

1. 1. Introduction

Une réaction de couplage est une transformation en chimie organique où de radicaux hydrocarbures sont couplés en générale par un catalyseur contenant un métal c'est une réaction qui permet de joindre deux molécules par une liaison carbone-carbone pour en créer une troisième.

Le développement de la chimie des métaux de transition a mis un grand nombre de nouvelles réactions importantes à la disposition des chimistes travaillant dans le domaine de la chimie organique. Grâce à sa capacité exceptionnelle.

En effet, les réactions de couplage Palladio-catalysées sont très utilisées en synthèse organique pour l'élaboration de nombreux types de molécules organiques complexes.

Les réactions de couplage croisé sont appelées différents dérivés organométalliques comme les dérivés de

- Magnésium Mg (réaction de Kumada)
- L'étain Sn (réaction de Stille)
- Zinc Zn (réaction de Negishi)
- Bore B (réaction de Suzuki)
- Silicium Si (réactions Hiyama)

A noter également des couplages avec des alcynes (réaction Sonogashira)¹ avec des amines (réaction Buchwald-Hartwig)² avec des oléfines (réaction de Heck)³ ...et des réactions d'allylation catalysées Pd(0) (réaction de Tsuji-Trost)⁴.

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

Nous allons ainsi dans ce chapitre détailler les réactions de couplage catalysées par des métaux de transition. Nous nous intéresserons en suite à la réaction de Suzuki.

1.2 - Couplages organométalliques catalysés par des métaux de transition

¹ Sonogashira, K.; Tahda, Y.; Hagihara, N., *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 4467.

² Paul, F.; Hartwig, J. F., *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 5969.

³ Heck, R. F.; Nollery, J., *J. Org. Chem.* **1972**, 39, 2320.

⁴ A) Trost, B. M., *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 292. B) Tsuji, J.; Takasashi, T.; Morikawa, M., *Tetrahedron*.

La catalyse par les métaux de transition est particulièrement intéressante dans la mesure où il est possible de moduler les propriétés électroniques et stériques de ces complexes métalliques, permettant ainsi d'influencer la réactivité et la sélectivité des procédés. Parmi les différents métaux de transition, le palladium s'est révélé être un métal de choix pour effectuer des réactions de formation de liaisons C-C. Ainsi, reposant sur l'utilisation du palladium en quantité catalytique, les réactions de Sonogashira, de Mizoroki-Heck,⁹ de Suzuki-Miyaura, de Kosugi-Stille, de Hiyama, de Negishi, de Kumada-Corriu ou de Tsuji-Trost, ont été utilisées pour la synthèse de molécules complexes. Ces procédés catalytiques impliquent tous une première étape d'addition oxydante du palladium(0) dans une liaison C-X (X = halogène, OTs, OAc,...) permettant la formation d'un complexe alkylpalladium (ou un complexe π -allylique pour la réaction de Tsuji-Trost). Ce dernier peut ensuite réagir avec différents substrats comme des alcènes, des alcyne ou des organométalliques et conduire à la formation de liaisons C-C.

1.2.1 Historique

Historiquement, le développement des réactions de couplages organométalliques catalysées par des métaux de transition débute en 1972 lorsque les groupes de Kumada⁵ et de Corriu⁶ rapportent, indépendamment, que la réaction d'un organomagnésien avec un halogénure d'aryle ou de vinyle peut être efficacement catalysée par des complexes de nickel (Schéma. 1.1). Quelques années plus tard, Murahashi décrit la version catalysée au palladium du couplage de Kumada-Corriu à base d'organomagnésiens.⁷

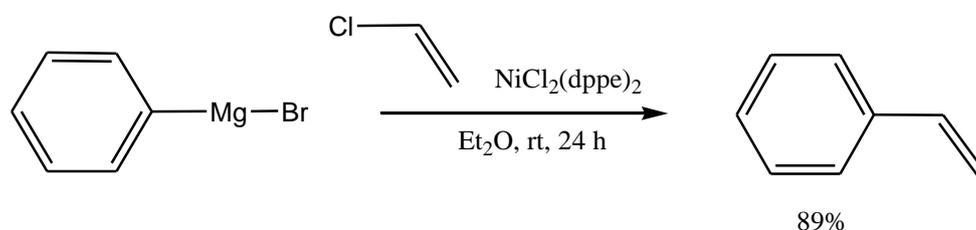


Schéma. 1.1 : Couplage réalisé par Kumada d'un organomagnésien avec un halogénure vinylique

La publication des premiers travaux relatant l'utilisation de complexes palladium-phosphines est apparue pendant les années 1975-1976. Ainsi Cassar décrit le couplage d'halogénures aryliques (ou vinyliques) avec des acétylures de sodium générés *in situ* par réaction d'alcyne terminaux avec du MeONa dans le DMF (Schéma. 1.2).⁸

⁵ Tamao, K.; Sumitani, K.; Kumada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4374.

⁶ Corriu, R. J. P.; Masse, J. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 144.

⁷ Yamamura, M.; Moritani, I.; Murahashi, S. I. *J. Organomet. Chem.* **1975**, *91*, 39.

⁸ Cassar, L. *J. Organomet. Chem.* **1975**, *93*, 253.

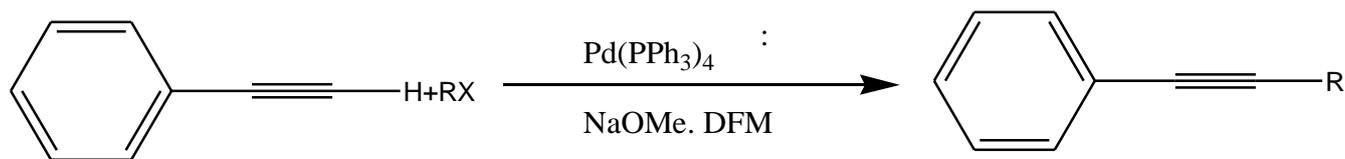


Schéma. 1.2 : Couplage d'un acétylure de sodium et d'un halogénure catalysé par du Pd(0)

La même année, *Sonogashira*⁹ publie le couplage d'halogénures d'aryle ou de vinyle avec des alcynes terminaux en présence de CuI comme co-catalyseur dans des solvants de type amine. Désignée sous le nom de couplage de Sonogashira, cette méthode est aujourd'hui largement utilisée pour la construction de systèmes conjugués aryl-alcynes ou ène-yne (Schéma.1.3)

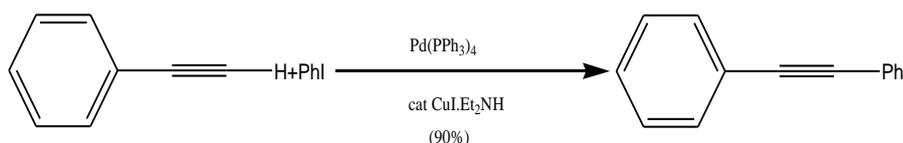


Schéma. 1.3 : Exemple de couplage de Sonogashira

Dans le même temps, *Murahashi* décrit la version catalysée au palladium du couplage de *Kumada-Corriu* à base d'organomagnésiens¹⁰. Par ailleurs, en 1977, *Migita*¹¹ ouvre la voie des réactions de couplage à base d'étain catalysées par du palladium. L'année suivante apparaissent les premières publications de *Stille*¹² dans ce domaine. En raison de l'étendue de son travail sur ce type de réaction, *Stille* a laissé son nom au couplage d'un organostannane avec un halogénure (ou un triflate) (Schéma. 1.4).

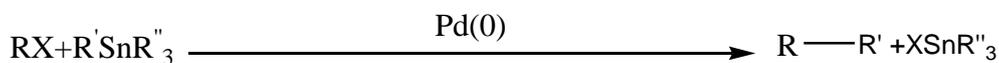


Schéma. 1.4 : Couplage de Stille

De façon similaire, les couplages réalisés avec des organozinciques sont parfois appelés couplages de Negishi (Schéma. 1.5)¹³.

⁹ Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron. Lett.* **1975**, 16, 4467

¹⁰ Yamamura, M.; Moritani, I.; Murahashi, S. I. *J. Organomet. Chem.* **1975**, 91, C39.

¹¹ Kosugi, M.; Sasazawa, K.; Shimizu, Y.; Migita, T. *Chem. Lett.* **1977**, 301.

¹² Milstein, D.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 3637.

¹³ Negishi, E. - I.; King, A. O.; Okukado, N. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 1821.

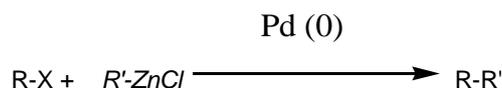


Schéma 1.5 : Couplage de Negishi

Parallèlement au Zn, Negishi a également étudié les réactions de couplage à base de zirconium¹⁴ ou d'aluminium¹⁵.

Après ces découvertes, de nombreux autres réactifs organométalliques se sont révélés efficaces lors de réactions de couplage catalysées par des métaux de transition. Il convient de signaler en particulier le couplage d'un acide ou d'un ester boronique avec un halogénure ou un triflate. Décrit pour la première fois par Suzuki¹⁶ en 1981, ce couplage a depuis lors trouvé de nombreuses applications tant à l'échelle du laboratoire qu'au niveau industriel (Schéma 1.6).

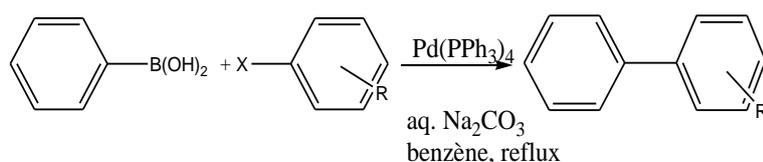


Schéma 1.6 : Exemple de couplage de Suzuki

Les réactifs organométalliques les plus utilisés pour les réactions de couplage sont aujourd'hui le B, le Sn et le Zn. A côté du Mg, de l'Al, du Zr et du Cu déjà mentionnés, l'utilisation d'autres métaux tels que le Na, le Si, le Mn, le Cd, le Hg et l'In... a aussi été décrite dans la littérature.

1-2-2 Cycle catalytique des réactions de couplage organométallique

Le paragraphe précédent nous a permis de mettre en évidence la grande variété des réactifs organométalliques utilisables lors des réactions de couplages catalysées par des métaux de transition. En dépit de la diversité de ces composés, il est généralement admis dans la littérature que le mécanisme des réactions de couplages procède, pour tous ces réactifs selon un même cycle catalytique général comprenant trois étapes principales :

¹⁴ Okukado, N.; van Horn, D. E.; Klima, W. L.; Negishi, E. - I. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 12, 1027.

¹⁵ Baba, S.; Negishi, E. - I. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 6729.

¹⁶ Miyaura, N.; Yanagi, T.; Suzuki, A. *Synth. Commun.* **1981**, 11, 513.

l'addition oxydante, la transmétallation du réactif organométallique, l'élimination réductrice (Schéma 1.7)

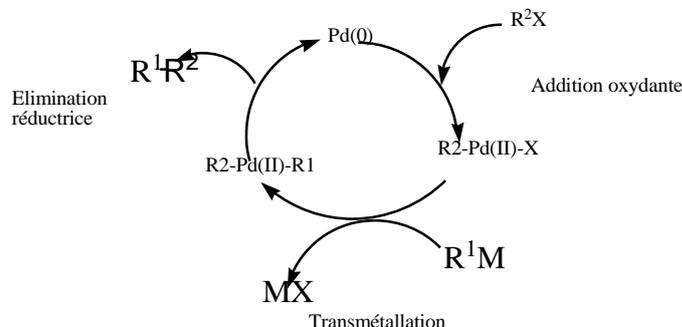


Schéma. 1.7 : Cycle catalytique général classique d'une réaction de couplage organométallique catalysée par du palladium

Des complexes de métal(II) sont bien souvent utilisés comme précurseur catalytique. Leur réduction *in situ* dans le milieu réactionnel génère des complexes de métal(0), espèces catalytiques effectives de la réaction. La spécificité et l'efficacité du catalyseur diffèrent selon la nature du ligand porté par le métal, voire, pour un même ligand, selon la source de métal utilisée. Classiquement, ces réactions sont catalysées par des complexes de Ni ou de Pd, et dans la suite de ce paragraphe, il ne sera fait mention que du Pd, des mécanismes similaires s'appliquant au Ni.

a) Addition oxydante

Les couplages catalysés au palladium commencent par une étape où le palladium(0) réagit avec l'halogénure (ou le triflate) selon une réaction d'addition oxydante. Il a été établi que dans le cas de l'utilisation d'un catalyseur tel que Pd(PPh)₃ (espèce à 18 électrons, stable car saturée), l'espèce réactive lors de l'addition oxydante est un complexe faiblement ligandé Pd(0)(PPh)₂ (espèce à 14 électrons) obtenu après décomplexation successive de deux ligands (Schéma 1.8)¹⁷.

¹⁷ (a) Fauvarque, J. F.; Pflüger, F.; Troupel, M. *J. Organomet. Chem.* **1979**, 208, 419.
 (b) Amatore, C.; Pflüger, F. *Organometallics* **1990**, 9, 2276.

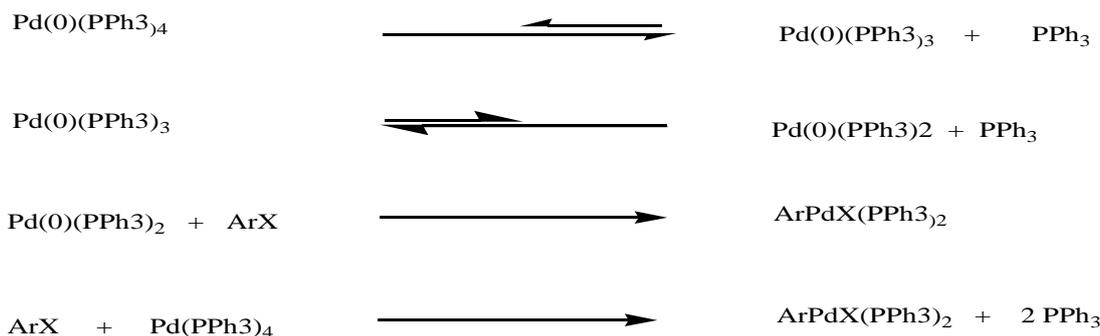


Schéma. 1.8 : Mécanisme d'addition oxydante à partir de Pd(PPh₃)₄

je fais-moi avec les premier pages de ce chapitre l'espèce majoritaire en solution est Pd(PPh₃)₄ et la concentration de l'espèce réactive Pd(0)(PPh₃)₂ est très faible. Il est donc apparu intéressant d'utiliser différents systèmes catalytiques tels que « Pd(0)(dba) + 2 ligands », « Pd(OAc) + 3 ligands » ou « PdCl(PPh₃) + réducteur ». Dans ce dernier cas, le réducteur peut être un composé organométallique (RMgX, RLi, RZnX...), le réactif nucléophile lui-même ou tout autre réducteur chimique

Cette réduction peut également être effectuée par voie électrochimique. Longtemps, il a été supposé que ces systèmes catalytiques conduisaient à la même espèce catalytique réactive Pd(0)L toutefois les travaux de Amatore et Jutand ont mis en évidence l'intervention d'espèces organométalliques nouvelles dépendant du système catalytique utilisé (par exemple : S=solvant, SPd(0)L, ou Pd(0)L Cl ou SPd(0)L (OAc))¹⁸.

A partir de cette entité, l'insertion du Pd dans la liaison C-X de l'halogénure (ou du triflate) génère un complexe trans-palladium(II) (Schéma. I.9).

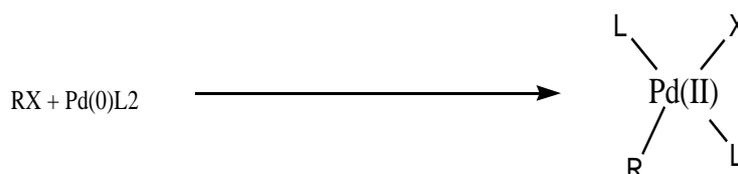


Schéma. 1.9 : Formation du complexe trans-σ-palladium(II) lors de l'addition oxydante

Par ailleurs, les halogénures d'alkyles possédant un hydrogène en position sont plus difficiles à utiliser car l'étape d'addition oxydante est lente et est en compétition avec la réaction d'élimination sur le complexe organopalladium(II) (Schéma 1.10).

¹⁸ (a) Amatore, C.; Jutand, A.; M'barki, M. A. *Organometallics* **1992**, *11*, 3009.

(b) Amatore, C.; Jutand, A.; Suarez, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9531.

(c) Amatore, C.; Jutand, A.; Khalil, F.; M'barki, M. A.; Mottier, L. *Organometallics* **1993**, *12*, 3168.

(d) Amatore, C.; Jutand, A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 314.

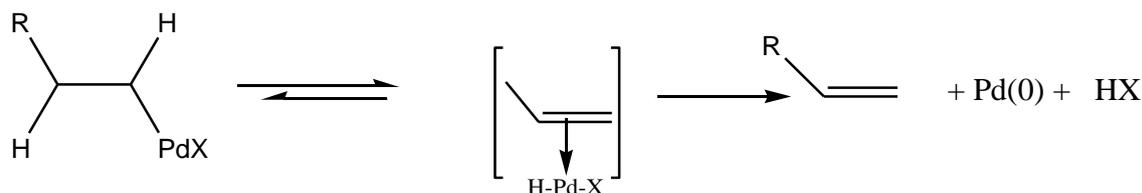


Schéma. 1.10 : Réaction de β -élimination à partir d'un complexe organopalladium(II)

La réaction d'addition oxydante, en particulier la nature du groupement X de la molécule R-X. De plus, les halogénures d'aryles ou de vinyles, activés par la présence de groupements électroattracteurs sont plus réactifs que ceux possédant des groupes électrodonneurs.

Par ailleurs, la nature du ligand utilisé a également une incidence sur la facilité avec laquelle l'addition oxydante se produit. Ainsi les phosphines "basiques", suffisamment riches en électrons, favorisent cette réaction et lors de ces cinq dernières années, de nombreux travaux ont été entrepris afin d'élaborer des phosphines qui facilitent la réaction d'addition oxydante avec les chlorures.

b) La transmétallation

La transmétallation est l'étape la « moins connue » du cycle catalytique car son mécanisme dépend du composé organométallique et des conditions réactionnelles mises en œuvre. Cette étape peut être assimilée à une réaction de substitution nucléophile : en effet le composé organométallique M-R' (M = Mg, Zn, B, Al, Sn, Si...) réagit avec le complexe R-Pd-X formé lors de l'addition oxydante et le groupement organique R', polarisé est transféré au palladium par échange avec l'anion X (Schéma 1.11).

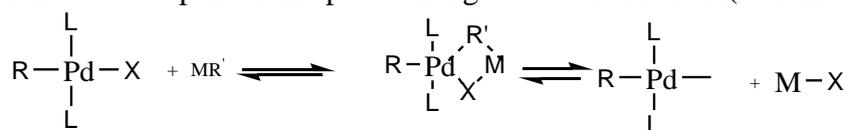


Schéma. 1.11 : Etape de transmétallation

c) L'élimination réductrice

L'élimination réductrice libère le produit de couplage R'-R ainsi que le complexe Pd(0)L² à partir du complexe R'-Pd-R formé lors de la transmétallation. La facilité avec laquelle l'élimination réductrice se produit suit le classement suivant : diaryl > (alkyl)aryl > diéthyl > diméthyl-palladium(II). La participation des orbitales des groupes aryles lors de la formation de la nouvelle liaison est proposée pour expliquer la bonne réactivité de ce groupe (Schéma. 1.12).

Cette réaction se produit après l'isomérisation du complexe *trans* R'-Pd-R en complexe *cis* (Schéma. 1.12 et Schéma 1.13). Des mécanismes différents ont été proposés

pour les éliminations réductrices de complexes *cis*-dialcényl- et *cis*-diarylpalladium(II) d'une part et *cis*-dialkylpalladium d'autre part.

Il est en effet admis que les complexes *cis*-dialcényl- et *cis*-diarylpalladium(II) éliminent les deux entités organiques à partir du complexe de palladium tétra-coordiné (mécanisme non dissociatif) (Schéma. 1.12).

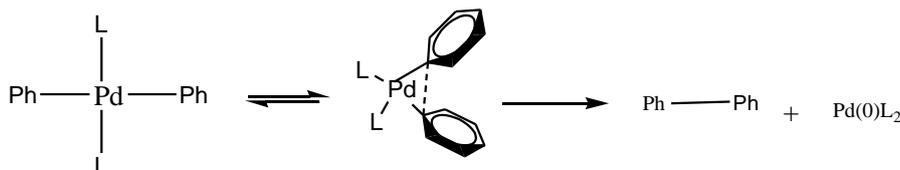


Schéma 1.12 : Mécanisme non dissociatif lors de l'élimination réductrice de complexes diarylpalladium

Au contraire, l'élimination de R-R' à partir des complexes *cis*-dialkylpalladium(II) est initiée par la dissociation du ligand L, générant ainsi un complexe de palladium tri-coordiné (mécanisme dissociatif) (Schéma. 1.13).

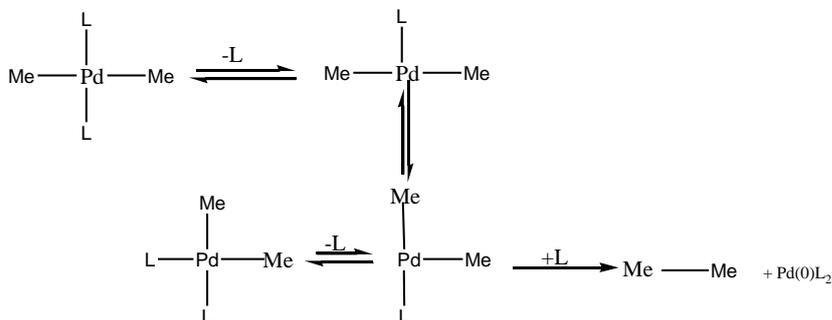


Schéma 1.13 : Mécanisme dissociatif lors de l'élimination réductrice de composés diméthylpalladium(II)

Les phosphines qui se dissocient le plus facilement sont alors les plus bénéfiques pour l'élimination réductrice et le classement suivant a été établi :

dppe \ll PEt $<$ PEt Ph $<$ PMePh $<$ PEtPh $<$ PPh .

Finalement le schéma récapitulatif suivant peut être proposé pour le cycle catalytique (Schéma. 1.14).

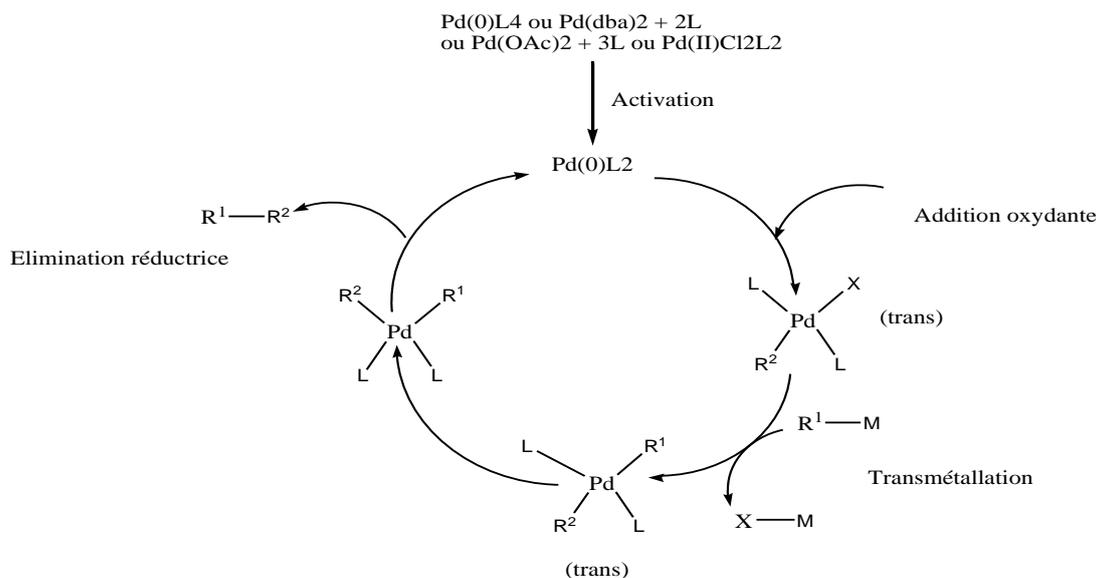


Schéma 1.14 : Cycle catalytique classique

1 .2. 3 Comparaison entre les différentes réactions de couplage organométalliques

a) Réactivité et sélectivité

L'électronégativité du métal utilisé a une forte influence sur les propriétés (réactivité, chimiosélectivité...) du réactif organométallique (cf. *fig. 1.15*). Ainsi, les organolithiens et organomagnésiens ne peuvent être utilisés lors de couplages réalisés sur des substrats hautement fonctionnalisés en raison de leur caractère fortement électronégatif qui leur confère une forte réactivité vis-à-vis de nombreux groupes.

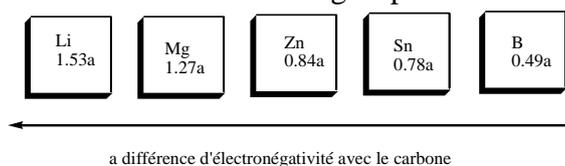


Schéma. 1.15 : Différence d'électronégativité de certains métaux avec le carbone

Par ailleurs, les rendements obtenus avec les organolithiens, lors de nombreuses réactions de couplage, sont inférieurs à ceux des autres réactifs organométalliques tels que Sn, Zn... De ce fait, les organolithiens ont rarement été utilisés, bien que quelques exemples aient été rapportés dans la littérature¹⁹. En effet, il a été postulé que les réactifs organolithiés, en raison de leur forte réactivité intrinsèque, réagissent, au moins dans certains cas, selon des réactions parasites, avec des complexes de Pd, inhibant ainsi la réaction de couplage²⁰.

¹⁹ Murahashi, S. I.; Yamamura, M.; Yanagisawa, K. - I.; Mita, N.; Kondo, K. *J. Org. Chem.* **1979**,

²⁰ Negishi, E.; Akiyoshi, K.; Takahashi, J. *J. Chem. Soc., Chem., Commun.* **1987**, 477.

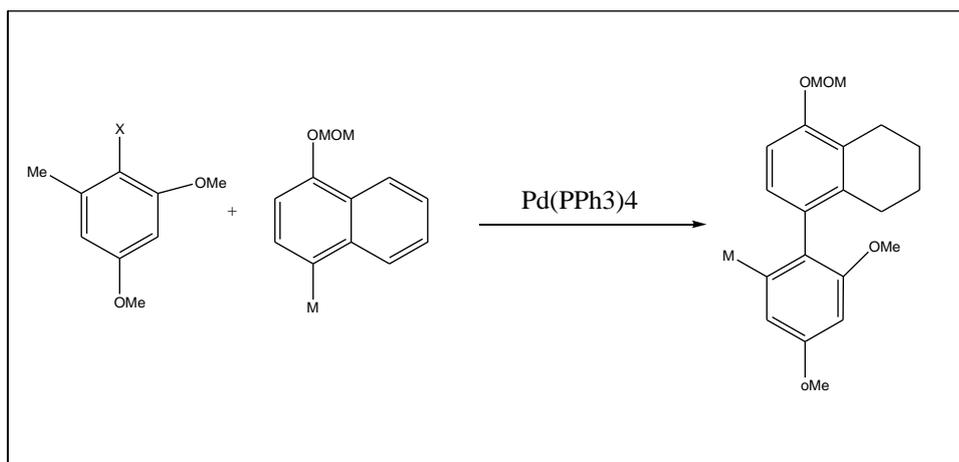
Contrairement aux organomagnésiens et organolithiens, les organoboranes, stannanes et-zinciques présentent une excellente compatibilité avec la plupart des groupes fonctionnels. Toutefois, alors que les réactifs organométalliques contenant du B ou du Sn sont en majorité stables vis-à-vis de l'eau ou des alcools, les organozinciques ne le sont en général pas. Cela exclut leur utilisation dans des solvants aqueux ou du moins protiques.

Par ailleurs, la gamme de produits accessibles par réaction de couplage ne permet pas de distinguer réellement les organoboranes, -zinciques et -stannanes. En effet, à partir de ces trois métaux, les groupes aryles, alcényles, alcynyles ou alkyles peuvent être transférés. De façon similaire, les halogénures aryliques, vinyliques, allyliques ou benzyliques peuvent être utilisés avec ces trois réactifs organométalliques.²¹ En outre, les couplages s'effectuent avec des chémo-, régio- et stéréosélectivité globalement comparables pour les trois métaux. On peut toutefois noter que s'il est souvent nécessaire de chauffer le milieu réactionnel pour réaliser les couplages à base de bore, un grand nombre de réactions utilisant les organozinciques sont effectuées à température ambiante. Par ailleurs, une comparaison directe des trois méthodes de couplage a rarement été réalisée et ces études doivent être considérées avec précaution car dans la plupart des cas les conditions réactionnelles du couplage n'étaient pas totalement optimisées. Ceci rend la comparaison des efficacités respectives de ces trois réactifs peu aisée. Dans le cadre de la synthèse de dérivés de la Korupensamine (un anti-HIV), une étude comparative des réactions de Suzuki, Stille et Negishi pour la synthèse de biaryles encombrés a toutefois été réalisée (cf. *Tableau 1.1*).²²

²¹ Pour des revues sur le couplage de Suzuki, voir (a) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457.

(b) Suzuki, A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 147.

²² ¹⁸ Hoye, T. R.; Chen, M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7940.



Entrée	X	M	Méthode	Rdt(%)
1	Br	SnBu ₃	A	0
2	I	SnBu ₃	A	0
3	Br	B(OH) ₂	B	56
4	I	B(OH) ₂	B	79
5	Br	ZnCl	C	16
6	I	ZnCl	C	50

Méthode A : ArX, Ar'SnBu₃ (2 éq.); Pd(PPh₃)₄ (10 mol%), PhMe, 110°C

Méthode B : ArX, Ar'B(O méthode C : Ar'Li et ZnCl₂ dans THF (-78°C puis T.A.) ajoutés à ArX, Pd(PPh₃)₄ (10 mol%), dans THF,H₂) (2 éq.), Pd(PPh₃)₄(10 mol%), PhMe, NaHCO₃ aq., 110°C

Méthode C : Ar'Li et ZnCl₂ dans THF (-78°C puis T.A.) ajoutés à ArX, Pd(PPh₃)₄(10 mol%), dans THF,

Tableau 1: Réactions de couplage d'un halogénure d'aryle substitué en position 2, 4 et 6 avec un composé organométallique

b) Synthèse des réactifs organométalliques

Les méthodes d'obtention de dérivés organométalliques à partir de B, de Sn ou de Zn sont globalement similaires. Il peut s'agir, principalement, de transmétallation, d'hydrométallation, de carbométallation....

La transmétallation, à partir de R-Li ou RMgX est une méthode classique, applicable avec une bonne efficacité au B²³, au Zn²⁴ et au Sn²⁵ (Schéma. 1.16).

²³ Brown, H. C.; Cole, T. E. *Organometallics* **1983**, 2, 1316.

²⁴ Tucker, C. E.; Majid, T. N.; Knochel, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 3983.

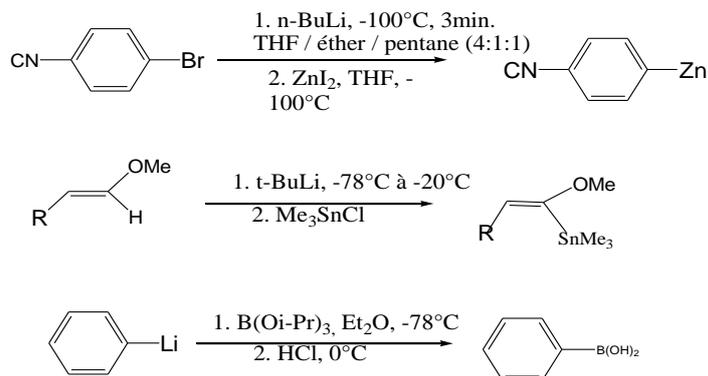


Schéma. 1.16 : Exemples de formation de réactifs organométalliques par transmétallation à partir de RLi ou $RMgX$

L'hydrométallation se révèle quant à elle particulièrement efficace avec le bore et permet d'obtenir facilement des alcénylboranes²⁶ ainsi que des dérivés alkylboranes²⁷

(Schéma. 1.17).

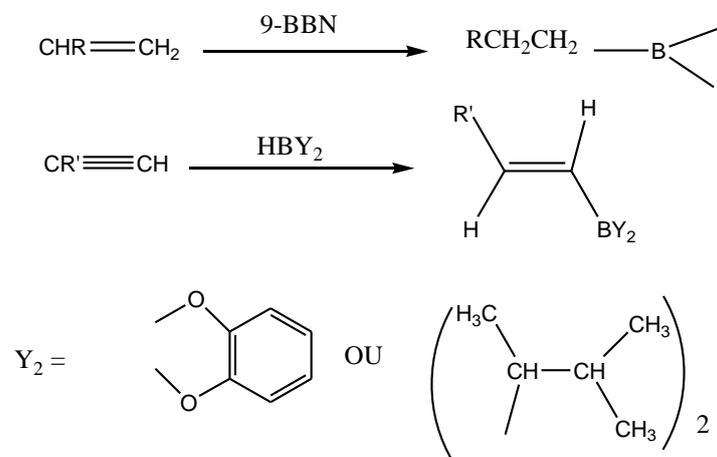


Schéma. 1.17: Exemples d'hydroboration d'alcynes ou d'alcènes

²⁵ Soderquist, J. A.; Hassner, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 1577.

²⁶ (a) Brown, H. C.; Gupta, S. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 4370.

(b) Brown, H. C.; Imai, T. *Organometallics* **1984**, 3, 1392.

²⁷ Brown, H. C.; Gupta, S. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 1816.

Des variantes à base de Sn ont été décrites mais sont d'un emploi moins fréquent (Schéma 1.18) La réaction de R^3SnH sur un alcène fournit un réactif tétraalkylstannane mixte, à partir duquel le groupe alkyl ajouté ne sera pas nécessairement le seul transféré lors de la réaction de couplage.

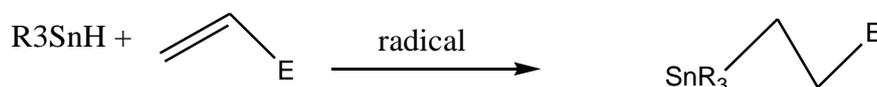


Schéma 1.18 : Synthèse de tétraalkylstannanes mixtes par action de R^3SnH sur un alcène

De plus, l'addition radicalaire de R^3SnH sur des alcynes monosubstitués présente comme inconvénient de fournir un mélange d'isomères E/Z, ce qui limite l'utilisation de cette méthode de préparation. Afin de pallier à ce problème, une méthode alternative a été développée²⁸ : elle consiste en l'addition stéréospécifique d'un stannylcuprate sur l'alcyne puis piégeage du produit formé par divers électrophiles (Schéma 1.19).

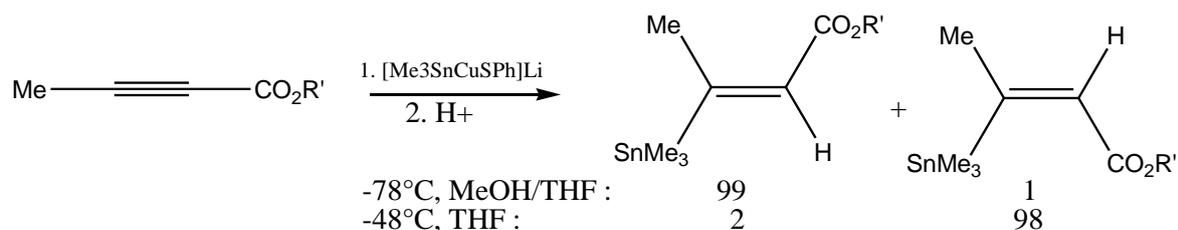


Schéma 1.19 : Synthèse stéréospécifique d'un stannane par action d'un stannylcuprate

La synthèse de réactifs organométalliques peut également être réalisée *via* des réactions de carbométallation. Ainsi des composés 2,2-diorgano-1-alcénylboranes peuvent être efficacement préparés par bromoboration d'alcynes terminaux, suivie du couplage, catalysé au Pd, du bromo-1-alcénylborane avec un organozincique (Schéma 1.20)²⁹.

Le couplage se produit avec rétention de configuration et cette procédure en deux étapes est globalement assimilable à une réaction de carbométallation d'alcynes³⁰.

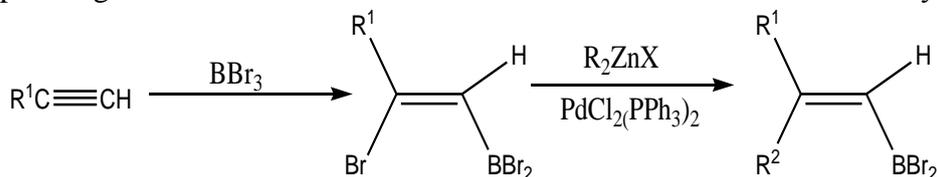


Schéma 1.20 :

Procédure en deux étapes de carboboration d'alcynes

²⁸ Piers, E.; Chong, J. M.; Morton, H. E. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 4905.

²⁹ Hyuga, S.; Chiba, Y.; Yamashina, N.; Hara, S.; Suzuki, A. *Chem. Lett.* **1987**, 1757.

³⁰ Satoh, Y.; Serizawa, H.; Miyaura, N.; Hara, S.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 1811.

Des exemples de carbozincation intramoléculaire d'alcynes ont également été rapportés dans la littérature. Récemment, *Negishi* a publié le résultat d'études concernant les réactions de carbozincation d'alcènes monosubstitués (Schéma. 1.21).³¹

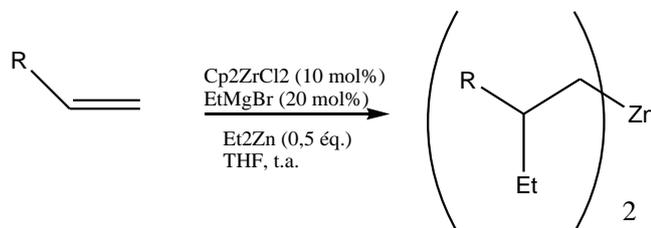


Schéma 1.21 : Carbozincation d'alcènes monosubstitués

Enfin, une méthode de stannation d'halogénures organiques catalysée par du Pd a été développée; une variante au bore est également possible (Schéma 1.22).

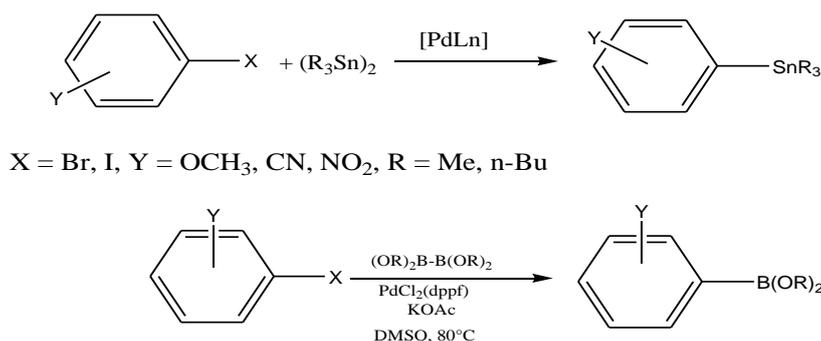


Schéma 1.22 : Synthèse de stannanes et de dérivés boroniques à partir d'halogénures

c) Autres facteurs

D'autres facteurs permettent de différencier les couplages réalisés avec du B, du Zn ou du Sn. Ainsi les organozinciques sont sensibles à l'humidité et demandent donc une manipulation sous atmosphère inerte. De façon classique, ils sont préparés et utilisés *in situ*. A l'opposé, alors que les di- et triorganylboranes sont relativement sensibles à l'humidité, les acides boroniques sont le plus souvent stables vis-à-vis de l'humidité et de l'oxygène, ce qui autorise leur manipulation sans précaution particulière.

De même, les composés organostannanes sont généralement insensibles à l'humidité. Cependant les réactifs et sous-produits (sels d'étain) du couplage de Stille présentent une toxicité certaine, ce qui rend ce couplage moins attrayant que les réactions de Suzuki et Negishi, pour lesquelles la toxicité des produits utilisés est bien moindre.

³¹ Gagneur, S.; Montchamps, J.-L.; Negishi, E.-I. *Organometallics* **2000**, *19*, 2417.

1.2.4 - Obtention du motif biarylique

1-2-4.1 - Généralités sur le couplage biarylique

Les biaryle, composés organique de structure très variées, comportent au moins deux cycle aromatique relié entre eux par une liaison aryle-aryle. On distingue :

- Les biaryles ou biphényles substitués qui comprennent deux cycle benzénique fonctionnalisés ou pas reliés ou pas reliés entre eux par une liaison C-C
- Les hétérobiaryle qui comportent un cycle aromatique, l'autre hétéroaromatique
- Les bihétéroaryles eux sont formés par deux cycles hétéroaromatique

Le couplage biarylique est connue depuis plus d'un siècle. Une des première réaction d'obtention des biaryle a été celle d'Ullmann en 1901. C'est exemple d'homo-couplage.

Cette réaction consiste à condenser des halogéneur aromatique avec eux-mêmes en présence de poudre de cuivre à haute température et en absence de base pour former un biaryle et un halogénure de cuivre³²

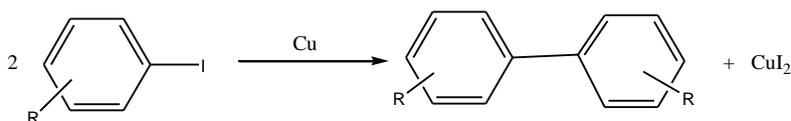


Schéma. 1. 23 : formation un biaryle et un halogénure de cuivre

La réaction d'Ullmann a été étendue à une grande variété de substrats hétérocycliques tels que le furanne, le thiophène, la pyrimidine, les hétérocycles aryle sont obtenus avec rendement variable.

Cette réaction est maintenant une réaction classique et facile à mettre en œuvre pour la formation de biaryle. Néanmoins, en raison de sa limitation à la synthèse de composé symétriques et une température assez élevée, elle est remplacée de plus en plus par les réaction de couplage croisé utilisant le palladium.

³² Ullmann, F ; J, Ber. 1901, 34, 2174 ; b) Ullmann, F ; J, Ber 1896 C) Ullmann, F ; J, Ann 1904, 332, 38, d) Fanta, P, E, chem. Rev. 1946, 38, 139.

1.2.4.2- La réaction de Suzuki

a) Généralités

a. 1 Généralités sur la réaction

La réaction de Suzuki-Miyaura catalysée par du palladium est devenue un outil synthétique de premier ordre permettant le couplage entre carbones. En 1981, Suzuki décrit pour la première fois le couplage d'un acide ou d'un ester boronique avec un halogénure ou un triflate permettant d'accéder à des biaryles. Depuis lors, des avancées ont été réalisées pour étendre le couplage, impliquant l'emploi de chlorures d'aryle non activés et de substrats encombrés, la possibilité de conduire les réactions avec une charge faible de catalyseur et à température ambiante. Les améliorations des conditions réactionnelles et le développement de nouveaux ligands ont permis de pouvoir réaliser le couplage de façon sélective. Par ailleurs, des variantes asymétriques ont également été rapportées.

Elle permet, à l'aide d'un catalyseur de Pd, de coupler des acides ou esters vinyloxy- et arylboroniques, *via* les boronates, avec des halogénures de vinyloxy ou d'aryle.

a. 2 Généralité sur le palladium

Propriétés

Le palladium est élément chimique métallique relativement peu abondant dans la croûte terrestre (0.015 ppm), de symbole Pd et de numéro atomique³³. C'est un métal précieux rattaché au groupe du platine. Il appartient à la 10^{ème} colonne du tableau périodique des éléments et occupe la cinquième ligne. Il se trouve à la quatrième place des métaux précieux.

Sa structure électronique fondamentale $1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^6 3d^{10} 4s^2 4p^6 4d^{10}$.

Le palladium, sous sa forme solide, est un métal mou, de couleur argentée, malléable et ductile que l'on l'états naturel, le palladium se dissout lentement dans les acides sulfurique, nitrique chlorhydrique³⁴.

Le palladium existe sous forme de six isotopes naturels : ^{102}Pd , ^{104}Pd ; ^{105}Pd ; ^{106}Pd ; ^{108}Pd ; ^{110}Pd .

Utilisation

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

l'ajout de ruthénium ou joaillerie. il est utilisé en bijouterie puisqu' il rentre dans la fabrication de l'or blanc. ses proches de celle du platine, ont font un métal de substitution intéressant puisque beaucoup moins cher.

Mais le principal secteur consommateur de palladium est industrie automobile. Le palladium sert en effet, avec d'autre composée, dans la fabrication de pots catalytique qui permettent d'accélérer la transformation des produits toxique issus de la combustion du carburant en composée moins nocifs : CO₂ et H₂O. Ce secteur consomme plus de la moitié de la demande mondiale³⁵

Le palladium est également employé en odontologie, dans les test de glycémie par bandelette, dans les bougies d'allumage des avion, dans la production d'instruments chirurgicaux. Certains photographes d'art font aussi leurs tirage sur un papier sensibilisé à la lumière avec du platine et de palladium. Cette alternative aux halogénures d'argent offre un meilleur contrôle du contraste et une exceptionnelle stabilité de l'image³⁶

Le palladium a la propriété d'absorber très grand quantité de dihydrogène .

Catalyseur à base de palladium

Le palladium et ses complexes formés par ajout de ligands phosphines s ont les catalyseurs qui ont connu le plus de sucée dans réaction de couplage .

Actuellement l' éventail des catalyseurs au palladium est très large. Ces catalyseurs sont soit à base de pladium(0)_ou palladium (II)_On distingue :

- Les complexes au palladium(0) dans lesquels le métal est très souvent coordonné à des ligands à base de phophines ou d'amine ;
- Les complexes de sels palladium (II)_(acétate , chlorure) ;
- Les complexe de sels de palladacycle (dans lesquels le palladium est au degré d'oxydation(II) _et est incorporé dans un hétérocycle)³⁷.

Les catalyseurs le plus fréquemment sont :

- Le tétrakis(triphénylphosphine)palladium(0) [pd(pph₃)₄]
- L' cétate de palladium(II) [pd(pph₃)₄]
- Le tris (dibenzylidène acétone) dipalladium(0)

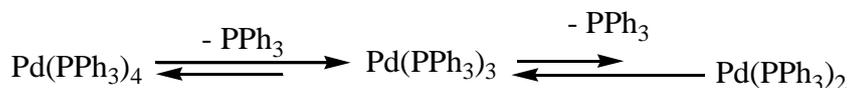
Le pd₂dba₃ beaucoup moins utilisé que le pd(pph₃) est une forme stable du pd(0). C'est une solide rouge qui peut etre synthésé par réduction de l'hexachloropalladate 4de sodium en présence de la dibenzylidène acétone. Dans ce complexe, chaque atome de palladium est coordonné avec trios molécules de dba pour former un complexe à 16 électrons.

³⁵ [http://fr.wikipedia.org/wiki/Palladium-\(chimie\)](http://fr.wikipedia.org/wiki/Palladium-(chimie)) (consulté le 17 mars 2013)

³⁶ <http://en.Wikipedia.org/wiki/palladium> (consulté le 17 mars 2013)

³⁷ Fisher, E.O.; werner, H. chem. Ber. 1962,95, 703.

La source de palladium la plus utilisée dans presque toutes les applications de complexe de palladium (0) en chimie organique est le $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$:

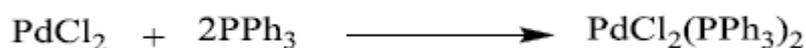


espèce catalytique

Les sources de palladium la sont très nombreuses. Le palladium (0) est souvent obtenu par réduction in situ de sels de palladium élément en présence soit d'hydrures ou de composés organométallique. Par ailleurs le $\text{Pd}(\text{Aoc})_2$ est réduit en présence de phosphine.



Le PdCl_2 reste la source la plus courante de Pd. Il est préparé par action du chlore sur le palladium élémentaire. Les composés du Pd (II) est le principale précurseur de nombreux autres catalyseurs à base de palladium. Il précipite, dans l'acide nitrique, sous forme d'acétate de palladium (II) par addition d'acide acétique : $\text{Pd}(\text{OAc})_2$. Ce dernier présente l'avantage par rapport au précédent d'être soluble en milieu organique. Il réagit avec la triphénylphosphine pour donner le dichlorobis(triphénylphosphine)palladium (II) $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ qui peut être formé in situ³⁸.



$[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ est réduit avec l'hydrazin (N_2H_4), en présence d'un excès de triphénylphosphine pour conduire au tétrakis(triphénylphosphine)palladium (0) $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ ³⁹.

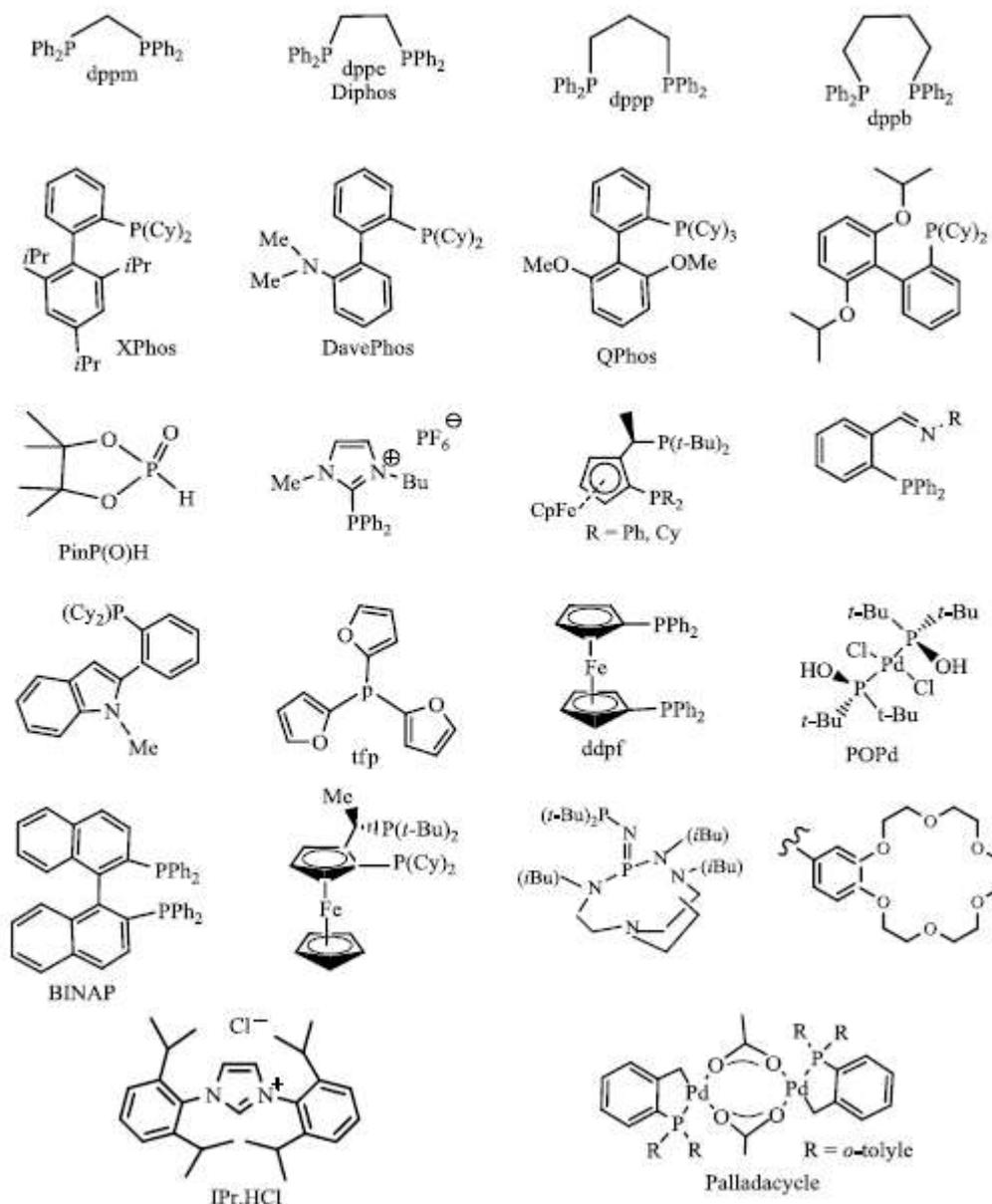


L'association du palladium avec des ligands phosphines ou autres permet de former des complexes susceptibles d'agir comme des catalyseurs très efficaces. Il existe différents

³⁸ A)baller, R. B.;Hermann, W.A. ; Ofele, K.;brossner, C. Angew. Chem. Int. Ed.Engl.**1995**, 34,1848; b) Gibson, s.; Foster, D.;Tooze, R.; Cole-Hamilton, D. chem. Commun. **2001**, 8, 779; c) Shaw, B.L.; perera,S, D.;Staley, E. A.; Chem. Commune. **1998**, 13, 1361; d) Bedford, R; Welch, S, Chem. Commun. **2001**, 1, 129; e) Albison, D.; Bedford, R, scully, N. TetrahedromLett. **1998**, 39, 9793; f) Zapf, A.; Beller, M.; Chem. Eur. J. **2006**, 6, 1830; g)Beller, M., Chem. Eur.J.**2006**,6,1830;g) Beller, M; Zapf, A. Synlett**1998**, 7, 792.

³⁹ Miyaura, N. ; Suzuki, A. OrganicSyntheses 8, **1993**, 532.

classe des ligands : les phosphines, les phosphites, les ligands ayant des phosphines et des hétéroatomes (N, O ou S) et des ligands non phosphorés de type carbène. ils ont une influence sur la vitesse, le contrôle de la régiosélectivité et l'émantiosélectivité de la réaction. La liste de la structure de quelque ligands est reportée ci-après

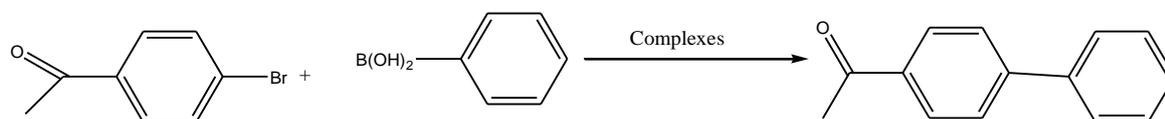


b) Conditions générales de réaction

Les couplages sont généralement effectués dans des solvants organiques comme le thf ou le diéthyléther, mais c'est dans le xylène, le toluène et le dmf que les meilleurs résultats ont été obtenus. Les bases utilisées sont le plus souvent inorganiques telles que par exemple : Na_2CO_3 , Cs_2CO_3 , K_2CO_3 , KF et NaOH. Certains mécanismes mettent en évidence que la base

est engagée dans la sphère de coordination du métal, et accélère l'étape de transmétallation, ce qui explique l'influence de la nature de la base sur les vitesses de réaction.

Le métal le plus utilisé est le palladium, sous forme de catalyseurs associés à une grande variété de ligands. Le nickel a également donné de bons résultats pour les couplages de Suzuki, cependant, ces composés sont plus toxiques.⁴⁶ Les catalyseurs de palladium sont généralement associés à des ligands de type monoarylphosphine, comme le tétrakis(triphénylphosphine)palladium Pd(PPh₃)₄. Même s'ils conduisent à de bons rendements, ils nécessitent souvent de grandes quantités de catalyseurs allant de 1 à 10 mol %. C'est pourquoi de nombreuses équipes travaillent sur l'élaboration de nouveaux ligands de plus en plus performants⁴⁰.



Récemment, quelques ligands monodentés encombrés ont été utilisés avec succès pour les couplages de Suzuki, et les résultats les plus frappants ont été relevés pour le couplage de la 4-bromoacétophénone avec l'acide phénylboronique. En effet, en 1995, Beller et Herrmann ont décrit l'utilisation du palladacycle formé par addition de la tri-*ortho*-tolylphosphine P(*o*-tol)₃ au Pd(OAc)₂ pour ce couplage. Ils obtiennent un TON de 74 000 en présence de K₂CO₃, à 130 °C après 16 heures dans le xylène⁴¹. Cole-Hamilton, Gibson et coll. ont également obtenu un TON très élevé de 334 500 avec le complexe phosphopalladacycle synthétisé avec l'*o*-bromobenzylphosphine⁴². Finalement, Buchwald et Wolfe ont prouvé l'efficacité d'un ligand biphenyle encombré tel que l'(*o*-biphényl)P(*t*-Bu)₂. Ils obtiennent un TON de 100 000 000 pour cette réaction, ce qui correspond au meilleur résultat décrit avec des ligands de type phosphine⁴³.

L'association du palladium à des ligands de type phosphite fournit également de très bons systèmes pour la catalyse. La nature du ligand phosphite a une influence, et seuls les phosphites encombrés s'avèrent efficaces pour effectuer ces couplages, comme par exemple : P(O-2,4-*t*Bu₂C₆H₃)₃ ou encore P(O*i*Pr)₃. Zapf et Beller obtiennent avec ces ligands des TON

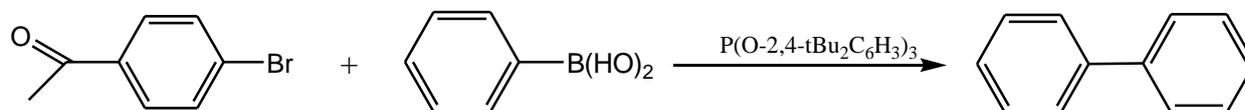
⁴⁰ (a) J. Hassan, M. Sévignon, C. Gozzi, E. Schulz, M. Lemaire, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359; (b) M. Pramick, S. M. Rosemeier, M. T. Beranek, S. B. Nickse, J. J. Stone, R. A. Jr. Stockland, S. M. Baldwin, M. E. Kastner, *Organometallics* **2003**, *22*, 523.

⁴¹ Beller, H. Fischer, A. Herrmann, K. Öfele, C. Brossmer, *Angew. Chem., Int. Ed. Eng.* **1995**, *34*, 1848.

⁴² S. Gibson, D. Foster, G. Eastham, R. Tooze, D. Cole-Hamilton, *Chem. Commun.* **2001**, 779.

⁴³ (a) J. Wolfe, S. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2413; (b) J. Wolfe, R. Singer, B. Yang, S. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9550.

supérieurs à 820 000 pour des substrats non activés comme par exemple pour le couplage du bromobenzène avec l'acide phénylboronique⁴⁴.



Avec ces ligands phosphites d'excellents résultats ont également été obtenus pour le couplage de la 4-bromoacétophénone avec l'acide phénylboronique. En effet, en 1998, Bedford et son équipe ont préparé le complexe *ortho*-métal Pd(II) triarylposphite qui s'est avéré très efficace avec un TON de 1 000 000 à 110 °C⁴⁵. Puis en 2001, il met au point, avec S. Welch, un nouveau palladacycle encore plus efficace qui lui permet d'effectuer le même couplage avec un TON de 475 000 000⁴⁶ ce qui correspond au meilleur TON pour la réaction de Suzuki, tous types de ligands confondus.

En 2003, ils montrent que les phénomènes d'hydrolyse de ligands jouent un rôle important dans l'activité catalytique de certains complexes⁴⁷.

D'autres types de ligands non phosphorés ont permis d'effectuer des couplages entre la 4-bromoacétophénone et l'acide phénylboronique avec de faibles quantités de palladium tout en conservant de bons rendements. Tout d'abord, Milstein a montré que l'activité du catalyseur peut être maintenue sans phosphine⁴⁸. En effet, il obtient un TON de 840 000 en utilisant un ligand de type imine.

Les ligands carbènes ont également prouvé leur efficacité et permettent de former des catalyseurs plus actifs que ceux à base de triphénylphosphine⁴⁹. Cavell et McGuinness ont effectué des couplages avec 0,0004 % de catalyseur.⁵⁰ Plus récemment, Zhang et coll. ont utilisé un ligand imidazolium tétradenté *N*-hétérocyclique supporté sur solide avec d'excellents résultats. Ils couplent le 4-bromoanisole (peu réactif) avec l'acide phénylboronique en présence de 0,0001 mol % de catalyseur, dans l'eau, avec un rendement de 70 %⁵¹.

⁴⁴ A. Zapf, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1830.

⁴⁵ D. A. Albisson, R. B. Bedford, S. E. Lawrence, P. N. Scully, *Chem. Commun.* **1998**, 2095

⁴⁶ R. B. Bedford, S. L. Welch, *Chem. Commun.* **2001**, 129.

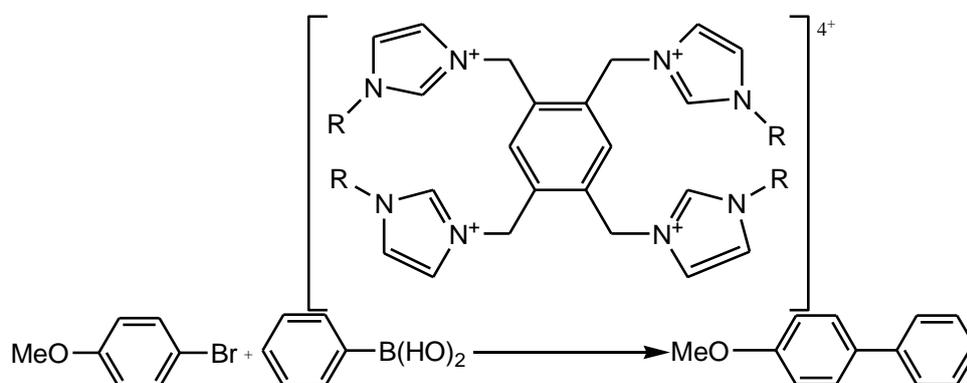
⁴⁷ R. B. Bedford, S. L. Hazelwood, M. E. Limmert, J. M. Brown, S. Ramdeehul, A. R. Cowley, S. J. Coles, M. B. Hursthouse, *Organometallics* **2003**, *22*, 1364.

⁴⁸ H. Weissman, D. Milstein, *Chem. Commun.* **1999**, 1901.

⁴⁹ (a) T. Weskamp, V. P. W. Böhm, W. A. Herrmann, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *585*, 348; (b) W. Herrmann, V. P. W. Böhm, C. Gstöttmayr, M. Grosche, C. Reisinger, T. Weskamp, J. S.P. Nolan, *J. Org. Chem.* **2002**, *21*, 2866.

⁵⁰ Y. Zhao, Y. Zhou, D. Ma, J. Liu, J. Li, T. Y. Zhang, H. Zhang, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *10*, 1643

⁵¹ X. Sava, L. Ricard, F. Mathey, P. Le Floch, *Organometallics* **2000**, *19*, 4899.



Nous pouvons aussi citer les ligands de type ferrocène, préparés par Mathey et Le Floch, qui sont particulièrement efficaces, avec un TON de 980 000 pour le couplage de la 4-bromoacétophène avec l'acide phénylboronique

Parallèlement à ces travaux sur l'élaboration de ligands de plus en plus efficaces, d'autres équipes travaillent sur l'utilisation de complexes de palladium pour les réactions de couplage de Suzuki, sans addition de ligand⁵². Dernièrement, Leadbeater a décrit avec Marco des réactions de couplage de Suzuki sans addition de complexes de métaux de transition. Les réactions sont chauffées à 150 °C à l'aide de micro-ondes dans l'eau pendant 5 minutes, en présence d'un équivalent de sel de bromure de tétrabutyl-ammonium. Les résultats varient beaucoup en fonction des réactifs utilisés⁵³.

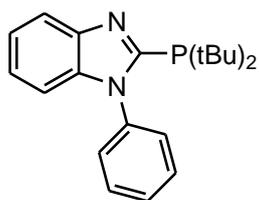
Enfin, les dernières années de recherche ont vu l'émergence des travaux sur les couplages plus difficiles et notamment les couplages des réactifs chlorés, composés avantageux car beaucoup moins chers que leurs homologues bromés ou iodés.

La plupart des grands groupes de recherches précédemment cités ont bien sûr continué leur travaux et ont amélioré ou optimisé leurs systèmes catalytiques afin de les rendre actifs lors des couplages des composés chlorés. Parmi les résultats les plus probants on peut citer les travaux récents de Beller⁵⁴ qui couple à 100°C, avec un TON de 8500, le 4-chloroacétophène et l'acide phénylboronique à l'aide d'un ligand N-Phenyl-2-(dialkylphosphino)imidazole.

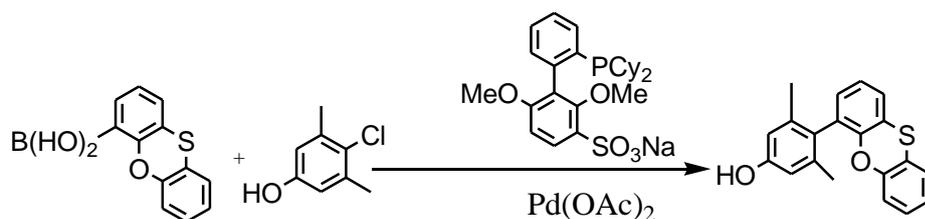
⁵² (a) Y. Deng, L. Gong, A. Mi, H. Liu, Y. Jiang, *Synthesis* **2003**, 337; (b) L. M. Klingensmith, N. E. Leadbeater, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 765.

⁵³ N. E. Leadbeater, M. Marco, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 5660.

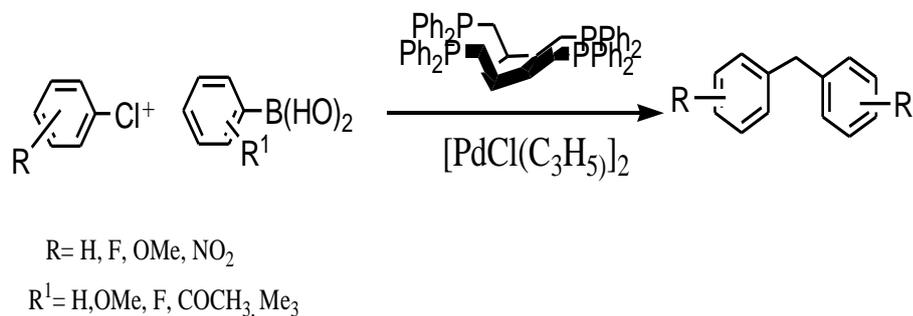
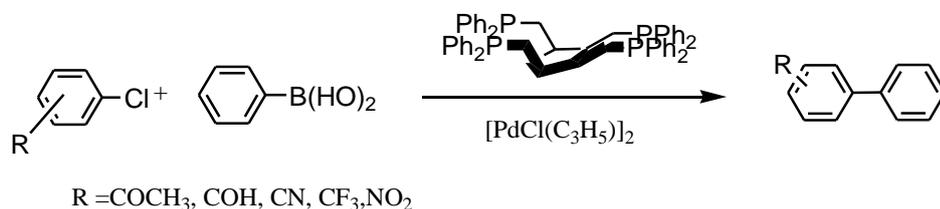
⁵⁴ S. Harkal, F. Rataboul, A. Zapf, C. Fuhrmann, T. Riermeier, A. Monsees, M. Beller, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1742



Buchwald a de son côté développé un système catalytique soluble en milieu aqueux qui permet, par exemple, le couplage d'acides boroniques complexes comme l'acide phenoxathiin-4-ylboronique avec le très encombré 4-chloro-3,5-diméthylphénol⁵⁵.



Enfin, Santelli et Doucet ont développé un nouveau ligand tétraphosphine très efficace dans les couplages des chlorures d'aryle activés avec des TON compris entre 2500 et 13000⁵⁶ et dont l'activité permet même les couplages des chlorures de benzyle activés⁵⁷.



⁵⁵ K. W. Anderson, S. L. Buchwald, *Angew. Chem, Int. Ed.* **2005**, *44*, 6173.

⁵⁶ M. Feuerstein, H. Doucet, M. Santelli, *Synlett* **2001**, 1458

⁵⁷ L. Chahen, H. Doucet, M. Santelli, *Synlett* **2003**, 1668

c) Cycle catalytique

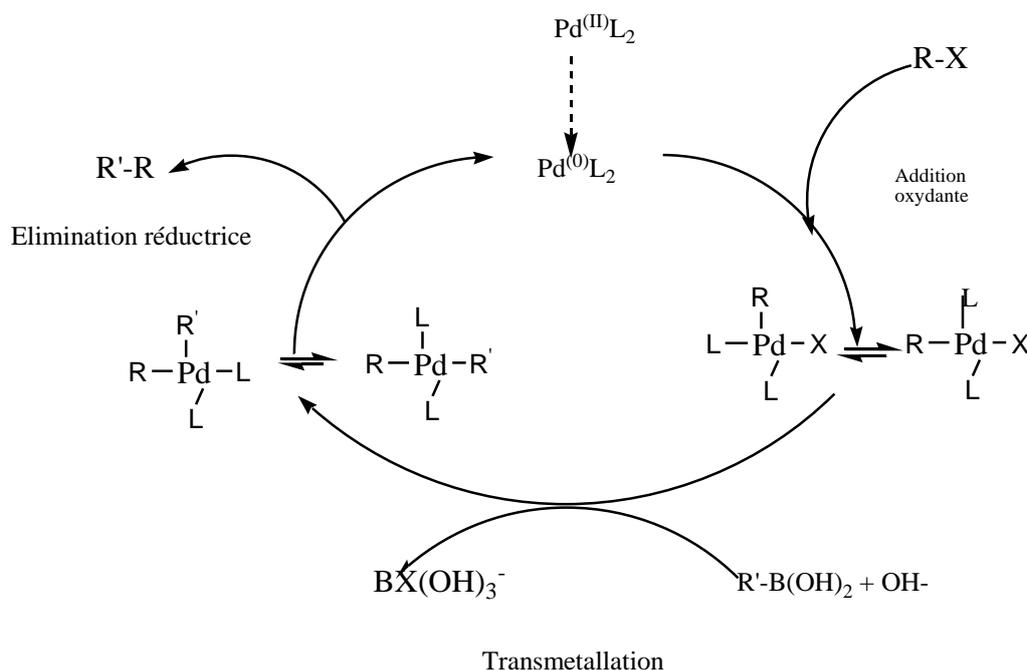
Le cycle catalytique, habituellement accepté, de la réaction de Suzuki fait intervenir les trois étapes suivantes:

- a. Addition oxydante de RX sur le métal
- b. Transmétallation, c'est-à-dire transfert du ligand carboné R' du bore sur Pd^{II} par substitution de X. C'est l'étape la plus lente et la moins comprise du point de vue mécanistique.
- c. Elimination réductrice des ligands R et R' de Pd^{II} pour donner le produit de couplage et la régénération de l'espèce catalytique.

Du point de vue du mécanisme intime de la réaction, il a été établi⁵⁸ que l'étape limitante de la réaction dépend de la nature du groupement X : Dans le cas où X = I, l'étape limitante serait l'étape de transmétallation, alors que dans le cas où X = Br, ce serait l'étape d'addition oxydante qui devient limitante. Les iodures d'aryle sont les plus réactifs vis-à-vis de l'addition oxydante sur le Pd⁰.

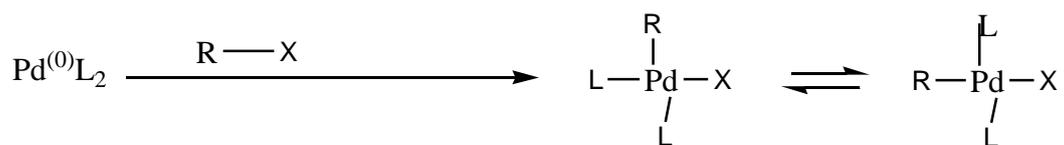
Les bromures sont plus difficiles à activer mais restent quand même assez réactifs si on les compare aux chlorures qui ont plus rarement été couplés, alors que ce sont les plus intéressants car les moins coûteux.

⁵⁸ G. B. Smith, G. C. Dezeny, D. L. Hughes, A. O. King, T. R. Verhoeven, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 8151.

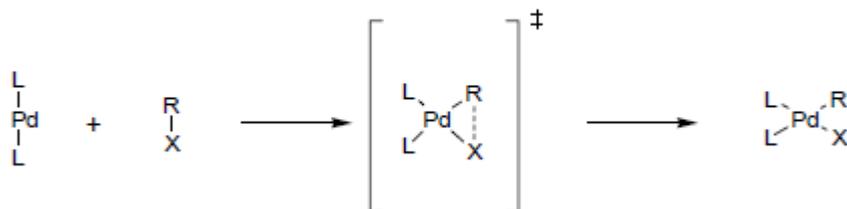


Le mécanisme de l'addition oxydante a fait l'objet de nombreuses investigations et même si de nombreux chemins réactionnels sont proposés, les conclusions vont toutes dans le même sens : l'espèce issue de l'addition oxydante d'un halogénure d'aryle ou d'alkyle sur un complexe de palladium(0) possède une configuration *cis* et ce malgré le fait que la plupart des espèces qui ont pu être isolées et caractérisées possèdent une configuration *trans*.

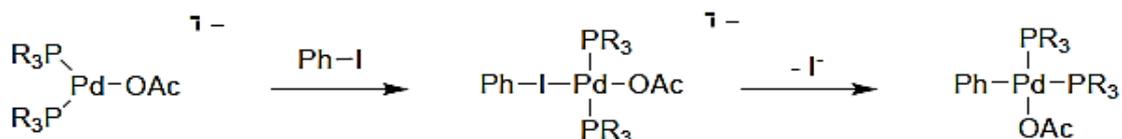
Ainsi l'addition oxydante se déroule donc en 2 étapes: l'insertion du palladium dans la liaison C-X et l'isomérisation *cis-trans* de l'espèce formée.



La plupart des études faites sur l'addition oxydante font l'hypothèse que l'espèce de départ est l'espèce $[\text{Pd}^{(0)}\text{L}_2]$, issue de la réduction du complexe $[\text{Pd}^{(\text{II})}\text{XL}_2]$ ou de la perte de deux ligands de $[\text{Pd}^{(0)}\text{L}_2]$. Cette espèce de départ réagit par la suite de manière concertée avec l'halogénure formant un état de transition à trois centres avant de donner finalement le complexe *cis* attendu.



Bien sûr, ce mécanisme est un mécanisme général, et il est possible que certains halogénures ou que certains complexes forment des intermédiaires assez différents de celui proposé. Récemment, Goossen et Thiel ont réalisé une étude à l'aide de calculs fonctionnels de densité sur l'addition oxydante de l'iodobenzène sur le complexe $[\text{Pd}(\text{PMe}_3)_2\text{OAc}]^-$ ainsi que sur les différents mécanismes et espèces intermédiaires proposés auparavant⁵⁹. Celle-ci semble confirmer les travaux d'Amatore et Jutand⁶⁰, selon lesquels l'espèce, qui subit l'addition oxydante, serait en fait l'espèce $[\text{Pd}^{(0)}\text{L}_2\text{X}]^-$. Cette étude suggère un nouvel intermédiaire réactionnel anionique où le iodobenzène serait coordonné linéairement au palladium via l'atome d'iode.



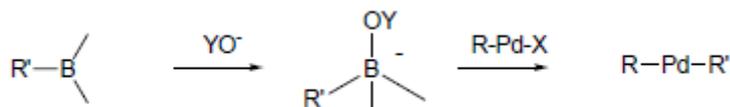
Le mécanisme de l'isomérisation de l'espèce *cis* en l'espèce *trans*, généralement observée, a été étudié dans le cas des complexes $[\text{PdRX}(\text{PPh}_3)_4]$ (R = aryle, X = halogène) dans le THF par Espinet *et al*⁶¹. Il semble qu'il existe quatre mécanismes possibles : deux auto-catalytiques et deux assistés par le solvant.

⁵⁹ L. J. Goossen, D. Koley, H. L. Hermann, W. Thiel, *Organometallics* **2005**, *24*, 2398.

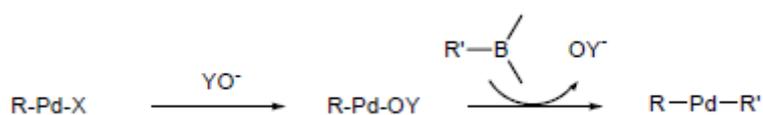
⁶⁰ C. Amatore, A. Jutand, A. Suarez, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9531

⁶¹ A. L. Casado, P. Espinet, *Organometallics* **1998**, *17*, 954

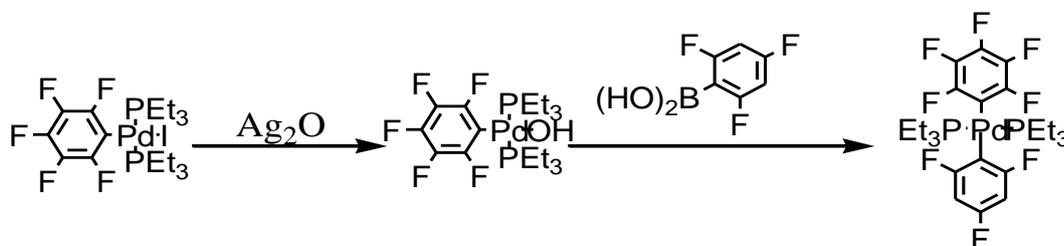
fonctionnels) pour subir l'étape de transmétallation. L'ajout d'une base permet de le convertir en complexe organo-borate beaucoup plus réactif.



Le deuxième mécanisme proposé par Suzuki⁶³ implique le passage par une espèce alcoxy palladiée : Cela a été postulé dans le cas de l'utilisation de bases faibles ne pouvant conduire normalement à des organoborates.



Ce dernier mécanisme a d'ailleurs été observé par Osakada *et al*⁶⁴ lors de la transmétallation contrôlée du complexe *trans*-Pd(C₆F₅)I(Pe_t3)₂ avec l'acide 2,4,6-trifluorophénylboronique en présence d'oxyde d'argent (Ag₂O). Avant la formation de l'espèce *trans*-[Pd(C₆F₅)(2,4,6-C₆F₃H₂)(Pe_t3)₂], ils observent l'apparition d'un intermédiaire réactionnel *trans*-[Pd(C₆F₅)(OH)(Pe_t3)₂] correspondant au remplacement de l'atome d'iode par un groupement OH provenant de l'eau présente lors de la réaction.



Ainsi le rôle de la base semble dépendre des réactifs et du catalyseur mis en jeu mais encore une fois la dernière étude tend à démontrer que l'espèce, issue de la transmétallation, aurait une configuration *trans*.

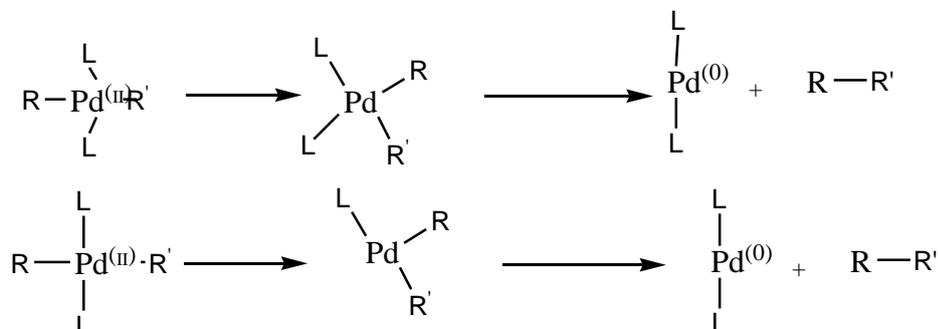
Cette dernière espèce est aussi celle qui va devoir subir l'étape suivante du cycle catalytique, l'élimination réductrice. Celle-ci a été largement étudiée et ce depuis plusieurs années notamment par Stille⁶⁵ et deux mécanismes sont proposés. Le premier considère un

⁶³ N. Miyaura, Y. Yamada, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3437.

⁶⁴ Y. Nishihara, H. Onodera, K. Osakada, *Chem. Commun.* **2004**, 192.

⁶⁵ A. Gillie, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4933.

couplage direct des substituants en position *cis* appelé *cis*-élimination, et le second prévoit la formation d'une espèce intermédiaire par la perte d'un ligand labile avant l'élimination à proprement parler



Encore une fois, il faut noter que l'espèce *trans*, parfois isolable, doit subir une isomérisation ou un changement de forme pour que la réaction ait lieu.

1-5 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons montré que durant les trente dernières années, un grand nombre de réactions de couplage catalysées par des métaux de transition ont été développées. La plupart d'entre elles se déroulent selon un mécanisme similaire. Les grandes lignes de leur cycle catalytique sont bien connues et impliquent une séquence addition oxydante - transmétallation - élimination réductrice.

Divers complexes de Pd ou Ni ont été utilisés, des halogénures ainsi que des triflates d'alkyles ou d'aryles servant d'électrophiles. Une grande variété de réactifs organométalliques (composés à base de B, de Zn, de Sn, d'Al, de Cu...) peut être employée comme nucléophiles. Si l'on s'intéresse plus particulièrement au couplage de Suzuki, il est clair que les dérivés organoborés sont aujourd'hui largement utilisés pour les réactions de couplage. Leur compatibilité avec de nombreux groupes fonctionnels, leur stabilité vis-à-vis de l'eau et de l'air, leur très faible toxicité et enfin le fait qu'ils soient faciles d'accès sont autant de facteurs expliquant le succès qu'ils rencontrent. Appliqués dans de nombreuses réactions de couplage, ils ont permis de synthétiser efficacement des structures très variées.

