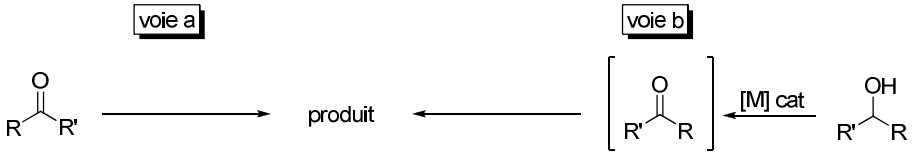


Schéma D-2 : Réaction d'un dérivé carbonylé et son alternative initiée par déshydrogénation d'un alcool

[250] *Oxidation of Alcohols to Aldehydes and Ketones : A Guide to Current Common Practice*; G. Tojo, M. Fernandez, Eds.; Springer: New-York, 2006.
[251] *Modern Oxidation Methods*; J.-E. Bäckvall, Ed.; Wiley VCH: Weinheim, 2004.

Ce type de réaction tandem[252] qui allie l'accessibilité du substrat de départ à la réactivité du substrat déshydrogéné a connu récemment d'importants développements dont nous allons à présent donner un aperçu.[253]

I. Réactions tandem initiées par déshydrogénation d'alcools

Deux types de réactions initiées par déshydrogénation d'alcools peuvent être distingués. En effet, l'oxydation *in situ* de l'alcool pour conduire au dérivé carbonylé implique la libération formelle d'une molécule de dihydrogène qui, après fonctionnalisation du dérivé carbonylé, peut être, ou non, transférée au produit formé. Si le produit final résulte de l'hydrogénation du carbonyle fonctionnalisé, le processus est globalement neutre du point de vue de l'oxydoréduction et ce type de transformation est appelé « méthodologie d'emprunt d'hydrogène » (*borrowing hydrogen methodology*),[254] « procédé d'autotransfert d'hydrogène » (*hydrogen autotransfer process*)[255] ou « transfert d'hydrogène » (*hydrogen transfer*)[256] selon les auteurs (gauche, Schéma D-3). Dans le cas où le carbonyle fonctionnalisé n'est pas réduit, les atomes d'hydrogène de l'alcool initial peuvent être soit libérés sous forme de dihydrogène, soit transférés à un accepteur d'hydrures et le processus est donc globalement oxydatif (droite, Schéma D-3).

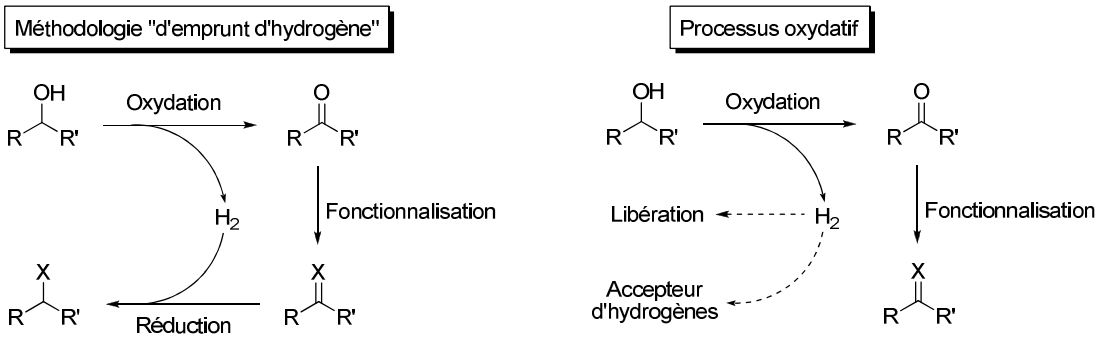


Schéma D-3 : Représentation schématique des réactions initiées par déshydrogénation d'alcools

La transformation de l'alcool en dérivé carbonylé conduit à un électrophile susceptible de réagir avec un nucléophile. Ainsi, suivant que le nucléophile utilisé est azoté, carboné ou oxygéné, cette méthodologie permet la formation de liaisons C-N, C-C ou C-O.

[252] D. E. Fogg, E. N. dos Santos, *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2365.
[253] Revue récente : G. E. Dobereiner, R. H. Crabtree, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 681.
[254] a) M. H. S. A. Hamid, P. A. Slatford, J. M. J. Williams, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1555. b) T. D. Nixon, M. K. Whittlesey, J. M. J. Williams, *Dalton Trans.* **2009**, 753.
[255] a) G. Guillena, D. J. Ramón, M. Yus, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2358. b) G. Guillena, D. J. Ramón, M. Yus, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1611.
[256] a) K.-I. Fujita, R. Yamaguchi, *Synlett* **2005**, 560. b) K.-I. Fujita, Y. Enoki, R. Yamaguchi, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1943.

A. Formation de liaisons C-N

1. N-Alkylation

La réaction du carbonyle formé *in situ* avec une amine conduit à une imine (X = NRR', Schéma D-3) dont la réduction catalytique est généralement favorisée et permet de former l'amine fonctionnalisée correspondante. Cette approche pour synthétiser des amines est très avantageuse par rapport aux méthodes conventionnelles qui génèrent des quantités stœchiométriques de sels en utilisant des agents alkylants souvent toxiques, mutagènes (halogénures) et favorisant la suralkylation difficile à contrôler, ou bien des dérivés du bore.

L'alkylation d'amines par les alcools a été rapportée pour la première fois en catalyse homogène indépendamment par les équipes de Grigg[257] et Watanabe[258] avec des complexes de ruthénium, d'iridium ou de rhodium. Malgré des résultats encourageants obtenus avec le complexe de rhodium $RhH(PPh_3)_4$ (Schéma D-4),[257,259] cette réaction a par la suite été principalement développée avec des complexes d'iridium et de ruthénium.[253,254,256,260]

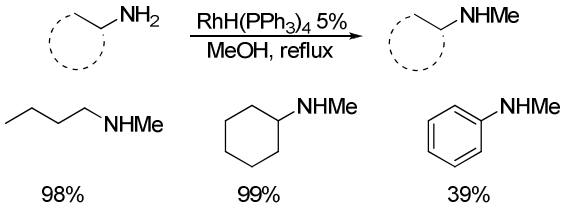


Schéma D-4 : Alkylation d'amines par le méthanol catalysée par $RhH(PPh_3)_4$

Murahashi a utilisé avec succès le complexe $RuH_2(PPh_3)_4$ pour l'alkylation d'amines aliphatiques à partir d'alcools primaires à haute température.[261] Le complexe $RuCl_2(PPh_3)_3$ s'est également montré très efficace dans cette réaction, notamment pour les amines aromatiques (Schéma D-5).[262]

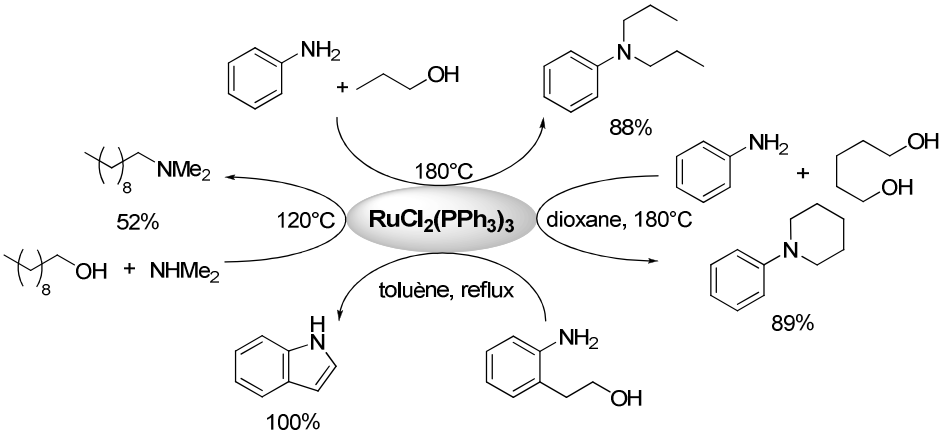


Schéma D-5 : Alkylation d'amines par des alcools catalysée par $RuCl_2(PPh_3)_3$

---

[257] R. Grigg, T. R. B. Mitchell, S. Sutthivaiyakit, N. Tongpenyai, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 611.
[258] Y. Watanabe, Y. Tsuji, Y. Ohsugi, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 2667.
[259] N. Tanaka, M. Hatanaka, Y. Watanabe, *Chem. Lett.* **1992**, *21*, 575.
[260] T. Naota, H. Takaya, S.-I. Murahashi, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 2599.
[261] S.-I. Murahashi, K. Kondo, T. Hakata, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 229.
[262] a) Y. Tsuji, K. T. Huh, Y. Ohsugi, Y. Watanabe, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1365. b) Y. Tsuji, S. Kotachi, K. T. Huh, Y. Watanabe, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 580. c) S. Ganguly, D. M. Roundhill, *Polyhedron* **1990**, *9*, 2517 et références citées.

Plus récemment, d'autres catalyseurs composés de ruthénium ont pu être utilisés dans cette réaction (Schéma D-6).

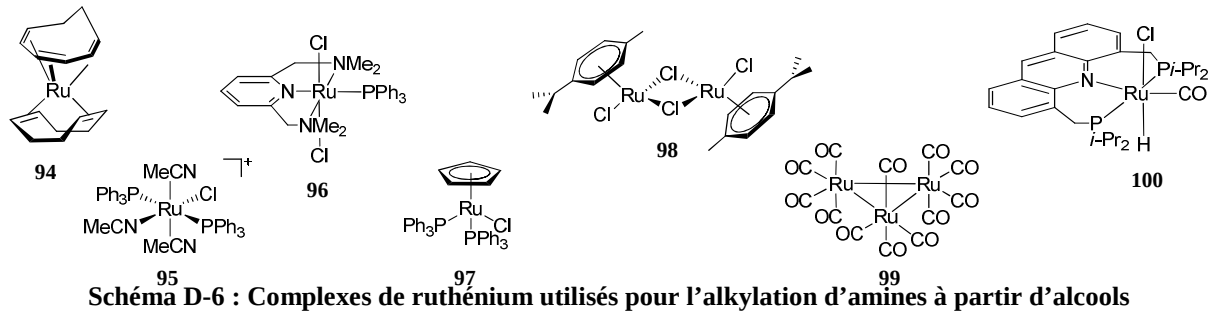


Schéma D-6 : Complexes de ruthénium utilisés pour l'alkylation d'amines à partir d'alcools

Le complexe Ru(cod)(cot) **94** s'est montré très sélectif pour la monoalkylation d'amines hétéroaromatiques[263] et le catalyseur $[RuCl(PPh_3)_2(CH_3CN)_3]BF_4$ **95** conduit à la monoalkylation d'anilines.[264] L'utilisation de l'espèce de ruthénium **96**, contenant un ligand tridente de type NNN, permet la monoalkylation d'amines aromatiques avec des diols.[265] En 2004, l'équipe de Del Zotto a réalisé, avec une grande efficacité, la méthylation d'une large gamme d'amines dans le méthanol à 100°C grâce au complexe $CpRuCl(PPh_3)_2$ **97**.[266] L'équipe de Williams a montré que la combinaison du précurseur $[RuCl_2(p\text{-cym})]_2$ **98** avec le dppf ou le DPEphos en présence de base (K_2CO_3 ou NEt_3) catalyse l'alkylation d'amines primaires ou secondaires ainsi que de sulfonamides par des alcools primaires et certains alcools secondaires (Schéma D-7).[267]

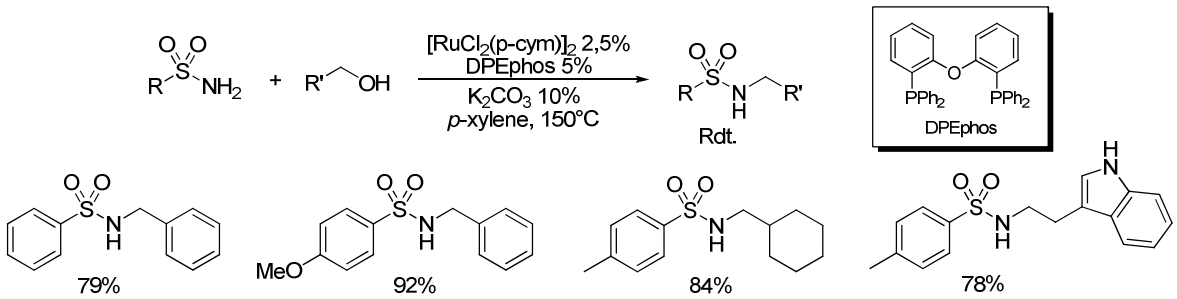


Schéma D-7 : Alkylation de sulfonamides par des alcools

La réaction d'alcools secondaires est en général délicate car la cétone intermédiairement formée est moins réactive qu'un aldéhyde issu de la déshydrogénation d'un alcool primaire. Néanmoins, le groupe de Beller a montré que l'utilisation du cluster $Ru_3(CO)_{12}$ **99** associé à un phosphane permettait d'alkyler des amines primaires ou secondaires avec des alcools secondaires (Schéma D-8).[268] Cependant, lorsque des

[263] Y. Watanabe, Y. Morisaki, T. Kondo, T. Mitsudo, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4214.
[264] S. Naskar, M. Bhattacharjee, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 3367.
[265] R. A. T. M. Abbenhuis, J. Boersma, G. van Koten, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4282.
[266] A. Del Zotto, W. Baratta, M. Sandri, G. Verardo, P. Rigo, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, 524.
[267] a) M. H. S. A. Hamid, J. M. J. Williams, *Chem. Commun.* **2007**, 725. b) M. H. S. A. Hamid, J. M. J. Williams, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8263. c) G. W. Lamb, A. J. A. Watson, K. E. Jolley, A. C. Maxwell, J. M. J. Williams, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3374. d) M. H. S. A. Hamid, C. L. Allen, G. W. Lamb, A. C. Maxwell, H. C. Maytum, A. J. A. Watson, J. M. J. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1766.
[268] a) A. Tillack, D. Hollmann, D. Michalik, M. Beller, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8881. b) D. Hollmann, A. Tillack, D. Michalik, R. Jackstell, M. Beller, *Chem. Asian J.* **2007**, *2*, 403. c) A. Tillack, D. Hollmann, K. Mevius, D. Michalik, S. Bähn, M. Beller, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4745.

alkylamines secondaires linéaires sont utilisées (comme la di-*n*-butylamine, par exemple), des sous-produits de transamination (tri-*n*-butylamine et *n*-butylamine) sont formés.[268c]

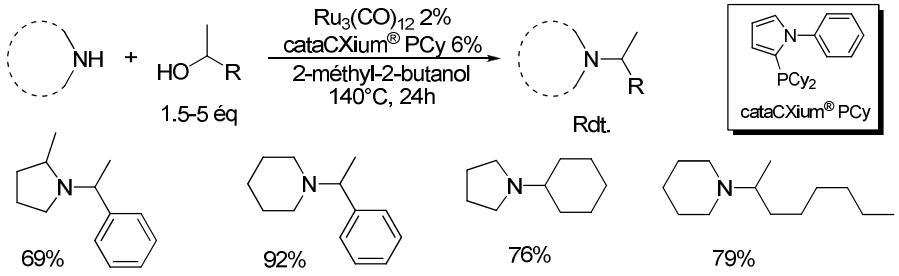


Schéma D-8 : Alkylation d'amines secondaires avec un alcool secondaire

L'équipe de Milstein a développé une méthode très intéressante avec de nombreuses applications potentielles de formation d'amines primaires à partir d'alcool et d'ammoniac. Ainsi, en présence de 0,1% du complexe **100** au reflux du toluène et sous 7,5 bar d'ammoniac, divers alcools primaires, comme l'alcool benzylique ou le cyclohexaneméthanol, ont pu être convertis en amine primaire correspondante avec de très bons rendements (respectivement de 75 et 73%).[269]

Outre les catalyseurs composés de ruthénium, divers complexes d'iridium ont conduit à des réactivités intéressantes (Schéma D-9).

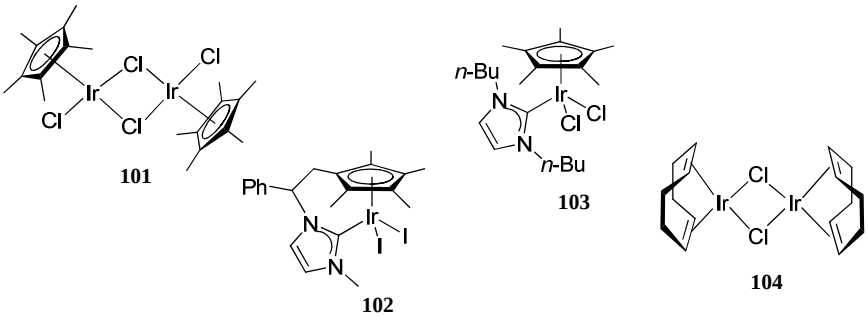


Schéma D-9 : Complexes d'iridium utilisés pour l'alkylation d'amines à partir d'alcools

Fujita et Yamaguchi ont montré que l'utilisation du complexe $[Cp^{*}IrCl_2]_2$ **101** en présence d'une base en quantité catalytique et au reflux du toluène permettait la *N*-alkylation d'une gamme variée d'amines primaires ou secondaires avec des alcools primaires ou secondaires (Schéma D-10).[256,270b] Ces conditions permettent également la cyclisation intramoléculaire d'aminoalcools[270a] ou intermoléculaire entre des amines et des diols (Schéma D-10).[270c]

[269] C. Gunanathan, D. Milstein, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8661.

[270] a) K.-I. Fujita, K. Yamamoto, R. Yamaguchi, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2691. b) K.-I. Fujita, Z. Li, N. Ozeki, R. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2687. c) K.-I. Fujita, T. Fujii, R. Yamaguchi, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3525. d) R. Yamaguchi, S. Kawagoe, C. Asai, K.-I. Fujita, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 181. e) K.-I. Fujita, A. Komatsubara, R. Yamaguchi, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3624.

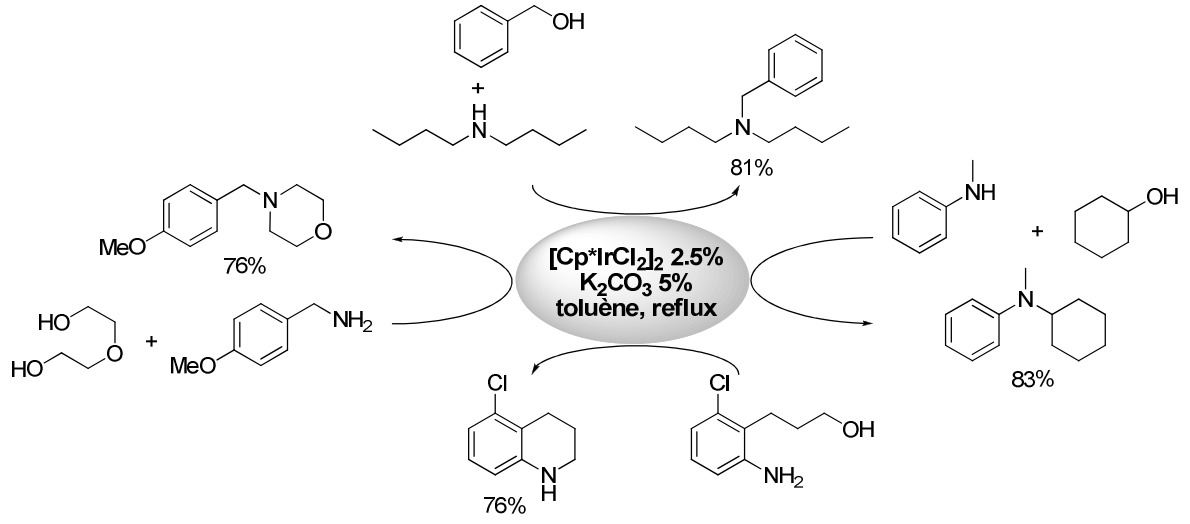
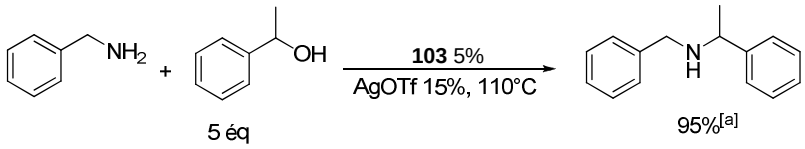


Schéma D-10 : Alkylation d'amines par des alcools catalysée par le complexe $[Cp^*IrCl_2]_2$ 101

Ces conditions se sont également révélées efficaces pour la synthèse d'amines tertiaires ou secondaires à partir d'alcools et d'acétate d'ammonium.[270d] L'alkylation d'amines primaires et de carbamates est également possible à 130°C sans solvant en utilisant de l'acétate de sodium comme base.[270e]

L'équipe de Tejeda, Peris et Royo a montré que les catalyseurs d'iridium **102** et **103** complexés par un ligand Cp^* et un carbène *N*-hétérocyclique possèdent une activité intéressante pour cette réaction.[271] En particulier, le complexe **103** s'est révélé efficace en présence de triflate d'argent et en l'absence de base pour la mono- ou dialkylation d'amines primaires (Schéma D-11).[271b]



[a] Déterminé par RMN

Schéma D-11 : Alkylation de la benzylamine catalysée par un complexe d'iridium en présnece d'AgOTf

L'utilisation du précurseur $[IrCl(cod)]_2$ **104** associé au dppf et en présence de Cs_2CO_3 a permis à l'équipe de Williams de réaliser l'alkylation d'amines primaires avec des alcools primaires.[272a] Ces conditions ont néanmoins une portée limitée puisque l'utilisation d'alcool benzylique conduit à un mélange 2:1 de l'amine et de l'imine correspondantes. Williams a également décrit une approche originale pour la synthèse d'amines à partir d'alcools en réalisant une séquence déshydrogénation/aza-Wittig/hydrogénation dans des conditions analogues (Schéma D-12).[272b] Cette approche présente néanmoins l'inconvénient de générer une quantité stœchiométrique d'oxyde de triphénylphosphane.

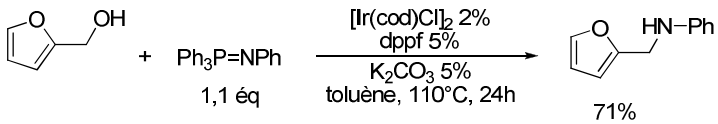


Schéma D-12 : Synthèse d'une amine secondaire à partir du furan-2-ylméthanol par réaction d'aza-Wittig

[271] a) A. Pontes da Costa, M. Viciano, M. Sanaú, S. Merino, J. Tejeda, E. Peris, B. Royo, *Organometallics* **2008**, *27*, 1305. b) A. Prades, R. Corberán, M. Poyatos, E. Peris, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 11474.

[272] a) G. Cami-Kobeci, P. A. Slatford, M. K. Whittlesey, J. M. J. Williams, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 535. b) G. Cami-Kobeci, J. M. J. Williams, *Chem. Commun.* **2004**, 1072.

L'équipe de Kempe a étudié l'alkylation d'amines aromatiques catalysée par le complexe $[IrCl(cod)]_2$ **104** associé à un ligand P,N.[273] Avec ce système catalytique, de bons rendements ont pu être obtenus dans des conditions plus douces (70°C) et avec des taux catalytiques très bas jusqu'à 0,05% (Schéma D-13).

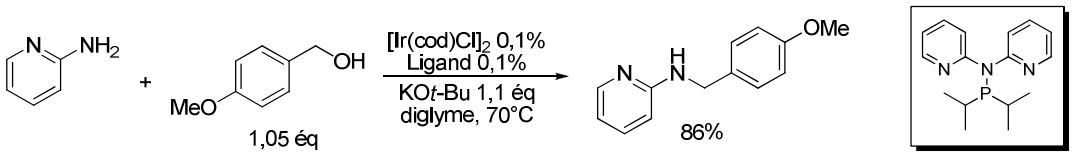


Schéma D-13 : Alkylation de la 2-aminopyridine catalysée par le système $[IrCl(cod)]_2$/ligand P,N

Dans certains cas, l'imine intermédiairement formée est stabilisée de par sa présence au cœur d'un noyau aromatique, ce qui rend l'étape de réduction défavorable. Il est alors possible de former directement divers hétérocycles aromatiques azotés à partir d'alcools et d'amines. Néanmoins, la réduction n'ayant pas lieu, il est nécessaire que le catalyseur actif soit régénéré par libération de dihydrogène ou par réduction d'un accepteur d'hydrures. Ainsi, l'équipe de Yamaguchi et Fujita a montré que, dans les conditions optimisées pour la *N*-alkylation d'amines à partir d'alcools (Schéma D-10, p.160), l'utilisation de 2-(2'-aminophényl)éthanol conduit à l'indole correspondant avec libération de dihydrogène.[270a] Le même résultat avait été observé avec le complexe $RuCl_2(PPh_3)_3$ par l'équipe de Watanabe (Schéma D-5).[262b] En 2006, l'équipe de Cho a pu montrer que ce complexe de ruthénium en présence de potasse et d'un accepteur d'hydrures (benzalacétone) permet la réaction de divers diols avec des *o*-phényldiamines pour former des quinoxalines (Schéma D-14).[274]

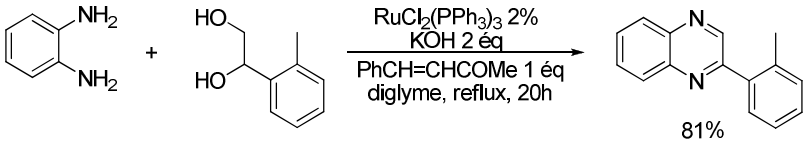


Schéma D-14 : Synthèse de quinoxalines à partir de diols

Récemment, les équipes de Williams et Marsden ont conjointement mis au point une synthèse de benzimidazoles à partir d'*o*-phényldiamines et d'un alcool primaire en utilisant un système catalytique composé de $RuH_2(PPh_3)_3(CO)$ et de Xantphos en présence de crotonitrile comme accepteur d'hydrures (Schéma D-15).[275]

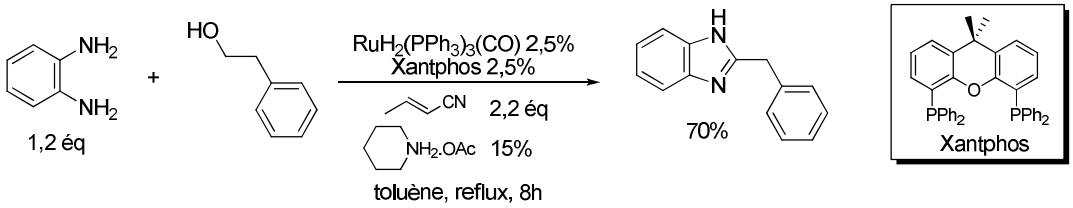


Schéma D-15 : Formation de benzimidazoles à partir d'alcools primaires

[273] a) B. Blank, M. Madalska, R. Kempe, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 749. b) B. Blank, S. Michlik, R. Kempe, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3790.
[274] C. S. Cho, S. G. Oh, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5633.
[275] A. J. Blacker, M. M. Farah, M. I. Hall, S. P. Marsden, O. Saidi, J. M. J. Williams, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2039.

Dans les réactions que nous venons de voir, le carbonyle généré *in situ* réagit avec l'amine pour former une imine par déshydratation de l'hémiaminal intermédiaire. Or, dans certaines conditions et avec certains catalyseurs, l'hémiaminal peut être oxydé en amide.

2. Amidation

Murahashi a rapporté qu'en présence d'un accepteur d'hydrures (la benzalacétone) dans le diméthoxyéthane à 140°C, le complexe $RuH_2(PPh_3)_4$ catalyse la formation de lactames à partir de divers aminoalcools (Schéma D-16).[276] Lorsque l'amine est primaire, il est nécessaire d'ajouter deux équivalents d'eau dans le milieu sinon le produit obtenu est l'amine cyclique. Le rôle de l'eau est vraisemblablement de déplacer l'équilibre hémiaminal/imine vers la formation de l'hémiaminal.

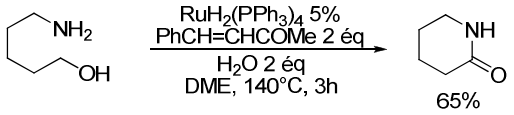


Schéma D-16 : Formation de pipéridin-2-one à partir de 5-aminopentan-1-ol

La formation de lactames à 5 ou 6 chaînons a également été rapportée par Fujita et Yamaguchi avec le complexe $[Cp^*RhCl_2]_2$ en présence de carbonate de potassium dans l'acétone à 100°C.[277] Dans ce cas, l'acétone joue le rôle de solvant et d'accepteur d'hydrures.

Récemment, cette réaction a pu être mise au point en version intermoléculaire. L'équipe de Williams a montré que l'utilisation de $[RuCl_2(p\text{-cym})]_2$ avec le dppb comme ligand, le carbonate de césium comme base et la 3-méthyl-2-butanone comme accepteur d'hydrures permet la formation d'amides à partir d'alcools primaires et d'amines au reflux du *tert*-butanol.[278] Le catalyseur de rhodium **105** développé par le groupe de Grützmacher s'est révélé très actif à un bas taux catalytique (0,2%) et à température ambiante en utilisant le méthacrylate de méthyle comme accepteur d'hydrures (Schéma D-17).[279]

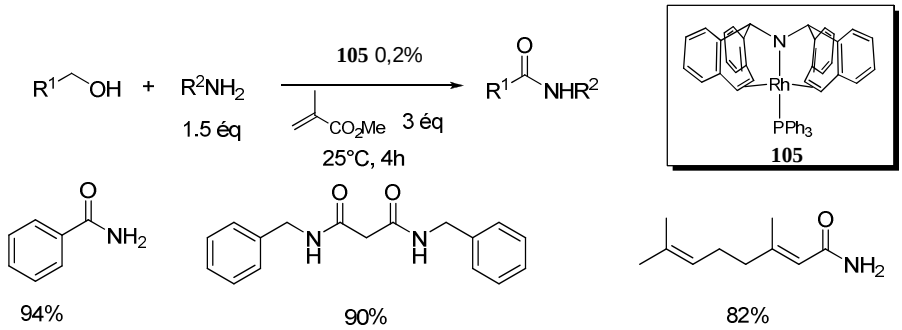


Schéma D-17 : Formation d'amides à partir d'alcools et d'amines à température ambiante

Dans certains cas, la présence d'un accepteur d'hydrures n'est pas nécessaire et la formation de l'amide s'accompagne alors d'un dégagement de dihydrogène. Ainsi, l'équipe de Milstein a montré que le complexe de ruthénium **106** contenant un ligand tridente de type

[276] T. Naota, S.-I. Murahashi, *Synlett* **1991**, 693.
[277] K.-I. Fujita, Y. Takahashi, M. Owaki, K. Yamamoto, R. Yamaguchi, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2785.
[278] A. J. A. Watson, A. C. Maxwell, J. M. J. Williams, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2667.
[279] T. Zweifel, J. V. Naubron, H. Grützmacher, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 559.

PNN catalyse la formation d'amides secondaires avec d'excellents rendements (Schéma D-18).[280]

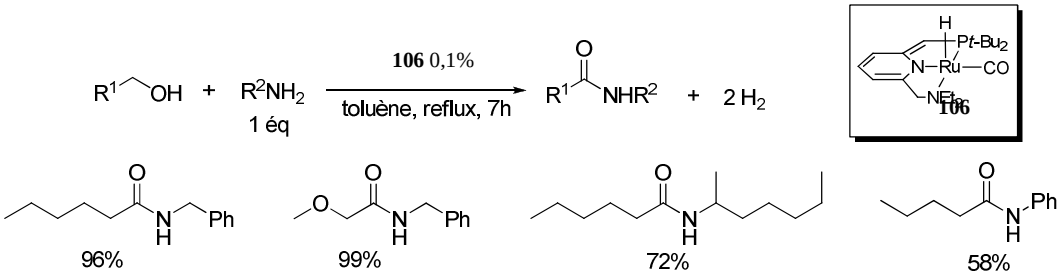


Schéma D-18 : Synthèse d'amides avec libération de dihydrogène

De la même manière, le groupe de Madsen a utilisé un système catalytique composé de $[Ru(cod)Cl_2]_2$, de tétrafluoroborate de tricyclopentylphosphane, de chlorure de 1,3-diisopropylimidazolium (précurseur de carbène *N*-hétérocyclique) en présence d'une quantité catalytique de *tert*-butanoate de potassium au reflux du toluène pour former majoritairement des amides secondaires avec de bons rendements (Schéma D-19).[281]

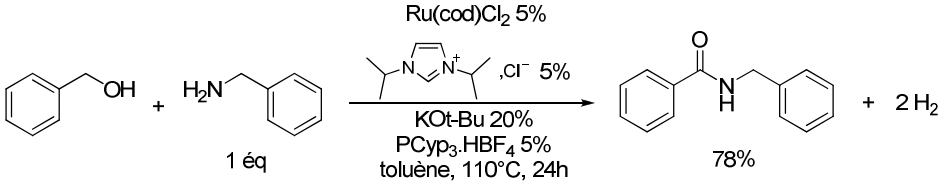


Schéma D-19 : Synthèse d'amides avec libération de dihydrogène à partir d'un complexe formé *in situ*

Une autre approche pour la formation d'amides primaires a été suivie par l'équipe de Williams en 2007, qui a mis au point un processus « one pot » à partir d'un alcool et d'hydroxylamine. Le complexe $[Cp^*IrCl_2]_2$ catalyse dans un premier temps l'oxydation de l'alcool en aldéhyde (le styrène est utilisé comme accepteur d'hydrures), puis l'hydroxylamine est introduite dans le milieu pour conduire a l'oxime qui évolue en amide primaire par réarrangement de Beckman iridocatalysé (Schéma D-20).[282]

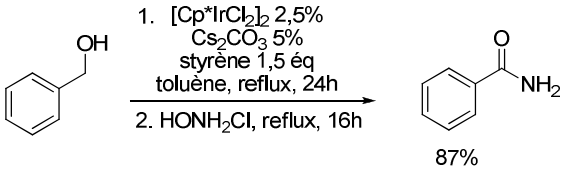


Schéma D-20 : Formation d'amide primaire par réarrangement de Beckman

Nous avons vu que la déshydrogénation d'un alcool pour former l'aldéhyde pouvait, en présence d'amines, conduire à la formation d'amines, d'amides ou d'hétérocycles azotés. Nous allons à présent nous intéresser à la réaction du carbonyle intermédiairement formé avec un nucléophile carboné pour permettre la formation de liaisons C-C.

[280] C. Gunanathan, Y. Ben-David, D. Milstein, *Science* **2007**, *317*, 790.
[281] L. U. Nordstrøm, H. Vogt, R. Madsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17672.
[282] N. A. Owston, A. J. Parker, J. M. J. Williams, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 73.

B. Formation de liaisons C-C

1. *Nucléophiles de type énolate*

En présence d'une cétone, un aldéhyde généré *in situ* par oxydation d'un alcool primaire peut conduire, par réaction d'aldolisation/crotonisation, à la cétone α,β-insaturée correspondante qui peut alors être réduite en cétone (Schéma D-21).

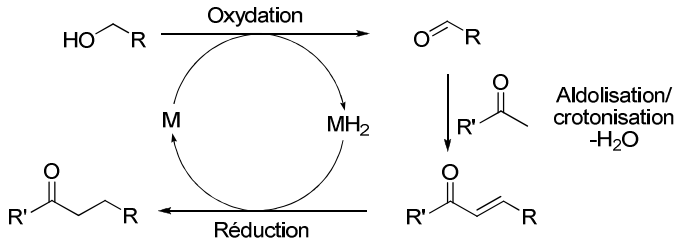


Schéma D-21 : Alkylation de cétones à partir d'alcools

Cette approche a été décrite pour la première fois en utilisant des métaux de transition en 1969 en présence de $Ru(acac)_3$ et d'une quantité catalytique de soude à 145°C.[283] En 2002, l'équipe de Cho et Shim a montré que le catalyseur $RuCl_2(PPh_3)_3$ permet de réaliser cette réaction sur une large gamme de substrats à 80°C dans le dioxane (Schéma D-22).[284] Il est néanmoins nécessaire d'utiliser une quantité stœchiométrique de base et un alcène comme accepteur d'hydrures afin d'éviter la réaction secondaire de réduction de la cétone en alcool. Par la suite, le groupe de Yus a rapporté que l'utilisation du complexe $RuCl_2(dmso)_4$ est également très efficace pour cette réaction en l'absence d'accepteur d'hydrures.[285]

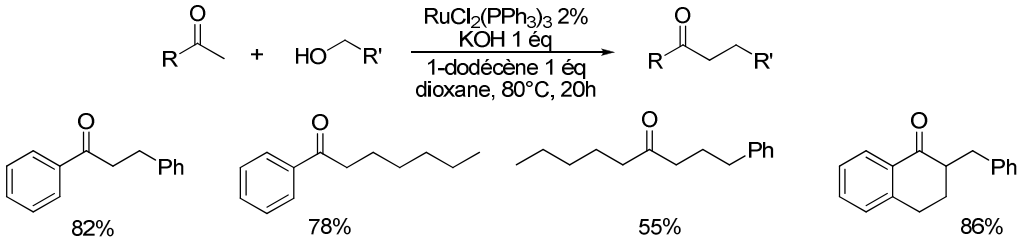


Schéma D-22 : Alkylation de cétones à partir d'alcool catalysée par le complexe $RuCl_2(PPh_3)_3$

En 2004, le groupe d'Ishii a utilisé le complexe d'iridium $[IrCl(cod)]_2$ en présence d'une quantité catalytique de base, de triphénylphosphane et en l'absence de solvant à 100°C.[286] Diverses cétones peuvent ainsi être alkylées et l'acétone peut même être dialkylée en présence de deux équivalents d'alcools.

Il a également été montré que les complexes $RuCl_2(PPh_3)_3$ et $RuCl_2(dmso)_4$ permettent, en introduisant un large excès d'alcool, de réduire la cétone finale en alcool correspondant.[285,287] S'inspirant de ces résultats, le groupe de Nishibayashi a mis au point une séquence réactionnelle impliquant l'alkylation d'une cétone par un alcool catalysée par un complexe d'iridium en l'absence de solvant suivie de la réduction énantiosélective de la

[283] P. Chabardes, Y. Querou, *Patent* **1969**, *FR1582621*.
[284] C. S. Cho, B. T. Kim, T. J. Kim, S. C. Shim, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7987.
[285] a) R. Martínez, G. J. Brand, D. J. Ramón, M. Yus, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3683. b) R. Martínez, D. J. Ramón, M. Yus, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8988.
[286] K. Taguchi, H. Nakagawa, T. Hirabayashi, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 72.
[287] C. S. Cho, B. T. Kim, T. J. Kim, S. C. Shim, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 9020.

cétone alkylée par addition d'un complexe chiral de ruthénium dans l'isopropanol en présence d'une quantité catalytique de base (Schéma D-23).[288] Divers alcools chiraux ont ainsi pu être obtenus avec de bons rendements et de très bonnes énantiosélectivités.

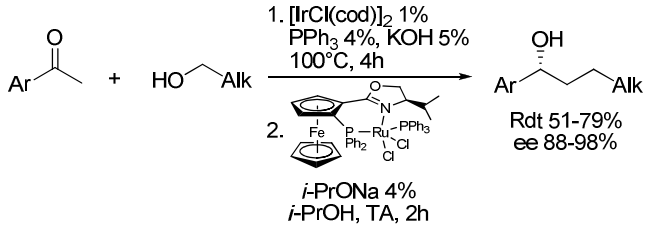


Schéma D-23 : Réaction séquentielle alkylation/réduction énantiosélective d'acétophénones

L'équipe de Peris a récemment montré que l'utilisation d'un complexe hétérodimétallique iridium/palladium permet de réaliser une réaction tandem couplage de Suzuki/alkylation de la 4-bromoacétophénone avec un acide boronique et un alcool primaire (Schéma D-24).[289]

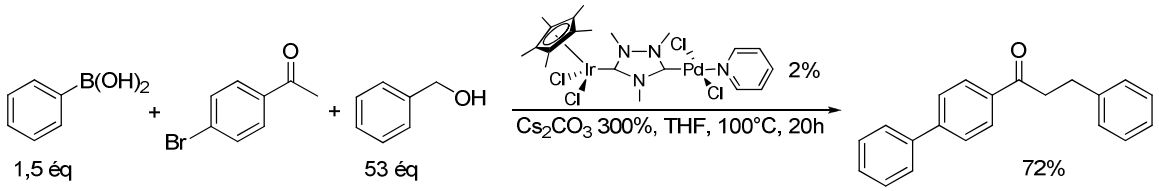


Schéma D-24 : Réaction tandem couplage de Suzuki/alkylation catalysée par un complexe hétérodimétallique

Jusqu'à présent, le nucléophile était un énolate qui provenait d'un dérivé carbonylé présent dans le milieu. Ce dérivé carbonylé peut également être généré *in situ* par déshydrogénation et ainsi permettre directement la β-alkylation d'alcools (Schéma D-25). En l'absence d'additif (accepteur d'hydrures), le produit obtenu est alors un alcool.

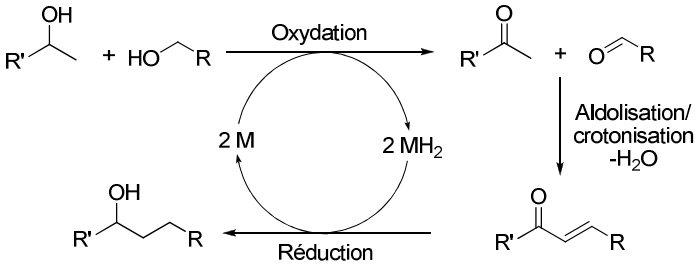


Schéma D-25 : Alkylation d'alcools secondaires à partir d'alcools primaires

Ce type de réaction avait été initialement découvert par Guerbet qui avait montré que divers alcools primaires linéaires chauffés à 130-180°C en milieu basique conduisaient à un alcool alkylé en position β (Schéma D-26).[290] Cette réaction de dimérisation d'alcool a par la suite été améliorée pour conduire à de meilleurs rendements et moins de sous-produits grâce à l'utilisation de catalyseurs de palladium ou d'iridium, par exemple.[291]

---

[288] G. Onodera, Y. Nishibayashi, S. Uemura, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3819.

[289] A. Zanardi, J. A. Mata, E. Peris, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14531.

[290] M. Guerbet, *C. R. Acad. Sci.* **1899**, *128*, 1002.

[291] Pour des exemples récents, voir : a) Pd : C. Carlini, A. Macinai, A. M. Raspolli Galletti, G. Sbrana, *J. Mol. Catal. A* **2004**, *212*, 65. b) Ir : T. Matsu-ura, S. Sakaguchi, Y. Obora, Y. Ishii, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8306 et références citées.

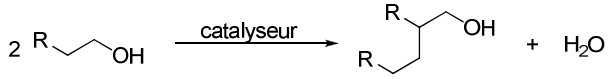


Schéma D-26 : Bilan de la réaction de Guerbet

Certains complexes actifs pour l'alkylation de cétones par les alcools se sont également révélés efficaces pour l'alkylation d'alcools secondaires. Ainsi, les complexes $RuCl_2(PPh_3)_3$[292] et $RuCl_2(dmso)_4$[293] catalysent efficacement cette réaction dans les mêmes conditions que précédemment (Schéma D-22, p.164). L'équipe de Fujita et Yamaguchi a utilisé le complexe $[Cp^*IrCl_2]_2$ **101** en présence d'une base (NaOH ou NaO*t*-Bu) au reflux du toluène pour l'alkylation d'une large gamme d'alcools benzyliques secondaires avec divers alcools primaires (Schéma D-27). L'utilisation d'alcools secondaires aliphatiques conduit à de moins bons rendements.

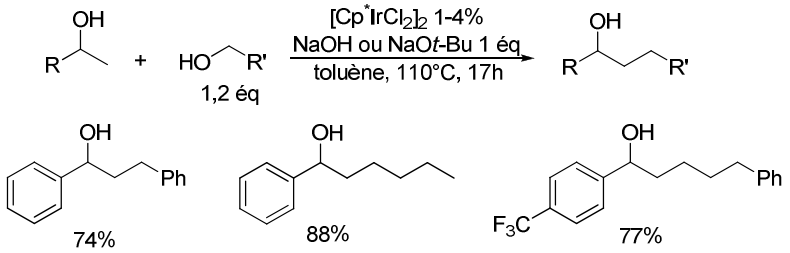


Schéma D-27 : Alkylation d'alcools secondaires par les alcools primaires catalysée par $[Cp^*IrCl_2]_2$

Par la suite, cette réaction a pu être catalysée par de nombreux complexes de ruthénium ou d'iridium porteurs de ligands *N*-hétérocycliques, terpyridines, cyclopentadiènyles, bipyridines ou hydrotris(pyrazolyl)borates (Tp) (Schéma D-28).[271,294]

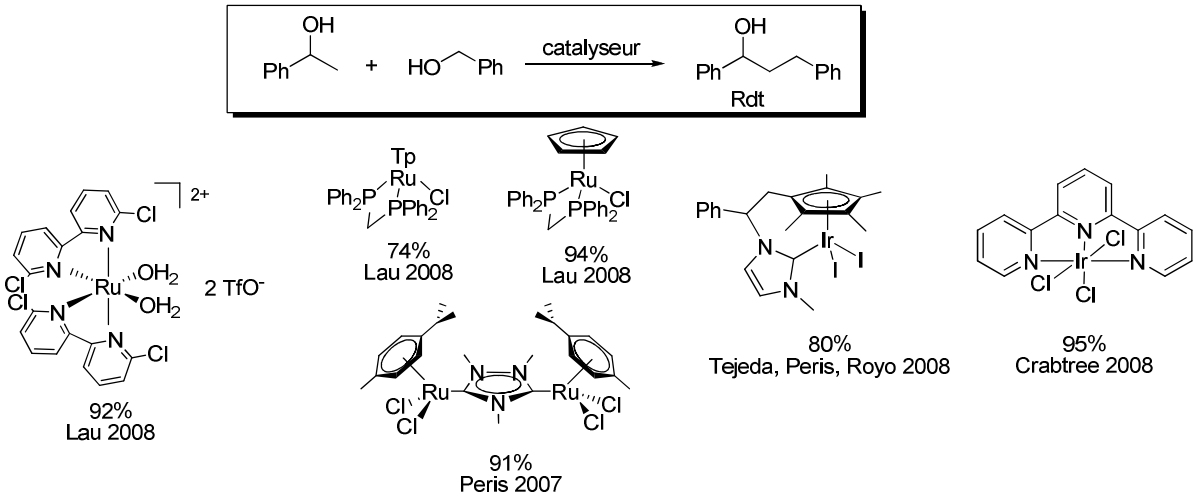


Schéma D-28 : Catalyseurs utilisés pour l'alkylation d'alcools secondaires à par les alcools primaires

Le groupe de Tu a récemment obtenu une sélectivité originale en utilisant le complexe $RuCl_2(PPh_3)_3$ en présence d'un acide de Lewis à 55°C dans le 1,2-dichloroéthane puisqu'au lieu d'observer la β-alkylation de l'alcool secondaire, il a constaté l'α-alkylation de l'alcool

[292] C. S. Cho, B. T. Kim, H. S. Kim, T. J. Kim, S. C. Shim, *Organometallics* **2003**, *22*, 3608.
[293] R. Martínez, D. J. Ramón, M. Yus, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8982.
[294] a) M. Viciano, M. Sanaú, E. Peris, *Organometallics* **2007**, *26*, 6050. b) D. Gnanamgari, C. H. Leung, N. D. Schley, S. T. Hilton, R. H. Crabtree, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 4442. c) H. W. Cheung, T. Y. Lee, H. Y. Lui, C. H. Yeung, C. P. Lau, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2975 et références citées.

primaire (Schéma D-29).[295] Ces conditions ont ensuite été utilisées pour l'α-alkylation d'alcools primaires avec des alcools tertiaires. Cette sélectivité particulière proviendrait du mécanisme qui ferait intervenir des radicaux, plutôt que le chemin classique de déshydrogénation/alkylation/hydrogénation.

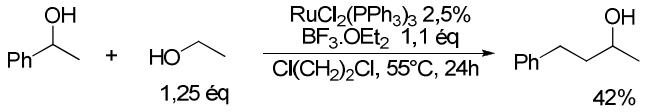


Schéma D-29 : α-Alkylation de l'éthanol en présence d'un acide de Lewis

2. Méthylènes activés

Outre les énolates, d'autres nucléophiles ont pu être utilisés dans ce type de séquence. Ainsi, l'introduction de méthylènes activés a permis de développer des réactions tandem impliquant des réactions de type Wittig ou Knoevenagel (Schéma D-30).

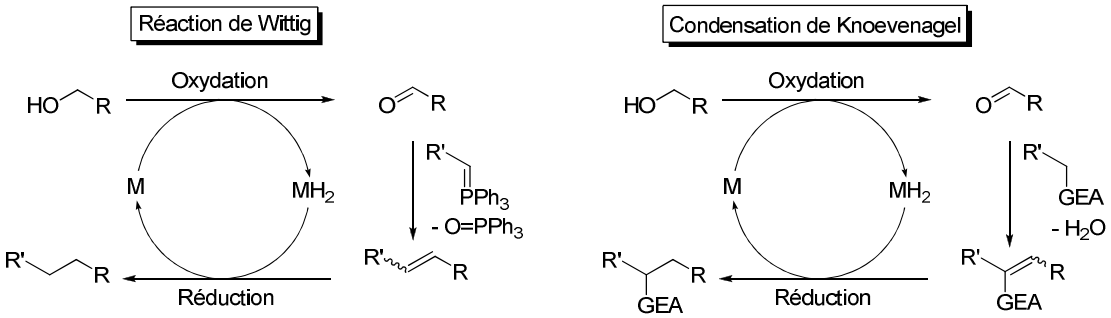


Schéma D-30 : Réaction tandem d'alkylation de méthylènes activés par des alcools

L'équipe de Williams a montré que l'utilisation d'ylures de phosphores stabilisés en présence du complexe d'iridium $[Ir(cod)Cl]_2$, de carbonate de césium et de 1,3-bisdiphénylphosphinopentane permettait d'alkyler divers alcools primaires.[296] Cette réaction nécessite cependant des conditions réactionnelles assez dures (température de 150°C pendant 72h) qui ont par la suite été améliorées par la mise au point de conditions plus douces (80°C pendant 24h) en utilisant un dihydrure de ruthénium complexé à un ligand *N*-hétérocyclique activé *in situ* par le triméthylvinylsilane (Schéma D-31).[297]

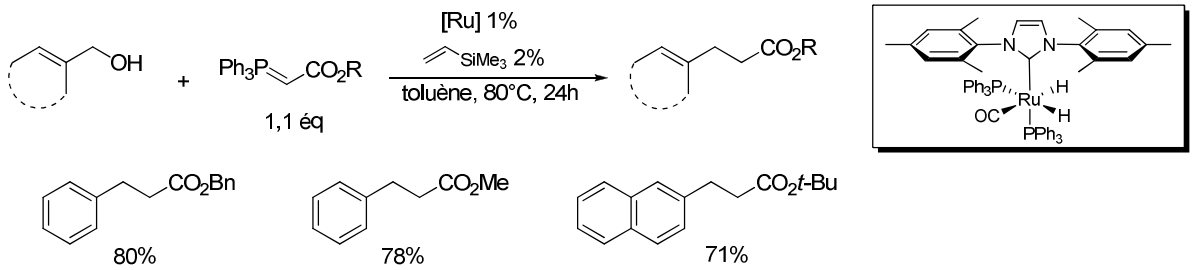


Schéma D-31 : Alkylation à partir d'alcools via une réaction de Wittig

[295] S. Y. Zhang, Y. Q. Tu, C. A. Fan, Y. J. Jiang, L. Shi, K. Cao, E. Zhang, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 10201.

[296] a) M. G. Edwards, J. M. J. Williams, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4740. b) P. J. Black, M. G. Edwards, J. M. J. Williams, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4367. c) P. J. Black, G. Cami-Kobeci, M. G. Edwards, P. A. Slatford, M. K. Whittlesey, J. M. J. Williams, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 116.

[297] a) M. G. Edwards, R. F. R. Jazzar, B. M. Paine, D. J. Shermer, M. K. Whittlesey, J. M. J. Williams, D. D. Edney, *Chem. Commun.* **2004**, 90. b) S. Burling, B. M. Paine, D. Nama, V. S. Brown, M. F. Mahon, T. J. Prior, P. S. Pregosin, M. K. Whittlesey, J. M. J. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1987.

Williams a également rapporté une version asymétrique de cette réaction permettant d'obtenir le 2-méthyl-3-phénylpropanoate d'éthyle avec un excès énantiomérique de 87% à partir de l'alcool benzylique grâce à un système catalytique à base d'iridium et de (*S*)-BINAP comme ligand chiral (Schéma D-32).[298]

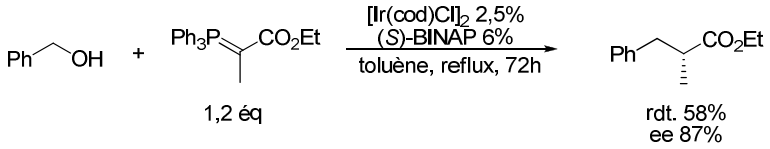


Schéma D-32 : Réaction tandem déshydrogénation/Wittig/hydrogénation asymétrique

Un inconvénient majeur des réactions de type Wittig est la génération de quantités stœchiométriques de dérivés phosphorés. Une alternative plus respectueuse de l'environnement impliquerait l'utilisation d'autres nucléophiles qui pourraient conduire aux mêmes types de produits via une réaction de type Knoevenagel dont le seul sous-produit est alors de l'eau. Différents nucléophiles ont ainsi été utilisés dans ce type de séquence réactionnelle (Schéma D-33).

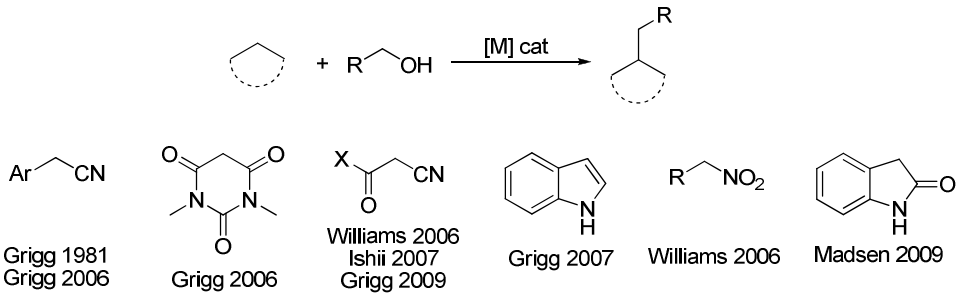


Schéma D-33 : Nucléophiles utilisés pour la formation de liaisons C-C à partir d'alcools

En 1981, l'équipe de Grigg a montré que l'utilisation de complexes de rhodium ($RhCl_3/PPh_3$) et de ruthénium ($RuH_2(PPh_3)_4$) permettait la condensation d'arylacétonitriles avec des alcools primaires en présence de carbonate de sodium à 100°C.[299] Par la suite, Grigg a utilisé le complexe d'iridium $[Cp^*IrCl_2]_2$ en présence d'une quantité catalytique de potasse pour la réaction d'une large gamme d'arylacétonitriles,[300a] d'acides 1,3-diméthylbarbituriques,[300b] de *tert*-butylcyanoacétate[300c] et d'indoles.[300d] Le groupe de Williams a engagé le complexe d'iridium $[Ir(cod)Cl]_2$ en présence d'un diphosphane et de carbonate de césium pour l'alkylation de méthylènes activés et de nitroalcanes.[296c] Ce même complexe a également permis à Ishii de fonctionnaliser divers méthylènes activés en présence de triphénylphosphane et en l'absence de base.[301] Des complexes de ruthénium se sont également révélés efficaces dans ce type de réaction comme l'association de trichlorure de ruthénium et de triphénylphosphane pour la condensation d'alcools primaires et d'oxindoles[302] ou celle de

[298] D. J. Shermer, P. A. Slatford, D. D. Edney, J. M. J. Williams, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 2845.
[299] R. Grigg, T. R. B. Mitchell, S. Sutthivaiyakit, N. Tongpenyai, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4107.
[300] a) C. Lofberg, R. Grigg, M. Whittaker, A. Keep, A. Derrick, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8023. b) C. Löfberg, R. Grigg, A. Keep, A. Derrick, V. Sridharan, C. Kilner, *Chem. Commun.* **2006**, 5000. c) R. Grigg, C. Lofberg, S. Whitney, V. Sridharan, A. Keep, A. Derrick, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 849. d) S. Whitney, R. Grigg, A. Derrick, A. Keep, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3299.
[301] M. Morita, Y. Obora, Y. Ishii, *Chem. Commun.* **2007**, 2850.
[302] T. Jensen, R. Madsen, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3990.

$RuH_2(CO)(PPh_3)_3$ et de Xantphos pour l'alkylation de méthylènes activés.[303] Dans ce dernier cas, l'introduction de crotonitrile comme accepteur d'hydrures permet d'obtenir l'alcène correspondant.[303b] De plus, ces conditions permettent de réaliser une séquence déshydrogénation/condensation décarboxylante en utilisant des dérivés de l'acide malonique monoestérifié (Schéma D-34).[303b]

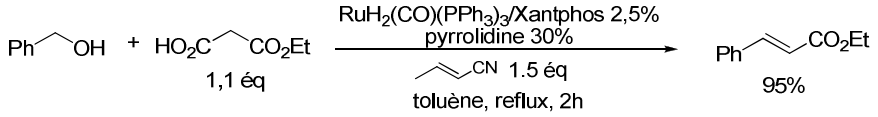


Schéma D-34 : Réaction de Knoevenagel à partir d'alcool en présence d'un accepteur d'hydrures

Récemment, des nucléophiles organométalliques ont également été utilisés dans la réaction d'alcools initiée par déshydrogénation.

3. Nucléophiles organométalliques

L'équipe de Krische a réalisé l'allylation énantiosélective d'alcools par réaction de l'aldéhyde généré *in situ* avec un complexe π-allyllique d'iridium formé à partir d'un acétate allylique et d'un précurseur chiral d'iridium (Schéma D-35).[304a,b] Cette méthodologie a par la suite pu être appliquée à la réaction d'acétates et de carbonates allyliques substitués ainsi qu'à la synthèse itérative de polyols chiraux.[304c-g]

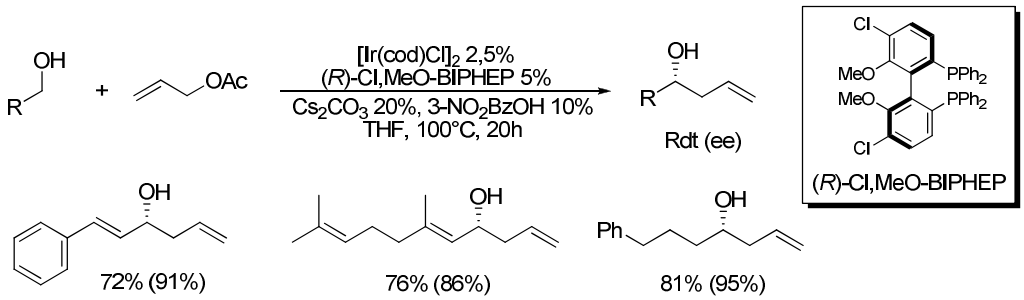


Schéma D-35 : Allylation asymétrique d'alcools catalysée par un complexe d'iridium

Krische a également montré que les hydrures de ruthénium formés par déshydrogénation de l'alcool peuvent réagir en présence d'une insaturation pour conduire à une espèce organométallique nucléophile susceptible de s'additionner sur le carbonyle généré *in situ* (Schéma D-36). En fonction des conditions réactionnelles, il est alors possible d'obtenir la cétone ou l'alcool correspondant comme produit de la réaction.

---

[303] a) P. A. Slatford, M. K. Whittlesey, J. M. J. Williams, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6787. b) M. I. Hall, S. J. Pridmore, J. M. J. Williams, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1975.

[304] a) I. S. Kim, M.-Y. Ngai, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6340. b) I. S. Kim, M.-Y. Ngai, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14891. c) I. S. Kim, S. B. Han, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2514. d) Yu Lu, In Su Kim, Abbas Hassan, David J. Del Valle, Michael J. Krische, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5018. e) A. Hassan, Y. Lu, M. J. Krische, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3112. f) Y. J. Zhang, J. H. Yang, S. H. Kim, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4562. g) S. B. Han, I. S. Kim, M. J. Krische, *Chem. Commun.* **2009**, 7278.

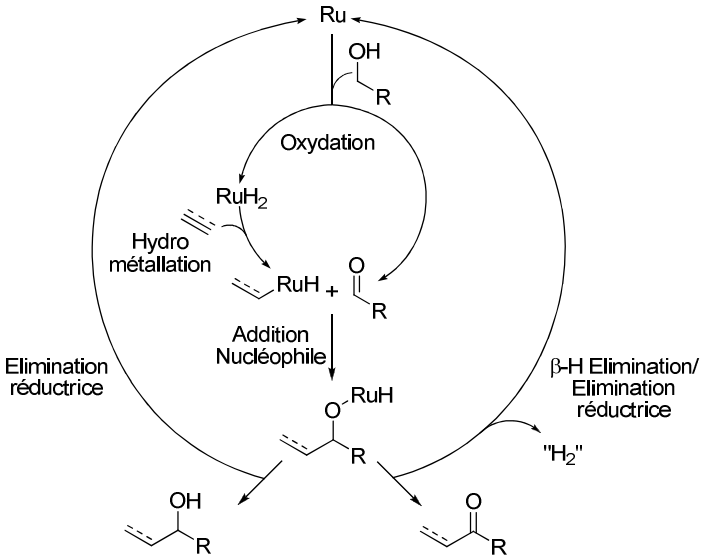


Schéma D-36 : Formation d'un nucléophile organométallique par hydrométallation

Ainsi, différents dérivés insaturés comme les alcynes, les énynes-1,3, les allènes ou les diènes-1,3 ont ainsi pu conduire aux produits de vinylation, de propargylation ou d'allylation d'alcools primaires diversement substitués en présence de catalyseurs composés d'iridium ou de ruthénium.[305] Par exemple, l'isoprénylation de l'alcool 4-méthoxybenzylique catalysée par un complexe de ruthénium peut conduire à l'alcool ou à la cétone correspondante en fonction des additifs et de la température de réaction (Schéma D-37).

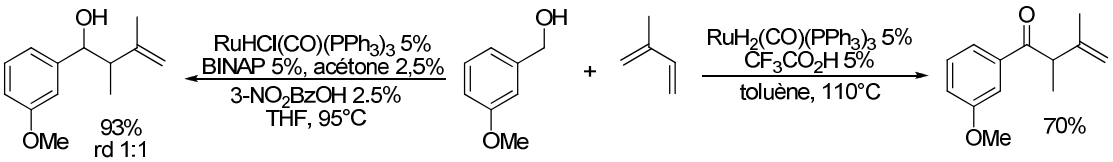


Schéma D-37 : Isoprénylation de de l'alcool 4-méthoxybenzylique

4. Hydroacylation

L'équipe de Jun a développé une méthodologie pour l'hydroacylation d'alcènes (Partie A.III.C.1, p. 37)[52] impliquant la formation *in situ* d'une imine à partir d'un aldéhyde et de la 2-amino-3-picoline **107**. Cette imine réagit avec l'oléfine par une réaction d'hydroimination assistée par chélation (intermédiaire **108**, Schéma D-38).[306b] Cette réaction a pu être adaptée pour utiliser directement des alcools comme précurseur d'aldéhydes grâce à un système catalytique composé de $RhCl_3.H_2O/PPh_3$ (Schéma D-38).[306a] Par la suite,

[305] Allènes : a) J. F. Bower, E. Skucas, R. L. Patman, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15134. b) S. B. Han, I. S. Kim, H. Han, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6916. Alcynes et énynes-1,3: c) Ryan L. Patman, Vanessa M. Williams, John F. Bower, Michael J. Krische, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5220. d) R. L. Patman, M. R. Chaulagain, V. M. Williams, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2066. e) V. M. Williams, J. C. Leung, R. L. Patman, M. J. Krische, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 5024. Diènes-1,3 : f) F. Shibahara, J. F. Bower, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6338. g) F. Shibahara, J. F. Bower, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14120. h) J. F. Bower, R. L. Patman, M. J. Krische, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1033.

[306] a) C.-H. Jun, C.-W. Huh, S.-J. Na, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 145. Revue : b) Y. J. Park, J. W. Park, C. H. Jun, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 222 et références citées.

différentes conditions réactionnelles permettant le recyclage du catalyseur ont été mises au point.[306b]

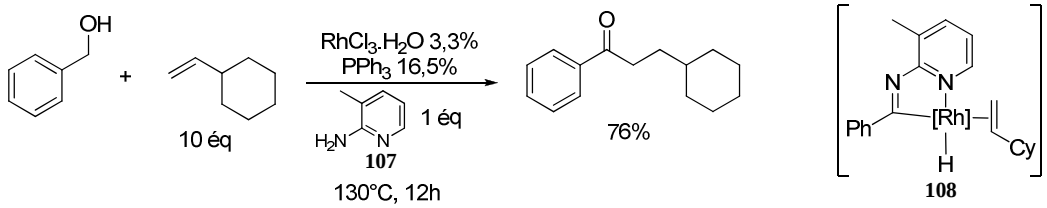


Schéma D-38 : Hydroacylation catalytique du vinylcyclohexane à partir de l'alcool benzylique

C. Formation de liaisons C-O

1. Formation d'esters

Nous avions vu que les aldéhydes pouvaient conduire à des esters par réaction de Tishchenko (Partie C.I p.109). En présence d'un catalyseur capable de déshydrogéner les alcools en aldéhydes, il est possible de former directement des esters à partir d'alcools.

Cette réaction tandem déshydrogénation/estérification, catalysée par des métaux de transition, est une alternative intéressante en terme d'efficacité et d'impact environnemental aux méthodes usuelles d'estérification impliquant l'utilisation de dérivés d'acides activés. En 1981, les équipes de Murahashi[307] et Shvo[308] ont indépendamment montré que des complexes de ruthénium permettent de catalyser cette réaction. Ainsi, le complexe $RuH_2(PPh_3)_4$ dans un solvant aromatique (toluène, mésitylène) à 180°C convertit divers alcools en esters correspondants en l'absence de base et d'accepteur d'hydrures (Schéma D-39).[307] La réaction d'alcools substitués en position β nécessite cependant de conduire la réaction en tube scellé afin de diminuer la réaction secondaire de décarbonylation réductrice, et l'ajout d'un accepteur d'hydrures améliore généralement les conversions.

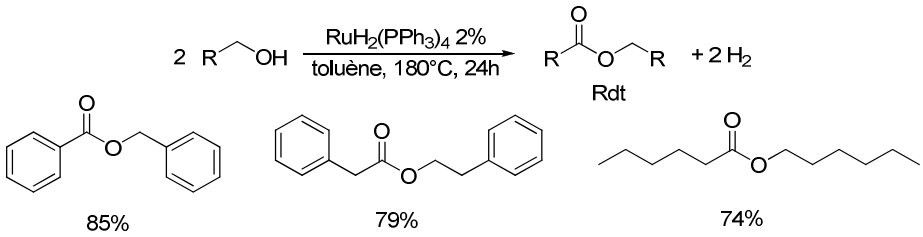


Schéma D-39 : Oxydation d'alcools en esters catalysée par le complexe $RuH_2(PPh_3)_4$

Le groupe de Shvo a utilisé le cluster $Ru_3(CO)_{12}$ à 145°C pour cette réaction qui peut être conduite sans solvant mais nécessite l'utilisation d'accepteurs d'hydrures, parmi lesquels le tolane (diphénylacétylène) s'est révélé le plus efficace.[308a-c] L'analyse du mélange réactionnel afin de comprendre l'origine de la grande efficacité de cet additif a conduit Shvo à la découverte du catalyseur éponyme **49** (p.116) qui est généré *in situ* dans ces conditions.[308d]

[307] a) S. I. Murahashi, K. Ito, T. Naota, Y. Maeda, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 5327. b) S. I. Murahashi, T. Naota, K. Ito, Y. Maeda, H. Taki, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4319.

[308] a) Y. Blum, D. Reshef, Y. Shvo, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 1541. b) Y. Blum, Y. Shvo, *J. Organomet. Chem.* **1984**, *263*, 93. c) Y. Blum, Y. Shvo, *J. Organomet. Chem.* **1985**, *282*, C7.

Ce complexe catalyse par exemple l'oxydation de l'alcool benzylique et du pentan-1-ol en esters correspondants à 145°C même en l'absence d'accepteurs d'hydrures.

Plus récemment, l'équipe de Milstein a synthétisé des complexes de ruthénium composés d'un ligand tridente de type PNN (complexe **106** par exemple, qui catalyse également l'amidation d'alcools primaires p.163) qui se sont révélés très actifs en l'absence d'accepteur d'hydrures et à un taux catalytique de 0,1% (Schéma D-40).[309] Seulement trois exemples ont néanmoins été décrits dans ces conditions.

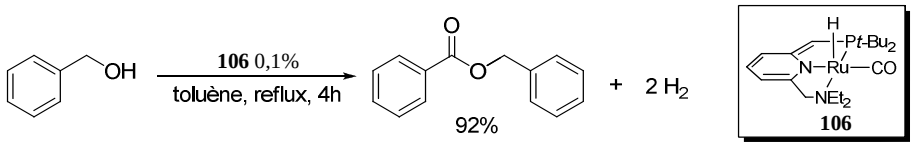


Schéma D-40 : Oxydation d'alcools en esters catalysée par le complexe 106

Des complexes d'iridium ont également été développés pour ce type de réaction (Schéma D-41).[310] Le groupe de Suzuki a ainsi utilisé le complexe d'iridium **50** à température ambiante en présence de la butan-2-one comme accepteur d'hydrures et d'une quantité catalytique de base pour oxyder une large gamme d'alcools benzyliques ou aliphatiques en esters correspondants avec de bons rendements.[310a] Les groupes d'Ishii[310b] et d'Ikarya[310c] ont respectivement montré que les complexes $[IrCl(coe)_2]_2$ et **109** permettent de conduire la réaction en l'absence d'accepteur d'hydrures en utilisant directement le dioxygène comme oxydant. Cependant le champ d'application de ces systèmes catalytiques est plus limité, avec des rendements souvent modestes.

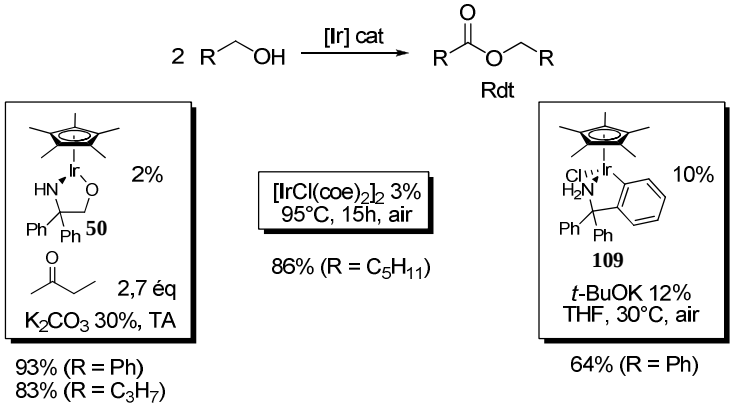


Schéma D-41 : Systèmes catalytiques composés d'iridium pour la formation d'esters à partir d'alcools

En ce qui concerne le mécanisme de cette transformation, deux chemins réactionnels peuvent être envisagés. L'ester peut être formé par dimérisation de deux molécules d'aldéhydes (ce qui revient à la réaction de Tishchenko vue auparavant Partie C.I, p.109), elles-mêmes formées par oxydation de deux molécules d'alcools (voie a, Schéma D-42). Une autre possibilité consiste en l'oxydation d'un hémiacétal formé à partir d'un aldéhyde et d'un alcool (voie b, Schéma D-42).

[309] a) J. Zhang, G. Leitus, Y. Ben-David, D. Milstein, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10840. b) J. Zhang, M. Gandelman, L. J. W. Shimon, D. Milstein, *Dalton Trans.* **2007**, 107.

[310] a) T. Suzuki, T. Matsuo, K. Watanabe, T. Katoh, *Synlett* **2005**, 1453. b) A. Izumi, Y. Obora, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 9199. c) S. Arita, T. Koike, Y. Kayaki, T. Ikariya, *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 1479.

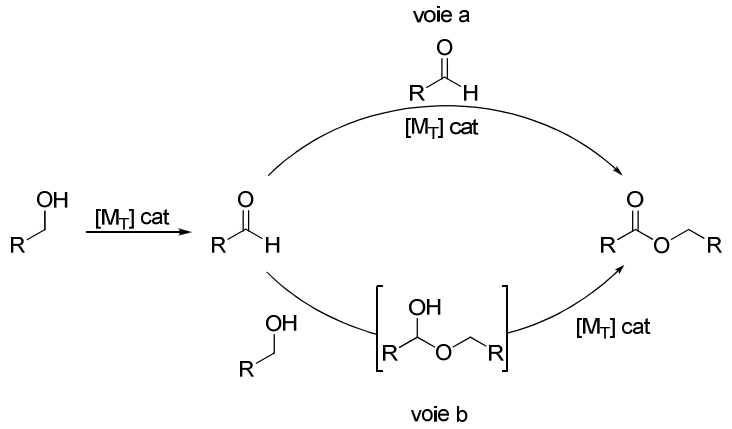


Schéma D-42 : Schéma mécanistique pour l'oxydation d'alcools en esters

Pour tous les systèmes catalytiques décrits précédemment, les auteurs considèrent généralement le mécanisme impliquant la formation d'un hémiacétal. En effet, lorsqu'un aldéhyde est engagé dans les conditions réactionnelles adaptées pour la dimérisation des alcools, aucune conversion n'est observée.[307,308a-c,309,310b] Par exemple, l'équipe de Milstein a montré qu'en présence du complexe **106** le benzaldéhyde seul ne conduit à aucune conversion alors que dans les mêmes conditions et avec un équivalent d'alcool benzylique, le benzoate de benzyle est obtenu quantitativement (Schéma D-43).[309a]

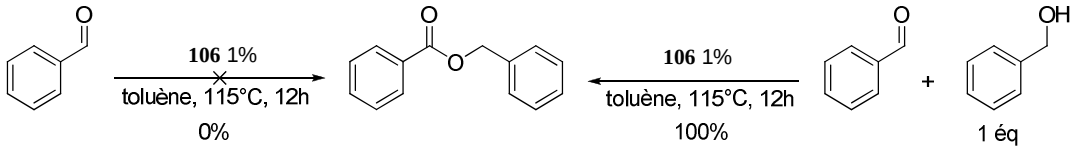


Schéma D-43 : Rôle de l'alcool benzylique dans la réaction du benzaldéhyde en présence du complexe 106

L'équipe de Murahashi a tenté d'appliquer son système, composé du complexe $RuH_2(PPh_3)_4$ comme catalyseur, dans le toluène à 180°C, à la formation d'esters dissymétriques à partir d'un mélange de deux alcools. Cependant, comme dans le cas de la réaction de Tishchenko à partir d'aldéhydes (Partie C.I.C.1.d), p.128), soit le produit majoritaire est un des deux homoesters, soit les quatre esters sont formés en quantités comparables.[307c] En revanche, si un des alcools utilisés est difficile à oxyder ou conduit à un aldéhyde peu stable, l'ester dissymétrique peut être formé sélectivement. Ainsi, les équipes de Williams[279] d'une part et de Grützmacher[311] d'autre part ont pu synthétiser divers esters méthyliques à partir d'un alcool primaire et de méthanol avec de bons rendements (Schéma D-44).

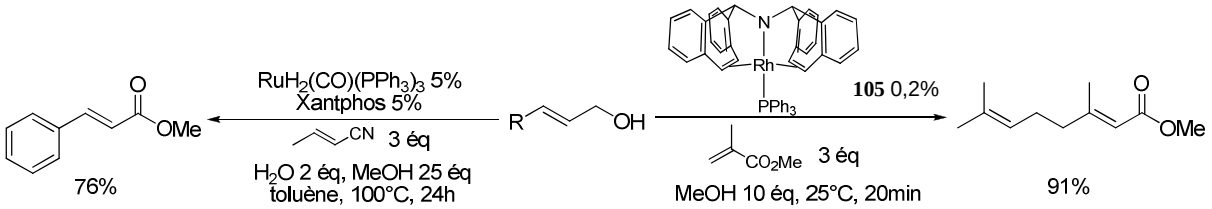


Schéma D-44 : Synthèse d'esters méthyliques à partir d'un alcool primaire et de méthanol

[311] a) N. A. Owston, A. J. Parker, J. M. J. Williams, *Chem. Commun.* **2008**, 624. b) N. A. Owston, T. D. Nixon, A. J. Parker, M. K. Whittlesey, J. M. J. Williams, *Synthesis* **2009**, 1578.

Nous avons vu que la dimérisation catalytique d'alcools constitue une approche performante pour la formation de l'ester correspondant, et plusieurs systèmes catalytiques se sont révélés efficaces dans cette réaction. Nous allons présenter la version intramoléculaire de cette transformation qui consiste en la formation de lactones à partir de diols.

2. Formation de lactones

De nombreuses conditions ont été mises au point pour la cyclisation de diols en lactones, principalement des diols-1,4 en γ-butyrolactones. Cette réaction comporte néanmoins divers enjeux qu'il est important de dégager préalablement à la description des différents systèmes catalytiques. Les premiers, inhérents à toute cyclisation, concernent l'influence de la substitution de la chaîne et de la taille du cycle formé. En effet, la présence de substituants sur le diol facilite la cyclisation en abaissant l'énergie du rotamère réactif.[312] Ainsi, la cyclisation du 1,1'-(1,2-benzène)diméthanol est plus rapide que celle du butane-1,4-diol et la réaction de diols peu substitués est donc généralement plus délicate. La taille du cycle est également un paramètre important. Ainsi, Illuminati et Mandolini ont montré que la vitesse de cyclisation d'ω-bromocarboxylates suit l'ordre suivant 5 > 6 > 7 > 10-12 > 8-9 (Schéma D-45).[313] La taille de cycle des lactones formées sera donc un paramètre intéressant pour évaluer et comparer les performances de différents systèmes catalytiques rapportés.

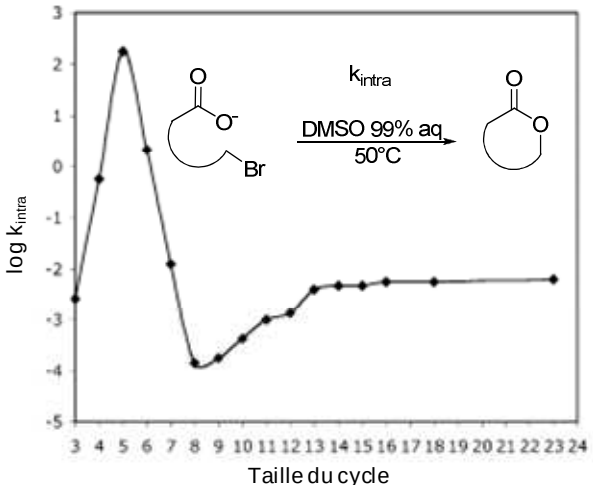


Schéma D-45 : Influence de la taille du cycle formé sur la vitesse de cyclisation

Les autres enjeux, propres à la cyclisation de diols, concernent la sélectivité de la réaction (Schéma D-46). Par exemple, il est important de contrôler la chimiosélectivité de la réaction de cyclisation d'un diol composé d'un alcool primaire et d'un alcool secondaire afin d'éviter la réaction parasite de formation d'une hydroxycétone. De plus, la cyclisation de diols dissymétriques nécessite un contrôle de la régiosélectivité de la réaction. Enfin, la stéréosélectivité de la cyclisation constitue également un défi majeur, par exemple pour la désymétrisation de diols méso.

[312] Revue sur l'effet de substituants *gem* : M. E. Jung, G. Piizzi, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1735.
[313] G. Illuminati, L. Mandolini, *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 95 et références citées.

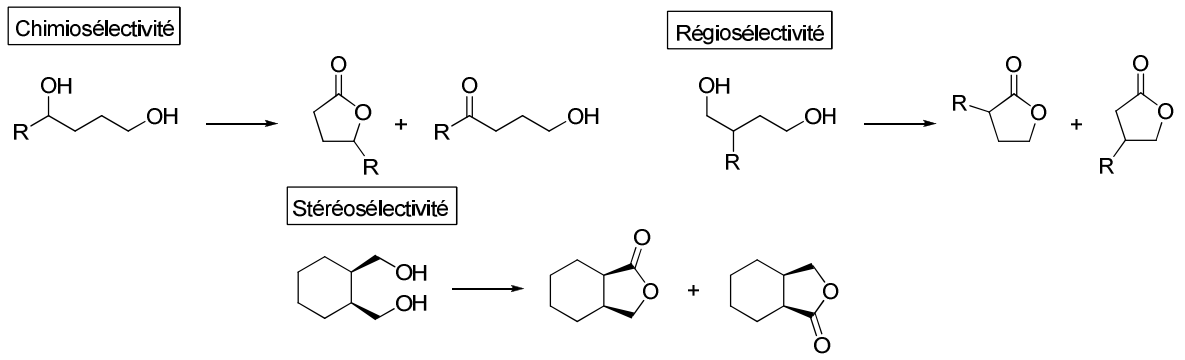
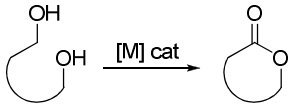
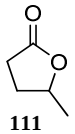
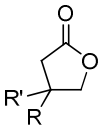
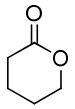
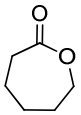


Schéma D-46 : Enjeux concernant la sélectivité de la cyclisation de diols

Nous allons à présent exposer les différents catalyseurs mis au point pour la lactonisation de diols. Afin de comparer leurs performances au travers des différents enjeux que nous venons de dégager, les résultats obtenus sur divers diols ont été rassemblés (Tableau D-1). Ainsi, l'effet de la taille du cycle peut être évalué par la cyclisation des diols linéaires non substitués conduisant aux lactones à 5, 6 et 7 chaînons, la chimiosélectivité par la réaction du pentane-1,4-diol et la régiosélectivité par celle de butane-1,4-diols disubstitués en position 2 et 2'.

Tableau D-1 : Métaux de transition utilisés pour la cyclisation catalytique de diols[a]



Entrée	Conditions	**110**	 **111**		 **112**	 **113**	Réf.
1	$RuH_2(PPh_3)_4$ 2% acétone (1-3 éq) toluène, 180°C	89%[b]	92%[b]	95%[d] (97/3)	82%[b]	0%	307
2	$RuH_2(PPh_3)_4$ 4% 4-Ph-3-butèn-2-one (2 éq) toluène, 20°C	-	100%[b]	100%[b],[e] (99,6/0,4)	-	-	315
3	$RuH_4(PPh_3)_3$ 2% acétone/benzène, 40°C	85%	86%	-	70%[b]	34%[b]	316
4	**49** 1%, Na_2CO_3 1,5 éq $CHCl_3$, 90°C	99%	50%[b]	-	99%	90%	317
5	**114** 1%, *t*-BuOK 1% acétone, 30°C	99%[c]	96%[c],[f]	-	81%[c]	0%	318
6	$Pd(OAc)_2$ 2%, PPh_3 6% K_2CO_3 2,1 éq, PhBr 2,1 éq DME, 85°C	100%[b]	-	90%[e] (30/70)	-	-	319
7	**50** 0,5% acétone, TA	96%	88%	98%[g] (99/1)	95%	-	321

[a] Les rendements indiqués sont les rendements en produit isolé sauf indication contraire. Entre parenthèses est indiquée la régiosélectivité de la réaction, le produit représenté étant majoritaire. [b] Rendements déterminés par CPG. [c] Rendements déterminés par RMN. [d] R = H et R' = 2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl. [e] R = R' = Me. [f] Le substituant n'est pas un méthyle mais un *n*-pentyle. [g] R = R' = Ph.

L'équipe de Murahashi a rapporté la lactonisation de diols dans les conditions précédemment décrites pour la formation d'esters à partir d'alcools.[307] Ainsi en utilisant le complexe $RuH_2(PPh_3)_4$ dans le toluène à 180°C et avec l'acétone comme accepteur d'hydrures, divers diols-1,4 et -1,5 ont conduit aux lactones correspondantes avec de bons rendements (entrée 1).[307] De plus, une très bonne régiosélectivité de 97/3 est obtenue pour la cyclisation d'un diol dissymétrique. Les lactones **110** et **112** ont également été isolées avec des rendements respectifs de 79 et 83% dans des conditions analogues à plus basse température (110°C) en utilisant l'allylcarbonate de méthyle comme accepteur d'hydrures.[314] L'équipe de Saburi et Yoshikawa a montré que le complexe $RuH_2(PPh_3)_4$, en présence de 4-phényl-3-butèn-2-one comme accepteur d'hydrures, permet la lactonisation d'une large gamme de diols-1,4 et -1,5 dissymétriques à température ambiante dans le toluène avec d'excellentes régiosélectivités (entrée 2).[315a-b] Dans des conditions analogues, les auteurs ont également utilisé le complexe de rhodium $RhH(PPh_3)_4$ mais les sélectivités obtenues sont généralement inférieures.[315c]

Des polyhydrures métalliques à base d'iridium ($IrH_5(Pi\text{-}Pr_3)_2$), de rhénium ($ReH_7(Pi\text{-}Pr_3)_2$) ou de ruthénium ($RuH_4(PPh_3)_3$) ont été utilisés par Lin pour la cyclisation de diols-1,4 et -1,5 en présence d'acétone dans le benzène (entrée 3).[316] De plus, dans ces conditions, des lactones à 7 et 11 chaînons peuvent également être obtenues à partir du hexane-1,6-diol et du décane-1,10-diol.

Le groupe de Park a rapporté l'utilisation du catalyseur de Shvo **49** à 90°C dans le chloroforme pour la lactonisation de diols (entrée 4).[317] De bons rendements sont obtenus dans ces conditions pour former des lactones de 5 à 7 chaînons, mais la formation de la lactone **111** s'accompagne de 50% d'hydroxycétone correspondant à l'oxydation sélective de l'alcool secondaire par rapport à l'alcool primaire. Le chloroforme joue ici le double rôle de solvant et d'oxydant, le produit d'oxydation étant le dichlorométhane dont la formation est détectée par RMN ^1H et ^{13}C (Schéma D-47).

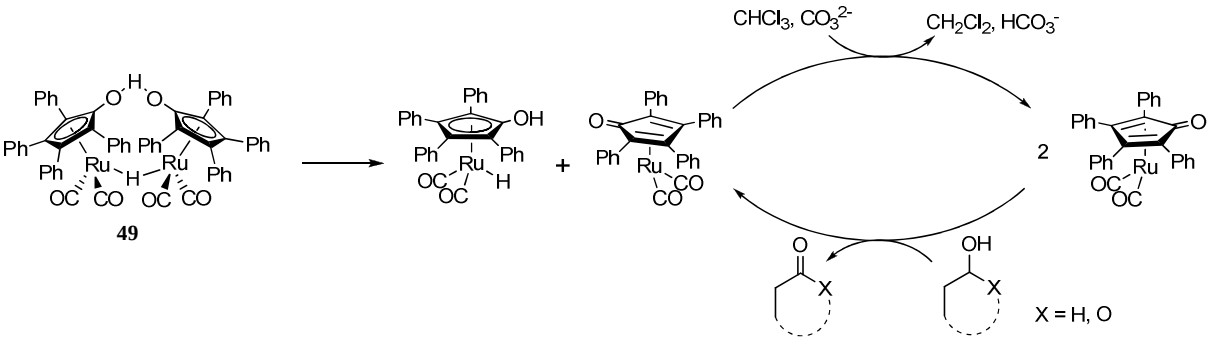


Schéma D-47 : Schéma mécanistique de la formation de lactones catalysée par le catalyseur de Shvo 49

Récemment, l'équipe d'Ikarya a montré que le complexe $Cp^*Ru(PN)$ **114** (Schéma D-48) est hautement efficace pour la cyclisation de diols-1,4 diversement substitués dans

[314] I. Minami, J. Tsuji, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3903.

[315] a) Y. Ishii, K. Osakada, T. Ikariya, M. Saburi, S. Yoshikawa, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 2677. b) Y. Ishii, K. Osakada, T. Ikariya, M. Saburi, S. Yoshikawa, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2034. c) Y. Ishii, K. Suzuki, T. Ikariya, M. Saburi, S. Yoshikawa, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2822.

[316] Y. Lin, X. Zhu, Y. Zhou, *J. Organomet. Chem.* **1992**, *429*, 269.

[317] H. M. Jung, J. H. Choi, S. O. Lee, Y. H. Kim, J. H. Park, J. Park, *Organometallics* **2002**, *21*, 5674.

l'acétone, à 30°C, en présence d'une quantité catalytique de *t*-BuOK (entrée 5).[318] La réaction de diols-1,5 nécessite une plus grande quantité d'acétone et des temps plus longs, et les diols-1,7 ne réagissent pas à moins d'être conformationnellement contraints. Cette différence de réactivité a pu être mise à profit pour la lactonisation de triols (Schéma D-48).

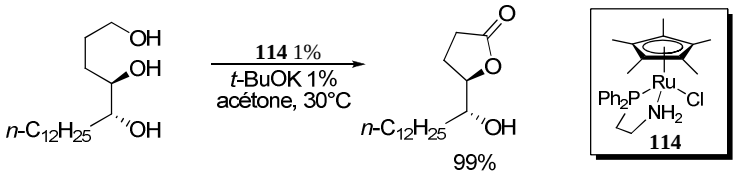


Schéma D-48 : Lactonisation d'un triol catalysée par le complexe 114

Le groupe de Yoshida, qui avait mis au point un système catalytique pour l'oxydation sélective d'alcools en aldéhydes catalysée par le palladium, a utilisé ces conditions pour la lactonisation de diols.[319] Ainsi, en présence d'acétate de palladium, de triphénylphosphane, de carbonate de potassium et de bromobenzène comme oxydant, à 85°C, dans le 1,2-diméthoxyéthane, quelques diols-1,4 et -1,5 ont pu être transformés en lactones (entrée 6). De même, l'équipe d'Uemura a pu conduire ce type de réaction sous atmosphère de dioxygène à partir d'acétate de palladium en présence de pyridine et de tamis moléculaire.[320]

Le complexe d'iridium **50** (Schéma C-10, p.117), dont l'efficacité en tant que catalyseur pour la formation d'esters à partir d'aldéhydes[186] ou d'alcools[310a] avait été démontrée par le groupe de Suzuki, permet également la conversion de diols en lactones avec de très bons rendements, dans l'acétone, à température ambiante et en l'absence de base (entrée 7).[321]

En 2005, l'équipe de Hartwig a mis au point le complexe de ruthénium **115** (Schéma D-49), associant des ligands phosphorés à une diamine, qui s'est révélé d'une très grande performance pour la lactonisation du butane-1,4-diol en l'absence de base, d'accepteur d'hydrures et de solvant.[322] Afin de s'affranchir d'accepteurs d'hydrures dont l'hydrogénation, thermodynamiquement favorisée, contrebalance la déshydrogénation endothermique de l'alcool, la réaction est conduite au reflux de la γ-butyrolactone (205°C) ce qui favorise le dégagement de dihydrogène. Néanmoins, une réaction à si haute température nécessite la conception d'un catalyseur stable et qui ne peut pas être dégradé par des réactions parasites. Ainsi, l'utilisation d'un catalyseur fonctionnant par transfert d'hydrures assisté par la diamine (mécanisme par sphère externe) permet d'éviter la complexation d'aldéhydes au métal qui conduit à l'inactivation du catalyseur via la formation de complexes de type carbonylruthénium par décarbonylation réductrice.[307,322] Dans ces conditions, le complexe **115** permet la conversion totale du butane-1,4-diol en γ-butyrolactone à un taux catalytique de 0,006% et un TON de 17000 (Schéma D-49) ce qui permettrait d'envisager une application industrielle de ce procédé.

[318] M. Ito, A. Osaku, A. Shiibashi, T. Ikariya, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1821.
[319] Y. Tamaru, Y. Yamada, K. Inoue, Y. Yamamoto, Z. Yoshida, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1286.
[320] T. Nishimura, T. Onoue, K. Ohe, S. Uemura, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6750.
[321] T. Suzuki, K. Morita, M. Tsuchida, K. Hiroi, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2361.
[322] J. Zhao, J. F. Hartwig, *Organometallics* **2005**, *24*, 2441.

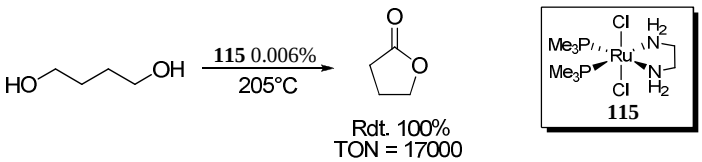
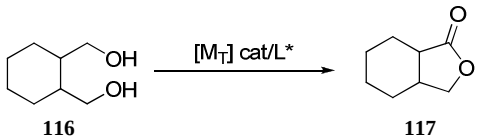


Schéma D-49 : Lactonisation du butane-1,4-diol en l'absence de base, d'accepteur d'hydrures et de solvant

Afin de développer une version asymétrique de cette réaction, plusieurs équipes se sont intéressées à la désymétrisation de diols méso (comme le cis-cyclohexane-1,2-diméthanol **116**) catalysée par des complexes de métaux de transition associés à un ligand chiral (Tableau D-2).

Tableau D-2 : Désymétrisation de diols méso



Entrée	Conditions	Rdt (%)	ee (%)	Réf.
1	Ru_2Cl_4((-)-DIOP)$_3$ 2% 4-Ph-3-butèn-2-one (2 éq) NEt_3 18%, toluène, 110°C, 20h	90[a]	12[d]	323
2	RhH((-)-DIOP)2 4% 4-Ph-3-butèn-2-one (2 éq) toluène, 50°C, 30h	44[c]	29[d]	315c
3	[RuCl((*S*)-BINAP)(benzène)]Cl 2% NEt_3 9%, 4-Ph-3-butèn-2-one (2 éq) 60°C, 44h	61[b]	23[a]	324
4	$[Cp^*IrCl_2]_2$ 0.5% (*R*)-phénylglycinol 1%, *t*-BuOK 5% DCM/acétone (2:1), 30°C, 24h	96[c]	42[e]	325
5	**122** 4% $CHCl_3$, 7h, hν, TA, air	80[c]	80[f]	326

[a] Déterminé par CPG. [b] Déterminé par RMN ^{1}H. [c] Rendements en produit isolé. [d] Déterminé par mesure du pouvoir rotatoire. [e] Déterminé par HPLC chirale. [f] Rendements en produit isolé du lactol correspondant.

Le groupe de Yoshikawa a ainsi utilisé un complexe de ruthénium et de (-)-DIOP pour la désymétrisation de divers diols méso, mais avec de faibles excès énantiomériques (12% pour le diol **116** entrée 1), le meilleur excès énantiomérique étant 15% pour le 3-isopropylpentan-1,5-diol.[323] Lorsqu'un complexe hydridorhodium associé à la (-)-DIOP est utilisé, un excès énantiomérique de 29% a pu être atteint, mais le rendement est de 44% (entrée 2).[315c] L'équipe de Takaya a montré que le complexe cationique [RuCl((*S*)-BINAP)(benzène)]Cl conduit à la lactone **117** avec un excès énantiomérique de 23% et un rendement de 61% (entrée 3).[324] Ce même groupe a pu améliorer l'activité de ce complexe en utilisant des surfactants dans divers solvants organiques, mais l'énantiosélectivité n'a pu être augmentée. L'équipe d'Hiroi a montré que des catalyseurs d'iridium formés *in situ* à

[323] Y. Ishii, K. Osakada, T. Ikariya, M. Saburi, S. Yoshikawa, *Chem. Lett.* **1982**, *8*, 1179.
[324] K. Nozaki, M. Yoshida, H. Takaya, *J. Organomet. Chem.* **1994**, *473*, 253.

partir du complexe $[Cp^*IrCl_2]_2$, de *t*-BuOK et d'aminoalcools chiraux permettaient d'obtenir des lactones chirales à partir de diols méso.[325] L'utilisation du (*R*)-phénylglycinol a ainsi permis la formation de la lactone **117** avec un rendement de 96% et un excès énantiomérique modeste de 42% (entrée 4). Néanmoins, dans ces conditions, le diol **118** a pu être converti en lactone **119** à l'échelle d'un gramme avec un rendement de 97% et un excès énantiomérique de 81% en utilisant l'aminoalcool **120** comme ligand chiral (Schéma D-50).

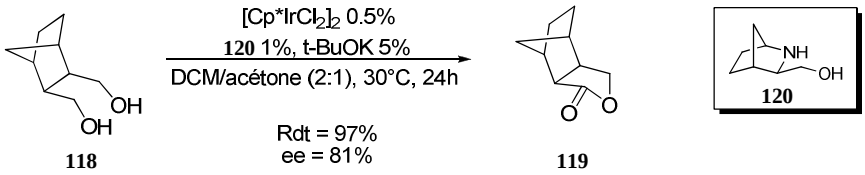


Schéma D-50 : Désymétrisation du diol 118 catalysée par un complexe d'iridium associé à l'aminoalcool 120

L'obtention de lactols peut être avantageuse d'un point de vue synthétique puisque c'est un motif présent dans de nombreux produits naturels et il est souvent délicat d'empêcher la suroxydation de ce dernier en lactone. Le groupe de Katsuki s'est intéressé à la formation de lactols chiraux par désymétrisation de diols méso, catalysée par des complexes de type (NO)Ru(salen) sous irradiation à l'air libre (entrée 5).[326] Ainsi, le complexe **122** conduit au lactol **121** avec un rendement de 80%, dont l'oxydation conduit à la lactone **117** avec 80% d'excès énantiomérique (Schéma D-51).

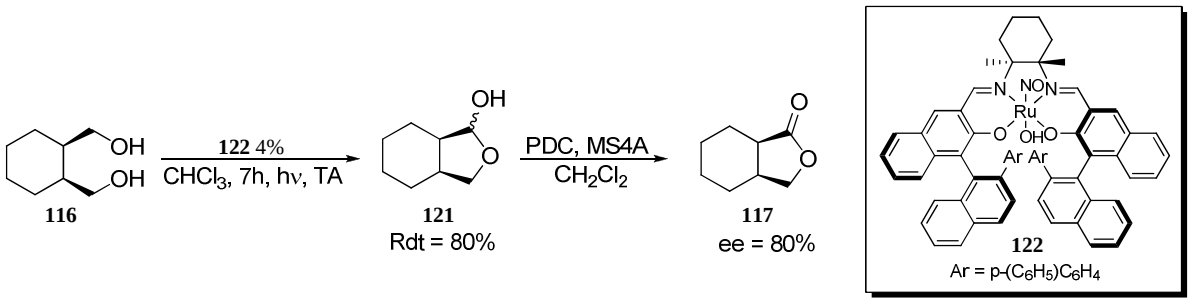


Schéma D-51 : Désymétrisation du diol 116 catalysée par le complexe 122

D. Conclusion

Nous avons vu que la formation de liaisons C-N, C-C et C-O à partir d'alcools, par réaction du dérivé carbonylé généré *in situ*, constitue une approche synthétique très performante pour former des molécules complexes à partir de substrats aisément disponibles, stables et bon marché. En particulier, les complexes d'iridium et de ruthénium se sont révélés très efficaces dans ces réactions. Cette approche directe conduit à une réduction d'étapes de synthèse, permettant ainsi d'éviter les traitements et les purifications d'intermédiaires qui génèrent des déchets (solvants, sels, etc.) et s'inscrit donc complètement dans les principes de la chimie verte.

Par la suite, nous nous sommes demandé si le système catalytique flexible développé au laboratoire, composé d'une source de ruthénium, de formiate de sodium et d'un ligand, qui catalyse diverses réactions à économie d'atomes notamment à partir de cétones ou

[325] T. Suzuki, K. Morita, Y. Matsuo, K. Hiroi, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2003.
[326] H. Shimizu, S. Onitsuka, H. Egami, T. Katsuki, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5396.

d'aldéhydes, pouvait être employé dans ce type de processus. Nous avons donc cherché, dans un premier temps, à réaliser la réaction d'hydroarylation directement à partir de dérivés de l'alcool benzylique, réaction qui n'a aucun précédent dans la littérature. Nous nous sommes ensuite intéressés à la formation d'esters et de lactones à partir d'alcools et de diols, en nous attachant à mettre au point des conditions efficaces, faciles à mettre en œuvre et applicables à une très large gamme de substrats, ce qui fait défaut à la plupart des conditions réactionnelles et des catalyseurs rapportés jusqu'à présent dans la littérature.

II. Réaction tandem Oxydation/Hydroarylation

La formation de liaisons C-C par un processus tandem impliquant une réaction d'hydroarylation n'a que très peu de précédents dans la littérature et lorsque nous avons débuté ce projet, un seul exemple avait été décrit par l'équipe de Jun. Ainsi, une séquence déshydrogénation d'amines/transamination suivie d'une hydroacylation puis d'une hydroarylation a pu être réalisée en utilisant le complexe de Wilkinson en présence de 2-amino-3-picoline dans le toluène à 170°C (Schéma D-52).[327]

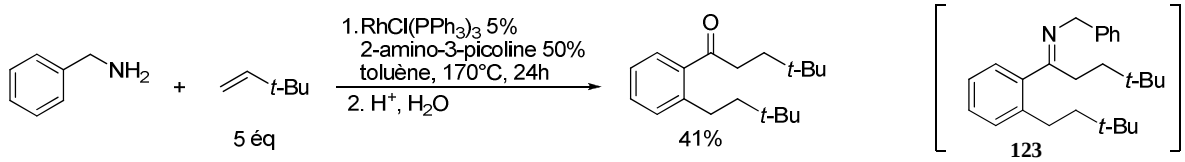


Schéma D-52 : Hydroarylation et hydroacylation initiées par déshydrogénation de la benzylamine

Néanmoins, un des inconvénients de cette réaction est que la moitié de la benzylamine introduite est perdue lors de l'hydrolyse de l'imine intermédiaire **123** et le rendement ne peut donc pas dépasser 50%. De plus, seule la benzylamine a été utilisée comme substrat pour cette réaction ce qui limite son utilisation.

Au cours de notre étude, le groupe de Martin-Matute a publié une réaction tandem isomérisation/hydroarylation catalysée par le complexe $RuCl_2(PPh_3)_3$ en présence de formiate de sodium et de tri-*tert*-butylphosphane dans le toluène à 140°C (Schéma D-53).[328] Cette réaction est cependant limitée aux alcools allyliques, et il serait intéressant de développer une réaction plus générale.

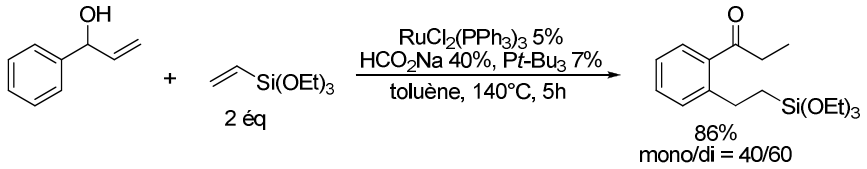


Schéma D-53 : Réaction tandem isomérisation/hydroarylation catalysée par un complexe de ruthénium

Au vu des résultats obtenus précédemment pour l'hydroarylation de cétones aromatiques (Partie B, p.49), et en considérant l'aptitude des complexes de ruthénium à réaliser la déshydrogénation d'alcools (Partie D.I.C, p.171), nous nous sommes demandé si notre système catalytique pourrait permettre de réaliser une séquence réactionnelle

[327] C.-H. Jun, K.-Y. Chung, J.-B. Hong, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 785.
[328] A. Bartoszewicz, B. Martin-Matute, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1749.

oxydation/hydroarylation d'alcools benzyliques pour conduire à la cétone alkylée correspondante (Schéma D-54).

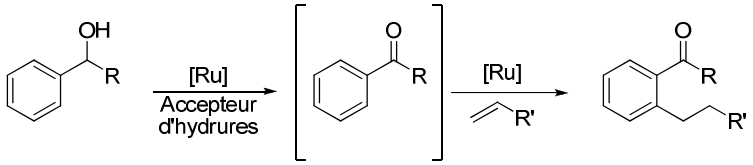


Schéma D-54 : Réaction tandem d'oxydation/alkylation d'alcools benzyliques

A. Utilisation d'un précurseur de ruthénium(II)

1. Optimisations

Nous avons choisi le 1-phényléthanol **124** comme substrat pour les optimisations et cet alcool a été engagé dans les conditions réactionnelles optimisées précédemment pour l'hydroarylation de cétones aromatique et utilisant un précurseur de ruthénium(II) dans le dioxane, i.e. en présence de 2,5% de $[RuCl_2(p\text{-cym})]_2$, de 30% de formiate de sodium et de 15% de tris(4-trifluorométhylphényl)phosphane à une température de 100°C (Schéma D-55).

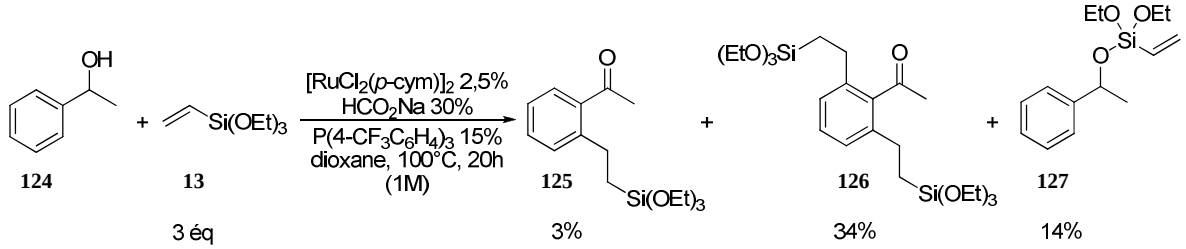
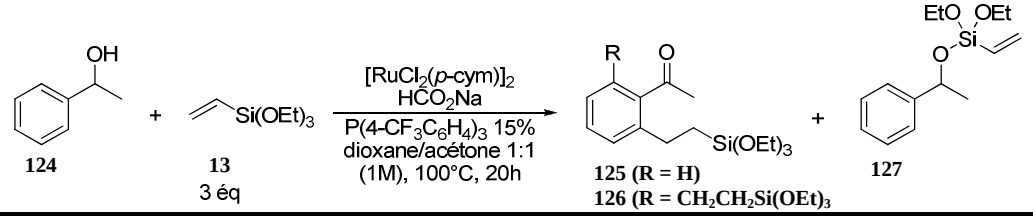


Schéma D-55 : Réaction tandem oxydation/hydroarylation dans le dioxane

Bien que modeste, ce résultat est très encourageant puisqu'il valide notre concept. Dans ces conditions, nous avons en effet pu obtenir les produits d'hydroarylation **125** et **126** avec une conversion de 3 et 34% respectivement, accompagnés de 14% du produit **127** qui est formé par transalcoxylation de l'alcool de départ **124** sur le triéthoxyvinylsilane **13**. Le rapport 3/34, correspondant à la proportion mono/disubstitué, montre que l'hydroarylation est efficace dans ces conditions et que l'étape qui limite la conversion semble être l'oxydation de l'alcool **124** en cétone correspondante. La formation du sous-produit **127** peut également s'expliquer par l'oxydation lente qui permet à cet alcool de réagir avec le triéthoxyvinylsilane **13**. Il apparaît donc crucial de favoriser cette étape d'oxydation pour améliorer la formation des produits d'hydroarylation.

Nous avons donc envisagé d'utiliser un cosolvant, l'acétone, dont l'aptitude à jouer le rôle d'accepteur d'hydrures avait pu être observée dans l'hydroarylation de cétones aromatiques en milieu protique (Partie B.III, p.86).[147] Un essai dans les conditions réactionnelles précédentes, mais utilisant un mélange dioxane/acétone 1:1 comme solvant, a alors été réalisé (entrée 1, Tableau D-3). La concentration en alcool étant de 1M, ceci correspond à 6,7 éq d'acétone par rapport à l'alcool. Cette stratégie s'est révélée payante et nous avons pu observer avec satisfaction que dans ces conditions la conversion en produits d'hydroarylation est nettement augmentée (de 37 à 67%) et la formation du sous-produit **127** diminuée (de 14 à 10%). Nous avons par la suite cherché à modifier divers paramètres pour améliorer ces résultats (entrées 2-4, Tableau D-3).

Tableau D-3 : Optimisation des conditions réactionnelles pour l'alkylation du 1-phényléthanol 124[a]



Entrée	% [Ru]	% HCO_2Na	Conv. (%) **125** + **126**	**125**/**126**	Conv. (%) **127**	Rdt (%)[b] (**125** + **126**)
1	5	30	67	42/58	10	-
2	5	130	82	57/43	12	47
3	10	60	94	22/78	4	56
4[c]	5	30	84	95/5	0	62

[a] Réactions conduites sur 1 mmol d'alcool **124** avec 3 mmol de triéthoxyvinylsilane **13** en présence de $[RuCl_2(p\text{-cym})]_2$, de formiate de sodium et de 3éq/Ru de $P(4\text{-}CF_3C_6H_4)_3$ à 100°C dans un mélange dioxane/acétone 1:1 pendant 20h. Les proportions des produits obtenus sont déterminées par CPG. [b] Rendements en produit isolé. [c] Le silane **13** est ajouté après 15h à 100°C, puis le milieu réactionnel est agité 8h à 100°C.

Il avait été montré par Bäckvall que l'oxydation d'alcools par transfert d'hydrures était accélérée par l'utilisation d'une quantité catalytique de base.[329] Dans nos conditions, le formiate de sodium peut jouer le rôle de base mais il est également consommé pour générer l'espèce catalytique active (Partie B.III, p.86). En introduisant un excès de formiate de sodium (entrée 2), la conversion en produits d'hydroarylation a pu atteindre 82%, mais 12% du silane **127** sont également formés. Lorsque le taux catalytique est doublé (10% de ruthénium), la conversion est de 98% dont seulement 4% de produit de transalcoxylation (entrée 3). L'ajout du silane après 15h de réaction à 100°C, pour favoriser l'oxydation de l'alcool plutôt que la formation de **127**, permet d'obtenir 84% de conversion en produits d'hydroarylation **125** et **126** et d'éliminer la formation du produit **127** (entrée 4). Bien que ces derniers résultats soient encourageants, ils ne sont pas entièrement satisfaisants d'un point de vue pratique (excès de base, taux catalytique élevé ou réaction séquentielle nécessitant d'ajouter un réactif au cours de la réaction). De plus, les rendements isolés après purification des bruts réactionnels se sont révélés très différents des conversions mesurées par CPG, ce qui signifie que les proportions de réactif **124** et du sous-produit **127** ont été sous-estimées en CPG.

Afin de s'affranchir des problèmes liés à la réaction parasite de transalcoxylation, nous avons choisi de conduire la réaction avec le tri(isopropoxy)vinylsilane **128** dans lequel l'atome de silicium est stériquement encombré par les groupes isopropoxy. Lorsque ce silane est engagé avec le 1-phényléthanol **124** en présence de 2,5% de $[RuCl_2(p\text{-cym})]_2$, de 30% de formiate de sodium et de 15% de tris(4-trifluorométhylphényl)phosphane dans un mélange dioxane/acétone 1:1 à 100°C pendant 20h, les produits d'hydroarylation **129** et **130** sont

[329] G.-Z. Wang, J.-E. Bäckvall, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 337.

obtenus avec une conversion totale et un rendement isolé de 92%, le produit de transalcoxylation n'étant pas formé (Schéma D-56).

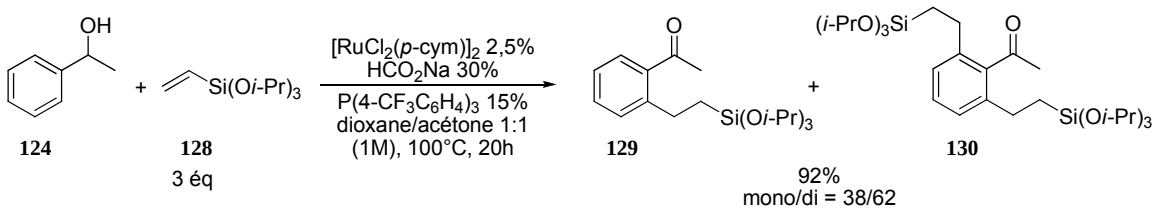


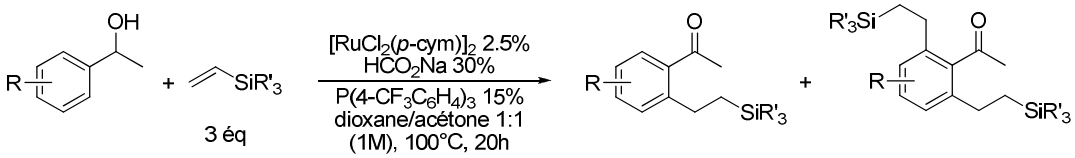
Schéma D-56 : Utilisation du tri(isopropoxy)vinylsilane dans la réaction tandem oxydation/hydroarylation

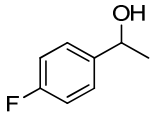
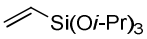
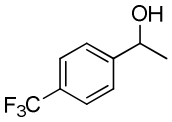
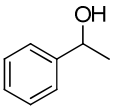
Nous avons donc pu mettre au point des conditions réactionnelles efficaces permettant d'éliminer le sous-produit de transalcoxylation de l'alcool sur le vinylsilane. De plus, il s'avère que les conditions précédemment décrites pour l'hydroarylation sont bien adaptées pour cette réaction tandem, en utilisant l'acétone comme co-solvant.

2. *Applications*

Ces conditions ont pu être appliquées à l'hydroarylation du silane **128** par divers 2-aryléthanols substitués (entrées 1-2, Tableau D-4) ainsi qu'à l'hydroarylation du triéthylsilane à partir du 1-phényléthanol **124** (entrée 3). Dans tous les cas, les produits sont obtenus avec de très bons rendements allant de 79 à 99% et le produit majoritaire est le produit de dialkylation, sauf dans le cas du triéthylvinylsilane.

Tableau D-4 : Extension de la réaction d'oxydation/hydroarylation à divers substrats[a]



Entrée	Alcool	Silane	Rdt (%)[b]	Mono/di[c]
1			99	48/52
2			82	10/90
3			79	90/10

[a] Réactions conduites sur 1 mmol d'alcool avec 3 mmol de vinylsilane **128** en présence de 2,5% de [RuCl$_2$(*p*-cym)]$_2$, de 30% de formiate de sodium et de 15% de P(4-CF$_3$C$_6$H$_4$)$_3$ à 100°C dans un mélange dioxane/acétone 1:1 pendant 20h. [b] Rendements en produit isolé. [c] Déterminé par RMN.

En parallèle de ces applications mettant en jeu le précurseurs de ruthénium(II), avait été menée l'étude de l'utilisation du précurseur RuCl$_3$.xH$_2$O pour l'hydroarylation de cétones aromatiques (Partie B.IV, p.92). Nous nous sommes donc intéressés à ce précurseur pour poursuivre l'étude de la réaction tandem oxydation/hydroarylation.

B. Utilisation de trichlororuthénium hydraté

Dans les conditions précédemment optimisées, l'utilisation du complexe $RuCl_3.xH_2O$ comme précurseur de ruthénium pour la réaction du 1-phényléthanol **124** avec le tri(isopropoxy)vinylsilane **128** permet d'isoler les produits d'hydroarylation **129** et **130** avec un rendement de 98% après 20h de réaction (Schéma D-57).

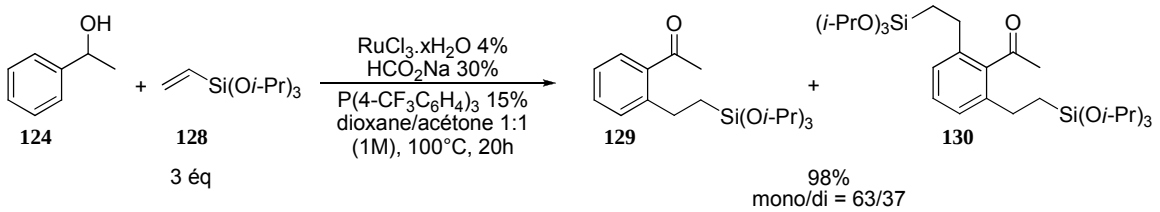


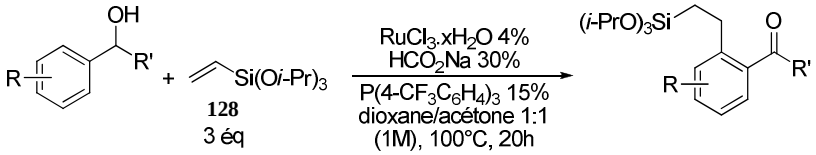
Schéma D-57 : Oxydation/hydroarylation en utilisant le complexe $RuCl_3.xH_2O$ comme précurseur

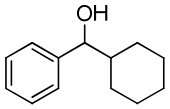
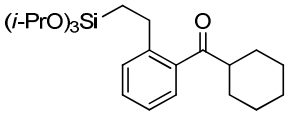
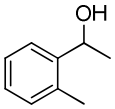
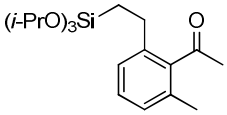
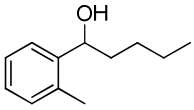
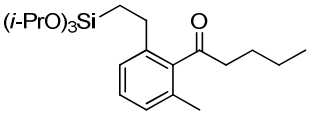
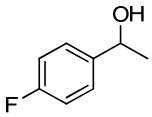
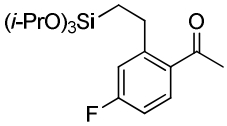
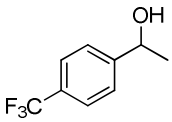
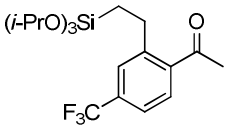
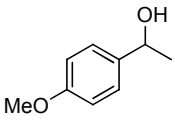
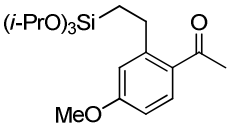
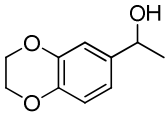
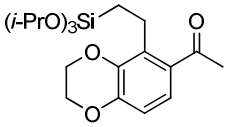
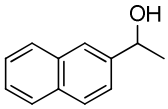
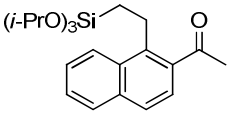
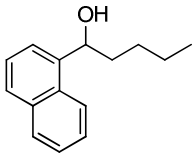
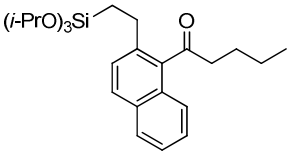
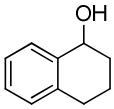
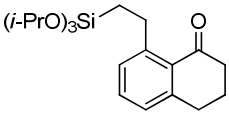
Au vu de ce résultat, ces conditions semblent bien adaptées à cette réaction tandem et sont mêmes meilleures que celles utilisant le précurseur de ruthénium(II). Nous n'avons donc pas cherché à aller plus loin dans les optimisations.

Ces conditions se sont par la suite montrées très générales et compatibles avec une large gamme de substrats diversement substitués (Tableau D-5).[330] Le cyclohexyl(phényl)méthanol est ainsi oxydé et alkylé avec un rendement de 82% (entrée 1). Lorsque le noyau aromatique est substitué par un groupe méthyle en position *ortho*, les produits d'oxydation/hydroarylation ont pu être isolés avec des rendements respectifs de 88 et 85% pour les arylméthanols fonctionnalisés par une chaîne méthyle ou *n*-butyle (entrées 2-3). Dans ce dernier cas, le rendement est même supérieur à celui qui avait été obtenu à partir de l'acétophénone correspondante (67%, entrée 10, Tableau B-12, p.97). La présence de substituants électroattracteurs (entrées 4-5) ou électrodonneurs (entrée 6) en *para* de l'aromatique conduisent aux produits correspondants avec des rendements similaires. Les produits de dialkylation sont obtenus très majoritairement ici, du fait de l'utilisation d'un excès de vinylsilane **128**, du long temps de réaction, mais aussi, sans doute, de l'étape d'oxydation de l'alcool qui est plus lente. La réaction du 1-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)éthanol (entrée 7) conduit exclusivement à la formation du produit de monoalkylation sur la position la plus encombrée (position 5), probablement du fait de la complexation de l'atome d'oxygène en *méta* sur le complexe de ruthénium. De même, le 1-(naphtalèn-2-yl)éthanol conduit à la formation d'un seul régioisomère, le produit de monoalkylation en position 1 étant obtenu exclusivement avec un rendement de 96% (entrée 8). Ces conditions réactionnelles ont également permis de réaliser la séquence oxydation/alkylation sur le 1-(naphtalèn-1-yl)pentanol (entrée 9) et l'α-tétralol (entrée 10) avec des rendements respectifs de 89 et 87%.

[330] Gaël UNG, stage M2 UPMC.

Tableau D-5 : $RuCl_3.xH_2O$ comme précurseur catalytique dans la réaction d'oxydation/hydroarylation d'arylalkylméthanols[a]

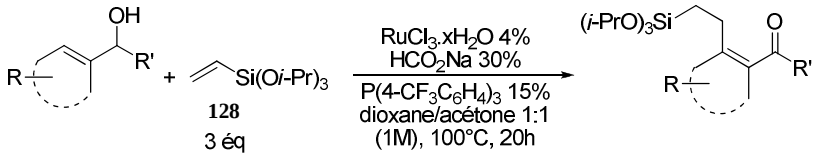


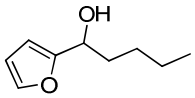
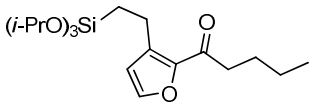
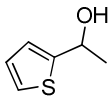
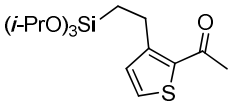
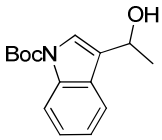
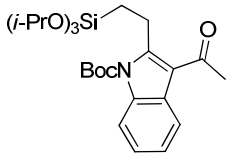
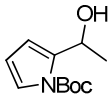
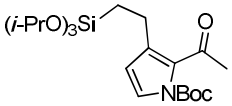
Entrée	Alcool	Produit	Rdt (%)[b]	Mono/di[c]
1			82	50/50
2			88	-
3			85	-
4			80	8/92
5			63	8/92
6			69	0/100
7			68[d]	-
8			96	-
9			89	-
10			87	-

[a] Réactions conduites sur 0,5 mmol d'alcool avec 1,5 mmol de tri(isopropoxy)vinylsilane **128** en présence de 4% de $RuCl_3.xH_2O$, de 30% de formiate de sodium et de 15% de $P(4\text{-}CF_3C_6H_4)_3$ à 100°C dans 0,5 mL d'un mélange dioxane/acétone 1:1 pendant 20h. [b] Rendements en produit isolé. [c] Proportion des produits mono- et dialkylés déterminée par RMN. [d] Réaction conduite pendant 39h.

Cette réaction a également pu être conduite sur des substrats hétérocycliques (Tableau D-6). Ainsi, les noyaux furane, thiophène et indole (protégé par un groupe *tert*-butyloxycarbonyle) ont pu être alkylés avec de bons rendements (entrées 1-3). En revanche, cette réaction n'a pu être réalisée sur le noyau pyrrole (entrée 4).

Tableau D-6 : Oxydation/hydroarylation de substrats hétérocycliques à partir de $RuCl_3.xH_2O$[a]



Entrée	Alcool	Produit	Rdt (%)[b]
1			69
2			70
3			68
4			0

[a] Réactions conduites sur 0,5 mmol d'alcool avec 1,5 mmol de tri(isopropoxy)vinylsilane **128** en présence de 4% de $RuCl_3.xH_2O$, de 30% de formiate de sodium et de 15% de $P(4\text{-}CF_3C_6H_4)_3$ à 100°C dans un mélange dioxane/acétone 1:1 pendant 20h. [b] Rendements en produit isolé.

Outre le tri(isopropoxy)vinylsilane **128**, des trialkylsilanes peuvent être utilisés. En particulier, lorsque le triméthylvinylsilane est mis à réagir avec l'α-tétralol dans les conditions réactionnelles optimisées, la tétralone alkylée est obtenue, après 40h de réaction, avec un rendement de 76% (Schéma D-58).

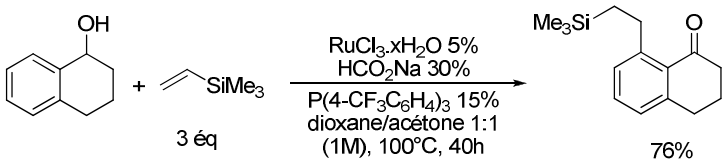


Schéma D-58 : Réaction du triméthylvinylsilane avec l'α-tétralol

L'utilisation d'alcools possédant une insaturation sur la chaîne alkyle est également possible. Dans ce cas, la double liaison C=C est réduite, et les produits formés sont obtenus avec des rendements isolés de 90% pour l'alcool allylique et de 71% pour l'alcool homoallylique (Schéma D-59).

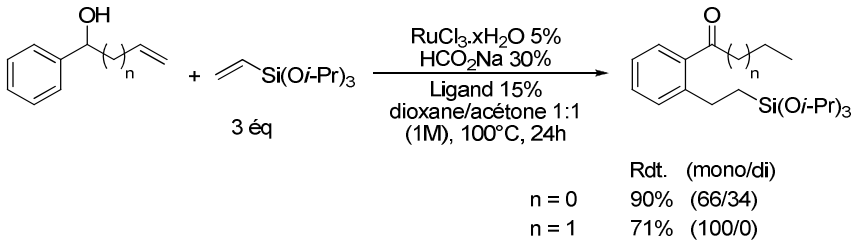


Schéma D-59 : Réaction d'alcools allyliques et homoallyliques

La disparition de l'insaturation peut résulter soit de la réduction de la liaison double C=C par des hydrures de ruthénium présents en solution, soit par isomérisation de l'alcool insaturé en cétone correspondante. Cette dernière explication semble plus plausible puisqu'elle rejoint les résultats du groupe de Martin-Matute (Schéma D-53, p.180).[328]

Nous avons par la suite cherché à étudier différents aspects mécanistiques de cette réaction, notamment le rôle des accepteurs d'hydrures présents dans le milieu ainsi que la cinétique relative des étapes d'oxydation et d'hydroarylation.

C. Aspects mécanistiques

1. *Mécanisme*

Un mécanisme, faisant intervenir deux cycles catalytiques impliquant la même espèce de ruthénium(0) (réaction tandem), peut être proposé pour la réaction tandem oxydation/hydroarylation (Schéma D-60).

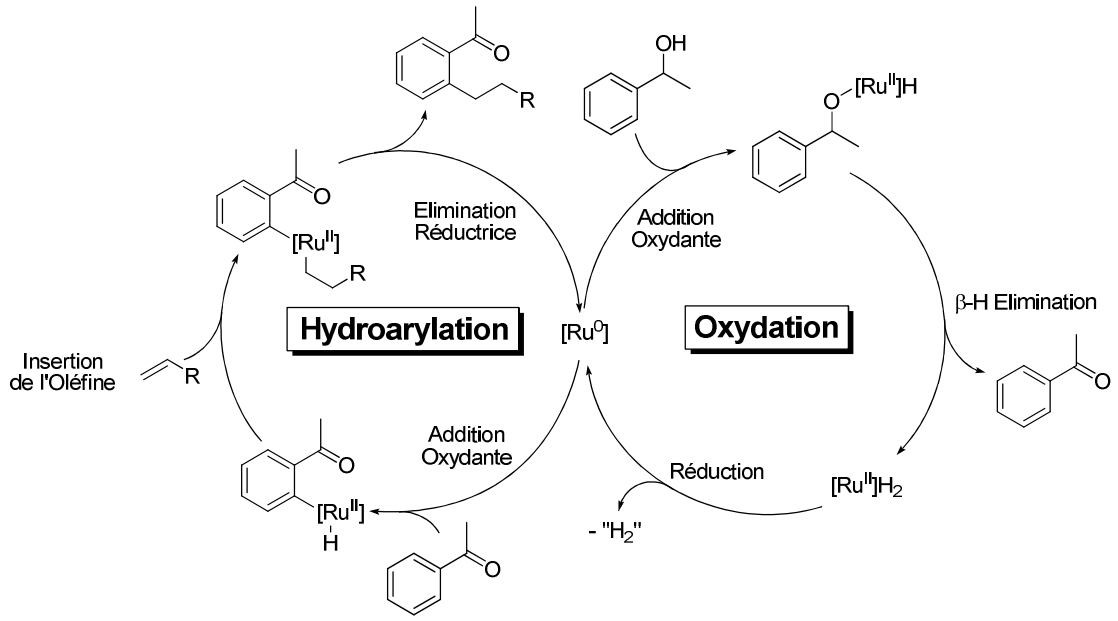


Schéma D-60 : Proposition de mécanisme pour la réaction tandem oxydation/hydroarylation

Au cours du premier cycle, qui correspond à l'oxydation, le complexe de ruthénium(0) généré *in situ* réalise une addition oxydante dans la liaison O-H de l'alcool de départ pour former un complexe hydrido(alcoxy)ruthénium qui conduit, après β-H élimination, à l'acétophénone et un dihydrure de ruthénium. Ce dernier est alors réduit par l'alcène ou par la cétone pour régénérer le complexe de ruthénium(0). Le deuxième cycle catalytique, qui concerne l'hydroarylation de l'acétophénone, fait également intervenir un complexe de

ruthénium(0), par le mécanisme vu précédemment (Schéma B-12, p.56) consistant en une addition oxydante dirigée dans la liaison C-H suivie de l'insertion de l'oléfine dans la liaison Ru-H, puis d'une élimination réductrice.

En ce qui concerne la réduction du dihydrure de ruthénium(II) en ruthénium(0), il est possible d'envisager plusieurs processus (Schéma D-61). En effet, le complexe de ruthénium(II) peut soit évoluer par élimination réductrice avec libération de dihydrogène, ou bien réagir avec un accepteur d'hydrures (vinylsilane ou cétone). Cette dernière possibilité est plus réaliste dans ces conditions et à cette température.

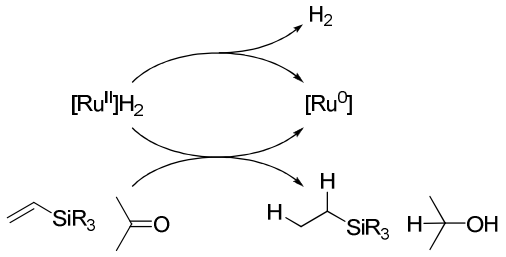


Schéma D-61 : Réduction du dihydrure de ruthénium(II) en ruthénium(0)

Pour confirmer cette hypothèse, nous avons engagé le 1-phényléthanol deutéré au pied de l'alcool dans les conditions réactionnelles optimisées (Schéma D-62).

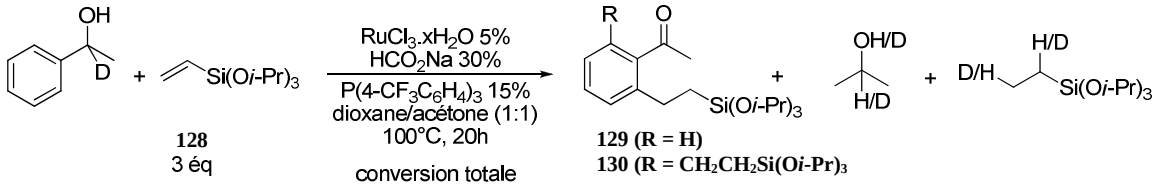


Schéma D-62 : Oxydation/hydroarylation du 1-phényléthanol deutéré

L'analyse du mélange réactionnel par RMN ^{1}H et ^{2}H a révélé la présence d'isopropanol et de tri(isopropoxy)éthylsilane deutérés, ce qui montre que l'acétone et le vinylsilane jouent le rôle d'accepteurs d'hydrures.

Comme le vinylsilane est introduit en excès, nous nous sommes par la suite demandé si l'utilisation d'acétone, qui avait permis d'améliorer les conversions au début des optimisations (Schéma D-55, p. 181 et Tableau D-3, p.182), était nécessaire dans les conditions optimisées. Nous avons donc conduit la réaction du 1-phényléthanol avec trois équivalents de tri(isopropoxy)vinylsilane en présence de 4% de $RuCl_3.xH_2O$, de 30% de formiate de sodium et de 15% de $P(4\text{-}CF_3C_6H_4)_3$ à 100°C dans le dioxane seul. Dans ces conditions, la conversion n'est que de 54% avec une proportion mono/di de 6/94 (Schéma D-63). Ce résultat montre que le vinylsilane joue effectivement le rôle d'accepteur d'hydrures. Néanmoins, la conversion moyenne ainsi que la proportion importante de produit de dialkylation montre que dans ces conditions l'étape d'oxydation est plus lente. En revanche, la présence d'acétone favorise grandement l'oxydation puisqu'elle permet d'obtenir une conversion totale (Schéma D-63).

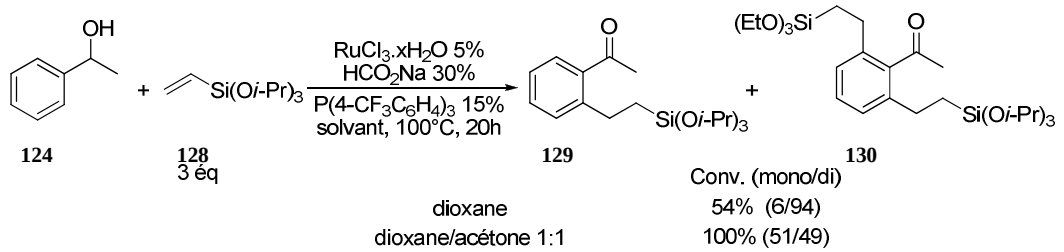


Schéma D-63 : Influence de la présence de cétone sur la réaction tandem oxydation/hydroarylation

Nous avons par la suite cherché à diminuer la quantité de vinylsilane **128** de 3 à 2 équivalents, mais, bien que la conversion soit totale, il se forme alors 13% du sous-produit **131** en plus des produits de mono et de dialkylation (Schéma D-64). Ce type de sous-produit avait précédemment été observé lors de l'hydroarylation en milieu protique (Partie B.III, p.86) et provient d'une séquence réduction/transalcoxylation intramoléculaire du produit de monoalkylation **129**.

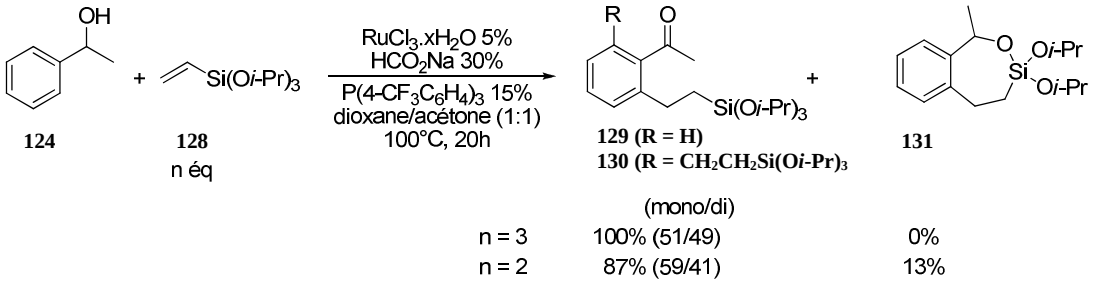


Schéma D-64 : Influence du nombre d'équivalents de 128 sur la réaction tandem oxydation/hydroarylation

Ces expériences montrent que l'acétone et un excès de vinylsilane sont nécessaires pour que la réaction soit efficace, ce qui peut paraître redondant, à première vue. Or, il existe une différence fondamentale entre ces deux accepteurs d'hydrures : alors que la réduction de l'acétone en isopropanol est un processus équilibré, la réduction du vinylsilane est complètement déplacée vers la formation de l'éthylsilane dont la déshydrogénation n'est probablement pas réalisable dans ces conditions. La réaction étant favorisée en présence d'acétone (Schéma D-63), il est possible que celle-ci permette la réduction rapide du dihydrure de ruthénium en ruthénium(0), augmentant ainsi la fréquence de cycle du processus d'oxydation du substrat. Néanmoins, la réduction de l'acétone étant réversible, il est probable que l'accepteur d'hydrures « final » soit le vinylsilane, l'acétone jouant le rôle d'accepteur d'hydrures « relais » (Schéma D-65).

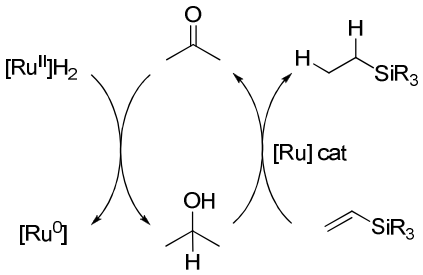


Schéma D-65 : Cascade de réduction du dihydrure de ruthénium(II) par les accepteurs d'hydrures

Ainsi, lorsque le vinylsilane est en quantité insuffisante, l'équilibre d'oxydation/ réduction de l'acétone peut conduire à la réduction de la fonction cétone du produit qui va alors évoluer de façon irréversible vers la formation de **131** (Schéma D-66), ce qui déplace l'ensemble du processus.

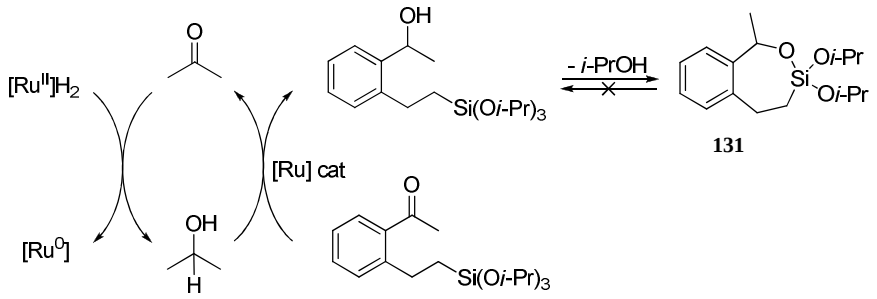


Schéma D-66 : Formation du sous-produit 131

Il est également possible de considérer un mécanisme d'oxydation de l'alcool catalysé par des hydrures de ruthénim(II) (Schéma D-67). L'hydrure de ruthénium(II) peut réagir avec l'acétone pour former un complexe isopropoxyruthénium qui, par échange de ligand, permet la formation d'un alcoxyruthénium. Cet intermédiaire conduit alors à l'acétophénone par β-H élimination et régénère l'hydrure de ruthénium(II).

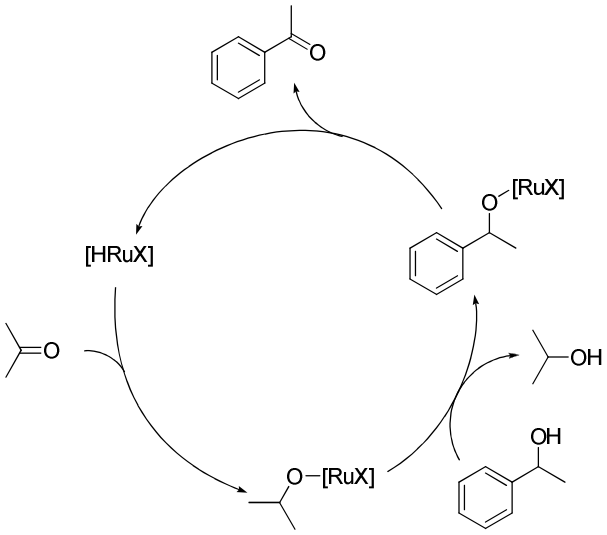


Schéma D-67 : Oxydation de l'alcool par un hydrure de ruthénium(II)

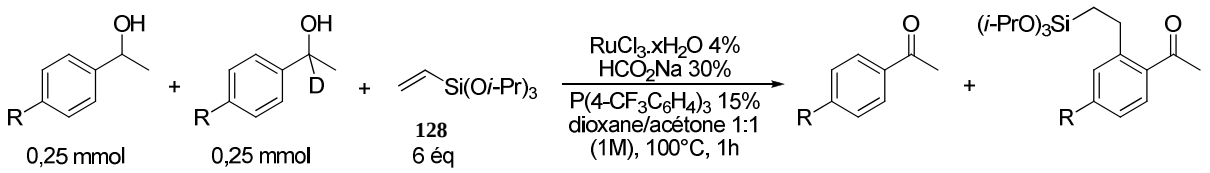
Dans ce cas, les conclusions précédentes restent valables, l'isopropanol formé pouvant être également transformé en acétone par réduction catalytique simultanée du vinylsilane pour déplacer l'ensemble du processus.

Nous avons par la suite cherché à déterminer les cinétiques relatives des étapes d'oxydation et d'hydroarylation pour différents substrats

2. Considérations cinétiques

Une étude d'effet isotopique a été menée sur deux substrats aux propriétés électroniques différentes : le 1-(4-méthoxyphényl)éthanol et le 1-(4-trifluorométhylphényl)éthanol. Un mélange 1:1 d'alcool de départ et de son analogue deutéré au pied de la fonction alcool a été engagé dans les conditions réactionnelles précédemment optimisées et la composition du mélange a été analysée par RMN ^{1}H après 1h de réaction (Tableau D-7).

Tableau D-7 : Etude d'effet isotopique dans la réaction d'oxydation/hydroarylation[a]



Entrée	R	% Alcool ($^1H/^2H$)	% Cétone	% Produits d'hydroarylation
1	OMe	28 (50/50)	60	12
2	CF_3	83 (50/50)	3	14

[a] Réactions conduites sur 0,25 mmol d'alcool hydrogéné et 0,25 mmol d'alcool deutéré avec 1,5 mmol de tri(isopropoxy)vinylsilane **128** en présence de 4% de $RuCl_3.xH_2O$, de 30% de formiate de sodium et de 15% de $P(4\text{-}CF_3C_6H_4)_3$ (ces pourcentages sont donnés par rapport à la quantité totale d'alcool) à 100°C dans un mélange dioxane/acétone 1:1 pendant 1h. La composition du mélange réactionnel a été déterminée par RMN.

Dans le cas du substituant méthoxy (entrée 1), 60% de cétone sont formés accompagnés de 12% de produit d'hydroarylation. Ainsi, il apparaît que, dans le cas d'un substituant donneur d'électrons, l'oxydation de l'alcool est plus rapide que l'hydroarylation puisque la cétone s'accumule dans le milieu. Lorsque la réaction est conduite sur un alcool substitué par un groupe électroattracteur comme le groupe trifluorométhyle (entrée 2), la conversion est beaucoup plus faible (17%) et seulement 3% de cétone sont formés. Il semble donc que la réaction soit limitée par l'oxydation de l'alcool en cétone, puisque presque toute la cétone formée a été alkylée et qu'il reste 83% d'alcool. Dans les deux expériences, les quantités d'alcools hydrogéné et deutéré restants sont identiques, ce qui montre que, dans le processus global, l'étape cinétiquement déterminante n'est ni le transfert d'hydrure ni l'étape de β-H élimination.

Ces résultats ont pu être confirmés par réaction compétitive de ces deux alcools hydrogénés dans les mêmes conditions (Schéma D-68).

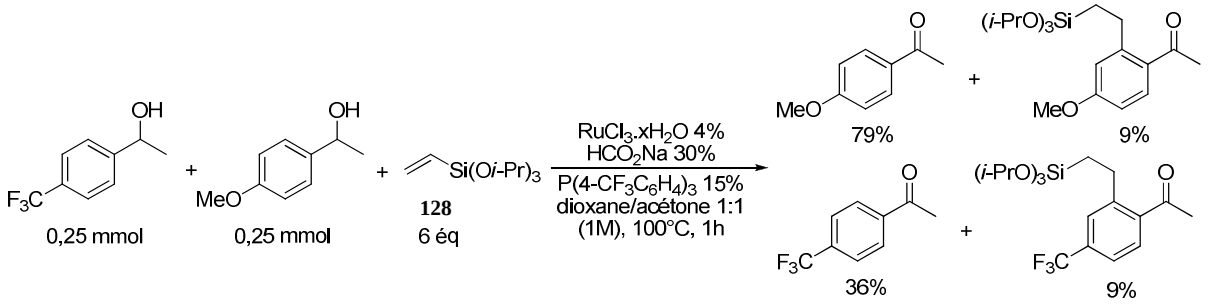


Schéma D-68 : Réaction compétitive de substrats différemment substitués

Les proportions des différents produits obtenus confirment que l'oxydation du 1-(4-méthoxyphényl)éthanol (88% de conversion) est plus rapide que celle du 1-(4-trifluorométhylphényl)éthanol (45% de conversion). Néanmoins, contrairement aux résultats obtenus pour la réaction du 1-(4-trifluorométhylphényl)éthanol seul, la cétone correspondante s'accumule dans le milieu. Ceci peut s'expliquer par le fait que la 4'-méthoxyacétophénone se comporte comme un inhibiteur du processus catalytique. En effet, comme cette cétone, riche en électrons, se complexe mieux au ruthénium que la 4'-trifluorométhylacétophénone, il est probable qu'elle soit plus rapidement engagée dans la réaction d'hydroarylation (qui est initiée par cette complexation). En revanche, la dernière

étape d'élimination réductrice (qui est cinétiquement déterminante), est plus lente avec ce substrat, et doit sans doute ralentir la cinétique globale de la réaction, ce qui limite la fréquence de cycle et diminue la consommation de la 4'-trifluorométhylacétophénone.

Il apparaît, au travers de ces différentes expériences, que les cinétiques des différents processus sont très dépendantes de la substitution du cycle aromatique. Les groupes électrodonneurs favorisent plutôt l'oxydation de l'alcool en cétone, tandis que l'hydroarylation est plus lente. Au contraire, dans le cas d'un substituant électroattracteur sur l'aromatique, l'oxydation est lente, et la cétone formée est rapidement alkylée.

D. Conclusion

Une réaction tandem d'oxydation/hydroarylation, permettant la fonctionnalisation directe d'alkylarylméthanols par des vinylsilanes, a donc été mise au point avec succès grâce à l'utilisation d'un accepteur d'hydrures bon marché et peu toxique (l'acétone) et du système catalytique composé du complexe $RuCl_3.xH_2O$ comme précurseur de ruthénium. Cette approche est très intéressante puisqu'elle permet d'utiliser des alcools simples, aisément accessibles par des réactions classiques, et conduit aux cétones aromatiques correspondantes sélectivement alkylées en position *ortho*.

Ces conditions réactionnelles sont compatibles avec une large gamme d'alcools aromatiques diversement substitués mais également avec des composés hétéroaromatiques. De plus, une très bonne sélectivité a pu être obtenue avec certains substrats pour lesquels différents régioisomères peuvent être formés. Des alcools possédant une insaturation peuvent être utilisés, le produit obtenu correspondant alors à une réaction tandem isomérisation/hydroarylation.

Nous avons également proposé un mécanisme qui souligne l'importance de l'acétone et du vinylsilane comme accepteurs d'hydrures. En outre, l'étude de paramètres cinétiques de cette réaction nous a révélé que l'étape cinétiquement déterminante dépend des propriétés électroniques du cycle aromatique du substrat.

III. Formation d'esters à partir d'alcools

Nous avons précédemment montré que le système catalytique composé de la source de ruthénium $[RuCl_2(p\text{-cym})]_2$, du formiate de sodium et du cyclohexyldiphénylphosphane, à 80°C dans le dioxane, permet la formation d'esters par dimérisation d'aldéhydes (Schéma D-69 et Partie C.I, p.109).

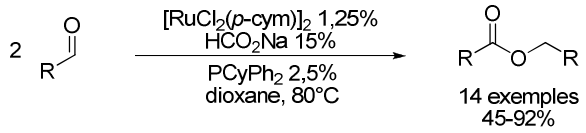


Schéma D-69 : Réaction de Tishchenko catalysée par un complexe de ruthénium généré *in situ*

Cependant un inconvénient du système catalytique que nous avons mis au point pour la réaction de Tishchenko est que la dimérisation de composés aliphatiques est limitée à quelques substrats. Au vu des résultats obtenus avec le nonanal (Schéma C-19, p. 127), nous

avons présagé que cette limitation provenait de la réaction compétitive d'aldolisation qui pourrait conduire à l'inactivation de l'espèce catalytique active. Or, la génération d'aldéhydes *in situ* à partir d'alcools, en utilisant un accepteur d'hydrures comme précédemment, devrait permettre d'éliminer cette réaction parasite. De plus, l'utilisation d'alcools offre l'avantage de s'affranchir des problèmes de stabilité (vis-à-vis de l'oxydation notamment) des aldéhydes.

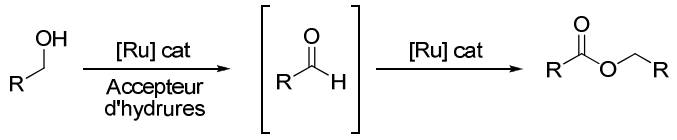


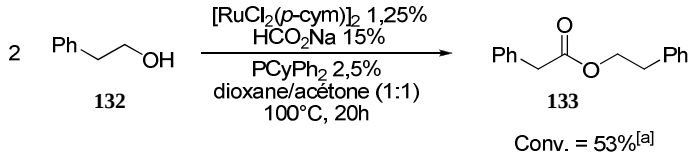
Schéma D-70 : Réaction tandem Oxydation/estérification

A. Dimérisation d'alcools

1. Optimisations

Nous avons choisi un alcool aliphatique pour optimiser les conditions réactionnelles et afin de permettre une bonne détection par CPG et par RMN, le 2-phényléthanol **132** a été utilisé comme substrat de référence.

Un premier essai a été réalisé sur cet alcool dans les conditions optimisées pour la réaction de Tishchenko (Schéma D-69 et Partie C.I, p.109), i.e. en présence de 1,25% de $[RuCl_2(p\text{-cym})]_2$, de 15% de formiate de sodium et de 2,5% de $PCyPh_2$ mais en utilisant l'acétone comme cosolvant et en se plaçant à 100°C (Schéma D-71), par analogie avec la réaction tandem oxydation/hydroarylation mise au point précédemment (Partie D.II, p.180).



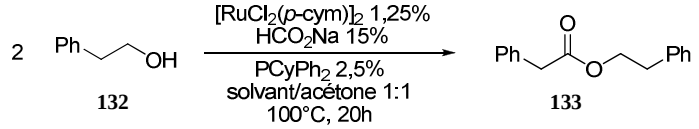
[a] Déterminée par RMN ^{1}H.

Schéma D-71 : Dimérisation du 2-phényléthanol 132 à partir d'un complexe de ruthénium généré *in situ*

Dans ces conditions, nous avons eu la satisfaction d'obtenir l'ester attendu **133** avec une conversion de 53%. Ce résultat nous a encouragés à optimiser différents paramètres afin d'augmenter l'efficacité de cette réaction.

Dans un premier temps, l'influence de quelques solvants a été étudiée dans les mêmes conditions que précédemment (Tableau D-8).

Tableau D-8 : Influence du solvant sur la réaction de dimérisation de l'alcool 132[a]

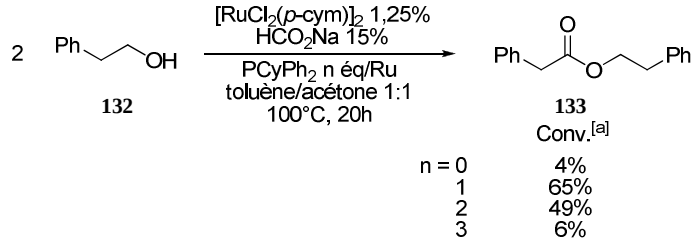


Entrée	Solvant	Conv. (%)[b]
1	Dioxane	52 (53)
2	Cyclohexane	60 (63)
3	Toluène	65 (67)

[a] Réactions conduites sur 1 mmol d'alcool **132** en présence de 1,25% de $[RuCl_2(p\text{-cym})]_2$, de 15% de formiate de sodium et de 2,5% de $PCyPh_2$ dans un mélange solvant/acétone 1 :1 à 100°C pendant 20h. [b] La conversion est déterminée par CPG. Entre parenthèse est indiquée la conversion déterminée par RMN.

L'utilisation de cyclohexane (entrée 2) conduit à une conversion plus élevée (60%) que le dioxane (52%, entrée 1). Le meilleur résultat est néanmoins obtenu dans le toluène (entrée 3) qui permet la formation de 65% de l'ester **133**. Nous avons choisi de poursuivre les optimisations avec le toluène, bien qu'il apparaisse que le solvant ait globalement peu d'influence dans cette réaction.

Le rôle du nombre d'équivalent de ligand par rapport au ruthénium a ensuite été examiné en conduisant la réaction à 100°C dans le mélange de solvant toluène/acétone 1:1 (Schéma D-72).



[a] Déterminée par CPG.

Schéma D-72 : Choix du nombre d'équivalents de ligand par rapport au ruthénium

La conversion dépend fortement de la quantité de ligand introduite par rapport au ruthénium. Ainsi, lorsque la réaction est conduite sans ligand, seulement 4% d'ester **133** sont formés. De même, en présence de 3 équivalents de ligand par rapport au ruthénium, la conversion n'est que de 6% après 20h. En revanche, l'utilisation de 2 équivalents de ligand par rapport au ruthénium permet de convertir 49% d'alcool **132** en ester **133**. La quantité optimale de ligand par rapport au ruthénium reste cependant un équivalent (conversion de 65%), ce qui rejoint ce qui avait pu être obtenu pour la réaction de dimérisation des aldéhydes (Figure C-2, p.122).

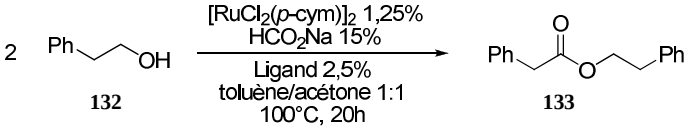
Différents ligands phosphorés monodentes ou bidentes ont ensuite été évalués pour cette réaction (Tableau D-9). Outre le cyclohexyldiphénylphosphane qui permet d'obtenir 65% d'ester **133**, les autres ligands conduisent à des conversions comprises entre 30 et 40% et leurs propriétés électroniques et stériques ont une faible influence sur la réaction. Le dicyclohexylphénylphosphane (entrée 2) qui avait conduit à des résultats similaires au

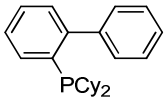
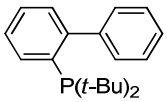
cyclohexyldiphénylphosphane pour la dimérisation d'aldéhydes en esters conduit ici à une conversion beaucoup plus faible de 31%. Le triphénylphosphane (entrée 3) ou le tricyclohexylphosphane (entrée 4) ne permettent pas d'améliorer la conversion puisque l'ester **133** est obtenu avec de faibles conversions. La modulation des propriétés électroniques du triphénylphosphane en utilisant les analogues $P(4\text{-}CF_3C_6H_4)_3$ (entrée 5) et $P(4\text{-}MeOC_6H_4)_3$ (entrée 6) a très peu d'incidence sur la conversion. Les ligands très encombrés, comme le 2-(dicyclohexylphosphino)biphényle[331] (entrée 7) et 2-(di-*tert*-butylphosphino)biphényle[332] (entrée 8), ne sont pas efficaces et moins de 4% d'ester **133** sont formés dans les deux cas. L'utilisation de diphosphanes (entrées 9-12) conduit à des conversions moyennes (de 26 à 38%). Ainsi, la meilleure combinaison entre les effets stériques et électroniques est obtenue avec le cyclohexyldiphénylphosphane comme ligand (entrée 1).

[331] J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2413.

[332] A. Aranyos, D. W. Old, A. Kiyomori, J. P. Wolfe, J. P. Sadighi, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4369.

Tableau D-9 : Influence de la nature du ligand sur la réaction de dimérisation de l'alcool 132[a]

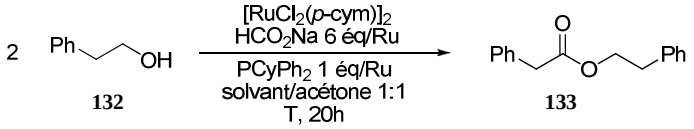


Entrée	Ligand	Conv. (%)[b]
1	$PCyPh_2$	65
2	PCy_2Ph	31
3	PPh_3	22
4	PCy_3	26
5	$P(4\text{-}CF_3C_6H_4)_3$	22
6	$P(4\text{-}MeOC_6H_4)_3$	30
7		4
8		3
9	dppe	32
10	dppbenzène	38
11	dppf	26
12	*rac*-BINAP	38

[a] Réactions conduites sur 1 mmol d'alcool **132** en présence de 1,25% de $[RuCl_2(p\text{-cym})]_2$, de 15% de formiate de sodium et de 2,5% de ligand dans un mélange toluène/acétone 1:1 à 100°C pendant 20h. [b] La conversion est déterminée par CPG.

Afin de favoriser d'avantage la formation de l'ester **133**, l'influence de la température de réaction et du taux catalytique sur la conversion a été examinée (Tableau D-10). L'augmentation du taux catalytique permet une amélioration notable de la conversion, puisque, lorsque la réaction est conduite avec 5% de ruthénium, 89% d'alcool **132** sont convertis en ester **133** (entrée 2), contre 65% dans les conditions précédentes (2,5% de ruthénium, entrée 1). Une augmentation de la température de 100 à 120°C avec 5% de ruthénium entraîne une diminution de la conversion de 89% à 77% (entrée 3). Dans le cyclohexane, qui conduisait à des résultats proches de ceux obtenus dans le toluène (Tableau D-8), l'augmentation du taux catalytique permet également d'améliorer la conversion de 60 à 79% (entrées 4-5), mais celle-ci est néanmoins plus élevée dans le toluène. Les conditions réactionnelles de l'entrée 2 (Tableau D-10) se sont donc révélées les plus efficaces et nous les avons par la suite appliquées à d'autres alcools primaires.

Tableau D-10 : Influence de la température et du taux catalytique sur la dimérisation de l'alcool 132[a]



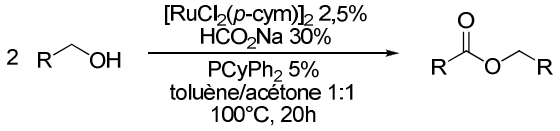
Entrée	Température	Solvant	% [Ru]	Conv. (%)[b]
1	100°C	toluène	2,5	65
2	100°C	toluène	5	89
3	120°C	toluène	5	77
4	100°C	cyclohexane	2,5	60
5	100°C	cyclohexane	5	79

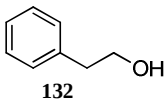
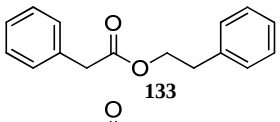
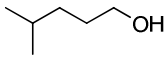
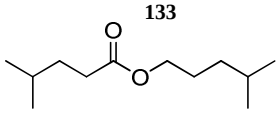
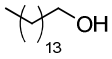
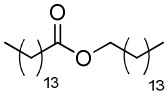
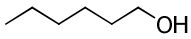
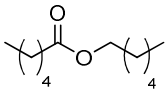
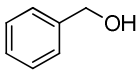
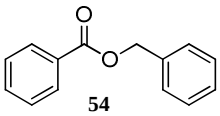
[a] Réactions conduites sur 1 mmol d'alcool **132** en présence de $[RuCl_2(p\text{-cym})]_2$, de 6 éq/Ru de formiate de sodium et de 1 éq/Ru de $PCyPh_2$ dans un mélange solvant/acétone 1:1 pendant 20h. [b] La conversion est déterminée par CPG.

2. *Applications*

Différents alcools ont donc été engagés dans ces conditions, et les conversions en esters déterminées par RMN ^{1}H (Tableau D-11).

Tableau D-11 : Application à la dimérisation d'alcools primaires[a]



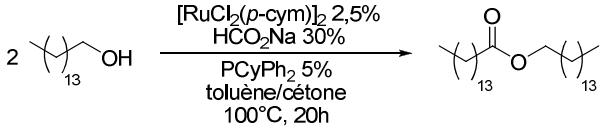
Entrée	Substrat	Produit	Conv. (%)[b]
1	 **132**	 **133**	90[c]
2			80
3			74
4			66[d]
5	 **55**	 **54**	56 91[e]

[a] Réactions conduites sur 1 mmol d'alcool en présence de 2,5% de $[RuCl_2(p\text{-cym})]_2$, de 30% de formiate de sodium et de 5% de $PCyPh_2$ dans un mélange toluène/acétone 1:1 à 100°C pendant 20h. [b] La conversion est déterminée par RMN ^{1}H. [c] Comprenant 8% d'ester isopropylique. [d] Rendements en produit isolé. [e] Réaction conduite avec 10% de ligand.

L'ester **133** est obtenu avec une conversion de 90%, comprenant 8% d'ester isopropylique provenant de la réaction de l'alcool **132** avec l'isopropanol formé par réduction de l'acétone (entrée 1). D'autres alcools aliphatiques (entrées 2-4) conduisent également efficacement aux esters correspondants avec des conversions comprises entre 66 et 80%. En particulier, l'hexanoate d'hexyle a pu être obtenu avec un rendement isolé de 66% alors qu'il n'avait pu être obtenu à partir de l'hexanal. Lorsque l'alcool benzylique a été engagé dans ces conditions, seulement 56% de benzoate de benzyle ont été obtenus (entrée 5). Néanmoins, l'utilisation de 10% de ligand nous a permis d'obtenir cet ester avec une conversion de 91%.

Bien que ces résultats soient honorables, il nous est cependant apparu surprenant que les conversions ne soient jamais quantitatives. Or, l'oxydation de l'alcool s'accompagne de la réduction simultanée de l'acétone en isopropanol, et, bien que l'acétone soit introduite en excès (3,4 équivalents relativement au substrat), il est possible que sa disponibilité dans le milieu réactionnel soit limitée à cause de sa volatilité, la réaction étant conduite à 100°C. Nous avons donc par la suite étudié l'influence de la nature et de la quantité de cétone sur la dimérisation d'alcools en choisissant le pentadécan-1-ol comme substrat (Tableau D-12) puisque cet alcool avait conduit à une conversion modérée (entrée 3, Tableau D-11).

Tableau D-12 : Influence du temps de réaction, de la concentration et de la nature de la cétone sur la dimérisation du pentadécan-1-ol[a]



Entrée	Concentration	Cétone[b]	Conv. (%)[c]
1	2M	acétone (3,4 éq)	74
2	2M	acétone (3,4 éq)	81[d]
3	1,7M	acétone (4,1 éq)	79
4	1M	acétone (6,8 éq)	48
5	1,5M	pinacolone (3,4 éq)	100 (96)

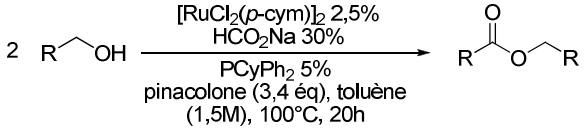
[a] Réactions conduites sur 1 mmol de pentadécan-1-ol en présence de 2,5% de $[RuCl_2(p\text{-cym})]_2$, de 30% de formiate de sodium et de 5% de $PCyPh_2$ dans un mélange toluène/cétone à 100°C pendant 20h. [b] Le nombre d'équivalents de cétone par rapport au substrat est indiqué entre parenthèses. [c] La conversion est déterminée par RMN ^{1}H. Entre parenthèses est indiqué le rendement en produit isolé. [d] La réaction est conduite à 100°C pendant 63h.

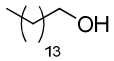
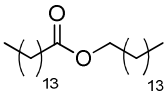
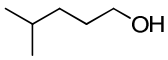
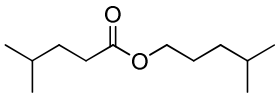
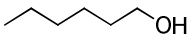
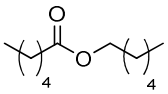
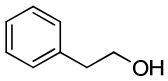
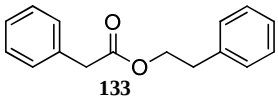
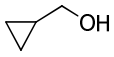
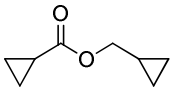
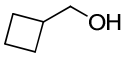
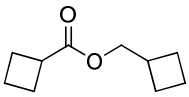
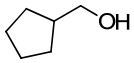
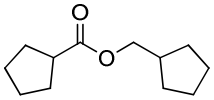
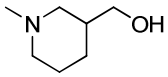
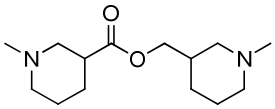
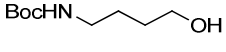
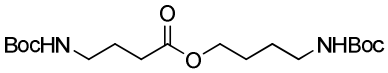
L'augmentation du temps de réaction de 20 à 63h ne permet pas d'améliorer notablement la conversion qui passe de 74 à 81% (entrées 1 et 2). L'utilisation de 4,1 équivalents d'acétone (entrée 3) permet d'obtenir une conversion de 79%, mais lorsque 6,8 équivalents d'acétone sont introduits dans le milieu, la conversion chute à 48% (entrée 4). En effet, bien que l'augmentation de la quantité d'acétone favorise l'oxydation de l'alcool, d'autres étapes du mécanisme peuvent être ralenties (la complexation par exemple). De plus, cette réaction étant intermoléculaire, elle est défavorisée par la dilution du milieu réactionnel, consécutive à l'ajout d'acétone. Ces effets contraires justifient qu'une légère augmentation de

la quantité d'acétone améliore la conversion (entrée 3), tandis qu'en présence d'un large excès d'acétone la conversion baisse fortement (entrée 4). Nous avons par la suite envisagé de réaliser cette réaction en présence d'une autre cétone moins volatile. Ainsi, l'utilisation de la pinacolone s'est révélée particulièrement fructueuse et lorsque la réaction est conduite avec 3,4 équivalents de cette cétone, une conversion quantitative est obtenue et l'ester est isolé avec un excellent rendement de 96% (entrée 5).

D'autres alcools primaires aliphatiques ont ensuite été engagés dans ces conditions optimisées (Tableau D-13).

Tableau D-13 : Dimérisation d'alcools primaires aliphatiques[a]



Entrée	Substrat	Produit	Rdt (%)[b]
1			96
2			95
3			91
4		 **133**	100
5			99
6			84
7			100
8			73[c]
9			71[d]

[a] Réactions conduites sur 1 mmol d'alcool en présence de 2,5% de $[RuCl_2(p\text{-cym})]_2$, de 30% de formiate de sodium et de 5% de $PCyPh_2$ avec 3,4 éq de pinacolone dans le toluène à 100°C pendant 20h. [b] Rendements en produit isolé. [c] Accompagné de 14% d'ester pinacolylique. [d] Accompagné de 13% d'ester pinacolylique et de 6% de *N*-Boc-2-pyrrolidone.

Le 4-méthylbutan-1-ol conduit à l'ester correspondant avec un très bon rendement de 95% (entrée 2). L'hexanoate d'hexyle a également pu être isolé avec un rendement de 91% (entrée 3) ce qui est largement supérieur aux conditions précédentes utilisant l'acétone comme

accepteur d'hydrures (entrée 4, Tableau D-11, p.197). L'ester symétrique **133** du 2-phényléthanol a quant à lui pu être obtenu avec un rendement quantitatif (entrée 4). Les cycloalcaneméthanols à 3, 4 et 5 chaînons conduisent aux esters correspondants avec d'excellents rendements compris entre 84 et 100% (entrées 5-7) et aucun sous-produit d'ouverture de ces cycles n'est observé. Des alcools comportant une fonction amine protégée réagissent également dans ces conditions (entrées 8-9) bien que les rendements soient plus modestes, allant de 71 à 73%. Outre les esters symétriques ainsi obtenus, les esters pinacolyliques correspondant à la réaction de l'alcool avec le produit de réduction de la pinacolone ont également pu être isolés en faible quantité dans certaines réactions. Dans le cas du 4-*N*-Boc-aminobutan-1-ol (entrée 9), 6% de *N*-Boc-2-pyrrolidone, lactame provenant de la cyclisation intramoléculaire, sont également formés (Schéma D-73).

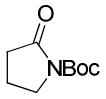
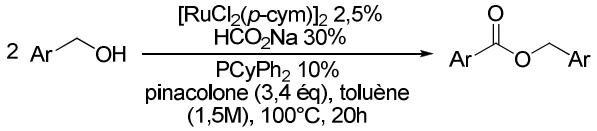
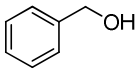
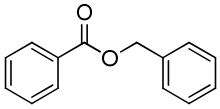
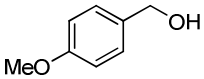
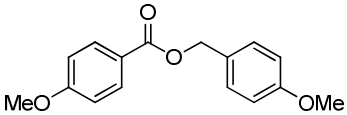
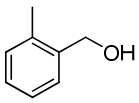
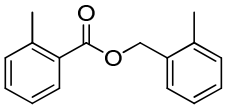
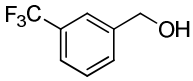
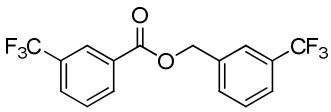
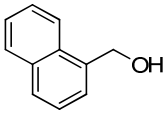
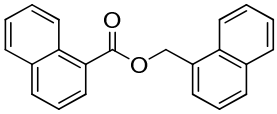


Schéma D-73 : *N*-Boc-2-pyrrolidone

Nous avons par la suite cherché à évaluer l'efficacité de ce système catalytique pour la dimérisation d'alcools primaires aromatiques (Tableau D-14) en utilisant 10% de ligand, conformément aux observations précédentes (entrée 5, Tableau D-11, p.197).

Tableau D-14 : Extension de la réaction à divers alcools primaires aromatiques[a]



Entrée	Substrat	Produit	Rdt (%)[b]
1			98
2			89
3			80
4			76[c]
5			92

[a] Réactions conduites sur 1 mmol d'alcool en présence de 2,5% de $[RuCl_2(p\text{-cym})]_2$, de 30% de formiate de sodium et de 10% de $PCyPh_2$ avec 3,4 éq de pinacolone dans le toluène à 100°C pendant 20h. [b] Rendements en produit isolé. [c] Accompagné de 9% d'ester pinacolylique.

Le benzoate de benzyle a pu être isolé avec un rendement de 98% (entrée 1), ce qui est supérieur au rendement obtenu à partir du benzaldéhyde (92%, Tableau C-5, p.125). En effet,

les conversions obtenues lors de la réaction avec les aldéhydes sont moindres du fait de la formation de l'alcool correspondant comme sous-produit, qui est supprimée ici du fait de la présence d'un accepteur d'hydrures sacrificiel. D'autres alcools benzyliques diversement substitués en *ortho*, *méta*, *para* par des groupes donneurs ou attracteurs d'électrons sont également convertis en esters symétriques avec des rendements compris entre 76 et 89% (entrées 2-4). Dans le cas de l'alcool 3-trifluorométhylbenzylique, 9% d'ester pinacolylique sont également formés. La dimérisation du 1-naphtalèneméthanol conduit à l'ester correspondant avec un rendement de 92% (entrée 5).

L'optimisation des différents paramètres du système catalytique composé de ruthénium a conduit à des conditions réactionnelles très performantes pour la formation d'esters symétriques à partir d'alcools primaires. Ces conditions se sont révélées plus efficaces pour la formation d'esters, en terme de rendements et de variété de substrats, que la réaction de Tishchenko à partir d'aldéhydes. En effet, la dimérisation d'une large gamme d'alcools aliphatiques et aromatiques a pu être réalisée avec des rendements généralement supérieurs à 90%.

Ces résultats nous ont encouragés à étudier d'avantage cette réactivité et nous avons par la suite cherché à tester ce système catalytique dans la version intramoléculaire de cette réaction qui permet la synthèse de lactones à partir de diols.

B. Synthèse de lactones

1. Lactones à 5 chaînons

a) Optimisations

Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés à la formation de lactones à 5 chaînons. Le substrat choisi pour les optimisations est le 1-phénylbutane-1,4-diol **134** dans lequel la présence d'un alcool primaire et d'un alcool secondaire va permettre d'évaluer la chimiosélectivité du système catalytique afin de développer des conditions réactionnelles sélectives et efficaces (Schéma D-46, p.175).

Les conditions précédemment optimisées pour la dimérisation d'alcools primaires, i.e. 1,25% de $[RuCl_2(p\text{-cym})]_2$, 15% de formiate de sodium et 2,5% de cyclohexyldiphénylphosphane avec 3,4 équivalents de pinacolone dans le toluène à 100°C, ont alors été évaluées sur ce diol (Schéma D-74).

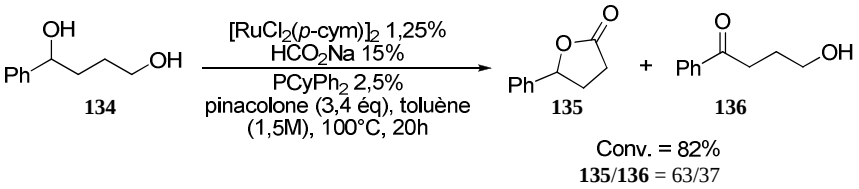
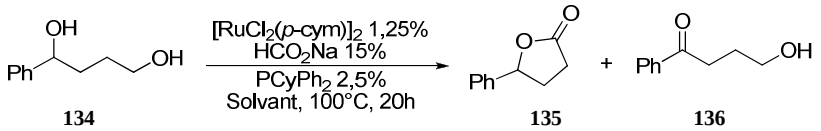


Schéma D-74 : Lactonisation du 1-phénylbutane-1,4-diol 134

Dans ces conditions, nous avons observé avec satisfaction la formation de la 4-phénylbutyrolactone **135** en mélange avec l'hydroxycétone **136** en proportion 63/37 et avec une conversion de 82%.

Différents systèmes de solvants ont ensuite été étudiés pour favoriser la formation de la lactone **135** aux dépends de l'hydroxycétone **136** (Tableau D-15).

Tableau D-15 : Optimisation du système de solvants pour la formation de la 4-phénylbutyrolactone 135[a]

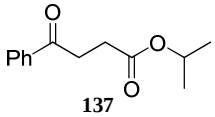


134 **135** **136**

Entrée	Solvants	Concentration	Conv. (%)[b]	**135**/**136**[b]
1	Toluène/pinacolone[c]	1,5M	82	63/37
2	Toluène/acétone[c] 1:1	2M	81	86/14
3	Cyclohexane/acétone[c] 1:1	2M	80	91/9
4	Dioxane/acétone[c] 1:1	2M	77	73/27
5	Toluène/acétone[d] 1:1	1M	83[e]	61/39
6	Toluène/acétone[c] 3:1	1M	89	95/5

[a] Réactions conduites sur 0,5 mmol de 1-phénylbutane-1,4-diol en présence de 1,25% de $[RuCl_2(p\text{-cym})]_2$, de 15% de formiate de sodium et de 2,5% de $PCyPh_2$ à 100°C pendant 20h. [b] Déterminée par RMN ^{1}H. La quantité de produit **137** formé est inférieure à 3% sauf indication contraire. [c] 3,4 équivalents de cétone par rapport au substrat. [d] 6,8 équivalents de cétone par rapport au substrat. [e] 7% du produit **137** sont également détectés.

Lorsque la pinacolone (entrée 1) est remplacée par l'acétone (entrée 2), une conversion comparable de 81% est obtenue, mais la sélectivité en faveur de la lactone augmente de façon importante, le rapport **135**/**136** atteignant 86/14. L'utilisation de cyclohexane à la place du toluène conduit à des résultats similaires (entrée 3), mais lorsque le dioxane est employé la conversion et la sélectivité diminuent (entrée 4). La réaction conduite dans un mélange toluène/acétone 1:1 à une concentration de 1M plutôt que 2M permet d'obtenir une conversion de 83% (entrée 5), mais la réaction est beaucoup moins sélective en faveur de la lactone. Dans ce cas, étant donné que la quantité de cétone par rapport au substrat est doublée, la réaction d'oxydation de l'alcool secondaire est probablement favorisée. Nous avons donc cherché à diminuer la quantité d'acétone à cette même concentration et la conversion est alors de 89% avec une sélectivité de 95% (entrée 6). Notons que dans ces réactions en présence d'acétone, les deux produits formés sont accompagnés d'une petite quantité (généralement <3%) de l'ester isopropylique **137** (Schéma D-75) qui provient de la réaction de **136** (qui ne peut plus cycliser) avec l'isopropanol généré en solution.

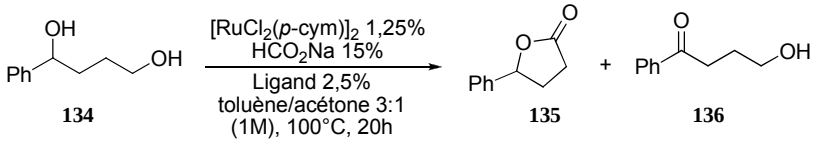


137

Schéma D-75 : Sous-produit formé par réaction avec l'isopropanol généré *in situ*

Dans ces dernières conditions réactionnelles, différents ligands ont ensuite été évalués (Tableau D-16).

Tableau D-16 : Influence du ligand sur la formation de la 4-phénylbutyrolactone 135[a]



Entrée	Ligand	Conv. (%)[b]	**135**/**136**[b]
1	$PCyPh_2$	91	95/5
2	PPh_3	79	77/23
3	PCy_3	96	100/0
4	$PCyPh_2$[c]	96	100/0
5	dppe	88	91/9
6	dppb	94	98/2
7[d]	dppf	95	100/0

[a] Réactions conduites sur 0,5 mmol de 1-phénylbutane-1,4-diol en présence de 1,25% de $[RuCl_2(p\text{-cym})]_2$, de 15% de formiate de sodium et de 2,5% de $PCyPh_2$ dans un mélange toluène/acétone 3:1 à 100°C pendant 20h. [b] Déterminé par RMN ^{1}H. La quantité de produit **137** formé est inférieure à 3%. [c] 5% de ligand sont utilisés. [d] Les mêmes conversion et sélectivité sont obtenues dans un mélange toluène/acétone 1:1.

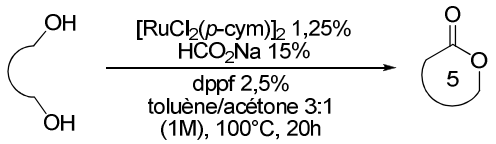
Dans tous les cas, la quantité de produit **137** formé est inférieure à 3%. L'utilisation de triphénylphosphane (entrée 2) entraîne une baisse de la conversion de 91 à 79% mais aussi celle de la sélectivité en faveur de la lactone de 95 à 77% par rapport aux résultats obtenus avec le cyclohexyldiphénylphosphane (entrée 1). En revanche, le tricyclohexylphosphane (entrée 3) permet d'obtenir d'excellentes conversion et sélectivité, et l'hydroxycétone **136** n'est pas détectée. Ces résultats peuvent s'expliquer par une augmentation de l'encombrement autour du métal ($\theta(PPh_3) = 145°$, $\theta(PCyPh_2) = 153°$ et $\theta(PCy_3) = 170°$, où θ est l'angle de cône)[150a] qui doit sans doute gêner l'approche de l'alcool secondaire pour des raisons stériques et ainsi favoriser l'oxydation sélective de l'alcool primaire. Ceci est confirmé par le fait qu'en présence de 2 équivalents de cyclohexyldiphénylphosphane, le produit d'oxydation de l'alcool secondaire n'est pas détecté (entrée 4). Ceci nous a conduits à tester des diphosphanes comme ligands (entrées 5-7). L'utilisation de dppe ne permet pas d'améliorer les résultats précédents, et la conversion obtenue est de 88% avec une sélectivité de 91% (entrée 5). Comme précédemment, l'augmentation de l'encombrement du diphosphane a permis d'améliorer les résultats. Ainsi, le dppb (angle de morsure de 94°, celui du dppe étant de 86°)[333] conduit, avec une conversion de 94%, à une sélectivité de 98% (entrée 6), et le dppf (angle de morsure de 99°)[333] permet de convertir 95% du diol **134** dont 100% en lactone **135** (entrée 7). Dans ce dernier cas, les mêmes conversions et sélectivités sont atteintes dans un mélange toluène/acétone 1:1 (conditions de l'entrée 5, Tableau D-15). Le dppf a donc été choisi comme ligand pour les applications.

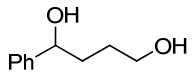
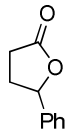
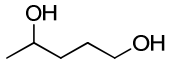
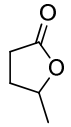
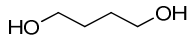
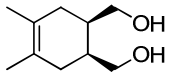
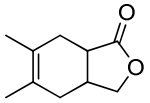
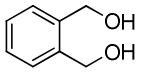
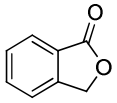
[333] P. Dierkes, P. W. N. M. van Leeuwen, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1999**, 1519.

b) Applications

Ces conditions optimisées ont ensuite pu être appliquées à la formation de lactones à cinq chaînons à partir de diols-1,4 (Tableau D-17).[330]

Tableau D-17 : Formation de lactones à cinq chaînons à partir de diols-1,4[a]



Entrée	Substrat	Produit	Rdt (%)[b]
1			94
2			97[c]
3			89
4			82
5			98
6			98

[a] Réactions conduites sur 1 mmol de diol en présence de 1,25% de $[RuCl_2(p\text{-cym})]_2$, de 15% de formiate de sodium et de 2,5% de dppf dans un mélange toluène/acétone 3:1 à 100°C pendant 20h. [b] Rendements en produit isolé. [c] Réaction conduite avec un taux catalytique de 5%.

La γ-phénylbutyrolactone a ainsi pu être obtenue avec un rendement de 94% (entrée 1). La réaction du pentane-1,4-diol (entrée 2) est plus délicate et nécessite d'utiliser un taux catalytique de 5% en ruthénium pour avoir une conversion totale (avec un taux catalytique de 2,5%, la conversion est de seulement 67% en 20h). Dans ces conditions, la γ-valérolactone est alors isolée avec un rendement de 97% (entrée 2). Le butane-1,4-diol conduit à la γ-butyrolactone avec un rendement de 89% (entrée 3). Il est intéressant de constater que la réaction du cis-but-2-ène-1,4-diol (entrée 4) conduit également à la formation de la γ-butyrolactone, avec un rendement de 82%. Ce résultat rejoint les observations faites lors de la réaction d'oxydation/hydroarylation d'alcools allyliques et homoallyliques dans laquelle le produit saturé avait été obtenu, probablement par isomérisation (Schéma D-59). Le cis-(4,5-diméthylcyclohex-4-ène-1,2-diyl)diméthanol (entrée 4) permet l'obtention du bicycle correspondant. Dans ce cas, l'insaturation est conservée, vraisemblablement du fait de sa tétrasubstitution qui empêche l'approche du complexe métallique. Le phtalide est quant à lui obtenu à partir du (benzène-1,2-diyl)diméthanol avec un rendement de 98% (entrée 6).

Une diminution du taux catalytique a également pu être réalisée avec succès, et le phtalide a été obtenu avec un rendement de 74% en utilisant seulement 0,1% du précurseur de ruthénium (Schéma D-76).

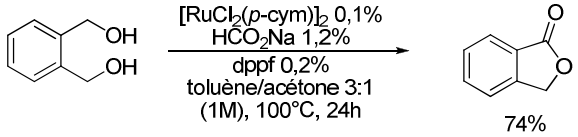


Schéma D-76 : Diminution du taux catalytique pour la formation du phtalide

Nous avons donc pu mettre à profit le système catalytique pour la formation de γ-butyrolactones. Nous nous sommes par la suite demandé si l'utilisation de ligands chiraux pourrait nous conduire au développement d'une version énantiosélective de cette réaction.

c) Vers une version asymétrique

Nous avions vu en début de chapitre que des versions asymétriques de lactonisation catalytique de diols ont pu être développées via la désymétrisation de diols méso (p.178). Les excès énantiomériques obtenus sont néanmoins modestes dans la plupart des cas. Nous avons donc envisagé une autre approche pour obtenir des lactones chirales à partir de diols racémiques et nous avons cherché à mettre en œuvre ce concept à partir des conditions réactionnelles que nous avons développées précédemment.

L'utilisation d'un diol racémique comme le 1-phénylbutane-1,4-diol **134** pourrait, en présence d'un complexe chiral, conduire à la lactone énantiomériquement enrichie par différentes voies.

L'oxydation rapide de l'alcool secondaire, puis sa réduction énantiocontrôlée conduirait à un diol chiral dont la lactonisation permettrait la formation de la lactone chirale correspondante (Schéma D-77).

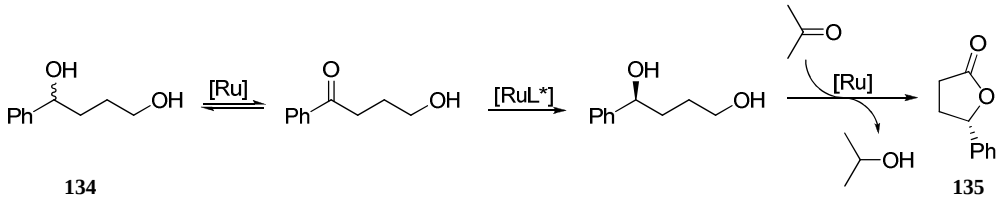


Schéma D-77 : Formation de lactones chirales impliquant la déracémisation de diols

Cette séquence réactionnelle implique la déracémisation de l'alcool, réaction très développée via l'utilisation de méthodes enzymatiques ou via la combinaison d'enzymes et de complexes de métaux de transition.[334] En revanche, les exemples utilisant seulement la catalyse chimique restent rares. Ils font intervenir des complexes de ruthénium associés à des diamines et/ou des diphosphanes chiraux,[335] donc des systèmes proches de celui que nous avons développé pour la lactonisation de diols.

[334] Revues : a) O. Pamies, J.-E. Backvall, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3247. b) Christian C. Gruber, I. Lavandera, K. Faber, W. Kroutil, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1789.

[335] a) G. R. A. Adair, J. M. J. Williams, *Chem. Commun.* **2005**, 5578. b) Y. Shimada, Y. Miyake, H. Matsuzawa, Y. Nishibayashi, *Chem. Asian J.* **2007**, *2*, 393. c) G. R. A. Adair, J. M. J. Williams, *Chem. Commun.* **2007**, 2608.

La formation sélective d'un énantiomère de la lactone pourrait également être réalisée par dédoublement cinétique dynamique (Schéma D-78). En effet, si la racémisation du diol est rapide par rapport à la réaction de lactonisation, et que cette réaction de lactonisation, catalysée par le complexe chiral, se fait à une vitesse différente pour chaque énantiomère, la lactone peut alors être obtenue sous forme énantiomériquement enrichie.

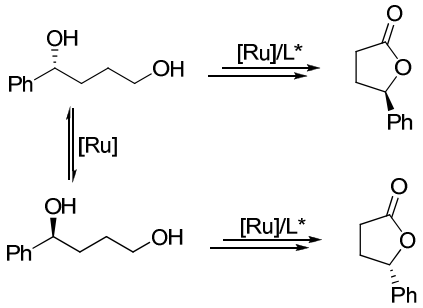
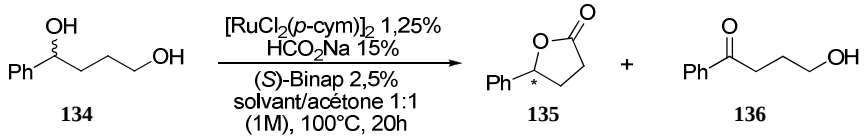


Schéma D-78 : Formation de lactones chirales par dédoublement cinétique dynamique

Dans un premier temps, nous avons testé le système catalytique composé de ruthénium et de (*S*)-Binap dans différents mélanges solvant/acétone 1:1 à 100°C pendant 20h pour cette réaction de lactonisation sur le diol **134** (Tableau D-21).

Tableau D-18 : Influence du solvant sur la lactonisation énantiosélective du diol 134[a]



Entrée	Solvant	Conv. (%)[b]	**135**/**136**[b]	Rdt (%)[c]	ee (%)[d]
1	toluène	98	96/4	81	0
2	dioxane	96	60/40	60	0
3	cyclohexane	97	45/55	38	7
4	isopropanol	43	28/72	17	2

[a] Réactions conduites sur 1 mmol de diol en présence de 1,25% de $[RuCl_2(p\text{-cym})]_2$, de 15% de formiate de sodium et de 2,5% de (*S*)-Binap dans un mélange solvant/acétone 1:1 à 100°C pendant 20h. [b] Déterminé par RMN ^{1}H. [c] Rendements en lactone isolée. [d] Déterminé par HPLC chirale.

Comme observé précédemment avec le dppf, l'utilisation de toluène conduit à de très bonnes réactivités et chimiosélectivités (entrée 1). En revanche la lactone **135** est obtenue sous forme racémique. Lorsque la réaction est conduite dans le dioxane, la conversion est de 96% dont seulement 60% de lactone qui est également en mélange racémique (entrée 2). Dans le cyclohexane, la conversion est de 97% mais la lactone est minoritaire (45%), le produit majoritaire étant l'hydroxycétone **136** (55%) (entrée 3). Néanmoins, 7% d'excès énantiomérique ont pu être obtenus dans ces conditions. L'isopropanol ne conduit quant à lui qu'à une conversion de 43%, dont seulement 28% de lactone dont l'excès énantiomérique est de 2% (entrée 4). Nous avons par la suite choisi d'utiliser comme solvant le cyclohexane qui a conduit au meilleur excès énantiomérique.

Au cours de ces optimisations, nous avons remarqué que lorsque la réaction est conduite dans des conditions analogues mais en l'absence de ligand, la conversion est de 83% et le produit majoritaire est l'hydroxycétone **136** avec un rapport **135**/**136** de 15/85 (Schéma D-79).

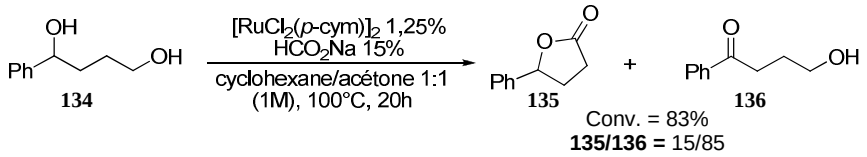
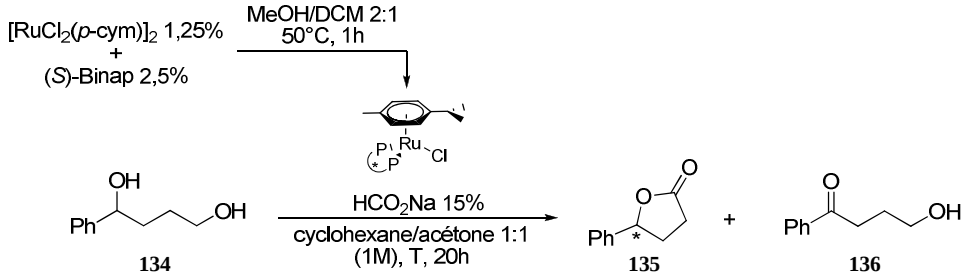


Schéma D-79 : Lactonisation du diol 134 en l'absence de ligand

Il est donc possible que, dans le cyclohexane (entrée 3, Tableau D-21), le ligand ne soit pas bien complexé au centre métallique. Nous nous sommes donc demandé si la proportion de lactone, et surtout l'excès énantiomérique, pourraient être augmentés en utilisant un complexe de ruthénium dans lequel le diphosphane est précomplexé au centre métallique. La réaction a donc été réalisée en utilisant le complexe [RuCl(*p*-cym)((*S*)-Binap)]Cl préformé *in situ* selon les conditions décrites dans la littérature (Tableau D-19).[336]

Lorsque la réaction est conduite à 100°C, nous avons observé avec satisfaction que la lactone est formée avec une conversion totale et une sélectivité de 92%, largement améliorée par rapport aux conditions précédentes (entrée 1). Cependant, l'excès énantiomérique n'augmente que très peu pour atteindre 9%. A une température de 60°C, la conversion n'est que de 38% et la lactone est isolée avec un rendement de 25% et un excès énantiomérique de 12% (entrée 2). Dans ce cas, le diol de départ qui n'a pas réagi a pu être récupéré avec un rendement de 59% et un excès énantiomérique de 1%.

Tableau D-19 : Lactonisation énantiosélective du diol 134 à partir du précurseur [RuCl(*p*-cym)((*S*)-Binap)]Cl[a]



Entrée	Température (°C)	Conv. (%)[b]	**135**/**136**[b]	Rdt (%)[c]	ee (%)[d]
1	100	100	92/8	88	9
2	60	38	69/31	25	12

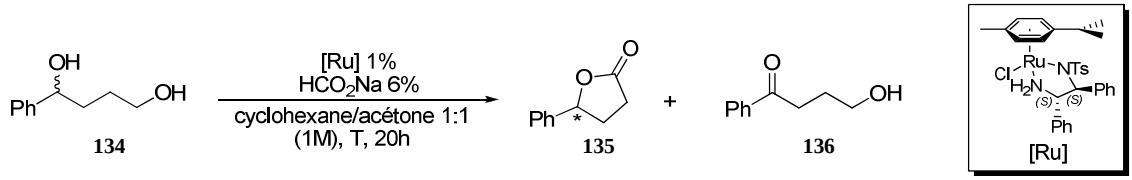
[a] Réactions conduites sur 1 mmol de diol en présence de 2,5% de [RuCl(*p*-cym)((*S*)-Binap)]Cl et de 15% de formiate de sodium dans un mélange cyclohexane/acétone 1:1 pendant 20h. [b] Déterminé par RMN ^{1}H. [c] Rendement en lactone isolée. [d] Déterminé par HPLC chirale.

L'utilisation d'autres ligands chiraux tels que le MeOBiphep (1%), le Difluorphos (3%), le Bipnor (2%), le Josiphos (3%) ou le Walphos (2%) n'ont pas permis d'améliorer l'excès énantiomérique (indiqué entre parenthèses).

[336] K. Mashima, K.-H. Kusano, N. Sato, Y.-I. Matsumura, K. Nozaki, H. Kumobayashi, N. Sayo, Y. Hori, T. Ishizaki, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3064.

Nous nous sommes alors intéressés à l'utilisation de complexes de structure analogue comportant une diamine chirale. Lorsque le diol **134** est mis à réagir avec 1% de RuCl(*p*-cym)[(*S*,*S*)-Dpen], 6% de formiate de sodium dans un mélange cyclohexane/acétone 1:1 à 60°C (Tableau D-20), la conversion est totale avec une sélectivité de 84% en faveur de la lactone qui a pu être isolé avec un rendement de 82% et un excès énantiomérique de 10% (entrée 1).

Tableau D-20 : Lactonisation énantiosélective du diol 134 à partir du précurseur RuCl(*p*-cym)[(*S*,*S*)-Dpen][a]



Entrée	Température (°C)	Conv. (%)[b]	**135**/**136**[b]	Rdt (%)[c]	ee (%)[d]
1	60	100	84/16	82	10
2	40	53	81/19	44	-10

[a] Réactions conduites sur 1 mmol de diol en présence de 1% de complexe de ruthénium et de 6% de formiate de sodium dans un mélange cyclohexane/acétone 1:1 pendant 20h. [b] Déterminé par RMN ^{1}H. [c] Rendement en lactone isolée. [d] Déterminé par HPLC chirale.

Afin d'améliorer l'excès énantiomérique, la réaction a été conduite à 40°C dans les mêmes conditions. La conversion est alors de 53% dont 81% de lactone, isolée avec un rendement de 44% et un excès énantiomérique de 10% (entrée 2). Dans ce cas, nous avons constaté avec surprise que l'énantiomère majoritaire n'est pas le même que lorsque la réaction est réalisée à 60°C. De plus, le diol de départ a pu être récupéré avec un rendement de 44% et un excès énantiomérique de 29%.

Ces résultats préliminaires sont assez délicats à rationaliser puisque les deux types de mécanismes, envisagés précédemment, peuvent conduire à l'obtention d'une lactone énantiomériquement enrichie dans ces conditions réactionnelles, et nous ne disposons, pour l'instant, que de trop peu d'éléments pour identifier lequel opère, d'autant plus que ces deux mécanismes ne s'excluent pas l'un l'autre.

Il serait néanmoins intéressant d'étudier l'utilisation d'autres catalyseurs de type ruthénium(diamine) ainsi que d'associer des diamines chirales à des diphosphanes chiraux pour améliorer l'excès énantiomérique.

Nous avons donc mis au point des conditions de lactonisation efficaces pour la formation de γ-butyrolactones avec de très bons rendements, et des études préliminaires pour l'obtention de lactones énantiomériquement enrichies à partir de diols racémiques ont pu être réalisées. Nous avons par la suite cherché à élargir le champ d'application de cette réaction à la formation de lactones de plus grande taille.

2. Lactones à 6 et 7 chaînons

Dans un premier temps, nous avons étudié la formation de lactones à 6 chaînons (δ-valéroactones), et des conditions analogues à celles précédemment optimisées pour la synthèse de γ-butyrolactones ont été testées pour la lactonisation du pentane-1,5-diol **138**. Ainsi, en présence de 2,5% de $[RuCl_2(p\text{-cym})]_2$, de 30% de formiate de sodium et de 5% de dppf dans un mélange toluène/acétone 3:1 à une concentration de 1M et à 100°C, la δ-valéroactone **139** est obtenue avec une conversion de 37% (Schéma D-80). Le produit majoritaire (41%) est le dimère **140** formé par la réaction intermoléculaire de deux molécules du diol **138**, et 4% du monoester isopropylique **141** ont également pu être détectés par RMN ^{1}H.

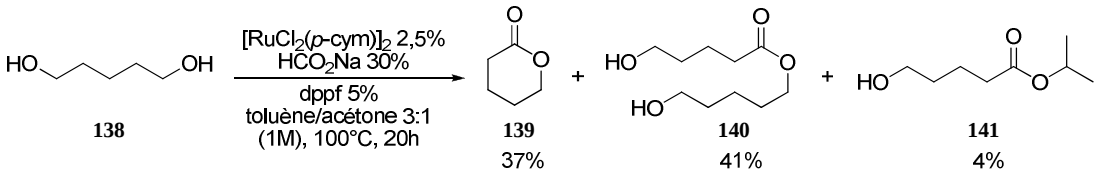
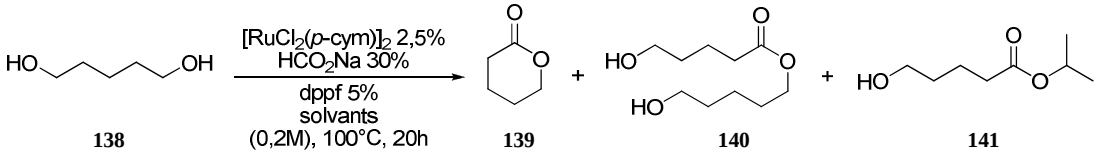


Schéma D-80 : Lactonisation du 1,5-pentanediol 138

Nous avons par la suite augmenté la dilution du mélange réactionnel afin de favoriser la formation de la lactone **139** au détriment du dimère **140**, et différents solvants ont été évalués avec une concentration en substrat de 0,2M (Tableau D-21).

Tableau D-21 : Optimisation du système de solvants pour la formation de la δ-valéroactone 139[a]



Entrée	Solvants	Conv. (%)[b]	**139**/**140**/**141**[b]
1	toluène/acétone 3:1	93	85/10/5
2	toluène/acétone 1:1	94	92/8/0
3	dioxane/acétone 1:1	94	91/7/2
4	cyclohexane/acétone 1:1	97	93/6/1

[a] Réactions conduites sur 0,5 mmol de 1,5-pentanediol en présence de 2,5% de $[RuCl_2(p\text{-cym})]_2$, de 30% de formiate de sodium et de 5% de dppf à une concentration de 0,2M et à une température de 100°C pendant 20h. [b] Déterminé par RMN ^{1}H.

L'augmentation de la dilution permet en effet d'améliorer non seulement la conversion mais également la sélectivité puisque lorsque la réaction est conduite dans un mélange toluène/acétone 3:1 à une concentration de 0,2M, 93% de conversion dont 85% de lactone **139** sont obtenus (entrée 1). L'augmentation de la proportion relative d'acétone par rapport au toluène (entrée 2) permet la formation de la lactone avec la même conversion et avec une sélectivité qui atteint 92% (entrée 2). Le remplacement du toluène par le dioxane n'a pas d'influence notable sur les résultats (entrée 3) tandis que l'utilisation de cyclohexane améliore la conversion qui monte à 97% avec une sélectivité de 93% (entrée 4).

Afin d'appliquer ces conditions optimisées, utilisant un mélange cyclohexane/acétone 1:1, à la lactonisation d'autres substrats, des diols-1,5 ont été préparés par diverses méthodes (Schéma D-81).

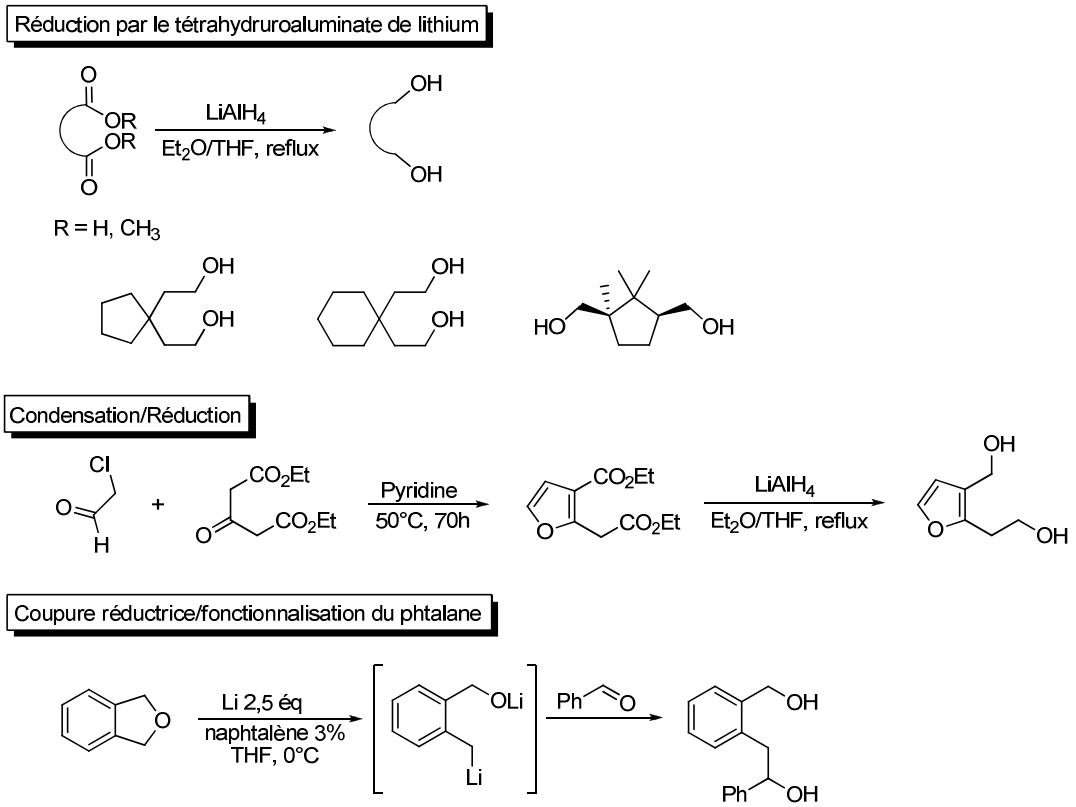


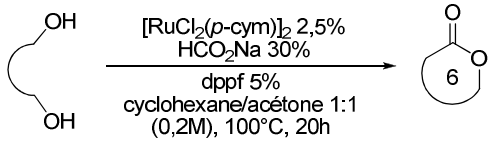
Schéma D-81 : Synthèses de diols-1,5

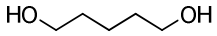
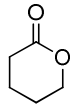
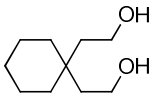
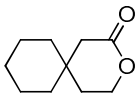
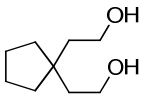
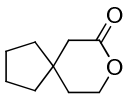
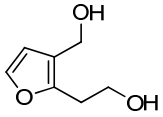
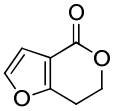
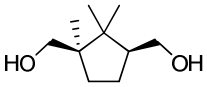
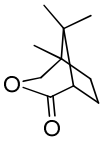
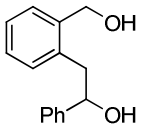
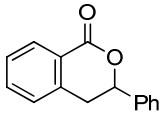
Des diacides ou des diesters-1,5 commerciaux ont pu être réduits par le tétrahydruroaluminate de lithium.[337] Le 2-(3-hydroxyméthylfuran-2-yl)éthanol a été synthétisé en deux étapes par condensation de l'acétonedicarboxylate de méthyle avec le chloroacétaldéhyde en présence de pyridine, puis réduction du diester formé par le tétrahydruroaluminate de lithium.[338] Le 2-(2-hydroxyméthylphényl)-1-phényléthanol a pu être obtenu par réaction du benzaldéhyde avec le dianion formé par coupure réductrice du phtalane en présence de naphtalène/lithium.[339]

Ces diols ont ensuite été engagés dans les conditions de lactonisation et les lactones à six chaînons correspondantes ont pu être formées avec de bons rendements (Tableau D-22).[330]

[337] R. Oi, K. B. Sharpless, *Org. Synth.* **1996**, *73*, 1.
[338] M. Tada, K. Ohtsu, K. Chiba, *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, *42*, 2167.
[339] U. Azzena, S. Demartis, M. G. Fiori, G. Melloni, L. Pisano, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8123.

Tableau D-22 : Formation de lactones à six chaînons à partir de diols-1,5[a]



Entrée	Substrat	Produit	Rdt (%)[b]
1			93
2			98
3			100
4			66
5			84[c]
6			81[d]

[a] Réactions conduites sur 1 mmol de diol en présence de 2,5% de $[RuCl_2(p\text{-cym})]_2$, de 30% de formiate de sodium et de 5% de dppf à une concentration de 0,2M dans un mélange cyclohexane/acétone 1:1 et à une température de 100°C pendant 20h. [b] Rendements en produit isolé. [c] Isolé en mélange avec 11% de l'autre régioisomère. [d] 15% de 3-phénylisochromèn-1-one **142** sont également isolés.

La δ-valérolactone a ainsi pu être obtenue avec un rendement de 93% (entrée 1). La formation de spiranes s'est également montrée très efficace puisque le 3-oxaspiro[5.5]undecan-2-one (entrée 2) et le 8-oxaspiro[4.5]decan-7-one (entrée 3) ont été isolés avec des rendements respectifs de 98 et 100%. Lorsque le diol de départ est dissymétrique, deux régioisomères peuvent être obtenus. Néanmoins, la lactonisation du 2-(3-hydroxyméthylfuran-2-yl)éthanol s'effectue très sélectivement avec la formation d'un seul régioisomère (entrée 4), l'isomère majoritaire correspondant à l'oxydation de l'alcool en α du cycle furanique. Le [(1*R*,3*S*)-1,2,2-triméthylcyclopentane-1,3-diyl]diméthanol, dérivé de l'acide (+)-camphorique, conduit à une structure bicyclique pontée [3,2,1] avec un très bon rendement et une excellente régiosélectivité puisque l'isomère majoritaire est obtenu avec un rendement de 84%, en mélange avec 11% de l'isomère minoritaire (entrée 5). Cette régiosélectivité est vraisemblablement due à des facteurs stériques, le régioisomère majoritairement formé correspondant à l'oxydation de l'alcool le moins encombré. Dans le cas du 2-(2-hydroxyméthylphényl)-1-phényléthanol (entrée 6), dans lequel une des deux fonctions alcools est secondaire, la 3-phénylisochroman-1-one a pu être isolée avec un rendement de 81%. En outre, bien que le produit de mono-oxydation de l'alcool secondaire ne soit pas directement observé, 15% de 3-phénylisochromèn-1-one **142** sont obtenus,

probablement formés par lactonisation de la forme énol de l'hydroxycétone correspondante (Schéma D-82).

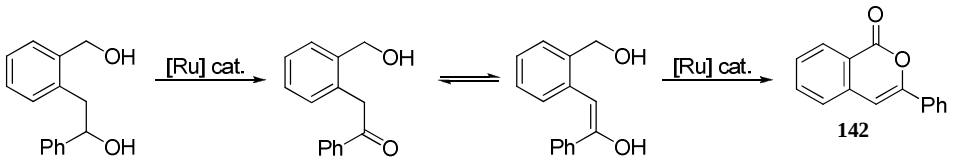


Schéma D-82 : Formation de la 3-phénylisochromèn-1-one

La réaction de lactonisation de diols-1,6, qui est plus délicate et moins décrite dans la littérature, a ensuite été examinée. Pour cela, divers substrats ont été synthétisés (Schéma D-83).

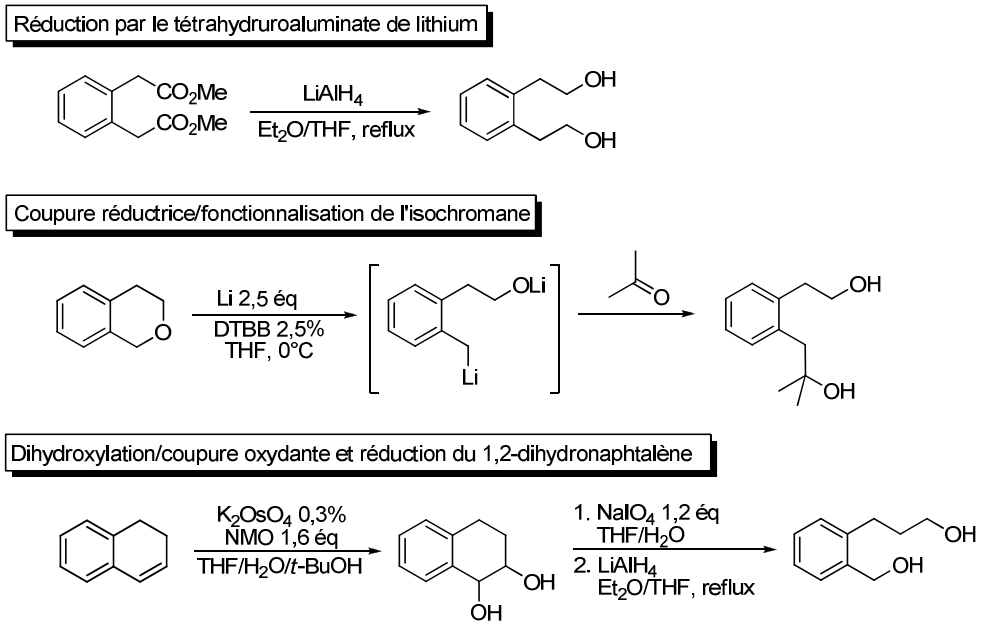


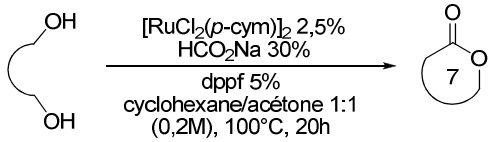
Schéma D-83 : Synthèse de diols-1,6

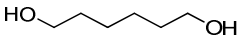
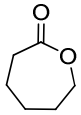
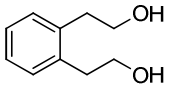
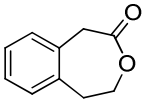
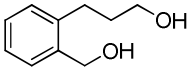
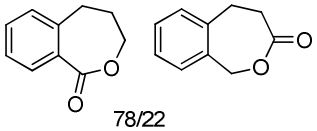
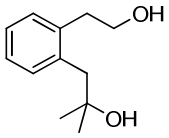
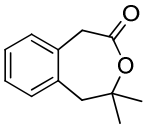
Le 2,2'-(benzène-1,2-diyl)diéthanol a été formé par réduction du diester correspondant par le tétrahydruroaluminate de lithium.[337] Le l-[2-(2-hydroxyéthyl)phényl]-2-méthylpropan-2-ol a été préparé par réaction de l'acétone avec le dianion formé par coupure réductrice de l'isochromane en présence de 4,4'-di-*tert*-butylbiphényle/lithium.[340] Le 3-(2-hydroxyméthyl)phénylpropan-1-ol a quant à lui été obtenu par dihydroxylation du 1,2-dihydronaphtalène, suivie d'une coupure oxydante et de la réduction du dialdéhyde ainsi formé.[203,204]

Ces diols ont alors été mis à réagir en présence de 2,5% de $[RuCl_2(p\text{-cym})]_2$, de 30% de formiate de sodium et de 5% de dppf dans un mélange cyclohexane/acétone 1:1 à une concentration de 0,2M et à 100°C pendant 20h (Tableau D-23).

[340] J. Almena, F. Foubelo, M. Yus, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 3365.

Tableau D-23 : Formation de lactones à sept chaînons à partir de diols-1,6[a]



Entrée	Substrat	Produit	Rdt (%)[b]
1			74
2			78
3		 78/22	38[c]
4			87

[a] Réactions conduites sur 1 mmol de diol en présence de 2,5% de $[RuCl_2(p\text{-cym})]_2$, de 30% de formiate de sodium et de 5% de dppf à une concentration de 0,2M dans un mélange cyclohexane/acétone 1:1 et à une température de 100°C pendant 20h. [b] Rendements en produit isolé. [c] 6% d'esters isopropyliques sont également isolés.

L'hexane-1,6-diol a conduit à la ε-caprolactone avec un rendement de 74% (entrée 1). Le 2,2'-(benzène-1,2-diyl)diéthanol, diol symétrique, a permis d'obtenir la lactone correspondante avec un bon rendement de 78% (entrée 2) tandis que son isomère dissymétrique ne fournit que 38% des lactones régioisomères avec une sélectivité de 78/22 (entrée 3). Comme précédemment (entrée 4, Tableau D-22), le produit majoritaire correspond à l'oxydation du diol en position benzylique. La lactone dérivée du 1-[2-(2-hydroxyéthyl)phényl]-2-méthylpropan-2-ol est quant à elle isolée avec un excellent rendement de 87% (entrée 4).

Encouragés par ces résultats, nous nous sommes demandé s'il était possible d'obtenir des lactones de taille de cycle plus importante.

Cependant, lorsque l'octane-1,8-diol est engagé dans les mêmes conditions, un mélange de lactones et de polymères est obtenu, le polymère étant le produit majoritaire (Schéma D-84).

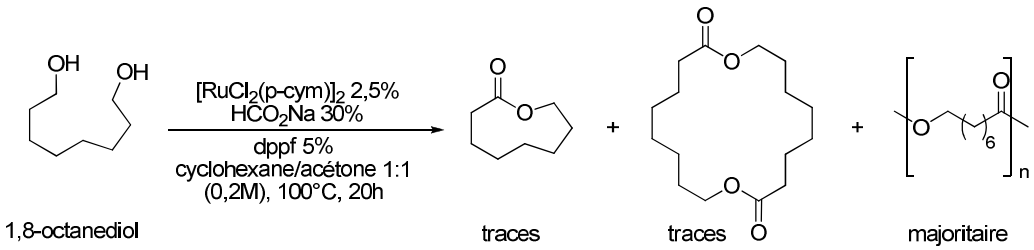


Schéma D-84 : Réaction du 1,8-octanediol dans les conditions optimisées

Malgré une série d'optimisations de différents paramètres comme le solvant, le cosolvant (cétone), la température, la dilution ou le ligand, les lactones n'ont pu être isolées avec des rendements satisfaisants à partir des diols-1,8 ou -1,10 correspondants, et le polymère était toujours majoritairement formé. Or, les polyesters sont des matériaux intéressants et cette voie de synthèse constituerait une approche originale pour leur obtention. Nous avons donc cherché à optimiser la formation de ces polyesters afin de les isoler et d'analyser leurs caractéristiques physicochimiques.

C. Formation de polyesters

1. Rappels bibliographiques

Les polyesters sont des polymères dans lesquels les fonctions esters relient entre elles les unités monomériques qui peuvent être variées. La présence de ces fonctions, sensibles à la dégradation enzymatique par des microorganismes ou à l'hydrolyse chimique, rend ces matériaux susceptibles d'être biodégradables. Les polyesters constituent donc des polymères de choix en terme de recyclage et d'éco-compatibilité.[341] De plus, les monomères utilisés sont généralement dérivés de la biomasse plutôt que du pétrole, ce qui en fait une alternative durable par rapport à de nombreux autres polymères synthétiques.

Les polyesters existent à l'état naturel dans de nombreuses plantes et bactéries.[341] Par exemple, le poly(3-hydroxybutyrate) (PHB, Schéma D-85) est synthétisé par les bactéries et constitue leur réserve d'énergie. La cutine, polyester composé majoritairement d'acides gras à 16 ou 18 atomes de carbone ω-hydroxylés, est produite par les plantes dont elle recouvre la surface, constituant leur interface avec l'environnement.[342]

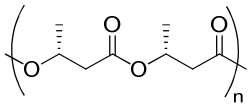


Schéma D-85 : Poly(3-hydroxybutyrate) (PHB) naturel

Le développement de la chimie industrielle a conduit à la synthèse de nombreux polyesters artificiels dont les applications sont très variées, allant des emballages plastiques aux applications biomédicales (Schéma D-86).[341] Le polyéthylène téréphtalate (PET) est par exemple utilisé comme fibre textile pour l'élaboration de vêtements ainsi que pour la fabrication de bouteilles transparentes. L'acide polylactique (PLA) est utilisé pour l'emballage alimentaire et en chirurgie comme suture biorésorbable. La polycaprolactone (PCL) est quant à elle employée entre autres comme adhésif, comme emballage ou encore dans les systèmes de libération prolongée de médicaments.

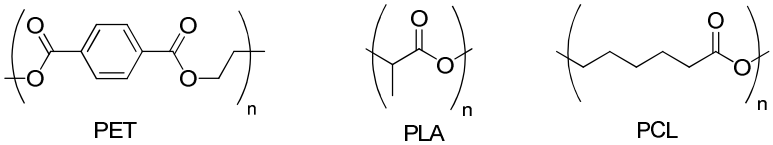


Schéma D-86 : Exemples de polyesters utilisés à grande échelle

[341] *Modern Polyesters: Chemistry and Technology of Polyesters and Copolyesters*; J. Scheirs, T. E. Long, Eds.; John Wiley & Sons: West Sussex, 2003.
[342] C. Nawrath, *Curr. Opin. Plant Biol.* **2006**, *9*, 281.

Il existe deux voies principales de synthèse de polyesters (Schéma D-87).[341,343] Ils peuvent être obtenus soit par polycondensation d'un mélange de diols et de diacides carboxyliques ou d'hydroxyacides carboxyliques, soit par polymérisation par ouverture de lactones ou de lactides.[344]

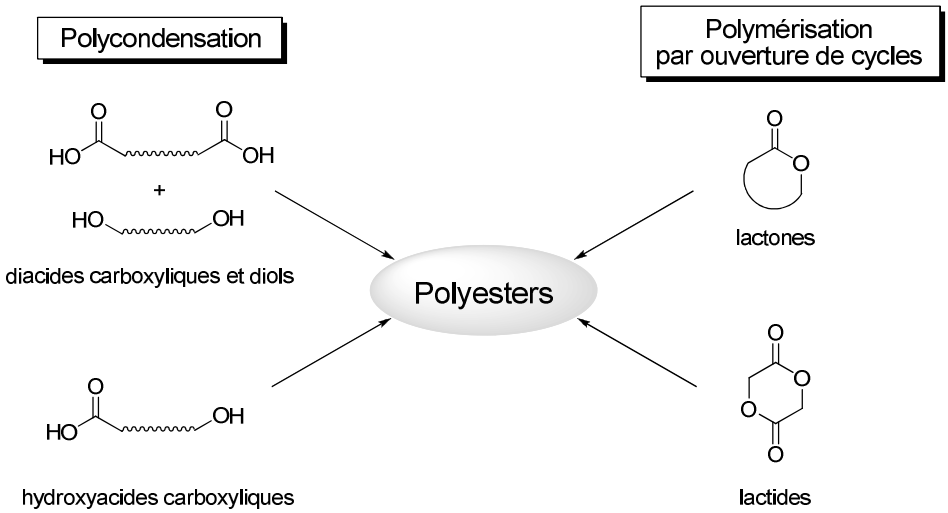


Schéma D-87 : Principales voies de synthèse des polyesters

D'un point de vue général, les réactions de polycondensation sont applicables à une large gamme de monomères et permettent la combinaison de divers diacides carboxyliques et diols. Elles nécessitent néanmoins des températures élevées et des temps de réaction prolongés pour obtenir des polymères de masses molaires élevées dont il est délicat de contrôler la longueur des chaînes. La polymérisation par ouverture de cycles est quant à elle plus restreinte au niveau des monomères mais peut être réalisée dans des conditions plus douces et conduire, en des temps plus courts, à des polymères de masses molaires élevées dont la taille peut être maîtrisée. De nombreux catalyseurs, métalliques ou enzymatiques notamment, ont ainsi été mis au point pour ces réactions de polymérisation et sont sans cesse améliorés pour obtenir des matériaux aux propriétés contrôlées. En effet, bien qu'une large gamme de polyesters ait déjà été développée pour des utilisations variées, il est sans cesse nécessaire de synthétiser, du fait de leur éco-compatibilité, de nouvelles architectures afin de les adapter à des applications dans des domaines de plus en plus vastes.[344b] Dans cette optique, de nouvelles approches synthétiques pour la préparation de ces matériaux pourraient être intéressantes.

Ainsi, la polyaddition catalytique de dialdéhydes par réaction de Tishchenko a été décrite par certains groupes pour obtenir des polyesters et des copolyesters.[192,345] L'équipe de Tanaka, par exemple, a montré que le complexe $Cp^*_2NdCH(SiMe_3)_2$ conduit, en 7 jours et à 60°C, avec un rendement de 97%, au polymère dérivé du téréphtalaldéhyde avec une masse molaire moyenne en nombre de 3900 $g.mol^{-1}$ et un indice de polymolécularité de 1,8 (Schéma

[343] M. Okada, *Prog. Polym. Sci.* **2002**, *27*, 87.

[344] Revues : a) A.-C. Albertsson, I. K. Varma, *Biomacromol.* **2003**, *4*, 1466. b) M. Vert, *Biomacromol.* **2005**, *6*, 538. c) L. S. Nair, C. T. Laurencin, *Prog. Polym. Sci.* **2007**, *32*, 762. d) M. Labet, W. Thielemans, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3484. e) C. M. Thomas, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 165.

[345] a) I. Yamaguchi, T. Kimishima, K. Osakada, T. Yamamoto, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **1997**, *35*, 1265. b) I. Yamaguchi, T. Kimishima, K. Osakada, T. Yamamoto, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **1997**, *35*, 2821.

D-88).[192] Le groupe d'Osakada a utilisé le complexe $RuH_2(PPh_3)_4$ pour obtenir, en 6h et à 0°C, ce même polymère avec un rendement de 95%, une masse molaire moyenne en nombre de 5200 g.mol^{-1} et un indice de polymolécularité de 1,9 (Schéma D-88).[345a] Dans ces mêmes conditions, le dodécanedial permet la formation du polyester correspondant avec un rendement de 80%, une masse molaire moyenne en nombre de 4300 g.mol^{-1} et un indice de polymolécularité de 2,1.[345a]

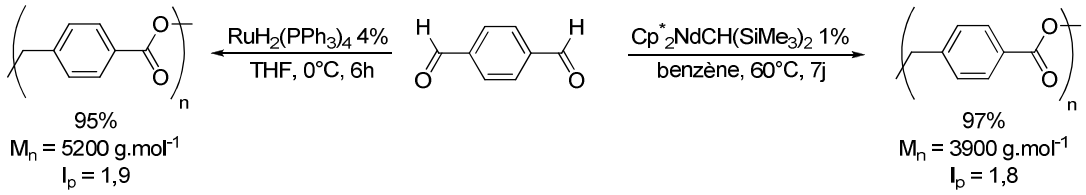


Schéma D-88 : Polyaddition catalytique du téréphtalaldéhyde

En ce qui concerne la formation de polyesters à partir de diols, à notre connaissance, un seul exemple a été décrit dans la littérature. Le groupe de Shvo a en effet rapporté qu'en présence de $Ru_3(CO)_{12}$ et de diphénylacétylène à 140°C, l'hexane-1,6-diol et le décane-1,10-diol conduisent aux polyesters correspondants, dont les propriétés n'ont pas été déterminées.[346]

Nous avons par la suite cherché à étudier la formation de polyesters à partir de diols en utilisant le système catalytique composé de ruthénium. En effet, la flexibilité possible au niveau de la nature et de la quantité de ligand pourrait permettre de contrôler la taille et la distribution des chaînes polymères, ainsi que d'obtenir des structures qui ne sont pas aisément accessibles en polymérisation par ouverture de cycles.

2. *Polymérisation de diols catalysée par des complexes de ruthénium générés in situ*

Des résultats préliminaires[330] obtenus lors de la réaction du décane-1,10-diol **143** en présence de 2,5% de $[RuCl_2(p\text{-cym})]_2$, de 30% de formiate de sodium, de 5% de dppe et de 6,8 équivalents de pinacolone dans le cyclohexane à 120°C pendant 72h nous ont permis d'isoler 48% de polymère par précipitation dans le méthanol (Schéma D-89). L'analyse par RMN de ce polyester révèle un degré de polymérisation de 31. Ce résultat a pu être confirmé par analyse par chromatographie d'exclusion stérique (SEC) qui a montré que le polymère possède une masse molaire moyenne en nombre (M_n) de 5300 g.mol^{-1} (ce qui correspond à un degré de polymérisation de 31) et un indice de polymolécularité de 1,5, soit un polymère assez monodisperse.

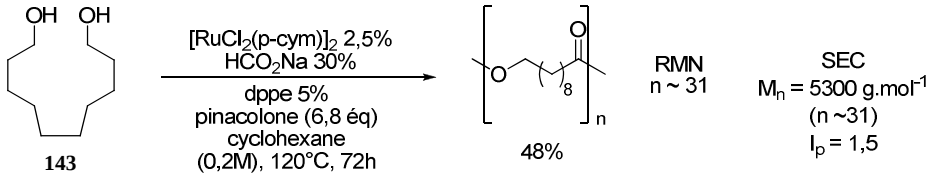


Schéma D-89 : Résultat préliminaire pour la polymérisation du décane-1,10-diol

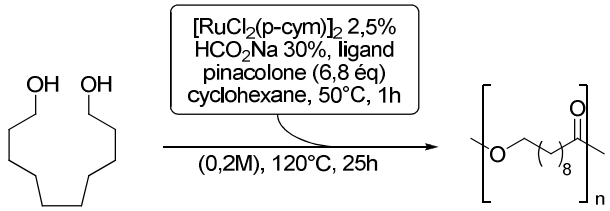
Ces résultats très prometteurs nous ont poussés à améliorer ces conditions réactionnelles, notamment dans le but d'obtenir des polymères de plus haut degré de

[346] Y. Shvo, Y. Blum, D. Reshef, M. Menzin, *J. Organomet. Chem.* **1982**, *226*, C21.

polymérisation. Cependant, nous avons rencontré d'importants problèmes pour reproduire ces résultats, ce qui nous a conduits à modifier le protocole expérimental. En effet, plutôt que de mélanger le système catalytique et le diol, d'ajouter le cyclohexane et la pinacolone puis de mettre le réacteur à 120°C, il s'est avéré nécessaire (en terme de reproductibilité) d'agiter le mélange constitué du système catalytique et des solvants à 50°C pendant 1h avant d'ajouter le diol et de chauffer à 120°C.

Dans ces conditions, un criblage au niveau du ligand a pu être réalisé pour la réaction de polymérisation du décane-1,10-diol **143** (Tableau D-24).

Tableau D-24 : Influence du ligand sur la formation de polymères à partir du décane-1,10-diol 143[a]



143

Entrée	Ligand (%)	Rdt (%)[b]	Degré de polymérisation[c]	M_n (g.mol^{-1})[c]
1	dppe (5)	70	52[d]	8900[d]
2	dppm (5)	64	18	3100
3	dppp (5)	57	13	2200
4	dppf (5)	64	9	1500
5	*rac*-Binap (5)	13	5	850
6	PPh_3 (10)	54	17	2900
7	$PCyPh_2$ (10)	71	170[d]	28900[d]
8[e]	$PCyPh_2$ (10)	10	5	850

[a] Réactions conduites à 120°C pendant 25h sur 1 mmol de diol **143** ajouté après agitation pendant 1h à 50°C du mélange de 2,5% de $[RuCl_2(p\text{-cym})]_2$, de 30% de formiate de sodium, de ligand et de 6,8 éq de pinacolone dans le cyclohexane. [b] Rendements en produit isolé par précipitation dans le méthanol. [c] Déterminé par RMN. [d] Déterminé par RMN 400 MHz avec 800 scans. [e] Réaction conduite à 100°C.

La modification des conditions opératoires s'est montrée efficace, non seulement pour la reproductibilité des résultats, mais également pour l'efficacité de la réaction, puisqu'en utilisant le dppe comme ligand (entrée 1), le rendement obtenu est de 70% avec un degré de polymérisation de 52 (M_n = 8900 g.mol^{-1}) en 25h, ce qui est supérieur aux résultats précédents obtenus après 72h de réaction (Schéma D-89). En revanche, la modification de l'angle de morsure du diphosphane, via l'utilisation du dppm (entrée 2) et du dppp (entrée 3), n'a pas permis d'améliorer les degrés de polymérisation qui s'élèvent seulement à 18 et 13 respectivement, avec des rendements de 64 et 57%. Le dppf (entrée 4), qui avait conduit à de bons résultats pour la formation de lactones, ne conduit qu'à un degré de polymérisation de 9. De même, l'utilisation de *rac*-Binap (entrée 5) ne permet d'obtenir qu'un nombre moyen de 5

motifs et avec un rendement de seulement 13%. L'évaluation du triphénylphosphane dans ces conditions a conduit au polymère avec un rendement de 54% et un degré de polymérisation de 17 (entrée 6), tandis que le cyclohexyldiphénylphosphane a conduit aux meilleurs résultats, permettant d'isoler 71% de polyester avec un degré de polymérisation de 170, ce qui correspond à une masse molaire moyenne en nombre de 28900 g.mol^{-1} (entrée 7 et Figure D-1). En revanche, lorsque cette réaction est conduite dans ces conditions réactionnelles mais à 100°C, seul 10% de polymère avec un degré de polymérisation de 5 ont pu être obtenus.

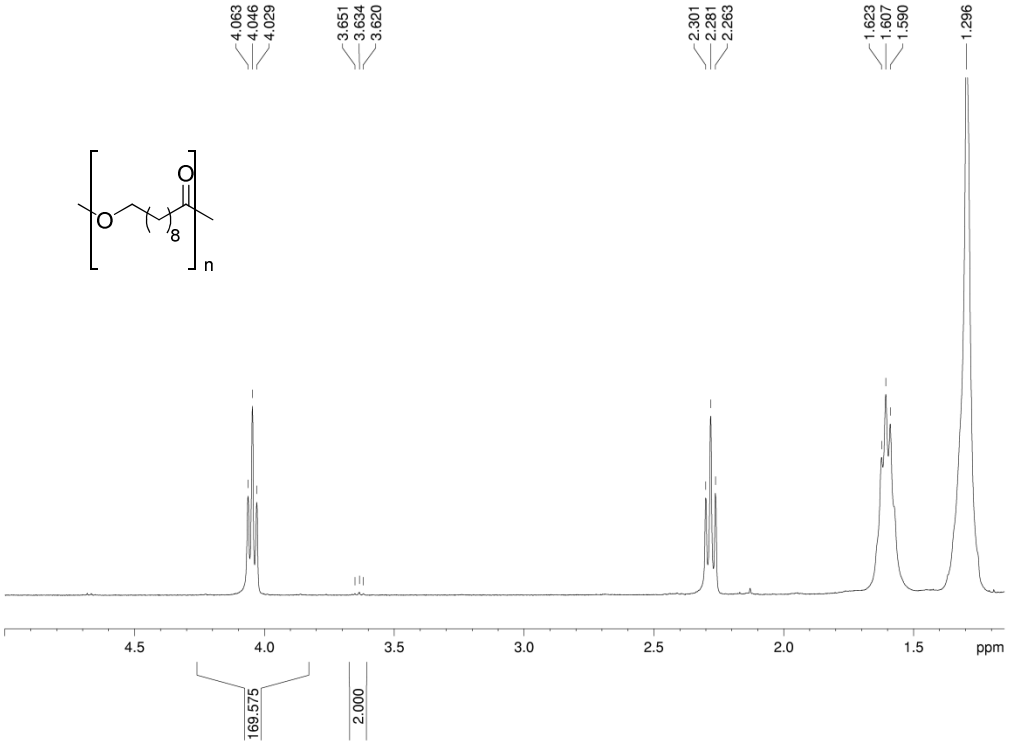
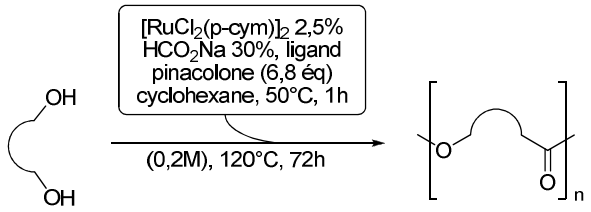


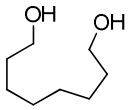
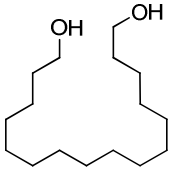
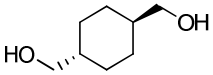
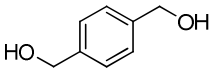
Figure D-1 : Spectre RMN ^{1}H du poly(10-hydroxydécanoate) obtenu avec M_n = 28900 g.mol^{-1}

La confirmation de ces valeurs par d'autres techniques d'analyse (chromatographie d'exclusion stérique et MALDI-TOF) est actuellement en cours.

Ces conditions ont été appliquées à d'autres diols pour évaluer le champ d'application de cette réaction (Tableau D-25). D'une façon générale, il est nécessaire de laisser un temps de réaction plus long (72h) que pour le décane-1,10-diol (25h) pour obtenir de bons résultats. L'octane-1,8-diol conduit au polyester avec un rendement de 40% et un degré de polymérisation de 70 et une masse molaire moyenne en nombre de 9900 g.mol^{-1} (entrée 1). En revanche, l'hexadécane-1,16-diol ne permet d'obtenir qu'un degré de polymérisation de 9 avec un bon rendement de 90% (entrée 2). Lorsque le *trans*-(cyclohexane1,4-diyl)diméthanol est engagé dans ces conditions, nous avons pu isoler, avec satisfaction, 93% de polyesters dont le degré de polymérisation est de 109, ce qui correspond à une masse molaire moyenne en nombre de 15300 g.mol^{-1} (entrée 3). L'utilisation de l'analogue aromatique, le (benzène-1,4-diyl)diméthanol ne conduit en revanche qu'à 8% de polymère avec un degré de polymérisation de 9, malgré un temps de réaction de 4 jours (entrée 4). Les faibles degrés de polymérisation observés dans le cas de l'hexadécane-1,16-diol (entrée 2) et du (benzène-1,4-diyl)diméthanol (entrée 4) pourraient être dus à des problèmes de solubilité du polymère dans le mélange réactionnel, et il pourrait être intéressant d'essayer d'autres solvants dans ces deux cas.

Tableau D-25 : Exemples de formation de polyesters à partir de diols[a]



Entrée	Diol	Rdt (%)[b]	Degré de polymérisation[c]	M_n[c]
1		40	70[d]	9900[d]
2		90	9	2300
3		93	109[d]	15300[d]
4[e]		8	9	1200

[a] Réactions conduites à 120°C pendant 25h sur 1 mmol de diol ajouté après agitation pendant 1h à 50°C du mélange de 2,5% de $[RuCl_2(p\text{-cym})]_2$, de 30% de formiate de sodium, de ligand et de 6,8 éq de pinacolone dans le cyclohexane. [b] Rendements en produit isolé par précipitation dans le méthanol. [c] Déterminé par RMN. [d] Déterminé par RMN 400 MHz avec 800 scans. [e] Réaction conduite pendant 4 jours.

Des analyses par chromatographie d'exclusion stérique sont également en cours pour confirmer ces résultats.

Nous avons également envisagé la copolymérisation de deux diols différents et un mélange de *trans*-(cyclohexane1,4-diyl)diméthanol et de décane-1,10-diol a alors été soumis aux conditions réactionnelles optimisées. L'analyse du brut réactionnel s'est révélée très encourageante, avec un degré de polymérisation supérieur à 50, mais nous n'avons pas réussi à isoler le copolymère par précipitation pour le moment.

Ces résultats ouvrent de nombreuses perspectives pour la formation de polyesters à partir de diols en utilisant le système catalytique de ruthénium. En effet, certains substrats ont conduit à des polymères de masses molaires moyennes élévées, et les résultats plus modestes obtenus avec d'autres diols pourraient être améliorés par un choix judicieux de solvant et de ligand. D'une manière générale, les polymères obtenus présentent des fonctions alcools potentiellement réactives en bout de chaîne ce qui permet d'envisager de réaliser des polymérisations vivantes, pour préparer des copolymères à blocs, par exemple.

IV. Conclusion

Au cours de cette partie, nous avons pu voir que le système catalytique mis au point au laboratoire est très performant dans diverses réactions tandem impliquant l'oxydation *in situ* d'alcools. En effet, par un choix judicieux d'une cétone comme co-solvant, qui joue le rôle d'accepteur d'hydrures, et celui d'un ligand, les versions tandem des réactions développées précédemment à partir de dérivés carbonylés, ont pu être mises au point. Nous avons constaté avec satisfaction que ces réactions tandem se sont en général révélées aussi efficaces que les réactions utilisant les substrats carbonylés.

Ainsi, l'alkylation d'alkylarylméthanols par réaction d'hydroarylation d'oléfines, qui n'a jamais été décrite auparavant dans la littérature, a été développée en présence du système catalytique composé de trichlororuthénium hydraté, avec l'acétone comme co-solvant. De nombreuses fonctionnalités sont compatibles avec ces conditions réactionnelles conduisant aux produits de la réaction tandem oxydation/alkylation avec de très bons rendements.

Le système catalytique composé du précurseur de ruthénium(II) s'est révélé très performant pour la formation d'esters à partir d'alcools. En effet, des esters symétriques ont pu être préparés à partir de différents alcools benzyliques correspondants, grâce à l'utilisation de la pinacolone comme accepteur d'hydrures et du cyclohexyldiphénylphosphane comme ligand. Dans ces conditions, une large gamme d'alcools aliphatiques a également pu être dimérisée, surmontant ainsi les limitations précédemment observées dans la réaction des aldéhydes correspondants.

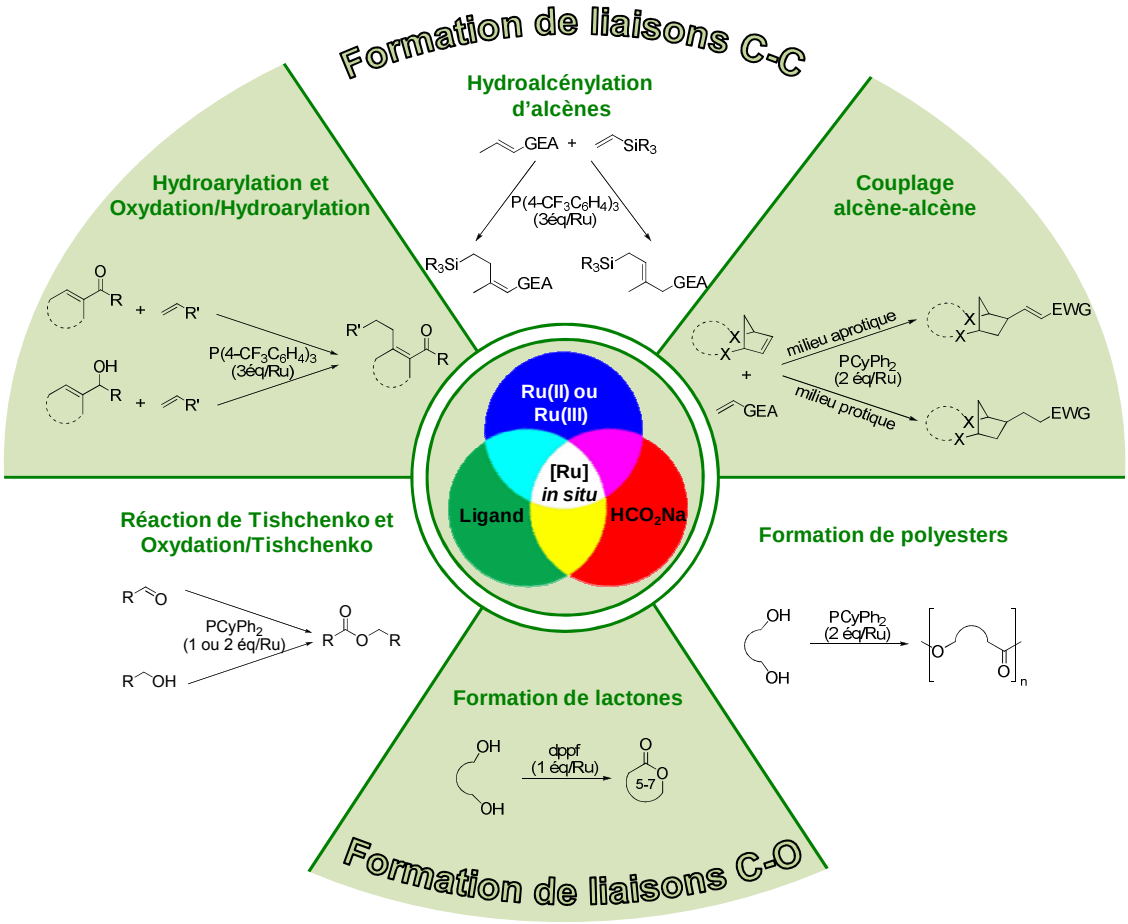
Ce système catalytique nous a en outre permis d'effectuer la cyclisation de diols pour former des lactones. En jouant sur les paramètres du solvant et de la dilution en particulier, il a été possible de former des lactones fonctionnalisées à 5, 6 et 7 chaînons avec de bons rendements. Une étude préliminaire visant à développer une version asymétrique de cette réaction (par dédoublement cinétique dynamique) a également été réalisée, conduisant à des résultats modestes.

Enfin, nous avons pu mettre à profit la réactivité des diols à longue chaîne via la formation de polyesters. Des résultats encourageants ont été obtenus en terme de rendement et de propriétés structurales des polymères obtenus. Cette approche pourrait venir compléter la panoplie des méthodes existantes pour la formation des polyesters (polycondensation, polymérisation par ouverture de cycle).

Conclusion générale

Conclusion générale

Au cours de cette thèse, nous nous sommes intéressés à différentes réactions de formation de liaisons carbone-carbone et carbone-oxygène par des procédés catalytiques économiques en atomes. Le système catalytique utilisé fait intervenir un précurseur de ruthénium stable et commercialement disponible, le formiate de sodium comme réducteur ainsi qu'un ligand phosphoré. Il conduit à la formation *in situ* de complexes de ruthénium dont les propriétés stériques et électroniques peuvent être modulées par un choix judicieux de la nature et de la quantité de ligand et ainsi adaptées à une grande variété de réactions.



Ainsi, l'utilisation de 3 équivalents de tris(4-trifluorométhylphényl)phosphane par rapport au ruthénium a permis de réaliser l'hydroalcénylation d'alcènes, conduisant, sur certains substrats, à la formation d'allylsilanes fonctionnalisés, intermédiaires de synthèse hautement valorisables.

Avec ce même ligand, nous avons pu mettre au point des conditions plus douces pour l'hydroarylation d'alcènes. Initialement réalisée à 140°C dans le toluène, cette réaction a pu être conduite tout aussi efficacement dans un mélange de solvants peu toxiques, l'isopropanol et l'acétone, et à une température de seulement 80°C. De plus, nous avons pu utiliser le trichlororuthénium hydraté, le précurseur de tous les complexes de ruthénium, comme source de ruthénium dans le système catalytique. Cette alternative permet de s'affranchir de la synthèse préalable de complexes de ruthénium(II) ou (0) qui génère d'importantes quantités

de déchets soit au niveau de la synthèse elle-même (rendements non quantitatifs, excès de réactifs, solvants), soit pour les étapes de purification. Dans ces conditions, une très large gamme de substrats peut ainsi être fonctionnalisée très efficacement.

Dans des conditions analogues et en utilisant l'acétone comme co-solvant, nous avons également pu mettre au point une version tandem de cette réaction permettant de fonctionnaliser directement des arylalkylméthanols. Cette réaction fait intervenir dans un premier temps l'oxydation du substrat par transfert d'hydrures, puis l'alkylation de l'acétophénone, ainsi générée, par réaction d'hydroarylation. L'utilisation de 3 équivalents de tris(4-trifluorométhylphényl)phosphane par rapport au ruthénium a ainsi permis de conduire cette réaction sur une vaste gamme de substrats et avec de bonnes sélectivités.

Il avait pu être montré au laboratoire que ce système catalytique générait des hydrures de ruthénium dans le milieu et ces intermédiaires ont pu être mis à profit dans des réactions catalytiques. Ainsi, nous avons développé une réaction de couplage alcène-alcène initiée par hydrométallation faisant intervenir le couplage direct d'une oléfine dérivée du norbornène et d'un accepteur de Michael via l'utilisation du cyclohexyldiphénylphosphane comme ligand. Nous avons pu mettre en évidence que, lorsque cette réaction est conduite en milieu protique, le produit de réduction de l'insaturation est obtenu. La perspective d'une version asymétrique de cette réaction est très attrayante pour la construction de structures complexes à partir de substrats aisément accessibles.

Nous avons également utilisé ces hydrures ruthénium pour la formation de liaisons C-O d'esters par dimérisation d'aldéhydes (réaction de Tishchenko). Divers aldéhydes aromatiques et quelques aldéhydes aliphatiques substitués en position β ont ainsi pu être convertis en esters en utilisant le cyclohexyldiphénylphosphane comme ligand. Une fois de plus, l'utilisation d'une cétone (la pinacolone) comme co-solvant a permis de mettre au point une version tandem de cette réaction, consistant en la dimérisation d'alcools primaires en esters. Dans ces conditions, nous avons pu obtenir avec satisfaction de meilleurs rendements que la réaction conduite à partir des aldéhydes, mais nous avons également pu étendre la gamme de substrats à tous types d'aldéhydes aliphatiques.

Nous nous sommes en outre intéressés à la réaction intramoléculaire de formation de lactones à partir de diols. Pour cette réaction, l'utilisation d'un diphosphane, le dppf, a conduit aux meilleurs résultats permettant la synthèse de lactones fonctionnalisées à cinq, six et sept chaînons. Le développement d'une version asymétrique n'a conduit pour le moment qu'à des excès énantiomériques modestes.

Enfin, l'utilisation du système catalytique, avec le cyclohexyldiphénylphosphane comme ligand, pour la réaction de diols à longues chaînes a permis d'obtenir des polyesters par une voie originale, complémentaire des voies de synthèse classiques de polyesters et de copolyesters de masses molaires élevées.

Ces résultats mettent en évidence le rôle central de la flexibilité d'un système catalytique au niveau du ligand qui a permis de développer des réactions économiques en atomes, efficaces dans la formation de liaisons C-C et C-O. De plus, des versions tandem de ces réactions ont pu être mises au point par un choix judicieux du co-solvant. Ces avancées s'inscrivent dans la dynamique actuelle de recherche de nouveaux outils respectant les

principes de la chimie verte et permettant de construire des molécules complexes, en peu d'étapes, à partir de substrats facilement accessibles. Il est en effet primordial de mettre au point des processus catalytiques toujours plus sélectifs, efficaces et adaptables à une large gamme de substrats pour enrichir l'arsenal des méthodes de synthèse dont disposent les chimistes.

Partie Expérimentale

I. Généralités

A. Réactifs et purifications

Le tétrahydrofurane et l'éther diéthylique sont distillés sur sodium en présence de benzophénone sous atmosphère d'argon. Le dichlorométhane et le *N*,*N*-diméthylformamide sont distillés sur hydrure de calcium sous atmosphère d'argon. Le dioxane et le cyclohexane sont distillés sur tétrahydruroaluminate de lithium sous atmosphère d'argon. Le méthanol et le propan-2-ol sont distillés sur sodium sous atmosphère d'argon. La *tert*-butylméthylcétone (pinacolone) est distillée d'abord sur hydrure de calcium sous atmosphère d'argon puis une deuxième fois sous atmosphère d'argon. L'acétone (pureté « extra dry ») a été obtenue auprès d'Acros et utilisée sans purification.

Les réactifs commerciaux sont utilisés sans purification sauf précisions particulières. Les vinylsilanes sont obtenus commercialement et purifiés par distillation sur sodium avant utilisation. Le tri(isopropoxy)vinylsilane [18023-33-1] est obtenu selon une méthode décrite dans la littérature.[347] Le complexe $[Ru(p\text{-cym})Cl_2]_2$ a été préparé selon une méthode décrite dans la littérature.[156] Le trichlororuthénium hydraté (pureté 99,9%, dont 38% min en Ru) a été obtenu auprès d'Alfa Aesar. Les ligands commerciaux sont utilisés sans purification. Les ligands trifluorométhylés comme le tris[4-(trifluorométhyl)phényl]phosphane[348] et le tris[di-3,5-(trifluorométhyl)-phényl]phosphane[349] ont été préparés selon les méthodes décrites dans la littérature.

Les réactions utilisant des complexes de métaux de transition, des substrats sensibles à l'air ou à l'humidité, sont menées dans une verrerie séchée sous vide, sous atmosphère d'argon avec des solvants dégazés par des cycles successifs vide/argon. Les séparations par chromatographie sont effectuées sur gel de silice (0,040-0,063 mm, Merck).

B. Analyses

Les chromatographies sur couche mince (CCM) sont réalisées sur des plaques de silice (Silica gel 60 F_{254}, Merck). Les produits sont élués par des mélanges de solvants (volume/volume), visualisés à l'aide d'une lampe U.V. (254 nm) puis révélés à l'aide d'une solution aqueuse de permanganate de potassium.

Les chromatographies en phase gazeuse (CPG) ont été réalisées sur un chromatographe HP 5890 Serie II équipé d'une colonne capillaire J&W Scientific DB-1701 (15 m, ø = 0,25 µm, 50 kPa). L'injecteur est de type split/splitless (T = 250°C). La détection (T = 260°C) est réalisée à l'aide d'un détecteur à ionisation de flamme. Différentes programmations de température du four ont été utilisées :

Programme A : 70°C pendant 1 minute puis 20°C par minute jusqu'à 210°C.

Programme B : 150°C pendant 1 minute puis 20°C par minute jusqu'à 250°C.

Programme C : 100°C pendant 1 minute puis 20°C par minute jusqu'à 230°C.

Programme D : 250°C.

[347] R. Nagel, C. Tamborski, H. W. Post, *J. Org. Chem.* **1951**, *16*, 1768.
[348] K. C. Eapen, C. Tamborski, *J. Fluorine Chem.* **1980**, *15*, 239.
[349] S. Haji, C. Erkey, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 3929.

Les points de fusion ont été mesurés à l'aide d'un appareil à fusion lente Stuart Scientific SMP1 ou sur banc Kofler.

Les RMN du proton (^{1}H) ont été enregistrées à 200MHz, 300 MHz ou 400 MHz sur des spectromètres Brüker Avance 200, Avance 300 et Avance 400 respectivement. Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en ppm par rapport au tétraméthylsilane (référence externe). La multiplicité des signaux est rapportée à l'aide des abréviations suivantes : singulet (s), doublet (d), triplet (t), quadruplet (q), quintuplet (qi), sextuplet (sext), heptuplet (hept), large (l) apparent (app).

Les RMN du carbone (^{13}C) ont été enregistrées à 50 MHz, 75 MHz ou 100 MHz sur des spectromètres Brücker Avance 200, Avance 300 et Avance 400 respectivement. Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en ppm par rapport au tétraméthylsilane (référence externe). Les abréviations suivantes ont été utilisées : C_{III} (carbone tertiaire), C_{IV} (carbone quaternaire).

Les RMN du phosphore (^{31}P) ont été enregistrées à 121 MHz ou 162 MHz sur des spectromètres Brücker Avance 300 et Avance 400 respectivement. Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en ppm par rapport à une solution à 85% de H_3PO_4 (référence externe).

Les RMN du fluor (^{19}F) ont été enregistrées à 176 MHz ou 235 MHz sur des spectromètres Brücker Avance 300 et Avance 400 respectivement. Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en ppm par rapport à $CFCl_3$ (référence externe).

Les RMN du deutérium (^{2}H) ont été enregistrées à 61.4 MHz sur un spectromètre Brücker Avance 400. Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en ppm par rapport au triméthylsilane en utilisant le benzène-d_6 (δ = 7,16 ppm) comme référence interne.

Les spectres de masse par ionisation chimique ont été enregistrés au service de spectrométrie de masse de l'ENSCP. Les analyses de masse par impact électronique ont été réalisées au laboratoire sur un appareil CPG/SM Finnigan Focus DSQ (Thermo Electron Corporation). Les analyses de masse haute résolution (HRMS) ont été réalisées au service de spectrométrie de masse de l'Université Pierre et Marie Curie.

Les excès énantiomériques ont été déterminés par chromatographie liquide haute performance (HPLC) sur un appareil Waters relié à un détecteur UV Waters 486 à longueur d'onde réglable (215 ou 254 nm), à un passeur automatique d'échantillons Waters 717 et équipé de pompes Waters 600 et de colonnes chirales qui seront précisées.

Les analyses par chromatographie d'exclusion stérique (SEC) ont été réalisés en utilisant le THF comme éluant, sur un appareil Agilent 1100 Series équipé de deux types de détecteur : une barette de diode UV-vis et un détecteur d'indice de réfraction. La température de la colonne et le débit ont été fixés à 40°C et 1 mL/min^{-1} respectivement (étalonnage : polystyrène de référence). La solution de THF a été filtrée avant injection de l'échantillon en utilisant un filtre de cellulose (porosité : 0,20 µm).

II. Hydroalcénylation et hydroarylation d'alcènes

A. Hydroalcénylation d'alcènes

1. Préparation des substrats

Les esters α,β-insaturés et le 1-acétylcyclohexène sont disponibles commercialement et ont été distillés avant utilisation. Le (*E*)-crotonate de *tert*-butyle [79218-15-8][350] a été préparé par action de l'acide correspondant sur l'isobutène en présence d'acide sulfurique dans le dioxane.[351] Le (*E*)-but-2-énamide de *N*-méthoxy-*N*-méthyle [121712-52-5][352] a été obtenu selon une méthode décrite dans la littérature.[353] Le (*E*)-but-2-énamide de *tert*-butyle [116071-20-6],[354] le (*E*)-but-2-énamide de benzyle [89232-30-4],[355] le (*E*)-but-2-énamide de pipéridin-1-yle [50838-22-7],[356] le (*E*)-but-2-énamide de *N*-méthyl-*N*-phényle [104642-97-9][357] et le (*E*)-cinnamide de benzyle [5100-00-5][358] ont été synthétisés par réaction de deux équivalents d'amine avec le chlorure d'acide correspondant dans le dichlorométhane. Lorsque le chlorure d'acide n'est pas disponible commercialement comme pour le (*E*)-tiglamide de *tert*-butyle [116071-21-7],[359] le 1-cyclohexènecarboxylamide de *tert*-butyle [36147-10-1][360] et le (*E*)-hex-2-énamide de *tert*-butyle [1033600-15-5],[361] il est obtenu selon une méthode décrite dans la littérature.[362] Les amides ont été purifiés par distillation ou recristallisation avant utilisation.

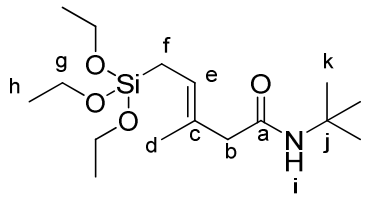
2. Procédure générale et description des produits

<u>Procédure A :</u> Hydroalcénylation de vinylsilanes

Dans un réacteur tubulaire à vis muni d'un bouchon à jupe sont introduits le précurseur $[Ru(p\text{-cymène})Cl_2]_2$ (15,3 mg, 25 µmol, 5% Ru), le formiate de sodium (20,4 mg, 300 µmol, 30%) et le tris(4-trifluorométhylphényl)phosphane (69,9 mg, 150 µmol, 15%). Le réacteur est mis sous vide pendant quinze minutes puis sous argon. Le 1,4-dioxane dégazé (1 mL) est ajouté, deux cycles vide/argon sont effectués, puis l'accepteur de Michael (1 mmol) et le silane (2 mmol) sont additionnés sous argon. Le septum est remplacé par un bouchon à vis puis le réacteur est placé dans un bain d'huile préchauffé à 100°C pendant 20h. L'avancement de la réaction est vérifié par CPG. Le mélange réactionnel est ensuite concentré sous pression réduite et le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

[350] S. G. Davies, A. W. Mulvaney, A. J. Russell, A. D. Smith, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 1554.
[351] R. Altschul, *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68*, 2605.
[352] D. A. Evans, K. R. Fandrick, H.-J. Song, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8942.
[353] G. Solladié, N. Gehrold, J. Maignan, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, *1999*, 2309.
[354] R. H. Taaning, L. Thim, J. Karaffa, A. G. Campaña, A.-M. Hansen, T. Skrydstrup, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 11884.
[355] R. Shintani, T. Kimura, T. Hayashi, *Chem. Commun.* **2005**, 3213.
[356] T.-a. Mitsudo, N. Suzuki, T. Kondo, Y. Watanabe, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7759.
[357] J.-W. Wong, K. J. Natalie, G. C. Nwokogu, J. S. Pisipati, P. T. Flaherty, T. D. Greenwood, J. F. Wolfe, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6152.
[358] J. G. H. Barajas, L. Y. V. Méndez, V. V. Kouznetsov, E. E. Stashenko, *Synthesis* **2008**, 377.
[359] J. Wojcik, L. Stefaniak, M. Witanowski, G. A. Webb, *Bull. Pol. Acad. Sci. Chem.* **1987**, *35*, 321.
[360] T. Minami, K. Yamataka, Y. Ohshiro, T. Agawa, N. Yasuoka, N. Kasai, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 3810.
[361] T. Gendrineau, O. Chuzel, H. Eijsberg, J.-P. Genet, S. Darses, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7669.
[362] L. De Buyck, C. Danieli, F. Ghelfi, U. M. Pagnoni, A. F. Parsons, M. Pattarozzi, F. Roncaglia, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2871.

(*E*)-3-Méthyl-5-(triéthoxysilyl)pent-3-énamide de *tert*-butyle 18-*E*



$C_{16}H_{33}NO_4Si$
M = 331.52

229 mg d'une huile jaune pâle sont obtenus à partir de (*E*)-but-2-énamide de *tert*-butyle (1 mmol) et de triéthoxyvinylsilane (2 mmol) selon la procédure A (69%).

R_f = 0.33 (éther de pétrole/acétate d'éthyle 4:1).

CPG (programme C) : t_R = 7.7 min.

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 5.56 (1H, s l, H_i), 5.35 (1H, t, *J* = 8.3 Hz, H_e), 3.82 (6H, q, *J* = 7.0 Hz, H_g), 2.83 (2H, s, H_b), 1.65 (3H, s, H_d), 1.60 (2H, d, *J* = 8.3 Hz, H_f), 1.31 (9H, s, H_k), 1.22 (9H, t, *J* = 7.0 Hz, H_h).

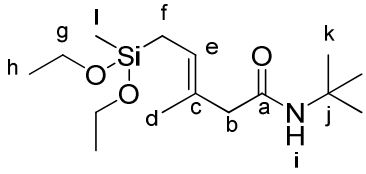
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 170.6 (C_a), 129.5 (C_c), 123.6 (C_e), 58.5 (C_g), 50.8 (C_j), 49.3 (C_b), 28.7 (C_k), 18.3 (C_h), 15.9 (C_d), 13.0 (C_f).

SM (IE, m/z) : 331 ($M^{\bullet+}$, 12), 229 (58), 163 (100), 119 (55), 79 (40), 57 (40).

HRMS : calculée pour $C_{16}H_{33}NO_4Si$ + H : 332.2257 ; trouvée : 332.2247.

CAS : [1202396-28-8].

(*E*)-3-Méthyl-5-(diéthoxyméthylsilyl)pent-3-énamide de *tert*-butyle



$C_{15}H_{31}NO_3Si$
M = 301.50

211 mg d'une huile jaune pâle sont obtenus à partir de (*E*)-but-2-énamide de *tert*-butyle (1 mmol) et de diéthoxyméthylvinylsilane (2 mmol) selon la procédure A (70%).

R_f = 0.24 (cyclohexane/acétate d'éthyle 4:1).

CPG (programme C) : t_R = 7.3 min.

RMN ^{1}H (300 MHz, acétone-d_6, δ) : 6.39 (1H, s l, H_i), 5.31 (1H, t, J = 8.4 Hz, H_e), 3.76 (4H, q, J = 6.9 Hz, H_g), 2.74 (2H, s, H_b), 1.62 (3H, s, H_d), 1.53 (2H, d, J = 8.4 Hz, H_f), 1.29 (9H, s, H_k), 1.16 (6H, t, J = 6.9 Hz, H_h), 0.06 (3H, s, H_l),.

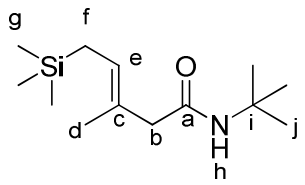
RMN ^{13}C (75 MHz, acétone-d_6, δ) : 170.8 (C_a), 130.0 (C_c), 123.0 (C_e), 58.7 (C_g), 51.0 (C_j), 49.0 (C_b), 29.0 (C_k), 18.8 (C_h), 17.0 (C_f), 16.2 (C_d), -4.5 (C_l).

SM (ESI, m/z) : 324.4 ([M+Na]$^+$).

HRMS : calculée pour $C_{15}H_{31}NO_3Si$ + H : 302.2161 ; trouvée : 302.2151.

CAS : [1202396-32-4].

(*E*)-3-Méthyl-5-(triméthylsilyl)pent-3-énamide de *tert*-butyle



$C_{13}H_{27}NOSi$
M = 241.45

140 mg d'une huile jaune pâle sont obtenus à partir de (*E*)-but-2-énamide de *tert*-butyle (1 mmol) et de triméthylvinylsilane (2 mmol) selon la procédure A (58%).

R_f = 0.30 (cyclohexane/acétate d'éthyle 4:1).

CPG (programme C) : t_R = 5.8 min.

RMN ^{1}H (300 MHz, acétone-d_6, δ) : 6.41 (1H, s l, H_h), 5.31 (1H, t, J = 8.7 Hz, H_e), 2.74 (2H, s, H_b), 1.60 (3H, s, H_d), 1.46 (2H, d, J = 8.7 Hz, H_f), 1.29 (9H, s, H_j), 0.01 (9H, s, H_g).

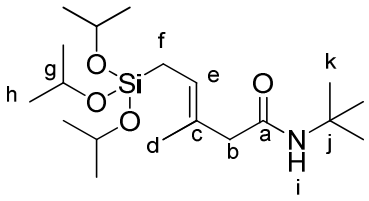
RMN ^{13}C (75 MHz, acétone-d_6, δ) : 172.5 (C_a), 130.4 (C_c), 126.3 (C_e), 52.5 (C_i), 50.6 (C_b), 30.5 (C_j), 20.9 (C_f), 17.7 (C_d), 0.0 (C_g).

SM (ESI, m/z) : 264.4 ([M+Na]$^+$).

HRMS : calculée pour $C_{13}H_{27}NOSi$ + H : 242.1943 ; trouvée : 242.1940.

CAS : [1202396-34-6].

(*E*)-3-Méthyl-5-tri(*iso*-propoxy)silyl-pent-3-énamide de *tert*-butyle



$C_{19}H_{39}NO_4Si$
M = 373.60

228 mg d'une huile jaune pâle sont obtenus à partir de (*E*)-but-2-énamide de *tert*-butyle (1 mmol) et de tri(isopropoxy)vinylsilane (2 mmol) selon la procédure A (61%).

R_f = 0.17 (cyclohexane/acétate d'éthyle 9:1).

CPG (programme C) : t_R = 7.9 min.

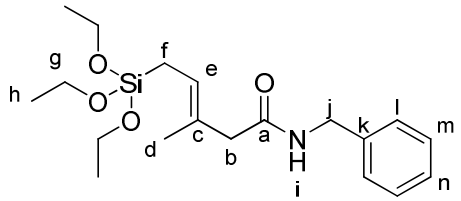
RMN ^{1}H (300 MHz, acétone-d_6, δ) : 6.35 (1H, s, H_i), 5.32 (1H, t, J = 8.3 Hz, H_e), 4.23 (3H, sept, J = 6.0 Hz, H_g), 2.74 (2H, s, H_b), 1.65 (3H, s, H_d), 1.51 (2H, d, J = 8.3 Hz, H_f), 1.30 (9H, s, H_k), 1.16 (9H, t, J = 6.0 Hz, H_h).

RMN ^{13}C (75 MHz, acétone-d_6, δ) : 170.6 (C_a), 130.0 (C_c), 122.9 (C_e), 65.7 (C_g), 51.0 (C_j), 49.0 (C_b), 29.0 (C_k), 26.0 (C_h), 16.3 (C_d), 14.9 (C_f).

HRMS : calculée pour $C_{19}H_{39}NO_4Si$ + Na : 396.2540 ; trouvée : 396.2536.

CAS : [1202396-30-2].

(*E*)-3-Méthyl-5-(triéthoxysilyl)pent-3-énamide de benzyle 15-*E*[84a]



$C_{19}H_{31}NO_4Si$
M = 365.54

212 mg d'une huile jaune pâle sont obtenus à partir de (*E*)-but-2-énamide de benzyle (1 mmol) et de triéthoxyvinylsilane (2 mmol) selon la procédure A (58%).

R_f = 0.05 (cyclohexane/acétate d'éthyle 95:5).

CPG (programme C) : t_R = 14.0 min.

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 7.22-7.31 (5H, m, H_{Ar}), 6.39 (1H, s l, H_i), 5.41 (1H, t, J = 8.4 Hz, H_e), 4.44 (2H, d, J = 6.0 Hz, H_j), 3.73 (6H, q, J = 7.1 Hz, H_g), 3.01 (2H, s, H_b), 1.68 (3H, s, H_d), 1.60 (2H, d, J = 8.4 Hz, H_f), 1.16 (9H, t, J = 7.1 Hz, H_h).

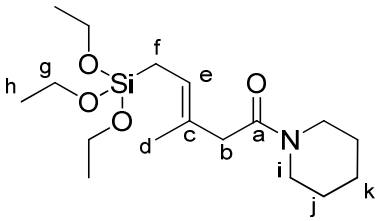
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 171.4 (C_a), 138.6, 128.5, 127.4, 127.2, 124.6 (C_e), 58.6 (C_g), 47.9 (C_j), 43.4 (C_b), 18.2 (C_h), 16.3 (C_d), 13.3 (C_f).

SM (EI, m/z) : 365 ($M^{+\bullet}$, 69), 350 (54), 336 (68), 319 (50), 304 (55), 290 (36), 228 (25), 163 (100), 119 (71), 91 (98), 79 (40).

HRMS : calculée pour $C_{19}H_{31}NO_4Si$: 365.2022 ; trouvée : 365.2018.

CAS : [926031-31-4].

(*E*)-3-Méthyl-5-triéthoxysilyl-pent-3-énamide de pipéridin-1-yle



$C_{17}H_{33}NO_4Si$
M = 343.53

206 mg d'une huile jaune pâle sont obtenus à partir de (*E*)-but-2-énamide de pipéridin-1-yle (1 mmol) et de triéthoxyvinylsilane (2 mmol) selon la procédure A (60%).

R_f = 0.11 (cyclohexane/acétate d'éthyle 4:1).

CPG (programme C) : t_R = 10.2 min.

RMN ^{1}H (300 MHz, acétone-d_6, δ) : 5.25 (1H, t l, J = 8.4 Hz, H_e), 3.80 (6H, q, J = 6.9 Hz, H_g), 3.39-3.48 (4H, m, H_i), 2.82 (2H, s, H_b), 1.64 (3H, s, H_d), 1.54 (2H, d, J = 8.1 Hz, H_f), 1.40-1.64 (6H, m, H_j et H_k), 1.17 (9H, t, J = 6.9 Hz, H_h).

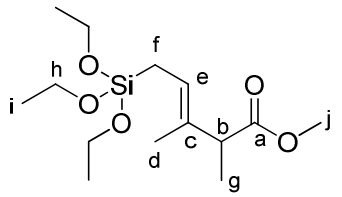
RMN ^{13}C (75 MHz, acétone-d_6, δ) : 169.2 (C_a), 129.5 (C_c), 121.2 (C_e), 58.9 (C_g), 47.5, 45.2, 42.9 (C_b et C_i), 27.2, 26.5, 25.3 (C_j et C_k), 18.7 (C_h), 16.3 (C_d), 13.3 (C_f).

SM (ESI, m/z) : 366.4 ($[M+Na]^+$).

HRMS : calculée pour $C_{17}H_{34}NO_4Si$ + H : 344.2257 ; trouvée : 344.2250.

CAS : [1202396-36-8].

(*E*)-2,3-Diméthyl-5-triéthoxysilyl-pent-3-énoate de méthyle[103b]



$C_{14}H_{28}O_5Si$
M = 304.45

152 mg d'une huile jaune pâle sont obtenus à partir de (*E*)-tiglate de méthyle (1 mmol) et de triéthoxyvinylsilane (2 mmol) selon la procédure A (50%).

R_f = 0.38 (éther de pétrole/acétate d'éthyle 95:5).

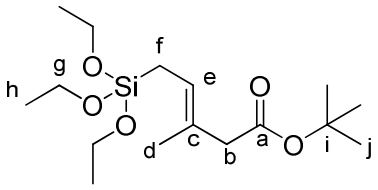
CPG (programme A) : t_R = 7.3 min.

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 5.38 (1H, t, *J* = 8.4 Hz, H_e), 3.81 (6H, q, *J* = 7.0 Hz, H_h), 3.64 (3H, s, H_j), 3.13 (1H, q, *J* = 7.1 Hz, H_b), 1.62 (3H, s l, H_d), 1.58 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, H_f), 1.23 (3H, d, *J* = 7.1 Hz, H_g), 1.21 (9H, t, *J* = 7.0 Hz, H_i).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 175.3 (C_a), 132.7 (C_c), 120.8 (C_e), 58.6 (C_h), 51.7 (C_j), 48.4 (C_b), 18.3 (C_i), 15.9 (C_d), 13.6 (C_g), 12.9 (C_f).

CAS : [167967-27-3].

(*E*)-3-Méthyl-5-triéthoxysilyl-pent-3-énoate de *tert*-butyle



$C_{16}H_{32}O_5Si$
M = 332.51

166 mg d'une huile jaune pâle sont obtenus à partir de (*E*)-but-2-énoate de *tert*-butyle (1 mmol) et de triéthoxyvinylsilane (2 mmol) selon la procédure A (50%).

R_f = 0.47 (cyclohexane/acétate d'éthyle 9:1).

CPG (programme A) : t_R = 7.8 min.

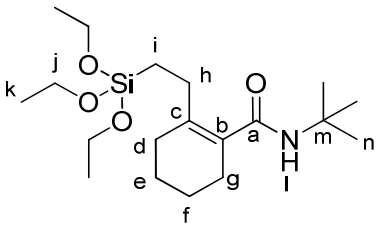
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 5.32 (1H, t, *J* = 8.3 Hz, H_e), 3.81 (6H, q, *J* = 7.0 Hz, H_g), 2.89 (2H, s, H_b), 1.68 (3H, s, H_d), 1.59 (2H, d, *J* = 8.3 Hz, H_f), 1.43 (9H, s, H_j), 1.21 (9H, t, *J* = 7.0 Hz, H_h).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 171.4 (C_a), 127.9 (C_c), 121.8 (C_e), 80.1 (C_i), 58.5 (C_g), 46.5 (C_b), 28.0 (C_j), 18.2 (C_h), 16.0 (C_d), 12.8 (C_f).

HRMS : calculée pour $C_{16}H_{32}NO_5Si$ + Na : 355.1911 ; trouvée : 355.1912.

CAS : [1202396-38-0].

2-(2'-Triéthoxysilyléthyl)-1-cyclohexènecarboxylamide de *tert*-butyle



$C_{19}H_{37}NO_4Si$
M = 371.59

308 mg d'une huile jaune pâle sont obtenus à partir de 1-cyclohexènecarboxylamide de *tert*-butyle (1 mmol) et de triéthoxyvinylsilane (2 mmol) selon la procédure A (83%).

R_f = 0.14 (cyclohexane/acétate d'éthyle 9:1).

CPG (programme C) : t_R = 9.7 min.

RMN ^{1}H (300 MHz, acétone-d_6, δ) : 6.42 (1H, s l, H_l), 3.80 (6H, q, J = 7.0 Hz, H_j), 2.11-2.18 (2H, m, H_h), 2.10-2.15 (2H, m, H_d ou H_g), 1.90-2.00 (2H, m, H_d ou H_g), 1.53-1.56 (4H, m, H_e et H_f), 1.36 (9H, s, H_n), 1.18 (9H, t, J = 7.0 Hz, H_k), 0.71-0.77 (2H, m, H_i).

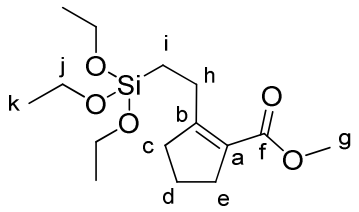
RMN ^{13}C (75 MHz, acétone-d_6, δ) : 176.1 (C_a), 141.0 (C_c), 135.8 (C_b), 63.1 (C_j), 55.5 (C_m), 33.3 (C_n), 32.6, 32.4, 32.1, 27.7, 27.5, 23.0 (C_k), 14.4 (C_i).

SM (ESI, m/z) : 394.6 ($[M+Na]^+$).

HRMS : calculée pour $C_{19}H_{38}NO_4Si$ + H : 372.2570 ; trouvée : 372.2562.

CAS : [1202396-16-4].

2-(2'-Triéthoxysilyléthyl)-1-cyclopentènecarboxylate de méthyle[103b]



$C_{15}H_{28}O_5Si$
M = 316.47

298 mg d'une huile jaune pâle sont obtenus à partir de 1-cyclopentènecarboxylate de méthyle (1 mmol) et de triéthoxyvinylsilane (2 mmol) selon la procédure A (94%).

R_f = 0.16 (éther de pétrole/acétate d'éthyle 97:3).

CPG (programme A) : t_R = 8.6 min.

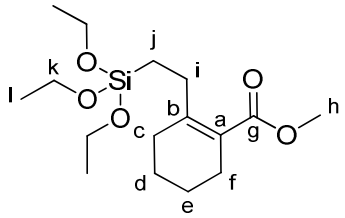
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 3.84 (6H, q, *J* = 7.0 Hz, C_j), 3.70 (3H, s, H_g), 2.45-2.70 (6H, m, H_c, H_e et H_h), 1.80 (2H, qi, *J* = 7,5 Hz, H_d), 1.23 (9H, t, *J* = 7.0 Hz, H_k), 0.75-0.81 (2H, m, H_i).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 166.5 (C_f), 161.6 (C_b), 126.0 (C_a), 58.4 (C_j), 50.8 (C_g), 37.6 (C_c), 33.7 (C_e), 23.0 (C_d), 21.4 (C_h), 18.3 (C_j), 9.0 (C_i).

SM (IE, m/z) : 316 ($M^{\cdot+}$, 0.005), 270 (100).

CAS : [167967-04-6].

2-(2'-Triéthoxysilyléthyl)-1-cyclohèxenecarboxylate de méthyle[103b]



$C_{16}H_{30}O_5Si$
M = 330.49

330 mg d'une huile jaune pâle sont obtenus à partir de 1-cyclohexènecarboxylate de méthyle (1 mmol) et de triéthoxyvinylsilane (2 mmol) selon la procédure A (100%).

R_f = 0.20 (éther de pétrole/acétate d'éthyle 97:3).

CPG (programme A) : t_R = 9.3 min.

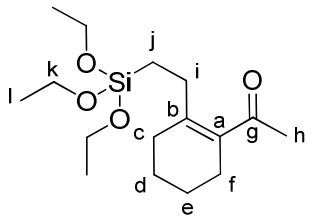
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 3.83 (6H, q, *J* = 7.0 Hz, H_k), 3.70 (3H, s, H_h), 2.35-2.40 (2H, m, H_i), 2.22-2.28 (2H, m, H_c ou H_f), 2.11-2.17 (2H, m, H_c ou H_f), 1.50-1.70 (4H, m, H_d et H_e), 1.23 (9H, t, *J* = 7.0 Hz, H_l), 0.77-0.83 (2H, m, H_j).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 169.5 (C_g), 151.0 (C_b), 123.5 (C_a), 58.3 (C_k), 51.1 (C_h), 30.4 (C_c), 28.4 (C_d), 26.5 (C_e), 22.3 (C_i ou C_f), 18.3 (C_l), 9.6 (C_j).

SM (IE, m/z) : 330 ($M^{\cdot+}$, 0.01), 284 (100).

CAS : [167967-05-7].

1-(2'-(2''-Triéthoxysilyléthyl)cyclopent-1'-ène)éthanone[103b]



$C_{16}H_{30}O_4Si$
M = 314.49

104 mg d'une huile jaune pâle sont obtenus à partir de 1-acétylcyclohexène (1 mmol) et de triéthoxyvinylsilane (2 mmol) selon la procédure A (33%).

R_f = 0.35 (pentane/éther diisopropylique 4:1).

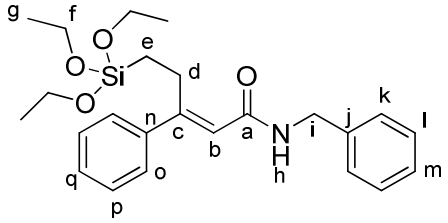
CPG (programme A) : t_R = 9.2 min.

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 3.82 (6H, q, *J* = 7.0 Hz, H_k), 2.21 (3H, s, H_h), 2.2-2.3 (4H, m, H_i et H_c ou H_f), 2.05-2.15 (2H, m, H_c ou H_f), 1.55-1.65 (4H, m, H_d et H_e), 1.22 (9H, t, *J* = 7.0 Hz, H_l), 0.75-0.8 (2H, m, H_j).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 204.6 (C_g), 145.6 (C_b), 132.5 (C_a), 58.4 (C_k), 29.7, 29.6, 27.9, 26.9, 22.4, 22.3, 18.3 (C_l), 9.7 (C_j).

CAS : [165954-69-8].

(*E*)-3-Phényl-5-(triéthoxysilyl)pent-2-énamide de benzyle



$C_{24}H_{33}NO_4Si$
M = 427.61

274 mg d'une huile jaune pâle sont obtenus à partir de (*E*)-cinnamide de benzyle (1 mmol) et de triéthoxyvinylsilane (2 mmol) selon la procédure A (64%).

R_f = 0.25 (dichlorométhane/méthanol 99.5/0.5).

CPG (programme D) : t_R = 13.3 min.

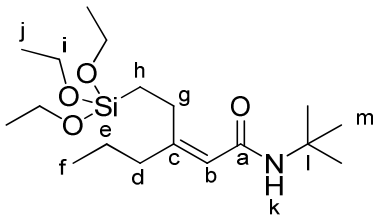
RMN ^{1}H (300 MHz, acétone-d_6, δ) : 7.62 (1H, t, *J* = 6.0 Hz, H_h), 7.2-7.5 (10H, m, H_{Ar}), 6.15 (1H, s, H_b), 4.48 (2H, d, *J* = 6.0 Hz, H_i), 3.82 (6H, q, *J* = 7.0 Hz, H_f), 3.24-3.30 (2H, m, H_d), 1.18 (9H, t, *J* = 7.0 Hz, H_g), 0.71-0.77 (2H, m, H_e).
RMN ^{13}C (75 MHz, acétone-d_6, δ) : 166.8 (C_a), 157.5 (C_c), 142.5, 140.7, 129.4, 129.2, 129.1, 128.5, 127.7, 127.5, 120.6 (C_b), 58.9 (C_f), 43.5 (C_i), 24.1 (C_d), 18.8 (C_g), 11.2 (C_e).

SM (IE, m/z) : 427 ($M^{\bullet+}$, 1), 380 (10), 163 (20), 135 (10), 119 (25), 91 (100), 79 (33).

HRMS : calculée pour $C_{24}H_{33}NO_4Si$ + H : 428.2257 ; trouvée : 428.2264.

CAS : [1202396-20-0].

(*Z*)-3-(2'-Triéthoxysilyléthyl)hex-2-énamide de *tert*-butyle



$C_{18}H_{37}NO_4Si$
M = 359.58

180 mg d'une huile jaune pâle sont obtenus à partir de (*E*)-hex-2-énamide de *tert*-butyle (1 mmol) et de triéthoxyvinylsilane (2 mmol) selon la procédure A (50%).

R_f = 0.36 (cyclohexane/acétate d'éthyle 4:1).

CPG (programme C) : t_R = 8.2 min.
RMN ^{1}H (300 MHz, acétone-d_6, δ) : 6.47 (1H, s l, H_k), 5.47 (1H, s, H_b), 3.75 (6H, q, *J* = 7.0 Hz, H_i), 2.53-2.59 (2H, m, H_g), 1.91-1.98 (2H, m, H_d), 1.38-1.50 (2H, m, H_e), 1.24 (9H, s, H_m), 1.10 (9H, t, *J* = 7.0 Hz, H_j), 0.80 (3H, t, *J* = 7.4 Hz, H_f), 0.66-0.71 (2H, m, H_h).

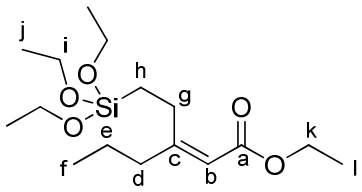
RMN ^{13}C (75 MHz, acétone-d_6, δ) : 166.9 (C_a), 158.0 (C_c), 119.8 (C_b), 58.7 (C_i), 50.9 (C_l), 40.0 (C_d), 29.0 (C_m), 24.7 (C_g), 21.5 (C_e), 18.7 (C_j), 14.1 (C_f), 10.5 (C_h).

SM (ESI, m/z) : 382.6 ($[M+Na]^+$).

HRMS : calculée pour $C_{18}H_{38}NO_4Si$ + H : 360.2570 ; trouvée = 360.2576.

CAS : [1202396-22-2].

(*Z*)-3-(2'-Triéthoxysilyléthyl)hex-2-énoate d'éthyle[363]



$C_{16}H_{32}O_5Si$
M = 332.51

150 mg d'une huile jaune pâle sont obtenus à partir de (*E*)-hex-2-énoate d'éthyle (1 mmol) et de triéthoxyvinylsilane (2 mmol) selon la procédure A (45%).

R_f = 0.55 (pentane/éther diisopropylique 4:1).

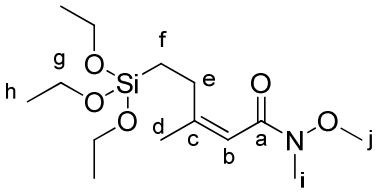
CPG (programme A) : t_R = 7.3 min.

RMN ^{1}H (300 MHz, acétone-d_6, δ) : 5.56 (1H, s l, H_b), 4.13 (2H, q, *J* = 7.1 Hz, H_k), 3.85 (6H, q, *J* = 7.0 Hz, H_i), 2.6-2.7 (2H, m, H_g), 2.13 (2H, td, *J* = 7.6 Hz et *J* = 1.1 Hz, H_d), 1.49 (2H, m, H_e), 1.27 (3H, t, *J* = 7.1 Hz, H_l), 1.24 (9H, t, *J* = 7.0 Hz, H_j), 0.91 (3H, t, *J* = 7.3 Hz, H_f), 0.75-0.85 (2H, m, H_h).

RMN ^{13}C (75 MHz, acétone-d_6, δ) : 166.7 (C_a), 166.0 (C_c), 114.3 (C_b), 59.4 (C_k), 58.5 (C_i), 34.0 (C_d), 31.4 (C_g), 22.0 (C_e) 18.3 (C_j), 18.2 (C_l), 14.3 (C_f), 8.7 (C_h).

CAS : [607375-40-6].

(*Z*)-3-Méthyl-5-triéthoxysilylpent-2-énamide de *N*-méthoxy-*N*-méthyle



$C_{14}H_{29}NO_5Si$
M = 319.47

102 mg d'une huile jaune pâle sont obtenus à partir de (*E*)-but-2-énamide de *N*-méthoxy-*N*-méthyle (1 mmol) et de triéthoxyvinylsilane (2 mmol) selon la procédure A (32%).

R_f = 0.19 (cyclohexane/acétate d'éthyle 9:1).

CPG (programme C) : t_R = 7.2 min.

[363] G. Hughes, K. M. Kimura, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11253-11258.

RMN ^{1}H (300 MHz, acétone-d_6, δ) : 6.08 (1H, s l, H_b), 3.82 (6H, q, J = 7.0 Hz, H_g), 3.67 (3H, s, H_j), 3.10 (3H, s, H_i), 2.59-2.64 (2H, m, H_e), 1.89 (3H, d, J = 1.2 Hz, H_d), 1.19 (9H, t, J = 7.0 Hz, H_h), 0.76-0.81 (2H, m, H_f).

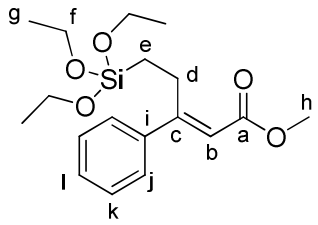
RMN ^{13}C (75 MHz, acétone-d_6, δ) : 169.0 (C_a), 159.7 (C_c), 115.5 (C_b), 62.6 (C_j), 59.7 (C_g), 33.2 (C_i), 28.0 (C_e), 25.6 (C_d), 19.6 (C_h), 11.1 (C_f).

SM (ESI, m/z) : 342.5 ($[M+Na]^+$).

HRMS : calculée pour $C_{14}H_{29}NO_5Si$ + H : 320.1893 ; trouvée : 320.1884.

CAS : [1202396-24-4].

(*E*)-3-Phényl-5-(triéthoxysilyl)pent-2-énoate de méthyle



$C_{18}H_{28}O_5Si$
M = 352.50

282 mg d'une huile jaune pâle sont obtenus à partir de (*E*)-cinnamate de méthyle (1 mmol) et de triéthoxyvinylsilane (2 mmol) selon la procédure A pendant 7h (80%).

R_f = 0.40 (cyclohexane/acétate d'éthyle 9:1).

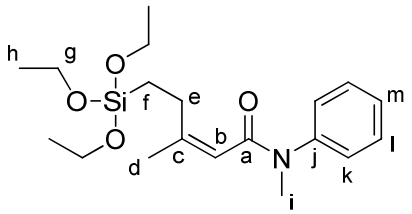
CPG (programme A) : t_R = 6.0 min.

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 7.41-7,45 (2H, m, H_j), 7.34-7.37 (3H, m, H_k et H_l), 5,98 (1H, s, H_b), 3.83 (2H, q, J = 7.0 Hz, H_f), 3.74 (3H, s, H_h), 3.14-3.20 (2H, m, H_d), 1.23 (9H, t, J = 7.0 Hz, H_g), 0.74-0.80 (2H, m, H_e).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 166.7 (C_a), 162.5 (C_c), 140.7 (C_i), 128.9 (C_l), 128.5 (C_k), 126.8 (C_j), 115.9 (C_b), 58.4 (C_f), 51.0 (C_h), 24.0 (C_d), 18.3 (C_g), 10.1 (C_e).

CAS : [1202396-26-6].

(*Z*)-3-(2'-Triéthoxysilyléthyl)but-2-énamide de *N*-méthyl-*N*-phényle



$C_{19}H_{31}NO_4Si$
M = 365.54

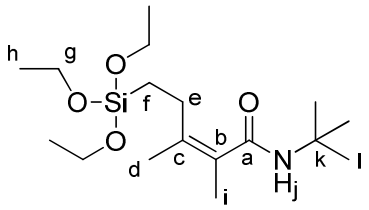
232 mg d'une huile jaune pâle sont obtenus à partir de (*E*)-but-2-énamide de *N*-méthyl-*N*-phényle (1 mmol) et de triéthoxyvinylsilane (2 mmol) selon la procédure A pendant 7h (61%).

R_f = 0.51 (cyclohexane/acétate d'éthyle 3:1).

CPG (programme C) : t_R = 10.9 min.

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6, δ) : 7.3-7.4 (2H, m, H_l), 7.10-7.25 (3H, m, H_k et H_m), 5.33 (1H, s, H_b), 3.76 (6H, q, *J* = 7.2 Hz, H_g), 3.14 (3H, s, H_i), 2.45-2.55 (2H, m, H_e), 1.57 (3H, s l, H_d), 1.12 (9H, t, *J* = 7.2 Hz, H_h), 0.70-0.75 (2H, m, H_f).

2,3-Diméthyl-5-triéthoxysilyl-pent-2-énamide de *tert*-butyle



$C_{17}H_{35}NO_4Si$
M = 345.55

342 mg d'une huile jaune pâle sont obtenus à partir de (*E*)-tiglamide de *tert*-butyle (1 mmol) et de triéthoxyvinylsilane (2 mmol) selon la procédure A pendant 7h (99%).

R_f = 0.11 (cyclohexane/acétate d'éthyle 9:1).

CPG (programme C) : t_R = 7.9 min.

RMN ^{1}H (300 MHz, acétone-d_6, δ) : 6.39 (1H, s l, H_j), 3.80 (6H, q, *J* = 7.0 Hz, H_h), 2.13-2.20 (2H, m, H_e), 1.69 (3H, m, H_i), 1.59 (3H, m, H_d), 1.37 (9H, s, H_l), 1.18 (9H, t, *J* = 7.0 Hz, H_h), 0.70-0.76 (2H, m, H_f).

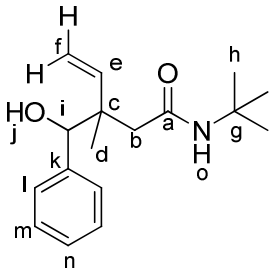
RMN ^{13}C (75 MHz, acétone-d_6, δ) : 172.2 (C_a), 134.8 (C_c), 129.1 (C_b), 58.8 (C_g), 51.2 (C_k), 29.4 (C_e), 29.0 (C_l), 18.7 (C_h), 16.5 et 16.6 (C_d et C_i), 10.1 (C_f).

SM (ESI, m/z) : 368.6 ($[M+Na]^+$).

HRMS : calculée pour $C_{17}H_{36}NO_4Si$ + H : 346.2414 ; trouvée : 346.2413.

CAS : [1202396-18-6].

3-(1'-Hydroxy-1'-phénylméthyl)-3-méthylpent-4-énamide de *tert*-butyle 34



$C_{17}H_{25}NO_2$
M = 275.39

Dans un réacteur tubulaire rodé muni d'un bouchon à jupe sont introduits le fluorure d'argent (3,2 mg, 25 µmol, 5%), et le (*R*)-Difluorphos (17 mg, 25 µmol, 5%).[138c] Le réacteur est mis sous vide pendant quinze minutes puis sous argon. Le méthanol dégazé (1 mL) est ajouté, le mélange est agité à température ambiante pendant 10 min puis le solvant est évaporé à la pompe à palette (1 mmHg, 45 min). Le solide blanc obtenu est alors refroidi à -40°C, puis le méthanol (20 µL, 0,5 mmol, 1 éq) et le THF (1,5 mL) sont ajoutés et le mélange est agité pendant 10 min à -40°C. L'allylsilane (0,5 mmol) et le benzaldéhyde (76 µL, 0,75 mmol, 1,5 éq) sont ajoutés successivement et le mélange est agité pendant 15h à -40°C. L'avancement de la réaction est suivi par CCM. Le mélange réactionnel est ensuite rapidement filtré sur silice en éluant avec de l'acétate d'éthyle. Le filtrat est alors concentré sous pression réduite et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice. 152 mg d'une huile incolore sont ainsi obtenus sous forme d'un mélange 70/30 de deux diastéréoisomères (55%).

CAS : [1202396-39-1]

<u>Diastéréoisomère 1 :</u>

R_f = 0.23 (cyclohexane/acétate d'éthyle 4:1).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 7.20-7.35 (5H, m, H_{Ar}), 6.05 (1H, dd, *J* = 17.5 Hz et *J* = 10.4 Hz, H_e), 5.67 (1H, s, H_o), 5.11 (1H, d, *J* = 10.4 Hz, H_f), 4.98 (1H, d, *J* = 17.5 Hz, $H_{f'}$), 4.66 (1H, s, H_i), 2.5 (1H, s, H_j), 2.48 (1H, d, *J* = 14.0 Hz, H_b), 2.10 (1H, d, *J* = 14.0 Hz, $H_{b'}$), 1.38 (9H, s, H_h), 0.98 (3H, s, H_d).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 171.9 (C_a), 143.4 (C_e), 141.3 (C_k), 127.9 et 127.3 (C_l et C_m), 127.1 (C_n), 113.6 (C_f), 79.7 (C_i), 20.4 (C_d), 51.7 (C_c ou C_g), 46.5 (C_b), 44.8 (C_c ou C_g), 28.7 (C_h).

HRMS : calculée pour $C_{17}H_{25}NO_2$ + Na : 298.1778 ; trouvée : 298.1777.

Diastéréoisomère 2 :

R_f = 0.19 (cyclohexane/acétate d'éthyle 4:1).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 7.20-7.35 (5H, m, H_{Ar}), 5.97 (1H, dd, *J* = 17.9 Hz et *J* = 10.9 Hz, H_e), 5.60 (1H, s, H_o), 5.10 (1H, d, *J* = 10.9 Hz, H_f), 4.90 (1H, d, *J* = 17.9 Hz, $H_{f'}$), 4.59 (1H, s, H_i), 2.5 (1H, s, H_j), 2.45 (1H, d, *J* = 13.7 Hz, H_b), 2.11 (1H, d, *J* = 13.7 Hz, $H_{b'}$), 1.37 (9H, s, H_h), 1.10 (3H, s, H_d).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 171.7 (C_a), 142.5 (C_e), 141.1 (C_k), 127.4 et 128.1 (C_l et C_m), 127.1 (C_n), 114.0 (C_f), 80.4 (C_i), 51.6 (C_c ou C_g), 46.1 (C_b), 44.7 (C_c ou C_g), 28.7 (C_h), 20.9 (C_d).

HRMS : calculée pour $C_{17}H_{25}NO_2$ + Na : 298.1778 ; trouvée : 298.1777.

B. Hydroarylation d'alcènes

1. *Préparation des substrats*

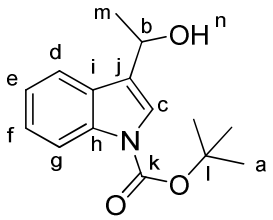
Les acétophénones disponibles commercialement ont été distillées sur hydrure de calcium avant utilisation. La 3'-(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)acétophénone [124414-07-9] a été synthétisée à partir de la 3'-hydroxyacétophénone.[364] Le *N*-acétyl-3-acétylindole [17537-64-3][365] a été obtenu par acétylation du 3-acétylindole.[366] La 5-iodo-6-méthoxytétralone [436091-93-9][367] et la 5-chloro-6-méthoxytétralone [26231-22-1][368] ont été obtenues respectivement par iodation[165] et chloration[164] de la 6-méthoxytétralone selon les méthodes décrites dans la littérature.

Les arylalkylméthanols disponibles commercialement ont été distillés sur sodium avant utilisation. Le cyclohexylphénylméthanol [945-49-3],[369] le 1-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)éthanol [7338-03-6],[370] le 1-(naphtalèn-2-yl)éthanol [7228-47-9],[371] le 1-(thiophèn-2-yl)éthanol [2309-47-9][371] et le α-tétralol [529-33-9][371] ont été obtenus par réduction de la cétone correspondante par le tétrahydruroborate de sodium.[372] De manière analogue, les arylalkylméthanols deutérés ont été synthétisés par réduction de la cétone correspondante par le tétradeutéroborate de sodium.[372] Le 1-(2-méthylphényl)pentan-1-ol [73178-44-6],[373] le 1-(naphtalèn-1-yl)pentan-1-ol [3042-60-2][374] et le 1-(furan-2-yl)pentan-1-ol [30478-77-4][375] ont été obtenus par alkylation de l'aldéhyde correspondant par le *n*-butyllithium.[376] Le 1-phénylprop-2-én-1-ol [439-06-0] et le 1-phénylbut-3-én-1-ol [936-58-3] ont été obtenus respectivement par vinylation[377] et allylation[378] du benzaldéhyde.

---

[364] R. Aggarwal, A. A. Birkbeck, R. G. F. Giles, I. R. Green, Y. Gruchlik, F. J. Oosthuizen, *Aust. J. Chem.* **2003**, *56*, 489.
[365] S. Taira, H. Danjo, T. Imamoto, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8893.
[366] V. N. Sonar, Y. Thirupathi Reddy, K. R. Sekhar, S. Sasi, M. L. Freeman, P. A. Crooks, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 6821.
[367] S. Stavber, M. Jereb, M. Zupan, *Chem. Commun.* **2002**, 488.
[368] A. Arnone, G. Nasini, W. Panzeri, O. V. d. Pava, C. Zucca, *J. Chem. Research (S)* **2003**, *11*, 683.
[369] T. G. Driver, J. R. Harris, K. A. Woerpel, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3836.
[370] R. Gazzaeva, A. Fedotov, E. Trofimova, O. Popova, S. Mochalov, N. Zefirov, *Russ. J. Org. Chem.* **2006**, *42*, 87.
[371] M. Hatano, S. Suzuki, K. Ishihara, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9998.
[372] J. A. Mueller, C. P. Goller, M. S. Sigman, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9724.
[373] K. Hirano, H. Yorimitsu, K. Oshima, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4689.
[374] J. Bouffard, K. Itami, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4410.
[375] B. Szechner, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 949.
[376] S. C. Berk, M. C. P. Yeh, N. Jeong, P. Knochel, *Organometallics* **1990**, *9*, 3053.
[377] J. Lehmann, G. C. Lloyd-Jones, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 8863.
[378] S. Kobayashi, K. Nishio, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6620.

1-(*N*-(*Tert*-butyloxycarbonyl)indol-3-yl)éthanol



$C_{15}H_{19}NO_3$
M = 261.32

Dans un tricol muni d'un thermomètre, d'une ampoule à addition et d'un réfrigérant sont introduits 1.23 g (5 mmol) de *N*-(*tert*-butyloxycarbonyl)-3-formylindole (57476-50-3)[379] dans 20 mL de THF. Le milieu réactionnel est refroidi à -78°C. 2.5 mL de bromure de méthylmagnésium (3M dans le diéthyléther, 1.5 éq) sont additionnés goutte-à-goutte. Le milieu est agité 1 heure à -78°C puis hydrolysé par une 15 mL solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. La phase aqueuse est extraite par 3x15 mL de dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur Na_2SO_4, filtrées et concentrées à l'évaporateur rotatif. Le brut obtenu est purifié par chromatographie flash sur gel de silice pour conduire à 1.23 g d'une huile incolore (74%).

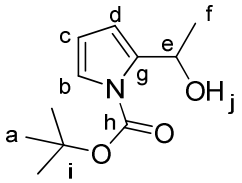
R_f = 0.61 (cyclohexane/acétate d'éthyle 1:1).

CPG (programme B) : t_R = 5.2 min.

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 8.10-8.20 (1H, m, H_d), 7.66-7.73 (1H, m, H_g), 7.54 (1H, s, H_c), 7.21-7.37 (2H, m, H_e et H_f), 5.17 (1H, q, *J* = 6.3 Hz, H_b), 1.81 (1H, s l, H_n), 1.67 (9H, s, H_a), 1.66 (3H, d, *J* = 6.3 Hz, H_m).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 149.8 (C_k), 136.1 (C_{IV}), 128.6 (C_{IV}), 125.2 (C_{IV}), 124.5 (C_{III}), 122.6 (C_{III}), 121.8 (C_{III}), 119.8 (C_{III}), 115.4 (C_{III}), 83.7 (C_l), 63.6 (C_b), 28.2 (C_a), 23.4 (C_m).

1-(*N*-(*Tert*-butyloxycarbonylpyrrol-2-yl)éthanol



$C_{11}H_{17}NO_3$
M = 211.26

405 mg (38%) d'une huile incolore sont obtenus à partir de 976 mg (5 mmol) de *N*-(*tert*-butyloxycarbonyl)pyrrole-2-carboxaldéhyde (161282-57-1)[379] selon la procédure décrite pour le 1-(*N*-(*tert*-butyloxycarbonyl)indol-3-yl)éthanol.

[379] J. Waser, B. Gaspar, H. Nambu, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11693.

R_f = 0.42 (cyclohexane/éther diisopropylique 9:1).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 7.16 (1H, dd, *J* = 3.4 Hz et *J* = 1.8 Hz, H_b), 6.20 (1H, ddd, *J* = 3.4 Hz, *J* = 1.8 Hz et *J* = 0.7 Hz, H_d), 6.09 (1H, t, *J* = 3.4 Hz, H_c), 5.06 (1H, ddq, *J* = 6.6 Hz, *J* = 3.9 Hz et *J* = 0.7 Hz, H_e), 4.16 (1H, d l, *J* = 3.9 Hz, H_j), 1.61 (9H, s, H_a), 1.57 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, H_f).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 150.3 (C_h), 139.1 (C_g), 121.9 (C_b), 111.0 (C_c), 110.2 (C_d), 84.5 (C_i), 62.0 (C_e), 28.0 (C_a), 20.3 (C_f).

2. *Procédures générales et description des produits*

<u>Procédure B :</u> Hydroarylation d'alcènes en milieu protique catalysée par le complexe [Ru(OCOH)$_2$(PPh$_3$)(*p*-cym)]

Dans un réacteur tubulaire à vis muni d'un bouchon à jupe sont introduits le précurseur [Ru(OCOH)$_2$(PPh$_3$)(*p*-cym)] (29.4 mg, 50 µmol, 5%) et le triphénylphosphane (26.2 mg, 100 µmol, 10%). Le réacteur est mis sous vide pendant quinze minutes puis sous argon. L'isopropanol dégazé (1 mL) est ajouté, puis la cétone (1 mmol) et le triéthoxyvinylsilane (420 µL, 2 éq) sont additionnés. Le septum est remplacé par un bouchon à vis puis le réacteur est placé dans un bain d'huile préchauffé à 80°C pendant 20h. Le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite et le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

<u>Procédure C :</u> Hydroarylation d'alcènes en milieu protique catalysée par un complexe de ruthenium généré *in situ* à partir de [RuCl$_2$(*p*-cym)]$_2$

Dans un réacteur tubulaire à vis muni d'un bouchon à jupe sont introduits le précurseur [RuCl$_2$(*p*-cym)]$_2$ (15.3 mg, 25 µmol, 5% Ru), le formiate de sodium (20.4 mg, 300 µmol, 30%) et le tris[4-(trifluorométhyl)phényl]phosphane (69.9 mg, 150 µmol, 15%). Le réacteur est mis sous vide pendant quinze minutes puis sous argon. L'isopropanol (0,5 mL) et l'acétone (0,5 mL) dégazés sont ajoutés, puis la cétone (1 mmol) et le triéthoxyvinylsilane (420 µL, 2 éq) sont additionnés. Le septum est remplacé par un bouchon à vis puis le réacteur est placé dans un bain d'huile préchauffé à 80°C pendant 20h. Le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite et le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

<u>Procédure D :</u> Hydroarylation d'alcènes catalysée par un complexe de ruthenium généré *in situ* à partir de RuCl$_3$.xH$_2$O

Dans un réacteur tubulaire à vis muni d'un bouchon à jupe sont introduits le précurseur RuCl$_3$.xH$_2$O (10.4 mg, 40 µmol, 4%), le formiate de sodium (20.4 mg, 300 µmol, 30%) et le tris[4-(trifluorométhyl)phényl]phosphane (69.9 mg, 150 µmol, 15%). Le réacteur est mis sous vide pendant quinze minutes puis sous argon. Le 1,4-dioxane dégazé (1 mL) est ajouté, puis la cétone (1 mmol) et l'oléfine sont additionnées. Le septum est remplacé par un bouchon à vis puis le réacteur est placé dans un bain d'huile préchauffé à 80°C pendant 20h. Le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite et le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

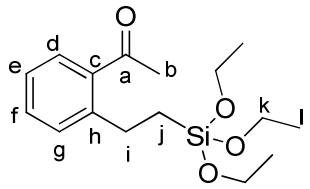
<u>Procédure E :</u> Réaction tandem Oxydation/Hydroarylation catalysée par un complexe de ruthenium généré *in situ* à partir de $[RuCl_2(p\text{-cym})]_2$

Dans un réacteur tubulaire à vis muni d'un bouchon à jupe sont introduits le précurseur $[RuCl_2(p\text{-cym})]_2$ (7.7 mg, 25 µmol, 5% Ru), le formiate de sodium (10.2 mg, 150 µmol, 30%) et le tris[4-(trifluorométhyl)phényl]phosphane (35.0 mg, 75 µmol, 15%). Le réacteur est mis sous vide pendant quinze minutes puis sous argon. Le 1,4-dioxane dégazé (0.25 mL) est ajouté, puis l'alkylarylméthanol (0.5 mmol) et 405 µL de tri(isopropoxy)vinylsilane (1.5 mmol, 3 éq) sont additionnées. Enfin, l'acétone dégazée (0.25 mL) est ajoutée. Le septum est ensuite remplacé par un bouchon à vis puis le réacteur est placé dans un bain d'huile préchauffé à 100°C pendant 20h. Le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite et le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

<u>Procédure F :</u> Réaction tandem Oxydation/Hydroarylation catalysée par un complexe de ruthenium généré *in situ* à partir de $RuCl_3.xH_2O$

Dans un réacteur tubulaire à vis muni d'un bouchon à jupe sont introduits le précurseur $RuCl_3.xH_2O$ (5.2 mg, 25 µmol, 4% Ru), le formiate de sodium (10.2 mg, 150 µmol, 30%) et le tris[4-(trifluorométhyl)phényl]phosphane (35.0 mg, 75 µmol, 15%). Le réacteur est mis sous vide pendant quinze minutes puis sous argon. Le 1,4-dioxane dégazé (0.25 mL) est ajouté, puis l'alkylarylméthanol (0.5 mmol) et 405 µL de tri(isopropoxy)vinylsilane (1.5 mmol, 3 éq) sont additionnées. Enfin, l'acétone dégazée (0.25 mL) est ajoutée. Le septum est ensuite remplacé par un bouchon à vis puis le réacteur est placé dans un bain d'huile préchauffé à 100°C pendant 20h. Le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite et le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

1-[2-[2-(Triéthoxysilyl)éthyl]phényl]éthanone 125[91]



$C_{16}H_{26}O_4Si$
M = 310.46

Une huile jaune pâle est obtenue à partir d'acétophénone (1 mmol) et de triéthoxyvinylsilane (2 mmol) avec un rendement de 93% (mono/di = 98/2) selon la procédure B, de 91% (mono/di = 89/11) selon la procédure C et de 91% (mono/di = 82/18) selon la procédure D.

R_f = 0.50 (cyclohexane/acétate d'éthyle 4:1).

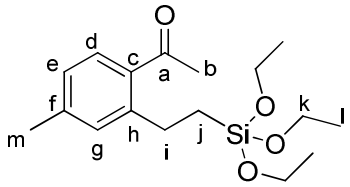
CPG (programme B) : t_R = 5.1 min.

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 7.62 (1H, dd, *J* = 7.6, 1.3 Hz, H_d), 7.38 (1H, dd, *J* = 7.6, 1.3 Hz, H_g), 7.22-7.31 (2H, m, H_e, H_f), 3.85 (6H, q, *J* = 7.0 Hz, H_k), 2.92-2.97 (2H, m, H_i), 2.57 (3H, s, H_b), 1.24 (9H, t, *J* = 7.0 Hz, H_l), 0.94-1.00 (2H, m, H_j).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 202.0 (C_a), 144.8 (C_h), 137.6 (C_c), 131.5 (C_{III}), 130.6 (C_{III}), 129.0 (C_{III}), 125.6 (C_{III}), 58.4 (C_k), 29.8 (C_b), 27.3 (C_i), 18.3 (C_l), 12.9 (C_j).

CAS : [154735-85-0].

1-[4-Méthyl-2-(2-triéthoxysilyl)éthyl)phényl]éthanone 39[97]



$C_{17}H_{28}O_4Si$
M = 324.49

Une huile jaune pâle est obtenue à partir de 4'-méthylacétophénone (1 mmol) et de triéthoxyvinylsilane (2 mmol) avec un rendement de 97% (mono/di = 78/22) selon la procédure B, de 83% (mono/di = 72/28) selon la procédure C et de 80% (mono/di = 86/14) selon la procédure D.

R_f = 0.24 (cyclohexane/acétate d'éthyle 95:5).

CPG (programme B) : t_R = 5.5 min.

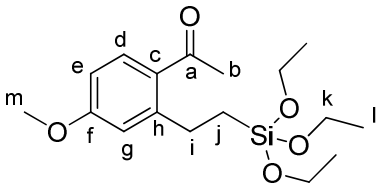
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 7.57 (1H, d, *J* = 7.9 Hz, H_d), 7.10 (1H, s, H_g), 7.04 (1H, d, *J* = 7.9 Hz, H_e), 3.86 (6H, q, *J* = 7.0 Hz, H_k), 2.91-2.97 (2H, m, H_i), 2.55 (3H, s, H_b), 2.35 (3H, s, H_m), 1.24 (9H, t, *J* = 7.0 Hz, H_l), 0.94-0.99 (2H, m, H_j).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 202.1 (C_a), 145.5 (C_h), 142.1 (C_c), 131.5 (C_{III}), 129.8 (C_{III}), 126.9 (C_f), 126.8 (C_{III}), 58.3 (C_k), 29.6 (C_b), 27.4 (C_i), 21.4 (C_m), 18.3 (C_l), 12.9 (C_j).

CAS : [165954-56-3].

1-[4-Méthoxy-2-(2-triéthoxysilyl)éthyl)phényl]éthanone[97]

Les produits de mono et dialkylation ont pu être obtenus séparément à partir de 4'-méthoxyacétophénone (1 mmol) et de triéthoxyvinylsilane (2 mmol) avec un rendement global de 83% (mono/di = 40/60) selon la procédure B, de 81% (mono/di = 41/59) selon la procédure C et de 81% (mono/di = 31/69) selon la procédure D.



$C_{17}H_{28}O_5Si$
M = 340.49

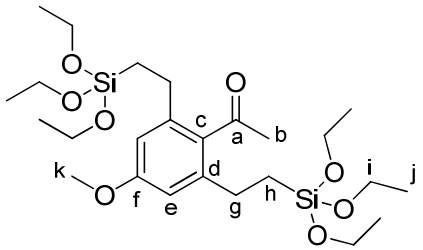
R_f = 0.37 (cyclohexane/acétate d'éthyle 4:1).

CPG (programme B) : t_R = 6.4 min.

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 7.71 (1H, d, *J* = 8.5 Hz, H_d), 6.80 (1H, d, *J* = 2.7 Hz, H_g), 6.75 (1H, dd, *J* = 8.5, 2.7 Hz, H_e), 3.86 (6H, q, *J* = 6.9 Hz, H_k), 3.84 (3H, s, H_m), 2.98-3.04 (2H, m, H_i), 2.54 (3H, s, H_b), 1.24 (9H, t, *J* = 6.9 Hz, H_l), 0.95-1.00 (2H, m, H_j).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 199.4 (C_a), 162.1 (C_f), 148.8 (C_h), 132.5 (C_d), 129.4 (C_c), 116.1 (C_g), 110.6 (C_e), 58.4 (C_k), 55.3 (C_m), 29.2 (C_b), 28.1 (C_i), 18.3 (C_l), 12.5 (C_j).

CAS : [165954-58-5].



$C_{25}H_{46}O_8Si_2$
M = 530.80

R_f = 0.45 (cyclohexane/acétate d'éthyle 4:1).

CPG (programme B) : t_R = 11.9 min.

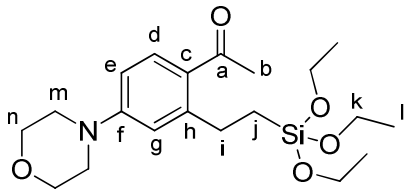
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 6.62 (2H, s, H_e), 3.82 (12H, q, *J* = 7.0 Hz, H_i), 3.79 (3H, s, H_k), 2.55-2.60 (4H, m, H_g), 2.48 (3H, s, H_b), 1.23 (18H, t, *J* = 7.0 Hz, H_j), 0.90-0.97 (4H, m, H_h).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 208.0 (C_a), 159.8 (C_f), 141.5 (C_d), 134.1.5 (C_c), 111.5 (C_e), 58.4 (C_i), 55.1 (C_k), 33.2 (C_b), 26.5 (C_g), 18.3 (C_j), 12.9 (C_h).

CAS : [200630-92-8].

1-[4-Morpholin-4-yl-2-(2-triéthoxysilyl)éthyl)phényl]éthanone[84c]

Les produits de mono et dialkylation ont pu être obtenus séparément à partir de 1-(4-morpholinylphényl)éthanone (1 mmol) et de triéthoxyvinylsilane (2 mmol) avec un rendement global de 96% (mono/di = 55/45) selon la procédure B, de 77% (mono/di = 66/34) selon la procédure C et de 80% (mono/di = 77/23) selon la procédure D.



$C_{20}H_{33}NO_4Si$
M = 395.57

R_f = 0.20 (éther de pétrole/acétate d'éthyle 4:1).

CPG (programme B) : t_R = 12.3 min.

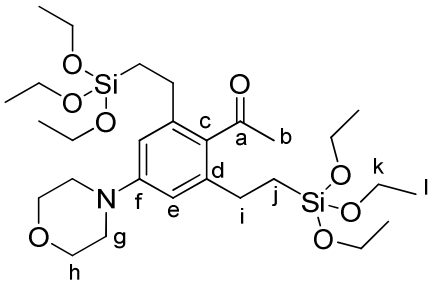
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 7.70 (1H, d, *J* = 8.7 Hz, H_d), 6.65-6.72 (2H, m, H_e, H_g), 3.86 (6H, q, *J* = 7.0 Hz, H_k), 3.84 (4H, t, *J* = 4.9 Hz, H_n), 3.27 (4H, t, *J* = 4.9 Hz, H_m), 2.98-3.04 (2H, m, H_i), 2.51 (3H, s, H_b), 1.23 (9H, t, *J* = 7.0 Hz, H_l), 0.94-1.00 (2H, m, H_j).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 198.7 (C_a), 153.2 (C_f), 148.5 (C_h), 132.8 (C_d), 127.1 (C_c), 116.1 (C_g), 110.7 (C_e), 66.6 (C_n), 58.3 (C_k), 47.7 (C_m), 29.0 (C_b ou C_i), 28.6 (C_b ou C_i), 18.3 (C_l), 12.6 (C_j).

SM (IE, m/z) : 395 ($M^{+\bullet}$, 11%), 380 (7%), 349 (29%), 334 (14%), 232 (18%), 215 (100%), 163 (62%), 119 (58%), 79 (80%).

HRMS : Calculée pour $C_{20}H_{33}O_5NSi$ + Na : 418.2020 ; trouvée : 418.2022.

CAS : [1151886-48-4].



$C_{28}H_{51}NO_8Si_2$
M = 585.88

R_f = 0.26 (éther de pétrole/acétate d'éthyle 4:1).

CPG (programme B) : t_R = 16.5 min.

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 6.57 (2H, s, H_e), 3.79-3.82 (4H, m, H_h), 3.77 (12H, q, J = 7.0 Hz, H_k), 3.11-3.14 (4H, m, H_g), 2.51-2.57 (4H, m, H_i), 2.44 (3H, s, H_b), 1.18 (18H, t, J = 7.0 Hz, H_l), 0.86-0.92 (2H, m, H_j).

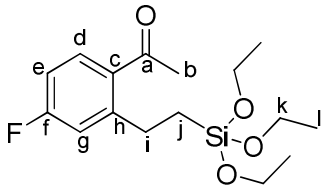
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 208.0 (C_a), 151.5 (C_f), 141.0 (C_d), 133.2 (C_c), 113.2 (C_e), 66.8 (C_h), 58.4 (C_k), 49.0 (C_g), 33.2 (C_b), 26.8 (C_i), 18.3 (C_l), 13.1 (C_j).

HRMS : Calculée pour $C_{28}H_{51}O_8NSi_2$ + Na : 608.3045 ; trouvée : 608.3049.

CAS : [1151886-49-5].

1-[4-Fluoro-2-(2-triéthoxysilyl)éthyl)phényl]éthanone[97]

Les produits de mono et dialkylation ont pu être obtenus séparément à partir de 1-(4-fluorophényl)éthanone (1 mmol) et de triéthoxyvinylsilane (2 mmol) avec un rendement global de 70% (mono/di = 63/37) selon la procédure B et de 70% (mono/di = 50/50) selon la procédure C.



$C_{16}H_{25}FO_4Si$
M = 328.45

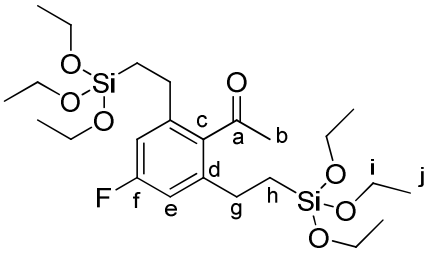
R_f = 0.45 (cyclohexane/acétate d'éthyle 4:1).

CPG (programme B) : t_R = 5.1 min.

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 7.68 (1H, dd, J_{H-H} = 8.5 Hz, J_{H-F} = 5.8 Hz, H_d), 7.01 (1H, dd, J_{H-H} = 2.5 Hz, J_{H-F} = 10.0 Hz, H_g), 6.89-6.94 (1H, m, H_e), 3.81 (6H, q, J = 6.9 Hz, H_k), 2.95-3.00 (2H, m, H_i), 2.56 (3H, s, H_b), 1.22 (9H, t, J = 6.9 Hz, H_l), 0.88-0.99 (2H, m, H_j).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 200.0 (C_a), 164.1 (d, J = 251 Hz, C_f), 149.0 (d, J = 8 Hz, C_h), 142.2 (d, J = 7 Hz, C_d), 133.4 (C_c), 117.3 (d, J = 21 Hz, C_g), 112.4 (d, J = 21 Hz, C_e), 58.4 (C_k), 29.6 (C_b), 27.5 (C_i), 18.2 (C_l), 12.6 (C_j).

CAS : [200630-88-2].



$C_{24}H_{43}FO_7Si_2$
M = 518.76

R_f = 0.52 (cyclohexane/acétate d'éthyle 4:1).

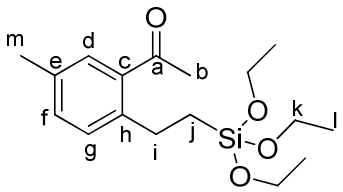
CPG (programme B) : t_R = 9.6 min.

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 6.80 (2H, d, J_{H-F} = 9.6 Hz, H_e), 3.85 (12H, q, J = 6.9 Hz, H_i), 2.55-2.61 (4H, m, H_g), 2.49 (3H, s, H_b), 1.24 (18H, t, J = 6.9 Hz, H_j), 0.88-0.99 (4H, m, H_h).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 207.4 (C_a), 162.7 (d, J = 245 Hz, C_f), 137.2 (C_c), 131.9 (d, J = 9 Hz, C_d), 112.8 (d, J = 21 Hz, C_e), 58.4 (C_i), 33.0 (C_b), 26.2 (C_g), 18.2 (C_j), 12.6 (C_h).

CAS : [200630-93-9].

1-[5-Méthyl-2-(2-triéthoxysilyl)éthyl)phényl]éthanone[97]



$C_{17}H_{28}O_4Si$
M = 324.49

Une huile jaune pâle est obtenue à partir de 3'-méthylacétophénone (1 mmol) et de triéthoxyvinylsilane (2 mmol) avec un rendement de 89% (2-sub/6-sub = 8/92) selon la procédure B, de 84% (2-sub/6-sub = 0/100) selon la procédure C et de 79% (2-sub/6-sub = 0/100) selon la procédure D.

R_f = 0.45 (éther de pétrole/acétate d'éthyle 4:1).

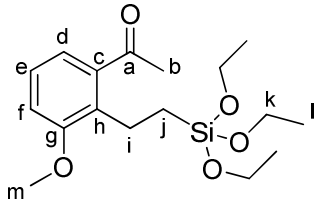
CPG (programme B) : t_R = 5.5 min.

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 7.38 (1H, s, H_d), 7.15-7.21 (2H, m, H_f, H_g), 3.83 (6H, q, J = 7.0 Hz, H_k), 2.86-2.91 (2H, m, H_i), 2.52 (3H, s, H_b), 2.31 (3H, s, H_m), 1.22 (9H, t, J = 7.0 Hz, H_l), 0.91-0.96 (2H, m, H_j).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 202.0 (C_a), 141.8 (C_{IV}), 137.4 (C_{IV}), 135.1 (C_{IV}), 132.2 (C_{III}), 130.5 (C_{III}), 129.6 (C_{III}), 58.3 (C_k), 29.7 (C_b), 26.9 (C_i), 20.8 (C_m), 18.3 (C_l), 13.1 (C_j).

CAS : [200630-98-4].

1-[3-Méthoxy-2-(2-triéthoxysilyl)éthyl)phényl]éthanone[97]



$C_{17}H_{28}O_5Si$
M = 340.49

Une huile jaune pâle est obtenue à partir de 3'-méthoxyacétophénone (1 mmol) et de triéthoxyvinylsilane (2 mmol) avec un rendement de 89% (2-sub/6-sub = 87/13) selon la procédure B, de 90% (2-sub/6-sub = 90/10) selon la procédure C et de 83% (2-sub/6-sub = 100/0) selon la procédure D.

R_f = 0.50 (cyclohexane/acétate d'éthyle 4:1).

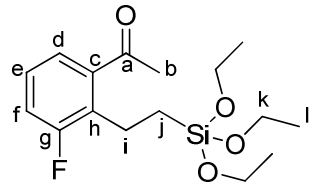
CPG (programme B) : t_R = 6.1 min.

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 7.18 (1H, t, J = 8.0 Hz, H_e), 7.09 (1H, d, J = 8.0 Hz, H_d), 6.93 (1H, d, J = 8.0 Hz, H_f), 3.86 (6H, q, J = 6.9 Hz, H_k), 3.81 (3H, s, H_m), 2.80-2.86 (2H, m, H_i), 2.53 (3H, s, H_b), 1.25 (9H, t, J = 6.9 Hz, H_l), 0.93-0.99 (2H, m, H_j).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 202.9 (C_a), 157.8 (C_g), 140.0 (C_c), 132.5 (C_h), 126.3 (C_e), 119.9 (C_d), 112.7 (C_f), 58.3 (C_k), 55.6 (C_m), 30.5 (C_b), 20.0 (C_i), 18.3 (C_l), 11.2 (C_j).

CAS : [173098-27-6].

1-[3-Fluoro-2-(2-triéthoxysilyl)éthyl)phényl]éthanone[97]



$C_{16}H_{25}FO_4Si$
M = 328.45

Une huile jaune pâle est obtenue à partir de 3'-fluoroacétophénone (1 mmol) et de triéthoxyvinylsilane (2 mmol) avec un rendement de 70% (2-sub/6-sub = 94/16) selon la procédure B, de 81% (2-sub/6-sub = 100/0) selon la procédure C et de 81% (2-sub/6-sub = 81/19) selon la procédure D.

R_f = 0.47 (éther de pétrole/acétate d'éthyle 4:1).

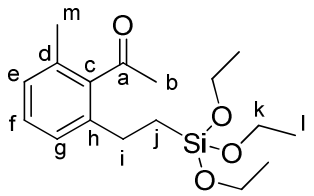
CPG (programme B) : t_R = 5.0 min.

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 7.35 (1H, d, *J* = 7.5 Hz, H_d), 7.06-7.18 (2H, m, H_e, H_f), 3.84 (6H, q, *J* = 7.0 Hz, H_k), 2.85-2.92 (2H, m, H_i), 2.53 (3H, s, H_b), 1.22 (9H, t, *J* = 7.0 Hz, H_l), 0.92-0.97 (2H, m, H_j).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 200.1 (C_a), 160.4 (d, *J* = 254 Hz, C_g), 138.9 (d, *J* = 4 Hz, C_c), 130.8 (d, *J* = 16 Hz, C_h), 125.7 (d, *J* = 9 Hz, C_e), 123.3 (d, *J* = 3 Hz, C_d), 117.1 (d, *J* = 24 Hz, C_f), 57.3 (C_k), 29.0 (C_b), 18.2 (d, *J* = 5 Hz, C_i), 17.3 (C_l), 10.8 (C_j).

CAS : [200631-03-4].

1-[6-Méthyl-2-(2-triéthoxysilyl)éthyl)phényl]éthanone[23]



$C_{17}H_{28}O_4Si$
M = 324.49

Une huile jaune pâle est obtenue à partir de 2'-méthylacétophénone (1 mmol) et de triéthoxyvinylsilane (2 mmol) avec un rendement de 46% selon la procédure B, de 49% selon la procédure C et de 67% selon la procédure D.

R_f = 0.47 (éther de pétrole/acétate d'éthyle 4:1).

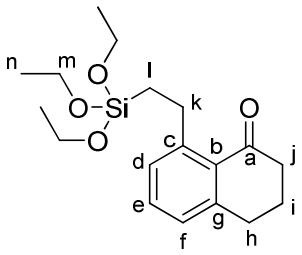
CPG (programme B) : t_R = 5.7 min.

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 7.18 (1H, t, *J* = 7.5 Hz, H_f), 7.08 (1H, d, *J* = 7.5 Hz, H_g), 7.00 (1H, d, *J* = 7.5 Hz, H_e), 3.82 (6H, q, *J* = 7.0 Hz, H_k), 2.57-2.63 (2H, m, H_i), 2.48 (3H, s, H_b), 2.23 (3H, s, H_m), 1.22 (9H, t, *J* = 7.0 Hz, H_l), 0.90-0.96 (2H, m, H_j).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 208.3 (C_a), 141.9 (C_{IV}), 139.4 (C_{IV}), 132.0 (C_{IV}), 128.6 (C_{III}), 127.8 (C_{III}), 126.1 (C_{III}), 58.4 (C_k), 32.5 (C_b), 26.3 (C_i), 19.1 (C_m), 18.3 (C_l), 13.0 (C_j).

CAS : [157557-78-3].

8-[2-(Triéthoxysilyl)éthyl]-1-tétralone[91]



$C_{18}H_{28}O_4Si$
M = 336.50

Une huile jaune pâle est obtenue à partir de α-tétralone (1 mmol) et de triéthoxyvinylsilane (2 mmol) avec un rendement de 95% selon la procédure B, de 89% selon la procédure C et de 95% selon la procédure D.

R_f = 0.22 (cyclohexane/acétate d'éthyle 9:1).

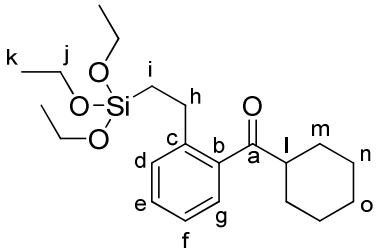
CPG (programme B) : t_R = 6.7 min.

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 7.30 (1H, t, *J* = 7.6 Hz, H_e), 7.07-7.15 (1H, m, H_d, H_f), 3.89 (6H, q, *J* = 7.0 Hz, H_m), 3.09-3.17 (2H, m, H_k), 2.95 (2H, t, *J* = 6.0 Hz, H_j), 2.65 (2H, t, *J* = 6.0 Hz, H_h), 2.02-2.14 (2H, m, H_i), 1.26 (9H, t, *J* = 7.0 Hz, H_n), 0.95-1.04 (2H, m, H_l).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 199.8 (C_a), 148.1 (C_c), 145.8 (C_{IV}), 132.4 (C_{III}), 130.5 (C_{IV}), 129.3 (C_{III}), 126.8 (C_{III}), 58.3 (C_m), 41.0 (C_j), 31.1 (C_h ou C_k), 28.6 (C_h ou C_k), 22.9 (C_i), 18.2 (C_n), 12.3 (C_l).

CAS : [154735-94-1].

Cyclohexyl-[2-[(2-triéthoxysilyl)éthyl]phényl]méthanone[84c]



$C_{21}H_{34}O_4Si$
M = 378.58

Une huile jaune pâle est obtenue à partir de cyclohexylphénylcétone (1 mmol) et de triéthoxyvinylsilane (2 mmol) avec un rendement de 98% (mono/di = 84/16) selon la procédure C et de 100% (mono/di = 79/21) selon la procédure D.

R_f = 0.79 (cyclohexane/acétate d'éthyle 4:1).

CPG (programme B) : t_R = 8.3 min.
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 7.40 (1H, d, *J* = 7.5 Hz, H_g), 7.27-7.34 (2H, m, H_{ar}), 7.18-7.22 (H, m, H_{ar}), 3.84 (6H, q, *J* = 7.0 Hz, H_j), 2.95-3.01 (1H, m, H_l), 2.75-2.81 (2H, m, H_h), 1.29-1.89 (10H, m, H_m, H_n, H_o), 1.24 (9H, t, *J* = 7.0 Hz, H_k), 0.95-1.01 (2H, m, H_i).

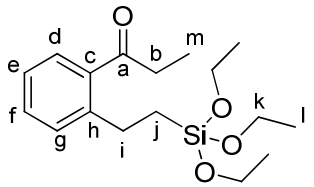
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 209.0 (C_a), 143.7 (C_c), 138.9 (C_b), 130.4 (C_{III}), 130.0 (C_{III}), 127.0 (C_{III}), 125.4 (C_{III}), 58.4 (C_j), 49.4 (C_l), 28.9 (C_m), 26.8 (C_h ou C_o), 25.9 (C_h ou C_o), 25.8 (C_n), 18.2 (C_k), 13.3 (C_i).

SM (IE, m/z) : 378 ($M^{+\bullet}$, 0.3%), 332 (81%), 163 (73%), 135 (100%).

HRMS : calculée pour $C_{21}H_{35}O_4Si$ + H : 379.2305 ; trouvée : 379.2311.

CAS : [1151886-44-0].

1-[2-[2-(Triéthoxysilyl)éthyl]phényl]-1-propanone[23]



$C_{17}H_{28}O_4Si$
M = 324.49

Une huile jaune pâle est obtenue à partir de propiophénone (1 mmol) et de triéthoxyvinylsilane (2 mmol) avec un rendement de 84% (mono/di = 83/17) selon la procédure C et de 90% (mono/di = 87/13) selon la procédure D.

R_f = 0.61 (éther de pétrole/acétate d'éthyle 4:1).

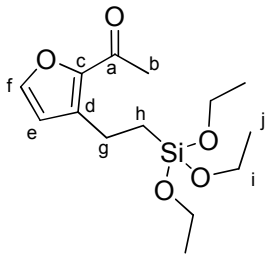
CPG (programme B) : t_R = 5.4 min.

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 7.51 (1H, dd, *J* = 7.5 Hz et *J* = 1.2 Hz, H_d), 7.37 (1H, dt, *J* = 7.5 Hz et J = 1.5 Hz, H_e), 7.2-7.3 (2H, m, H_f et H_g), 3.84 (6H, q, *J* = 7.1 Hz, H_k), 2.89 (2H, q, *J* = 7.3 Hz, H_b), 2.8-2.9 (2H, m, H_i), 1.24 (9H, t, *J* = 7.1 Hz, H_l), 1.19 (3H, t, *J* = 7.3 Hz, H_m), 0.90-1.0 (2H, m, H_j).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 205.7 (C_a), 144.0 (C_{IV}), 138.4 (C_{IV}), 130.9 (C_{III}), 130.3 (C_{III}), 127.7 (C_{III}), 125.6 (C_{III}), 58.3 (C_k), 35.3 (C_b), 27.0 (C_i), 18.3 (C_l), 13.1 (C_j), 8.4 (C_m).

CAS : [161467-41-0].

1-[3-[2-(triéthoxysilyl)éthyl]-2-furyl]éthanone[91]



$C_{14}H_{24}O_5Si$
M = 300.42

Une huile jaune pâle est obtenue à partir de 2-acétylfurane (1 mmol) et de triéthoxyvinylsilane (2 mmol) avec un rendement de 82% selon la procédure C et de 87% selon la procédure D.

R_f = 0.50 (cyclohexane/acétate d'éthyle 4:1).

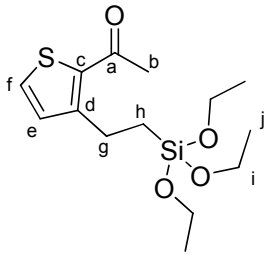
CPG (programme B) : t_R = 4.4 min.

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 7.31 (1H, t, *J* = 1.6 Hz, H_f), 6.45 (1H, d, *J* = 1.6 Hz, H_e), 3.82 (6H, q, *J* = 6.9 Hz, H_i), 2.88-2.94 (2H, m, H_g), 2.43 (3H, s, H_b), 1.21 (9H, t, *J* = 6.9 Hz, H_j), 0.89-0.95 (2H, m, H_h).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 188.7 (C_a), 147.8 (C_c), 144.1 (C_f), 137.1 (C_d), 114.1 (C_e), 58.4 (C_i), 26.9 (C_b), 19.2 (C_g), 18.2 (C_j), 10.6 (C_h).

CAS : [154735-96-3].

1-[3-[2-(Triéthoxysilyl)éthyl]-2-thiényl]éthanone[23]



$C_{14}H_{24}O_4SSi$
M = 316.49

Une huile jaune pâle est obtenue à partir de 2-acétylthiophène (1 mmol) et de triéthoxyvinylsilane (2 mmol) avec un rendement de 70% selon la procédure C et de 90% selon la procédure D.

R_f = 0.49 (cyclohexane/acétate d'éthyle 4:1).

CPG (programme B) : t_R = 5.5 min.

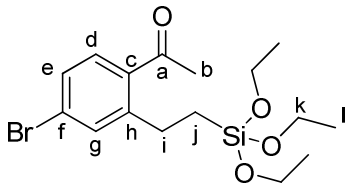
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 7.36 (1H, t, *J* = 4.9 Hz, H_f), 7.00 (1H, d, *J* = 4.9 Hz, H_e), 3.82 (6H, q, *J* = 7.0 Hz, H_i), 3.04-3.10 (2H, m, H_g), 2.50 (3H, s, H_b), 1.21 (9H, t, *J* = 7.0 Hz, H_j), 0.94-0.99 (2H, m, H_h).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 190.7 (C_a), 152.2 (C_d), 135.1 (C_c), 131.3 (C_f), 129.7 (C_e), 58.3 (C_i), 29.6 (C_b), 23.5 (C_g), 18.2 (C_j), 11.4 (C_h).

CAS : [161467-61-4].

1-[4-Bromo-2-(2-triéthoxysilyl)éthylphényl]éthanone

207 mg (0.53 mmol) de 1-[4-bromo-2-(2-triéthoxysilyl)éthyl)phényl]éthanone et 138 mg (0.24 mmol) de produit disubstitué d'une huile jaune sont obtenus à partir de 4-bromoacétophénone (1 mmol) et de triéthoxyvinylsilane (2 mmol) selon la procédure D (77%).



$C_{16}H_{25}BrO_4Si$
M = 389.36

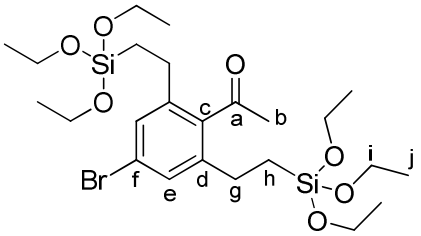
R_f = 0.26 (cyclohexane/acétate d'éthyle 95:5).

CPG (programme B) : t_R = 6.3 min.

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 7.49 (1H, d, *J* = 8.3 Hz, H_d), 7.46 (1H, d, *J* = 2.0 Hz, H_g), 7.38 (1H, dd, *J* = 8.3 Hz et *J* = 2.0 Hz, H_e), 3.84 (6H, q, *J* = 7.0 Hz, H_k), 2.89-2.95 (2H, m, H_i), 2.55 (3H, s, H_b), 1.24 (9H, t, *J* = 7.0 Hz, H_l), 0.91-0.98 (2H, m, H_j).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 200.8 (C_a), 147.2 (C_h), 136.1 (C_c), 133.6 (C_g), 130.6 (C_d ou C_e), 128.7 (C_d ou C_e), 126.0 (C_f), 58.4 (C_k), 29.7 (C_b), 27.2 (C_i), 18.3 (C_k), 12.7 (C_j).

HRMS : calculée pour $C_{16}H_{25}BrO_4Si$ + Na : 411.0598 et 413.0577 ; trouvée : 411.0598 et 413.0574.



$C_{24}H_{43}BrO_7Si_2$
M = 579.67

R_f = 0.17 (cyclohexane/acétate d'éthyle 95:5).
CPG (programme B) : t_R = 12.1 min.

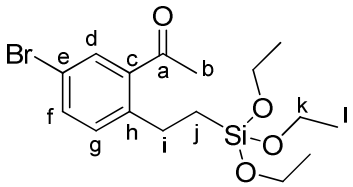
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 7.24 (1H, s, H_e), 3.81 (12H, q, *J* = 7.0 Hz, H_i), 2.58-2.52 (4H, m, H_g), 2.48 (3H, s, H_b), 1.22 (18H, t, *J* = 7.0 Hz, H_j), 0.87-0.93 (1H, m, H_h).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 207.1 (C_a), 141.5 (C_d), 140.0 (C_c), 129.1 (C_e), 122.7 (C_f), 58.4 (C_i), 32.9 (C_b), 26.1 (C_g), 18.2 (C_j), 12.7 (C_h).

HRMS : calculée pour $C_{24}H_{43}BrO_7Si$ + Na : 601.1623 et 603.1602 ; trouvée : 601.1611 et 603.1585.

1-[5-Bromo-2-(2-triéthoxysilyl)éthylphényl]éthanone[84a] et 1-[3-Bromo-2-(2-triéthoxysilyl)éthylphényl]éthanone[84c]

213 mg de 1-[5-bromo-2-(2-triéthoxysilyl)éthyl)phényl]éthanone, 115 mg de 1-[3-bromo-2-(2-triéthoxysilyl)éthyl)phényl]éthanone et 15 mg de produit disubstitué ont été obtenus à partir de 3-bromoacétophénone (1 mmol) et de triéthoxyvinylsilane (2 mmol) sous forme d'une huile jaune selon la procédure D avec un rendement global de 87%.



$C_{16}H_{25}BrO_4Si$
M = 389.36

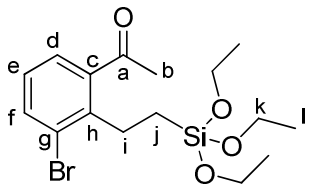
R_f = 0.36 (cyclohexane/acétate d'éthyle 9:1).

CPG (programme B) : t_R = 6.32 min.

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 7.71 (1H, d, *J* = 2.1 Hz, H_d), 7.50 (1H, dd, *J* = 8.2 Hz et *J* = 2.1 Hz, H_f), 7.18 (1H, d, *J* = 8.2 Hz, H_g), 3.83 (6H, q, *J* = 7.0 Hz, H_k), 2.84-2.91 (2H, m, H_i), 2.56 (3H, s, H_b), 1.23 (9H, t, *J* = 7.0 Hz, H_l), 0.89-0.96 (2H, m, H_j).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 200.5 (C_a), 143.6 (C_{IV}), 139.3 (C_{IV}), 134.2 (C_{III}), 132.4 (C_{III}), 131.6 (C_{III}), 19.1 (C_e), 58.4 (C_k), 29.8 (C_b), 26.8 (C_i), 18.3 (C_k), 12.8 (C_j).

CAS : [926031-28-9].



$C_{16}H_{25}BrO_4Si$
M = 389.36

R_f = 0.27 (cyclohexane/acétate d'éthyle 9:1).
CPG (programme B) : t_R = 6.27 min.

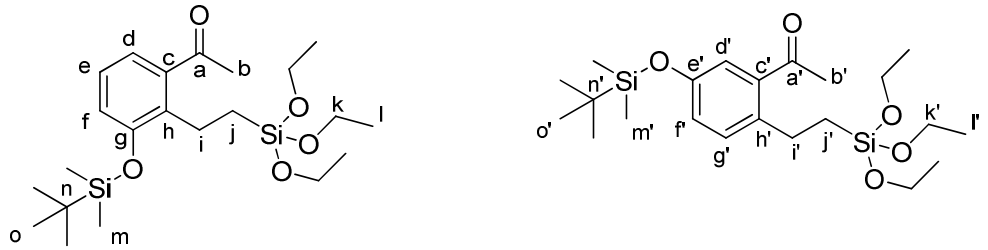
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 7.64 (1H, dd, *J* = 8.0 Hz et *J* = 1.3 Hz, H_d), 7.45 (1H, dd, *J* = 7.7 Hz et *J* = 1.3 Hz, H_f), 7.10 (1H, m, H_e), 3.89 (6H, q, *J* = 7.0 Hz, H_k), 2.92-2.99 (2H, m, H_i), 2.56 (3H, s, H_b), 1.26 (9H, t, *J* = 7.0 Hz, H_l), 0.97-1.04 (2H, m, H_j).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 201.9 (C_a), 142.6 (C_{IV}), 140.9 (C_{IV}), 135.5 (C_{III}), 127.1 (C_{III}), 126.8 (C_{III}), 126.4 (C_g), 58.4 (C_k), 30.4 (C_b), 26.9 (C_i), 18.3 (C_k), 11.2 (C_j).

CAS : [1151886-51-9].

1-[3-(*Tert*-butyldiméthylsilyloxy)-2-(2-triéthoxysilyl)éthylphényl]éthanone et 1-[5-*tert*-butyldiméthylsilyloxy-2-(2-triéthoxysilyl)éthylphényl]éthanone

251 mg d'une huile jaune contenant les deux régioisomères en mélange 50/50 sont obtenus à partir de 3'-(*tert*-butyldiméthylsilyloxy)acétophénone (1 mmol) et de triéthoxyvinylsilane (2 mmol) avec un rendement de 57% selon la procédure D.



$C_{22}H_{40}O_5Si_2$
M = 440.72

R_f = 0.66 (cyclohexane/acétate d'éthyle 4:1).

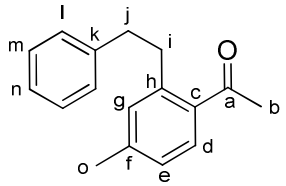
CPG (programme B) : t_R = 7.4 et 7.9 min.

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 7.14 (1H, d, *J* = 8.4 Hz, H_d), 7.10 (1H, s, $H_{d'}$), 7.04-7.10 (2H, m, H_e et $H_{g'}$), 6.84-6.91 (2H, m, H_f et $H_{f'}$), 3.85 et 3.84 (6H+6H, q, *J* = 7.0 Hz, H_k et $H_{k'}$), 2.80-2.90 (4H, m, H_i et $H_{i'}$), 2.54 et 2.53 (3H+3H, s, H_b et $H_{b'}$), 1.24 et 1.23 (9H+9H, t, *J* = 7.0 Hz, H_l et $H_{l'}$), 1.03 et 0.99 (9H+9H, s, H_o et $H_{o'}$), 0.85-0.97 (4H, m, H_j et $H_{j'}$), 0.26 et 0.20 (6H+6H, s, H_m et $H_{m'}$).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 203.1 et 201.8 (C_a et $C_{a'}$), 154.1 et 153.2 (C_g et $C_{e'}$), 140.6 (C_{IV}), 138.5 (C_{IV}), 137.3 (C_{IV}), 134.6 (C_{IV}), 131.6 (C_{III}), 125.9 (C_{III}), 123.0 (C_{III}), 120.8 (C_{III}), 120.7 (C_{III}), 120.4 (C_{III}), 58.2 et 58.3 (C_k et $C_{k'}$), 30.5 et 29.8 (C_b et $C_{b'}$), 26.4 et 20.4 (C_i et $C_{i'}$), 25.8 et 25.7 (C_o et $C_{o'}$), 18.3 (2C, C_l et $C_{l'}$), 18.2 (C_n ou $C_{n'}$), 13.0 et 11.7 (C_j et $C_{j'}$), -4.1 et -4.4 (C_m et $C_{m'}$).

HRMS : calculée pour $C_{22}H_{40}O_5Si_2$ + Na : 463.2307 ; trouvée : 693.2303.

1-[4-Méthyl-2-(2-phényléthyl)phényl]éthanone[84b]



$C_{17}H_{18}O$
M = 238.32

245 mg d'une huile jaune sont obtenus à partir de 4'-méthylacétophénone (1 mmol) et de styrène (3 mmol) selon la procédure D (97%, sélectivité linéaire/branché = 90/10).

R_f = 0.80 (cyclohexane/acétate d'éthyle 4:1).

CPG (programme B) : t_R = 6.0 min.

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 7.66 (1H, d, *J* = 7.9 Hz, H_d), 7.29-7.34 (4H, m, H_l et H_m), 7.22-7.26 (1H, m, H_n), 3.16-3.22 (2H, m, H_i ou H_j), 2.88-2.93 (2H, m, H_i ou H_j), 2.56 (3H, s, H_b), 2.39 (3H, s, H_o).

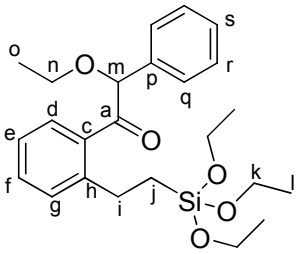
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 201.1 (C_a), 142.6 (C_{IV}), 142.2 ($2C_{IV}$), 134.8 (C_c), 132.4 (C_{III}), 130.1 (C_{III}), 128.7 (C_l ou C_m), 128.3 (C_l ou C_m), 126.7 (C_{III}), 125.8 (C_{III}), 38.3 (C_j), 36.8 (C_i), 29.5 (C_b), 21.4 (C_o).

SM (IE, m/z) : 238 ($M^{+\bullet}$, 7%), 224 (17%), 223 (100%), 178 (14%), 165 (10%), 147 (91%), 145 (29%), 117 (3%), 91 (100%).

HRMS : calculée pour $C_{17}H_{18}O$: 238.1358 ; trouvée : 238.1361.

CAS : [1067631-67-7].

2-Ethoxy-2-phényl-1-(2-(2-(triéthoxysilyl)éthyl)phényl)éthanone[84c]



$C_{24}H_{34}O_5Si$
M = 430.61

388 mg d'une huile jaune sont obtenus à partir de 2-éthoxy-1,2-diphényléthanone (1 mmol) et de triéthoxyvinylsilane (2 mmol) selon la procédure D (90%, 100% mono).
R_f = 0.26 (cyclohexane/acétate d'éthyle 9:1).

CPG (programme B) : t_R = 9.4 min.

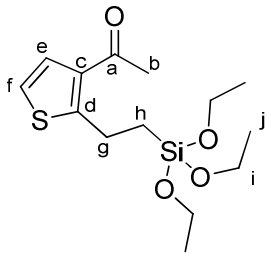
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 7.47 (1H, d, *J* = 7.7 Hz, H_d), 7.14-7.37 (8H, m, H_{Ar}), 5.49 (1H, s, H_m), 3.78 (6H, q, *J* = 7.0 Hz, H_k), 3.54-3.65 (2H, m, H_n), 2.50-2.69 (2H, m, H_i), 1.28 (3H, t, *J* = 7.0 Hz, H_o), 1.21 (9H, t, *J* = 7.0 Hz, H_l), 0.82-0.93 (1H, m, H_j), 0.58-0.69 (1H, m, $H_{j'}$).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 201.4 (C_a), 144.8 (C_{IV}), 136.6 (C_{IV}), 136.0 (C_{IV}), 131.1 (C_{III}), 130.0 (C_{III}), 128.6 (C_{III}), 128.3 (C_{III}), 127.9 (C_{III}), 127.6 (C_{III}), 125.1 (C_{III}), 86.2 (C_m), 65.1 (C_n), 58.3 (C_k), 26.4 (C_i), 18.3 (C_l), 15.2 (C_o), 12.8 (C_j).

HRMS : calculée pour $C_{24}H_{34}O_5Si$ + Na : 453.2068 ; trouvée : 453.2071.

CAS : [1151886-46-2].

1-[2-[2-(Triéthoxysilyl)éthyl]-3-thiényl]éthanone[91]



$C_{14}H_{24}O_4SSi$
M = 316.49

Une huile jaune pâle est obtenue à partir de 3-acétylthiophène (1 mmol) et de triéthoxyvinylsilane (2 mmol) avec un rendement de 71% selon la procédure D.

R_f = 0.52 (cyclohexane/acétate d'éthyle 4:1).

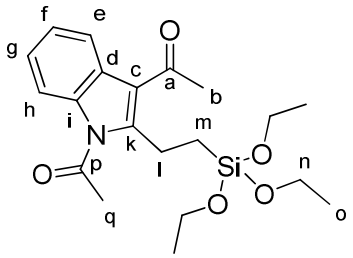
CPG (programme B) : t_R = 5.2 min.

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 7.34 (1H, d, *J* = 5.4 Hz, H_e), 7.03 (1H, d, *J* = 5.4 Hz, H_f), 3.86 (6H, q, *J* = 7.0 Hz, H_i), 3.2-3.3 (2H, m, H_g), 2.50 (3H, s, H_b), 1.25 (9H, t, *J* = 7.0 Hz, H_j), 1.06-1.12 (2H, m, H_h).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 193.7 (C_a), 158.1 (C_d), 134.9 (C_c), 129.1 (C_{III}), 121.1 (C_{III}), 58.4 (C_i), 29.8 (C_b), 23.7 (C_g), 18.3 (C_j), 12.7 (C_h).

CAS : [154735-97-4].

3-Acétyl-2-[2-(triéthoxysilyl)éthyl]indole[160]



$C_{20}H_{29}NO_5Si$
M = 391.53

210 mg d'une huile jaune sont obtenus à partir de *N*-acétyl-3-acétylindole (1 mmol) et de triéthoxyvinylsilane (2 mmol) selon la procédure D (54%).

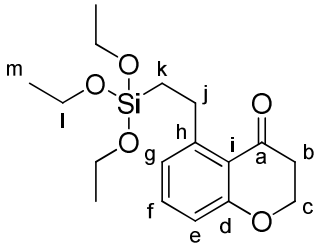
R_f = 0.40 (cyclohexane/acétate d'éthyle 4:1).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 7.95-8.00 (1H, m, H_h), 7.72-7.77 (1H, m, H_e), 7.30-7.34 (2H, m, H_f et H_g), 3.88 (6H, q, *J* = 7.0 Hz, H_n), 3.35-3.42 (2H, m, H_l), 2.83 (3H, s, H_q), 2.70 (3H, s, H_b), 1.25 (9H, t, *J* = 7.0 Hz, H_o), 1.05-1.12 (2H, m, H_m).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 196.0 (C_a), 171.2 (C_p), 149.7 (C_k), 135.1 (C_i), 127.4 (C_{IV}), 124.1 (C_{III}), 123.8 (C_{III}), 121.2 (C_{III}), 119.9 (C_{IV}), 114.0 (C_{III}), 58.5 (C_n), 32.0 (C_b), 27.8 (C_q), 21.1 (C_l), 18.3 (C_o), 11.4 (C_m).

HRMS : calculée pour $C_{20}H_{29}O_5NSi$ + Na : 414.1707 ; trouvée : 414.1706.

8-[2-(Triéthoxysilyl)éthyl]chromanone[160]



$C_{17}H_{26}O_5Si$
M = 338.47

312 mg d'une huile jaune sont obtenus à partir de chromanone (1 mmol) et de triéthoxyvinylsilane (2 mmol) selon la procédure générale (92%).

R_f = 0.52 (cyclohexane/acétate d'éthyle 4:1).

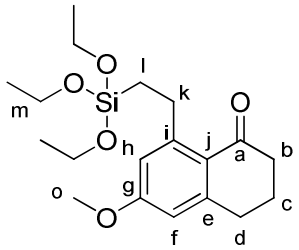
CPG (programme B) : t_R = 6.39 min.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$, δ) : 7.32 (1H, dd, *J* = 8.0 Hz et *J* = 7.8 Hz, H_f), 6.79-6.86 (2H, m, H_e et H_g), 4.46 (2H, t, *J* = 6.5 Hz, H_c), 3.88 (6H, q, *J* = 7.0 Hz, H_l), 3.0-3.18 (2H, m, H_j), 2.79 (2H, t, *J* = 6.5 Hz, H_b), 1.25 (9H, t, *J* = 7.0 Hz, H_m), 0.92-1.00 (2H, m, H_k).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$, δ) : 192.7 (C_a), 163.0 (C_d), 148.9 (C_h), 134.8 (C_f), 123.3 (C_g), 119.0 (Ci), 115.9 (H_e), 66.4 (C_c), 58.3 (C_l), 39.3 (C_b), 28.4 (C_j), 18.4 (C_m), 12.0 (C_k).

HRMS : calculée pour $C_{17}H_{26}O_5Si$ + Na : 361.1442 ; trouvée : 361.1439.

3,4-Dihydro-6-méthoxy-8-[2-(triéthoxysilyl)éthyl]naphtalénone[99]



$C_{19}H_{30}O_5Si$
M =366.52

343 mg d'une huile jaune sont obtenus à partir de 6-méthoxytétralone (1 mmol) et de triéthoxyvinylsilane (2 mmol) selon la procédure D (94%).

R_f = 0.38 (cyclohexane/acétate d'éthyle 4:1).

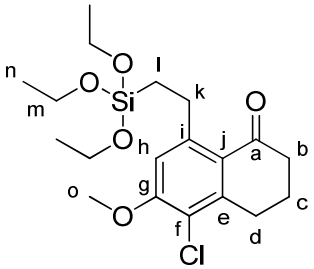
CPG (programme B) : t_R = 8.6 min.

RMN ^{1}H (300 MHz, C_6D_6, δ) : 6.70 (1H,s l H_h), 6.36 (1H,s l H_f), 3.97 (6H, q, *J* = 7.0 Hz, H_m), 3.54-3.60 (2H, m, H_k), 3.20 (3H, s, H_o), 2.29-2.38 (4H, m, H_b et H_d), 1.45-1.55 (2H, m, H_c), 1.34-1.39 (2H, m, H_l), 1.24 (9H, t, *J* = 7.0 Hz, H_n).

RMN ^{13}C (75 MHz, C_6D_6, δ) : 196.9 (C_a), 162.3 (C_g), 151.6 (C_{IV}), 148.3 (C_{IV}), 124.6 (C_{IV}), 114.9 (C_{III}), 111.6 (C_{III}), 58.4 (C_m), 54.6 (C_o), 41.0 (C_b), 31.6 (C_d), 29.9 (C_k), 23.0 (C_c), 18.5 (C_n), 13.2 (C_l).

CAS : [173612-80-1]

3,4-Dihydro-5-chloro-6-méthoxy-8-[2-(triéthoxysilyl)éthyl]naphtalénone



$C_{19}H_{29}ClO_5Si$
M = 400.97

367 mg d'une huile jaune sont obtenus à partir de 5-chloro-6-méthoxytétralone (1 mmol) et de triéthoxyvinylsilane (2 mmol) selon la procédure D (91%).

R_f = 0.11 (cyclohexane/acétate d'éthyle 95:5).

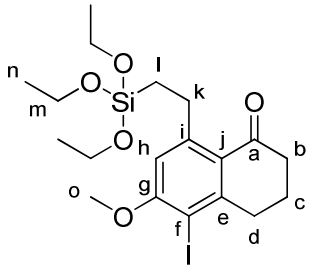
CPG (programme B) : t_R = 10.3 min.

RMN ^{1}H (300 MHz, C_6D_6, δ) : 6.46 (1H, s, H_h), 3.98 (6H, q, *J* = 7.0 Hz, H_m), 3.48-3.53 (2H, m, H_k), 3.15 (3H, s, H_o), 2.62 (2H, t, *J* = 6.2 Hz, H_b), 2.19 (2H, t, *J* = 6.5 Hz, H_d), 1.41-1.46 (2H, m, H_c), 1.31-1.36 (2H, m, H_l), 1.25 (9H, t, *J* = 7.0 Hz, H_n).

RMN ^{13}C (75 MHz, C_6D_6, δ) : 197.0 (C_a), 167.6 (C_g), 149.1 (C_{IV}), 144.6 (C_{IV}), 125.2 (C_j), 119.3 (C_f), 112.2 (C_h), 58.4 (C_m), 55.4 (C_o), 40.2 (C_b), 29.9 (C_d), 28.6 (C_k), 21.9 (C_c), 18.5 (C_n), 13.3 (C_l).

HRMS : calculée pour $C_{19}H_{29}ClO_5Si$ + Na : 423.1365 et 425.1336 ; trouvée : 423.1363 et 425.1334.

3,4-Dihydro-5-iodo-6-méthoxy-8-[2-(triéthoxysilyl)éthyl]naphtalénone[160]



$C_{19}H_{29}IO_5Si$
M = 492.42

436 mg d'une huile jaune sont obtenus à partir de 5-iodo-6-méthoxytétralone (1 mmol) et de triéthoxyvinylsilane (2 mmol) selon la procédure D (89%).

R_f = 0.14 (cyclohexane/acétate d'éthyle 95:5).

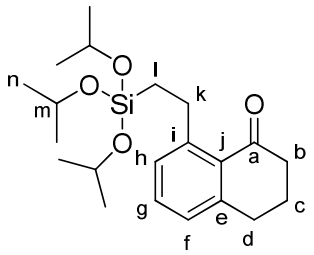
CPG (programme B) : t_R = 13.9 min.

RMN ^{1}H (300 MHz, C_6D_6, δ) : 6.35 (1H, s, H_h), 3.98 (6H, q, *J* = 7.0 Hz, H_m), 3.46-3.53 (2H, m, H_k), 3.13 (3H, s, H_o), 2.64 (2H, t, *J* = 6.2 Hz, H_b), 2.20 (2H, t, *J* = 6.5 Hz, H_d), 1.40-1.50 (2H, m, H_c), 1.31-1.39 (2H, m, H_l), 1.24 (9H, t, *J* = 7.0 Hz, H_n).

RMN ^{13}C (75 MHz, C_6D_6, δ) : 197.1 (C_a), 160.6 (C_g), 151.2 (C_e ou C_i), 149.6 (C_e ou C_i), 126.2 (C_j), 111.7 (C_h), 90.6 (C_f), 58.5 (C_m), 55.7 (C_o), 39.8 (C_b), 38.0 (C_d), 30.0 (C_k), 22.3 (C_c), 18.6 (C_n), 13.4 (C_l).

HRMS : calculée pour $C_{19}H_{29}O_5ISi$ + Na : 515.0721 ; trouvée : 515.0710.

3,4-Dihydro-8-[2-(triisopropoxysilyl)éthyl]naphtalénone[160]



$C_{21}H_{34}O_4Si$
M = 378.58

Une huile jaune pâle est obtenue à partir de α-tétralone (1 mmol) et de tri(isopropoxy)vinylsilane (2 mmol) selon la procédure D avec un rendement de 92% et de α-tétralol (0.5 mmol) et de tri(isopropoxy)vinylsilane (1.5 mmol) selon la procédure F avec un rendement de 87%.

R_f = 0.22 (cyclohexane/éther diisopropylique 9:1).

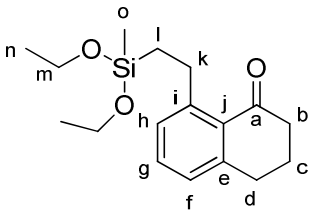
CPG (programme B) : t_R = 6.8 min.

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 7.31 (1H, t, *J* = 7.4 Hz, H_g), 7.15 (1H, dd, *J* = 7.4 Hz et *J* = 1.0 Hz, H_f), 7.07 (1H, dd, *J* = 7.4 Hz et *J* = 1.0 Hz, H_h), 4.29 (3H, sept, *J* = 6.1 Hz, H_m), 3.05-3.17 (2H, m, H_k), 2.94 (2H, t, *J* = 6.3 Hz, H_b), 2.64 (2H, t, *J* = 6.3 Hz, H_d), 2.06 (2H, qi, *J* = 6.3 Hz, H_c), 1.23 (18H, d, *J* = 6.1 Hz, H_n), 0.90-0.98 (m, 2H, H_l).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 198.7 (C_a), 147.5 (C_e), 144.7 (C_i), 131.4 (C_f), 129.6 (C_j), 128.2 (C_g), 125.7 (C_h), 63.9 (C_m), 40.1 (C_b), 30.2 (C_d), 27.8 (C_k), 24.6 (C_n), 22.0 (C_c), 12.7 (C_l).

HRMS : calculée pour $C_{21}H_{34}O_4Si$ + Na : 401.2119 ; trouvée : 401.2122.

3,4-Dihydro-8-[2-(diéthoxyméthylsilyl)éthyl]naphtalénone[160]



$C_{17}H_{26}O_3Si$
M = 306.47

267 mg d'une huile jaune sont obtenus à partir de α-tétralone (1 mmol) et de diéthoxyméthylvinylsilane (2 mmol) selon la procédure D (87%).

R_f = 0.34 (cyclohexane/acétate d'éthyle 9:1).

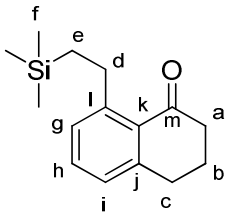
CPG (programme B) : t_R = 6.3 min.

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 7.32 (1H, t, *J* = 7.6 Hz, H_g), 7.12 (1H, d, *J* = 7.6 Hz, H_f), 7.08 (1H, d, *J* = 7,6 Hz, H_h), 3.82 (4H, q, *J* = 7.0 Hz, H_m), 3.05-3.11 (2H, m, H_k), 2.95 (2H, t, *J* = 6.1 Hz, H_b), 2.64 (2H, t, *J* = 6.1 Hz, H_d), 2.07 (2H, qi, *J* = 6.1 Hz, H_c), 1.24 (6H, t, *J* = 7.0 Hz, H_n), 0.92-0.98 (2H, m, H_l), 0.21 (3H, s, H_o).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 199.8 (C_a), 148.4 (C_e), 145.9 (C_i), 132.4 (C_f), 130.4 (C_j), 129.2 (C_g), 126.8 (C_h), 58.1 (C_m), 41.1 (C_b), 31.1 (C_d), 28.7 (C_k), 22.9 (C_c), 18.4 (C_n), 15.9 (C_l), -4.8 (H_o).

HRMS : calculée pour $C_{17}H_{26}O_3Si$ + Na : 329.1543 ; trouvée : 329.1542.

3,4-Dihydro-8-[2-(triméthylsilyl)éthyl]naphtalénone[160]



$C_{15}H_{22}OSi$
M = 246.42

Une huile jaune est obtenu à partir de α-tétralone (1 mmol) et de triméthylvinylsilane (2 mmol) avec un rendement de 100% selon la procédure D à 100°C et avec un rendement de 76% selon la procédure F pendant 40h.

R_f = 0.47 (cyclohexane/éther diisopropylique 4:1).

CPG (programme B) : t_R = 4.8 min.

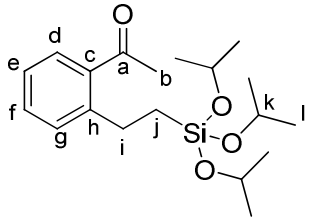
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 7.32 (1H, t, *J* = 7.8 Hz, H_h), 7.11 (1H, dd, *J* = 7.8 Hz et *J* = 1.0 Hz, H_g), 7.07 (1H, dd, *J* = 7.8 Hz et *J* = 1.0 Hz, H_i), 2.97-3.06 (2H, m, H_d), 2.95 (2H, t, *J* = 6.3 Hz, H_a), 2.65 (2H, t, *J* = 6.3 Hz, H_c), 2.07 (2H, qi, *J* = 6.3 Hz, H_b), 0.76-0.84 (2H, m, H_e), 0.08 (9H, s, H_f).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 199.9 (C_m), 149.2 (C_j), 145.8 (C_l), 132.4 (C_h), 130.4 (C_k), 129.1 (C_g), 126.5 (C_i), 41.2 (C_a), 31.2 (C_c), 29.7 (C_d), 22.9 (C_b), 19.0 (C_e), -1.8 (C_f).

HRMS : calculée pour $C_{15}H_{22}OSi$ + Na : 269.1332 ; trouvée : 269.1338.

1-[2-[2-(Triisopropoxysilyl)éthyl]phényl]éthanone 129

Une huile jaune est obtenu à partir de 1-phényléthanol (1 mmol) et de tri(isopropoxy)vinylsilane (3 mmol) avec un rendement de 92% (mono/di = 38/62) selon la procédure E et de 98% (mono/di = 63/37) selon la procédure F.



$C_{19}H_{32}O_4Si$
M = 352.54

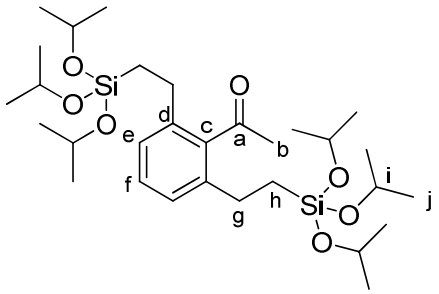
R_f = 0.28 (cyclohexane/acétate d'éthyle 95:5).

CPG (programme B) : t_R = 5.2 min.

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 7.59 (1H, dd, *J* = 7.5 Hz et *J* = 1.3 Hz, H_d), 7.38 (1H, m, H_e), 7.30 (1H, dd, *J* = 7.5 Hz et *J* = 1.3 Hz, H_g), 7.23 (1H, m, H_f), 4.25 (3H, hept, *J* = 6.1 Hz, H_k), 2.90-2.97 (2H, m, H_i), 2.57 (3H, s, H_b), 1.21 (18H, d, *J* = 6.1 Hz, H_l), 0.88-0.94 (2H, m, H_j).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 202.2 (C_a), 145.0 (C_{IV}), 137.9 (C_{IV}), 131.3 (C_{III}), 130.5 (C_{III}), 128.8 (C_{III}), 125.5 (C_{III}), 64.9 (C_k), 29.9 (C_b), 27.4 (C_i), 25.6 (C_l), 14.6 (C_j).

HRMS : calculée pour $C_{19}H_{32}O_4Si$ + Na : 375.1962 ; trouvée : 375.1957.



$C_{30}H_{56}O_7Si_2$
M = 584.93

R_f = 0.31 (cyclohexane/acétate d'éthyle 95:5).

CPG (programme B) : t_R = 9.6 min.

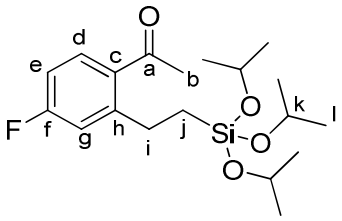
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 7.23 (1H, dd, *J* = 8.3 Hz et *J* = 7.0 Hz, H_f), 7.08 (2H, d app, *J* = 7.7Hz, H_e, $H_{e'}$), 4.21 (6H, hept, *J* = 6.1 Hz, H_i), 2.55-2.61 (4H, m, H_g), 2.50 (3H, s, H_b), 1.19 (36H, d, *J* = 6.1 Hz, H_j), 0.85-0.92 (4H, m, H_h).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 202.2 (C_a), 145.0 (C_{IV}), 137.9 (C_{IV}), 131.3 (C_{III}), 130.5 (C_{III}), 128.8 (C_{III}), 125.5 (C_{III}), 64.9 (C_i), 29.9 (C_b), 27.4 (C_g), 25.6 (C_j), 14.6 (C_h).

HRMS : calculée pour $C_{30}H_{56}O_7Si_2$ + Na : 607.3457 ; trouvée : 607.3449.

1-[2-[2-(Triisopropoxysilyl)éthyl]-4-fluorophényl]éthanone

Une huile jaune est obtenu à partir de 1-(4-fluorophényl)éthanol (1 mmol) et de tri(isopropoxy)vinylsilane (3 mmol) avec un rendement de 92% (mono/di = 48/52) selon la procédure E et de 80% (mono/di = 8/92) selon la procédure F.



$C_{19}H_{31}FO_4Si$
M = 370.53

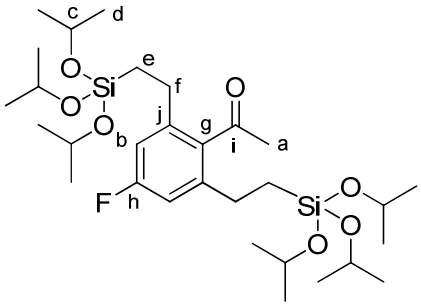
R_f = 0.18 (cyclohexane/acétate d'éthyle 95:5).

CPG (programme B) : t_R = 5.1 min.

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 7.65 (1H, dd, *J* = 8.6 Hz et *J* = 5.9 Hz, H_d), 7.02 (1H, dd, *J* = 10.1 Hz et *J* = 2.6 Hz, H_g), 6.91 (1H, m, H_e), 4.25 (3H, hept, *J* = 6.1 Hz, H_k), 2.93-3.00 (2H, m, H_i), 2.56 (3H, s, H_b), 1.20 (18H, d, *J* = 6.1 Hz, H_l), 0.88-0.94 (2H, m, H_j).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 202.3 (C_a), 164.2 (d, *J* = 252 Hz, C_f), 149.1 (d, *J* = 8 Hz, C_h), 133.7 (d, *J* = 3 Hz, C_c), 131.7 (d, *J* = 9 Hz, C_d), 117.3 (d, *J* = 21 Hz, C_e), 112.3 (d, *J* = 21 Hz, C_g), 65.0 (C_k), 29.8 (C_b), 27.7 (C_i), 25.5 (C_l), 14.0 (C_j).

HRMS : calculée pour $C_{19}H_{31}FO_4Si$ + Na : 393.1868 ; trouvée : 393.1867.



$C_{30}H_{55}FO_7Si_2$
M = 602.92

R_f = 0.25 (cyclohexane/acétate d'éthyle 95:5).

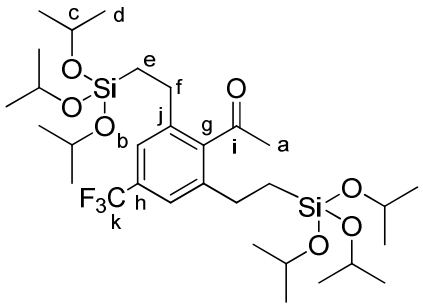
CPG (programme B) : t_R = 9.4 min.

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 6.78 (2H, d, *J* = 9.7 Hz, H_b), 4.20 (6H, *J* = 6.1 Hz, H_c), 2.52-2.61 (4H, m, H_f), 2.45 (3H, s, H_a), 1.18 (36H, d, *J* = 6.1 Hz, H_d), 0.82-0.89 (4H, m, H_e).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 206.5 (C_i), 162.2 (d, *J* = 245 Hz, C_h), 141.4 (d, *J* = 7.5 Hz, C_j), 136.2 (C_g), 111.7 (d, *J* = 21.2 Hz, C_b), 64.1 (C_c), 32.1 (C_a), 25.5 (C_f), 24.5 (C_d), 13.2 (C_e).

HRMS : calculée pour $C_{30}H_{55}FO_7Si_2$ + Na : 625.3363 ; trouvée : 625.3350.

1-[2,6-Di[2-(triisopropoxysilyl)éthyl]-4-trifluorométhylphényl]éthanone



$C_{31}H_{55}F_3O_7Si_2$
M = 652.93

Une huile jaune est obtenu à partir de 1-(4-trifluorométhylphényl)éthanol (1 mmol) et de tri(isopropoxy)vinylsilane (3 mmol) avec un rendement de 82% (mono/di = 10/90) selon la procédure E et de 63% (mono/di = 8/92) selon la procédure F.

R_f = 0.24 (cyclohexane/acétate d'éthyle 95:5).

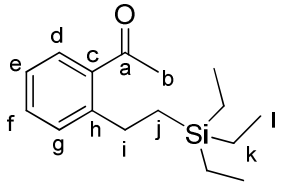
CPG (programme B) : t_R = 8.1 min.

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 7.35 (2H, s, H_b), 4.21 (6H, hept, *J* = 6.1 Hz, H_c), 2.59-2.65 (4H, m, H_f), 2.51 (3H, s, H_a), 1.18 (36H, d, *J* = 6.1 Hz, H_d), 0.84-0.91 (4H, m, H_e).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 204.5 (C_i), 141.8 (C_{IV}), 138.1 (2C, C_{IV}), 128.4 (q, *J* = 32 Hz, C_h), 121.6 (q, *J* = 271 Hz, C_k), 120.5 (2C, q, *J* = 4 Hz, C_b), 62.6 (C_c), 30.3 (C_a), 24.1 (C_f), 23.1 (C_d), 11.9 (C_e).

HRMS : calculée pour $C_{31}H_{55}F_3O_7Si_2$ + Na : 675.3331 ; trouvée : 675.3328.

1-[2-[2-(Triéthylsilyl)éthyl]phényl]éthanone



$C_{16}H_{26}OSi$
M = 262.46

207 mg d'une huile jaune sont obtenus à partir de 1-phényléthanol (1 mmol) et de triéthylvinylsilane (3 mmol) avec un rendement de 79% (mono/di = 90/10) selon la procédure E.

R_f = 0.22 (cyclohexane/acétate d'éthyle 99:1).

CPG (programme B) : t_R = 5.1 min.

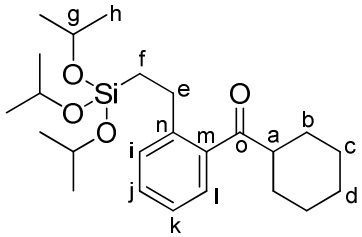
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 7.63 (1H, dd, *J* = 7.7 Hz et *J* = 1.3 Hz, H_d), 7.39 (1H, dt app, *J* = 7.3 Hz et *J* = 1.3 Hz, H_f), 7.21-7.29 (2H, m, H_e et H_g), 2.81-2.89 (2H, m, H_i), 2.59 (3H, s, H_b), 0.98 (9H, t, *J* = 8.0 Hz, H_l), 0.80-0.87 (2H, m, H_j), 0.59 (6H, q, *J* = 8.0, H_k).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 202.1 (C_a), 146.1 (C_{IV}), 137.3 (C_{IV}), 131.5 (C_{III}), 130.5 (C_{III}), 129.1 (C_{III}), 125.4 (C_{III}), 29.8 (C_b), 28.3 (C_i), 14.5 (C_j), 7.4 (C_l), 3.2 (C_k).

HRMS : calculée pour $C_{16}H_{26}OSi$ + Na : 285.1645 ; trouvée : 285.1647.

Cyclohexyl-[2-[2-(triisopropoxysilyl)éthyl]phényl]méthanone

Une huile jaune est obtenu à partir de cyclohexylphénylméthanol (1 mmol) et de tri(isopropoxy)vinylsilane (3 mmol) avec un rendement de 82% (mono/di = 50/50) selon la procédure F.



$C_{24}H_{40}O_4Si$
M = 420.66

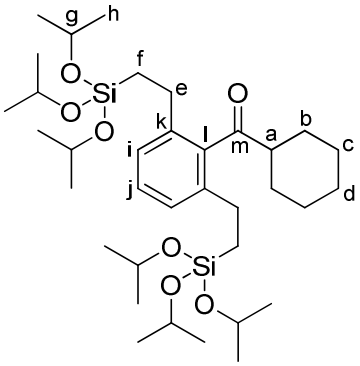
R_f = 0.64 (cyclohexane/éther diisopropylique 4:1).

CPG (programme B) : t_R = 7.7 min.

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 7.15-7.39 (4H, m, H_{Ar}), 4.24 (3H, sept, *J* = 6.1 Hz, H_g), 2.97 (1H, tt, *J* = 11.1 Hz et *J* = 3.3 Hz, H_a), 2.72-2.82 (2H, m, H_e), 1.47-1.93 (4H, m, H_b), 1.20 (18H, d, *J* = 6.1 Hz, H_h), 1.15-1.46 (6H, m, H_c et H_d), 0.88-0.97 (m, 2H, H_f).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 209.4 (C_o), 143.8 (C_n), 139.3 (C_m), 130.2 (C_j), 129.8 (C_i), 126.8 (C_l), 125.3 (C_k), 64.9 (C_g), 49.5 (C_a), 28.8 (C_b), 27.0 (C_c), 25.9 (C_d), 25.8 (C_e), 25.6 (C_h), 14.8 (C_f).

HRMS : calculée pour $C_{24}H_{40}O_4Si$ + Na : 443.2588 ; trouvée : 443.2587.



$C_{35}H_{64}O_7Si_2$
M = 653.05

R_f = 0.41 (cyclohexane/éther diisopropylique 4:1).

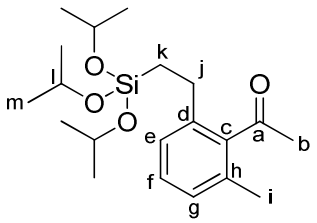
CPG (programme B) : t_R = 15.7 min.

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 7.05-7.32 (3H, m, H_{Ar}), 4.21 (6H, sept, J = 6.1 Hz, H_g), 2.49-2.64 (5H, m, H_f et H_a), 1.18-2.03 (10H, m, H_b, H_c et H_d), 1.19 (36H, d, J = 6.1 Hz, H_h), 0.84-0.94 (4H, m, H_f).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 213.2 (C_m), 140.4 (C_k), 140.3 (C_l), 128.7 (C_j), 125.8 (C_i), 64.9 (C_g), 52.5 (C_a), 28.3 (C_b), 27.0 (2C, C_c et C_d), 26.0 (C_e), 25.6 (C_h), 14.5 (C_f).

HRMS : calculée pour $C_{35}H_{64}O_7Si_2$ + Na : 675.4083 ; trouvée : 675.4082.

1-[2-(2-Triisopropoxysilyléthyl)-6-méthylphényl]éthanone



$C_{20}H_{34}O_4Si$
M = 366.57

323 mg d'une huile jaune sont obtenus à partir de 1-(2-méthylphényl)éthanol (1 mmol) et de tri(isopropoxy)vinylsilane (3 mmol) avec un rendement de 88% selon la procédure F.

R_f = 0.66 (cyclohexane/acétate d'éthyle 4:1).

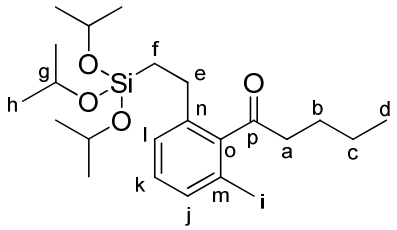
CPG (programme B) : t_R = 5.5 min.

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 7.19 (1H, t app, *J* = 7.6 Hz, H_f), 7.09 (1H, d, *J* = 7.6 Hz, H_e ou H_g), 700 (1H, d, *J* = 7.6 Hz, H_e ou H_g), 4.22 (3H, sept, *J* = 6.1 Hz, H_g), 2.41-2.55 (2H, m, H_j), 2.42 (3H, s, H_b), 2.17 (3H, s, H_i), 1.12 (9H, d, *J* = 6.1 Hz, H_m), 0.78-0.85 (2H, m, H_k).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 208.4 (C_a), 141.9 (C_{IV}), 139.7 (C_{IV}), 132.0 (C_{IV}), 128.6 (C_{III}), 127.6 (C_{III}), 126.1 (C_{III}), 65.0 (C_l), 32.5 (C_b), 26.9 (C_j), 25.6 (C_m), 19.1 (C_i), 14.7 (C_k).

HRMS : calculée pour $C_{20}H_{34}O_4Si$ + Na : 389.2119 ; trouvée : 389.2118.

1-[2-(2-Triisopropoxysilyléthyl)-6-méthylphényl]-pentan-1-one



$C_{23}H_{40}O_4Si$
M = 408.65

173 mg d'une huile jaune sont obtenus à partir de 1-(2-méthylphényl)pentan-1-ol (0.5 mmol) et de tri(isopropoxy)vinylsilane (1.5 mmol) avec un rendement de 85% selon la procédure F.

R_f = 0.38 (cyclohexane/éther diisopropylique 95:5).

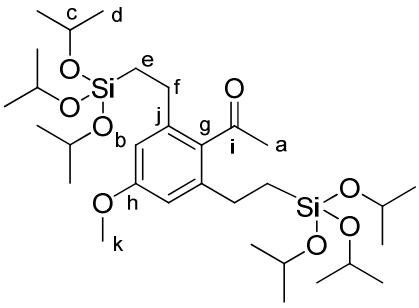
CPG : t_R = 6.4 min.

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 7.18 (1H, t, *J* = 7.6 Hz, H_k), 7.08 (1H, d, *J* = 7.6 Hz, H_j), 6.99 (1H, d, *J* = 7.6 Hz, H_l), 4.21 (3H, sept, *J* = 6.1 Hz, H_g), 2.72 (2H, t, *J* = 7.4 Hz, H_a), 2.20 (3H, s, H_i), 1.71 (2H, qi, *J* = 7.4 Hz, H_b), 1.40 (2H, sext, *J* = 7.4 Hz, H_c), 1.20 (18H, d, *J* = 6.1 Hz, H_h), 0.94 (3H, t, *J* = 7.4 Hz, H_d), 0.83-0.92 (2H, m, H_f).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 210.6 (C_p), 141.9 (C_n), 139.9 (C_o), 132.2 (C_m), 128.5 (C_l), 127.6 (C_k), 126.0 (C_j), 65.0 (C_g), 44.9 (C_a), 26.6 (C_b), 25.5 (C_h), 25.4 (C_c), 22.4 (C_e), 19.1 (C_i), 14.7 (C_f), 13.9 (C_d).

HRMS : calculée pour $C_{23}H_{40}O_4Si$ + Na : 431.2588 ; trouvée : 431.2586.

1-[2,6-(Di-(2-triisopropoxysilyl)éthyl)-4-méthoxyphényl]éthanone



$C_{31}H_{58}O_8Si_2$
M = 614.96

211 mg d'une huile jaune sont obtenus à partir de 1-(4-méthoxyphényl)éthanol (0.5 mmol) et de tri(isopropoxy)vinylsilane (1.5 mmol) avec un rendement de 69% selon la procédure F.

R_f = 0.38 (cyclohexane/éther diisopropylique 4:1).

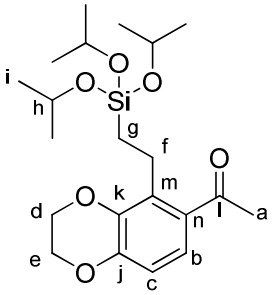
CPG (programme B) : t_R = 12.3 min.

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 6.61 (2H, s, H_b), 4.20 (6H, sept, *J* = 6.1 Hz, H_c), 3.78 (3H, s, H_k), 2.53-2.60 (4H, m, H_f), 2.47 (3H, s, H_a), 1.18 (36H, d, *J* = 6.1 Hz, H_d), 0.84-0.91 (4H, m, H_e).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 208.04 (C_i), 159.7 (C_h), 141.7 (C_j), 134.2 (C_g), 111.4 (C_b), 65.0 (C_c), 55.1 (C_k), 33.2 (C_a), 26.8 (C_f), 25.5 (C_d), 14.5 (C_e).

HRMS : calculée pour $C_{31}H_{58}O_8Si_2$ + Na : 637.3562 ; trouvée : 637.3553.

6-Acétyl-5-(2-triisopropoxysilyléthyl)-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxane



$C_{21}H_{34}O_6Si$
M = 410.21

140 mg d'une huile jaune sont obtenus à partir de 1-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)éthanol (0.5 mmol) et de tri(isopropoxy)vinylsilane (1.5 mmol) avec un rendement de 68% selon la procédure F.

R_f = 0.42 (cyclohexane/éther diisopropylique 1:1).

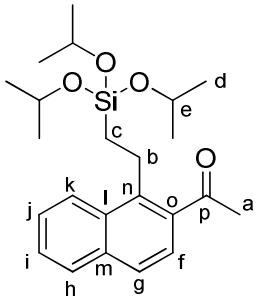
CPG (programme B) : t_R = 8.1 min.

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 7.18 (1H, d, *J* = 8.6 Hz, H_b), 6.72 (1H, d, *J* = 8.6 Hz, H_c), 4.26 (3H, sept, *J* = 6.1 Hz, H_h), 4.26 (4H, s, H_d et H_e), 2.88-2.98 (2H, m, H_f), 2.52 (3H, s, H_a), 1.22 (18H, d, *J* = 6.1 Hz, H_i), 0.85-0.95 (2H, m, H_g).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 200.5 (C_l), 146.0 (C_j), 141.5 (C_k), 135.5 (C_n), 131.3 (C_m), 122.7 (C_b), 113.9 (C_c), 64.8 (C_h), 63.4 et 64.3 (C_d et C_e), 29.8 (C_a), 25.6 (C_i), 19.9 (C_f), 12.8 (C_g).

HRMS : calculée pour $C_{21}H_{34}O_6Si$ + Na : 433.2017 ; trouvée : 433.2016.

2-Acétyl-1-(2-triisopropoxysilyléthyl)naphtalène



$C_{23}H_{34}O_4Si$
M = 402.60

193 mg d'une huile jaune sont obtenus à partir de 1-(naphtalèn-2-yl)éthanol (0.5 mmol) et de tri(isopropoxy)vinylsilane (1.5 mmol) avec un rendement de 96% selon la procédure F.

R_f = 0.41 (cyclohexane/éther diisopropylique 4:1).

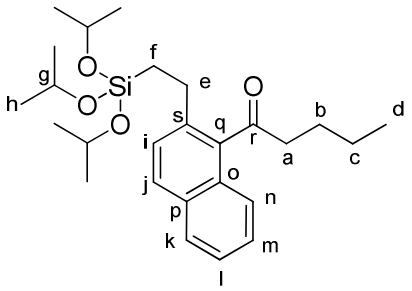
CPG (programme B) : t_R = 8.1 min.

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 8.25-8.34 (1H, m, H_{Ar}), 7.81-7.89 (1H, m, H_{Ar}), 7.69-7.76 (1H, m, H_{Ar}), 7.48-7.63 (3H, m, H_{Ar}), 4.35 (3H, sept, *J* = 6.1 Hz, H_d), 3.26-3.36 (2H, m, H_b), 2.66 (3H, s, H_a), 1.28 (18H, d, *J* = 6.1 Hz, H_e), 1.03-1.13 (2H, m, H_c).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 203.9 (C_p), 141.1 (C_{IV}), 135.9 (C_{IV}), 134.6 (C_{IV}), 131.8 (C_{IV}), 128.6 (C_{III}), 126.9 (C_{III}), 126.6 (C_{III}), 126.3 (C_{III}), 125.6 (C_{III}), 124.1 (C_{III}), 65.1 (C_d), 31.0 (C_a), 25.7 (C_e), 22.9 (C_b), 14.5 (C_c).

HRMS : calculée pour $C_{23}H_{34}O_4Si$ + Na : 425.2119 ; trouvée : 425.2117.

1-[2-(2-Triisopropoxysilyléthyl)naphtalèn-1-yl]pentan-1-one



$C_{26}H_{40}O_4Si$
M = 444.68

197 mg d'une huile jaune sont obtenus à partir de 1-(naphtalèn-1-yl)pentan-1-ol (0.5 mmol) et de tri(isopropoxy)vinylsilane (1.5 mmol) avec un rendement de 89% selon la procédure F.

R_f = 0.46 (cyclohexane/éther diisopropylique 9:1).

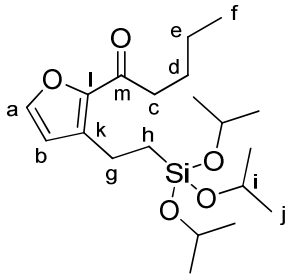
CPG (programme B) : t_R = 10.3 min.

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 7.77-7.89 (2H, m, H_{Ar}), 7.49-7.54 (1H, m, H_{Ar}), 7.37-7.48 (3H, m, H_{Ar}), 4.28 (3H, sept, *J* = 6.1 Hz, H_g), 2.91 (2H, t, *J* = 7.4 Hz, H_a), 2.72-2.81 (2H, m, H_e), 1.83 (2H, qi, *J* = 7.4 Hz, H_b), 1.47 (2H, sext, *J* = 7.4 Hz, H_c), 1.25 (18H, d, *J* = 6.1 Hz, H_h), 0.99 (3H, t, *J* = 7.4 Hz, H_d), 0.95-1.00 (2H, m, H_f).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 210.4 (C_r), 137.8 (C_{IV}), 137.5 (C_{IV}), 131.8 (C_{IV}), 129.3 (C_{IV}), 128.9 (C_{III}), 128.2 (C_{III}), 127.0 (C_{III}), 126.7 (C_{III}), 125.4 (C_{III}), 124.1 (C_{III}), 65.1 (C_g), 45.8 (C_a), 27.1 (C_b), 25.6 (C_c et C_h), 22.4 (C_e), 15.0 (C_f), 14.0 (C_d).

HRMS : calculée pour $C_{26}H_{40}O_4Si$ + Na : 467.2588 ; trouvée : 467.2580.

1-[3-[2-(Triisopropoxysilyl)éthyl]furan-2-yl]pentan-1-one



$C_{20}H_{36}O_5Si$
M = 384.58

132 mg d'une huile jaune sont obtenus à partir de 1-(furan-2-yl)pentan-1-ol (0.5 mmol) et de tri(isopropoxy)vinylsilane (1.5 mmol) avec un rendement de 69% selon la procédure F.

R_f = 0.31 (cyclohexane/éther diisopropylique 9:1).

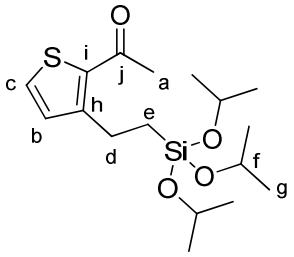
CPG (programme B) : t_R = 5.5 min.

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 7.34 (1H, d, *J* = 1.7 Hz, H_a), 6.45 (1H, d, *J* = 1.7 Hz, H_b), 4.23 (3H, sept, *J* = 6.1 Hz, H_i), 2.88-2.96 (2H, m, H_g), 2.80 (2H, t, *J* = 7.3 Hz, H_c), 1.65 (2H, qi, *J* = 7.3 Hz, H_d), 1.36 (2H, sext, *J* = 7.3 Hz, H_e), 1.18 (18H, d, *J* = 6.1 Hz, H_j), 0.91 (3H, t, *J* = 7.3 Hz, H_f), 0.84-0.91 (m, 2H, H_h).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 191.6 (C_m), 147.6 (C_l), 143.7 (C_a), 137.3 (C_k), 114.1 (C_b), 65.0 (C_i), 38.9 (C_c), 26.2 (C_d), 25.5 (C_j), 22.5 (C_e), 19.4 (C_g), 13.9 (C_f), 12.1 (C_h).

HRMS : calculée pour $C_{20}H_{36}O_5Si$ + Na : 407.2224 ; trouvée : 407.2232.

1-Acétyl-2-[1-(2-triisopropoxysilyléthyl)]thiophène



$C_{17}H_{30}O_4SSi$
M = 358.57

126 mg d'une huile jaune sont obtenus à partir de 1-(thiophèn-2-yl)éthanol (0.5 mmol) et de tri(isopropoxy)vinylsilane (1.5 mmol) avec un rendement de 70% selon la procédure F.

R_f = 0.21 (cyclohexane/éther diisopropylique 9:1).

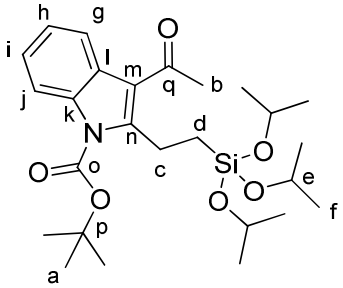
CPG (programme B) : t_R = 5.3 min.

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 7.38 (1H, d, *J* = 5.0 Hz, H_c), 7.03 (1H, d, 1H, *J* = 5.0 Hz, H_b), 4.25 (3H, sept, *J* = 6.1 Hz, H_f), 3.00-3.12 (2H, m, H_d), 2.53 (3H, s, H_a), 1.18 (18H, d, *J* = 6.1 Hz, H_g), 0.89-0.96 (2H, m, H_e).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 190.9 (C_j), 152.5 (C_h), 135.3 (C_i), 131.4 (C_c), 129.7 (C_b), 65.0 (C_f), 29.7 (C_a), 25.6 (C_g), 23.8 (C_d), 13.0 (C_e).

HRMS : calculée pour $C_{17}H_{30}O_4SSi$ + Na : 381.1527 ; trouvée : 381.1526.

N-(*Tert*-butyloxycarbonyl)-3-acétyl-2-(2-triisopropoxysilyléthyl)indole



$C_{26}H_{41}NO_6Si$
M = 491.69

156 mg d'une huile jaune sont obtenus à partir de 1-(*N*-(*tert*-butyloxycarbonyl)indol-3-yl)éthanol (0.5 mmol) et de tri(isopropoxy)vinylsilane (1.5 mmol) avec un rendement de 68% selon la procédure F.

R_f = 0.62 (cyclohexane/acétate d'éthyle 4:1).

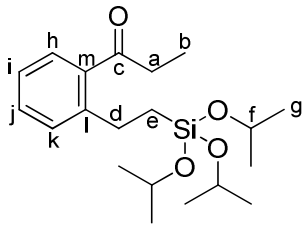
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 7.95-8.04 (2H, m, H_g et H_j), 7.25-7.32 (2H, m, H_h et H_i), 4.29 (3H, sept, *J* = 6.1 Hz, H_e), 3.40-3.50 (2H, m, H_c), 2.69 (3H, s, H_b), 1.72 (9H, s, H_a), 1.22 (18H, d, *J* = 6.1 Hz, H_f), 0.95-1.05 (2H, m, H_d).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 196.0 (C_q), 150.3 (C_{IV}), 149.8 (C_{IV}), 135.6 (C_{IV}), 127.1 (C_{IV}), 124.0 (C_{III}), 123.5 (C_{III}), 120.9 (C_{III}), 118.5 (C_{IV}), 114.8 (C_{III}), 85.2 (C_p), 65.1 (C_e), 32.0 (C_b), 28.1 (C_a), 25.6 (C_f), 21.4 (C_c), 13.2 (C_d).

HRMS : calculée pour $C_{26}H_{41}NO_6Si$ + Na : 514.2595 ; trouvée : 514.2577.

1-[2-(2-Triisopropoxysilyléthyl)]propan-1-one

Une huile jaune est obtenu à partir de 1-phénylprop-2-én-1-ol (1 mmol) et de tri(isopropoxy)vinylsilane (3 mmol) avec un rendement de 90% (mono/di = 66/34) selon la procédure F.



$C_{20}H_{34}O_4Si$
M = 366.57

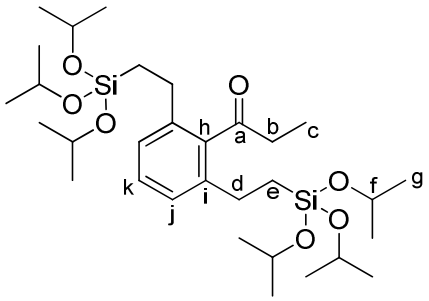
R_f = 0.60 (cyclohexane/acétate d'éthyle 4:1).

CPG (programme B) : t_R = 5.5 min.

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 7.46 (1H, dd, J = 7.6 Hz et J = 1.1 Hz, H_h), 7.27-7.39 (2H, m, H_i et H_j), 7.21 (1H, td app, J = 7.2 Hz et J = 1.3 Hz , H_k), 4.23 (3H, sept, J = 6.1 Hz, H_g), 2.88 (1H, q, J = 7.3 Hz, H_a), 2.81-2.90 (2H, m, H_d), 1.20 (9H, d, J = 6.1 Hz, H_g), 1.18 (3H, t, J = 7.3 Hz, H_b), 0.87-0.94 (m, 2H, H_e).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 205.9 (C_c), 144.1 (C_{IV}), 138.8 (C_{IV}), 130.7 (C_{III}), 130.2 (C_{III}), 127.4 (C_{III}), 125.4 (C_{III}), 64.9 (C_f), 35.4 (C_a), 27.2 (C_d), 25.5 (C_g), 14.7 (C_e), 8.3 (C_b).

HRMS : calculée pour $C_{20}H_{34}O_4Si$ + Na : 389.2119 ; trouvée : 389.2121.



$C_{31}H_{58}O_7Si_2$
M = 598.96

R_f = 0.81 (cyclohexane/acétate d'éthyle 4:1).

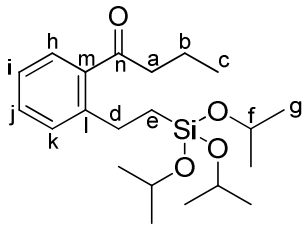
CPG (programme B) : t_R = 10.1 min.

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 7.23 (1H, dd, J = 8.3 Hz et J = 7.1 Hz, H_k), 7.08 (2H, d l, J = 7.6 Hz, H_j), 4.20 (6H, sept, J = 6.1 Hz, H_f), 2.75 (2H, q, J = 7.2 Hz, H_b), 2.49-2.55 (4H, m, H_d), 1.19 (3H, t, J = 7.2 Hz, H_c), 1.18 (36H, d, J = 6.1 Hz, H_g), 0.85-0.91 (4H, m, H_e).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 210.9 (C_a), 141.1 (C_h), 139.7 (C_i), 128.7 (C_k), 125.8 (C_j), 65.0 (C_f), 38.7 (C_b), 26.5 (C_d), 25.6 (C_g), 14.6 (C_e), 7.5 (C_c).

HRMS : calculée pour $C_{31}H_{58}O_7Si_2$ + Na : 621.3613 ; trouvée : 621.3607.

1-[2-(2-Triisopropoxysilyléthyl)]butan-1-one



$C_{21}H_{36}O_4Si$
M = 380.59

135 mg d'une huile jaune sont obtenus à partir de 1-phényl-but-3-én-1-ol (0.5 mmol) et de tri(isopropoxy)vinylsilane (1.5 mmol) avec un rendement de 71% (mono/di = 100/0) selon la procédure F.

R_f = 0.28 (cyclohexane/éther diisopropylique 95:5).

CPG (programme B) : t_R = 5.7 min.

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 7.46 (1H, dd, *J* = 7.5 Hz et *J* = 1.4 Hz, H_h), 7.35 (1H, td, *J* = 7.5 Hz et *J* = 1.4 Hz, H_j), 7.29 (1H, dd, *J* = 7.5 Hz et *J* = 1.5 Hz, H_k), 7.21 (1H, td, *J* = 7.5 Hz et *J* = 1.5 Hz, H_i), 4.24 (3H, sept, *J* = 6.1 Hz, H_f), 2.82-2.90 (2H, m, H_d), 2.84 (2H, t, *J* = 7.4 Hz, H_a), 1.73 (2H, sext, *J* = 7.4 Hz, H_b), 1.21 (18H, d, *J* = 6.1 Hz, H_g), 0.98 (3H, t, *J* = 7.4 Hz, H_c), 0.87-0.96 (2H, m, H_e).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 207.8 (C_n), 146.2 (C_l), 141.1 (C_m), 132.8 (C_j), 132.3 (C_k), 129.7 (C_h), 127.5 (C_i), 67.1 (C_f), 46.4 (C_a), 29.2 (C_b), 27.7 (C_g), 19.9 (C_d), 16.8 (C_e), 16.0 (C_c).

HRMS : calculée pour $C_{21}H_{36}O_4Si$ + Na : 403.2275 ; trouvée : 403.2273.

III. Formation d'esters et de lactones

A. Formation d'esters

1. Préparation des substrats

Les aldéhydes disponibles commercialement ont été distillés sur hydrure de calcium avant utilisation. Le 2-(2-oxoéthyl)benzaldéhyde **70** [25705-34-4][380] est synthétisé en deux étapes à partir de l'indène par dihydroxylation en présence d'oxyde de *N*-méthylmorpholine et d'une quantité catalytique de K_2OsO_4,[203] suivie d'une coupure oxydante du diol obtenu par le periodate de sodium.[204]

Les alcools disponibles commercialement ont été distillés sur sodium avant utilisation. L'alcool 2-méthylbenzylique [89-95-2],[381] l'alcool 3-trifluorométhylbenzylique [349-75-7][382] et le 1-naphtalèneméthanol [4780-79-4] ont été préparés par réduction de l'aldéhyde correspondant par le tétrahydruroborate de sodium.[372]

2. Procédures générales et description des produits

<u>Procédure G :</u> Réaction de Tishchenko catalysée par un complexe de ruthénium généré *in situ* à partir de $[RuCl_2(p\text{-cym})]_2$.

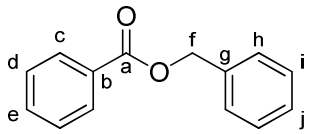
Dans un réacteur tubulaire à vis muni d'un bouchon à jupe sont introduits le précurseur $[Ru(p\text{-cymène})Cl_2]_2$ (7.7 mg, 12.5 µmol, 2.5% Ru), le formiate de sodium (10,2 mg, 150 µmol, 30%) et le cyclohexyldiphénylphosphane (6.7 mg, 25 µmol, 5%). Le réacteur est mis sous vide pendant quinze minutes puis sous argon. Le 1,4-dioxane dégazé (1 mL) est ajouté, puis l'aldéhyde (1 mmol) est additionné. Le septum est remplacé par un bouchon à vis puis le réacteur est placé dans un bain d'huile préchauffé à 80°C pendant 20h. Le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite et le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

<u>Procédure H :</u> Réaction tandem Oxydation/Tishchenko catalysée par un complexe de ruthenium généré *in situ* à partir de $[RuCl_2(p\text{-cym})]_2$.

Dans un réacteur tubulaire à vis muni d'un bouchon à jupe sont introduits le précurseur $[RuCl_2(p\text{-cym})]_2$ (15.3 mg, 50 µmol, 5% Ru), le formiate de sodium (20.4 mg, 300 µmol, 30%) et le cyclohexyldiphénylphosphane (13.4 mg, 50 µmol, 5% dans le cas des substrats aliphatiques et 26.8 mg, 100 µmol, 10% dans le cas des substrats aromatiques). Le réacteur est mis sous vide pendant quinze minutes puis sous argon. Le toluène dégazé (0.25 mL) et la pinacolone dégazée (0.43 mL) sont ajoutés, puis l'alcool primaire (1 mmol) est additionné. Le septum est ensuite remplacé par un bouchon à vis puis le réacteur est placé dans un bain d'huile préchauffé à 100°C pendant 20h. Le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite et le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

[380] M. Lara, F. G. Mutti, S. M. Glueck, W. Kroutil, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5368.
[381] L. Koren-Selfridge, H. N. Londino, J. K. Vellucci, B. J. Simmons, C. P. Casey, T. B. Clark, *Organometallics* **2009**, *28*, 2085.
[382] K. Miyamoto, N. Tada, M. Ochiai, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2772.

Benzoate de benzyle 54[196]



$C_{14}H_{12}O_2$
M = 212.24

Une huile jaune est obtenue avec un rendement de 92% à partir de benzaldéhyde (1 mmol) selon la procédure G et de 98% à partir de l'alcool benzylique (1 mmol) selon la procédure H.

R_f = 0.12 (cyclohexane/dichlorométhane 9:1).

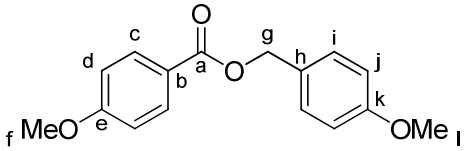
CPG (programme B) : t_R = 4.9 min.

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 8.09 (2H, dd, *J* = 8.4 Hz et *J* = 1.2 Hz, H_c), 7.57 (1H, tt, *J* = 7.4 Hz et *J* = 1.2 Hz, H_e), 7.31-7.49 (7H, m, H_d, H_h, H_i, H_j), 5.38 (2H, s, H_f).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$, δ) : 166.3 (C_a), 136.0 (C_g), 132.9 (C_e), 130.1 (C_b), 129.6 (C_c), 128.5, 128.3, 128.1 (C_j), 128.0, 66.6 (C_f).

CAS : [120-51-4].

4-Méthoxybenzoate de 4-méthoxybenzyle 57[196]



$C_{16}H_{16}O_4$
M = 272.30

Une huile jaune est obtenue avec un rendement de 88% à partir de 4-méthoxybenzaldéhyde (1 mmol) selon la procédure G et de 89% à partir de l'alcool 4-méthoxybenzylique (1 mmol) selon la procédure H.

R_f = 0.15 (cyclohexane/dichlorométhane 2:1).

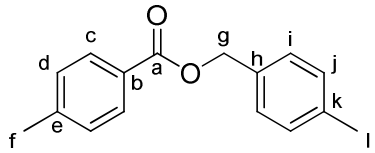
CPG (programme B) : t_R = 9.0 min.

^{1}H RMN (200 MHz, $CDCl_3$, δ) : 8.01 (2H, d, *J* = 9.0 Hz, H_c), 7.38 (2H, d, *J* = 8.7 Hz, H_i), 6.91 (2H, d, *J* = 8.7 Hz, H_j), 6.90 (2H, d, *J* = 9.0 Hz, H_d), 5.27 (2H, s, H_g), 3.85 (3H, s, H_f), 3.82 (3H, s, H_l).

^{13}C RMN (50 MHz, $CDCl_3$, δ) : 166.3 (C_a), 163.4 (C_e), 159.6 (C_k), 131.7 (C_c), 130.0 (C_i), 128.5 (C_h), 122.7 (C_b), 114.0 (C_d ou C_j), 113.6 (C_d ou C_j), 66.2 (C_g), 55.4 (C_f ou C_l), 55.3 (C_f ou C_l).

CAS : [24318-43-2].

4-Méthylbenzoate de 4-méthylbenzyle[197]



$C_{16}H_{16}O_2$
M = 240.30

104 mg d'une huile jaune sont obtenus à partir de 4-méthylbenzaldéhyde (1 mmol) selon la procédure G (87%).

R_f = 0.45 (cyclohexane/éther diisopropylique 9:1).

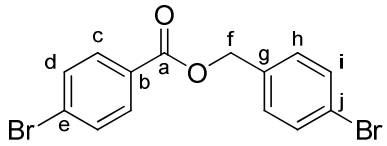
CPG (programme B) : t_R = 6.1 min.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 7.96 (2H, d, *J* = 8.3 Hz, H_c), 7.34 (2H, d, *J* = 8.0 Hz, H_i), 7.23 (2H, d, *J* = 8.3 Hz, H_d), 7.20 (2H, d, *J* = 8.0 Hz, H_j), 5.31 (2H, s, H_g), 2.40 (3H, s, H_f), 2.37 (3H, s, H_l).

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 166.6 (C_a), 143.6 (C_e), 138.0 (C_k), 133.2 (C_h), 129.7 (C_c), 129.3 (C_d, C_i ou C_j), 129.1 (C_d, C_i ou C_j), 128.3 (C_d, C_i ou C_j), 127.5 (C_b), 66.5 (C_g), 21.7 (C_f ou C_l), 21.2 (C_f ou C_l).

CAS : [21086-87-3].

4-Bromobenzoate de 4-bromobenzyle[196]



$C_{14}H_{10}Br_2O_2$
M = 370.04

137 mg d'un solide jaune pâle sont obtenus à partir de 4-bromobenzaldéhyde (1 mmol) selon la procédure G (74%).

F = 100°C.

R_f = 0.69 (cyclohexane/éther diisopropylique 4:1).

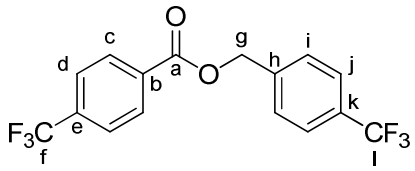
CPG (programme B) : t_R = 8.6 min.

^{1}H RMN (200 MHz, $CDCl_3$, δ) : 7.91 (2H, d, *J* = 8.6 Hz, H_c), 7.58 (2H, d, *J* = 8.6 Hz, H_d), 7.52 (2H, *J* = 8.4 Hz, H_i), 7.31 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, H_j), 5.30 (2H, s, H_f).

^{13}C RMN (50 MHz, $CDCl_3$, δ) : 165.6 (C_a), 134.8 (C_g), 131.8 (C_c, C_d, C_h ou C_i), 131.7 (C_c, C_d, C_h ou C_i), 131.2 (C_c, C_d, C_h ou C_i), 129.9 (C_c, C_d, C_h ou C_i), 128.8 (C_b ou C_e), 128.3 (C_b ou C_e), 122.5 (C_j), 66.1 (C_f).

CAS : [110929-20-9].

4-Trifluorométhylbenzoate de 4-trifluorométhylbenzyle[383]



$C_{16}H_{10}F_6O_2$
M = 348.24

114 mg d'un solide jaune pâle sont obtenus à partir de 4-trifluorométhylbenzaldéhyde (1 mmol) selon la procédure G (65%).

F = 56°C.

R_f = 0.59 (cyclohexane/éther diisopropylique 9:1).

CPG (programme B) : t_R = 4.5 min.

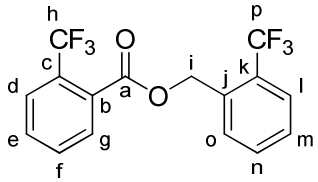
^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 8.19 (2H, d, *J* = 8.1 Hz, H_c), 7.72 (2H, d, *J* = 8.1 Hz, H_d), 7.67 (2H, d, *J* = 8.2 Hz, H_j), 7.57 (2H, d, *J* = 8.2 Hz, H_i),5.45 (2H, s, H_g).

^{13}C RMN (50 MHz, $CDCl_3$, δ) : 165.0 (C_a), 139.6 (C_h), 134.8 (q, *J* = 33 Hz, C_e), 133.0 (C_b), 130.7 (q, *J* = 33 Hz, C_k), 130.1 (C_c), 128.3 (C_i), 125.7 (q, *J* = 4 Hz, C_d ou C_j), 125.5 (q, *J* = 4 Hz, C_d ou C_j), 124.0 (q, *J* = 270 Hz, C_f), 123.6 (q, *J* = 271 Hz, C_l), 66.2 (C_g).

CAS : [651735-47-6].

[383] N. Mori, H. Togo, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5915.

2-Trifluorométhylbenzoate de 2-trifluorométhylbenzyle



$C_{16}H_{10}F_6O_2$
M = 348.24

142 mg d'une huile jaune sont obtenus à partir de 2-trifluorométhylbenzaldéhyde (1 mmol) selon la procédure G (82%).

R_f = 0.25 (cyclohexane/éther diisopropylique 9:1).

CPG (programme B) : t_R = 4.6 min.

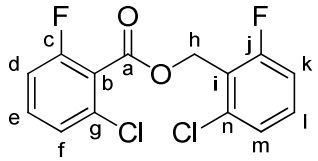
^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 7.80-7.85 (1H, m, H_l), 7.74-7.79 (1H, m, H_d), 7.71 (1H, d, *J* = 7.8 Hz, H_g), 7.53-7.68 (4H, m, H_e, H_f, H_m et H_o), 7.46 (1H, t, *J* = 7.6 Hz, H_n), 5.57 (2H, s, H_i).

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 165.1 (C_a), 132.4, 131.1, 130.8, 130.4, 129.6, 129.5, 129.2, 127.9 (q, *J* = 32 Hz), 127.6 (q, *J* = 31 Hz), 127.5, 125.7 (q, *J* = 5 Hz), 125.0 (q, *J* = 5 Hz), 123.1 (q, *J* = 272 Hz), 122.3 (q, *J* = 272 Hz,), 63.0 (q, *J* = 2 Hz, C_i).

HRMS : calculée pour $C_{16}H_{10}F_6O_2$ + Na : 371.0477 ; trouvée : 371.0473.

CAS : [1219810-38-4].

2-Chloro-6-fluorobenzoate de 2-chloro-6-fluorobenzyle



$C_{14}H_8Cl_2F_2O_2$
M = 317.11

129 mg d'un solide jaune pâle sont obtenus à partir de 2-chloro-6-fluorobenzaldéhyde (1 mmol) selon la procédure G (80%).

F = 86°C.

R_f = 0.34 (cyclohexane/éther diisopropylique 9:1).

CPG (programme B) : t_R = 6.7 min.

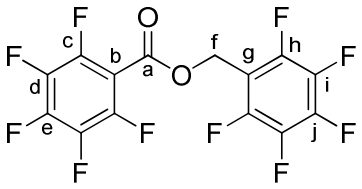
^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 7.16-7.36 (4H, m, H_e, H_f, H_l et H_m), 6.97-7.08 (2H, m, H_d et H_k), 5.58 (2H, d, *J* = 1.8 Hz, H_h).

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 162.8 (C_a), 162.1 (d, *J* = 251 Hz, C_c), 159.8 (d, *J* = 253 Hz, C_j), 136.7 (d, *J* = 5 Hz, C_g), 132.6 (d, *J* = 5 Hz, C_n), 131.7 (d, *J* = 11 Hz, C_e ou C_l), 131.2 (d, *J* = 10 Hz, C_e ou C_l), 125.5 (C_f ou C_m), 125.4 (C_f ou C_m), 122.0 (d, *J* = 20 Hz, C_i), 120.8 (d, *J* = 18 Hz, C_b), 114.5 (d, *J* = 9 Hz, C_d ou C_k), 114.2 (d, *J* = 10 Hz, C_d ou C_k), 58.7 (d, *J* = 4 Hz, C_h).

HRMS : calculée pour $C_{14}H_8Cl_2F_2O_2$ + Na : 338.9762 et 340.9732 ; trouvée : 338.9760 et 340.9728.

CAS : [438592-09-7].

Pentafluorobenzoate de pentafluorobenzyle[384]



$C_{14}H_2F_{10}O_2$
M = 392.15

165 mg d'une huile jaune sont obtenus à partir de pentafluorobenzaldéhyde (1 mmol) selon la procédure G (84%).

R_f = 0.20 (cyclohexane/dichlorométhane 9:1).

CPG (programme B) : t_R = 7.2 min.

^{1}H RMN (200 MHz, $CDCl_3$, δ) : 5.49 (2H, s, H_f).

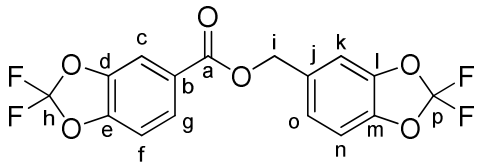
^{13}C RMN (50 MHz, $CDCl_3$, δ) : 158.4 (C_a), 134.8-148.7 (m), 108.4 (td, *J* = 17 Hz et *J* = 4.0 Hz, C_g), 107.1 (td, *J* = 15 Hz et *J* = 4Hz, C_b), 55.0 (C_f).

^{19}F RMN (282 MHz, $CDCl_3$, δ) : -137.8 (2F, m), -141.8 (2F, m), -147.7 (1F, tt, *J* = 20.6 Hz et *J* = 5.2 Hz), -151.8 (1F, tt, *J* = 20.6 Hz et *J* = 2.5 Hz), -160.5 (2F, m), -161.5 (2F, m).

CAS : [106159-21-1].

[384] M. Nishida, A. Vij, R. L. Kirchmeier, J. n. M. Shreeve, *Inorg. Chem.* **1995**, *34*, 6085.

(2,2-Difluorobenzo-1,3-dioxol-5-yl)méthyl 2,2-difluorobenzo-1,3-dioxole-5-carboxylate



$C_{16}H_8F_4O_6$
M = 372.22

136 mg d'un solide jaune pâle sont obtenus à partir de 2,2-difluorobenzo-1,3-dioxole-5-carboxaldéhyde (1 mmol) selon la procédure G (73%).

F = 38°C.

R_f = 0.32 (cyclohexane/éther diisopropylique 9:1).

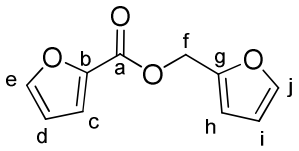
CPG (programme B) : t_R = 6.0 min.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 7.89 (1H, dd, *J* = 8.4 Hz et *J* = 1.6 Hz, H_g), 7.74 (1H, d, *J* = 1.6 Hz, H_c), 7.04-7.19 (4H, m, H_f, H_k, H_n et H_o), 5.32 (2H, s, H_i).

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 164.7 (C_a), 147.2 (C_e), 143.9 (C_{IV}), 143.8 (C_{IV}), 143.7 (C_{IV}), 131.8 (C_j), 131.7 (t, *J* = 256 Hz, C_h ou C_p), 131.6 (t, *J* = 254 Hz, C_h ou C_p), 126.7 (H_g), 126.0 (C_b), 124.0 (C_o), 110.8 (C_{III}), 109.8 (C_{III}), 109.4 (C_{III}), 109.2 (C_{III}), 66.5 (C_i).

CAS : [1219810-39-5].

2-Furanecarboxylate de 2-furylméthyle[195]



$C_{10}H_8O_4$
M = 192.17

43 mg d'une huile jaune sont obtenus à partir de furfural (1 mmol) selon la procédure G (45%).

R_f = 0.43 (cyclohexane/éther diisopropylique 7:3).

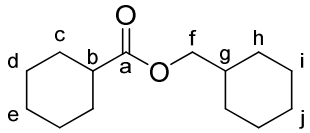
CPG (programme A) : t_R = 7.3 min.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 7.57 (1H, dd, *J* = 1.7 Hz et *J* = 0.8 Hz, H_e), 7.44 (1H, dd, *J* = 1.9 Hz et *J* = 0.8 Hz, H_j), 7.20 (1H, dd, *J* = 3.5 Hz et *J* = 0.8 Hz, H_c), 6.48-6.51 (2H, m, H_d et H_h), 6.38 (1H, dd, *J* = 3.2 Hz et *J* = 1.9 Hz, H_i), 5.29 (2H, s, H_f).

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 158.3 (C_a), 149.1 (C_g), 146.5 (C_e), 144.3 (C_b), 143.4 (C_j), 118.4 (C_c), 111.9 (C_{III}), 111.2 (C_{III}), 110.6 (C_{III}), 58.3 (C_f).

CAS : [615-11-2].

Cyclohexanecarboxylate de cyclohexylméthyle 61[196]



$C_{14}H_{24}O_2$
M = 224.34

91 mg d'une huile jaune sont obtenus à partir de cyclohexanecarboxaldéhyde (1 mmol) selon la procédure G (81%).

R_f = 0.56 (cyclohexane/éther diisopropylique 9:1).

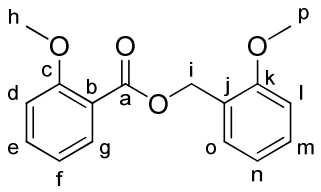
CPG (programme A) : t_R = 8.1 min.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 3.86 (2H, d, J = 6.4 Hz, H_f), 2.29 (1H, tt, J = 11.2 Hz et J = 3.5 Hz, H_b), 1.85-1.95 (2H, m) , 1.55-1.80 (9H, m) , 1.36-1.52 (2H, m) , 1.11-1.35 (6H, m) , 0.88-1.05 (2H, m, H_j).

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 176.2 (C_a), 69.2 (C_f), 43.3 (C_b), 37.2 (C_g), 29.7, 29.1, 26.4, 25.8, 25.7, 25.5.

CAS : [2611-02-1].

2-Méthoxybenzoate de 2-méthoxybenzyle[385]



$C_{16}H_{16}O_4$
M = 272.30

102 mg d'une huile jaune sont obtenus à partir de 2-methoxybenzaldéhyde (1 mmol) selon la procédure G (75%).

R_f = 0.12 (cyclohexane/éther diisopropylique 4:1).

[385] C. E. Handlovits, J. B. Louch, Patent, (D. C. Co), **1968**.

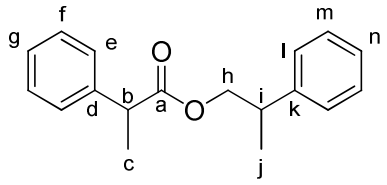
CPG (programme B) : t_R = 7.5 min.

^{1}H RMN (200 MHz, $CDCl_3$, δ) : 7.74 (1H, dd, *J* = 7.9 Hz et *J* = 1.9 Hz, H_g), 7.23-7.39 (2H, m, H_e et H_o), 7.14 -7.21 (1H, m, H_m), 6.75-6.90 (4H, m, H_d, H_g, H_l et H_n), 5.32 (2H, s, H_i), 3.80 (3H, s, H_p), 3.75 (3H, s, H_h).

^{13}C RMN (50 MHz, $CDCl_3$, δ) : 166.0 (C_a), 159.2 (C_c), 157.4 (C_k), 133.3 (C_e), 131.7 (C_g), 129.2 (C_m ou C_o), 129.1 (C_m ou C_o), 124.6 (C_j), 120.4 (C_f ou C_n), 120.3 (C_b), 120.0 (C_f ou C_n), 112.0 (C_d), 110.3 (C_l), 62.0 (C_i), 55.9 (C_h ou C_p), 55.3 (C_h ou C_p).

CAS : [19048-84-1].

2-Phenylpropyl 2-phenylpropanoate 59[319]



$C_{18}H_{20}O_2$
M = 268.35

74.6 mg d'une huile jaune contenant un mélange 1:1 des deux diastéréoisomères sont obtenus à partir de 2-phenylpropionaldéhyde (1 mmol) selon la procédure G (56%).

R_f = 0.61 (cyclohexane/éther diisopropylique 4:1).

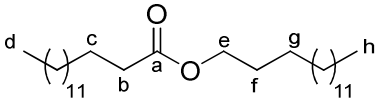
CPG (programme B) : t_R = 5.6 min.

^{1}H RMN (200 MHz, $CDCl_3$, δ) : 7.21-7.36 (8H, m, H_e, H_f, H_l et H_m), 7.09-7.20 (2H, m, H_g et H_n), 4.05-4.31 (2H, m, H_h), 3.71 et 3.69 (1H, q, *J* = 7.2 Hz, H_b), 3.07 et 3.05 (1H, sextuplet, *J* = 7.0 Hz, H_i), 1.49 et 1.48 (3H, d, *J* = 7.2 Hz, H_c), 1.24 et 1.23 (3H, d, *J* = 7.2 Hz, H_j).

^{13}C RMN (50 MHz, $CDCl_3$, δ) : 174.3 (C_a), 143.1 et 143.0 (C_k), 140.5 et 140.4 (C_d), 128.5, 128.4, 127.5, 127.3, 127.0, 126.5, 69.5 (C_h), 45.6 (C_b), 33.9 et 33.8 (C_i), 18.2 (C_c ou C_j), 17.8 (C_c ou C_j).

CAS : [66255-91-2].

Pentadécanoate de pentadécyle[386]



$C_{30}H_{60}O_2$
M = 452.80

215 mg d'une huile jaune sont obtenus à partir de pentadécan-1-ol (1 mmol) selon la procédure H (96%).

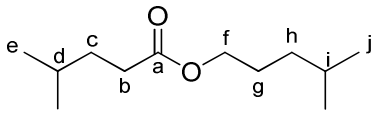
R_f = 0.37 (cyclohexane/éther diisopropylique 98:2).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 4.05 (2H, t, *J* = 6.7 Hz, H_d), 2.28 (2H, t, *J* = 6.7 Hz, H_b), 1.55-1.70 (4H, m, H_c et H_f), 1.20-1.30 (46H, l), 0.85-0.90 (6H, m, H_d et H_h).

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 174.0 (C_a), 64.4 (C_e), 34.4 (C_b), 31.9 (2C), 28.6-29.7 (19C), 25.9, 25.0, 22.7 (2C), 14.1 (2C).

CAS : [36617-32-0].

4-Méthylpentanoate de 4-méthylpentyle[387]



$C_{12}H_{24}O_2$
M = 200.32

95 mg d'une huile jaune sont obtenus à partir de 4-méthylpentan-1-ol (1 mmol) selon la procédure H (95%).

R_f = 0.11 (cyclohexane/dichlorométhane 9:1).

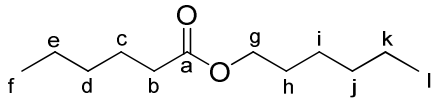
^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 4.04 (2H, t, *J* = 6.8 Hz, H_f), 2.30 (2H, dd, *J* = 7.8 Hz et *J* = 7.4 Hz, H_b), 1.50-1.65 (7H, m), 1.20-1.26 (3H, m), 0.90 (6H, d, *J* = 6.3 Hz, H_e ou H_j), 0.89 (6H, d, *J* = 6.6 Hz, H_e ou H_j).

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 174.2 (C_a), 64.7 (C_f), 35.0 (C_b), 33.8, 32.5, 27.7 (2C, C_d et C_i), 26.5, 22.5 (C_e ou C_j), 22.2 (C_e ou C_j).

CAS : [35852-42-7].

[386] M. Fitzgerald, R. C. Murphy, *J. Lipid Res.* **2007**, *48*, 1231.
[387] A. Rodriguez-Burruezo, H. Kollmannsberger, M. C. Gonzalez-Mas, S. Nitz, N. Fernando, *J. Agric. Food Chem.* **2010**, *58*, 4388.

Hexanoate d'hexyle[307b]



$C_{12}H_{24}O_2$
M = 200.32

91 mg d'une huile jaune sont obtenus à partir d'hexan-1-ol (1 mmol) selon la procédure H (91%).

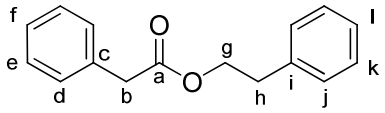
R_f = 0.35 (cyclohexane/éther diisopropylique 9:1).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 4.05 (2H, t, *J* = 6.7 Hz, H_g), 2.29 (2H, t, *J* = 7.4 Hz, H_b), 1.55-1.65 (4H, m, H_c et H_h), 1.25-1.40 (10H, m), 0.90 (3H, t, *J* = 6.7 Hz, H_f ou H_l), 0.89 (3H, t, *J* = 6.8 Hz, H_f ou H_l).

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 174.0 (C_a), 64.4 (C_g), 34.4 (C_b), 31.4, 31.3, 28.6, 25.6, 24.7, 22.5, 22.3, 14.0 (C_f ou C_l), 13.9 (C_f ou C_l).

CAS : [6378-65-0].

2-Phényléthanoate de 2-phényléthyle 133[307b]



$C_{16}H_{16}O_2$
M = 240.30

119 mg d'une huile jaune sont obtenus à partir de 2-phényléthanol (1 mmol) selon la procédure H (100%).

R_f = 0.52 (cyclohexane/acétate d'éthyle 9:1).

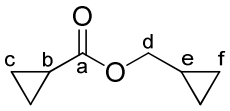
CPG (programme B) : t_R = 5.4 min.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 7.22-7.35 (8H, m, H_{Ar}), 7.13-7.17 (2H, m, H_{Ar}), 4.31 (2H, t, *J* = 7.0 Hz, H_g), 3.61 (2H, s, H_b), 2.92 (2H, t, *J* = 7.0 Hz, H_h).

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 171.5 (C_a), 137.8 (C_{IV}), 134.0 (C_{IV}), 129.3 (C_{III}), 129.0 (C_{III}), 128.6 (C_{III}), 128.5 (C_{III}), 127.1 (C_{III}), 126.6 (C_{III}), 65.4 (C_g), 41.5 (C_b), 35.1 (C_h).

CAS : [102-20-5].

Cyclopropanecarboxylate de cyclopropylméthyle[388]



$C_8H_{12}O_2$
M = 140.18

69 mg d'une huile jaune sont obtenus à partir de cyclopropylméthanol (1 mmol) selon la procédure H (99%).

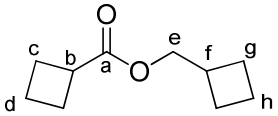
R_f = 0.16 (cyclohexane/acétate d'éthyle 9:1).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 3.84 (2H, d, *J* = 7.5 Hz, H_d), 1.50-1.60 (1H, m, H_b), 1.00-1.11 (1H, m, H_e), 0.90-0.96 (2H, m), 0.75-0.82 (2H, m), 0.46-0.53 (2H, m), 0.18-0.23 (2H, m).

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 175.1 (C_a), 69.2 (C_d), 12.9 (C_b), 9.8 (C_e), 8.4 (C_c), 3.2 (C_f).

CAS : [17714-30-6].

Cyclobutanecarboxylate de cyclobutylméthyle[389]



$C_{10}H_{16}O_2$
M = 168.23

71 mg d'une huile jaune sont obtenus à partir de cyclobutylméthanol (1 mmol) selon la procédure H (84%).

R_f = 0.48 (pentane/dichlorométhane 7:3).

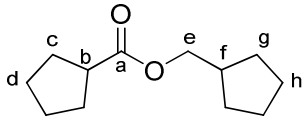
^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 4.04 (2H, d, *J* = 6.7 Hz, H_e), 3.13 (1H, dqi, *J* = 8.6 Hz et *J* = 0.8 Hz, H_b), 2.61 (1H, hept app, *J* = 7.3 Hz, H_f), 2.12-2.36 (4H, m), 1.66-2.10 (8H, m).

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 175.7 (C_a), 68.0 (C_e), 38.2 (C_b), 34.1 (C_f), 25.3 (C_c ou C_g), 24.7 (C_c ou C_g), 18.4 (2C, C_d et C_h).

CAS : [38834-90-1].

[388] K. B. Wiberg, J. R. Snoonian, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1390.
[389] J. D. Roberts, H. E. Simmons, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 5487.

Cyclopentanecarboxylate de cyclopentylmethyle[383]



$C_{12}H_{20}O_2$
M = 196.29

98 mg d'une huile jaune sont obtenus à partir de cyclopentylméthanol (1 mmol) selon la procédure H (100%).

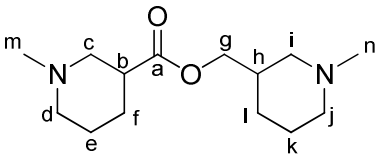
R_f = 0.53 (pentane/dichlorométhane 7:3).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 3.95 (2H, d, *J* = 7.1 Hz, H_e), 2.73 (1H, dqi, *J* = 7.8 Hz et *J* = 0.5 Hz, H_b), 2.20 (1H, hept app, *J* = 7.5 Hz, H_f), 1.47-1.95 (14H, m), 1.17-1.31 (2H, m).

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 176.9 (C_a), 68.2 (C_e), 44.0 (C_b), 38.6 (C_f), 30.0 (C_c), 29.3 (C_g), 25.8 (C_d), 25.3 (C_h).

CAS : [859146-56-8].

1-Méthylpipéridine-3-carboxylate de (1-méthyl-3-pipéridinyl)méthyle[390]



$C_{14}H_{26}N_2O_2$
M = 254.37

186 mg d'une huile jaune sont obtenus à partir de (1-méthyl-3-pipéridinyl)méthanol (1 mmol) selon la procédure H (73%). 14% de l'ester pinacolylique correspondant sont également isolés.

R_f = 0.17 (dichlorométhane/méthanol 9:1 + 0.5% NEt_3).

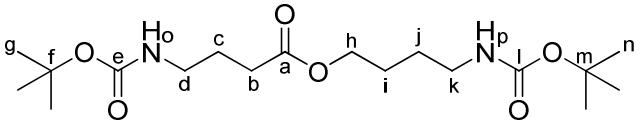
^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 3.81-4.05 (2H, m), 2.64-2.97 (4H, m), 2.54-2.63 (1H, m), 2.27 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.05-2.16 (1H, m), 1.80-2.03 (4H, m), 1.49-1.78 (6H, m), 1.31-1.48 (1H, m), 0.80-1..04 (1H, m).

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 172.9 (C_a), 66.0 (C_g), 58.1, 56.4, 55.1, 54.6, 45.7, 45.6, 40.9, 35.0, 25.6, 25.4, 23.8, 23.6.

CAS : [100879-21-8].

[390] J. H. Biel, Patent US2832785, (L. L. Inc.), **1958**.

4-(*Tert*-butoxycarbonylamino)butanoate de 4-(*tert*-butoxycarbonylamino)butyle



$C_{18}H_{34}N_2O_6$
M = 374.47

266 mg d'un solide marron clair sont obtenus à partir de 4-(*tert*-butoxycarbonylamino)butan-1-ol (1 mmol) selon la procédure H (71%). 13% de l'ester pinacolylique correspondant et 6% de *N*-Boc-2-pyrrolidinone sont également isolés.

R_f = 0.13 (cyclohexane/acétate d'éthyle 9:1).

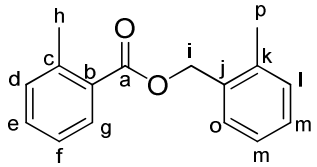
F = 52°C.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 4.64 (2H,s l H_o et H_p), 4.09 (2H, t, *J* = 6.2 Hz, H_h), 3.09-3.21 (4H, H_d et H_k), 2.35 (2H, t, *J* = 7.3 Hz, H_b), 1.81 (2H, qi app, *J* = 7.0 Hz, H_i), 1.49-1.74 (4H, m), 1.44 (9H, s, H_g ou H_n), 1.42 (9H, s, H_g ou H_n).

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 173.2 (C_a), 156.0 (2C, C_e et C_l), 79.1 (2C, C_f et C_m), 64.1 (C_h), 40.1 et 39.9 (C_d et C_k), 31.5 (C_b), 28.4 (6C, C_g et C_n), 26.6, 25.9 et 25.3 (C_c, C_i et C_j).

HRMS : calculée pour $C_{18}H_{34}N_2O_6$ + Na : 397.2309 ; trouvée : 397.2313.

2-Méthylbenzoate de 2-méthylbenzyle[197]



$C_{16}H_{16}O_2$
M = 240.30

96 mg d'une huile jaune sont obtenus à partir d'alcool 2-méthylbenzylique (1 mmol) selon la procédure H (80%).

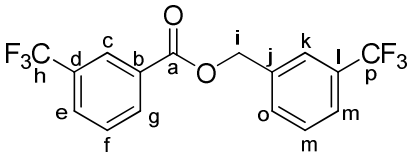
R_f = 0.45 (cyclohexane/dichlorométhane 1:1).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 7.93 (1H, d, *J* = 8.1 Hz, H_g), 7.36-7.43 (3H, m, H_{Ar}), 7.20-7.25 (4H, m, H_{Ar}), 5.35 (2H, s, H_i), 2.61 (3H, s, H_h), 2.42 (3H, s, H_p).

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 167.3 (C_a), 140.4 (C_{IV}), 137.0 (C_{IV}), 134.1 (C_{IV}), 132.0 (C_{III}), 131.7 (C_{III}), 130.7 (C_{III}), 130.4 (C_{III}), 129.4 (C_{IV}), 129.3 (C_{III}), 128.5 (C_{III}), 126.0 (C_{III}), 125.7 (C_{III}), 64.9 (C_i), 21.8 (C_h), 19.0 (C_p).

CAS : [55133-99-8].

3-Trifluorométhylbenzoate de 3-trifluorométhylbenzyle[196]



$C_{16}H_{10}F_6O_2$
M = 348.24

132 mg d'une huile jaune sont obtenus à partir d'alcool 3-trifluorométhylbenzylique (1 mmol) selon la procédure H (76%). 9% de l'ester pinacolylique correspondant sont également isolés.

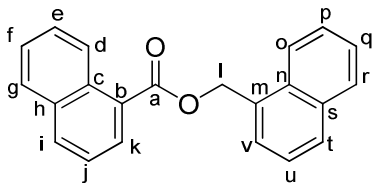
R_f = 0.30 (cyclohexane/dichlorométhane 4:1).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 8.33 (1H, s l, H_c), 8.26 (1H, d l, *J* = 8.0 Hz, H_g), 7.84 (1H, d l, *J* = 7.9 Hz, H_m), 7.71 (1H, s l, H_k), 7.50-7.68 (4H, m, H_{Ar}), 5.44 (2H, s, H_i).

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 165.0 (C_a), 136.5 (C_j), 132.9 (C_{III}), 131.6 (C_{III}), 131.2 (q, *J* = 33 Hz, C_h ou C_p), 131.1 (q, *J* = 32 Hz, C_h ou C_p), 130.6 (C_b), 129.8 (q, *J* = 4 Hz, C_{III}), 129.3 (C_{III}), 129.2 (C_{III}), 126.7 (q, *J* = 4 Hz, C_{III}), 125.3 (q, *J* = 4 Hz, C_{III}), 125.1 (q, *J* = 4 Hz, C_{III}), 123.9 (q, *J* = 271 Hz, C_h ou C_p), 123.6 (q, *J* = 271 Hz, C_h ou C_p), 66.3 (C_i).

CAS : [124061-53-6].

1-Naphthalènecarboxylate de 1-naphthalènylméthyle[391]



$C_{22}H_{16}O_2$
M = 312.36

287 mg d'un solide marron clair sont obtenus à partir de 1-naphtalèneméthanol (1 mmol) selon la procédure H (92%).

R_f = 0.43 (cyclohexane/acétate d'éthyle 95:5).

F = 76°C.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 9.01 (1H, d, *J* = 8.6 Hz, H_k), 8.18-8.23 (2H, m), 8.00 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.86-7.85 (3H, m), 7.71 (1H, d, *J* = 6.8 Hz), 7.40-7.65 (6H, m), 5.93 (2H, s, H_l).

[391] L. Li, H. Sheng, F. Xu, Q. Shen, *Chin. J. Chem.* **2009**, *27*, 1127.

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 167.3 (C_a), 133.9 (C_{IV}), 133.8(C_{IV}), 133.5(C_{III}), 131.8 (C_{IV}), 131.6 (C_{IV}), 131.5 (C_{IV}), 130.5 (C_{III}), 129.4 (C_{III}), 128.8 (C_{III}), 128.6 (C_{III}), 127.8 (C_{III}), 127.7 (C_{III}), 126.8 (C_{IV}), 126.7 (C_{III}), 126.2 (C_{III}), 126.0 (C_{III}), 125.8 (C_{III}), 125.4 (C_{III}), 124.5 (C_{III}), 123.7 (C_{III}), 65.2 (C_l).

CAS : [63158-21-4].

B. Formation de lactones

1. Préparation des substrats

Les diols disponibles commercialement ont été distillés sur sodium avant utilisation. Une réduction par le tétrahydruroaluminate de lithium[337] a permis d'accéder au 1-phénylbutane-1,4-diol [4850-50-4][392] et au pentane-1,4-diol [626-95-9][392] à partir des lactones correspondantes, au cis-(4,5-diméthyl-4-cyclohexène-1,2-diyl)diméthanol [155490-01-0][393] à partir de l'anhydride correspondant, au (benzène-1,2-diyl)diméthanol [612-14-6][337], au 2,2'-(benzène-1,2-diyl)diéthanol [17378-99-3][394] et au (1*R*,3*S*)-(1,2,2-triméthylcyclopentane-1,3-diyl)diméthanol [68510-42-9][395] à partir des diesters correspondants ainsi qu'au 2,2'-(cyclohexane-1,1-diyl)diéthanol [3187-27-7][396] et au 2,2'-(cyclopentane-1,1-diyl)diéthanol [3187-32-4][397] à partir des diacides correspondants. Le 2-(3-hydroxyméthylfuran-2-yl)éthanol [162337-81-7] a été synthétisé en deux étapes par condensation de l'acétonedicarboxylate de méthyle avec le chloroacétaldéhyde en présence de pyridine, puis réduction du diester formé par le tétrahydruroaluminate de lithium.[338] Le 2-(2-hydroxyméthylphényl)-1-phényléthanol [38453-85-9] a pu être obtenu par réaction du benzaldéhyde avec le dianion formé par coupure réductrice du phtalane en présence de naphtalène/lithium.[339] Le l-[2-(2-hydroxyéthyl)phényl]-2-méthylpropan-2-ol [167170-51-6] a été préparé par réaction de l'acétone avec le dianion formé par coupure réductrice de l'isochromane en présence de 4,4'-di-*tert*-butylbiphényle/lithium.[340] Le 3-(2-hydroxyméthyl)phénylpropan-1-ol [136863-23-5][382] a quant à lui été obtenu par dihydroxylation du 1,2-dihydronaphtalène,[203] suivie d'une coupure oxydante[204] et de la réduction du dialdéhyde ainsi formé.[337]

2. Procédures générales et description des produits

<u>Procédure I :</u> Formation de lactones à cinq chaînons à partir de diols catalysée par un complexe de ruthenium généré *in situ* à partir de $[RuCl_2(p\text{-cym})]_2$

Dans un réacteur tubulaire à vis muni d'un bouchon à jupe sont introduits le précurseur $[RuCl_2(p\text{-cym})]_2$ (7.7 mg, 25 µmol, 2.5% Ru), le formiate de sodium (10.2 mg, 150 µmol, 15%) et le dppf (13.9 mg, 25 µmol, 2.5%). Le réacteur est mis sous vide pendant quinze minutes puis sous argon. Le toluène dégazé (0.75 mL) est ajouté, puis le diol (1 mmol) est additionné. Enfin, l'acétone dégazée (0.25 mL) est ajoutée. Le septum est ensuite remplacé par un bouchon à vis puis le réacteur est placé dans un bain d'huile préchauffé à 100°C pendant 20h. Le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite et le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

[392] H. Nishiyama, T. Kitajima, M. Matsumoto, K. Itoh, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2298.
[393] N. D. Havis, D. R. Walters, W. P. Martin, F. M. Cook, D. J. Robins, *J. Agric. Food Chem.* **1996**, *44*, 2835.
[394] T. Kageyama, S. Kawahara, K. Kitamura, Y. Ueno, M. Okawara, *Chem. Lett.* **1983**, *12*, 1097.
[395] G. W. Erickson, J. L. Fry, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 970.
[396] F. C. Bargiggia, W. V. Murray, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3191.
[397] P. Eilbracht, M. Acker, W. Totzauer, *Chem. Ber.* **1983**, *116*, 238.

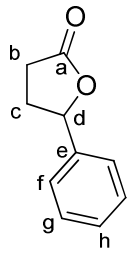
<u>Procédure J :</u> Formation de lactones chirales à cinq chaînons à partir de diols racémiques catalysée par un complexe de ruthenium préformé *in situ*

Dans un réacteur tubulaire à vis muni d'un bouchon à jupe sont introduits le précurseur $[RuCl_2(p\text{-cym})]_2$ (3.8 mg, 6.25 µmol, 2.5% Ru) et le ligand chiral (12.5 µmol, 2.5%). Le réacteur est mis sous vide pendant quinze minutes puis sous argon. Le méthanol (0.5 mL et le dichlorométhane (0.25 mL) dégazés sont ajoutés, puis le mélange réactionnel est chauffé à 50°C pendant 1h. Le solvant est ensuite évaporé, et le formiate de sodium (5.1 mg, 75 µmol, 15%) et le diol (0.5 mmol) sont additionnés. Le réacteur est mis sous vide pendant quinze minutes puis sous argon. Les solvants dégazés sont ensuite ajoutés. Le septum est ensuite remplacé par un bouchon à vis puis le réacteur est placé dans un bain d'huile préchauffé pendant 20h. Le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite et le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

<u>Procédure K :</u> Formation de lactones à six et sept chaînons à partir de diols catalysée par un complexe de ruthenium généré *in situ* à partir de $[RuCl_2(p\text{-cym})]_2$

Dans un réacteur tubulaire à vis muni d'un bouchon à jupe sont introduits le précurseur $[RuCl_2(p\text{-cym})]_2$ (15.3 mg, 50 µmol, 5% Ru), le formiate de sodium (20.4 mg, 300 µmol, 30%) et le dppf (27.8 mg, 50 µmol, 5%). Le réacteur est mis sous vide pendant quinze minutes puis sous argon. Le cyclohexane dégazé (2.5 mL) est ajouté, puis le diol (1 mmol) est additionné. Enfin, l'acétone dégazée (2.5 mL) est ajoutée. Le septum est ensuite remplacé par un bouchon à vis puis le réacteur est placé dans un bain d'huile préchauffé à 100°C pendant 20h. Le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite et le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

γ-Phénylbutyrolactone 135[398]



$C_{10}H_{10}O_2$
M = 162.19

152 mg d'une huile jaune sont obtenus à partir de 1-phénylbutane-1,4-diol (1 mmol) selon la procédure I (94%).

R_f = 0.56 (cyclohexane/acétate d'éthyle 1:1).

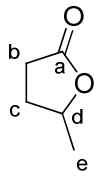
^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 7.30-7.43 (5H, m, H_{Ar}), 5.51 (1H, dd, J = 7.1 Hz et J = 6.3 Hz, H_d), 2.60-2.72 (3H, m), 2.11-2.27 (1H, m).

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 176.9 (C_a), 139.4 (C_e), 128.8 (C_{III}), 128.5 (C_{III}), 125.3 (C_{III}), 81.2 (C_d), 31.0 (C_c), 28.9 (C_b).

HPLC (Chiralpak AS-H, hexane/isopropanol 70:30, 1.0 mL/min, λ = 215 nm) : 12.5 et 14.4 min.

CAS : [1008-76-0].

γ-Valérolactone[398]



$C_5H_8O_2$
M = 100.12

97 mg d'une huile jaune sont obtenus à partir de pentane-1,4-diol (1 mmol) selon la procédure I (97%).

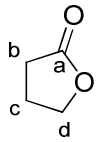
R_f = 0.53 (cyclohexane/acétate d'éthyle 1:1).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 4.57-4.70 (1H, m, H_d), 2.49-2.59 (2H, m, H_b), 2.28-2.41 (1H, m, H_c), 1.75-1.90 (1H, m, $H_{c'}$), 1.41 (3H, d, *J* = 6.2 Hz, H_e).

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 177.2 (C_a), 77.2 (C_d), 29.7(C_b ou C_c), 29.1 (C_b ou C_c), 21.1 (C_e).

CAS : [108-29-2].

γ-Butyrolactone[398]



$C_4H_6O_2$
M = 86.09

Une huile jaune est obtenue avec un rendement de 89% à partir de butane-1,4-diol (1 mmol) et de 82% à partir du (*Z*)-but-2-ène-1,4-diol (1 mmol) selon la procédure I.

R_f = 0.24 (pentane/éther diisopropylique 1:1).

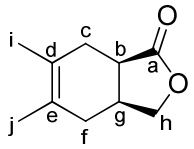
^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 4.34 (2H, t, *J* = 7.0 Hz, H_d), 2.48 (2H, m, H_b), 2.25 (2H, m, H_c).

[398] T. Mitsudome, A. Noujima, T. Mizugaki, K. Jitsukawa, K. Kaneda, *Green Chem.* **2009**, *11*, 793.

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 177.7 (C_a), 68.5 (C_d), 27.8 (C_b), 22.2 (C_c).

CAS : [96-48-0].

5,6-Diméthyl-3a,4,7,7a-tétrahydro-3H-isobenzofuran-1-one[399]



$C_{10}H_{14}O_2$
M = 166.22

164 mg d'une huile jaune sont obtenus à partir de cis-(4,5-diméthyl-4-cyclohexène-1,2-diyl)diméthanol (1 mmol) selon la procédure I (98%).

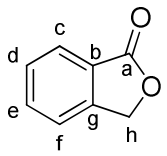
R_f = 0.74 (cyclohexane/acétate d'éthyle 1:1).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 4.24-4.34 (1H, m, H_h), 3.92-4.00 (1H, m, $H_{h'}$), 2.70-2.80 (1H, m, H_b), 2.57-2.70 (1H, m, H_g), 2.34-2.45 (1H, m, H_c), 2.20-2.33 (1H, m, $H_{c'}$), 2.05-2.19 (1H, m, H_f), 1.79-1.94 (1H, m, $H_{f'}$), 1.66 (3H, s, H_d ou H_e), 1.63 (3H, s, H_d ou H_e).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 179.5 (C_a), 124.3 et 124.1 (C_d et C_e), 72.7 (C_h), 38.2 (C_b), 32.8 (C_g), 31.9 et 28.7 (C_c et C_f), 19.5 et 18.8 (C_i et C_j).

CAS : [57741-48-7].

Phtalide 67[196]



$C_8H_6O_2$
M = 192.17

Un solide marron clair est obtenue avec un rendement de 88% à partir d'*ortho*-phthaldialdéhyde (1 mmol) selon la procédure G et avec un rendement de 98% à partir du (benzène-1,2-diyl)diméthanol selon la procédure I.

R_f = 0.20 (cyclohexane/dichlorométhane 1:1).

F = 73°C.

[399] A. Saito, H. Yanai, T. Taguchi, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 9439.

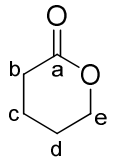
CPG (programme B) : t_R = 3.2 min.

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 7.94 (1H, d, *J* = 7.7 Hz, H_c), 7.69 (td, *J* = 7.5 Hz et *J* = 1.0 Hz, H_e), 7.48-7.58 (2H, m, H_d et H_f), 5.33 (2H, s, H_h).

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 171.1 (C_a), 146.5 (C_g), 134.0 (C_e), 129.0 (C_d), 125.8 (C_c), 125.7 (C_b), 122.1 (C_f), 69.6 (C_h).

CAS : [87-41-2].

δ-Valérolactone 139[398]



$C_5H_8O_2$
M = 100.12

101 mg d'une huile jaune sont obtenus à partir de pentane-1,5-diol (1 mmol) selon la procédure K (93%).

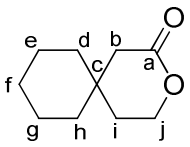
R_f = 0.14 (pentane/éther diéthylique 4:1).

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$, δ) : 4.32 (2H, t, *J* = 7.8 Hz, H_e), 2.54 (2H, t, *J* = 10.2 Hz, H_b), 1.70-1.96 (4H, m, H_c et H_d).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$, δ) : 170.4 (C_a), 68.5 (C_e), 28.9 (C_b), 21.4 et 18.1 (C_c et C_d).

CAS : [542-28-9].

3-Oxaspiro[5.5]undécan-2-one[400]



$C_{10}H_{16}O_2$
M = 168.23

165 mg d'une huile jaune sont obtenus à partir de 2,2'-(cyclohexane-1,1-diyl)diéthanol (1 mmol) selon la procédure K (98%).

[400] H. Christol, F. Plenat, C. Reliaud, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1968**, *4*, 1566.

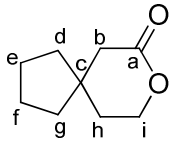
R_f = 0.27 (cyclohexane/acétate d'éthyle 4:1).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 4.27 (2H, t, *J* = 6.0 Hz, H_j), 2.32 (2H, s, H_b), 1.69 (2H, t, *J* = 6.0 Hz, H_i), 1.30-1.46 (10H, m).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 172.1 (C_a), 65.9 (C_j), 42.4 (C_b), 37.6 (2C, C_d et C_h), 33.5 (C_c), 32.7 (C_i), 25.7 (C_f), 21.5 (C_e et C_g).

CAS : [6051-08-7].

8-Oxaspiro[4.5]décan-7-one[401]



$C_9H_{14}O_2$
M = 154.21

154 mg d'une huile jaune sont obtenus à partir de 2,2'-(cyclopentane-1,1-diyl)diéthanol (1 mmol) selon la procédure K (100%).

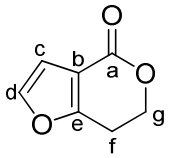
R_f = 0.24 (cyclohexane/acétate d'éthyle 4:1).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 4.35 (2H, t, *J* = 6.0 Hz, H_i), 2.40 (2H, s, H_b), 1.76 (2H, t, *J* = 6.0 Hz, H_i), 1.61-1.72 (4H, m), 1.43-1.59 (4H, m).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 171.5 (C_a), 67.4 (C_i), 42.5 (C_b), 40.8 (C_c), 38.7 (C_d et C_g), 34.4 (C_h), 23.8 (C_e et C_f).

CAS : [27579-18-6].

6,7-Dihydro-4H-furo[3,2-c]pyran-4-one



$C_7H_6O_3$
M = 138.12

[401] S. S. G. Sircar, *J. Chem. Soc.* **1928**, 898.

91 mg d'une huile jaune sont obtenus à partir de 2-(3-hydroxyméthylfuran-2-yl)éthanol (1 mmol) selon la procédure K (66%).

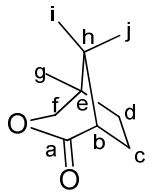
R_f = 0.16 (cyclohexane/acétate d'éthyle 4:1).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 7.35-7.39 (1H, m, H_d), 6.70-6.74 (1H, m, H_c), 4.56 (2H, t, *J* = 6.3 Hz, H_g), 3.04 (2H, t, *J* = 6.3 Hz, H_f).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 162.7 (C_e), 161.2 (C_a), 143.3 (C_d), 112.2 (C_b), 108.4 (C_c), 66.5 (C_g), 23.2 (C_f).

HRMS : calculée pour $C_7H_6O_3$ + Na : 161.0209 ; trouvée : 161.0208.

5,8,8-Triméthyl-3-oxabicyclo[3.2.1]octan-2-one[402]



$C_{10}H_{16}O_2$
M = 168.23

160 mg d'un solide marron clair contenant un mélange de 5,8,8-triméthyl-3-oxabicyclo[3.2.1]octan-2-one et de 1,8,8-triméthyl-2-oxabicyclo[3.2.1]octan-3-one en proportions 88/12 sont obtenus à partir de (1*R*,3*S*)-(1,2,2-triméthylcyclopentane-1,3-diyl)diméthanol (1 mmol) selon la procédure K (95%).

R_f = 0.64 (cyclohexane/acétate d'éthyle 1:1).

F = 150°C (dégradation).

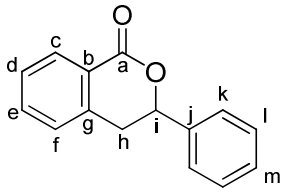
RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$, δ) : 4.06 (1H, d l, *J* = 10.8 Hz, H_f), 3.90 (1H, d l, *J* = 10.8 Hz, $H_{f'}$), 2.53 (1H, d, *J* = 6.5 Hz, H_b), 1.80-2.10 (4H, m, H_c et H_d), 1.05 (3H, s, H_g), 0.89 et 0.92 (3H+3H, s, H_i et H_j).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$, δ) : 175.5 (C_a), 79.6 (C_f), 54.6 (C_b), 43.0 et 42.4 (C_c et C_h), 35.4 et 26.7 (C_d et C_c), 21.9, 19.5 et 15.3 (C_g, C_j et C_i).

CAS : [6988-84-7].

[402] M. Zárraga, V. Salas, A. Miranda, P. Arroyo, C. Paz, *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 796.

3-Phénylisochroman-1-one[403]



$C_{15}H_{12}O_2$
M = 224.25

91 mg d'un solide marron clair sont obtenus à partir de 2-(2-hydroxyméthylphényl)-1-phényléthanol (0.5 mmol) selon la procédure K (81%). 15% de 3-phénylisochromèn-1-one sont également isolés.

R_f = 0.38 (cyclohexane/acétate d'éthyle 4:1).

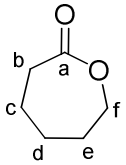
F = 90°C.

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 8.16 (1H, d, *J* = 7.6 Hz, H_c), 7.58 (1H, td, *J* = 7.5 Hz et *J* = 1.3 Hz), 7.35-7.51 (6H, m, H_{Ar}), 7.29 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 5.57 (1H, dd, *J* = 12.0 Hz et *J* = 3.2 Hz), 3.35 (1H, dd, *J* = 16.4 Hz et *J* = 12.0 Hz), 3.14 (1H, dd, *J* = 16.4 Hz et *J* = 3.2 Hz).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 165.3 (C_a), 138.9 (C_{IV}), 138.6 (C_{IV}), 133.9 (C_{III}), 130.4 (C_{III}), 128.7 (C_k ou C_l), 127.9 (C_{III}), 127.4 (C_{III}), 126.1 (C_k ou C_l), 125.1 (C_b), 80.0 (C_i), 35.6 (C_h).

CAS : [2674-44-4].

Oxacycloheptan-2-one[404]



$C_6H_{10}O_2$
M = 114.14

85 mg d'une huile jaune sont obtenus à partir d'hexane-1,6-diol (1 mmol) selon la procédure K (74%).

R_f = 0.46 (cyclohexane/acétate d'éthyle 1:1).

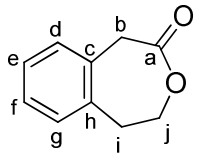
[403] T. Dohi, N. Takenaga, A. Goto, A. Maruyama, Y. Kita, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3129.
[404] B. H. Brodsky, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15391.

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 4.18-4.24 (2H, m, H_f), 2.59-2.67 (2H, m, H_b), 1.68-1.88 (6H, m, H_c, H_d et H_e).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$, δ) : 176.6 (C_a), 69.7 (C_f), 35.0 (C_b), 29.7, 29.4 et 23.3 (C_c, C_d et C_e).

CAS : [502-44-3].

4,5-Dihydro-3-benzoxépin-2(1H)-one[394]



$C_{10}H_{10}O_2$
M = 162.19

127 mg d'un solide jaune pâle sont obtenus à partir de 2,2'-(benzène-1,2-diyl)diéthanol (1 mmol) selon la procédure K (78%).

R_f = 0.50 (cyclohexane/acétate d'éthyle 3:1).

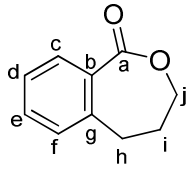
F = 92°C.

RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$, δ) : 7.00-7.25 (4H, m, H_{Ar}), 4.62 (2H, t app, J = 5.6 Hz, H_j), 4.06 (2H, s, H_b), 3.32 (2H, t, J = 5.6 Hz, H_i).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$, δ) : 172.7 (C_a), 135.2 (C_h), 131.3 (C_{III}), 130.8 (C_{III}), 129.1 (C_c), 128.1 (C_{III}), 127.4 (C_{III}), 66.2 (C_j), 40.8 (C_b), 34.3 (C_i).

CAS : [7220-52-8].

4,5-Dihydro-2-benzoxépin-1(3H)-one[405]



$C_{10}H_{10}O_2$
M = 162.19

[405] T. Morimoto, M. Fujioka, K. Fuji, K. Tsutsumi, K. Kakiuchi, *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 625.

43 mg d'un solide marron clair sont obtenus à partir de 3-(2-hydroxyméthyl)phénylpropan-1-ol (1 mmol) selon la procédure K (27%). L'autre régioisomère (7%), la 4,5-dihydro-2-benzoxepin-3(1H)-one (136863-24-6),[406] est également isolé en mélange avec l'ester isopropylique (6%) correspondant.

R_f = 0.33 (cyclohexane/acétate d'éthyle 4:1).

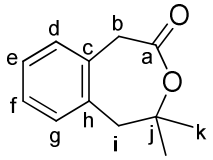
F = 52°C.

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 7.72 (1H, dd, *J* = 7.6 Hz et *J* = 1.5 Hz, H_c), 7.48 (1H, td app, *J* = 7.5 Hz et *J* = 1.5 Hz, H_e) 7.37 (1H, td app, *J* = 7.6 Hz et *J* = 1.3 Hz, H_d), 7.20-7.24 (1H, m, H_f), 4.16 (2H, t, *J* = 6.3 Hz, H_j), 2.91 (2H, t, *J* = 7.2 Hz, H_h), 2.08-2.18 (2H, m, H_i).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 172.4 (C_a), 137.5 (C_g), 132.6, 131.6 (C_b), 130.2 (C_{III}), 128.6 (C_{III}), 127.3 (C_{III}), 126.6 (C_{III}), 66.5 (C_j), 29.4 et 29.7 (C_h et C_i).

CAS : [5651-62-7].

4,4-Diméthyl-4,5-dihydro-3-benzoxépin-2(1H)-one



$C_{12}H_{14}O_2$
M = 190.24

165 mg d'un solide marron clair sont obtenus à partir de l-[2-(2-hydroxyéthyl)phényl]-2-méthylpropan-2-ol (1 mmol) selon la procédure K (87%).

R_f = 0.28 (cyclohexane/acétate d'éthyle 4:1).

F = 74°C.

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 7.10-7.26 (4H, m, H_{Ar}), 3.90 (2H, s, H_b), 3.16 (2H, s, H_i), 1.38 (6H, s, H_k).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 168.9 (C_a), 135.5 (C_{IV}), 132.4 (C_{IV}), 129.6 (C_{III}), 128.9 (C_{III}), 127.9 (C_{III}), 127.7 (C_{III}), 84.2 (C_j), 44.5 (C_b), 42.2 (C_i), 29.4 (C_k).

HRMS : calculée pour $C_{12}H_{14}O_2$ + Na : 213.0886 ; trouvée : 213.0885.

[406] E. Métay, E. Léonel, C. Sulpice-Gaillet, J.-Y. Nédélec, *Synthesis* **2005**, 1682.

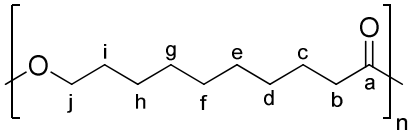
C. Formation de polyesters à partir de diols

Procédure L : Formation de polyesters à partir de diols catalysée par un complexe de ruthenium généré *in situ* à partir de $[RuCl_2(p\text{-cym})]_2$

Dans un réacteur tubulaire à vis muni d'un bouchon à jupe sont introduits le précurseur $[RuCl_2(p\text{-cym})]_2$ (7.7 mg, 25 µmol, 5% Ru), le formiate de sodium (10.2 mg, 150 µmol, 30%) et le cyclohexyldiphénylphosphane (13.4 mg, 50 µmol, 10%). Le réacteur est mis sous vide pendant quinze minutes puis sous argon. Le cyclohexane (2.25 mL) et la picacolone (0.45 mL) dégazés sont ajoutés et le mélange est agité à 50°C pendant 1h. Le diol est ensuite additionné, le septum est remplacé par un bouchon à vis, puis le réacteur est placé dans un bain d'huile préchauffé à 120°C pendant 25h ou 72h. Le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite puis le résidu est dissous dans le dichlorométhane et filtré sur coton. Le mélange obtenu est à nouveau concentré sous pression réduite. 2.5 mL de méthanol sont ensuite ajoutés et le mélange est agité pendant 1h à température ambiante. Le solide obtenu est récupéré par filtration sur verre fritté, puis séché sous pression réduite.

Les polymères sont nommés et représentés en considérant un enchaînement régulier de type acide-alcool.

Poly(10-hydroxydécanoate)

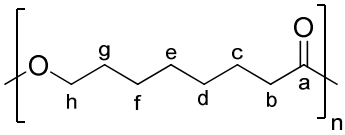


60 mg d'un solide marron sont obtenus à partir de décane-l,10-diol (0.5 mmol) selon la procédure L (71%, DP_{RMN} = 170).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 4.05 (2H, t, *J* = 6.6 Hz, H_j), 2.28 (2H, t, *J* = 7.2 Hz, H_b), 1.6 et 1.3 (14H, l).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 174.0 (C_a), 64.4 (C_j), 34.4 (C_b), 29.4, 29.3, 29.2, 29.1, 28.6, 25.9, 25.0.

Poly(8-hydroxyoctanoate)

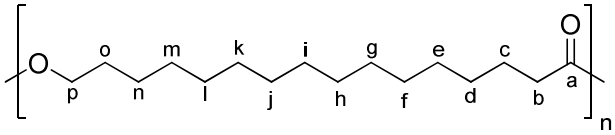


57 mg d'un solide maron clair sont obtenus à partir d'octane-l,8-diol (1 mmol) selon la procédure L (40%, DP_{RMN} = 70).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 4.04 (2H, t, *J* = 6.7 Hz, H_h), 2.28 (2H, t, *J* = 7.6 Hz, H_b), 1.6 et 1.3 (10H, l).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 171.5 (C_a), 62.1 (C_h), 32.0, 26.9, 26.8, 26.6, 26.5, 26.3, 23.6 et 23.5, 22.6 et 22.5.

Poly(16-hydroxyhexadécanoate)

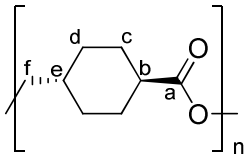


115 mg d'un solide jaune clair sont obtenus à partir d'hexadécane-l,16-diol (0.5 mmol) selon la procédure L (90%, DP_{RMN} = 9).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 4.05 (2H, t, *J* = 6.7 Hz, H_p), 2.29 (2H, t, *J* = 7.6 Hz, H_b), 1.6 et 1.3 (26H, l).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 174.0 (C_a), 64.4 (C_p), 34.4 (C_b), 29.6, 29.3, 29.2, 28.7, 25.9, 25.0.

Poly(*trans*-4-hydroxyméthylcyclohexanecarboxylate)

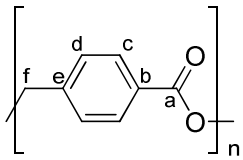


65 mg d'un solide maron clair sont obtenus à partir de *trans*-(cyclohexane-1,4-diyl)diméthanol (0.5 mmol) selon la procédure L (93%, DP_{RMN} = 109).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 3.89 (2H, d, *J* = 6.3 Hz, H_f), 2.15-2.30 (1H, m, H_b), 0.89-2.10 (9H, m).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 175.8 et 175.5 (C_a), 69.2, 69.1, 69.0, 68.9 (C_f), 43.3 et 42.6 (C_b), 37.1 et 36.5 (C_e), 28.8, 28.6, 28.3 et 28.1 (C_d et C_c).

Poly(4-hydroxybenzoate)



6 mg d'un solide maron clair sont obtenus à partir de (benzène-1,4-diyl)diméthanol (0.5 mmol) selon la procédure L (8%, DP_{RMN} = 9). Cette faible quantité de produit obtenu n'a pas permis de réaliser le spectre RMN du carbone 13.

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 8.08-8.13 (2H, m, H_c), 7.42-7.51 (2H, m, H_d), 5.38 et 5.42 (2H,s l H_f).

IV. Réaction de couplage alcène/alcène

1. Préparation des substrats

Les accepteurs de Michael et le norbornène, disponibles commercialement, ont été distillés avant utilisation. Le 1,4-dihydro-1,4-méthanonaphthalène (4453-90-1)[247] et le 2,3-di(*tert*-butyloxycarbonyl)-2,3-diazabicyclo[2.2.1]hept-5-ène (39203-22-0)[248] ont été préparés selon les méthodes décrites dans la littérature.

2. Procédures générales et description des produits

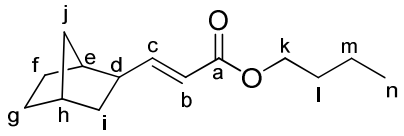
<u>Procédure M :</u> Réaction de couplage alcène-alcène catalysée par un complexe de ruthenium généré *in situ* à partir de $[RuCl_2(p\text{-cym})]_2$

Dans un réacteur tubulaire à vis muni d'un bouchon à jupe sont introduits le précurseur $[RuCl_2(p\text{-cym})]_2$ (15.3 mg, 50 µmol, 5% Ru), le formiate de sodium (20.4 mg, 300 µmol, 30%) et le cyclohexyldiphénylphosphane (26.8 mg, 100 µmol, 10%). Le réacteur est mis sous vide pendant quinze minutes puis sous argon. Le 1,4-dioxane dégazé (1 mL) est ajouté, puis l'oléfine (1 mmol) et l'accepteur de Michael (2 mmol, 2 éq) sont additionnés. Le septum est ensuite remplacé par un bouchon à vis puis le réacteur est placé dans un bain d'huile préchauffé à 80°C pendant 20h. Le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite et le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

<u>Procédure N :</u> Réaction de couplage alcène-alcène en milieu protique catalysée par un complexe de ruthenium généré *in situ* à partir de $[RuCl_2(p\text{-cym})]_2$

Dans un réacteur tubulaire à vis muni d'un bouchon à jupe sont introduits le précurseur $[RuCl_2(p\text{-cym})]_2$ (15.3 mg, 50 µmol, 5% Ru), le formiate de sodium (20.4 mg, 300 µmol, 30%) et le cyclohexyldiphénylphosphane (26.8 mg, 100 µmol, 10%). Le réacteur est mis sous vide pendant quinze minutes puis sous argon. L'isopropanol (0.5 mL) et l'acétone (0.5 mL) dégazés sont ajoutés, puis l'oléfine (1 mmol) et l'accepteur de Michael (2 mmol, 2 éq) sont additionnés. Le septum est ensuite remplacé par un bouchon à vis puis le réacteur est placé dans un bain d'huile préchauffé à 80°C pendant 20h. Le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite et le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

(*E*)-Exo-3-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylprop-2-énoate de *n*-butyle 92[243a]



$C_{14}H_{22}O_2$
M = 222.32

138 mg d'une huile jaune sont obtenus à partir de norbornène (5 mmol) et d'acrylate de *n*-butyle (1 mmol) selon la procédure M (62%).

R_f = 0.64 (cyclohexane/acétate d'éthyle 95:5).

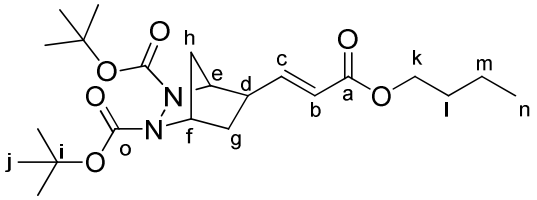
CPG (programme B) : 7.9 min.

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 6.84 (1H, dd, *J* = 15.6 Hz et *J* = 8.2 Hz, H_c), 5.71 (1H, dd, *J* = 15.6 Hz et *J* = 0.7 Hz, H_b), 4.11 (2H, t, *J* = 6.7 Hz, H_k), 2.28 (1H, s l, H_e ou H_h), 2.20-2.25 (1H, m, H_d), 2.15 (1H, s l, H_e ou H_h), 1.12-1.68 (12H, m), 0.93 (3H, t, *J* = 7.4 Hz, H_n).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$, δ) : 167.3 (C_a), 153.8 (C_c), 118.8 (C_b), 64.1 (C_k), 44.7 (C_d), 41.9 (C_e), 37.0 (C_i), 36.7 (C_h), 35.9 (C_j), 30.8 (C_l), 29.7 (C_f), 29.0 (C_g), 19.3 (C_m), 13.8 (C_n).

CAS : [864420-09-7]

(*E*)-2,3 Di(*tert*-butyloxycarbonyl)-2,3 diazabicyclo[2.2.1]hept-5-ylpropénoate de *n*-butyle



$C_{22}H_{36}N_2O_6$
M = 424.53

202 mg d'une huile jaune sont obtenus à partir de 2,3-di(*tert*-butyloxycarbonyl)-2,3-diazabicyclo[2.2.1]hept-5-ène (1 mmol) et d'acrylate de *n*-butyle (0.5 mmol) selon la procédure M (95%).

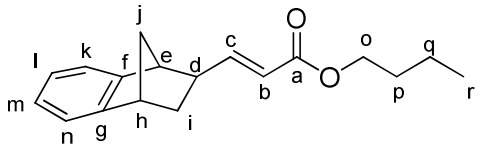
R_f = 0.19 (cyclohexane/éther diisopropylique 1:1).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 6.74 (1H, dd, *J* = 15.7 Hz et *J* = 7.5 Hz, H_c), 5.82 (1H, d l, *J* = 15.7 Hz, H_b), 4.2-4.7 (2H, m, H_e et H_f), 4.12 (2H, t, *J* = 6.7 Hz, H_k), 2.83 (1H, m, H_d), 2.10 (1H, m, H_h), 1.57-1.74 (5H, m, H_g, $H_{h'}$ et H_l), 1.31-1.57 (20H, m, H_i et H_m), 0.92 (3H, t, *J* = 7.3 Hz, H_n).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 166.0 (C_a), 156.0 (C_o), 147.7 (C_c), 121.4 (C_b), 81.3 (C_j), 64.1 (C_k), 63.5 et 59.8 (C_e et C_f), 41.8, 35.1, 30.3 (C_l), 29.9, 27.8 (C_i), 18.8 (C_m), 13.3 (C_n).

HRMS : calculée pour $C_{22}H_{36}O_6N_2$ + Na : 447.2466 ; trouvée : 447.2474.

(*E*)-Exo-1,4-dihydro-1,4-méthanonaphthalèn-2-ylpropénoate de *n*-butyle



$C_{18}H_{22}O_2$
M = 270.37

112 mg d'une huile jaune sont obtenus à partir de 1,4-dihydro-1,4-méthanonaphthalène (1 mmol) et d'acrylate de *n*-butyle (0.5 mmol) selon la procédure M (83%). 12 mg (4%) de l'isomère (Z) sont également isolés, soit un rendement global de 87% avec un rapport *E*/*Z* de 95/5.

R_f = 0.10 (cyclohexane/dichlorométhane 9:1).

CPG (programme B) : 12.0 min.

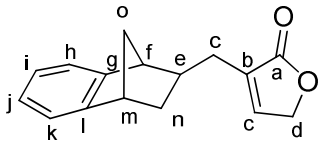
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 7.06-7.21 (4H, m, H_{Ar}), 7.06 (1H, dd, *J* = 15.6 Hz et *J* = 8.7 Hz, H_c), 5.86 (1H, dd, *J* = 15.6 Hz et *J* = 1.1 Hz, H_b), 4.15 (2H, t, *J* = 6.7 Hz, H_o), 3.41 (1H, s l, H_e ou H_h), 3.23 (1H, s l, H_e ou H_h), 2.25-2.40 (1H, m, H_d), 1.37-1.82 (8H, m, H_i, H_j, H_p et H_q), 0.95 (3H, t, *J* = 7.3 Hz, H_r).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 167.0 (C_a), 152.9 (C_c), 148.2 (C_{IV}), 147.4 (C_{IV}), 126.0 (C_{III}), 125.8 (C_{III}), 120.9 (C_{III}), 120.7 (C_{III}), 120.3 (C_{III}), 64.2 (C_o), 49.2, 46.4, 44.1, 43.1, 34.8, 30.8, 19.2, 13.7 (C_r).

HPLC (Chiralcel OJ, hexane/isopropanol 95:5, 1.0 mL/min, λ = 215 nm) : 5.3 et 6.4 min.

HRMS : calculée pour $C_{18}H_{22}O_2$ + Na : 293.1512 ; trouvée : 293.1513.

3-(1-(Exo-1,4-dihydro-1,4-méthanonaphthalèn-2-yl)méthyl)furan-2(5H)-one



$C_{16}H_{16}O_2$
M = 240.30

17 mg d'un solide marron clair sont obtenus à partir de 1,4-dihydro-1,4-méthanonaphthalène (0.5 mmol) et d'α-méthylène-γ-butyrolactone (0.5 mmol) selon la procédure M (15%). 8 mg du régioisomère sont également isolés, soit un rendement global de 22%.

R_f = 0.64 (cyclohexane/acétate d'éthyle 1:1).

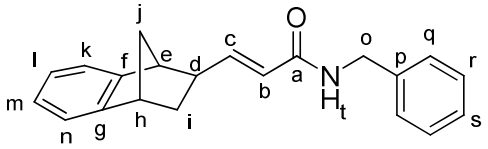
F = 70°C.

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 7.03-7.18 (5H, m, H_{Ar} et H_c), 4.78-4.81 (2H, H_d), 3.34 (1H, s l, H_f ou H_m), 3.08 (1H, s l, H_f ou H_m), 2.38-2.60 (2H, m, H_c), 1.75-1.90 (1H, m, H_e), 1.35-1.55 (4H, m, H_n et H_o).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 175.5 (C_a), 148.2 (C_{IV}), 148.0 (C_{IV}), 144.6 (C_c), 133.6 (C_b), 125.7 (C_{III}), 125.6 (C_{III}), 120.8 (C_{III}), 120.5 (C_{III}), 70.2 (C_d), 48.3, 45.9, 44.0, 38.6, 35.2, 31.9.

HRMS : calculée pour $C_{16}H_{16}O_2$ + Na : 263.1043 ; trouvée : 263.1046.

(*E*)-Exo-1,4-dihydro-1,4-méthanonaphthalèn-2-ylpropénamide de benzyle



$C_{21}H_{21}NO$
M = 303.40

61 mg d'un solide marron clair composé d'un mélange exo/endo 88/12 sont obtenus à partir de 1,4-dihydro-1,4-méthanonaphthalène (0.5 mmol) et d'acrylamide de benzyle (0.5 mmol) selon la procédure M (40%).

R_f = 0.12 (cyclohexane/acétate d'éthyle 4:1).

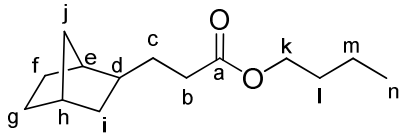
F = 79°C.

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 7.27-7.39 (4H, m, H_{Ar}), 7.11-7.15 (2H, m, H_{Ar}), 7.05-7.11 (2H, m, H_{Ar}), 7.00 (1H, dd, J = 15.1 Hz et J = 8.9 Hz, H_c), 5.81 (1H, dd, J = 15.1 Hz et J = 1.0 Hz, H_b), 5.76 (1H, s l, H_t), 4.53 (2H, d, J = 5.8 Hz, H_o), 3.40 (1H, s l, H_e ou H_h), 3.21 (1H, s l, H_e ou H_h), 2.25-2.35 (1H, m, H_d), 1.69-1.87 (3H, m), 1.51-1.64 (2H, m).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 165.8 (C_a), 149.1 (C_c), 148.3 (C_{IV}), 147.6 (C_{IV}), 138.3 (C_{IV}), 128.7 (C_{III}), 127.9 (C_{III}), 127.6 (C_{III}), 125.9 (C_{III}), 125.7 (C_{III}), 122.2 (C_{III}), 120.9 (C_{III}), 120.6 (C_{III}), 49.4, 46.4, 44.1, 43.7, 44.1, 34.9.

HRMS : calculée pour $C_{21}H_{21}NO$ + Na : 326.1515 ; trouvée : 326.1516.

Exo-3-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylpropanoate de *n*-butyle 93[243a]



$C_{14}H_{24}O_2$
M = 224.34

105 mg d'une huile jaune sont obtenus à partir de norbornène (5 mmol) et d'acrylate de *n*-butyle (1 mmol) selon la procédure N (47%).

R_f = 0.61 (pentane/éther diisopropylique 97:3).

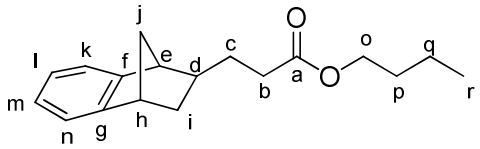
CPG (programme B) : 7.3 min.

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 4.06 (2H, t, J = 6.7 Hz, H_k), 2.26 (2H, t, J = 7.6 Hz, H_b), 2.19 (1H, s l, H_e ou H_h), 1.95 (1H, s l, H_e ou H_h), 1.54-1.66 (4H, m), 1.24-1.52 (8H, m), 1.04-1.17 (3H, m), 0.93 (3H, t, J = 7.3 Hz, H_n).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 174.2 (C_a), 64.1 (C_k), 41.8, 40.9, 37.9, 36.5, 35.2, 32.9, 31.9, 30.7, 30.0, 28.7, 19.1, 13.7 (C_n).

HRMS : calculée pour $C_{14}H_{24}O_2$ + Na : 247.1669 ; trouvée : 247.1669.

Exo-1,4-dihydro-1,4-méthanonaphthalèn-2-ylpropanoate de *n*-butyle



$C_{18}H_{24}O_2$
M = 272.38

117 mg d'une huile jaune sous forme d'un mélange des isomères exo/endo, en proportions 83/17, sont obtenus à partir de 1,4-dihydro-1,4-méthanonaphthalène (0.5 mmol) et d'acrylate de *n*-butyle (0.5 mmol) selon la procédure N (87%).

R_f = 0.08 (cyclohexane/dichlorométhane 9:1).

CPG (programme B) : 10.8 min (exo) et 10.3 min (endo).

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ) : 7.11-7.17 (2H, m, H_{Ar}), 7.01-7.09 (2H, m, H_{Ar}), 4.07 (2H, t, J = 6.6 Hz, H_o), 3.31 (1H, s l, H_e ou H_h), 3.05 (1H, s l, H_e ou H_h), 2.37 (2H, t l, J = 7.7 Hz, H_b), 1.31-1.98 (11H, m), 0.93 (3H, t, J = 7.3 Hz, H_r).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ) : 173.8 (C_a), 148.7 (C_{IV}), 148.2 (C_{IV}), 125.5 (2C, C_{III}), 120.7 (C_{III}), 120.3 (C_{III}), 64.3 (C_o), 48.2 (CH), 46.0 (C_b), 43.9 (CH), 40.3 (CH), 35.0 (CH_2), 33.4 (CH_2), 31.6 (CH_2), 30.7 (CH_2), 19.1 (CH_2), 13.7 (C_r).

HRMS : calculée pour $C_{18}H_{24}O_2$ + Na : 295.1669 ; trouvée : 295.1668.

Références

[1] Pollution Prevention Act of 1990. 42 U.S.C., Sections 13101-13109, 1990.

[2] a) *Green Chemistry: Theory and Practice* P. T. Anastas, J. C. Warner, Oxford University Press: New York, **1998**. b) P. T. Anastas, M. M. Kirchhoff, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 686.

[3] a) R. A. Sheldon, *Chem. Ind. (London)*, **1992**, 903. b) R. A. Sheldon, *J. Mol. Catal. A* **1996**, *107*, 75. c) R. A. Sheldon, *J. Chem. Technol. Biotechnol.* **1997**, *68*, 381. d) R. A. Sheldon, *C. R. Acad. Sci. IIC* **2000**, *3*, 541. e) R. A. Sheldon, *Pure Appl. Chem.* **2000**, *72*, 1233. f) R. A. Sheldon, I. W. C. E. Arends, G. J. ten Brink, A. Dijksman, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 774. g) J. Andraos, *Org. Process Res. Dev.* **2005**, *9*, 404. h) R. A. Sheldon, *Green Chem.* **2007**, *9*, 1273. i) R. A. Sheldon, *Chem. Commun.* **2008**, 3352.

[4] a) H. T. Clarke, W. W. Hartman, *Org. Synth.* **1922**, *2*, 95. b) H. T. Clarke, W. W. Hartman, *Org. Synth.* **1929**, *9*, 74.

[5] V. Elango, M. A. Murhpy, B. L. Smith, K. G. Davenport, G. N. Mott, G. L. Moss, US Patent 4981995, **1991**.

[6] a) B. M. Trost, *Science* **1991**, *254*, 1471. b) B. M. Trost, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 259. c) B. M. Trost, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 695.

[7] a) G. A. Olah, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 1393. b) G. A. Olah, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2413.

[8] M. Schlosser, *Modern Synthetic Methods: Superbases as Powerful Tools in Organic Synthesis* **1992**, *6*, 227.

[9] a) *Orbital Interaction Theory of Organic Chemistry*; 2nd ed.; A. Rauk, Ed.; John Wiley & Sons, Inc.: New York, 2001. b) S. Sakaki, *Topics in Organometallic Chemistry: Theoretical Studies of C-H σ-Bond Activation and Related Reactions by Transition-Metal Complexes* **2005**, *12*, 31.

[10] A. E. Shilov, G. B. Shul'pin, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2879.

[11] a) D. T. Sawyer, A. Sobkowiak, T. Matsushita, *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 409. b) C. Walling, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 155.

[12] Ce mode d'activation est parfois appelé « mécanisme de sphère externe », voir A. R. Dick, M. S. Sanford, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2439.

[13] *Cytochrome P-450: Structure, Mechanism and Biochemistry*; P. Ortiz de Montellano, Ed.; Plenum Press: New York, 1995.

[14] M. P. Doyle, R. Duffy, M. Ratnikov, L. Zhou, *Chem. Rev.* **2009**.

[15] Revue récente sur l'activation C-H par des complexes métal-oxo : A. Gunay, K. H. Theopold, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1060.

[16] Ce mode d'activation est parfois appelé « mécanisme de sphère interne », voir réf. 12.

[17] L. Vaska, *Acc. Chem. Res.* **1968**, *1*, 335.

[18] J. P. Kleiman, M. Dubeck, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 1544.

[19] J. Chatt, J. M. Davidson, *J. Chem. Soc.* **1965**, 843.

[20] a) R. H. Crabtree, *Chem. Rev.* **1985**, *85*, 245. b) B. A. Arndtsen, R. G. Bergman, T. A. Mobley, T. H. Peterson, *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 154. c) G. Dyker, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1698. d) Y. Guari, S. Sabo-Etienne, B. Chaudret, *Eur. J. Inorg. Chem.* **1999**, 1047. e) C. Jia, T. Kitamura, Y. Fujiwara, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 633. f) R. H. Crabtree, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2001**, 2437. g) V. Ritleng, C. Sirlin, M. Pfeffer, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1731. h) J. A. Labinger, J. E. Bercaw, *Nature* **2002**, *417*, 507. i) F. Kakiuchi, N. Chatani, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 1077. j) M. Lersch, M. Tilset, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2471. k) K. Godula, D. Sames, *Science* **2006**, *312*, 67. l) I. V. Seregin, V. Gevorgyan, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1173. m) T. Matsumoto, *Catal. Surv. Asia* **2007**, *11*, 31. n) C. I. Herrerías, X. Yao, Z. Li, C. J. Li, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2546. o) F. Kakiuchi, T. Kochi, *Synthesis* **2008**, 3013.

[21] S. S. Stahl, J. A. Labinger, J. E. Bercaw, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2180.

[22] Revue récente sur les complexes σ : R. N. Perutz, S. Sabo-Etienne, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2578.

[23] F. Kakiuchi, S. Sekine, Y. Tanaka, A. Kamatani, M. Sonoda, N. Chatani, S. Murai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68*, 62.

[24] T. Matsubara, N. Koga, D. G. Musaev, K. Morokuma, *Organometallics* **2000**, *19*, 2318. T. Matsubara, N. Koga, D. G. Musaev, K. Morokuma, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12692.

[25] Z. Lin, *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 2280 et références citées.

[26] a) T. Ziegler, E. Folga, A. Berces, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 636. Revue récente : b) D. Balcells, E. Clot, O. Eisenstein, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 749.

[27] a) A. E. Sherry, B. B. Wayland, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1259. b) B. B. Wayland, S. Ba, A. E. Sherry, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5305. c) X.-X. Zhang, B. B. Wayland, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7897. d) K. J. Del Rossi, X.-X. Zhang, B. B. Wayland, *J. Organomet. Chem.* **1995**, *504*, 47.

[28] a) C. C. Cummins, S. M. Baxter, P. T. Wolczanski, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8731. b) P. J. Walsh, F. J. Hollander, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8729. c) J. L. Bennett, P. T. Wolczanski, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10696. d) D. F. Schafer, P. T. Wolczanski, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4881. e) E. Tran, P. Legzdins, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5071.

[29] E. Shilov, G. B. Shulpin, *Russ. Chem. Rev.* **1987**, *56*, 442.

[30] D. Alberico, M. E. Scott, M. Lautens, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 174.

[31] C. Jia, W. Lu, T. Kitamura, Y. Fujiwara, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 2097.

[32] S. I. Gorelsky, D. Lapointe, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10848.

[33] a) R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5518. b) T. Mizoroki, K. Mori, A. Ozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581. Revues : c) A. de Meijere, F. E. Meyer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *33*, 2379. d) W. Cabri, I. Candiani, *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 2. e) G. T. Crisp, *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 427. f) I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009. g) E. M. Beccalli, G. Broggini, M. Martinelli, S. Sottocornola, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5318.

[34] A. L. Hansen, T. Skrydstrup, *J. Organomet. Chem.* **2005**, *70*, 5997.

[35] a) G. P. Boldrini, D. Savoia, E. Tagliavini, C. Trombini, A. U. Ronchi, *J. Organomet. Chem.* **1986**, *301*, C62. b) S. A. Lebedev, V. S. Lopatina, E. S. Petrov, I. P. Beletskaya, *J. Organomet. Chem.* **1988**, *344*, 253. c) S. Iyer, C. Ramesh, A. Ramani, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8533. d) S. Ma, H. Wang, K. Gao, F. Zhao, *J. Mol. Catal. A* **2006**, *248*, 17.

[36] A. A. Kelkar, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8917.

[37] S. Iyer, *J. Organomet. Chem.* **1995**, *490*, C27.

[38] K. Fagnou, M. Lautens, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 169.

[39] T. Koike, X. Du, T. Sanada, Y. Danda, A. Mori, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 89.

[40] a) T.-A. Mitsudo, M. Takagi, S.-W. Zhang, Y. Watanabe, *J. Organomet. Chem.* **1992**, *423*, 405. b) E. J. Farrington, J. M. Brown, C. F. J. Barnard, E. Rowsell, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 169. c) Edward J. Farrington, Christopher F. J. Barnard, E. Rowsell, John M. Brown, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 185.

[41] S. Sato, I. Matsuda, M. Shibata, *J. Organomet. Chem.* **1989**, *377*, 347.

[42] a) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457. b) A. Suzuki, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 147.

[43] G. W. Parshall, *Acc. Chem. Res.* **1970**, *3*, 139.

[44] a) B. M. Trost, M. T. Sorum, C. Chan, G. Rühter, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 698. b) D. E. Frantz, R. Fassler, C. S. Tomooka, E. M. Carreira, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 373. c) Barry M. Trost, Andrew H. Weiss, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 963. d) C.-J. Li, *Acc. Chem. Res.* **2010**.

[45] N. K. Anand, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9687.

[46] P. Siemsen, R. C. Livingston, F. Diederich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2632.

[47] T. Hamada, X. Ye, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 833.

[48] Revue récente : C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2176 et références citées.
[49] a) H. Doucet, J. Höfer, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 850. b) H. Doucet, B. Martin-Vaca, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7247.
[50] J. Bigeault, L. Giordano, G. Buono, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4753.
[51] K. Sakai, J. Ide, O. Oda, N. Nakamura, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 1287.
[52] Revue : a) M. C. Willis, *Chem. Rev.* **2009**, *110*, 725. b) C.-H. Jun, E.-A. Jo, J.-W. Park, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1869.
[53] a) G. L. Moxham, H. E. Randell-Sly, S. K. Brayshaw, R. L. Woodward, A. S. Weller, M. C. Willis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7618. b) Gemma L. Moxham, H. Randell-Sly, Simon K. Brayshaw, Andrew S. Weller, Michael C. Willis, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 8383. c) J. D. Osborne, M. C. Willis, *Chem. Commun.* **2008**, 5025.
[54] J. W. Suggs, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 489.
[55] C.-H. Jun, D.-Y. Lee, H. Lee, J.-B. Hong, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3070.
[56] S. Omura, T. Fukuyama, J. Horiguchi, Y. Murakami, I. Ryu, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14094.
[57] a) F. Shibahara, J. F. Bower, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14120. b) V. M. Williams, J. C. Leung, R. L. Patman, M. J. Krische, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 5024.
[58] *Industrial Organic Chemistry*; 3rd ed.; K. Weissermel, H.-J. Arpe, Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 1997.
[59] Revues : a) O. P. Törmäkangas, A. M. P. Koskinen, *Recent Res. Dev. Org. Chem.* **2001**, *5*, 225. b) T. Seki, T. Nakajo, M. Onaka, *Chem. Lett.* **2006**, *35*, 824. c) K. Ekoue-Kovi, C. Wolf, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6302.
[60] S. Ogoshi, Y. Hoshimoto, M. Ohashi, *Chem. Commun.* **2010**, 3354.
[61] Ru : a) J. W. W. Chang, P. W. H. Chan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1138. b) D. Gnanamgari, R. H. Crabtree, *Organometallics* **2009**, *28*, 922. Pd : c) Y. Tamaru, Y. Yamada, Z.-I. Yoshida, *Synthesis* **1983**, 474. d) M. A. Ali, T. Punniyamurthy, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *9999*, NA. Rh : e) H. Fujiwara, Y. Ogasawara, K. Yamaguchi, N. Mizuno, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5202. f) A. Tillack, I. Rudloff, M. Beller, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *2001*, 523. Ni : g) K. Nakagawa, H. Onoue, K. Minami, *Chem. Commun.* **1966**, 17. Mn : h) N. W. Gilman, *J. Chem. Soc. D: Chem. Commun.* **1971**, 733.
[62] T. Ishiyama, J. Takagi, K. Ishida, N. Miyaura, N. R. Anastasi, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 390.
[63] Revue : I. A. I. Mkhalid, J. H. Barnard, T. B. Marder, J. M. Murphy, J. F. Hartwig, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 890.
[64] T. W. Lyons, M. S. Sanford, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1147.
[65] Revue : A. R. Dick, K. L. Hull, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2300.
[66] a) T. Punniyamurthy, S. Velusamy, J. Iqbal, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2329. b) E. M. Beccalli, G. Broggini, M. Martinelli, S. Sottocornola, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5318.
[67] J. L. Brice, J. E. Harang, V. I. Timokhin, N. R. Anastasi, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2868.
[68] I. Moritani, Y. Fujiwara, *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 1119.
[69] G. Cai, Y. Fu, Y. Li, X. Wan, Z. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7666.
[70] a) J. Hassan, M. Sevignon, C. Gozzi, E. Schulz, M. Lemaire, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359. b) D. Alberico, M. E. Scott, M. Lautens, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 174. c) G. P. McGlacken, L. M. Bateman, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2447 et références citées.
[71] a) D. R. Stuart, K. Fagnou, *Science* **2007**, *316*, 1172. b) T. A. Dwight, N. R. Rue, D. Charyk, R. Josselyn, B. DeBoef, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3137 et références citées.
[72] M. J. Da Silva, J. A. Gonçalves, R. B. Alves, O. W. Howarth, E. V. Gusevskaya, *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 302 et références citées.
[73] Y. Hatamoto, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4623 et références citées.

[74] A. J. Kunin, R. Eisenberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 535.

[75] En position α : N. Chatani, T. Fukuyama, F. Kakiuchi, S. Murai, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 493. N. Chatani, T. Fukuyama, H. Tatamidani, F. Kakiuchi, S. Murai, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4039. En position β : T. Fukuyama, N. Chatani, J. Tatsumi, F. Kakiuchi, S. Murai, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11522. En position γ : S. Imoto, T. Uemura, F. Kakiuchi, N. Chatani, *Synlett* **2007**, 170 et références citées. En position δ : N. Chatani, S. Yorimitsu, T. Asaumi, F. Kakiuchi, S. Murai, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7557.

[76] Revues récentes : a) R. H. Crabtree, *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 4083. b) R. Jazzar, J. Hitce, A. Renaudat, J. Sofack-Kreutzer, O. Baudoin, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 2654.

[77] a) O. Baudoin, A. Herrbach, F. Guéritte, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5736. b) J. Hitce, P. Retailleau, O. Baudoin, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 792. c) M. Chaumontet, R. Piccardi, N. Audic, J. Hitce, J.-L. Peglion, E. Clot, O. Baudoin, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15157.

[78] M. Catellani, E. Motti, S. Ghelli, *Chem. Commun.* **2000**, 2003.

[79] N. Chatani, T. Asaumi, T. Ikeda, S. Yorimitsu, Y. Ishii, F. Kakiuchi, S. Murai, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12882.

[80] R. Giri, X. Chen, J.-Q. Yu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2112.

[81] S. A. Reed, M. C. White, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3316.

[82] a) H. Chen, S. Schlecht, T. C. Semple, J. F. Hartwig, *Science* **2000**, *287*, 1995. b) J. D. Lawrence, M. Takahashi, C. Bae, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15334. c) J. M. Murphy, J. D. Lawrence, K. Kawamura, C. D. Incarvito, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13684. d) C. S. Wei, C. A. Jiménez-Hoyos, M. F. Videa, J. F. Hartwig, M. B. Hall, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3078.

[83] R. Martinez, thèse UPMC 2004-2007.

[84] a) R. Martinez, R. Chevalier, S. Darses, J.-P. Genet, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 8232. b) R. Martinez, J.-P. Genet, S. Darses, *Chem. Commun.* **2008**, 3855. c) R. Martinez, M.-O. Simon, R. Chevalier, C. Pautigny, J.-P. Genet, S. Darses, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7887.

[85] P. Hong, H. Yamazaki, K. Sonogashira, N. Hagihara, *Chem. Lett.* **1978**, *7*, 535.

[86] a) T. Matsumoto, R. A. Periana, D. J. Taube, H. Yoshida, *J. Mol. Catal. A* **2002**, *180*, 1. b) T. Matsumoto, D. J. Taube, R. A. Periana, H. Taube, H. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7414.

[87] a) M. Lail, B. N. Arrowood, T. B. Gunnoe, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7506. b) M. Lail, C. M. Bell, D. Conner, T. R. Cundari, T. B. Gunnoe, J. L. Petersen, *Organometallics* **2004**, *23*, 5007. c) N. A. Foley, J. P. Lee, Z. Ke, T. B. Gunnoe, T. R. Cundari, *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 585 et références citées.

[88] a) D. Karshtedt, A. T. Bell, T. D. Tilley, *Organometallics* **2004**, *23*, 4169. b) B. A. McKeown, N. A. Foley, J. P. Lee, T. B. Gunnoe, *Organometallics* **2008**, *27*, 4031. c) A. T. Luedtke, K. I. Goldberg, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7694.

[89] L'équipe de Fujiwara a également montré que l'utilisation de $Pd(OAc)_2$ dans l'acide triflique catalyse l'hydroarylation avec des arènes électroniquement riches : C. Jia, W. Lu, J. Oyamada, T. Kitamura, K. Matsuda, M. Irie, Y. Fujiwara, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7252.

[90] L. N. Lewis, J. F. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2728.

[91] S. Murai, F. Kakiuchi, S. Sekine, Y. Tanaka, A. Kamatani, M. Sonoda, N. Chatani, *Nature* **1993**, *366*, 529.

[92] F. Kakiuchi, S. Murai, *Org. Synth.* **2003**, *80*, 104.

[93] Différents complexes de ruthénium issus de l'*ortho*-métallation de cétones aromatiques ont pu être isolés : a) D. E. Linn Jr, J. Halpern, *J. Organomet. Chem.* **1987**, *330*, 155. b) Y. Guari, S. Sabo-Etienne, B. Chaudret, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4228. c) R. F. R. Jazzar, M. F. Mahon, M. K. Whittlesey, *Organometallics* **2001**,

20, 3745. d) S. D. Drouin, D. Amoroso, G. P. A. Yap, D. E. Fogg, *Organometallics* **2002**, *21*, 1042 et références citées.

[94] a) Y. Guari, S. Sabo-Etienne, B. Chaudret, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4228. b) Y. Guari, A. Castellanos, S. Sabo-Etienne, B. Chaudret, *J. Mol. Catal. A* **2004**, *212*, 77. c) M. Grellier, L. Vendier, B. Chaudret, A. Albinati, S. Rizzato, S. Mason, S. Sabo-Etienne, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17592.

[95] P. Buskens, D. Giunta, W. Leitner, *Inorg. Chim. Acta* **2004**, *357*, 1969 et références citées.

[96] La conversion indiquée correspond à la réaction entre l'acétophénone et l'éthylène (10 bar) en présence de 10% de catalyseur de ruthénium.

[97] a) M. Sonoda, F. Kakiuchi, N. Chatani, S. Murai, *J. Organomet. Chem.* **1995**, *504*, 151. b) M. Sonoda, F. Kakiuchi, N. Chatani, S. Murai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1997**, *70*, 3117.

[98] R. Grigg, V. Savic, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5737.

[99] P. W. R. Harris, P. D. Woodgate, *J. Organomet. Chem.* **1997**, *530*, 211 et références citées.

[100] a) H. Guo, G. Wang, M. A. Tapsak, W. P. Weber, *Macromolecules* **1995**, *28*, 5686. b) J. M. Mabry, W. P. Weber, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2004**, *42*, 5514 et références citées.

[101] a) M. Sonoda, F. Kakiuchi, A. Kamatani, N. Chatani, S. Murai, *Chem. Lett.* **1996**, *25*, 109. b) F. Kakiuchi, H. Ohtaki, M. Sonoda, N. Chatani, S. Murai, *Chem. Lett.* **2001**, *30*, 918.

[102] F. Kakiuchi, T. Sato, K. Igi, N. Chatani, S. Murai, *Chem. Lett.* **2001**, *30*, 386.

[103] a) F. Kakiuchi, Y. Tanaka, T. Sato, N. Chatani, S. Murai, *Chem. Lett.* **1995**, *24*, 679. b) B. M. Trost, K. Imi, I. W. Davies, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5371. c) T. Sato, F. Kakiuchi, N. Chatani, S. Murai, *Chem. Lett.* **1998**, *27*, 893.

[104] F. Kakiuchi, M. Sonoda, T. Tsujimoto, N. Chatani, S. Murai, *Chem. Lett.* **1999**, *28*, 1083.

[105] a) F. Kakiuchi, M. Yamauchi, N. Chatani, S. Murai, *Chem. Lett.* **1996**, *25*, 111. b) F. Kakiuchi, T. Sato, T. Tsujimoto, M. Yamauchi, N. Chatani, S. Murai, *Chem. Lett.* **1998**, *27*, 1053.

[106] a) F. Kakiuchi, T. Sato, M. Yamauchi, N. Chatani, S. Murai, *Chem. Lett.* **1999**, *28*, 19. b) F. Kakiuchi, T. Tsujimoto, M. Sonoda, N. Chatani, S. Murai, *Synlett* **2001**, 948.

[107] Revue récente sur l'utilisation de complexes de rhodium pour la formation de liaisons C-C dirigée par un hétéroatome : D. A. Colby, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *Chem. Rev.* **2009**, *110*, 624.

[108] C. P. Lenges, M. Brookhart, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6616.

[109] C. H. Jun, J. B. Hong, Y. H. Kim, K. Y. Chung, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3440.

[110] S.-G. Lim, J.-A. Ahn, C.-H. Jun, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4687.

[111] a) Y.-G. Lim, J.-S. Han, S.-S. Yang, J. H. Chun, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4853. b) Y.-G. Lim, J.-S. Han, B. T. Koo, J.-B. Kang, *J. Mol. Catal. A* **2004**, *209*, 41.

[112] C.-H. Jun, C. W. Moon, J.-B. Hong, S.-G. Lim, K.-Y. Chung, Y.-H. Kim, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 485.

[113] Y.-G. Lim, Y. H. Kim, J.-B. Kang, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 2267.

[114] J. C. Lewis, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1013.

[115] a) K. L. Tan, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13964. b) K. L. Tan, S. Park, J. A. Ellman, R. G. Bergman, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7329.

[116] K. J. Hawkes, K. J. Cavell, B. F. Yates, *Organometallics* **2008**, *27*, 4758.

[117] K. A. Ahrendt, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1301.

[118] S. H. Wiedemann, J. A. Ellman, R. G. Bergman, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1969.

[119] a) Y.-G. Lim, J.-B. Kang, Y. H. Kim, *Chem. Commun.* **1996**, 585. b) Y.-G. Lim, J.-B. Kang, Y. H. Kim, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**. c) Y.-G. Lim, J.-B. Kang, K. Lee, Y. H. Kim, *Heteroatom Chem.* **2002**, *13*, 346.

[120] C.-H. Jun, C. W. Moon, Y.-M. Kim, H. Lee, J. H. Lee, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4233.

[121] D. A. Colby, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5604.

[122] a) R. Aufdenblatten, S. Diezi, A. Togni, *Monatsh. Chem.* **2000**, *131*, 1345. b) R. Dorta, A. Togni, *Chem. Commun.* **2003**, 760.

[123] K. Tsuchikama, M. Kasagawa, Y.-K. Hashimoto, K. Endo, T. Shibata, *J. Organomet. Chem.* **2008**, *693*, 3939.

[124] Y. J. Zhang, E. Skucas, M. J. Krische, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4248.

[125] a) Y. Kuninobu, Y. Nishina, M. Shouho, K. Takai, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2766. b) Y. Kuninobu, Y. Nishina, K. Okaguchi, M. Shouho, K. Takai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2008**, *81*, 1393. c) Y. Kuninobu, K. Kikuchi, Y. Tokunaga, Y. Nishina, K. Takai, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 5974. d) Y. Kuninobu, T. Matsuki, K. Takai, *J. Am. Chem. Soc.* **2009** et références citées.

[126] Ruthénium : 2.2€/g. Rhodium : 37.4€/g. Prix Johnson Matthey moyens sur l'année 2009.

[127] R. Chevalier, stage post-doctoral 2001-2002.

[128] Exemple sur un ester α,β-insaturé, comme sous produit : Schéma B-23, p.61 (réf 103b). Exemple sur une imine α,β-insaturée : réf 120.

[129] Revues : a) T. K. Sarkar, *Synthesis* **1990**, 969. b) T. K. Sarkar, *Synthesis* **1990**, 1101. Pour des exemples récents, voir : c) V. J. Olsson, K. J. Szabo, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3129. d) John D. Huber, Nicholas R. Perl, James L. Leighton, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3037. e) R. Shintani, Y. Ichikawa, T. Hayashi, J. Chen, Y. Nakao, T. Hiyama, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4643.

[130] a) L. Chabaud, P. James, Y. Landais, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, *2004*, 3173. b) I. Fleming, A. Barbero, D. Walter, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2063. c) C. E. Masse, J. S. Panek, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1293. d) E. Langkopf, D. Schinzer, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1375.

[131] Ceci est probablement du à une longue période d'induction puisqu'après 20h à 100°C, la réaction est totale.

[132] Le rôle directeur du groupe carbonyle est d'autant plus probable que la 5,6-dihydro-2H-pyranone ne conduit à aucune conversion dans ces conditions réactionnelles.

[133] S. E. Denmark, J. Fu, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2763 et références citées.

[134] a) A. Hosomi, S. Kohra, Y. Tominaga, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1517 b) G. Cerveau, C. Chuit, R. J. P. Corriu, C. Reye, *J. Organomet. Chem.* **1987**, *328*, C17.

[135] Revue sur les espèces du silicium penta- et hexacoordinées : C. Chuit, R. J. P. Corriu, C. Reye, J. C. Young, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1371.

[136] D. R. Gauthier, E. M. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 2363.

[137] R. O. Duthaler, A. Hafner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 43.

[138] a) A. Yanagisawa, H. Kageyama, Y. Nakatsuka, K. Asakawa, Y. Matsumoto, H. Yamamoto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3701. b) M. Wadamoto, N. Ozasa, A. Yanagisawa, H. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5593. c) M. Wadamoto, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14556. Revues : d) M. Naodovic, H. Yamamoto, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3132. e) H. Yamamoto, M. Wadamoto, *Chem. Asian J.* **2007**, *2*, 692.

[139] S. Yamasaki, K. Fujii, R. Wada, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6536.

[140] S. Jeulin, S. D. d. Paule, V. Ratovelomanana-Vidal, J.-P. Genet, N. Champion, P. Dellis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 320.

[141] a) M. Nakajima, M. Saito, M. Shiro, S.-I. Hashimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6419. b) M. Nakajima, S. Kotani, T. Ishizuka, S. Hashimoto, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 157. c) S. Kotani, S. Hashimoto, M. Nakajima, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3122.

[142] a) S. E. Denmark, J. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9488. b) S. E. Denmark, J. Fu, M. J. Lawler, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1523.

[143] S. E. Denmark, J. Fu, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1951.

[144] a) G. Mehta, U. R. Nayak, S. Dev, *Tetrahedron Lett.* **1966**, *7*, 4561. Propriétés : b) H. Chen, X. Du, W. Tang, Y. Zhou, J. Zuo, H. Feng, Y. Li, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 2403 et références citées. Synthèses énantiosélectives : c) S. Takano, Y. Shimazaki, K. Ogasawara, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3325. d) S. Sakakiyama, K. Yamamoto, M. Asaoka, *Nat. Prod. Lett.* **1999**, *14*, 1 e) T. Esumi, H. Shimizu, A. Kashiyama, C. Sasaki, M. Toyota, Y. Fukuyama, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6846. f) X.-L. Du, H.-L. Chen, H.-J. Feng, Y.-C. Li, *Helv. Chim. Acta* **2008**, *91*, 371. g) J. P. Bequette, C. S. Jungong, A. V. Novikov, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6963.

[145] a) C. Capello, U. Fischer, K. Hungerbuhler, *Green Chem.* **2007**, *9*, 927. b) K. Alfonsi, J. Colberg, P. J. Dunn, T. Fevig, S. Jennings, T. A. Johnson, H. P. Kleine, C. Knight, M. A. Nagy, D. A. Perry, M. Stefaniak, *Green Chem.* **2008**, *10*, 31. c) I. T. Horváth, *Green Chem.* **2008**, *10*, 1024.

[146] a) J.-E. Bäckvall, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *652*, 105. b) S. E. Clapham, A. Hadzovic, R. H. Morris, *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2201. c) J. S. M. Samec, J.-E. Bäckvall, P. G. Andersson, P. Brandt, *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 237 et références citées.

[147] M.-O. Simon, R. Martinez, J.-P. Genet, S. Darses, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 208.

[148] Pour des exemples d'utilisation de cétones comme accepteurs d'hydrures pour la formation de liaisons C-C : a) F. Kakiuchi, S. Kan, K. Igi, N. Chatani, S. Murai, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1698. b) M. Pucheault, S. Darses, J.-P. Genet, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15356. c) F. Kakiuchi, Y. Matsuura, S. Kan, N. Chatani, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5936. d) Y. J. Park, E.-A. Jo, C.-H. Jun, *Chem. Commun.* **2005**, 1185. e) G. Mora, S. Darses, J.-P. Genet, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1180. f) O. Chuzel, A. Roesch, J.-P. Genet, S. Darses, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7800.

[149] Revue : J. F. Hartwig, *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 1936.

[150] a) C. A. Tolman, *Chem. Rev.* **1977**, *77*, 313. b) M. M. Rahman, H. Y. Liu, K. Eriks, A. Prock, W. P. Giering, *Organometallics* **1989**, *8*, 1. c) J. A. S. Howell, J. D. Lovatt, P. McArdle, D. Cunningham, E. Maimone, H. E. Gottlieb, Z. Goldschmidt, *Inorg. Chem. Commun.* **1998**, *1*, 118.

[151] a) T. Manimaran, T. C. Wu, W. D. Klobucar, C. H. Kolich, G. P. Stahly, F. R. Fronczek, S. E. Watkins, *Organometallics* **1993**, *12*, 1467. b) J. Madec, X. Pfister, P. Phansavath, V. Ratovelomanana-Vidal, J.-P. Genet, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2563. c) Á. Kathó, Z. Opre, G. Laurenczy, F. Joó, *J. Mol. Catal. A* **2003**, *204-205*, 143. d) M. P. de Araujo, E. M. A. Valle, J. Ellena, E. E. Castellano, E. N. dos Santos, A. A. Batista, *Polyhedron* **2004**, *23*, 3163. e) O. Labeeuw, C. Roche, P. Phansavath, J.-P. Genet, *Org. Lett.* **2006**, *9*, 105.

[152] B. Plietker, *Synthesis* **2005**, 2453 et références citées.

[153] Fonctionalisation d'arènes : a) K. Cheng, B. Yao, J. Zhao, Y. Zhang, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5309. b) K. Cheng, Y. Zhang, J. Zhao, C. Xie, *Synlett* **2008**, 1325. c) N. Luo, Z. Yu, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 787. Métathèse : d) P. O. Nubel, C. L. Hunt, *J. Mol. Catal. A* **1999**, *145*, 323. e) C. van Schalkwyk, H. C. M. Vosloo, J. M. Botha, *J. Mol. Catal. A* **2002**, *190*, 185. Allylation : f) S. E. Denmark, S. T. Nguyen, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 781.

[154] Prix les plus bas chez les fournisseurs Sigma-Aldrich, Alfa Aesar et Strem Chemicals en 2009.

[155] M. I. Bruce, *Comprehensive Organometallic Chemistry, Vol. 4* (Eds.: G. Wilkinson, F. G. A. Stone, E. W. Abel), Pergamon, Oxford, **1982**, pp. 651.

[156] a) M. A. Bennett, T.-N. Huang, T. W. Matheson, A. K. Smith, S. Ittel, W. Nickerson, *Inorganic Syntheses, Vol. 21* (Ed.: J. P. Fackler Jr.), **1982**, pp. 74. b) S. B. Jensen, S. J. Rodger, M. D. Spicer, *J. Organomet. Chem.* **1998**, *556*, 151.

[157] Notons que le pourcentage molaire de ruthénium ne peut pas être déterminé exactement puisque le degré d'hydratation de $RuCl_3$ est inconnu. Néanmoins, en considérant d'une part que le lot commercial de $RuCl_3.xH_2O$ contient au minimum 38% en masse de ruthénium (indication du fournisseur), et en prenant d'autre part le cas limite où le $RuCl_3$ est anhydre, il est possible de calculer que le pourcentage molaire est compris entre 4 et 5%. De ce fait, le nombre d'équivalent de phosphane est ici compris entre 3 et 4 équivalents par rapport au ruthénium.

[158] a) T. D. Tilley, R. H. Grubbs, J. E. Bercaw, *Organometallics* **1984**, *3*, 274. b) L. J. Gooßen, M. Arndt, M. Blanchot, F. Rudolphi, F. Menges, G. Niedner-Schatteburg, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2701. c) N. Luo, Z. Yu, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 787.

[159] Le nombre d'équivalent de ligand par rapport au ruthénium n'est pas un nombre entier car les optimisations avaient été réalisées en considérant un pourcentage molaire de ruthénium de 5%.

[160] M.-O. Simon, J.-P. Genet, S. Darses, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3038.

[161] F. G. Bordwell, G. E. Drucker, H. E. Fried, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 632.

[162] De la même manière, l'équipe de Murai n'avait obtenu aucune conversion avec la 4'-(diméthylamino)acétophénone alors que la 3'-(diméthylamino)acétophénone avait pu être fonctionnalisée avec une conversion de 85% (voir réf. 97c).

[163] Exemples : a) M. N. Deshpande, M. H. Cain, S. R. Patel, P. R. Singam, D. Brown, A. Gupta, J. Barkalow, G. Callen, K. Patel, R. Koops, M. Chorghade, H. Foote, R. Pariza, *Org. Process Res. Dev.* **1998**, *2*, 351. b) R. W. Draper, D. Hou, R. Iyer, G. M. Lee, J. T. Liang, J. L. Mas, W. Tormos, E. J. Vater, F. Gunter, I. Mergelsberg, D. Scherer, *Org. Process Res. Dev.* **1998**, *2*, 175. c) K. Vukics, T. Fodor, J. Fischer, I. Fellegvari, S. Levai, *Org. Process Res. Dev.* **2002**, *6*, 82. d) T.-S. Wu, Y.-L. Tsai, A. G. Damu, P.-C. Kuo, P.-L. Wu, *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1522. e) D. N. Quang, T. Hashimoto, M. Tanaka, M. Baumgartner, M. Stadler, Y. Asakawa, *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1869.

[164] M. A. Huffman, J. D. Rosen, R. N. Farr, J. E. Lynch, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 4459.

[165] B. N. Boden, K. J. Jardine, A. C. W. Leung, M. J. MacLachlan, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1855.

[166] T. A. Stephenson, G. Wilkinson, *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1966**, *28*, 945.

[167] Ce calcul a été réalisé en considérant que seul le pic observé en RMN du phosphore intègre pour 3 ligands, ce qui est à relativiser dans la mesure où il existe des équilibres en solution entre ce complexe et des formes dimériques. Voir : a) K. G. Caulton, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 3005. b) P. R. Hoffman, K. G. Caulton, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 4221.

[168] Par analogie avec la réduction de l'acétate de palladium en palladium(0) par les phosphanes : a) C. Amatore, A. Jutand, M. A. M'Barki, *Organometallics* **1992**, *11*, 3009. b) C. Amatore, E. Carre, A. Jutand, M. A. M'Barki, *Organometallics* **1995**, *14*, 1818.

[169] L. Claisen, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, *20*, 646.

[170] W. E. Tishchenko, *Chem. Zentralbl.* **1906**, *77*, 1309.

[171] Y. Ogata, A. Kawasaki, *Tetrahedron* **1969**, *25*, 929.

[172] a) H. Meewein, R. Schmidt, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1925**, *444*, 21. b) W. Ponndorf, *Angew. Chem.* **1926**, *39*, 138. c) A. Verley, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1925**, *37*, 537.

[173] R. V. Oppenauer, *Recl. Trav. Chim. Pays-bas*, **1937**, *56*, 137.

[174] P. R. Stapp, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 1433.

[175] a) W. C. Child, H. Adkins, *J. Am. Chem. Soc.* **1923**, *45*, 3013. b) W. C. Child, H. Adkins, *J. Am. Chem. Soc.* **1925**, *47*, 798.

[176] T. Saegusa, T. Ueshima, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 3310.

[177] a) T. Ooi, T. Miura, K. Takaya, K. Maruoka, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7695. b) T. Ooi, K. Ohmatsu, K. Sasaki, T. Miura, K. Maruoka, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3191.
[178] I. Simpura, V. Nevalainen, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9867.
[179] a) Y. S. Hon, C. P. Chang, Y. C. Wong, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3313. b) Y. S. Hon, Y. C. Wong, C. P. Chang, C. H. Hsieh, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 11325.
[180] K. I. Morita, Y. Nishiyama, Y. Ishii, *Organometallics* **1993**, *12*, 3748.
[181] a) M. Yamashita, Y. Watanabe, T. Mitsudo, Y. Takegami, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, *49*, 3597. b) M. Yamashita, T. Ohishi, *Appl. Organomet. Chem.* **1993**, *7*, 357.
[182] a) H. Horino, T. Ito, A. Yamamoto, *Chem. Lett.* **1978**, 17. b) T. Ito, H. Horino, Y. Koshiro, A. Yamamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, *55*, 504.
[183] F. Ozawa, I. Yamagami, A. Yamamoto, *J. Organomet. Chem.* **1994**, *473*, 265.
[184] Revue : B. L. Conley, M. K. Pennington-Boggio, E. Boz, T. J. Williams, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 2294.
[185] N. Menashe, Y. Shvo, *Organometallics* **1991**, *10*, 3885.
[186] T. Suzuki, T. Yamada, T. Matsuo, K. Watanabe, T. Katoh, *Synlett* **2005**, 1450.
[187] P. Barrio, M. A. Esteruelas, E. Onate, *Organometallics* **2004**, *23*, 1340.
[188] a) M. Massoui, D. Beaupère, L. Nadjo, R. Uzan, *J. Organomet. Chem.* **1983**, *259*, 345. b) S. H. Bergens, D. P. Fairlie, B. Bosnich, *Organometallics* **1990**, *9*, 566.
[189] S. Omura, T. Fukuyama, Y. Murakami, H. Okamoto, I. Ryu, *Chem. Commun.* **2009**, 6741.
[190] S. Ogoshi, T. Arai, M. Ohashi, H. Kurosawa, *Chem. Commun.* **2008**, 1347.
[191] G. A. Molander, J. A. C. Romero, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2161.
[192] S. Onozawa, T. Sakakura, M. Tanaka, M. Shiro, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 4291.
[193] a) H. Berberich, P. W. Roesky, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1569. b) G. B. Deacon, A. Gitlits, P. W. Roesky, M. R. Bürgstein, K. C. Lim, B. W. Skelton, A. H. White, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 127.
[194] D. C. Bradley, J. S. Ghotra, F. A. Hart, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1973**, 1021.
[195] A. Zuyls, P. W. Roesky, G. B. Deacon, K. Konstas, P. C. Junk, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 693.
[196] M. R. Crimmin, A. G. M. Barrett, M. S. Hill, P. A. Procopiou, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 331.
[197] T. Andrea, E. Barnea, M. S. Eisen, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2454.
[198] Autres développements récents : a) NEt_3 (1.5 éq)/LiBr (0.5 éq) M. M. Mojtahedi, E. Akbarzadeh, R. Sharifi, M. S. Abaee, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2791. b) Broyage à billes hautes vitesse en présence de NaH (10%) D. C. Waddell, J. Mack, *Green Chem.* **2009**, *11*, 79.
[199] Marcus L. Cole, Glen B. Deacon, Craig M. Forsyth, Peter C. Junk, K. Konstas, J. Wang, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 8092.
[200] a) J. F. Hartwig, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 852. b) J. F. Hartwig, *Nature* **2008**, *455*, 314.
[201] M.-O. Simon, S. Darses, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 305.
[202] U. Claussen, F. W. Krock, M. Oller, H. Rudolph, O. Renner, E.-F. Kops, (Bayer AG), Patent EP0184012, **1986**.
[203] E. J. Tisdale, H. Li, B. G. Vong, S. H. Kim, E. A. Theodorakis, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1491.
[204] B. Wünsch, M. Zott, *Synthesis* **1992**, 927.
[205] a) R. Han, G. L. Hillhouse, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8135. b) C. Krug, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1674. c) G. Du, P. E. Fanwick, M. M. Abu-Omar, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5180.
[206] a) C.-C. Wang, P.-S. Lin, C.-H. Cheng, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6203. b) M. Jeganmohan, C.-H. Cheng, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 10876 et références citées.
[207] a) G. Wilke, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1988**, *27*, 185. b) D. S. McGuinness, W. Mueller, P. Wasserscheid, K. J. Cavell, B. W. Skelton, A. H. White, U. Englert, *Organometallics* **2002**, *21*, 175 et références citées.

[208] a) B. M. Trost, F. D. Toste, A. B. Pinkerton, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2067. b) K. Kashiwagi, R. Sugise, T. Shimakawa, T. Matuura, M. Shirai, *J. Mol. Catal. A* **2007**, *264*, 9. c) T. Kondo, D. Takagi, H. Tsujita, Y. Ura, K. Wada, T.-A. Mitsudo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5958. d) M. Hirano, Y. Sakate, N. Komine, S. Komiya, M. A. Bennett, *Organometallics* **2009**, *28*, 4902 et références citées.

[209] a) M. Brookhart, S. Sabo-Etienne, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2777. b) M. Brookhart, E. Hauptman, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4437. c) E. Hauptman, S. Sabo-Etienne, P. S. White, M. Brookhart, J. M. Garner, P. J. Fagan, J. C. Calabrese, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8038 et références citées.

[210] a) T. Tsuchimoto, S. Kamiyama, R. Negoro, E. Shirakawa, Y. Kawakami, *Chem. Commun.* **2003**, 852. b) R. B. Bedford, M. Betham, M. E. Blake, A. Garcés, S. L. Millar, S. Prashar, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9799 et références citées.

[211] a) H. Nakagawa, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *Chem. Commun.* **2003**, 502. b) G. Bhalla, J. Oxgaard, W. A. Goddard, R. A. Periana, *Organometallics* **2005**, *24*, 5499. c) J. Oxgaard, G. Bhalla, R. A. Periana, W. A. Goddard, *Organometallics* **2006**, *25*, 1618.

[212] J. Skupinska, *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 613.

[213] Revues : a) T. V. RajanBabu, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2845. b) T. V. RajanBabu, *Synlett* **2009**, 853.

[214] T. Alderson, E. L. Jenner, R. V. Lindsey, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 5638.

[215] a) M. G. Barlow, M. J. Bryant, R. N. Haszeldine, A. G. Mackie, *J. Organomet. Chem.* **1970**, *21*, 215. b) K. Kawamoto, A. Tatani, T. Imanaka, S. Teranishi, *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1971**, *44*, 1239. c) H. Umezaki, Y. Fujiwara, K. Sawara, S. Teranishi, *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1973**, *46*, 2230. d) G. J. P. Britovsek, K. J. Cavell, W. Keim, *J. Mol. Catal. A* **1996**, *110*, 77.

[216] a) N. Kawata, K.-I. Maruya, T. Mizoroki, A. Ozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1971**, *44*, 3217. b) N. Kawata, K.-I. Maruya, T. Mizoroki, A. Ozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1974**, *47*, 413. c) K. Kawakami, N. Kawata, K.-I. Maruya, T. Mizoroki, A. Ozaki, *J. Catal.* **1975**, *39*, 134. d) S. M. Pillai, G. L. Tembe, M. Ravindranathan, *J. Mol. Catal.* **1993**, *84*, 77.

[217] Il est difficile de comparer quantitativement ces résultats car la plupart des publications initiales ne précisent pas en détail les conditions réactionnelles et les compositions des mélanges obtenus.

[218] a) B. Bogdanovic, B. Henc, B. Meister, H. Pauling, G. Wilke, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1972**, *11*, 1023. b) B. Bogdanovic, B. Henc, A. Lösler, B. Meister, H. Pauling, G. Wilke, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1973**, *12*, 954.

[219] G. Wilke, J. Monkiewicz, H. Kuhn, US Patent 4912274, **1990**.

[220] a) J. Albert, J. M. Cadena, J. Granell, G. Muller, J. I. Ordinas, D. Panyella, C. Puerta, C. Sanudo, P. Valerga, *Organometallics* **1999**, *18*, 3511. b) A. Grabulosa, G. Muller, J. I. Ordinas, A. Mezzetti, M. A. Maestro, M. Font-Bardia, X. Solans, *Organometallics* **2005**, *24*, 4961 et références citées.

[221] U. Englert, R. Haerter, D. Vasen, A. Salzer, E. B. Eggeling, D. Vogt, *Organometallics* **1999**, *18*, 4390.

[222] G. Buono, C. Siv, G. Peiffer, C. Triantaphylides, P. Denis, A. Mortreux, F. Petit, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1781.

[223] R. Bayersdörfer, B. Ganter, U. Englert, W. Keim, D. Vogt, *J. Organomet. Chem.* **1998**, *552*, 187.

[224] a) R. Ceder, G. Muller, J. I. Ordinas, *J. Mol. Catal.* **1994**, *92*, 127. b) G. Muller, J. I. Ordinas, *J. Mol. Catal. A* **1997**, *125*, 97.

[225] a) N. Nomura, J. Jin, H. Park, T. V. RajanBabu, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 459. b) T. V. RajanBabu, N. Nomura, J. Jin, M. Nandi, H. Park, X. Sun, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8431.

[226] Revue : L. J. Gooßen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3775.

[227] B. Saha, T. V. RajanBabu, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2357.

[228] a) M. Nandi, J. Jin, T. V. RajanBabu, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9899. b) A. Zhang, T. V. RajanBabu, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1515. c) A. Zhang, T. V. RajanBabu, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 54.
[229] H. Park, T. V. RajanBabu, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 734.
[230] a) G. Francio, F. Faraone, W. Leitner, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 736. b) R. Kumareswaran, M. Nandi, T. V. RajanBabu, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4345. c) W.-J. Shi, J.-H. Xie, Q.-L. Zhou, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 705. d) C. R. Smith, T. V. RajanBabu, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1657 et références citées.
[231] a) M. M. P. Grutters, C. Müller, D. Vogt, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7414. b) M. M. P. Grutters, J. I. Van der Vlugt, Y. Pei, Allison M. Mills, M. Lutz, Anthony L. Spek, C. Müller, C. Moberg, D. Vogt, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2199.
[232] a) C. S. Yi, Z. He, D. W. Lee, *Organometallics* **2001**, *20*, 802. b) R. P. Sanchez, B. T. Connell, *Organometallics* **2008**, *27*, 2902.
[233] a) Z. He, C. S. Yi, W. A. Donaldson, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1567. b) Z. He, C. S. Yi, W. A. Donaldson, *Synlett* **2004**, 1312.
[234] M. Fujiwhara, T. Nishikawa, Y. Hori, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1635.
[235] a) H. Bönnemann, C. Grard, W. Kopp, W. Pump, K. Tanaka, G. Wilke, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1973**, *12*, 964. b) K. S. Feldman, K. C. Grega, *J. Organomet. Chem.* **1990**, *381*, 251.
[236] a) G. Hilt, F. X. du Mesnil, S. Lüers, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 387. b) G. Hilt, S. Lüers, *Synthesis* **2002**, 609. c) G. Hilt, S. Lüers, F. Schmidt, *Synthesis* **2003**, 634. d) G. Hilt, J. Treutwein, *Chem. Commun.* **2009**, 1395. e) G. Hilt, M. Danz, J. Treutwein, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3322.
[237] Propriétés biologiques : P. Welzel, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4610.
[238] B. Moreau, J. Y. Wu, T. Ritter, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 337.
[239] Revue : L. J. Gooßen, N. Rodríguez, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7544.
[240] Y. Xu, J. Lu, T. P. Loh, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1372.
[241] C.-Y. Ho, H. Ohmiya, Timothy F. Jamison, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1893.
[242] S. Ogoshi, T. Haba, M. Ohashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10350.
[243] a) Y. Ura, H. Tsujita, K. Wada, T. Kondo, T.-A. Mitsudo, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6623. b) H. Tsujita, Y. Ura, K. Wada, T. Kondo, T.-A. Mitsudo, *Chem. Commun.* **2005**, 5100. c) H. Tsujita, Y. Ura, S. Matsuki, K. Wada, T.-A. Mitsudo, T. Kondo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5160. Revue : d) Y. Ura, H. Tsujita, T.-A. Mitsudo, T. Kondo, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2007**, *28*, 2139.
[244] J. M. E. Matos, B. S. Lima-Neto, *J. Mol. Catal. A* **2004**, *222*, 81.
[245] T. Hayashi, M. Konishi, Y. Kobori, M. Kumada, T. Higuchi, K. Hirotsu, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 158.
[246] R. H. Grubbs, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3760.
[247] J. W. Coe, M. C. Wirtz, C. G. Bashore, J. Candler, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1589.
[248] J. John, U. Indu, E. Suresh, K. V. Radhakrishnan, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5042.
[249] Revue récente sur les réactions de fonctionnalisation d'hydrazines bicyliques et leurs applications : C. Bournaud, F. Chung, A. P. Luna, M. Pasco, G. Errasti, T. Lecourt, L. Micouin, *Synthesis* **2009**, 869.
[250] *Oxidation of Alcohols to Aldehydes and Ketones : A Guide to Current Common Practice*; G. Tojo, M. Fernandez, Eds.; Springer: New-York, 2006.
[251] *Modern Oxidation Methods*; J.-E. Bäckvall, Ed.; Wiley VCH: Weinheim, 2004.
[252] D. E. Fogg, E. N. dos Santos, *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2365.
[253] Revue récente : G. E. Dobereiner, R. H. Crabtree, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 681.
[254] a) M. H. S. A. Hamid, P. A. Slatford, J. M. J. Williams, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1555. b) T. D. Nixon, M. K. Whittlesey, J. M. J. Williams, *Dalton Trans.* **2009**, 753.
[255] a) G. Guillena, D. J. Ramón, M. Yus, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2358. b) G. Guillena, D. J. Ramón, M. Yus, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1611.

[256] a) K.-I. Fujita, R. Yamaguchi, *Synlett* **2005**, 560. b) K.-I. Fujita, Y. Enoki, R. Yamaguchi, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1943.
[257] R. Grigg, T. R. B. Mitchell, S. Sutthivaiyakit, N. Tongpenyai, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 611.
[258] Y. Watanabe, Y. Tsuji, Y. Ohsugi, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 2667.
[259] N. Tanaka, M. Hatanaka, Y. Watanabe, *Chem. Lett.* **1992**, *21*, 575.
[260] T. Naota, H. Takaya, S.-I. Murahashi, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 2599.
[261] S.-I. Murahashi, K. Kondo, T. Hakata, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 229.
[262] a) Y. Tsuji, K. T. Huh, Y. Ohsugi, Y. Watanabe, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1365. b) Y. Tsuji, S. Kotachi, K. T. Huh, Y. Watanabe, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 580. c) S. Ganguly, D. M. Roundhill, *Polyhedron* **1990**, *9*, 2517 et références citées.
[263] Y. Watanabe, Y. Morisaki, T. Kondo, T. Mitsudo, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4214.
[264] S. Naskar, M. Bhattacharjee, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 3367.
[265] R. A. T. M. Abbenhuis, J. Boersma, G. van Koten, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4282.
[266] A. Del Zotto, W. Baratta, M. Sandri, G. Verardo, P. Rigo, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, 524.
[267] a) M. H. S. A. Hamid, J. M. J. Williams, *Chem. Commun.* **2007**, 725. b) M. H. S. A. Hamid, J. M. J. Williams, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8263. c) G. W. Lamb, A. J. A. Watson, K. E. Jolley, A. C. Maxwell, J. M. J. Williams, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3374. d) M. H. S. A. Hamid, C. L. Allen, G. W. Lamb, A. C. Maxwell, H. C. Maytum, A. J. A. Watson, J. M. J. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1766.
[268] a) A. Tillack, D. Hollmann, D. Michalik, M. Beller, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8881. b) D. Hollmann, A. Tillack, D. Michalik, R. Jackstell, M. Beller, *Chem. Asian J.* **2007**, *2*, 403. c) A. Tillack, D. Hollmann, K. Mevius, D. Michalik, S. Bähn, M. Beller, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4745.
[269] C. Gunanathan, D. Milstein, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8661.
[270] a) K.-I. Fujita, K. Yamamoto, R. Yamaguchi, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2691. b) K.-I. Fujita, Z. Li, N. Ozeki, R. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2687. c) K.-I. Fujita, T. Fujii, R. Yamaguchi, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3525. d) R. Yamaguchi, S. Kawagoe, C. Asai, K.-I. Fujita, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 181. e) K.-I. Fujita, A. Komatsubara, R. Yamaguchi, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3624.
[271] a) A. Pontes da Costa, M. Viciano, M. Sanaú, S. Merino, J. Tejeda, E. Peris, B. Royo, *Organometallics* **2008**, *27*, 1305. b) A. Prades, R. Corberán, M. Poyatos, E. Peris, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 11474.
[272] a) G. Cami-Kobeci, P. A. Slatford, M. K. Whittlesey, J. M. J. Williams, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 535. b) G. Cami-Kobeci, J. M. J. Williams, *Chem. Commun.* **2004**, 1072.
[273] a) B. Blank, M. Madalska, R. Kempe, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 749. b) B. Blank, S. Michlik, R. Kempe, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3790.
[274] C. S. Cho, S. G. Oh, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5633.
[275] A. J. Blacker, M. M. Farah, M. I. Hall, S. P. Marsden, O. Saidi, J. M. J. Williams, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2039.
[276] T. Naota, S.-I. Murahashi, *Synlett* **1991**, 693.
[277] K.-I. Fujita, Y. Takahashi, M. Owaki, K. Yamamoto, R. Yamaguchi, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2785.
[278] A. J. A. Watson, A. C. Maxwell, J. M. J. Williams, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2667.
[279] T. Zweifel, J. V. Naubron, H. Grützmacher, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 559.
[280] C. Gunanathan, Y. Ben-David, D. Milstein, *Science* **2007**, *317*, 790.
[281] L. U. Nordstrøm, H. Vogt, R. Madsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17672.
[282] N. A. Owston, A. J. Parker, J. M. J. Williams, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 73.
[283] P. Chabardes, Y. Querou, *Patent* **1969**, *FR1582621*.
[284] C. S. Cho, B. T. Kim, T. J. Kim, S. C. Shim, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7987.

[285] a) R. Martínez, G. J. Brand, D. J. Ramón, M. Yus, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3683. b) R. Martínez, D. J. Ramón, M. Yus, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8988.
[286] K. Taguchi, H. Nakagawa, T. Hirabayashi, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 72.
[287] C. S. Cho, B. T. Kim, T. J. Kim, S. C. Shim, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 9020.
[288] G. Onodera, Y. Nishibayashi, S. Uemura, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3819.
[289] A. Zanardi, J. A. Mata, E. Peris, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14531.
[290] M. Guerbet, *C. R. Acad. Sci.* **1899**, *128*, 1002.
[291] Pour des exemples récents, voir : a) Pd : C. Carlini, A. Macinai, A. M. Raspolli Galletti, G. Sbrana, *J. Mol. Catal. A* **2004**, *212*, 65. b) Ir : T. Matsu-ura, S. Sakaguchi, Y. Obora, Y. Ishii, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8306 et références citées.
[292] C. S. Cho, B. T. Kim, H. S. Kim, T. J. Kim, S. C. Shim, *Organometallics* **2003**, *22*, 3608.
[293] R. Martínez, D. J. Ramón, M. Yus, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8982.
[294] a) M. Viciano, M. Sanaú, E. Peris, *Organometallics* **2007**, *26*, 6050. b) D. Gnanamgari, C. H. Leung, N. D. Schley, S. T. Hilton, R. H. Crabtree, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 4442. c) H. W. Cheung, T. Y. Lee, H. Y. Lui, C. H. Yeung, C. P. Lau, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2975 et références citées.
[295] S. Y. Zhang, Y. Q. Tu, C. A. Fan, Y. J. Jiang, L. Shi, K. Cao, E. Zhang, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 10201.
[296] a) M. G. Edwards, J. M. J. Williams, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4740. b) P. J. Black, M. G. Edwards, J. M. J. Williams, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4367. c) P. J. Black, G. Cami-Kobeci, M. G. Edwards, P. A. Slatford, M. K. Whittlesey, J. M. J. Williams, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 116.
[297] a) M. G. Edwards, R. F. R. Jazzar, B. M. Paine, D. J. Shermer, M. K. Whittlesey, J. M. J. Williams, D. D. Edney, *Chem. Commun.* **2004**, 90. b) S. Burling, B. M. Paine, D. Nama, V. S. Brown, M. F. Mahon, T. J. Prior, P. S. Pregosin, M. K. Whittlesey, J. M. J. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1987.
[298] D. J. Shermer, P. A. Slatford, D. D. Edney, J. M. J. Williams, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 2845.
[299] R. Grigg, T. R. B. Mitchell, S. Sutthivaiyakit, N. Tongpenyai, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4107.
[300] a) C. Lofberg, R. Grigg, M. Whittaker, A. Keep, A. Derrick, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8023. b) C. Löfberg, R. Grigg, A. Keep, A. Derrick, V. Sridharan, C. Kilner, *Chem. Commun.* **2006**, 5000. c) R. Grigg, C. Lofberg, S. Whitney, V. Sridharan, A. Keep, A. Derrick, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 849. d) S. Whitney, R. Grigg, A. Derrick, A. Keep, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3299.
[301] M. Morita, Y. Obora, Y. Ishii, *Chem. Commun.* **2007**, 2850.
[302] T. Jensen, R. Madsen, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3990.
[303] a) P. A. Slatford, M. K. Whittlesey, J. M. J. Williams, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6787. b) M. I. Hall, S. J. Pridmore, J. M. J. Williams, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1975.
[304] a) I. S. Kim, M.-Y. Ngai, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6340. b) I. S. Kim, M.-Y. Ngai, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14891. c) I. S. Kim, S. B. Han, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2514. d) Yu Lu, In Su Kim, Abbas Hassan, David J. Del Valle, Michael J. Krische, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5018. e) A. Hassan, Y. Lu, M. J. Krische, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3112. f) Y. J. Zhang, J. H. Yang, S. H. Kim, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4562. g) S. B. Han, I. S. Kim, M. J. Krische, *Chem. Commun.* **2009**, 7278.
[305] Allènes : a) J. F. Bower, E. Skucas, R. L. Patman, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15134. b) S. B. Han, I. S. Kim, H. Han, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6916. Alcynes et énynes-1,3: c) Ryan L. Patman, Vanessa M. Williams, John F. Bower, Michael J. Krische, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5220. d) R. L.

Patman, M. R. Chaulagain, V. M. Williams, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2066. e) V. M. Williams, J. C. Leung, R. L. Patman, M. J. Krische, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 5024. Diènes-1,3 : f) F. Shibahara, J. F. Bower, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6338. g) F. Shibahara, J. F. Bower, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14120. h) J. F. Bower, R. L. Patman, M. J. Krische, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1033.

[306] a) C.-H. Jun, C.-W. Huh, S.-J. Na, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 145. Revue : b) Y. J. Park, J. W. Park, C. H. Jun, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 222 et références citées.

[307] a) S. I. Murahashi, K. Ito, T. Naota, Y. Maeda, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 5327. b) S. I. Murahashi, T. Naota, K. Ito, Y. Maeda, H. Taki, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4319.

[308] a) Y. Blum, D. Reshef, Y. Shvo, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 1541. b) Y. Blum, Y. Shvo, *J. Organomet. Chem.* **1984**, *263*, 93. c) Y. Blum, Y. Shvo, *J. Organomet. Chem.* **1985**, *282*, C7.

[309] a) J. Zhang, G. Leitus, Y. Ben-David, D. Milstein, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10840. b) J. Zhang, M. Gandelman, L. J. W. Shimon, D. Milstein, *Dalton Trans.* **2007**, 107.

[310] a) T. Suzuki, T. Matsuo, K. Watanabe, T. Katoh, *Synlett* **2005**, 1453. b) A. Izumi, Y. Obora, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 9199. c) S. Arita, T. Koike, Y. Kayaki, T. Ikariya, *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 1479.

[311] a) N. A. Owston, A. J. Parker, J. M. J. Williams, *Chem. Commun.* **2008**, 624. b) N. A. Owston, T. D. Nixon, A. J. Parker, M. K. Whittlesey, J. M. J. Williams, *Synthesis* **2009**, 1578.

[312] Revue sur l'effet de substituants *gem* : M. E. Jung, G. Piizzi, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1735.

[313] G. Illuminati, L. Mandolini, *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 95 et références citées.

[314] I. Minami, J. Tsuji, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3903.

[315] a) Y. Ishii, K. Osakada, T. Ikariya, M. Saburi, S. Yoshikawa, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 2677. b) Y. Ishii, K. Osakada, T. Ikariya, M. Saburi, S. Yoshikawa, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2034. c) Y. Ishii, K. Suzuki, T. Ikariya, M. Saburi, S. Yoshikawa, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2822.

[316] Y. Lin, X. Zhu, Y. Zhou, *J. Organomet. Chem.* **1992**, *429*, 269.

[317] H. M. Jung, J. H. Choi, S. O. Lee, Y. H. Kim, J. H. Park, J. Park, *Organometallics* **2002**, *21*, 5674.

[318] M. Ito, A. Osaku, A. Shiibashi, T. Ikariya, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1821.

[319] Y. Tamaru, Y. Yamada, K. Inoue, Y. Yamamoto, Z. Yoshida, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1286.

[320] T. Nishimura, T. Onoue, K. Ohe, S. Uemura, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6750.

[321] T. Suzuki, K. Morita, M. Tsuchida, K. Hiroi, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2361.

[322] J. Zhao, J. F. Hartwig, *Organometallics* **2005**, *24*, 2441.

[323] Y. Ishii, K. Osakada, T. Ikariya, M. Saburi, S. Yoshikawa, *Chem. Lett.* **1982**, *8*, 1179.

[324] K. Nozaki, M. Yoshida, H. Takaya, *J. Organomet. Chem.* **1994**, *473*, 253.

[325] T. Suzuki, K. Morita, Y. Matsuo, K. Hiroi, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2003.

[326] H. Shimizu, S. Onitsuka, H. Egami, T. Katsuki, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5396.

[327] C.-H. Jun, K.-Y. Chung, J.-B. Hong, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 785.

[328] A. Bartoszewicz, B. Martin-Matute, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1749.

[329] G.-Z. Wang, J.-E. Bäckvall, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 337.

[330] Gaël UNG, stage M2 UPMC.

[331] J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2413.

[332] A. Aranyos, D. W. Old, A. Kiyomori, J. P. Wolfe, J. P. Sadighi, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4369.

[333] P. Dierkes, P. W. N. M. van Leeuwen, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1999**, 1519.

[334] Revues : a) O. Pamies, J.-E. Backvall, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3247. b) Christian C. Gruber, I. Lavandera, K. Faber, W. Kroutil, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1789.

[335] a) G. R. A. Adair, J. M. J. Williams, *Chem. Commun.* **2005**, 5578. b) Y. Shimada, Y. Miyake, H. Matsuzawa, Y. Nishibayashi, *Chem. Asian J.* **2007**, *2*, 393. c) G. R. A. Adair, J. M. J. Williams, *Chem. Commun.* **2007**, 2608.
[336] K. Mashima, K.-H. Kusano, N. Sato, Y.-I. Matsumura, K. Nozaki, H. Kumobayashi, N. Sayo, Y. Hori, T. Ishizaki, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3064.
[337] R. Oi, K. B. Sharpless, *Org. Synth.* **1996**, *73*, 1.
[338] M. Tada, K. Ohtsu, K. Chiba, *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, *42*, 2167.
[339] U. Azzena, S. Demartis, M. G. Fiori, G. Melloni, L. Pisano, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8123.
[340] J. Almena, F. Foubelo, M. Yus, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 3365.
[341] *Modern Polyesters: Chemistry and Technology of Polyesters and Copolyesters*; J. Scheirs, T. E. Long, Eds.; John Wiley & Sons: West Sussex, 2003.
[342] C. Nawrath, *Curr. Opin. Plant Biol.* **2006**, *9*, 281.
[343] M. Okada, *Prog. Polym. Sci.* **2002**, *27*, 87.
[344] Revues : a) A.-C. Albertsson, I. K. Varma, *Biomacromol.* **2003**, *4*, 1466. b) M. Vert, *Biomacromol.* **2005**, *6*, 538. c) L. S. Nair, C. T. Laurencin, *Prog. Polym. Sci.* **2007**, *32*, 762. d) M. Labet, W. Thielemans, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3484. e) C. M. Thomas, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 165.
[345] a) I. Yamaguchi, T. Kimishima, K. Osakada, T. Yamamoto, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **1997**, *35*, 1265. b) I. Yamaguchi, T. Kimishima, K. Osakada, T. Yamamoto, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **1997**, *35*, 2821.
[346] Y. Shvo, Y. Blum, D. Reshef, M. Menzin, *J. Organomet. Chem.* **1982**, *226*, C21.
[347] R. Nagel, C. Tamborski, H. W. Post, *J. Org. Chem.* **1951**, *16*, 1768.
[348] K. C. Eapen, C. Tamborski, *J. Fluorine Chem.* **1980**, *15*, 239.
[349] S. Haji, C. Erkey, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 3929.
[350] S. G. Davies, A. W. Mulvaney, A. J. Russell, A. D. Smith, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 1554.
[351] R. Altschul, *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68*, 2605.
[352] D. A. Evans, K. R. Fandrick, H.-J. Song, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8942.
[353] G. Solladié, N. Gehrold, J. Maignan, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, *1999*, 2309.
[354] R. H. Taaning, L. Thim, J. Karaffa, A. G. Campaña, A.-M. Hansen, T. Skrydstrup, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 11884.
[355] R. Shintani, T. Kimura, T. Hayashi, *Chem. Commun.* **2005**, 3213.
[356] T.-a. Mitsudo, N. Suzuki, T. Kondo, Y. Watanabe, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7759.
[357] J.-W. Wong, K. J. Natalie, G. C. Nwokogu, J. S. Pisipati, P. T. Flaherty, T. D. Greenwood, J. F. Wolfe, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6152.
[358] J. G. H. Barajas, L. Y. V. Méndez, V. V. Kouznetsov, E. E. Stashenko, *Synthesis* **2008**, 377.
[359] J. Wojcik, L. Stefaniak, M. Witanowski, G. A. Webb, *Bull. Pol. Acad. Sci. Chem.* **1987**, *35*, 321.
[360] T. Minami, K. Yamataka, Y. Ohshiro, T. Agawa, N. Yasuoka, N. Kasai, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 3810.
[361] T. Gendrineau, O. Chuzel, H. Eijsberg, J.-P. Genet, S. Darses, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7669.
[362] L. De Buyck, C. Danieli, F. Ghelfi, U. M. Pagnoni, A. F. Parsons, M. Pattarozzi, F. Roncaglia, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2871.
[363] G. Hughes, K. M. Kimura, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11253-11258.
[364] R. Aggarwal, A. A. Birkbeck, R. G. F. Giles, I. R. Green, Y. Gruchlik, F. J. Oosthuizen, *Aust. J. Chem.* **2003**, *56*, 489.
[365] S. Taira, H. Danjo, T. Imamoto, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8893.
[366] V. N. Sonar, Y. Thirupathi Reddy, K. R. Sekhar, S. Sasi, M. L. Freeman, P. A. Crooks, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 6821.

[367] S. Stavber, M. Jereb, M. Zupan, *Chem. Commun.* **2002**, 488.
[368] A. Arnone, G. Nasini, W. Panzeri, O. V. d. Pava, C. Zucca, *J. Chem. Research (S)* **2003**, *11*, 683.
[369] T. G. Driver, J. R. Harris, K. A. Woerpel, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3836.
[370] R. Gazzaeva, A. Fedotov, E. Trofimova, O. Popova, S. Mochalov, N. Zefirov, *Russ. J. Org. Chem.* **2006**, *42*, 87.
[371] M. Hatano, S. Suzuki, K. Ishihara, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9998.
[372] J. A. Mueller, C. P. Goller, M. S. Sigman, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9724.
[373] K. Hirano, H. Yorimitsu, K. Oshima, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4689.
[374] J. Bouffard, K. Itami, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4410.
[375] B. Szechner, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 949.
[376] S. C. Berk, M. C. P. Yeh, N. Jeong, P. Knochel, *Organometallics* **1990**, *9*, 3053.
[377] J. Lehmann, G. C. Lloyd-Jones, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 8863.
[378] S. Kobayashi, K. Nishio, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6620.
[379] J. Waser, B. Gaspar, H. Nambu, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11693.
[380] M. Lara, F. G. Mutti, S. M. Glueck, W. Kroutil, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5368.
[381] L. Koren-Selfridge, H. N. Londino, J. K. Vellucci, B. J. Simmons, C. P. Casey, T. B. Clark, *Organometallics* **2009**, *28*, 2085.
[382] K. Miyamoto, N. Tada, M. Ochiai, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2772.
[383] N. Mori, H. Togo, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5915.
[384] M. Nishida, A. Vij, R. L. Kirchmeier, J. n. M. Shreeve, *Inorg. Chem.* **1995**, *34*, 6085.
[385] C. E. Handlovits, J. B. Louch, Patent, (D. C. Co), **1968**.
[386] M. Fitzgerald, R. C. Murphy, *J. Lipid Res.* **2007**, *48*, 1231.
[387] A. Rodriguez-Burruezo, H. Kollmannsberger, M. C. Gonzalez-Mas, S. Nitz, N. Fernando, *J. Agric. Food Chem.* **2010**, *58*, 4388.
[388] K. B. Wiberg, J. R. Snoonian, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1390.
[389] J. D. Roberts, H. E. Simmons, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 5487.
[390] J. H. Biel, Patent US2832785, (L. L. Inc.), **1958**.
[391] L. Li, H. Sheng, F. Xu, Q. Shen, *Chin. J. Chem.* **2009**, *27*, 1127.
[392] H. Nishiyama, T. Kitajima, M. Matsumoto, K. Itoh, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2298.
[393] N. D. Havis, D. R. Walters, W. P. Martin, F. M. Cook, D. J. Robins, *J. Agric. Food Chem.* **1996**, *44*, 2835.
[394] T. Kageyama, S. Kawahara, K. Kitamura, Y. Ueno, M. Okawara, *Chem. Lett.* **1983**, *12*, 1097.
[395] G. W. Erickson, J. L. Fry, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 970.
[396] F. C. Bargiggia, W. V. Murray, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3191.
[397] P. Eilbracht, M. Acker, W. Totzauer, *Chem. Ber.* **1983**, *116*, 238.
[398] T. Mitsudome, A. Noujima, T. Mizugaki, K. Jitsukawa, K. Kaneda, *Green Chem.* **2009**, *11*, 793.
[399] A. Saito, H. Yanai, T. Taguchi, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 9439.
[400] H. Christol, F. Plenat, C. Reliaud, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1968**, *4*, 1566.
[401] S. S. G. Sircar, *J. Chem. Soc.* **1928**, 898.
[402] M. Zárraga, V. Salas, A. Miranda, P. Arroyo, C. Paz, *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 796.
[403] T. Dohi, N. Takenaga, A. Goto, A. Maruyama, Y. Kita, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3129.
[404] B. H. Brodsky, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15391.
[405] T. Morimoto, M. Fujioka, K. Fuji, K. Tsutsumi, K. Kakiuchi, *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 625.
[406] E. Métay, E. Léonel, C. Sulpice-Gaillet, J.-Y. Nédélec, *Synthesis* **2005**, 1682.

Résumé

Ce manuscrit présente l'utilisation d'un système catalytique composé d'un précurseur de ruthénium(II) ou (III) et d'un réducteur associés à un ligand pour le développement de réactions de formation de liaisons C-C et C-O économiques en atomes. Plus particulièrement, la flexibilité de ce système catalytique au niveau du ligand permet d'adapter les propriétés électroniques et stériques du catalyseur et de développer de nouvelles réactivités. Ainsi, les réactions d'hydroarylation et d'hydroalcénylation d'alcènes ont pu être réalisées, de même que le couplage direct de deux alcènes et la formation d'esters à partir d'aldéhydes par réaction de Tishchenko. De plus, l'utilisation d'un accepteur d'hydrures a permis la mise au point de processus tandem par des séquences déshydrogénation/formation de liaisons C-C et C-O. Dans ces conditions, nous avons pu mettre au point la fonctionnalisation d'arylalkylméthanol par réaction tandem oxydation/hydroarylation, ainsi que la formation d'esters et de lactones à partir d'alcools et de diols. La formation de polyesters par une approche originale à partir de diols a également été étudiée, montrant la grande adaptabilité de ce système catalytique.

Mots clés : catalyse, économie d'atomes, ruthénium, fonctionnalisation C-H, réactions tandem.

Abstract

This manuscript presents the use of a catalytic system composed of ruthenium(II) or (III) precursor and a reductant associated with a ligand for the development of atom economy reactions aiming at the formation of C-C and C-O bonds. In particular, the flexibility of this catalytic system enables to fine-tune the steric and electronic properties of the catalyst by an appropriate choice of the ligand which can lead to new reactivities. Indeed, hydroarylation and hydroalcénylation reactions of alkenes have been achieved, as well as the direct coupling of two alkenes and the formation of esters from aldehydes by Tishchenko reaction. In addition, the use of a hydride acceptor allowed the development of tandem processes through dehydrogenation/C-C and C-O bond formation sequences. We have thus developed the functionalization of arylalkylméthanol by a tandem oxidation/hydroarylation reaction, and the formation of esters and lactones from alcohols and diols. Formation of polyesters by a novel approach from diols has also been studied, highlighting the great versatility of this catalytic system.

Key words : catalysis, atom economy, ruthenium, C-H bond functionalisation, tandem reactions.