N° ordre : 4254

Université des Sciences et Technologies de Lille

École Doctorale des Sciences de la matière, du rayonnement et de l'environnement

Thèse

pour obtenir le grade de

Docteur de l'Université des Sciences et Technologies de Lille

En chimie organique et macromoléculaire

Présentée et soutenue publiquement par

Julien DHEUR

le 12 novembre 2008

HYDROACYLATION CARBONYLANTE D'ALCYNES : NOUVELLE VOIE D'ACCES A DES CETONES ALPHA,BETA-INSATUREES

Directeur de la thèse :

M. A. MORTREUX, Professeur à l'Université des Sciences et Technologies de Lille (FR)

Devant la commission d'examen:

Président de jury :

M. J.-C. FIAUD, Professeur à l'Université Paris-Sud (FR)

Rapporteurs :

Mme. C. CLAVER, Professeur à l'Universitat Rovira i Virgili de Tarragone (ES)
M. M. PFEFFER, Directeur de Recherche à l'Université Louis Pasteur de Strasbourg (FR)

Examinateurs :

M. Y. CASTANET, Professeur à l'Université des Sciences et Technologies de Lille (FR)
M. M. SAUTHIER, Maître de conférence à l'Université des Sciences et Technologies de Lille (FR)

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

REMERCIEMENTS

Ce travail a été réalisé au sein de l'équipe Synthèse OrganoMétallique et Catalyse (SOMC) de l'Unité de Catalyse et Chimie du Solide (UCCS-UMR-CNRS 8181) dirigée par le Professeur André Mortreux. Je tiens à lui exprimer ici ma profonde gratitude pour m'avoir permis de réaliser ce travail de thèse et pour la confiance et les précieux conseils qu'il m'a prodigué durant ces trois années en tant que directeur de thèse.

Je remercie vivement le Professeur Carmen Claver, professeur à l'Universitat Rovira i Virgili de Tarragone, et le Docteur Michel Pfeffer, directeur de recherche à l'Université Louis Pasteur de Strasbourg, pour l'intérêt qu'ils ont porté à ce travail en acceptant de le juger. Je remercie également le Professeur Jean-Claude Fiaud, professeur à l'Université Paris-Sud, qui a accepté d'examiner ce travail.

Je tiens à adresser mes plus sincères remerciements au Professeur Yves Castanet, professeur à l'Université de Lille 1, et au Docteur Mathieu Sauthier, maître de conférence à l'Université de Lille 1, pour leur encadrement, leurs nombreux conseils, mais aussi pour les échanges et critiques apportés tout au long de ce travail, ainsi que pour l'écoute et la disponibilité qu'ils m'ont accordés.

Je remercie sincèrement l'organisation du COST-D40, le professeur Carmen Claver ainsi que le Docteur Cyril Godart pour l'opportunité qu'il m'a été donné de réaliser l'étude par RMN sous haute pression au sein du laboratoire OMICH de l'Universitat Rovira i Virgili de Tarragone ; mais aussi pour leur accueil, leur disponibilité et l'enrichissement, scientifique et personnel, que ce séjour m'a apporté.

Je remercie vivement tous les collègues du laboratoire, permanents ou de passage, qui ont permis à ce travail d'être réalisé dans les meilleures conditions avec une pensée particulière au Professeur Lydie Pelinski, pour m'avoir enseigné la chimie organique et les rouages de l'université depuis de nombreuses années, à Sylvain, pour m'avoir supporté comme voisin de paillasse durant ces trois années, et à Natacha, pour m'avoir supporté comme voisin de bureau durant ces trois années. Je remercie également Marc Bria, ingénieur de recherche au centre commun de mesure RMN, pour sa coopération et sa disponibilité dans les études RMN effectuées à l'Université de Lille.

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

Je ne saurais jamais assez remercier le docteur Christophe Biot, maître de conférence à l'Université de Lille 1, en qui j'ai trouvé plus qu'un collègue, confident ou conseiller mais un véritable ami, sans qui ces trois années de labeur n'auraient jamais été aussi riches d'un point de vue professionnel comme personnel. Je remercie le docteur Sophie Picart-Goetgeluck, maître de conférence à l'Université de Lille 1, pour sa gentillesse, sa disponibilité, sa bonne humeur, son écoute et ses encouragements tout au long de ces années passées ensemble.

Je ne saurais jamais assez remercier ma famille et, notamment mes parents, pour m'avoir permis de réaliser ce long cursus universitaire dans les meilleures conditions mais aussi pour m'avoir accompagné et soutenu dans cette voie.

Pour terminer, ces années d'étude sont dédiées aux deux plus importants catalyseurs à mes yeux, Denise et Léo. Leurs activités catalytiques pour me faire avancer dépassent toutes les techniques de mesure.

© 2009 Tous droits réservés.

http://www.univ-lille1.fr/bustl

A Léo,

A Denise.

© 2009 Tous droits réservés.

http://www.univ-lille1.fr/bustl

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS **2**

1- INTRODUCTION **8**

2- LES REACTIONS D'HYDROACYLATION : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE **11**

11

2.1. La stratégie d'Umpolung : synthèse d'anions acyles « masqués » 12

2.1.1. Dérivatisation de la fonction carbonyle avec l'utilisation de dithianes et d'acétals 12

2.1.2. Condensation benzoïne et réaction de Stetter 13

2.2. Utilisation de réactifs organométalliques : synthèse d'anions acyles « non masqués » 16

2.2.1. Synthèse d'acyle organométallique par addition oxydante 16

2.2.2. Synthèse des composés organométalliques stoechiométriques par insertion de CO 20

2.2.3. Réactions catalytiques de carbonylation 33

2.3. Conclusion de l'étude bibliographique 40

3- ADDITION CARBONYLANTE D'ACIDES BORONIQUES SUR DES ALCYNES VRAIS NON FONCTIONNALISES **41**

3.1. Mise en place du système 41

3.1.1. Bases bibliographiques 41

3.1.2. Résultats préliminaires 42

3.2. Optimisation et développement du système 49

3.2.1. Influence des quantités de réactifs 49

3.2.2. Influence de la pression de monoxyde de carbone 50

3.2.3. Influence du solvant 52

3.2.4. Influence de la température 53

3.2.5. Influence du précurseur catalytique 54

3.2.6. Influence de l'alcyne terminal 57

3.2.7. Influence de l'acide boronique 59

3.2.8. Application du système à d'autres dérivés borés 61

3.2.9. Conclusions sur la synthèse des cétones α,β-insaturées 64

3.3. Synthèse de cyclopenténones 64

3.3.1. Utilisation des cyclopenténones 65

3.3.2. Les synthèses de cyclopenténones utilisant les métaux de transition 66

3.4. Application du système à la synthèse de cyclopenténones 73

3.4.1. Résultats préliminaires 73

3.4.2. Conclusion sur la synthèse de cyclopenténones 77

3.5. Conclusions 78

© 2009 Tous droits réservés. http://www.univ-lille1.fr/bustl

4- APPLICATION DU SYSTEME A LA SYNTHESE DE MOTIFS FURANIQUES 80

4.1. Synthèse de dérivés furaniques 80

4.1.1. Synthèse de furanes par réactions de cyclisation 82

4.1.2. Synthèse de furanes disubstitués 83

4.1.3. Synthèse de furanes trisubstitués 84

4.1.4. Synthèse de furanes tétrasubstitués 86

4.1.5. Conclusion 88

4.2. Application du système à la synthèse de dérivés furaniques 89

4.2.1. Mise en place du système 89

4.2.2. Influence des proportions relatives d'acide boronique et d'alcool propargylique 92

4.2.3. Influence de la pression de monoxyde de carbone 93

4.2.4. Influence du solvant 95

4.2.5. Influence de la température 95

4.2.6. Influence du précurseur catalytique 96

4.2.7. Influence de l'acide boronique 99

4.2.8. Influence de différents alcools propargyliques et dérivés 101

4.3. Conclusion 106

5- ETUDE MECANISTIQUE DE LA REACTION D'HYDROACYLATION D'UN ALCYNE TERMINAL 107

5.1. Le cycle catalytique proposé 107

5.1.1. Acylation directe d'un alcyne terminal 108

5.1.2. Intermédiaires de types vinylidènes 109

5.2. Expériences RMN par marquages isotopiques 110

5.2.1. Utilisation d'alcynes vrais deutériés en position terminale 110

5.2.2. Utilisation de méthanol deutérié 112

5.3. Utilisation de la RMN sous pression de monoxyde de carbone 113

5.3.1. Mise en place de l'étude 113

5.3.2. Etude de l'étape de transmétallation 114

5.3.3. Etude du système complet 114

5.3.4. Etude du complexe rhodium-acyle 116

5.3.5. Etude de complexes de type rhodium-aryles 128

5.4. Conclusion 130

6- CONCLUSION GENERALE 132

PARTIE EXPERIMENTALE

1. Généralités 135

1.1. Solvants et produits 135

1.2. Matériel expérimental 136

1.3. Techniques d'analyse 137

© 2009 Tous droits réservés.

http://www.univ-lille1.fr/bustl

2. Synthèses initiales **139**

2.1. Acides Boroniques 140

2.2. Phényltrifluoroborate, anhydrides et esters boroniques 140

2.3. Composés propargyliques fonctionnalisés 142

2.4. Précurseurs catalytiques 146

3. Réaction de carbonylation **147**

3.1. Procédures de mise en réaction et traitement utilisées lors des tests catalytiques 147

3.2. Caractéristiques des produits de tests catalytiques 149

ANNEXES

© 2009 Tous droits réservés.

http://www.univ-lille1.fr/bustl

1

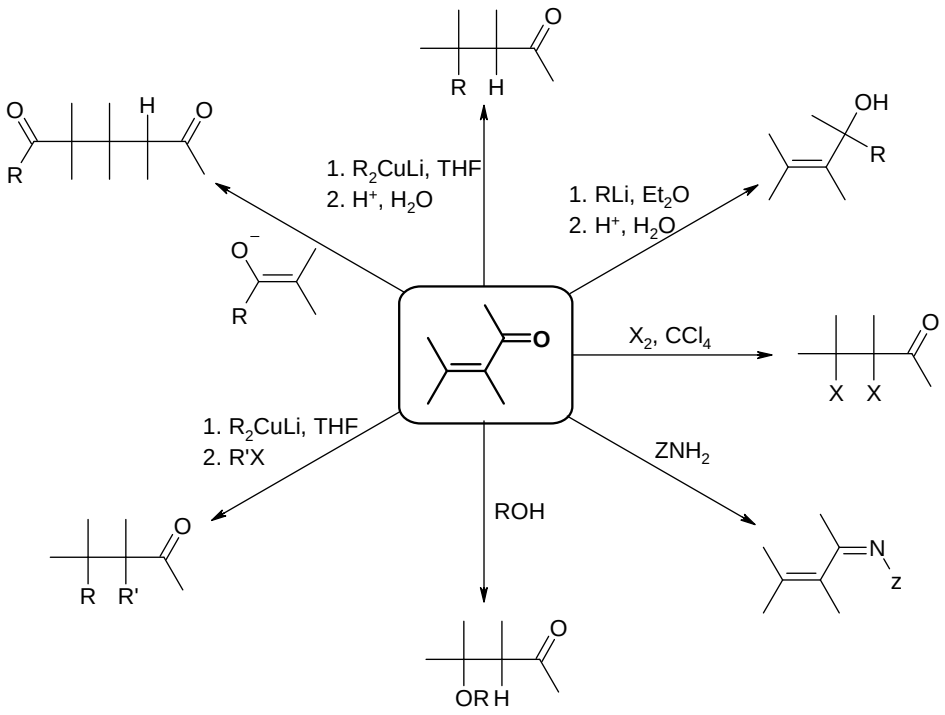
INTRODUCTION

L'utilisation du monoxyde de carbone pour la synthèse de grands intermédiaires organiques est l'une des plus importante application de la catalyse homogène. Citons, par exemple, la réaction d'hydroformylation des oléfines qui conduit à la production industrielle de plusieurs millions de tonnes par an de différents aldéhydes ou encore le procédé de carbonylation du méthanol pour la fabrication d'acide acétique (procédé Monsanto ou plus récemment le procédé Cativa dont les capacités atteignent plusieurs millions de tonnes par an).[1] Ces célèbres procédés montrent à quel point les systèmes catalytiques carbonylants occupent une place fondamentale en catalyse homogène. En effet, tous ces processus nécessitent l'utilisation de catalyseurs métalliques ou organométallique du fait de la faible réactivité intrinsèque du monoxyde de carbone.

De par son faible coût et sa facilité d'accès depuis les ressources fossiles et renouvelables, de nouvelles réactions catalytiques utilisant le monoxyde de carbone ne cessent de se développer. Par conséquent, l'accès à un nombre de fonctionnalités de plus en plus important entraîne aujourd'hui diverses applications de ces réactions en chimie fine. Dans ce contexte, nous nous sommes intéressés au développement de systèmes catalytiques pour la formation de cétones α,β-insaturées. En effet, la réactivité particulière de ce type de composé difonctionnels fait qu'ils interviennent largement dans de nombreux schémas de synthèse organique (**SCHEMA 1.1**).

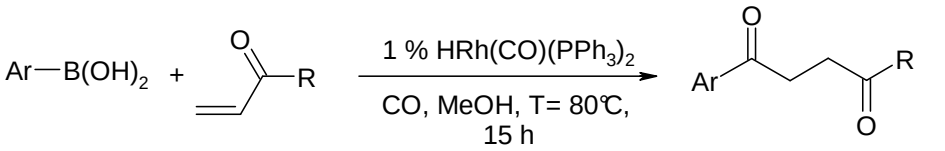
[1] Weissermel, K. ; Arpe, H.J. *Chimie Organique Industrielle 3ème édition*, De Boeck Université, **2000**

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl



SCHEMA 1.1 Utilisation des énones conjuguées en synthèse organique

Parmi ces applications, l'hydroacylation 1,4 des énones a été développée au laboratoire en utilisant le monoxyde de carbone.[2] Ce procédé repose sur l'utilisation d'acides boroniques conjointement avec un précurseur à base de rhodium sous pression de CO. Le complexe rhodié en présence d'acide boronique est capable de former un intermédiaire rhodium-aryle qui, sous pression de CO, forme une espèce acylante de type rhodium-acyle. La réaction de celui-ci sur les énones conduit à des dicétones 1,4 avec de très bons rendements et sélectivités.



Ar	R	Rendement (%)
C_6H_5	Me	78
4-MeC_6H_4	Me	81
4-ClC_6H_4	Me	73
C_6H_5	Et	76

SCHEMA 1.2 Hydroacylation carbonylante 1,4 d'énones

[2] Sauthier, M. ; Castanet, Y. ; Mortreux, A. *Chem. Commun.* **2004**, 1520

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

Le travail présenté ici s'inspire de ce système catalytique. Nous avons cherché à faire réagir l'intermédiaire rhodium-acyle évoqué ci-dessus sur les alcynes vrais dans le but de former des énones diversement substituées. Les énones sont en général formés par réaction d'aldolisation/crotonisation, c'est-à-dire la condensation d'une cétone sur un aldéhyde suivie d'une étape de déshydratation. Cette voie de synthèse est extrêmement efficace dans le cas de dérivés d'acétophénones pour la formation de chalcones. Cependant, lorsque l'aldéhyde possède un hydrogène en position α cette méthode est beaucoup moins directe. Ainsi, il est donc impératif d'élargir l'accès aux énones avec de nouvelles méthodes de synthèse.

Dans un premier chapitre, nous exposerons les différents résultats obtenus avec l'utilisation d'alcynes terminaux non fonctionnalisés et d'acides boroniques. Nous décrirons l'optimisation de la réaction et, à travers elle, l'influence des conditions réactionnelles ainsi que l'extrapolation de ce système carbonylant à la synthèse de différentes cétones α,β-insaturées, cycliques ou non.

Le deuxième chapitre traitera de l'utilisation des alcools propargyliques comme substrat pour cette réaction qui dans ce cas conduit à des dérivés furaniques. L'activité biologique de ce type de composés est l'objet de nombreuses recherches et l'intérêt de développer une nouvelle stratégie de synthèse est évident.

Enfin, l'étude du mécanisme de cette réaction d'hydroacylation fera l'objet du troisième chapitre. L'utilisation de différentes techniques analytiques telles que la RMN sous pression, nous a permis de tirer plusieurs informations quant aux étapes élémentaires du cycle catalytique effectivement impliquées dans cette transformation. Cette étude a, en outre, occasionné l'observation d'un complexe original résultant d'une réaction de chlororhodation.

Les différents motifs moléculaires synthétisés lors de ce travail ont fait l'objet d'une étude bibliographique prospective, présentée dans ce manuscrit. L'exposé des différentes techniques de synthèse et de l'intérêt de ces molécules sera suivi de la présentation et de la discussion des résultats expérimentaux que nous avons obtenus.

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

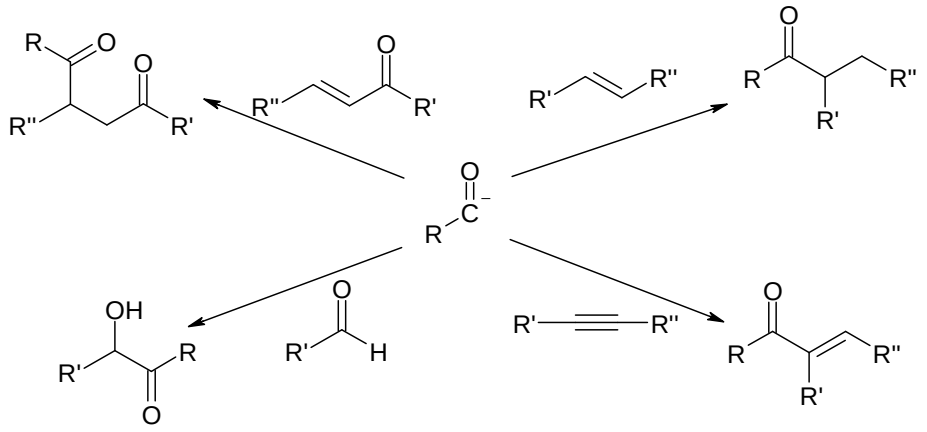
2

LES REACTIONS D'HYDROACYLATION : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

Les réactions présentées dans ce manuscrit s'insèrent dans la vaste famille des réactions d'hydroacylation. Ces réactions font depuis longtemps l'objet d'études intensives puisqu'elles permettent l'accès aux importantes fonctions cétones avec une grande économie d'atomes. Aucune étude bibliographique recensant les nombreuses méthodes hydroacylantes n'a été publiée, la plupart des avancées réalisées dans ce domaine seront donc présentées au travers de ce travail bibliographique. En rapport avec la chimie développée au cours de cette thèse, l'accent sera porté notamment sur des réactions impliquant des dérivés acylants organométalliques.

Les réactions d'hydroacylation mettent en jeu des équivalents d'anions acyles (**SCHEMA 2.1**) préparés grâce à diverses méthodes décrites ci-après. Ces derniers sont le plus souvent mis en réaction avec des composés insaturés tels que les oléfines, les acétyléniques, accepteurs de Michaël notamment, mais aussi sur des dérivés carbonylés, des aldéhydes en particulier, pour mener à la formation de cétones. L'anion acyle est une espèce souvent instable qui n'est pas accessible par simple déprotonation d'un aldéhyde, l'acide conjugué correspondant. De nombreuses méthodes alternatives ont donc été étudiées afin de former ce type de réactif puis de l'utiliser en synthèse organique.

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl



SCHEMA 2.1 Réactions d'hydroacylation

La réaction de Stetter, et les réactions d' « umpolung » en général, permettent d'éviter la formation de cet anion et d'effectuer l'hydroacylation selon une voie organique. Une fonction aldéhyde est préalablement protégée puis déprotonée, on parle alors d'anions acyles « masqués ». Les anions non masqués, acyles vrais, ont également été très étudiés. Ils ont notamment été obtenus par activation de liaisons C-H d'aldéhydes par des métaux de transition et ont fait l'objet d'un très grand nombre d'études également abordées en partie dans cet exposé bibliographique. Les limitations de ce dernier système ont abouti au développement d'agents acylants organométalliques variés stables utilisés en quantité stoechiométrique dont une partie sera présentée ici. Enfin, nous aborderons également l'utilisation du monoxyde de carbone conjointement avec un précurseur organométallique en quantité catalytique qui permet l'accès à ces réactifs d'acylation dans des conditions de réaction douces.

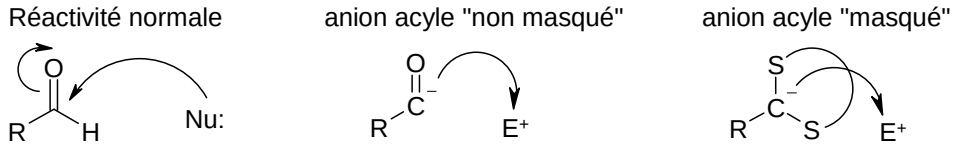
2.1. La stratégie d'Umpolung : synthèse d'anions acyles « masqués »

2.1.1. Dérivatisation de la fonction carbonyle avec l'utilisation de dithianes et d'acétals

La réaction d'hydroacylation demande l'intervention d'intermédiaires acyles anioniques suffisamment nucléophiles pour réagir avec d'autres composés carbonylés (aldéhydes notamment) ou des accepteurs de Michael. Pour cela, il est nécessaire d'inverser la

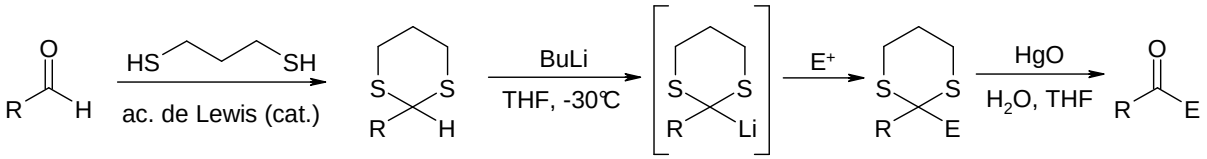
© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

polarité normale du groupement carbonyle soit réaliser des réactions d'umpolung, présentées par Seebach en 1979 (**SCHEMA 2.2**).[3]



SCHEMA 2.2 Inversion de réactivité du groupement carbonyle par umpolung

Ainsi, les chimistes organiciens ont concentré beaucoup d'efforts pour transformer les aldéhydes en dithianes ou acétals ou encore les protéger par des composés cyanhydriques qui pourront être dérivés en carbanions sous l'action de bases fortes. Le carbanion est ensuite utilisé comme un réactif nucléophile classique vis-à-vis de divers électrophile (symbolisés E+ sur le **SCHEMA 2.3**). Le produit final est ensuite obtenu après une étape de déprotection de la fonction carbonyle, celle-ci s'effectuant en général au cours de l'hydrolyse du milieu réactionnel.



SCHEMA 2.3 Principe de la réaction d' « umpolung »

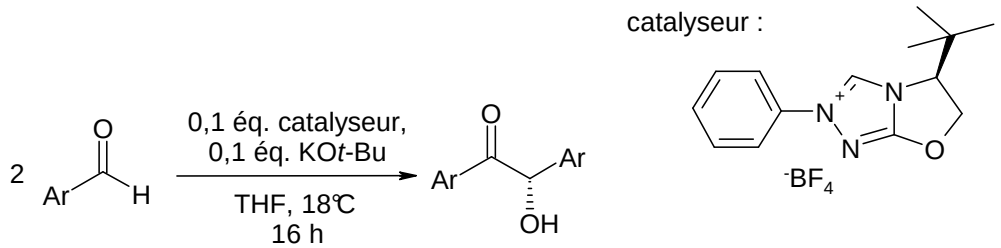
Ces réactions sont efficaces mais ont l'inconvénient d'ajouter des étapes de protection et déprotection ainsi que d'utiliser des quantités stoechiométriques de réactifs. Une approche très originale et prometteuse a consisté à transposer cette méthodologie « Umpolung » à une réaction de catalyse (condensations benzoïne et réactions de Stetter).

2.1.2. Condensation benzoïne et réaction de Stetter

La condensation benzoïne, courante dans cette chimie d'hydroacylation, utilise également la stratégie de l'umpolung. La réaction d'un aldéhyde sur un autre en présence d'une quantité catalytique d'ions cyanure ou de carbènes, beaucoup moins toxique, passe par la formation d'équivalents d'anions acyles dits « masqués » (**SCHEMA 2.4**).

[3] Seebach, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1979**, *18*, 239

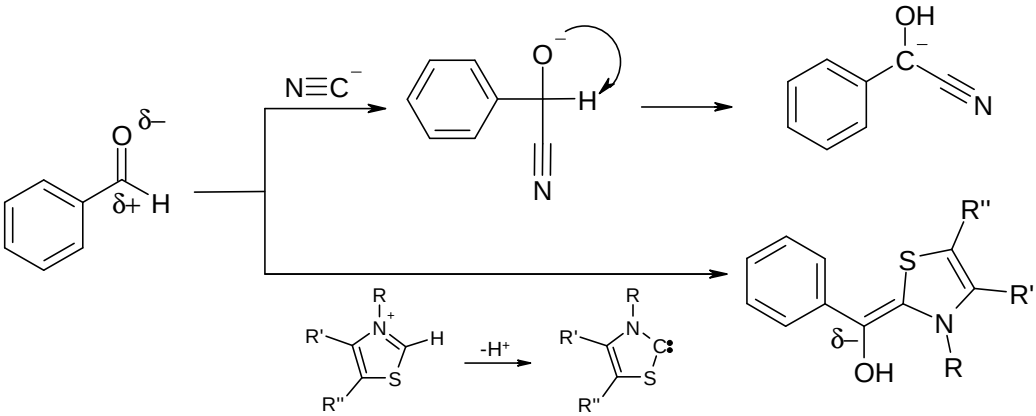
© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl



Ar	Rendement (%)	ee (%)
C_6H_5	83	90
p-Me-C_6H_4	16	93
m-Me-C_6H_4	70	86

SCHEMA 2.4 Exemple de réaction de condensation benzoïne

L'addition nucléophile de l'ion cyanure ou d'un carbène *N*-hétérocyclique sur le carbone du groupement carbonylé suivi d'un réarrangement du proton aldéhydique conduit à la formation d'un carbone nucléophile (**SCHEMA 2.5**). Ce dernier est ensuite à même de réagir avec un aldéhyde pour mener à la formation du produit de condensation, régénérant ainsi le catalyseur utilisé.



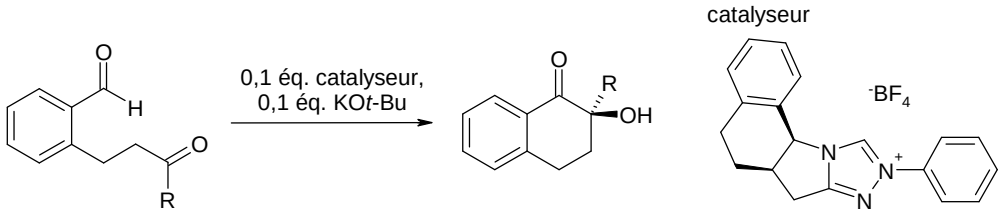
SCHEMA 2.5 Inversion de polarité de groupement carbonyle lors de la condensation benzoïne

Cependant, cette transformation se limite soit à l'homo-couplage d'aldéhydes aromatiques[4] soit à des versions intramoléculaires (**SCHEMA 2.6**).[5] Une variante de cette réaction a été développée récemment en utilisant un aldéhyde silylé ce qui permet d'accéder au couplage intermoléculaire produisant une α-silyloxy cétone.[6] Le produit de condensation possédant un carbone stéréogène, des versions énantiosélectives ont également été mises au point dans lesquelles le transfert de chiralité s'effectue à travers le carbène chiral utilisé

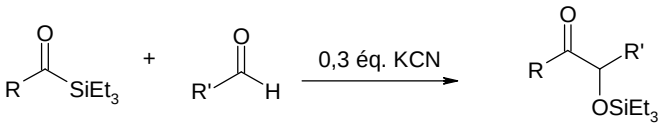
[4] Enders, D. ; Kallfass, U. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 1743
[5] Enders, D. ; Niemeier, O. ; Balensiefer, T. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 1463
[6] Linghu, X.; Bausch, C. C.; Johnson, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1833

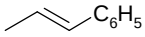
© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

comme catalyseur. En 2002, l'équipe d'Enders développe ainsi un sel de triazolium bicyclique chiral dérivant de la *tert*-leucine, très performant, permettant d'obtenir de très bons excès énantiomériques (80-95%) avec des rendements parfois excellents.[2]



R	Rendement (%)	ee (%)
Me	93	94 (*S*)
Et	90	95 (*S*)
*i*Bu	91	98 (*S*)



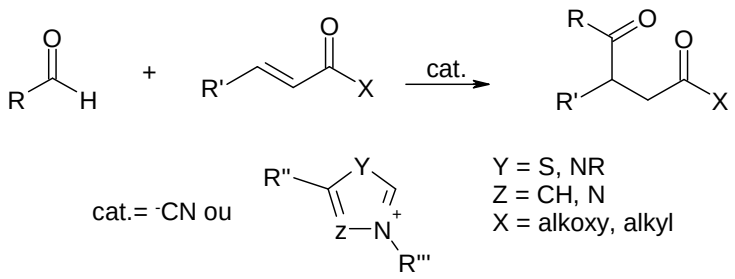
R	R'	Rendement (%)
C_6H_5	*p*-MeO-C_6H_4	81
C_6H_5	*p*-Cl-C_6H_4	75
C_6H_5		50

SCHEMA 2.6 Développements récents pour la condensation benzoïne

La réaction de Stetter est une voie d'accès à des composés 1.4-dicarbonylés par adition d'anions acyles « masqués », obtenus à partir d'aldéhydes, sur un accepteur de Michael. Comme pour la condensation benzoïne, la présence de cyanure ou de carbènes dérivés de sels d'azolium est indispensable pour catalyser la réaction. Ainsi, à la fin des années 1970, l'équipe de Stetter[7] décrit l'utilisation de sels de thiazolium comme pré-catalyseurs pour le couplage d'une large gamme d'aldéhydes sur une cétone α,β-insaturée. Depuis, peu de travaux ont été réalisé sur la version intermoléculaire. En effet, on observe une forte diminution de réactivité lorsque l'accepteur de Michael possède un substituant en position β et, de plus, seuls les alcènes fortement activés ou dérivant de chalcones peuvent subir cette transformation.

[7] Stetter, H. *Angew. Chem., Int. Ed* **1976**, *15*, 639

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl



SCHEMA 2.7 Réaction de Stetter

La version intramoléculaire de cette transformation a fait l'objet d'études plus nombreuses. En 1995, Ciganek reporte pour la première fois la réaction de Stetter intramoléculaire grâce à des sels de triazolium dérivant d'aminoindole ou basés sur la phénylalanine. Ce système donne des dérivés de chromanones aussi bien que leurs analogues azotés, soufrés et carbonés avec parfois d'excellents rendements et excès énantiomériques.[8] Encore aujourd'hui, la réaction de Stetter intramoléculaire concentre beaucoup d'efforts et d'excellents systèmes utilisant les sels de triazolium ont vu le jour récemment.[9]

Les réactions de Stetter et de condensations benzoïne sont des réactions remarquables qui restent toutefois limitées à des substrats spécifiques. De plus, les quantités de catalyseurs sont en général plutôt élevées (10% – 30%) car ce sont des réactions lentes. Une autre voie consiste à utiliser un précurseur métallique, à l'origine introduit en quantité stoechiométrique puis rapidement en quantité catalytique, en présence d'aldéhydes notamment afin d'activer la liaison C-H et ainsi obtenir un intermédiaire métal-acyle pour accéder à différentes réaction d'acylation.

2.2. Utilisation de réactifs organométalliques : synthèse d'anions acyles « non masqués »

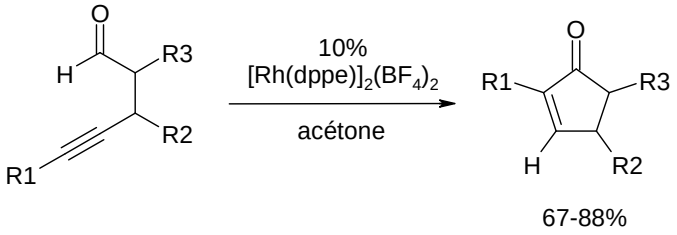
2.2.1. Synthèse d'acyle organométallique par addition oxydante

L'activation de liaisons C-H d'aldéhyde par les métaux de transition est un outil puissant pour la formation d'intermédiaires équivalents aux anions acyles permettant

[8] Ciganek, E. *Synthesis* **1995**, 1311
[9] de Alaniz, J.R. ; Kerr, M.S. ; Moore, J.L. ; Rovis, T. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2033

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

l'hydroacylation de composés insaturés. Ce type de réaction a d'abord été intensivement étudié dans sa version intramoléculaire et a conduit d'abord à la formation de cyclopentanones à partir de 4-alcénals. Cette transformation a vu le jour dès 1972 en utilisant une quantité stoechiométrique de $Rh(PPh_3)_3Cl$[10] puis les premiers procédés de cette version intermoléculaire utilisant le rhodium,[11] le ruthénium[12] ou le cobalt[13] sont apparus. Cependant, les systèmes utilisant un catalyseur de rhodium demandent des quantités importantes de métal (de 10 à 50 % selon le système) et celui à base de cobalt traite de l'hydroacylation de vinylsilanes par des benzaldéhydes, uniquement, avec de bons rendements (33 à 85 % selon le groupement portés par le benzaldéhyde). Récemment, l'hydroacylation intramoléculaire d'alcynals a permis l'obtention de cyclopenténones par l'utilisation catalytique de complexes de rhodium(I) avec d'excellents rendements (**SCHEMA 2.8**).[14]



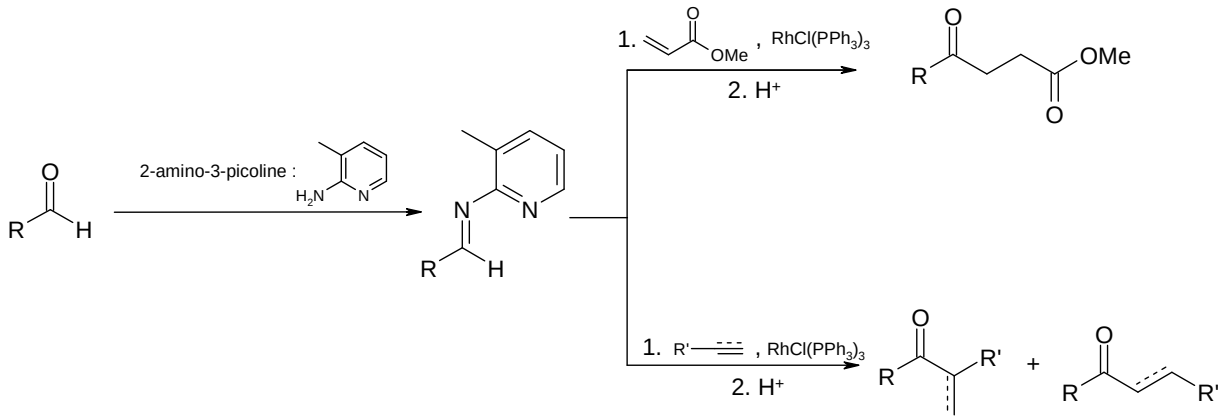
SCHEMA 2.8 Exemple d'activation C-H intramoléculaire

La version intermoléculaire de cette transformation est beaucoup plus difficile en raison de la réaction de décarbonylation d'aldéhydes qui devient importante. En effet, les complexes rhodium-acyl tendent à désinsérer une molécule de CO pour conduire à des complexes de type rhodium-alkyle. Cette réaction est de plus d'autant plus importante que les réactions d'activation C-H de l'aldéhyde s'effectuent à température plutôt élevée (100 °C et au-delà). Pour pallier cet effet indésirable Jun, en 1999, utilise conjointement un complexe de rhodium et un co-catalyseur, la 2-amino-3-picoline. Ce dernier a pour rôle de « masquer » la fonction carbonylée en formant un intermédiaire imine mais aussi d'ajouter une fonction azotée coordinante afin de stabiliser l'intermédiaire catalytique formé entre l'imine et le complexe de rhodium.[15] Cette avancée a permis le couplage entre des aldéhydes aromatiques,

[10] Sakai, K. ; Ide, J. ; Oda, O. ; Nakamura, N. *Tetrahedron Letters*, **1972**, 1287
[11] (a)Lochow, C.F. ; Miller, R.G. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 1281 (b) Larock, R.C. ; Oertle, K. ; Potter, G.F. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 190
[12] Eilbracht, P. ; Gersmeier, A. ; Lennartz, D. ; Hubert, T. *Synthesis*, **1995**, 330
[13] Lenges, C.P. ; Brookhart, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3165
[14] Tanaka, K. ; Fu, G.C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11492
[15] Jun, C.H ; Hong, J.B ; Lee, D.Y. *Synlett* **1999**, 1

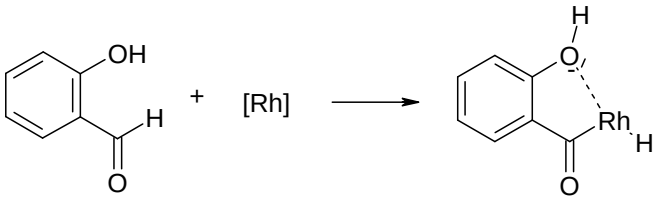
© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

en particulier, et des alcènes non-fonctionnalisés, des alcynes terminaux[16] et des acrylates[17] avec d'excellents rendements et sélectivités.



SCHEMA 2.9 Utilisation d'intermédiaires imine masquant la fonction carbonylée

De la même manière, l'utilisation d'aldéhydes possédant des fonctions coordinantes supplémentaires est apparue. D'abord des composés du type benzaldéhyde portant une fonction alcool en position ortho (les salicylaldéhydes) ont permis de réaliser d'abord l'hydroacylation intermoléculaire d'alcynes et d'allènes en présence de catalyseurs au rhodium.[18] Le complexe obtenu par addition oxydante de la liaison C-H sur le métal est stabilisé par la fonction alcool qui permet de former un système chélaté, limitant ainsi la décarbonylation.



SCHEMA 2.10 Assistance à l'activation C-H par le biais de fonction coordinantes intramoléculaires

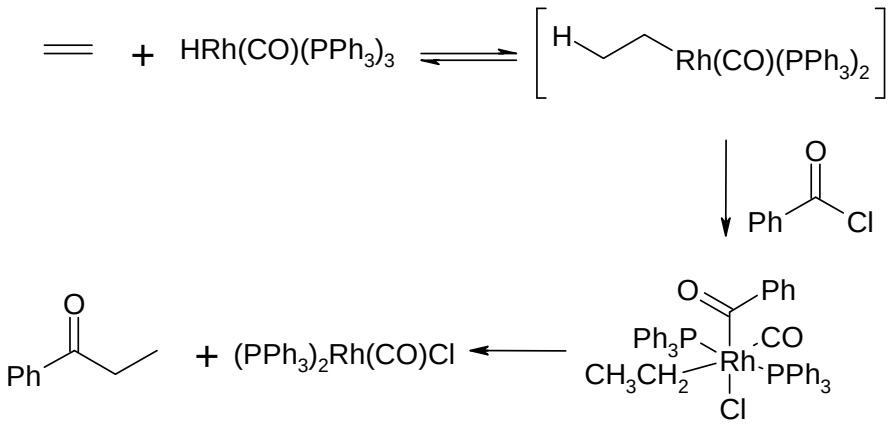
De la même manière, les diènes peuvent également être acylés par catalyse au rhodium dans des conditions de réaction douces.[19] La chélation à la fois, du diène et du salicylaldéhyde sur l'atome de rhodium permet l'hydroacylation intermoléculaire avec de bons rendements. Il est possible de généraliser ce type de réaction avec des aldéhydes non-aromatiques lorsqu'ils

[16] Jun, C.-H. ; Lee, H. ; Hong, J.-B. ; Kwon, B.-I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2146
[17] Willis, M.C. ; Sapmaz, S. *Chem. Commun.* **2001**, 2558
[18] Miura, M.; Nomura, M. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2000**, *58*, 578
[19] Imai, M. ; Tanaka, M.; Tanaka, K.; Yamamoto, Y. ; Imai-Ogata, N ; Shimowatari, M. ; Nagumo, S.; Kawahara, N. ; Suemune, H. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1144

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

possèdent des fonctions thiols ou dithianes.[20] Ces autres fonctionnalités possèdent en effet la même propriété coordinante que les alcools et limitent la décarbonylation.

Il est à important de noter que d'autres composés carbonylés que les aldéhydes ont pu être utilisés pour générer des systèmes acylants à base de rhodium. Parmi ceux-ci, la famille des chlorures d'acyles s'est avérée être assez intéressante en raison de leur réactivité plus importante. Il est ainsi bien connu que cette famille de composés permet l'accès à des complexes métal-acyles très facilement par addition oxydante de liaison C-Cl sur un centre métallique. Les premiers exemples d'hydroacylation utilisent ces réactifs avec des métaux de transition comme le rhodium ou le cobalt en quantité stoechiométrique.[21] L'addition oxydante de la liaison C(O)-Cl sur un complexe métallique conduit à un intermédiaire possédant le fragment acyle. Deux voies sont à envisager pour la formation d'une cétone. Soit, l'insertion de la liaison double dans la liaison métal-acyle suivie d'une étape de protonolyse soit, l'insertion de la double liaison dans la liaison M-H présente sur le complexe de départ, suivie de l'addition oxydante du chlorure d'acyle et d'une étape d'élimination réductrice (**SCHEMA 2.11**). Ce système étant très efficace à température ambiante, le processus de décarbonylation intervenant dans le cas des aldéhydes vu précédemment n'a pas lieu et la production de cétone se fait parfois avec de bons rendements mais l'utilisation de métaux de transition (Rh, Co) en quantité stoechiométrique en fait un système peu utilisé. Aucune variante catalytique n'a été décrite à ce jour.

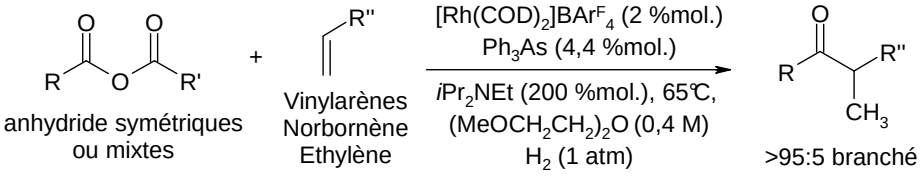


SCHEMA 2.11 Hydroacylation de l'éthylène par les chlorures d'acyles

[20] Pour les thiols : Willis, M.C. ; Randell-Sly, H.E. ; Woodward, R.L. ; McNally, S.J. ; Currie, G.S. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5291
Pour les dithianes: Willis, M.C. ; Randell-Sly, H.E. ; Woodward, R.L. ; Currie, G.S. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2249
[21] Schwartz, J. ; Cannon, J.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 4721

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

De façon tout à fait similaire, les anhydrides symétriques ou mixtes conduisent à la formation de cétones par hydroacylation. En effet, Blake a pu observer en 1974 la formation du complexe résultant de l'addition oxydante d'anhydrides symétriques sur l'iridium et ainsi accéder à une nouvelle voie de synthèse de métal-acyles.[22] Cette constatation a très vite été appliquée dans les réactions d'hydroacylation catalysée et, ainsi, permis à l'équipe de Kirsch de publier de très bons résultats concernant l'hydroacylation de différentes oléfines en utilisant de nombreux anhydrides.[23] Ce système utilise des précurseurs de rhodium cationiques en présence d'une base, nécessaire à la neutralisation d'acide carboxylique formé, et nécessite d'être réalisée sous atmosphère d'hydrogène afin de former un complexe de type rhodium-hydrure, espèce active dans ce système.



SCHEMA 2.12 Hydroacylation d'oléfiniques par les anhydrides

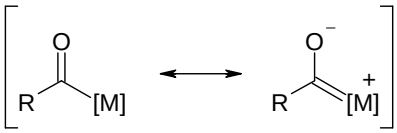
L'utilisation de réactifs organométalliques permet la stabilisation de l'équivalent d'anion acyle tout en conservant à celui-ci le caractère nucléophile nécessaire pour effectuer une réaction d'hydroacylation. Un précurseur carbonylé tel qu'un aldéhyde ou un chlorure d'acide utilisé conjointement à un complexe organométallique n'est pas l'unique voie d'accès à ce type de réactif. L'insertion d'une molécule de monoxyde de carbone dans une liaison métal-carbone est également une voie de choix pour la formation de telles espèces.

2.2.2. Synthèse des composés organométalliques stoechiométriques par insertion de CO

Afin de pouvoir stabiliser les anions acyles, de nombreux métaux ont été utilisés. Selon la nature du métal, leur structure peut être soit de type métal-acyle « vrai » (cas du lithium, nickel, cobalt, cuivre, zirconium, étain et fer) soit de type carbénique (cas du chrome et du molybdène). Les complexes de lithium et de nickel ont comme point commun de conduire à des réactions d'hydroacylation similaires ainsi que d'être accessibles à partir de monoxyde de carbone.

[22] Blake, D.M. ; Shields, S. ; Wyman, L. *Inorg. Chem.* **1974**, *13*, 1595
[23] Hong, Y.-T. ; Barchuk, A. ; Kirsch, M.J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6885

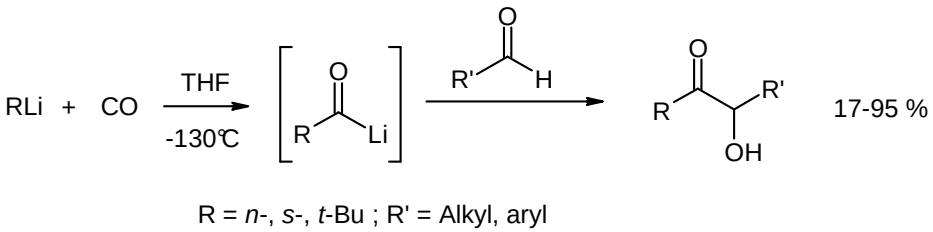
© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl



SCHEMA 2.13 Accès aux complexes de type carbéniques comme forme mésomère limite de complexes métal-acyle

- Les acyles lithium

Les espèces alkyllithium se sont montrées capables de former des anions acyles sous l'action très sélective du monoxyde de carbone à basse température (<-110°C). Ces acyllithium, préparés puis rapidement utilisés *in situ*, ont permis l'acylation directe de cétones et d'aldéhydes lorsque ceux-ci sont introduits en large excès (environ 3 équivalents par lithien).[24] Cette réaction conduit à la formation de cétones α-hydroxylées avec de bons rendements (**SCHEMA 2.14**). Dans le cas des cétones, α,β-insaturées, cycliques ou non, les lithiens primaires, secondaires ou tertiaires donnent tous de très bons résultats d'addition 1,2 si la cétone est introduite en large excès (environ 3 équivalents). Toutefois, dans le cas des lithiens primaires (le *n*-BuLi en particulier), une assez grande proportion de produit d'addition sans incorporation de CO est obtenue. Dans le cas des aldéhydes, les lithiens primaires sont difficiles à utiliser puisqu'ils s'additionnent majoritairement sans insertion de CO. Leur utilisation en quantité équimolaire par rapport à l'aldéhyde permet d'améliorer sensiblement le rapport acyloïne/alcool.

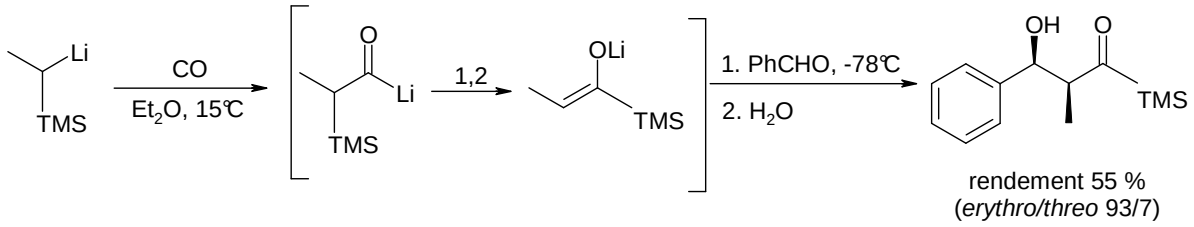


SCHEMA 2.14 Addition d'acyllithiens sur les aldéhydes

Murai et ses collaborateurs ont décrit la réaction des aldols dans des conditions moins exigeantes avec des énolates de lithium générés par la carbonylation d'espèces silylméthyl lithiées très encombrés.[25] A travers le déplacement 1,2 du groupement silylé, les espèces α-silyl acyllithiées peuvent être stéréosélectivement converties en énolates de lithium (*E*) qui réalisent l'addition sur les aldéhydes pour donner des β-hydroxyacylsilanes.

[24] Seyferth, D. ; Weinstein, R.M. ; Hui, R.C. ; Wang, W.L. ; Archer, C.M. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5620
[25] Murai, S. ; Ryu, I. ; Iriguchi, J. ; Sonoda, N. *J. Am.Chem.Soc.* **1984**, *106*, 2440

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl



SCHEMA 2.15 Déplacement 1,2 du groupe silylé dans les énolates de lithium

D'une manière générale, l'utilisation d'organolithiens reste limitée par la disponibilité commerciale de ces substrats mais aussi par leur instabilité. Les conditions drastiques souvent utilisées lors de l'emploi des acyles de lithium en font, bien souvent, de médiocres candidats pour les réactions d'hydroacylation. Pour accéder à des groupements acyles plus stables et donc plus faciles à utiliser, de nombreux métaux de transition ont par ailleurs été utilisés.

- Les acyles nickel

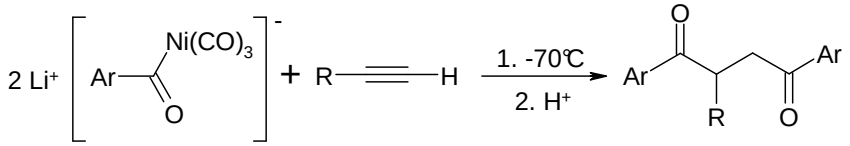
Historiquement, le premier exemple d'hydroacylation utilisant les acyles métalliques en quantité stoechiométrique a été décrit par Corey et Hegedus. Il mettait en œuvre des acyles nickel obtenus par réaction à basse température (-50°C) d'un organolithien avec du nickel tétracarbonyle. L'anion acyle ainsi obtenu s'additionne *in situ* sur un accepteur de Michael pour former des dicétones 1,4.[26] L'hydroacylation peut être effectuée sur diverses cétones conjuguées, cycliques ou non, mais aussi sur des acrylates. Cette méthode permet, par exemple, l'hydroacylation de l'oxyde de mésityle à partir de *n*-BuLi à -50°C avec un très bon rendement de 89% mais avec un temps de réaction assez long (16 heures). La principale limitation de ce système est son absence de généralisation, les lithiens réactifs se restreignant aux *n*-butyle et méthyle lithium.

La formation de dérivés 1,4-dicarbonylés par double acylation d'un acétylénique par des complexes acyles de nickel a été publiée quasiment à la même période.[27] Cette voie d'accès aux dicétones 1,4 possède l'avantage de pouvoir utiliser des aryllithiens. En effet, la formation, toujours *in situ*, d'aroyltricarbonylnickelates de lithium est réalisée par l'ajout à -70°C d'aryllithien sur le nickel tétracarbonyle puis, toujours à basse température, l'ajout d'un demi équivalent d'acétylénique vrai permet la formation des dicétones avec des rendements toutefois modestes. Lorsque les auteurs hydrolysent une solution d'acyle nickel à basse température, ils remarquent la formation d'acyloïnes et non d'aldéhydes comme c'est le cas

[26] Corey, E.J. ; Hegedus, L.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 4926
[27] Sawa, Y. ; Hashimoto, I. ; Ryang, M.; Tsutsumi, S. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 2159

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

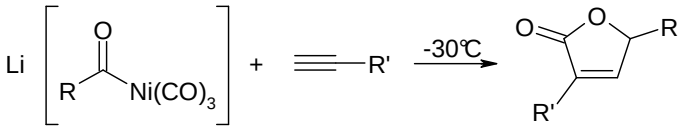
pour de nombreux autres acyles métalliques (Fe, Cr, Mo par exemple). Cette observation les conduit à penser que les acyles nickel sont sous une forme dimère en solution, ce qui explique la double acylation des acétyléniques dans leur système.



Ar	R	Rendement (%)
C_6H_5	C_6H_5	74
C_6H_5	CH_3	44
p-$CH_3C_6H_4$	C_6H_5	47

SCHEMA 2.16 Double hydroacylation d'acétyléniques vrais

Les faibles rendements obtenus pourraient être expliqués par la formation, observée à plus haute température (-30°C), de γ-lactones issues de la simple hydroacylation suivie d'une étape de cyclisation après hydrolyse.

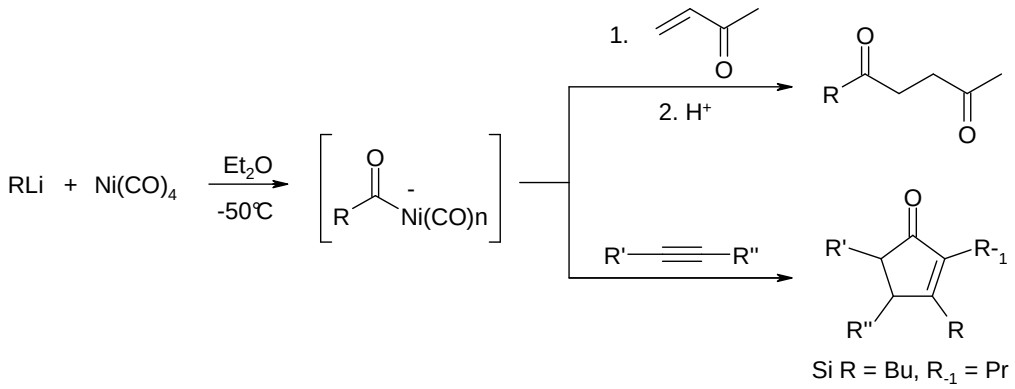


SCHEMA 2.17 Formation secondaire de γ-lactones

Plus récemment, d'autres équipes de recherche ont utilisé ce type de réaction pour la synthèse de cétones. Notamment, Pinhas a utilisé la réactivité de ces composés pour la synthèse de dicétones-1,4 et de cyclopenténones à partir d'énones ou d'alcynes respectivement dans des conditions de réaction douces et donnant parfois de bons résultats (6-77 %).[28]

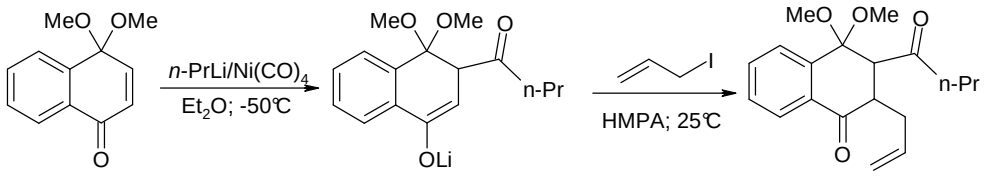
[28] Hermanson, J.R. ; Enginger, A.L. ; Pinhas, A.R. *Organometallics* **2000**, *19*, 1609

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl



SCHEMA 2.18 Application des acyles nickel pour l'hydroacylation d'énones et d'alcynes

Les acyles nickel ont trouvé une application dans la synthèse de naphtoquinones antibiotiques par Semmelhack.[29] Alors que les rendements obtenus par Corey et Hegedus sur les énones cycliques ne restent que modérés, l'addition 1,4 d'acyles-nickel sur des naphtoquinones monoacétylées donne de très bons rendements et l'énolate résultant est mis en présence d'iodure d'allyle pour donner finalement le produit de couplage.



SCHEMA 2.19 Application des acyles de nickel en synthèse organique

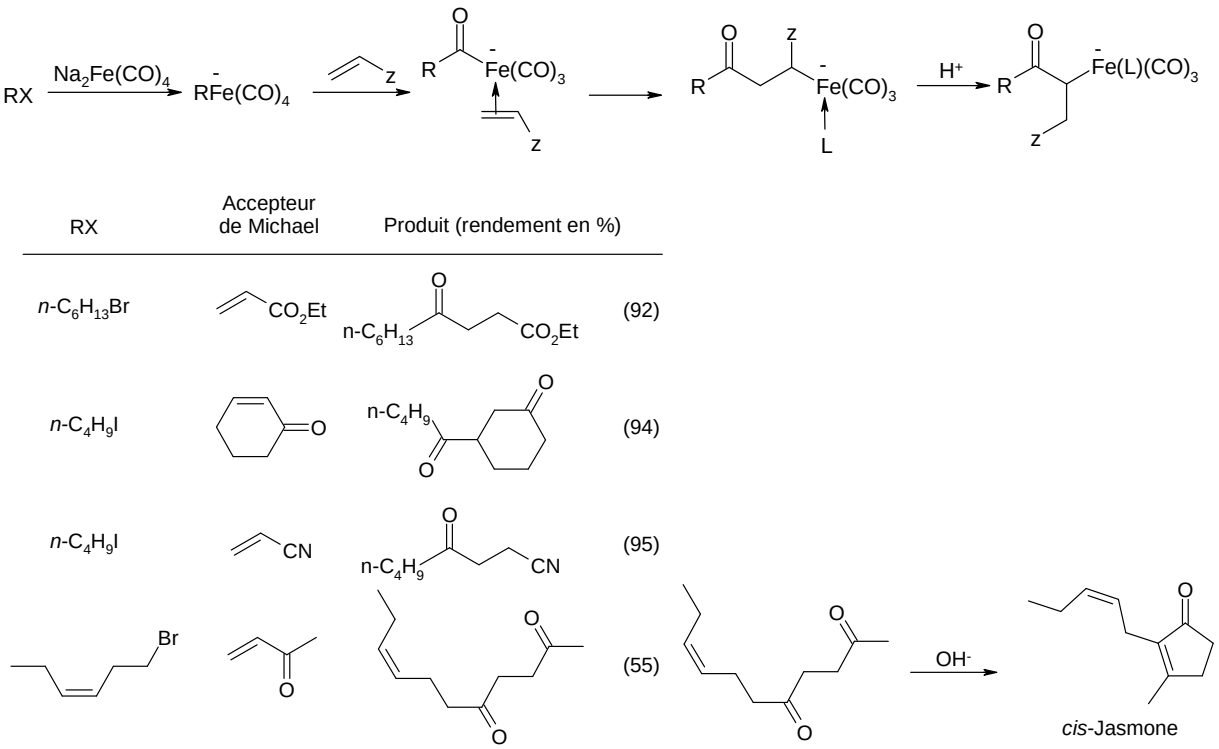
- Les acyles fer

Les acyles fer ont été synthétisés avec de très bons rendements dès 1970 par alkylation du réactif de Collman ($Na_2Fe(CO)_4$) par des halogénures et des tosylates, suivie par l'insertion de groupements carbonyles dans la liaison fer-carbone pour finalement donner des complexes du type $[RCOFe(CO)_3]^-$. Ces espèces ont permis de réaliser l'acylation d'une grande variété d'accepteurs de Michael avec d'excellents résultats sans que la réaction ne nécessite de chauffage et avec la préparation *in situ* de l'acyle fer.[30] Cooke et Parlman ont décrit en 1977 l'action de bromures ou iodures d'alkyles sur des acrylates mais aussi sur des énones, cycliques ou non, ainsi que des nitriles α,β-insaturés. Ce système utilise stoechiométriquement le tétracarbonylferrate ainsi qu'un excès d'accepteur de Michael (environ 2 équivalents), le surplus d'accepteur de Michael permettant de compléter le site de

[29] Semmelhack, M.F. ; Keller, L. ; Sato, T. ; Spiess, E. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4384
[30] Cooke, M.P.Jr ; Parlman, R.M. *J.Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5222

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

coordination vacant créé par l'insertion de la double liaison dans la liaison métal-acyle. Dans le cas des nitriles, ce site vacant est complété par la complexation intramoléculaire du groupement nitrile. Un exemple d'hydroacylation intramoléculaire a été décrit par ces auteurs produisant des cyclopentanones à partir d'acrylates ou de nitriles insaturés iodés. Bien que les rendements obtenus soient très bons, cette méthode d'hydroacylation ne permet pas d'utiliser des accepteurs de Michael dont la liaison oléfinique est trisubstitutée aussi seuls les halogénures (iodures ou bromures) d'alkyles peuvent être utilisés comme agents alkylants. Récemment, ce type d'agents acylants ferreux a permis la synthèse de molécules à caractère olfactif utilisées en parfumerie: la *cis*-jasmone et la γ-jasmolactone, en suivant le même protocole.[31]



SCHEMA 2.20 Applications et mode d'action des acyles fer

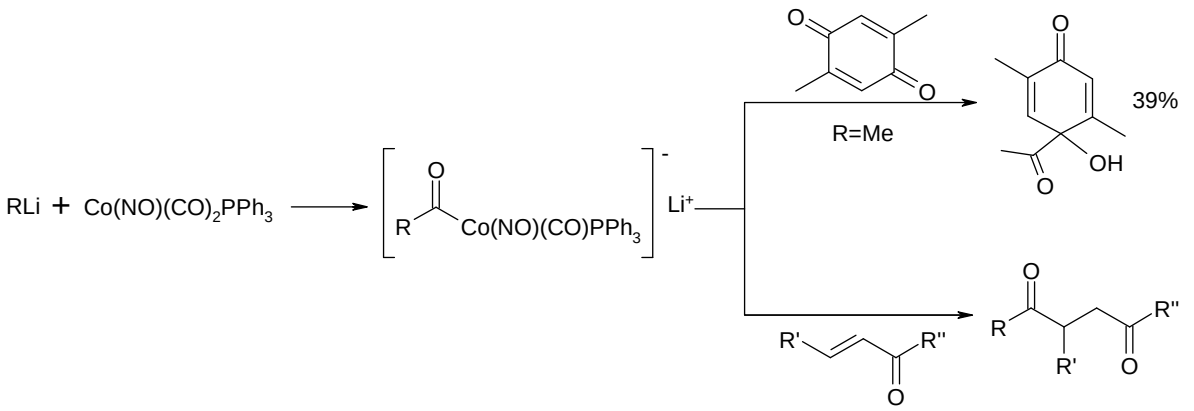
- Les acyles cobalt

De façon similaire, les acyles cobalt ont été testés pour réaliser ce type de transformation[32] mais ceux-ci n'ont pas connu le même essor que leurs analogues à base de fer. En effet, l'accès aux anions acyles-cobalt se fait à partir de tricarbonylnitrosyl cobalt, liquide volatil et toxique, sur lequel, pour amoindrir la toxicité du complexe, on substitue un

[31] Yamashita, M. ; Tashika, H. ; Uchida, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1992**, *65*, 1257
[32] Hegedus, L.S. ; Perry, R.J. *J.Org. Chem.* **1985**, *50*, 4955

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

groupement carbonyle par un ligand triphénylphosphine. Par la suite, ce complexe peut subir une étape d'alkylation par un organolithien et, suite à l'insertion d'un carbonyle dans la liaison cobalt-carbone, donner l'acyle désiré. Ces complexes permettent l'hydroacylation de diverses cétones α,β-insaturées pour former des benzalacétones, chalcones ou penténones avec de bons rendements. L'acylation de quinones est aussi réalisée sur le carbone du groupement carbonyle avec des résultats nettement moins bons. Les cétones α,β-insaturées cycliques telle que la cyclohexènone ne conduisent pas au produit d'hydroacylation. Aussi, malgré la formation d'acyle cobalt à partir de vinyl-, allyl-, benzyl-, (trimethylsilyl)méthyl- et 1-propynyllithium, ceux-ci ne réalisent pas l'acylation de cétones conjuguées et, pour pallier la limitation due à ces organolithiens, l'utilisation de réactif de Grignard pour accéder aux acyles métalliques s'est avérée inefficace.



R	R'	R''	Rendement (%)
Me	Ph	Me	87
Me	$(Me)_2$	$CH=CMe_2$	91

SCHEMA 2.21 Application des acyles de cobalt

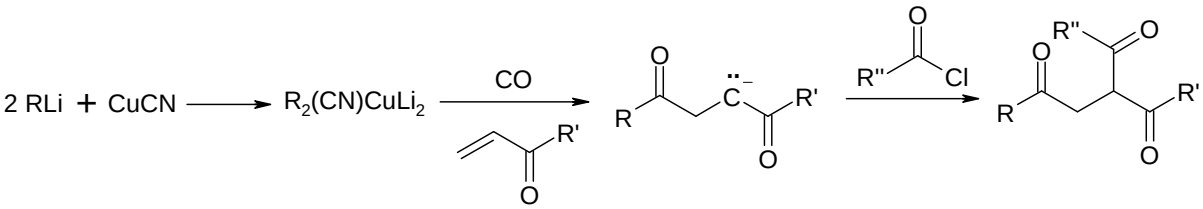
- Les acyles cuivre

Les acyles cuivre ont aussi connu des applications en hydroacylation. Le premier exemple utilisant des complexes acyles-cuprates fût publié par Seyferth. Après avoir réalisé l'addition 1,2 de groupements acyles sur des énones à l'aide d'organolithiens, les études menées avec les complexes de cuivre ont abouti à une réaction d'hydroacylation 1,4 sélective et avec d'excellents rendements.[33] L'accès à ces acyles-cuprates se fait par l'action d'organolithiens sur du cyanure de cuivre(I) à très basse température (<-80°C) sous atmosphère de monoxyde de carbone. Seyferth suppose la formation d'un complexe du type $[RC(=O)(R)(CN)CuLi_2]$ qui, avec l'ajout d'une énone toujours sous atmosphère de CO, forme

[33] Seyferth, D. ; Hui, R.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4551

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

les dicétones 1,4. Cette méthode a permis à l'équipe de Kabalka d'accéder à des tricétones en utilisant des chlorures d'acyles sur les dicétones.[34] En effet, ces dicétones sont produites sous forme d'énolates et, plutôt que d'être piégées par hydrolyse comme dans le cas de Seyferth, elles peuvent subir une nouvelle réaction d'acylation, comme ici avec des chlorures d'acides.



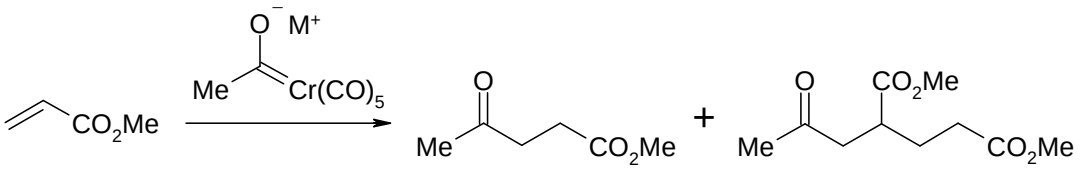
SCHEMA 2.22 Application des acyles-cuprates

- Les acyles chrome

Le chrome a aussi été utilisé comme moyen d'obtention d'agents acylants métalliques. Söderberg a utilisé les chromates, déjà connus pour former ces carbènes, comme agents acylants en 1994 et a décrit l'hydroacylation de divers acrylates.[35] La formation des ces complexes se fait *in situ* en laissant agir un organolithien sur le chrome hexacarbonyle dans le THF à température ambiante, contrairement aux nickelâtes par exemple exigeant une température de l'ordre de -50°C. L'acyle chrome obtenu est ensuite mis en réaction avec le composé α,β-insaturé sans opération supplémentaire et le mélange réactionnel est chauffé à 75°C. Les rendements modestes en produit d'addition 1,4 obtenus par l'équipe de Söderberg sont expliqués par la faible sélectivité de cette méthode puisque l'utilisation d'un excès d'acrylate conduit à la formation de produits de double ou triple insertion d'acrylate. Le contre-ion utilisé dans les complexes acyles-chromates a une grande influence sur la sélectivité en produit de simple addition. Ainsi, en substituant le lithium par l'ion tétraméthylammonium, bien que la vitesse de réaction soit beaucoup plus faible (de 2 heures à 24 heures de réaction), la sélectivité est fortement améliorée en produit de mono-addition. L'équipe de Söderberg a aussi pu améliorer la sélectivité en utilisant un processus photochimique plutôt que le chauffage traditionnel et aussi élargir le champ d'application de ce processus à différentes énones grâce à cette méthode mais en obtenant toujours des rendements modestes.

[34] Li, N.-S. ; Yu, S. ; Kabalka, G.W. *Organometallics*, **1998**, *17*, 3815
[35] Söderberg, B.C. ; York, D.C. *Organometallics* **1994**, *13*, 4501

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

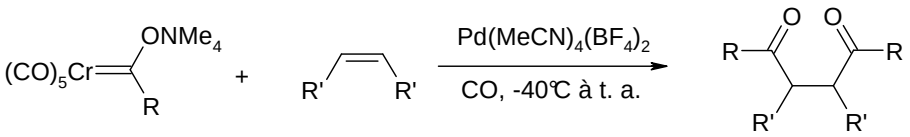


M^+	éq. acrylate		Rendement
Li^+	2,1	47%	7%
Li^+	10	4%	32%
Me_4N^+	1,1	79%	0%

SCHEMA 2.23 Hydroacylation d'acrylates par les acyles-chromates

Dans certains cas, comme pour les oléfines non-activées, l'utilisation d'un catalyseur à base de palladium est nécessaire. Généralement, les espèces palladium-acyles sont générées par deux méthodes : (i) par addition oxydante d'un halogénure d'acyle sur des complexes de palladium (0) (ii) par insertion de monoxyde de carbone sur des complexes palladium-alkyles. Comparativement à ces méthodes, l'échange entre des métaux-acyles et des composés de palladium (II) n'a pas trouvé une grande utilité de par la limitation du nombre de métaux-acyles appropriés pour la transmétallation.

Les acyles chrome, par ailleurs assez peu réactifs comme agents acylants directs, font partie des composés capables d'effectuer une réaction de transmétallation avec un complexe de palladium. Narasaka a intensivement utilisé ces composés et aboutis à la synthèse de composés carbonylés par des systèmes catalysés au palladium(II) sous atmosphère de CO. Notamment, la double acylation d'oléfines produit des dicétones-1,4 dans des conditions de réactions douces avec l'utilisation de monoxyde de carbone gazeux.[36] Un mécanisme catalytique a été proposé par les auteurs et celui-ci semble faire intervenir d'abord un échange entre l'acyle de chrome et le précurseur de palladium pour former une espèce de type palladium-acyle qui laisse ensuite insérer l'oléfine dans la liaison formée. Une deuxième étape d'acylation du complexe forme une espèce acyle-alkyle-palladium et une étape finale d'élimination réductrice fournit le produit de double acylation de l'alcène.



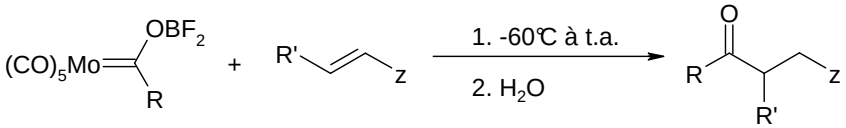
SCHEMA 2.24 Utilisation des acyles de chrome pour la synthèse de dicétones-1,4

[36] Yamane, M. ; Ishibashi, Y. ; Sakurai, H. ; Narasaka, K. *Chem. Lett.* **2000**, *29*, 174

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

- Les acyles molybdène

Comme pour les autres métaux du groupe VI, les acyles de molybdène sont de type carbèniques et ceux-ci ont été utilisés récemment pour l'hydroacylation d'oléfines activées de type énone ou acrylate.[37] Leur préparation est toute à fait similaire à leurs analogues à base de chrome par l'addition d'un organolithien sur le molybdène hexacarbonyle à 0°C. Comme nous l'avons évoqué dans le cas des acyles de chrome, la nature du contre-ion présent sur le carbène joue un rôle important sur l'activité et la sélectivité du système. Ainsi, la mise en réaction du complexe obtenu avec le complexe d'éther diéthylique de trifluorure de bore permet l'échange du cation Li^+ avec un cation BF_2^+ et l'addition de ce dernier complexe sur différentes liaisons doubles activées permet d'obtenir le produit d'hydroacylation 1,4 avec des résultats moyens.



R	R'	z	Rendement (%)
Bu	H	COMe	56
Ph	H	COMe	42
Bu	Me	CO_2Me	40
Ph	H	CO_2Me	33
Ph	H	CN	38

SCHEMA 2.25 Utilisation des acyles de molybdène

Ces différents acyles métalliques permettent l'accès à des anions plus stables que leurs équivalents lithiés. Cependant, le principal désavantage des acyles nickel, cobalt, chrome ou molybdène est le fait qu'ils sont préparés à partir d'organolithiens et, donc, les groupements apportés par ces composés sont peu diversifiables. De nouveaux acyles métalliques obtenus par des voies d'accès alternatives ont été développés pour remédier à ce problème.

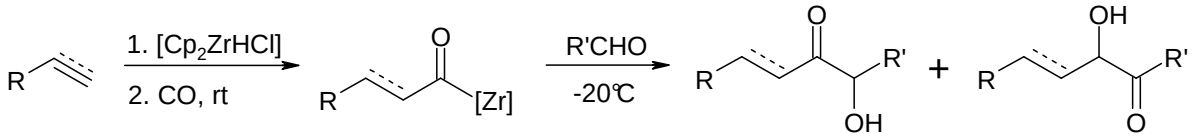
- Les acyles zirconium

La classe des organozirconocènes permet l'hydroacylation de nombreux accepteurs de Michael. Hanzawa, notamment, a intensivement développé la chimie des acylzirconocènes comme réactifs d'acylation. Les chlorures d'acylzirconocènes sont stables et facilement accessibles par hydrozirconation d'alcènes ou d'alcynes avec le réactif de Schwartz

[37] Barluenga, J. ; Rodríguez, F. ; Fañanás, F.J. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1930

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

([Cp_2ZrHCl]) à température ambiante. Ceux-ci, sous atmosphère de monoxyde de carbone, donnent les acyles correspondant quantitativement. La première réaction employant ces composés acyles-métal fût découverte en 1998 en couplant ces derniers avec des aldéhydes en utilisant un acide de Lewis en quantité stoechiométrique pour former des α-cétols : les rendements sont très dépendants de l'acide de Lewis employé.[38] Le rôle de ce dernier est d'activer la fonction carbonyle de l'aldéhyde mais aussi d'accroître la réactivité nucléophile du chlorure d'organozirconocène par abstraction d'un chlorure pour former une espèce cationique de l'organozirconocène.

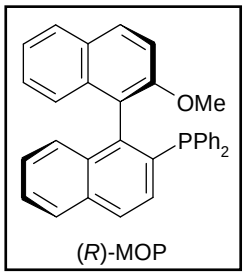


Alcène	R' =	I	rendement (%)	II
n-C_6H_{13}	Ph	79		-
n-C_6H_{13}	PhCH=CH	-		59
BnO	MeCH=CH	22		53

SCHEMA 2.26 Addition d'acylzirconocènes sur des aldéhydes

Si la réaction est directe avec les aldéhydes, elle nécessite par contre l'utilisation d'un catalyseur de palladium dans le cas des énones.[39] Les conditions employées jouent un rôle important sur la régiosélectivité entre le produit d'addition 1,2 et 1,4. La nature même du précurseur catalytique permet d'accéder majoritairement soit au produit d'addition 1,2 si $PdCl_2(PPh_3)_2$ est employé seul soit au produit d'addition 1,4 pour $Pd(OAc)_2$ avec l'ajout d'un acide de Lewis.

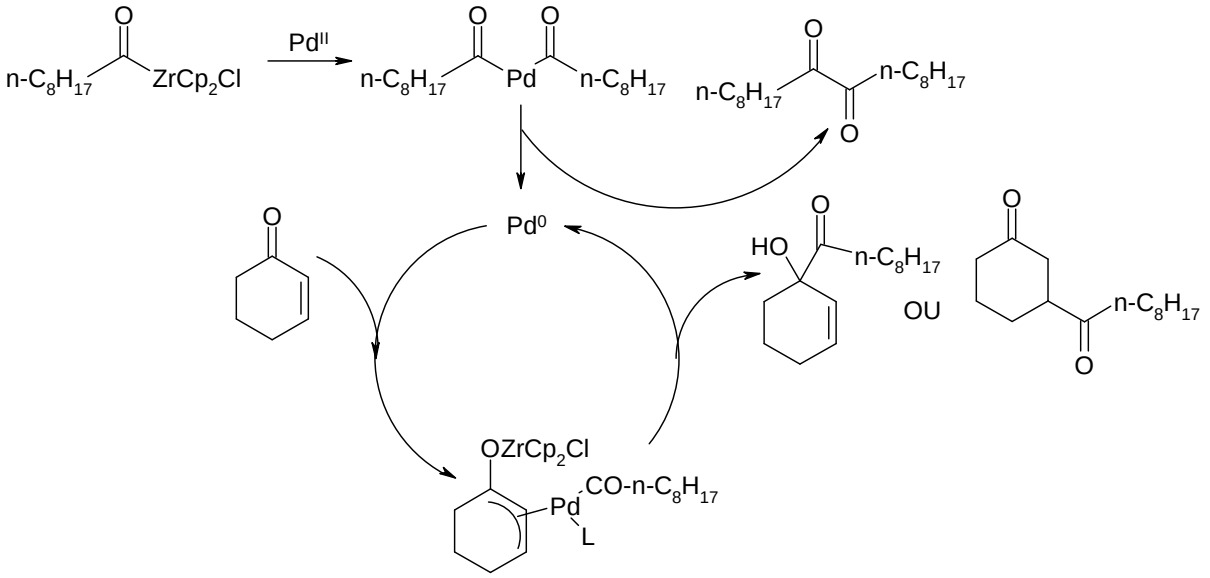
Le produit d'addition 1,2 possédant un centre asymétrique, l'équipe d'Hanzawa a développé un catalyseur chiral permettant une induction asymétrique. L'utilisation du système $Pd(acac)_2$/(*R*)-MOP a permis la formation de produits d'addition 1,2 sur la cyclohexènone d'acylzirconocènes avec des rendements de l'ordre de 90% avec des excès énantiomériques de 60%. Dans ce cas, les auteurs observent également la formation de dicétones α.



[38] Harada, S. ; Taguchi, T. ; Tabuchi, N. ; Narita, K. ; Hanzawa, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1696
[39] Hanzawa, Y. ; Tabuchi, N. ; Taguchi, T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8141

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

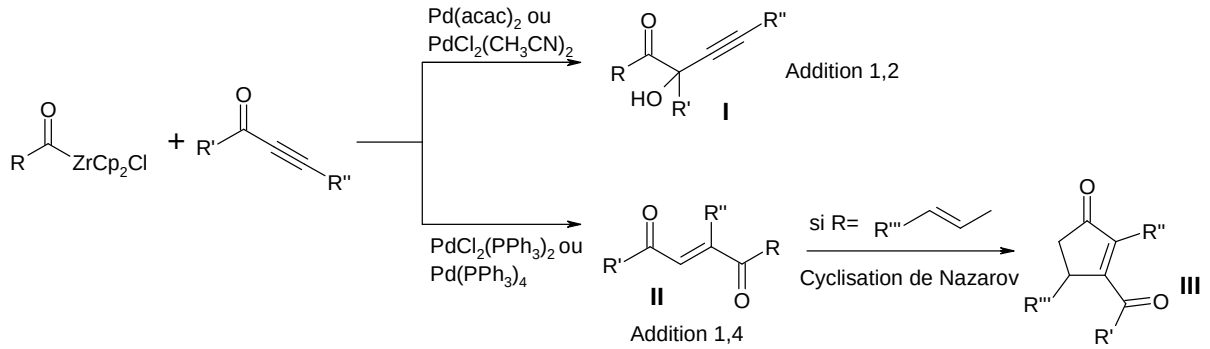
Cette constatation amène à penser que la première étape du cycle catalytique correspond à une transmétallation des groupes portés par deux organozirconocènes sur le palladium (II) formant un complexe de type biacyle suivie d'une élimination réductrice produisant la dicétone α conduisant à un complexe de palladium (0). Bien que les complexes de Pd(0) ne réalisent pas facilement d'étapes de transmétallation, les auteurs, sans détailler son mécanisme de formation, montrent que ce dernier conduit à la formation d'énolates de zirconium intermédiaires.



SCHEMA 2.27 Hydroacylation de cétones cycliques avec les acyles de zirconium

Cette méthode d'hydroacylation est aussi appliquée aux α,β-ynones conduisant, selon le type de précurseur de palladium utilisé, à la formation de dicétones 1,4 α,β-insaturées, si l'addition se fait en 1,4, ou un énol portant une liaison acétylénique en β, si l'addition est faite de façon 1,2. De plus, si le groupement porté par le zirconium est de type acyle α,β-insaturé, une étape de cyclisation sur l'énolate de zirconium formé par l'addition 1,4 permet l'accès à des cyclopenténones hautement substituées avec des rendements d'environ 50%. On observe conjointement la présence du produit d'addition sans étape de cyclisation ultérieure.

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl



R	R'	R''	Précurseurs	Rendement (%)	
n-C_8H_{17}	CH_3	Ph	$PdCl_2(PPh_3)_2$	**II**	65
			$Pd(PPh_3)_4$	**II**	45
			$Pd(acac)_2$	**I**	47
			$PdCl_2(CH_3CN)_2$	**I**	46
	Ph	t-Bu	$PdCl_2(PPh_3)_2$	**II**	82
			$Pd(PPh_3)_4$	**II**	95
		n-Bu	$PdCl_2(PPh_3)_2$	**II**	85
			$Pd(PPh_3)_4$	**II**	68
n-C_4H_9			$PdCl_2(PPh_3)_2$	**III**	47

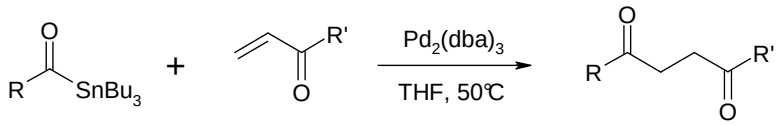
SCHEMA 2.28 Application des organozirconocènes en hydroacylation d'ynones

- Les acyles étain

Parallèlement, le développement des organostanniques est une autre voie d'accès aux équivalents anions acyles. Une des méthodes de préparation des ces composés, décrite par Quintard,[40] consiste à mettre en présence un aldéhyde avec du chlorure de tributylstannylmagnésium, préparé *in situ* depuis l'hydrure de tributylétain et du chlorure d'isopropylmagnésium. En 2001, Hiyama met en réaction les acyles d'étain avec des cétones α,β-insaturées.[41] La présence de précurseurs au palladium (II) est indispensable puisque la première étape du cycle catalytique est la transmétallation du groupement porté par l'atome d'étain sur le métal de transition pour laisser place à l'insertion de l'insaturation de l'énone dans la liaison métal-acyle. Il réalise l'hydroacylation d'énones avec des rendements corrects et dans des conditions de réaction douces.

[40] Verlhac, J.B. ; Chanson, E. ; Jousseaume, B. ; Quintard, J.P. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 6075
[41] Shirakawa, E. ; Yamamoto, Y. ; Nakao, Y. ; Tsuchimoto, T. ; Hiyama, T. *Chem. Commun.* **2001**, 1926

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl



R	R'	Rendement (%)
Ph	Me	71
Et	Me	52
Et	Ph	39

SCHEMA 2.29 Application des acylstanniques en hydroacylation des cétones α,β-insaturées

L'utilisation du monoxyde de carbone a montré de nombreux avantages. D'une part, la sélectivité en produit carbonylé est souvent accrue puisque le monoxyde de carbone gazeux stabilise les métaux acyles en s'opposant à la réaction de décarbonylation et, d'autre part, l'atmosphère de monoxyde de carbone évite l'utilisation de précurseurs métaux-carbonyles, parfois volatils et toxiques. Toutefois, à la vu de tout ces exemples de réactifs acylants, il est clair que l'utilisation stoechiométrique d'un métal (Ni ; Cu ; Co ; Zr ; Sn …) est une règle générale. Alors que la toxicité de ces métaux est actuellement pointée du doigt, l'élaboration de réactions catalytiques d'acylations impliquant la molécule de CO ainsi que des réactifs simples et suffisamment diversifiables parait être prometteuse.

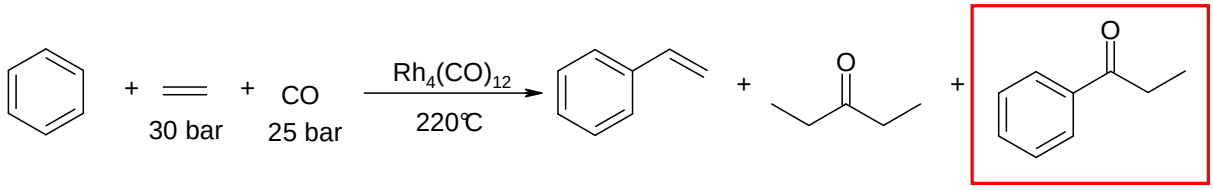
2.2.3. Réactions catalytiques de carbonylation

La littérature reporte peu de systèmes d'hydroacylation catalysés sous atmosphère de CO. Depuis quelques années seulement, des transformations carbonylantes catalysées par des métaux de transition ont été développées donnant de bons résultats.

L'hydroacylation catalysée sous pression de monoxyde de carbone dérive de l'observation faite en 1979 par Hong lors de la formation de styrène et de 3-pentanone à partir de benzène et d'éthylène sous CO.[42] Cette réaction, catalysée par des clusters de rhodium sous, typiquement, 25 bar de CO à 220°C, fournit un mélange quasi-équimolaire de styrène et de pentanone mais les auteurs observent une faible quantité de propiophénone, issue de l'hydroacylation du benzène par l'éthylène sans approfondir les études portant sur la formation de ce « sous-produit ».

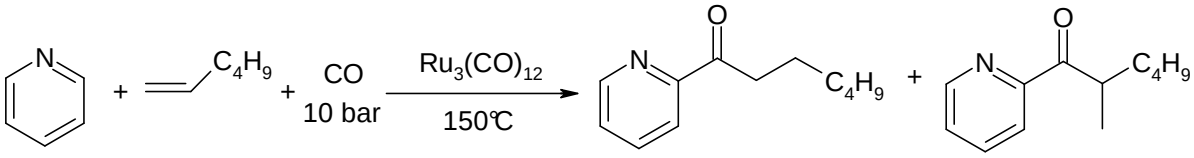
[42] Hong, P. ; Yamazaki, H. *Chem. Lett.* **1979**, 1335

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl



SCHEMA 2.30 Première observation d'hydroacylation carbonylante catalysée

C'est ensuite au début des années 1990 que l'équipe de Moore décrit l'hydroacylation en position *ortho* de motifs pyridiniques polysubstitués, mais possédant au moins un proton en position ortho, par des oléfines sous atmosphère de monoxyde de carbone en présence de cluster de ruthénium.[43] La réaction a lieu en utilisant le substrat hétérocyclique en tant que solvant et des oléfines aussi bien terminales, qu'internes ou encore cycliques. Les conditions de réactions sont relativement douces puisque la réaction s'effectue à 150°C sous 10 bar de CO. La sélectivité en cétone linéaire par rapport à son isomère branché est relativement bonne (13 :1) avec une conversion en oléfine de 65% dans le cas l'hex-1-ène. Un mécanisme catalytique est proposé par les auteurs. Celui-ci débuterait par la coordination de la pyridine à un des centres métalliques par substitution d'un ligand CO suivi de l'*ortho*-métallation de la pyridine avec la formation d'un pont hydrure sur le cluster trimétallique. L'insertion de l'oléfine dans la liaison métal-hydrure suivie de l'insertion de CO produit l'acyle correspondant. Une dernière étape d'élimination réductrice libère la cétone. Les furanes et thiophènes ne fournissent pas le produit d'acylation et une baisse significative de réactivité est observée avec les pyridines dont l'azote est électrodéficitaire, portant, par exemple, un halogène en position 4. Ces dernières observations montrent l'importance du fort caractère nucléophile de l'hétéroatome.



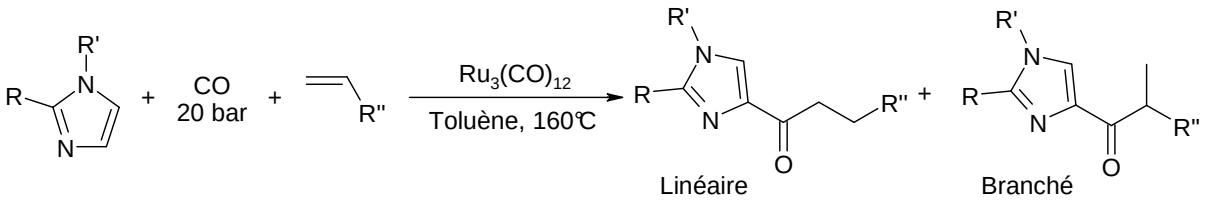
Conversion (hex-1-ène)= 65%
Rapport (linéaire/branché)= 13:1

SCHEMA 2.31 Hydroacylation de motifs pyridiniques par les clusters de ruthénium

[43] Moore, E.J. ; Pretzer, W.R. ; O'Connel, T.J. ; Harris, J. ; LaBounty, L. ; Chou, L. ; Grimmer, S.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5888

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

Suite à cette découverte, Murai a décrit en 1996 l'hydroacylation de motifs imidazole en position 4 uniquement dans des conditions très similaires.[44] Les oléfines réactives incluent les alcènes alkylés, arylés, trialkylsilylés tandis que les alcènes électrodéficitaires sont inefficaces pour cette transformation. L'utilisation de cluster de ruthénium sous 20 bar de CO à 160°C dans le toluène fourni le produit d'acylation avec des rendements parfois très bons (42-95%) avec une sélectivité linéaire/branché souvent supérieure à 90:1, dépendant du degré d'encombrement de l'alcène.



R	R'	R''	Rendement (rapport linéaire:branché)
CH_3	CH_3	*t*-Bu	88 (>99:1)
CH_3	CH_3	Ph	74 (75:25)
Ph	CH_3	*t*-Bu	79 (>99:1)
CH_3	CH_2OCH_3	*t*-Bu	95 (>99:1)

SCHEMA 2.32 Hydroacylation catalysée sous pression de monoxyde de carbone de motifs imidazole

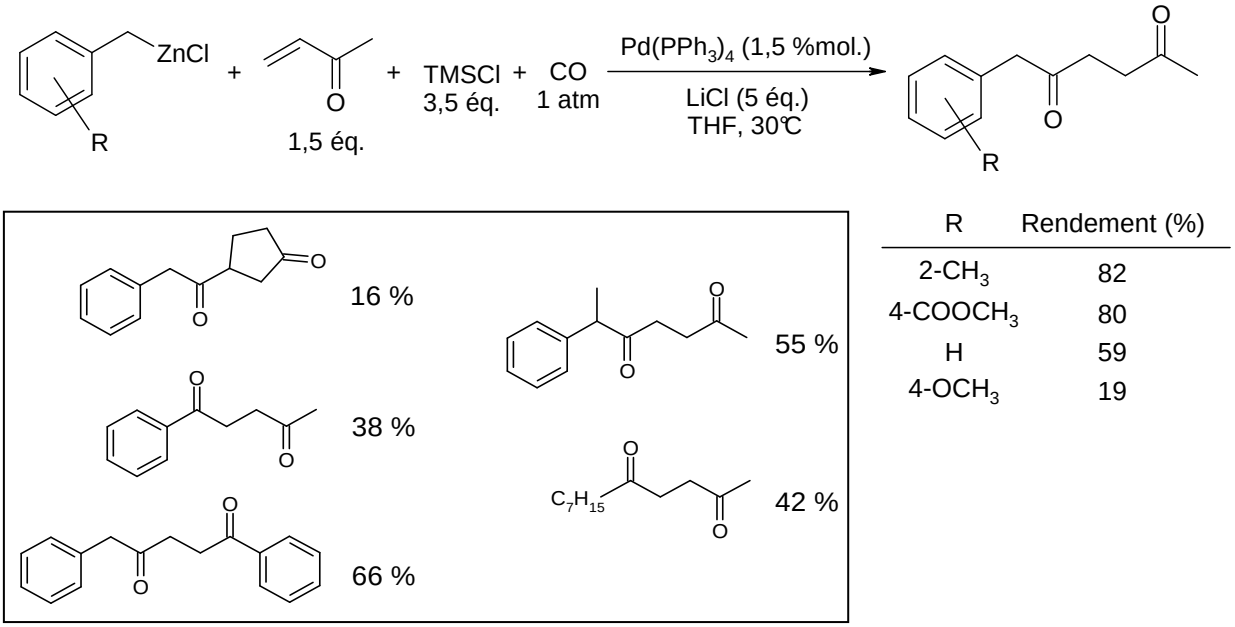
Les réactions d'hydroacylation d'énones permettent aussi la préparation de dicétones 1,4 en utilisant des systèmes catalysés au palladium en présence de CO. En 2004, Orito et ses collaborateurs décrivent le premier exemple de synthèse de ces composés par l'action d'halogénures de benzylzinc sur des α,β-énones en présence de chlorotriméthylsilane sous atmosphère de CO.[45] Les catalyseurs efficaces dans cette transformation sont des complexes de palladium(0) ligandés aussi bien par des monophosphines que des diphosphines et la présence de chlorure de lithium s'est montrée indispensable. Le mécanisme proposé par les auteurs consiste en la complexation de l'énone par le palladium qui, grâce à l'action du TMSCl, forme un composé silyloxyallylpalladium stable capable d'insérer le monoxyde de carbone dans la liaison Pd-allyle. La transmétallation du groupement benzyle porté par le zinc vers le palladium suivie d'une étape d'élimination réductrice fournit la dicétone 1,4. Le rôle du chlorure de lithium n'est pas encore élucidé alors que cet additif permet d'améliorer les résultats de plusieurs réactions très connues. Cependant, plusieurs hypothèses ont été émises. D'abord, on observerait la formation d'un complexe de type $[L_2Pd^0Cl^-]$ plus nucléophile que

[44] Chatani, N. ; Fukuyama, T. ; Kakiuchi, F. ; Murai, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 493
[45] Yuguchi, M. ; Tokuda, M. ; Orito, K. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 908

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

[L_4Pd] et, de plus, le lithium éloignerait l'ion chlorure du palladium, rendant le complexe plus réactif et donc les étapes d'addition oxydante plus rapide. Il s'agit d'une hypothèse souvent formulée dans des travaux concernant des réactions de couplage de type Heck. Aussi, d'autres hypothèses comme l'inhibition de l'élimination β-H ou l'augmentation de la solubilité du complexe métallique ont été proposées.

Dans le cas présent, contrairement à la réaction d'activation C-H précédemment présentée, la réaction s'effectue dans des conditions opérationnelles très douces (température ambiante et sous pression atmosphérique de monoxyde de carbone) et conduit à diverses dicétones à partir d'acroléines ou de phénylvinylcétone avec de bons résultats tandis que les énones cycliques telles que la cyclopenténone ou cyclohexènone donnent des rendements nettement moins élevés. D'autres chlorures de benzylzinc plus encombrés stériquement ainsi que les chlorures d'alkyl ou le phénylzinc peuvent être carbonylés et conduisent à d'autres dicétones. La sélectivité du système catalytique en produit carbonylé par rapport au produit non carbonylé est très bonne dans ces conditions tandis que l'absence de catalyseur conduit principalement au produit d'addition 1,4 sans insertion de CO. Les chlorures de benzylzinc ne réagissent cependant pas avec les esters ou nitriles α,β-insaturées dans ces conditions.



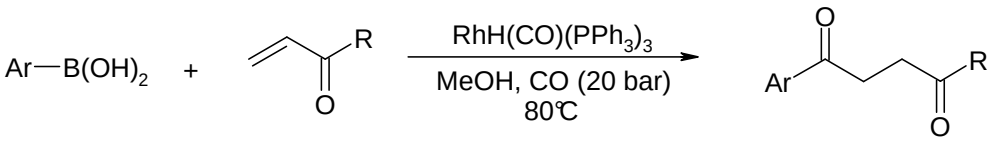
R	Rendement (%)
2-CH_3	82
4-$COOCH_3$	80
H	59
4-OCH_3	19

SCHEMA 2.33 Utilisation des chlorures de benzylzinc pour l'hydroacylation catalysée de cétones α,β-insaturées

Le même type de transformation a été réalisé au laboratoire, sans l'utilisation de zinciques en quantité stoechiométrique, coûteux et instables. Ceux-ci sont avantageusement remplacés par des acides boroniques utilisés conjointement avec des précurseurs catalytiques

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

à base de rhodium (I) dans le méthanol.[46] La réaction ne nécessite ni chlorure de triméthylsilane ni chlorure de lithium mais des conditions de réaction un peu plus dures (80°C sous 20 bar de CO). De bons résultats ont été obtenus lors de la mise en réaction de divers acides arylboroniques sur la méthylvinylcétone ainsi que la phénylvinylcétone ou l'éthylvinylcétone (38-81%). Une pression de monoxyde de carbone plus élevée permet d'augmenter la sélectivité en produit carbonylé par rapport au produit non carbonylé également obtenu. Une pression de CO est notamment plus importante pour obtenir de bons rendements à partir d'acides aryle boroniques possédant des groupements attracteurs sur le cycle aromatique de l'acide boronique. L'insertion de CO dans une liaison métal-carbone est en effet d'autant plus difficile que le noyau aromatique est appauvri en électrons.[47] Des pressions plus importantes en CO sont également nécessaires lorsque les acides aryle boroniques possèdent des groupements en position *ortho* du noyau benzénique.



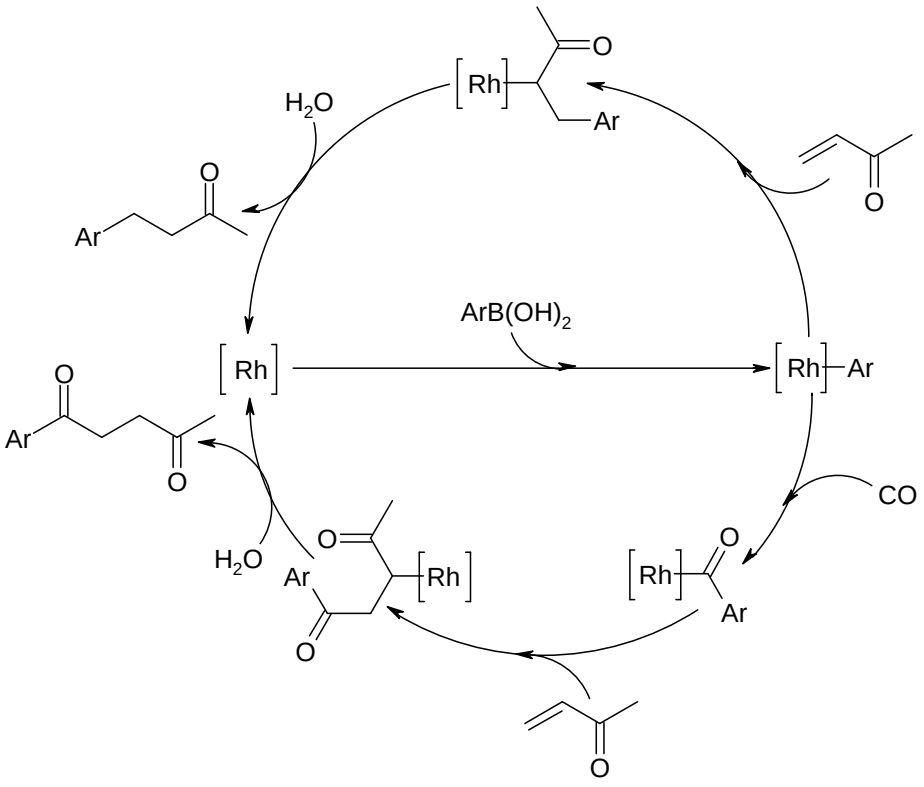
Ar	R	Rendement (%)
C_6H_5	CH_3	78
4-MeC_6H_4	CH_3	81
4-ClC_6H_4	CH_3	38
C_6H_5	C_6H_5	55

SCHEMA 2.34 Addition 1,4 carbonylante d'acides arylboroniques sur des cétones α,β-insaturées

Le mécanisme catalytique proposé commence par une étape de transmétallation du groupement aryle de l'atome de bore sur le rhodium, suivie par une étape d'insertion du monoxyde de carbone conduisant à la formation de l'intermédiaire rhodium-acyle. Cet intermédiaire peut ensuite insérer la double liaison de l'énone puis une ultime étape de protonolyse permet la libération de la dicétone 1,4.

[46] Sauthier, M. ; Castanet, Y. ; Mortreux, A. *Chem. Commun.* **2004**, 1520
[47] (a)Sugita, N. ; Minkiewicz, J.V. ; Heck, R.F. *Inorg. Chem.* **1978**, *17*, 2809. (b) Clark, G.R. ; Roper, W.R. ; Wright, L.J. ; Yap, V.P.D. *Organometallics* **1997**, *16*, 5135

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

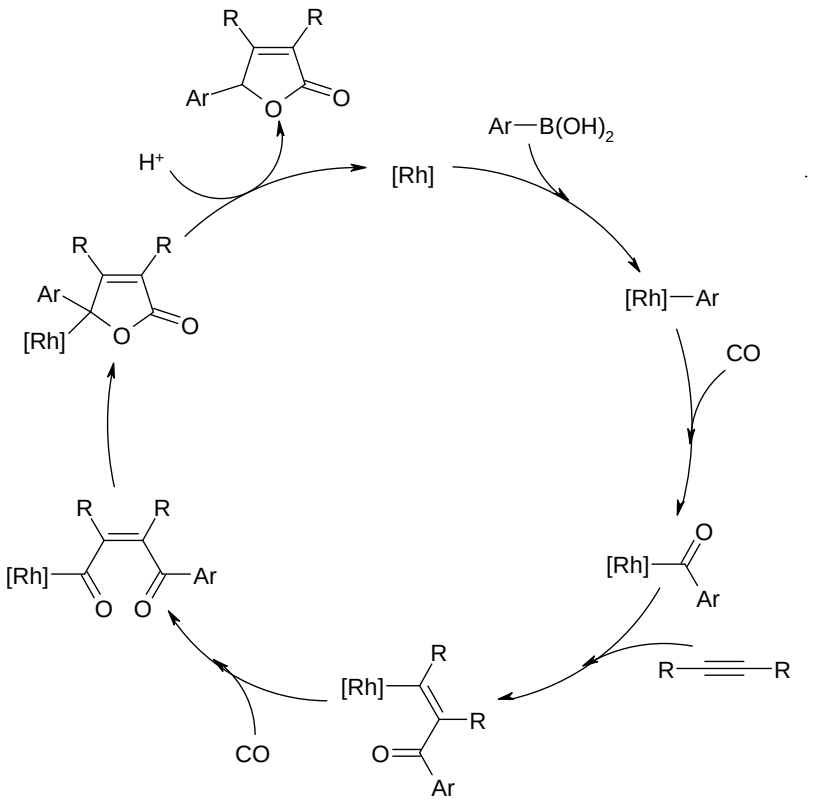


SCHEMA 2.35 Cycle catalytique proposé lors de l'hydroacylation par les acides boroniques catalysée au rhodium d'énones

Plus récemment et pendant notre étude, cette transformation a pu être appliquée aux alcynes internes pour produire des 5-aryl-2(5H)-furanones.[48] Les auteurs réalisent la réaction dans le toluène, milieu très différent de celui employé pour les énones. Le mécanisme impliqué dans cette version de la réaction est tout à fait similaire à celui proposé par notre équipe. Cependant, les auteurs constatent une deuxième insertion de monoxyde de carbone survenant après l'insertion de l'alcyne dans la liaison métal-acyle puis une étape de cyclisation intramoléculaire de l'intermédiaire rhodié qui conduit aux furanones avec de bons rendements et de très bonnes sélectivités en produit carbonylé.

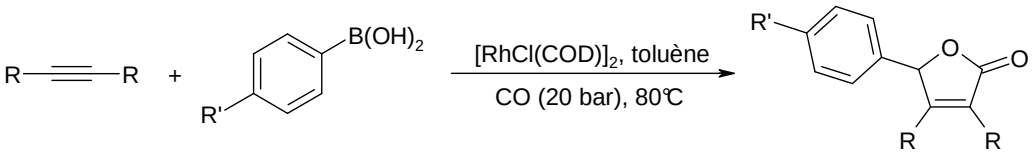
[48] Aksin, Ö. ; Dege, N. ; Artok, L. ; Türkmen, H. ; Cetinkaya, B. *Chem. Commun.* **2006**, 3187

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl



SCHEMA 2.36 Cycle catalytique de formation des furanones par carbonylation d'alcynes en présence d'acides boroniques

Comme dans le cas des énones, la présence de groupements électroattracteurs sur le groupement aryle de l'acide boronique entraîne une forte baisse d'activité du système qui peut être compensée en augmentant la charge catalytique. De même, les acides boroniques *ortho*-substitués ne conduisent pas à la formation de furanones pour des raisons d'encombrement stérique et les alcynes terminaux ne permettent pas non plus l'accès à ces composés certainement du à leur grande facilité à polymériser en présence de précurseurs de rhodium.



R	R'	Rendement (%)
C_6H_5	H	78
C_6H_5	CF_3	40
C_6H_5	OCH_3	82
n-C_3H_7	H	80

SCHEMA 2.37 Addition carbonylante d'acides arylboroniques sur des alcynes internes

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

2.3. Conclusion de l'étude bibliographique

Ce travail bibliographique met en exergue le grand intérêt que portent les chimistes aux réactions d'hydroacylation depuis quelques décennies. Ce type de transformation permet en effet l'accès à de nombreux types de cétones, fonctionnalité essentielle en chimie. Le développement de systèmes hydroacylants efficaces reste un défi à relever encore aujourd'hui d'autant plus que les considérations économiques et environnementales sont de plus en plus exigeantes. A l'heure actuelle, les procédés mettant en jeu des sels métalliques sont presque tous abandonnés du fait de la difficulté à éliminer les résidus de réaction parfois toxiques mais aussi du coût et de l'instabilité de ces réactifs. Les systèmes organiques (la condensation benzoïne et la réaction de Stetter) et catalytiques (l'activation C-H en particulier et la catalyse organique), en revanche, continuent de susciter d'importantes recherches.

Les systèmes carbonylants catalysés, bien qu'ils soient encore peu nombreux, s'avèrent être prometteurs pour l'accès à des cétones différemment substitués. En effet, les systèmes carbonylants existants sont efficaces dans des conditions de réaction douces et l'utilisation du monoxyde de carbone, omniprésent en tant que synthon et peu onéreux, constitue un avantage indéniable sur la mise en place de telles réactions. De plus, dans le cadre des travaux effectués au laboratoire, l'utilisation d'acides boroniques non toxiques et très stables est un sérieux avantage pour les systèmes utilisant ces composés. Nos travaux se sont donc attachés à l'extrapolation des substrats utilisables dans ce type de procédé. L'utilisation d'alcynes vrais permettrait d'accéder à des cétones α,β-insaturées, voire des dicétones 1,4 si deux anions acyles sont additionnés, mais aussi, comme nous allons le voir, à d'autres types de composés selon les fonctionnalités présentes sur le substrat.

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

3

ADDITION CARBONYLANTE D'ACIDES BORONIQUES SUR DES ALCYNES VRAIS NON FONCTIONNALISES

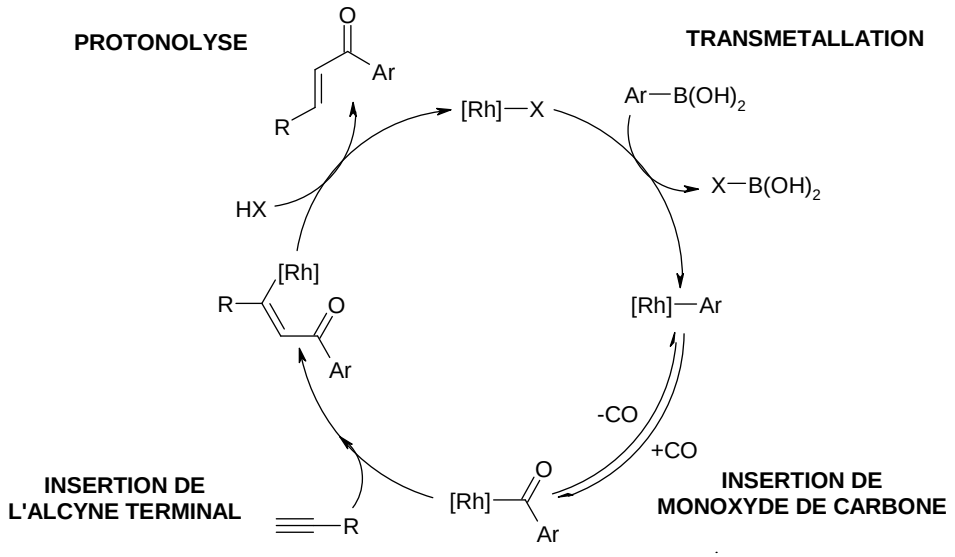
L'étude bibliographique ouvre de nouvelles perspectives pour l'hydroacylation carbonylante des alcynes vrais. Il a notamment été imaginé que la transposition de l'addition carbonylante d'acides aryle boroniques sur des énones pourrait être transposée à une version similaire impliquant des alcynes terminaux. Une telle réaction pourrait en effet ouvrir une nouvelle voie d'accès à des cétones α,β-insaturées. L'étude de cette possibilité constitue le premier objectif de ce travail de thèse de doctorat.

3.1. Mise en place du système

3.1.1. Bases bibliographiques

L'hydroacylation carbonylante d'alcynes terminaux est basée sur le mécanisme proposé lors de l'addition carbonylante d'acides arylboroniques sur des énones non substituées précédemment étudiée au laboratoire. Une première étape de transmétallation du motif aromatique de l'acide boronique conduirait à la formation d'un premier intermédiaire rhodium-aryle. Sous pression de monoxyde de carbone, celui-ci peut subir l'insertion de CO pour former, de manière équilibrée, l'intermédiaire rhodium-acyle. Ce dernier, connu pour laisser s'insérer des liaisons multiples, peut subir l'insertion d'un alcyne terminal dans la liaison rhodium-acyle et ainsi donner, après une dernière étape de protonolyse, l'énone désirée.

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl



SCHEMA 3.1 **C**ycle catalytique envisagé mettant en jeu les alcynes vrais

Les conditions réactionnelles, optimisées au laboratoire, employées dans le cas des énones seront utilisées en premier lieu pour tester ce nouveau système de formation de cétones α,β-insaturées à partir des acétyléniques vrais. Dans le cas de la formation des dicétones 1,4 à partir d'énones, les meilleurs résultats sont obtenus dans le méthanol à 80°C sous une pression de monoxyde de carbone de 20 bar. Dans ce système, le meilleur précurseur catalytique s'est avéré être $HRh(CO)(PPh_3)_3$.

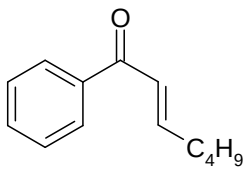
3.1.2. Résultats préliminaires

La mise en réaction d'hex-1-yne (1,5 mmol) et d'acide phénylboronique (1,5 mmol) dans 10 ml de méthanol sous 20 bar de CO et en présence de 1 % de $HRh(CO)(PPh_3)_3$ ne réalise pas la réaction attendue. En revanche, le remplacement de $HRh(CO)(PPh_3)_3$ par $[Rh(CO)_2Cl]_2$ toujours sous 20 bar de CO fournit plusieurs produits, dont un largement majoritaire, et, d'après l'analyse par chromatographie en phase gazeuse (CPG), l'hex-1-yne est converti à 65 %.

Le brut réactionnel est aussi analysé par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (CPG-SM). L'isolement du brut réactionnel du produit majoritaire suivi de son analyse en RMN du proton et du carbone montre que celui-ci est effectivement le produit attendu d'addition carbonylante de la partie aromatique de l'acide boronique sur

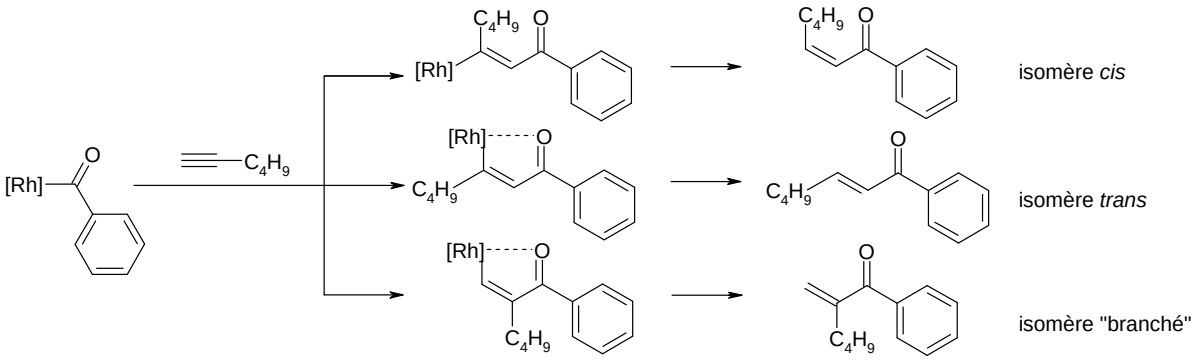
© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

l'alcyne terminal donnant la 1-phénylhept-2-èn-1-one (composé **1**). Les analyses par RMN de ce produit ont permis de confirmer que la double liaison est de configuration *trans* d'après la constante de couplage entre les deux protons de celle-ci ($^3J_{H-H}$=15 Hz). Le rendement isolé de la réaction sous 20 bar de CO en ce produit est de 32 %.



1-phénylhept-2-èn-1-one (**1**)

Comme pour tout composé possédant une liaison double, on peut s'attendre à une isomérie *cis*/*trans*. Outre le fait que les alcènes d'isomérie *trans* soient naturellement plus stables, la formation de cet isomère, produit ici de façon largement majoritaire, s'expliquerait aussi par la formation d'un intermédiaire catalytique stabilisé grâce à l'interaction de l'atome d'oxygène de la fonction carbonyle avec l'atome de rhodium, comme décrit dans le schéma ci-dessous.



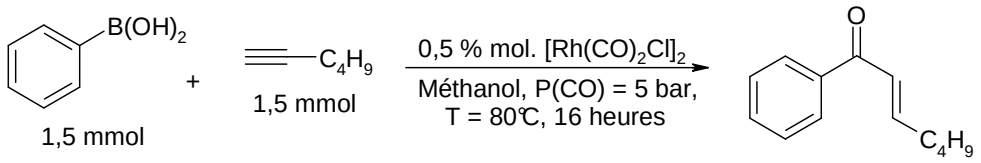
SCHEMA 3.2 Isomère attendus lors de la réaction de l'acide phénylboronique sur l'hex-1-yne

De plus, il est possible d'imaginer deux modes d'insertion de la triple liaison dans la liaison rhodium-acyl de l'intermédiaire catalytique. Cette insertion conduit donc soit au produit « linéaire » soit au produit dit « branché ». Or, l'insertion de l'alcyne est orientée par l'encombrement stérique induit par sa chaîne alkyle, celle –ci se plaçant préférentiellement en position β de la fonction carbonyle et donc le produit « linéaire » serait finalement le produit majoritaire.

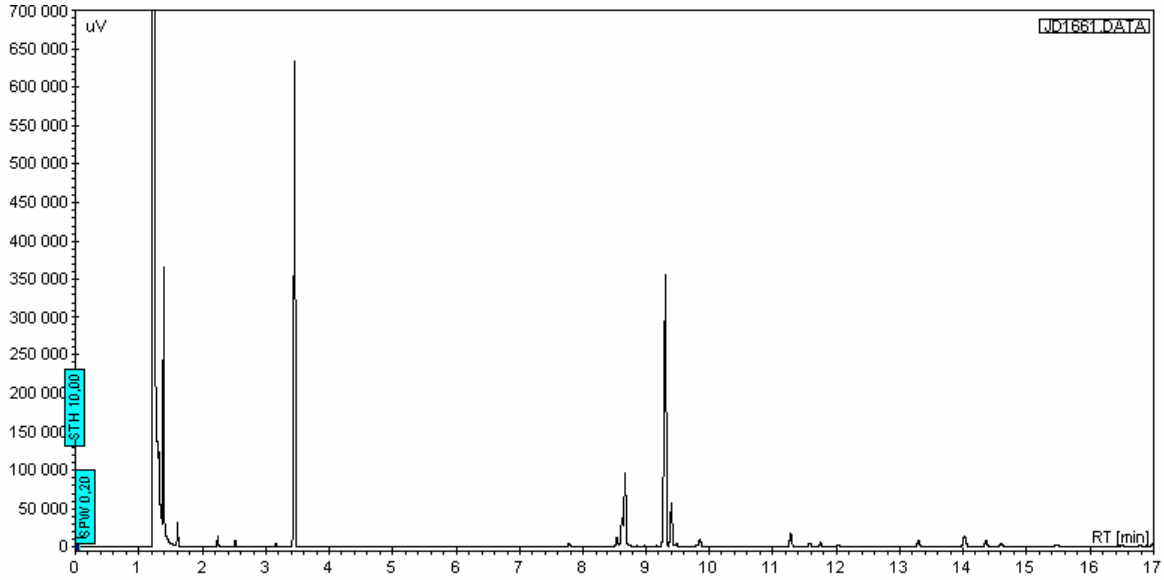
L'analyse par CPG-SM du brut réactionnel ne montre pas la présence du produit de couplage direct sans insertion de CO, à l'inverse du système impliquant les énones pour la préparation de dicétones 1,4. Ainsi, l'utilisation d'une pression de CO plus faible, fixée à 5 bar, a permis d'obtenir un mélange réactionnel plus simple d'après l'analyse effectuée par

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

chromatographie en phase gazeuse après ajout d'un étalon interne, le undécane (**SCHEMA3.1** et **TABLEAU 3.1**).



EQUATION 3.1 Réaction d'addition carbonylante de l'acide phénylboronique sur l'hex-1-yne



SCHEMA3.1 Analyse CPG du brut réactionnel

Pic n°	Temps de rétention [Min]	Surface [uV.Min]	Surface % [%]
1	1,22	333209,2	87,534
2	1,39	5572,3	1,464
3	1,61	563,7	0,148
4	3,45	16693,2	4,385
5	8,55	457,4	0,12
6	8,63	1364,5	0,358
7	8,68	3466	0,911
8	9,31	13844,8	3,637
9	9,41	2001,7	0,526

TABLEAU 3.1 Temps de rétention et surface des pics rencontrés

Le chromatogramme présenté ci-dessus montre la présence des pics correspondants au solvant (pic à 1,22 mn) et à l'étalon interne ajouté (undécane, pic à 3,45 mn). L'hex-1-yne de départ est quant à lui entièrement converti et le rendement final en énone isolé (pic à 9,31 min) est de 41 %. Le produit est isolé avec une pureté estimée par CPG supérieure à 95%, et

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

cet échantillon a été utilisé pour effectuer l'étalonnage du chromatographe afin de déterminer des rendements à partir des chromatogrammes en utilisant le undécane comme étalon interne.

L'acide phényle boronique n'est pas observable par chromatographie en phase gaz. Afin d'obtenir des informations concernant la nature des autres produits inconnus, le mélange réactionnel a également fait l'objet d'une analyse par CPG-SM.

Cette analyse confirme la masse molaire attendue de 188 g.moL-1 correspondant au produit d'addition carbonylante du groupement phényle de l'acide boronique sur l'hexyne sortant au temps de rétention de 9,31 min.

Outre le pic de l'énone, nous observons sur le chromatogramme une série de pics entre 8,55 et 8,68 min (pic n°5, 6 et 7 du chromatogramme). L'analyse en spectrométrie de masse de ces composés nous indique que ceux-ci possèdent une masse moléculaire équivalente au composé majoritaire et l'analyse du mécanisme de la réaction nous laisse penser à des isomères de configuration *cis*/*trans* et linéaire/branché comme présenté précédemment.

Malgré nos efforts, les quantités d'isomères obtenues restent insuffisantes pour parvenir à isoler et identifier les différents pics de ce massif. La surface du massif nous permet néanmoins de déterminer la quantité totale d'isomères formés.

En effet, le chromatographe étant équipé d'un détecteur à ionisation de flamme, la réponse de celui-ci dépend de la masse moléculaire du produit. Celle-ci étant connue et égale à la cétone étalonnée précédemment, nous évaluons la quantité globale de ces sous-produits à 16%.

A faible temps de rétention (TR= 1,39 min), nous observons l'apparition, en quantité non négligeable, d'un produit pouvant correspondre à du benzène. D'après la littérature, il est fréquent d'observer la décomposition des acides arylboroniques en milieu protique et en présence d'un métal de transition. Nous pouvons citer, par exemple, les travaux d'Hayashi portant sur l'hydroarylation non carbonylante d'alcynes internes à l'aide d'acides boroniques et pour laquelle l'utilisation d'un assez large excès d'acide boronique (5 équivalents par

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

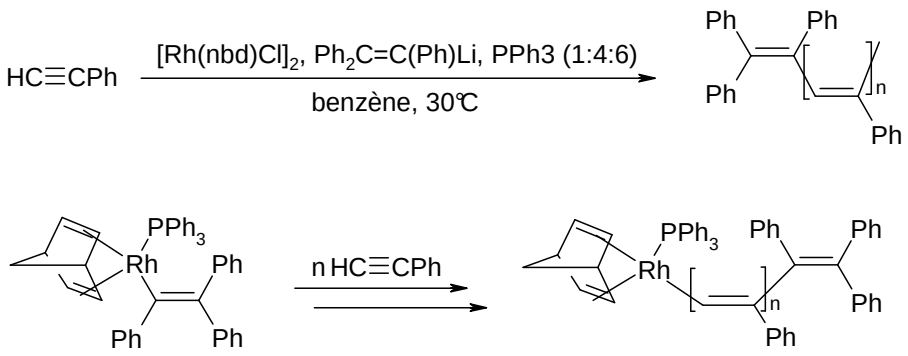
alcyne) permet d'obtenir les meilleurs rendements.[49] Dans ce cas, la réaction prenant place dans le dioxane additionné d'eau, l'excès d'acide boronique compense sa consommation due à l'hydrolyse de l'intermédiaire rhodium-aryle. Dans notre cas, la comparaison des temps de rétention de ce pic et du benzène dans des conditions de concentration similaire, nous permet de conclure quant à l'observation effective de l'hydrolyse de l'acide boronique. L'étalonnage du chromatographe, nous permet d'estimer à 30 % le rendement en benzène.

Si nous faisons le bilan matière des produits formés, on remarque que 87% de l'acide phénylboronique est converti pour donner le benzène, le produit d'addition attendu et ses différents isomères. En revanche, seulement 57% de l'hexyne introduit au départ fourni des composés identifiés (41 % d'énones + 16 % d'isomères) alors que sa conversion est totale. Même si nous incluons dans ce bilan toutes les traces de sous-produit observables en chromatographie, d'autres voies de consommation de l'alcyne sont à prendre en compte dans ce système. On peut envisager la formation de composés ayant soit un caractère ionique, donc inobservable par chromatographie en phase gaz, soit ayant un haut poids moléculaire assimilables à des polymères ou oligomères. C'est cette deuxième hypothèse qui nous apparaît la plus envisageable.

Il est connu en effet que les réactions de polymérisation des acétyléniques terminaux sont catalysées par des complexes de rhodium. Par exemple, Masuda reporte que les complexes de rhodium(I) catalysent la polymérisation vivante du phénylacétylène pour former des polymères fonctionnalisés en bout de chaîne.[50] L'initiateur de la réaction a été identifié comme étant le complexe de rhodium présenté ci-dessous. A la vue des intermédiaires de cette réaction et de leur similitude avec les intermédiaires de rhodium vinyliques intervenant dans les réactions d'hydroarylation, carbonylantes ou non, il semble qu'une polymérisation de ce type soit à l'origine des faibles rendements observés dans certains cas. L'analogue arylé du complexe ci-dessous a aussi montré une bonne efficacité dans l'initiation de la polymérisation d'isocyanates d'aryles.[51]

[49] Hayashi, T. ; Inoue, K. ; Taniguchi, N. ; Ogasawara, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9918
[50] Misumi, Y. ; Masuda, T. *Macromolecules* **1998**, *38*, 7572
[51] Yamamoto, M. ; Onitsuka, K. ; Takahashi, S. *Organometallics* **2000**, *19*, 4669

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl



SCHEMA 3.3 Polymérisation d'acétyléniques mono-substitués

Par ailleurs, des essais de co-polymérisation du phénylacétylène avec le monoxyde de carbone ont montré que l'alcyne est rapidement consommé pour mener à la formation d'oligomères non détectables par chromatographie en phase gaz. Les conditions réactionnelles utilisées étaient en tous points comparables à celle mise en œuvre pour la réaction d'hydroacylation carbonylante si ce n'est l'absence d'acide arylboronique. Il semble donc bien que cette réaction parallèle soit à l'origine de la consommation d'hex-1-yne supplémentaire observée dans notre système.

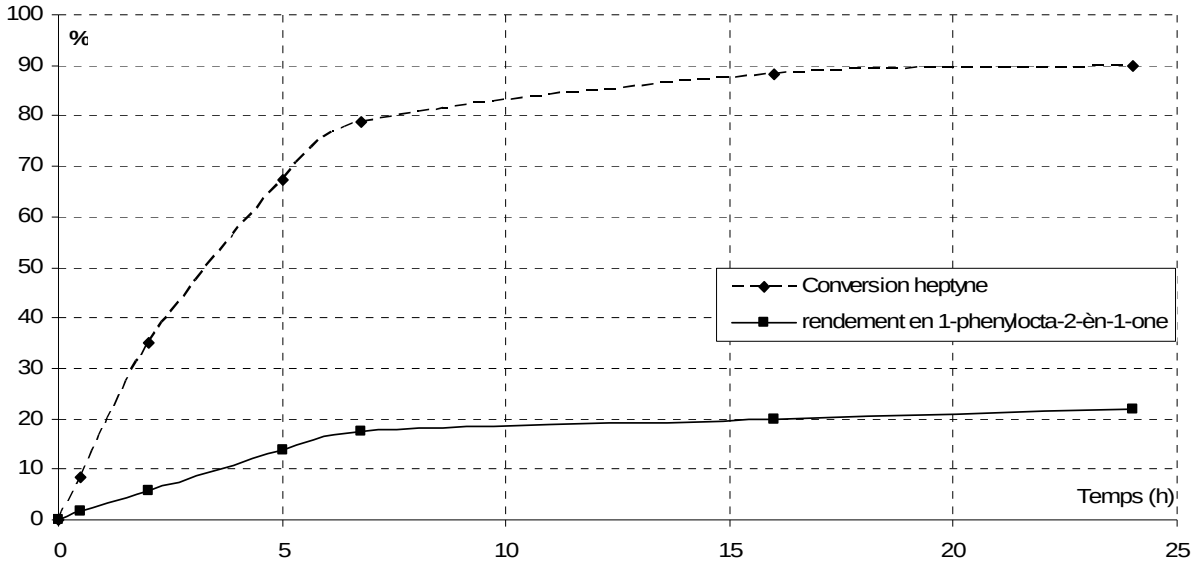
Les pics principaux du chromatogramme étant maintenant attribués et, en considérant les différents systèmes présentés au cours de l'étude bibliographique, quelques observations sur les produits absents, mais pourtant attendus, peuvent être faites. D'abord, il est à noter que nous n'avons pas observé la formation de produits de type styrèniques, issus de l'addition directe du groupement aryle sur l'alcyne sans insertion de CO. De plus, contrairement au système décrit dans la littérature impliquant des alcynes internes évoqué dans la partie bibliographique[48], nous n'observons pas la formation de furanones. Enfin, lors de l'addition carbonylante d'acide arylboronique sur les énones, la formation de composés de type benzophénone a été observée dont la formation a été expliquée par une réaction de transmétallation entre un composé de type rhodium-aryle et un deuxième de type rhodium-acyle. Cependant, dans le cas présent, nous n'avons pas observé de la présence de produits de ce type dans les conditions de réaction utilisées.

Ces observations permettent de rendre compte de la facilité d'insertion du monoxyde de carbone dans la liaison rhodium-aryle dans ce système mais aussi de la rapidité d'insertion de l'alcyne dans la liaison rhodium-acyle ainsi que de l'étape de protonolyse, empêchant ainsi

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

la formation de dérivés issus de la double insertion de CO comme dans le cas de la formation des furanones.[48]

Les autoclaves dans lesquels sont effectuées les manipulations sont munis d'une prise d'échantillon permettant un suivi cinétique de la réaction. Les résultats obtenus lors de ces analyses sont en général plus faibles que les rendements en fin de réaction sans perturbations du système. Cependant, ces prélèvements permettent de donner une bonne approximation du déroulement des réactions. Le suivi cinétique de la réaction ne montre pas de période d'induction (**SCHEMA3.2**) puisque la formation de la cétone insaturée a lieu immédiatement après la mise en réaction des réactifs.



SCHEMA3.2 Suivi cinétique de la réaction

De plus, après 12 heures de réaction, la consommation d'hex-1-yne n'évolue quasiment plus de même que le rendement en énone, il est donc inutile de poursuivre les réactions au-delà de 16 heures, temps généralement écoulé avant l'arrêt des expériences.

A la vue de ces premiers résultats encourageants, plusieurs objectifs se sont dégagés pour mener à bien la phase d'optimisation du système.

Tout d'abord, le fait d'obtenir une quantité non négligeable de benzène tout en observant une conversion totale de l'hexyne nous amène à penser que l'utilisation d'un excès d'alcyne peut nous permettre d'améliorer ces résultats. En effet, l'augmentation de la concentration en hex-1-yne favoriserait la vitesse de formation du produit désiré et, donc, la

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

consommation de l'acide phénylboronique au niveau de la réaction qui nous intéresse. Cependant, ce facteur a également le défaut de favoriser la réaction de polymérisation pour les mêmes raisons. Un ajustement précis de ce paramètre doit être réalisé afin d'obtenir la meilleure sélectivité.

Ensuite, l'étude de la pression de monoxyde de carbone peut également influencer la principale réaction secondaire de polymérisation de l'alcyne. Température, nature des catalyseurs ainsi que des solvants employés sont également autant de paramètres à modifier afin d'améliorer l'efficacité de la réaction.

3.2. Optimisation et développement du système

3.2.1. Influence des quantités de réactifs

Compte tenu que les deux réactifs acide phénylboronique et hexyne sont sujets à des réactions parasites de déboronatation et de polymérisation, nous avons fait varier les proportions relatives de ces composés dans le but de déterminer les conditions les plus favorables à la formation de l'énone désirée. Ainsi, l'utilisation d'1,5 équivalent d'alcyne par rapport à l'acide boronique permet d'améliorer sensiblement le rendement en 1-phénylhept-2-ène-1-one pour atteindre 57% par rapport à la quantité d'acide boronique introduite. La conversion de l'hex-1-yne est toujours totale et nous observons une plus faible formation de benzène. Il est à noter que l'utilisation d'un plus large excès d'alcyne par rapport à l'acide phénylboronique ne permet pas d'amélioration notable du rendement en cétone. De larges excès d'alcynes terminaux conduisent en fait à une formation plus importante de polymère plutôt que de produit attendu.

Entrée	Hex-1-yne (mmol)	Acide phénylboronique (mmol)	Rendement en 1 (%)	Rendement en benzène (%)
1	2,3	1,5	57	22
2	1,5	1,5	41	30
3	1,5	2,3	45	54*

Conditions : $[Rh(CO)_2Cl]_2$ ($7{,}5.10^{-3}$ mmol), CO (5 bar), MeOH 10 ml, 80°C, 16 heures.
*Rendement calculé à partir de la quantité d'acide phénylboronique introduite.

TABLEAU 3.2 Influence des quantités relatives de réactif

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

Lorsque l'acide phénylboronique est, à son tour, introduit en excès, outre la formation d'une importante quantité de benzène, nous observons simultanément la présence de benzophénone. Dans le cas où 1,5 équivalents d'acide phénylboronique sont introduits par rapport à l'hex-1-yne, la benzophénone est produite avec un rendement réduit à 5%. A plus faible excès d'acide boronique, la quantité formée de benzophénone devient non mesurable. Cette autre réaction parallèle étant largement minoritaire et n'étant observable qu'à de plus grandes concentrations d'acide boronique, nous ne nous intéresserons pas à la présence de benzophénone de manière approfondie dans la suite de l'optimisation de la réaction.

3.2.2. Influence de la pression de monoxyde de carbone

Un autre facteur fondamental à étudier dans ce type de réaction est, évidemment, la pression de monoxyde de carbone appliquée. Nous avons d'abord fixé celle-ci à 5 bar et puisque nous n'avons pas détecté de produits issus de l'addition non carbonylante malgré cette faible pression, il apparaît que l'insertion de CO au cours du cycle catalytique s'avère aisée. A plus haute pression de CO, nous pouvons remarquer une baisse de la conversion en alcyne s'accompagnant d'une légère baisse de sélectivité. Cette augmentation de la pression de monoxyde de carbone peut être à l'origine de la formation bien connue de clusters de rhodium de type Rh_4CO_{12}, inefficaces dans cette transformation comme nous le verrons par la suite.

Entrée	Pression (CO) (bar)	Conversion d'hex-1-yne (%)	Rendement en **1** (%)
1	20	65	32
2	10	86	52
3	5	90	57
4	2	>95	51
5	1	>95	29

Conditions : hex-1-yne (2,25 mmol), $PhB(OH)_2$ (1,5 mmol), $[Rh(CO)_2Cl]_2$ ($7{,}5.10^{-3}$ mmol), MeOH 10 ml, 80°C, 16 heures.

TABLEAU 3.3 Influence de la pression de monoxyde de carbone sur le rendement du système en énone

Nous pouvons observer une baisse de sélectivité en produit **1** à des pressions plus basses (entrées 4 et 5). Parallèlement, nous observons la formation de trois produits ayant un temps de rétention plus important en CPG (à 13,3, 14 et 14,3 min).

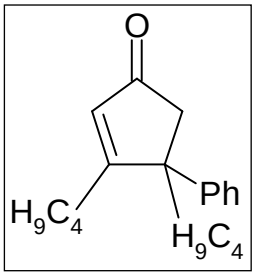
© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

SCHEMA3.3 Chromatogramme du mélange réactionnel final sous une pression de 1 bar

Pic N°	Temps de Rétention [Min]	Surface [uV.Min]	Surface % [%]
1	1,19	298484,9	85,593
2	1,29	4335,4	1,243
3	1,36	3911,4	1,122
4	3,41	13415,4	3,847
5	7,73	1007,3	0,289
6	8,59	3633,2	1,042
7	9,27	11305	3,242
8	13,26	2132,3	0,611
9	13,98	3304	0,947
10	14,33	2611,7	0,749

TABLEAU 3.4 Surface des pics observés sur le chromatogramme

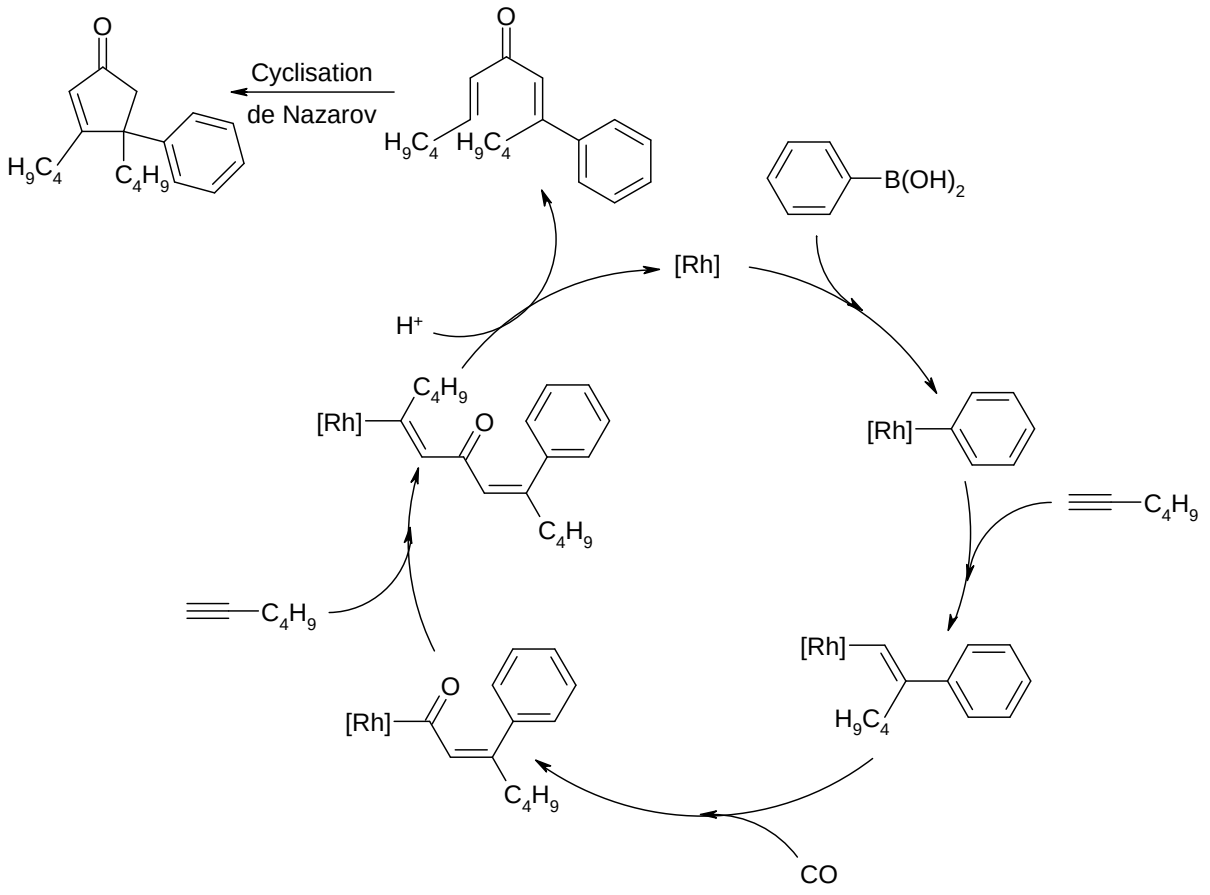
L'analyse CPG-SM montre que ces trois composés ont des masses molaires identiques (M^+= 270 g.mol^{-1}) et que ces trois isomères seraient formés d'un groupement phényle, de deux motifs hexène ainsi qu'une seule fonction carbonylée. Le rendement des ces trois produits est d'environ 8% pour 5 bar de pression et celui-ci triple pour une pression de 1 bar. La quantité produite étant relativement faible et les produits étant très similaires, nos tentatives d'isolement de ces sous-produits n'ont été fructueuses qu'avec un seul isomère. Les analyses en RMN proton et carbone de celui-ci indiquent qu'il possède une structure de type cyclopenténone. Ce qui est en accord avec le fait que la proportion de ces sous-produits augmente lorsque la pression de CO diminue.



Une analyse rétrosynthétique de ce produit indique que la voie de formation la plus probable comporterait une étape finale de cyclisation dite de Nazarov. En effet, cette transformation consiste en la cyclisation par un mécanisme conrotatoire à 4 électrons-π des cétones portant deux liaisons doubles en α et α' et prend place avec une quantité catalytique d'acide de Lewis ou de Brönsted. L'accès à une cétone divinylique par notre système catalytique est réalisable lorsqu'une première insertion d'alcyne dans une liaison rhodium-aryle est suivie de l'insertion de monoxyde de carbone et, ensuite, d'une deuxième insertion de triple liaison. La cétone serait finalement libérée par une étape de protonolyse. Il est aisément concevable qu'une baisse de la pression de monoxyde de carbone est défavorable à la formation d'un complexe de type rhodium-acyle et donc puisse favoriser un tel type de

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

mécanisme. De plus, l'utilisation de dérivés borés comme les acide boroniques pourrait expliquer la présence d'acide de Lewis ou Brönsted dans le milieu réactionnel et, ainsi, permettre la cyclisation.



SCHEMA 3.4 Mécanisme de formation de la cyclopenténone observée

Comme pour le composé **1**, différents modes d'insertion de l'alcyne au cours du cycle catalytique peuvent conduire à l'apparition de plusieurs isomères, nous observons trois d'entres eux sur le chromatogramme et la sélectivité entre ces trois produits est identique quelle que soit la pression de CO utilisée.

En conclusion, la pression optimale de monoxyde de carbone est de 5 bar. Toutefois, la formation de dérivés de cyclopenténones à plus basse pression pourrait être mis à profit pour la synthèse de ce type de motif, important en chimie organique.

3.2.3. Influence du solvant

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

Le solvant utilisé dans ce système est d'une importance fondamentale comme nous pouvons le voir dans le tableau suivant. En effet, seuls les alcools primaires, des solvants protiques et polaires, permettent la formation de l'énone. En particulier, le méthanol s'avère être le solvant de choix pour cette réaction.

Entrée	Solvant	Conversion d'hex-1-yne (%)	Rendement en **1** (%)
1	méthanol	90	57
2	1-propanol	67	23
3	DMF	5	1
4	THF	-	traces
5	toluène	9	traces

Conditions : hex-1-yne (2,25 mmol), $PhB(OH)_2$ (1,5 mmol), $[Rh(CO)_2Cl]_2$ ($7{,}5.10^{-3}$ mmol), solvant 10 ml, 80°C, 16 heures.

TABLEAU 3.5 Influence du solvant

On remarque aussi que des solvants éthérés comme le THF sont inefficaces dans notre cas. Ce type de solvant est pourtant souvent utilisé lors de réactions impliquant des acides boroniques, comme dans le cas de la réaction de Suzuki, car il permet de faciliter l'étape de transmétallation en se complexant avec ces dérivés borés. De même, le toluène, un solvant apolaire, ne permet pas d'obtenir de rendement intéressant en cétone. Lorsque le méthanol est additionné d'eau (1ml dans 10 ml de méthanol) une forte baisse d'activité du système est observée avec une conversion de 74% et un rendement en produit de 20%.

Ces observations corroborent l'hypothèse d'une étape finale de protonolyse dans le cycle catalytique avec le solvant comme donneur de protons.

3.2.4. Influence de la température

Afin d'améliorer la sélectivité du système, notamment en limitant la polymérisation de l'alcyne, nous avons voulu apprécier l'influence de la température. Pour un même temps de réaction de 16 heures, nous avons comparé la conversion en hex-1-yne et le rendement en produit.

Entrée	Température (°C)	Conversion hex-1-yne (%)	Rendement en **1** (%)	Rendement benzène (%)

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

1	60	48	16	19
2	80	90	57	22
3	100	>95	46	20

Conditions : hex-1-yne (2,25 mmol), $PhB(OH)_2$ (1,5 mmol), $[Rh(CO)_2Cl]_2$ ($7,5.10^{-3}$ mmol), MeOH 10 ml, 16 heures.

TABLEAU 3.6 Etude de l'influence de la température

Nous pouvons remarquer une forte baisse de la vitesse de réaction lorsque la température passe de 80 à 60°C puisque la conversion en hexyne chute de 90% à 48% pour 16 heures de réaction. A l'inverse, une température de 100°C entraîne une faible amélioration de la conversion, toujours pour 16 heures de réaction, mais aussi une nette baisse de sélectivité.

Pour la suite de l'étude de ce système, la température de réaction sera donc fixée à 80°C, donnant un bon compromis conversion/sélectivité. De plus, afin d'essayer d'améliorer les rendements en énone obtenus grâce à ce système, plusieurs précurseurs catalytiques ont été testés.

3.2.5. Influence du précurseur catalytique

D'abord, si nous étudions le degré d'oxydation pour le précurseur à base de rhodium, nous constatons que seuls les précurseurs de rhodium possédant un degré d'oxydation +1 sont efficaces dans ce système. La mise en réaction de précurseurs de degré +3, $RhCl_3$, 3 H_2O en particulier, montre une très faible activité (rendement de 3% en énone et conversion de 10%, **TABLEAU 3.7**).

Entrée	Précurseur	Conversion d'hex-1-yne (%)	Rendement (%)
1	$[Rh(CO)_2Cl]_2$	90	57
2	$RhCl_3$, $3H_2O$	10	3

Conditions : hex-1-yne (2,25 mmol), $PhB(OH)_2$ (1,5 mmol), précurseur ($7,5.10^{-3}$ mmol), MeOH 10 ml, 80°C, 16 heures.

TABLEAU 3.7 Influence du degré d'oxydation du précurseur de rhodium

Avant d'entamer l'optimisation du présent système, les premiers tests catalytiques ayant montré la faisabilité de la réaction ont été réalisés en présence de $[Rh(COD)Cl]_2$. Celui-

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

ci, dans les mêmes conditions de réaction que précédemment, nous permet d'obtenir l'énone désirée avec des résultats légèrement moins bons que son analogue carbonylé (rendement de 43% avec une conversion totale de l'alcyne). Ces résultats sont en accord avec les systèmes décrits dans la littérature qui utilisent ce type de ligand sous pression de monoxyde de carbone puisque ces ligands, de type diène, sont connus pour être facilement remplacés par des ligands carbonyles sous pression de CO.[52] Le 1,5-cyclooctadiène (COD), le norbornadiène (NBD) ou l'éthylène ont été évalués dans ce système. Seul le complexe portant des ligands éthylènes ne s'avère pas donner de bons rendements en énones, en revanche, les deux autres sont très actifs, avec un léger avantage pour le COD par rapport au NBD. Aussi, l'ajout de 1,5-cyclooctadiène, ayant pour effet de déplacer l'équilibre vers les complexes de type Rh-COD au cours de la réaction, n'apporte aucune amélioration des résultats obtenus. Cette constatation confirme l'implication de complexes carbonylés dans le cycle catalytique.

Entrée	Précurseur	Conversion d'hex-1-yne (%)	Rendement (%)
1	$[Rh(CO)_2Cl]_2$	90	57
2	$[Rh(COD)Cl]_2$	93	43
3	$[Rh(NBD)Cl]_2$	73	32
4	$[Rh(C_2H_4)_2Cl]_2$	21	8

Conditions : hex-1-yne (2,25 mmol), $PhB(OH)_2$ (1,5 mmol), précurseur ($7{,}5.10^{-3}$ mmol), MeOH 10 ml, 80°C, 16 heures.

TABLEAU 3.8 Influence du ligand π du précurseur

Attachons-nous, maintenant, au ligand halogéné présent sur les précurseurs étudiés jusqu'ici (**TABLEAU 3.9**). La réaction ayant lieu presque uniquement dans le méthanol et, se basant sur l'hypothèse d'une éventuelle étape finale de protonolyse dans le cycle catalytique, nous nous attendons à observer la chélation d'un groupement méthoxy- ou hydroxy- en lieu et place de l'halogène (après un premier cycle). Nous avons donc testé en réaction $[Rh(COD)OMe]_2$ et $[Rh(COD)OH]_2$, tous deux bien caractérisés et disponibles commercialement. De façon surprenante, la formation de l'énone n'a pas pu être observée à partir de ces deux dimères de rhodium(I). La conversion notable de l'hex-1-yne démontre cependant leur capacité à réaliser la polymérisation de celui-ci. De plus, si le chlorure initialement étudié est remplacé par un iodure à travers l'utilisation de $[Rh(CO)_2I]_2$, nous n'observons aucune différence d'activité entre ces deux halogènes. Aussi, les précurseurs

[52] Kobayashi, T. ; Koga, Y. ; Narasaka, K. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *624*, 73

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

dénudés de ce type de ligand sont inefficaces pour cette réaction d'hydroacylation (**TABLEAU 3.9** entrée 5).

Entrée	Précurseur	Conversion d'hex-1-yne (%)	Rendement (%)
1	$[Rh(CO)_2Cl]_2$	90	57
2	$[Rh(CO)_2I]_2$	>95	53
3	$[Rh(COD)OH]_2$	35	0
4	$[Rh(COD)OMe]_2$	41	0
5	$[Rh(COD)_2](BF_4)$	<5	0

Conditions : hex-1-yne (2,25 mmol), $PhB(OH)_2$ (1,5 mmol), précurseur ($7{,}5.10^{-3}$ mmol), MeOH 10 ml, 80°C, 16 heures.

TABLEAU 3.9 Influence du ligand σ du précurseur

Après les ligands carbonyles et halogénures, nous avons évalué l'activité de précurseurs portant un ou plusieurs ligand de type phosphines (**TABLEAU 3.10**). D'une manière générale, ce type de précurseurs, préparés *in situ* ou préformés, montre une très faible activité. Celle-ci diminue d'autant plus que le nombre de ligands phosphorés portés par le rhodium augmente (**TABLEAU 3.10** entrées 1 et 5). De plus, nous observons une baisse d'activité du système avec l'augmentation de la basicité du ligand (**TABLEAU 3.10** entrées 1, 2 et 3).Aussi, le précurseur $RhH(CO)(PPh_3)_3$ utilisé efficacement dans le cas de l'adition carbonylante des acides boroniques sur des énones ne donne aucun rendement en énone.

Entrée	Précurseur	Conversion d'hex-1-yne (%)	Rendement (%)
1	$[Rh(COD)Cl]_2$ + 1 éq. PPh_3/Rh	33	16
2	$[Rh(CO)_2Cl]_2$ + 1 éq. PCy_3/Rh	25	9
3	$[Rh(COD)Cl]_2$ + 1 éq. $P(C_6F_5)$/Rh	43	17
4	ClRh(CO)dppp	23	16
5	$ClRh(PPh_3)_3$	20	11
6	$HRh(CO)(PPh_3)_3$	<5	0
7	$Rh_4(CO)_{12}$	<5	0

Conditions : hex-1-yne (2,25 mmol), $PhB(OH)_2$ (1,5 mmol), précurseur ($7{,}5.10^{-3}$ mmol), ligand additionnel (0,015 mmol), MeOH 10 ml, 80°C, 16 heures.

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

TABLEAU 3.10 Influence des ligands phosphines

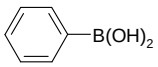
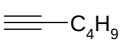
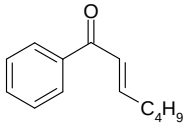
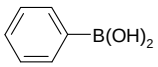
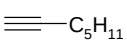
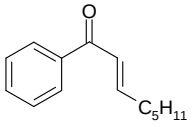
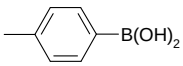
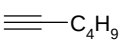
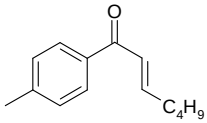
Ces résultats montrent que ce système ne laisse pas de grande liberté quant à la mise au point de catalyseurs efficaces et la suite des expériences faites avec les alcynes non fonctionnalisés s'effectueront à l'aide de $[Rh(CO)_2Cl]_2$ à une concentration molaire de 1 % en rhodium. Les autres paramètres réactionnels sont fixés comme suit :

- quantité d'alcyne : 2,25 mmol
- quantité d'acide boronique : 1,5 mmol
- solvant : méthanol (10 ml)
- température : 80°C
- pression de monoxyde de carbone : 5 bar

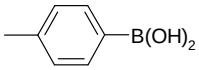
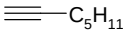
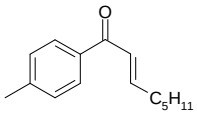
Après avoir optimisé et étudié l'influence des différents paramètres de réaction, plusieurs substrats ont été testés avec ce système. Dans un premier temps, nous pouvons comparer l'influence de la nature de l'alcyne terminal sur le rendement en cétone α,β-insaturée puis, dans un deuxième temps, plusieurs acides arylboroniques, diversement substitués, seront employés.

3.2.6. Influence de l'alcyne terminal

Afin de déterminer l'effet de la chaîne alkyle portée par l'alcyne sur le rendement en énone, l'hept-1-yne, qui possède un carbone supplémentaire, est comparé avec l'hex-1-yne lors de la réaction avec deux acides boroniques : l'acide phénylboronique et l'acide *p*-tolylboronique.

Entrée	Acide boronique	Alcyne	Produit	Rendement (%)
1				57
2				41
3				69

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

4				47

Conditions : alcyne (2,25 mmol), acide boronique (1,5 mmol), $[Rh(CO)_2Cl]_2$ ($7{,}5.10^{-3}$ mmol), Méthanol (10 ml), CO (5 bar), 80°C, 16 haures.

TABLEAU 3.11 Influence de la chaîne alkyle

Comme dans le cas de l'hex-1-yne, la conversion de ce nouveau substrat est supérieure à 90 % et le produit d'addition carbonylante est formé avec un rendement de 41 %. Parallèlement, le benzène, issu de l'hydrolyse de l'acide boronique, est obtenu avec un rendement de 17 %. Enfin, les isomères « branché » et *cis* du produit sont obtenus avec un rendement de 5 % pour les trois composés observés alors qu'il est de 15 % dans le cas de l'hex-1-yne. Ces résultats indiquent que la longueur de la chaîne alkyle entraîne, malgré une diminution de la quantité d'énone produite, une augmentation de la régiosélectivité du système. En effet, le rapport entre la quantité d'énone produite et la quantité de ses isomères est multiplié par un facteur 2 entre les deux cas (de 3,8 dans le cas de l'hex-1-yne à 8,2 dans le cas de l'hept-1-yne).

La mise en réaction du phénylacétylène ne fournit pas la chalcone attendue. Ce composé, de par sa tendance polymériser en présence de rhodium, est souvent employé pour la préparation de polymères conducteurs.[53] Dans notre cas, la réaction forme le poly(phénylacétylène) de façon quantitative avec une conversion en alcyne de 55 %. Aucun autre produit n'est détécté par CPG. Des études plus approfondies sur la co-polymérisation phénylacétylène/CO dans les mêmes conditions réactionnelles ont été menées au laboratoire. Ce travail a montré la facilité avec laquelle cet alcyne terminal polymérise pour former le poly(phénylacétylène), même sous pression de monoxyde de carbone, sans pour autant former de co-polymère possédant des fonctions carbonylées.

Afin d'étendre notre étude aux alcynes internes, le dodec-6-yne ainsi que l'hex-2-yne sont mis en réaction avec l'acide phénylboronique. Après 16 heures de réaction dans des conditions similaires à celle utilisées dans le cas des alcynes terminaux, de nombreux produits sont formés avec une faible sélectivité. Comme parallèlement à ces travaux, ceux de l'équipe de Cetinkaya sur la formation de 5-aryl-2(5H)-furanones ont été publiés,[48] ces résultats préliminaires n'ont pas été plus approfondis.

[53] Saeed, I. ; Shiotsuki, M. ; Masuda, T. *Macromolecules* **2006**, *39*, 8977

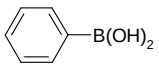
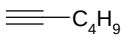
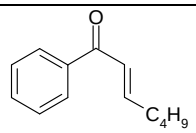
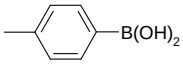
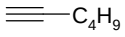
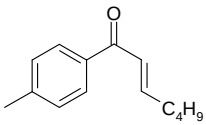
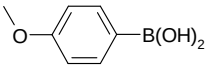
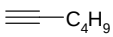
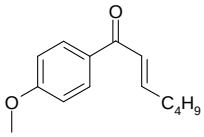
© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

Après avoir observé la baisse d'efficacité du système en utilisant des alcynes plus encombrés stériquement, nous avons étudié l'influence de l'acide boronique sur l'activité de celui-ci.

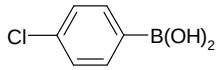
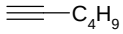
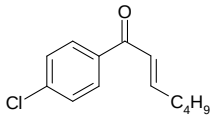
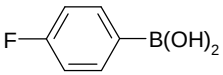
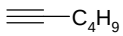
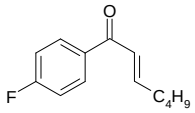
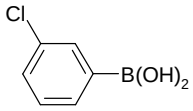
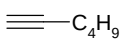
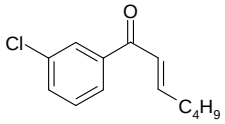
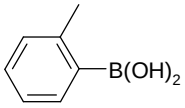
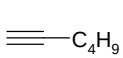
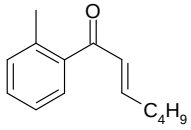
3.2.7. Influence de l'acide boronique

Dans le cas de l'addition carbonylante d'acides arylboroniques sur des énones, les substituants portés par le groupement aryle montrent une grande influence sur les résultats obtenus. Les effets électrodonneurs ou attracteurs de ces groupements jouent notamment un rôle sur la sélectivité de la réaction entre produits carbonylés et non carbonylés.

Les différents résultats obtenus en modifiant le groupement aryle de l'acide boronique sont présentés dans le tableau ci-dessous (**TABLEAU 3.12**).

Entrée	Acide boronique	Alcyne	Produit	Rendement (%)
1				57
2				69
3				70

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

4				45
5				51
6				27
7				5*

*Rendement calculé par CPG.
Conditions : alcyne (2,25 mmol), acide boronique (1,5 mmol), $[Rh(CO)_2Cl]_2$ ($7{,}5.10^{-3}$ mmol), Méthanol (10 ml), CO (5 bar), 80°C, 16 heures.

TABLEAU 3.12 Influence du groupement aromatique de l'acide boronique

D'une manière générale, les groupements électroattracteurs ont un effet défavorable sur l'activité du système. Les groupements aryles portant notamment un halogène en position *para*- montrent une baisse de réactivité (entrées 4 et 5). Cette constatation a pu être faite lors de l'addition carbonylante 1,4 d'acides arylboroniques sur les énones et serait expliquée par l'insertion défavorisée du monoxyde de carbone dans la liaison rhodium-aryle. Des observations similaires ont été décrites dans le cas de réactions de carbonylations stoechimétriques de complexes aryle-palladium, platine et ruthénium.[54] Dans notre cas, l'atome de chlore, cependant moins électronégatif que l'atome de fluor, donne les moins bons résultats avec un rendement de 45 % alors que l'analogue fluoré permet d'atteindre 51 % de rendement. La position *méta*- de l'halogène est de loin la plus défavorable avec un rendement en énone de seulement 27 %.

En revanche, les groupements électrodonneurs sont les substituants donnant les meilleurs résultats. Le groupement méthyle en position *para*- permet d'atteindre 69 % dans le cas de l'hex-1-yne et 47 % dans le cas de l'hept-1-yne. Cependant, lorsque celui-ci se trouve en position *ortho*-, l'énone est obtenue avec un rendement n'excédant pas 5 %. La raison principale de ce résultat est l'encombrement stérique engendré par la position du substituant défavorisant l'étape de transmétallation. Les meilleurs résultats ont été obtenus avec

[54] (a) Sugita, N. ; Minkiewicz, J.V. ; Heck, R.F. *Inorg. Chem.* **1978**, *17*, 2809 (b) Clark, G.R. ; Roper, W.R. ; Wright, L.J. ; Yap, V.P.D. *Organometallics*, **1997**, *16*, 5135

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

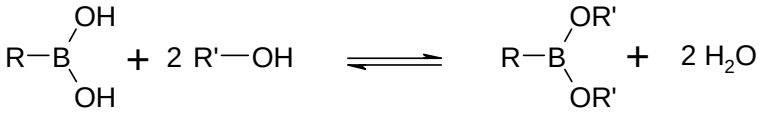
l'utilisation de l'acide *para*-méthoxyphénylboronique, possédant un groupement plus activant que l'acide *para*-tolylboronique, avec lequel on obtient l'énone avec un rendement de 70 %.

De cette étude, il ressort comme attendu que la nature des acides boroniques utilisés a une grande influence sur le résultat de la réaction. D'une manière générale, les rendements sont bons mais l'utilisation d'acides arylboroniques substitués par des halogènes montre certaines limitations. Pour tenter d'élargir le champ d'action de ce système, d'autres types de dérivés borés ont été utilisés.

3.2.8. Application du système à d'autres dérivés borés

Les acides boroniques réagissent avec les alcools suivant un équilibre d'estérification qui conduit à la formation de l'ester correspondant ainsi que de deux molécules d'eau. Toutes les réactions de catalyse s'effectuant dans le méthanol à 80 °C, il n'est donc pas envisageable de pouvoir travailler avec des conditions véritablement anhydres. Afin d'éviter toute présence d'acide ou d'eau dans le milieu réactionnel, nous avons donc entrepris de tester d'autres dérivés borés non acides.

Parmi ceux-ci, les esters d'acides boroniques sont les plus simples. La synthèse de ceux-ci s'effectue de manière quantitative à l'aide d'un montage de Dean-Stark à partir d'un acide boronique en présence d'un large excès d'alcool dans le toluène à reflux jusqu'à la récupération totale de l'eau formée.

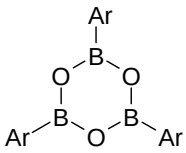


EQUATION 3.2 Equilibre entre les formes acide et ester en présence d'alcool

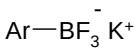
L'élimination continue de l'eau permet de déplacer l'équilibre vers la formation de l'ester. Ainsi, l'utilisation d'éthylène glycol ou de catéchol permet d'obtenir quantitativement les esters de l'acide phénylboronique correspondants et d'évaluer leur activité en réaction avec l'hex-1-yne.

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

D'autres dérivés borés non acides sont les anhydrides boroniques ou boroxines ainsi que les aryltrifluoroborates de potassium.



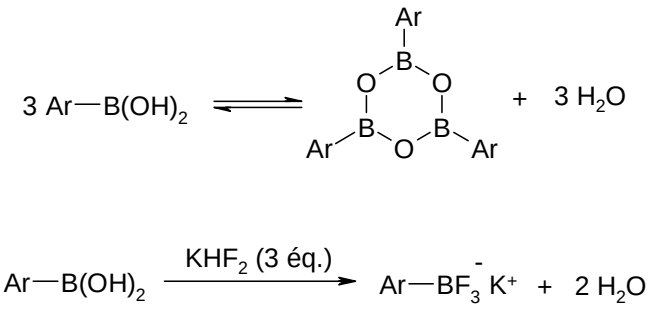
Anhydride boroniques ou boroxines



Aryltrifluoroborates de potassium

SCHEMA3.4 Structure des anhydrides boroniques et des aryltrifluoroborates

Les boroxines sont aisément accessibles par déshydratation d'acides arylboroniques à l'aide d'un montage Dean-Stark dans le toluène. Les aryltrifluoroborates de potassium sont obtenus par réaction entre un équivalent d'acide boronique et trois équivalents de fluorure acide de potassium (KHF_2).

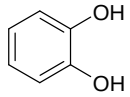
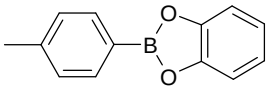
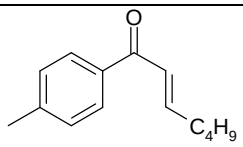
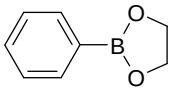
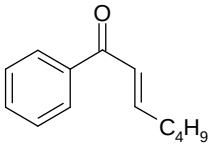
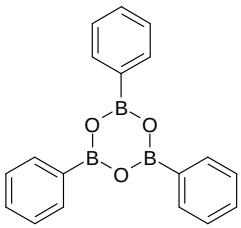
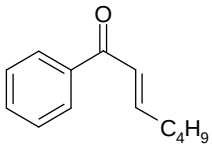
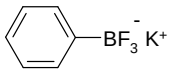


SCHEMA3.5 Voie de synthèse d'arylboroxines et d'aryltrifluoroborates de potassium

Ces différentes espèces ont été testées pour la formation des énones et les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Entrée	Alcool d'estérification	Dérivé boré	Produit	Conversion d'hex-1-yne (%)	Rendement (%)

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

1				>95	69
2				75	39
3	-			>95	55
4	-		-	0	0

Conditions : hex-1-yne (2,25 mmol), acide boronique (1,5 mmol), $[Rh(CO)_2Cl]_2$ ($7{,}5.10^{-3}$ mmol), Méthanol (10 ml), CO (5 bar), 80°C, 16 heures.

TABLEAU 3.13 Utilisation d'esters boroniques

Les esters utilisés permettent d'obtenir des rendements en produits très similaires à ceux obtenus à partir des acides boroniques correspondants. Il en est de même lorsque le triphénylboroxine est utilisé (conversion d'hex-1-yne supérieure à 90 % et rendement en énone de 55 %). Le fait de pouvoir utiliser d'autres types de dérivés borés, pourrait être mis à profit par exemple lorsque l'acide boronique ne permet pas l'obtention de certaines cétones. Aucune conversion de l'alcyne n'est en revanche observée à partir de phényltrifluoroborate de potassium, ce résultat pouvant s'expliquer par la libération possible d'ion fluorures, à même d'empoisonner le catalyseur. Ce dérivé n'a donc pas fait l'objet d'études complémentaires.

Les résultats obtenus à partir des esters et anhydrides boroniques tendent à montrer l'importance qu'a le méthanol dans la réaction. En effet, afin d'effectuer la réaction d'hydroacylation, une source de proton doit intervenir et il parait donc clair qu'un alcool tel que le méthanol, seule source de protons dans le cas présent, est suffisamment acide pour jouer ce rôle de donneur de proton. La présence d'eau ou d'un autre acide n'est pas nécessaire et les essais faisant intervenir différents acides organiques ont été infructueux. La nature protique du solvant semble être un des facteurs clés à même d'expliquer que la réaction fonctionne essentiellement dans ce solvant. De même, différentes réactions faisant intervenir des bases ont aussi été réalisées (1 % molaire de K_2CO_3 par exemple). En effet, dans le cas de la réaction de Suzuki, l'utilisation d'acides boroniques se fait conjointement avec l'utilisation

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

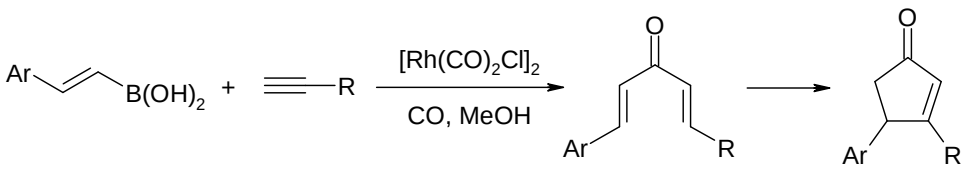
de bases inorganiques, souvent de type carbonates. Celles-ci auraient comme effet d'activer l'acide boronique en formant avec celui-ci un dérivé de type boronate quaternaire plus nucléophile et rendant l'étape de transmétallation plus facile. Dans notre cas, celles-ci conduisent à la consommation de l'alcyne sans formation de l'énone.

3.2.9. Conclusions sur la synthèse des cétones α,β-insaturées

La réaction d'addition carbonylante d'acides arylboronique sur des alcynes vrais semble être une méthode efficace pour la formation d'énones à plusieurs niveaux. D'abord, cette étude portant sur l'influence des paramètres réactionnels et leur optimisation a montré que la transformation donne les meilleurs résultats dans des conditions douces de température et de pression de monoxyde de carbone. De plus, cette réaction permet la formation d'énones portant divers substituants, notamment sur le groupement aromatique, avec une bonne sélectivité. Cependant, certaines questions sur le mécanisme d'action du catalyseur se posent à nous maintenant. En particulier, comment le méthanol peut-il être la source de proton libérant le produit d'addition carbonylante sans pouvoir donner un intermédiaire de type Rh-OMe actif ?

3.3. Synthèse de cyclopenténones

Lors de l'étude portant sur l'influence de la pression de monoxyde de carbone, nous avons pu observer la formation de dérivés de cyclopenténones. Comme nous l'avons décrit précédemment, la formation de ce type de composés est supposée impliquer la cyclisation de type Nazarov d'une divinyle cétone résultant de la double insertion d'alcyne terminal. Cependant, la formation de ce type d'intermédiaire pourrait être réalisable grâce à l'utilisation d'acide boroniques dérivés du styrène.



SCHEMA 3.5 Utilisation de d'acides boroniques dérivés du styrène pour la synthèse de cyclopenténones

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

Après une étude bibliographique portant sur les méthodes de synthèse et l'utilité des cyclopenténones, la suite de ce manuscrit expose les résultats préliminaires que nous avons pu obtenir sur la formation de cyclopenténones à l'aide de ce système.

3.3.1. Utilisation des cyclopenténones

Les structures possédant un cycle cyclopenténone sont présentes dans une large gamme de substances naturelles et de molécules pharmaceutiques et sont très utiles aussi dans la synthèse de composés biologiquement actifs comportant un motif cyclopentane. Bien que de nombreuses méthodes existent pour la synthèse des cyclopenténones substituées, la recherche de nouvelles stratégies plus efficaces fait l'objet d'études intensives.[55]

Depuis plusieurs années, les prostaglandines (PG) ont attirés une attention considérable puisqu'elles jouent un rôle important dans le corps humain, contrôlant une grande variété de réponses physiologiques.[56] Récemment, des études sur l'activité biologique des « PG à cyclopenténones » ont révélé que ces composés peuvent devenir très importants dans un contexte thérapeutique. En effet, de récentes revues montrent un véritable engouement porté à cette chimie par des laboratoires biologiques et chimiques travaillant dans ce domaine.[57]

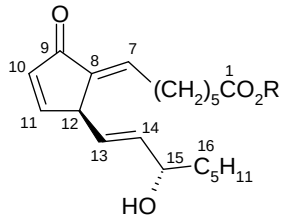
Le groupement carbonyle α,β-insaturé joue clairement un rôle fondamental dans l'action biologique des PG cyclopenténones puisque d'autres PG, ne possédant pas cette fonctionnalité, n'ont pas un champ d'activité biologique comparable. Cela a été confirmé par l'étude de modèles, où les cyclopent-2-ènones ont montré une activité biologique significative tandis que les structures de type cyclopentanone ou cyclopentène se sont montré inefficaces.[58]

---

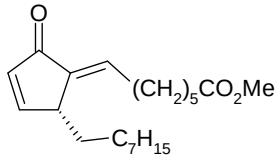
[55] Frühauf, H.W. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 523
[56] (a) Noyori, R. ; Suzuki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, *25*, 1 (b) Noyori, R. ; Koyano, H. ; Mori, M. ; Hirata, R. ; Shiga, Y. ; Kokura, T. ; Suzuki, M. *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 1999
[57] (a) Roberts, S.M. ; Gariella Santoro, M. ; Sickle, E.S. ; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 1735 (b) Straus, D.S. ; Glass, C.K. *Med. Res. Rev.* **2001**, *21*, 185 (c)Ross, A. ; Kapashi, P. ; Natoli, G. ; Takahashi, T. ; Chen, Y. ; Karin, N. *Nature* **2000**, *403*, 103
[58] Bui, T. ; Straus, D.S. *Biochem. Biophys. Acta* **1998**, *31*, 1397

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

Les PG cyclopenténones, comme Δ^7-PG-A_1 et son ester méthylique (**SCHEMA3.6**), montrent une bonne activité anti-tumorale.[59] Il apparaît que l'insaturation Δ^7 est essentielle pour leur bonne activité antinéoplasique, ce qui apporterait de nouvelles opportunités pour la chimiothérapie, tandis que la présence de la fonction hydroxyle en C-15 ainsi que sa stéréochimie n'affecte pas cette activité. L'ester de méthyle de 13,14-dihydro-15-deoxy-Δ^7-PG-A_1 (TEI 9826) (**SCHEMA3.6**) est actif *in vivo* contre les tumeurs résistantes au *cis*-platine et est actuellement en phase d'essais clinique.[60]



(R = H ou Me) Δ^7-PG-A1



TEI 9826

SCHEMA3.6 Prostaglandines à cyclopenténones à activité anti-tumorale

Parmi les nombreuses voies de synthèse de ce type de motif, les systèmes catalysés par les métaux de transition sont efficaces et souvent utilisés dans les schémas de synthèse de certaines molécules cibles. La réaction de Pauson-Khand (PKR) est la voie catalytique la plus connue, néanmoins, d'autres stratégies ont été développées.

3.3.2. Les synthèses de cyclopenténones utilisant les métaux de transition

Du fait de la haute barrière entropique souvent impliquée, les réactions dans lesquelles trois composés différents, ou plus, et indépendants sont assemblés en une seule opération d'une manière contrôlée sont rares. Cependant, elles sont très efficaces chimiquement et réalisent une grande économie d'atome pour former au moins deux nouvelles liaisons dans des schémas de synthèse de molécules cibles. Une manière d'éliminer ce paramètre de désordre et de faciliter la formation de la liaison nécessaire est d'utiliser les métaux de

[59] Fukushima, M. ; Takeuchi, Y. ; Kishimoto, S. ; Yamashita, S. ; Uetsuki, K. ; Shirakawa, S. ; Suzuki, M. ; Furuta, K. ; Noyori, R. ; Sasaki, H. ; Kikuchi, Y. ; Kita, T. ; Yamori, T. ; Sawada, J. ; Kojima, M. ; Hazato, A. ; Kurozumi, S. ; Fukushima, M. *Anticancer. Drugs.* **2001**, *12*, 221
[60] Fukushima, S. ; Kishimoto, S. ; Takeuchi, Y. ; Fukushima, M. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2000**, *45*, 65

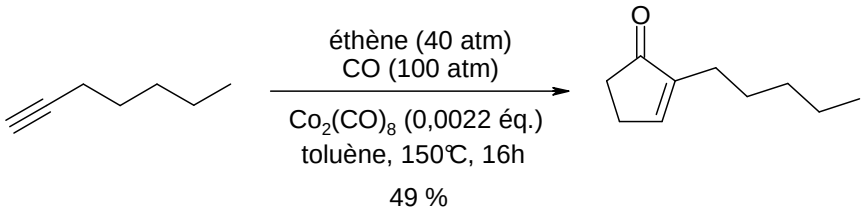
© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

transition. Cette approche offre une méthode simple, efficace et très sélective pour préparer des cyclopenténones depuis des réactifs facilement accessibles.

- La réaction de Pauson-Khand

Une des procédures les plus étudiées pour la formation de cyclopenténones est la réaction de Pauson-Khand (PKR). La PKR consiste en une cycloaddition [2+2+1] d'un alcyne, un alcène et de monoxyde de carbone, promu par l'octacarbonyldicobalt(0), en résulte la formation de cyclopenténones. Depuis sa découverte en 1971, [61] la PKR a suscité l'intérêt de nombreux chimistes organiciens et organométalliciens, puisqu'elle permet l'accès à divers systèmes de cyclopenténones en une seule opération. La PKR est reconnue comme étant une des plus importante méthodologie de synthèse de dérivés de cyclopenténones et a été utilisée dans de nombreuses application synthétiques, particulièrement de composés biologiquement actifs.

Les plus anciennes descriptions de PKR catalysées utilisaient des alcènes réactifs et contraints comme le norbornène, un flux continu d'acétylène et des pressions de monoxyde de carbone variables.[58] Un développement significatif a été fait en utilisant des alcènes moins contraints, comme l'éthène, en présence d'1-heptyne (**SCHEMA 3.7**). Même si une température et une pression de CO élevées étaient nécessaires, la cyclopenténone correspondantes a été obtenue avec de très faibles quantités de catalyseur.[62]



SCHEMA 3.7 Catalyseur actif en PKR

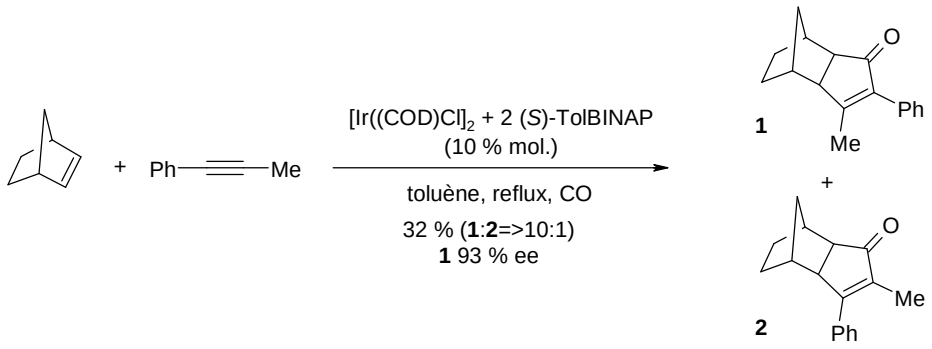
- Les différents systèmes catalytiques développés pour la PKR

[61] Khand, I.U. ; Knox, G.R. ; Pauson, P.L. ; Watts, W.E. *J. Chem. Soc., Chemm. Commun.* **1971**, 36
[62] Rautenstrauch, V. ; Mégard, P. ; Conesam, J. ; Küster, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1990**, *29*, 1413

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

Les complexes de rhodium ont permis de catalyser la co-cyclisation d'enynes et de monoxyde de carbone à pression atmosphèrique.[63] Par la suite, l'utilisation d'une biphosphine chirale, la (*S*)-BINAP a permis de réaliser la PKR de façon asymétrique.[64] Une petite variété de substrats a été convertie en cyclopenténones avec de bons rendements et de bonnes sélectivités de façon intramoléculaire. Les complexes de rhodium carbonyle ont aussi été utilisés pour effectuer la cyclisation d'alkynyl-allènes avec succès.[65]

Le premier exemple d'une PKR catalytique, énantiosélective et intermoléculaire fut réalisée grâce à un complexe d'iridium(I) possédant une diphosphine chirale basée sur la (*S*)-TolBINAP.[66] La cyclopenténone est produite avec un très bon excès énantiomérique mais avec un rendement modeste.



SCHEMA 3.8 Premier exemple de PKR catalytique, énantiosélective et intermoléculaire

D'autres métaux de transition ont été efficacement utilisés pour la formation de cyclopenténones en utilisant la PKR ou des réactions s'y apparentant. Des systèmes utilisant des catalyseurs de zirconium ont été utilisés pour la PKR des énynes avec divers substituants sur la partie alcyne (à l'exception d'hydrogène). [67] Des systèmes au chrome,[68] au tungstène[69] ou encore au molybdène[70] ont permis la formation de composés possédant des cycles cyclopenténones avec de bons résultats. Aussi, des réactions de cycloaddition carbonylantes

---

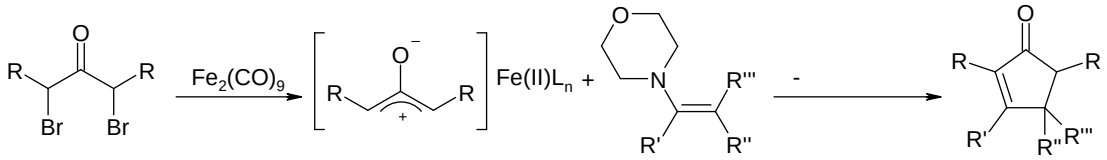
[63] (a)Koga, Y. ; Kobayashi, T. ; Narasaka, K. *Chem. Lett.* **1998**, 249 (b)Cao, H. ; Mundla, S.R. ; Cook, J.M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6165
[64] Jeong, N. ; Sung, B.K. ; Choi, Y.K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6771
[65] Brummond, K.M. ; Gao, D. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3491
[66] Shibata, T. ; Takagi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9852
[67] Negishi, E. ; Holmes, S.J. ; Tour, J.M. ; Miller, J.A. ; Cederbaum, F.E. ; Swanson, D.R. ; Takahashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3336
[68] Aumann, R. ; Uphoff, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1987**, *26*, 357
[69] Hoye, T.R. ; Suriano, J.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1154
[70] Jeong, N. ; Lee, S.J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4027

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

très similaires à la PKR ont été développées en utilisant des catalyseurs de nickel(0) permettant la réaction d'halogénures d'allyles avec des alcynes pour former des cyclopenténones.[71] Cependant, l'utilisation de nickel tétracarbonyle, hautement toxique, en fait un système très peu utilisé.

- Les stratégies [3+2]

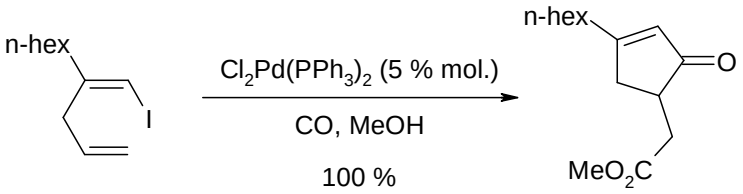
Le difer-nonacarbonyle permet le couplage entre une dibromocétone secondaire et une énamine formant des cyclopenténones dialkylées en α et α'. Le complexe de carbonyle-fer converti la cétone en énolate de fer, lequel peut subir la cycloaddition d'un alcène nucléophile, donnant le cycle à cinq chaînons. L'utilisation d'énamines conduit à l'élimination rapide de morpholine et à la formation la cyclopenténone grâce à un procédé « one-pot ».[72]



SCHEMA 3.9 Stratégie [3+2] utilisant le carbonyle fer

- Les stratégies [4+1]

Une réaction de cyclisation carbonylante catalysée au palladium (sous 40 à 100 atmosphère de CO) de 1-iodo-1,4-alcadiènes, a été réalisée en présence d'alcools, conduisant à la formation de cyclopenténones.[73]

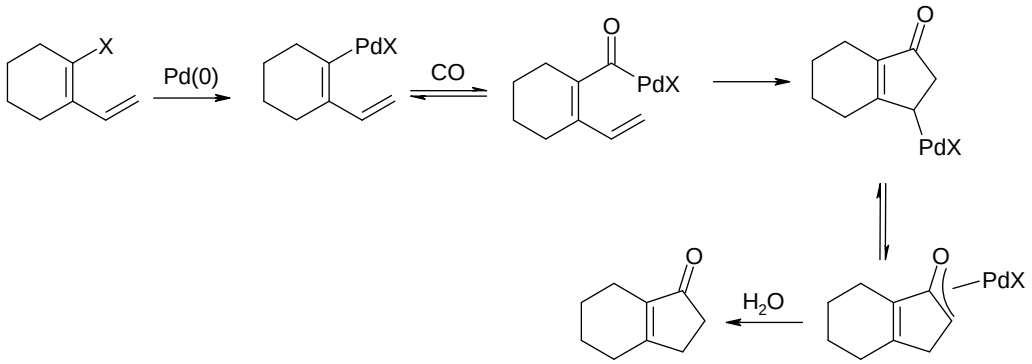


SCHEMA 3.10 Cyclisation carbonylante catalysée au palladium

[71] (a)Cassar, L. ; Chiusoli, G.P. ; Foà, M. *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 285 (b)Chiusoli, G.P. *Acc. Chem. Res.* **1973**, *6*, 422
[72] Hayakawa, Y. ; Yokoyama, K. ; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 1799
[73] Negishi, E. ; Ma, S. ; Amanfu, J. ; Copéret, C. ; Miller, J.A. ; Tour, J.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5919

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

Une procédure plus récente permet la préparation de cyclopenténones depuis des triflates, bromures et iodures de diényles utilisant un catalyseur de palladium sous une pression atmosphérique de monoxyde de carbone.[74] Basé sur des études mécanistiques, la réaction est proposé se dérouler comme décrit ci-après. L'halogénure de diényle effectue l'addition oxydante sur le complexe de palladium(0). La coordination et l'insertion du monoxyde de carbone produit l'intermédiaire palladium-acyle. Ce dernier subit l'insertion de la double liaison carbone-carbone voisine. L'élimination par β-hydrure puis une nouvelle addition conduisent à la formation de l'énolate de palladium qui fournit le dérivé de cyclopenténone après une étape de protonolyse.



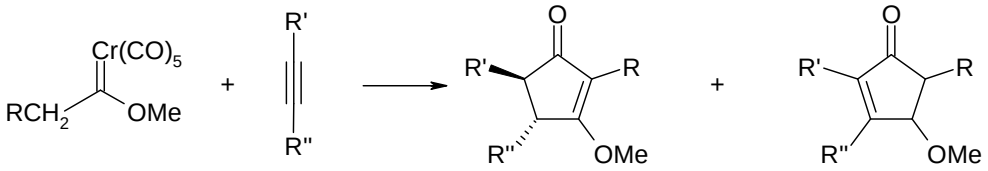
SCHEMA 3.11 Stratégie [4+1] catalysée au palladium utilisant des dérivés bromés, iodés ou triflés

- Les stratégies métal-carbènes

Les complexes de chrome de type carbéniques peuvent être utilisés sur des alcynes afin de former des cyclopenténones. Par exemple, les complexes carbéniques d'alkyle-chrome ont été développés pour la synthèse de ces motifs. La cyclopenténone plus stable thermodynamiquement porte les substituants R' et R'' sur la double liaison et est habituellement le produit majoritaire. Aussi, les substituants présents sur l'alcyne possèdent une stéréochimie *trans* dans le produit final. Ces produits sont supposés se former *via* une cyclopenténedione qui est ensuite réduite en cyclopenténone dans ces conditions de réaction.[75]

[74] Gagnier, S.V. ; Larock, R.C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4804
[75] Tumer, S.U. ; Herndon, J.W. ; McMullen, L.A. *J.Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8394

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl



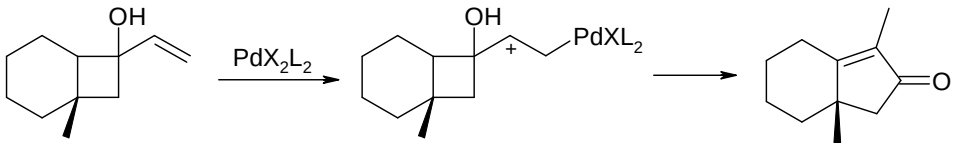
SCHEMA 3.12 Synthèse de cyclopenténones à partir d'alcynes par les complexes carbèniques d'alkyle-chrome

La stratégie de métathèse par fermeture de cycle intramoléculaire a aussi été employée en utilisant les catalyseurs de Grubbs de deuxième génération pour la préparation de cyclopenténones avec de bons rendements.[76]

- Les stratégies diverses

Comme nous l'avons vu dans la partie bibliographique, l'hydroacylation par activation de liaisons C-H permet aussi d'accéder à des cyclopenténones. Les complexes de rhodium(I) permettent l'hydroacylation d'une grande variété de 4-alcynals. Le mécanisme postulé consiste en l'insertion de l'alcyne coordiné dans une liaison rhodium-hydrure pour former un métallacyclohexène de rhodium et une étape d'élimination réductrice fournit la cyclopenténone ainsi que le catalyseur de rhodium(I) régénéré.

Aussi, dans certains cas, les réactions d'extension de cycle permettent de former les cyclopenténones. Par exemple, les vinylcyclobutanols réalisent l'extension de cycle en présence d'un catalyseur au palladium et de benzoquinone (2 équivalents).[77] Le mécanisme impliquerait le passage par l'intermédiaire présenté ci-dessous (**SCHEMA 3.13**).



SCHEMA 3.13 Extension de cycle pour la synthèse de cyclopenténones

[76] Chatterjee, A.K. ; Morgan, J.P. ; Grubbs, R.H. ; Scholl, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3783
[77] Clark, G.R. ; Thiensathit, S. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2503

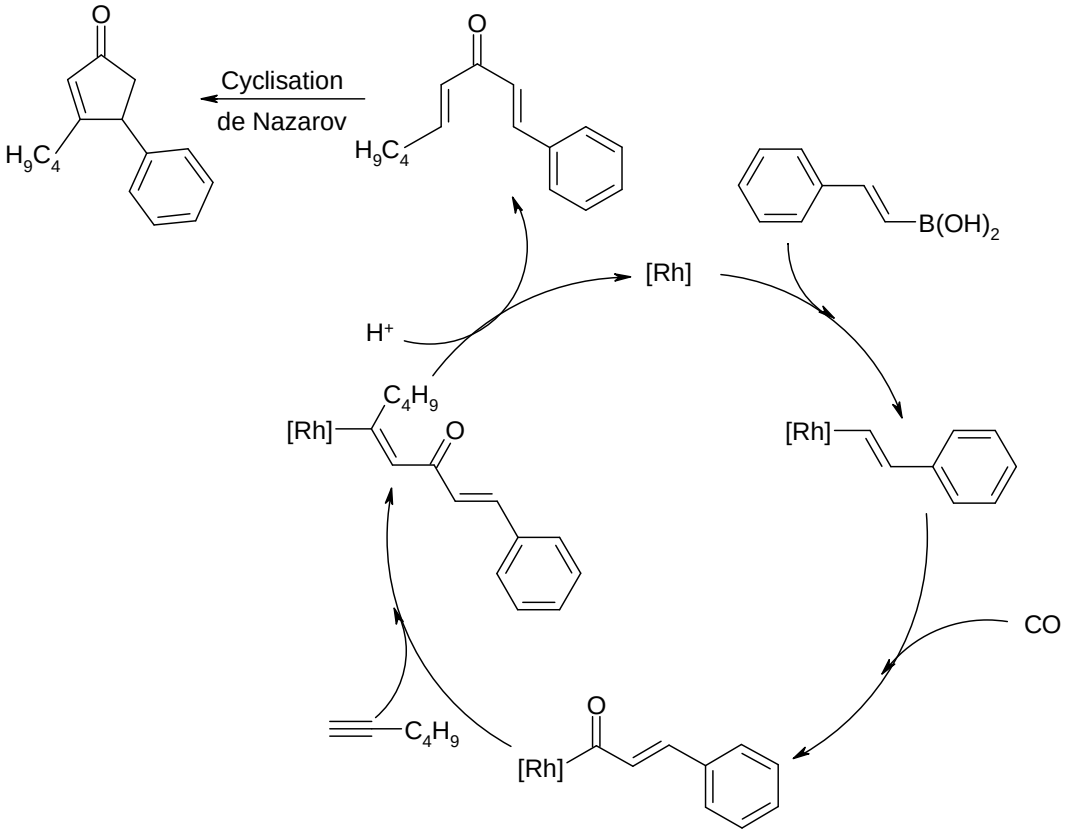
© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

- Conclusion

Cette partie bibliographique concernant la synthèse de motifs cyclopenténones, dont la majeure partie s'intéresse à l'utilisation de réactions catalysées par les métaux de transition, montre la position proéminente de la réaction de Pauson-Khand parmi les différentes voies d'accès à ce type de motif. Les récentes avancées portant sur les procédures catalysées et asymétriques montrent la polyvalence et l'applicabilité de cette réaction. Son utilité pour la préparation de molécules complexes ainsi que l'économie d'atomes dont elle fait preuve en fait une méthode de choix pour la synthèse de dérivés comportant ce motif cyclopenténone. Cependant, les très bons résultats obtenus en énantiosélectivité portent essentiellement sur sa version intramoléculaire et les fonctionnalités portées par le substrat restent très limitées. De plus, la PKR catalytique, asymétrique et intermoléculaire demeure très limitée et ces limitations motivent le développement de systèmes toujours plus efficaces et polyvalents.

Ainsi, lors de notre étude portant sur l'influence des différents paramètres réactionnels et de leur optimisation, les résultats obtenus à faible pression de monoxyde de carbone ont montré la production de dérivés de cyclopenténones. La formation de tels composés fait intervenir, lors du cycle catalytique, la séquence transmétallation / insertion d'alcyne / insertion de CO / insertion d'alcyne / protonolyse suivie d'une étape de cyclisation par réaction de Nazarov (**SCHEMA 3.4**, page 52). L'utilisation en catalyse d'acides boroniques de type vinyliques permettrait donc d'accéder à des dérivés de cétones bis-allyliques et donc d'accéder au motif cyclopenténone (**SCHEMA 3.13**).

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl



SCHEMA 3.6 Cycle catalytique hypothétique de formation de cyclopenténones

3.4. Application du système à la synthèse de cyclopenténones

3.4.1. Résultats préliminaires

Compte tenu de ce qui précède, les conditions réactionnelles de ce système ont été basées sur l'optimisation de la réaction d'hydroacylation des alcynes non fonctionnalisés. L'acide *trans*-phénylvinylboronique (1,5 mmol) est donc mis en réaction avec l'hex-1-yne (2,3 mmol) en présence d'une quantité catalytique de $[Rh(COD)Cl]_2$ (0,5 % molaire) dans le méthanol (10 ml). Le mélange réactionnel est placé sous une pression de monoxyde de carbone de 5 bar, à une température de 80°C pendant 16 heures. Le brut réactionnel final est analysé par chromatographie en phase gazeuse et, parallèlement, un échantillon de ce mélange est analysé par CPG-SM.

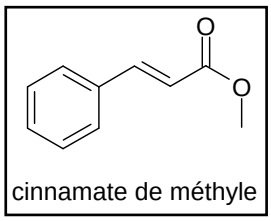
SCHEMA3.14 Analyse CPG du brut réactionnel de l'hex-1-yne avec l'acide *trans*-phénylvinylboronique

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

Pic n°	Temps de rétention [Min]	Surface [uV.Min]	Surface % [%]	Composés
1	1,23	305010,1	84,597	méthanol
2	1,34	7103,7	1,97	hex-1-yne
3	1,62	2662,3	0,738	
4	2,03	4315,9	1,197	styrène
5	2,26	787,5	0,218	
6	3,47	13912,5	3,859	*n*-undécane
7	6,63	2805,1	0,778	cinnamate de méthyle
8	11,04	797,5	0,221	
9	11,27	1554,3	0,431	
10	11,36	1043,1	0,289	
11	11,78	909,9	0,252	
12	11,89	4877,7	1,353	(*E*)-1-phénylnon-1-èn-3-one
13	12,04	502,4	0,139	
14	12,2	5155,4	1,43	isomères de masses
15	12,61	3590,2	0,996	moléculaires M^+ = 214
16	12,95	2914,3	0,808	$g.mol^{-1}$
17	14,26	951,7	0,264	
18	14,5	790,3	0,219	
19	15,9	558,3	0,155	

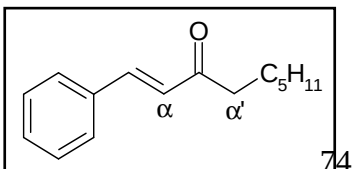
TABLEAU 3.14 Temps de rétention et surface des pics rencontrés

En premier lieu, la conversion d'hex-1-yne est de 75 % comme le montre la surface du pic à TR = 1,34 min. De plus, une grande partie de l'acide boronique a subi la déboronatation puisque 29 % de l'acide boronique forme le styrène (TR = 2,03 min). L'analyse des masses molaires permet d'identifier quelques-uns des différents composés formés et observés à des temps de rétention plus importants. Au temps de rétention TR = 6,63 min, la masse molaire de ce composé ainsi que la comparaison du temps de rétention avec un échantillon commercial indique que ce produit est le cinnamate de méthyle issu de la méthoxycarbonylation du groupement styrèniques porté par l'acide boronique. Ce composé est formé avec un rendement évalué à 17 % par rapport à la quantité d'acide boronique introduite. A notre connaissance, cette réaction n'a jamais été rencontrée à partir des acides aryle boroniques. Un tel composé est probablement formé par attaque de l'intermédiaire rhodium-acyle par le méthanol comme cela est observé, par exemple, dans les réactions d'alkoxycarbonylation.



cinnamate de méthyle

Le pic situé à TR = 11,89 min possède une masse correspondant au produit d'addition carbonylante de l'acide boronique sur l'alcyne avec la double liaison réduite en α' (M^+=216 $g.mol^{-1}$), la (*E*)-1-phénylnon-1-èn-



(*E*)-1-phenylnon-1-en-3-one

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

3-one. Cette énone est produite avec un rendement de 19 %. La réduction d'une double liaison est possible sous pression de monoxyde de carbone, un milieu réducteur, et dans un solvant protique comme le méthanol. Cependant, ce phénomène n'est pas ou peu observable lors de l'utilisation d'acide arylboroniques. Les trois autres pics (TR = 12,20, 12,61 et 12,95 min) correspondent à trois composés ayant la même masse molaire que la cyclopenténone attendue (M^+= 214 $g.mol^{-1}$) sans que leurs structures ne soit encore élucidées. Parmi ceux-ci la cyclopenténone et la cétone divinylique non cyclisée sont attendus.

La diminution de la pression de monoxyde de carbone permet d'améliorer la sélectivité en produit possédant une masse équivalente à celle de la cyclopenténone de façon significative, comme le montre le chromatogramme suivant d'une réaction sous pression atmosphérique de monoxyde de carbone.

SCHEMA3.15 Analyse CPG du brut réactionnel de l'hex-1-yne avec l'acide *trans*-phénylvinylboronique sous atmosphère de CO

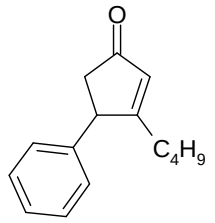
Pic n°	Temps de rétention [Min]	Surface [uV.Min]	Surface % [%]	Composés
1	1,23	326382	87,338	méthanol
2	1,34	12258,5	3,28	hex-1-yne
3	1,62	973,5	0,261	
4	2,02	5961,2	1,595	styrène
5	2,25	447,7	0,12	
6	3,46	14006,6	3,748	
7	11,26	1789,8	0,479	
8	11,35	233,4	0,062	
9	11,88	872,9	0,234	(*E*)-1-phénylnon-1-èn-3-one
10	12,03	475,3	0,127	
11	12,19	5435	1,454	3-butyl-4-phénylcyclopent-2-ènone
12	12,59	578,1	0,155	
13	12,93	472,2	0,126	
14	13,51	806	0,216	
15	13,94	2061,4	0,552	
16	18,31	945,8	0,253	

TABLEAU 3.15 Temps de rétention et surface des pics rencontrés

Dans ces conditions, seulement 59 % de l'hex-1-yne introduit au départ est converti. De plus, l'acide boronique subit la déboronatation de manière significative puisque cette réaction secondaire transforme 40 % de l'acide *trans*-phénylvinylboronique en styrène. Par ailleurs, le cinnamate de méthyle n'est présent qu'à l'état de traces.

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

L'observation du chromatogramme dans la région des temps de rétention de 11 à 14 min montre la présence d'un produit majoritaire à 12,19 min. L'isolement de ce composé suivie de l'analyse par RMN du proton et du carbone montre que ce composé est la cyclopenténone attendue, la 3-butyl-4-phénylcyclopent-2-ènone. En effet, le spectre en RMN ^{1}H ne montre pas de signaux correspondant à des hydrogènes de motif styrènique mais bien des protons portés par des carbones sp^3 dont les signaux corrèlent avec des protons diastéréotopiques en α de la fonction carbonyle. De plus, aucun signal de proton oléfinique porté en β de la fonction carbonyle et voisin d'une chaîne aliphatique n'est observable.



3-butyl-4-phenylcyclopent-2-ènone

Ces résultats sont en accord avec les spectres de masse obtenue lors de l'utilisation d'une pression de 5 bar de CO et ce produit est formé avec un rendement de 21 %.

Les deux autres isomères de la cyclopenténone (M^+= 214 g.mol^{-1}, TR = 12,59 et 12,93 min) sont formés en plus faible quantité que sous 5 bar de CO. Conjointement à la cyclopenténone nous observons la formation, à TR = 11,26 min et 13,94 min, de deux sous-produits obtenus également sous 5 bar de pression. L'analyse de leurs masses moléculaires de ces composés montre que ces deux isomères possèdent effectivement la même masse que la cyclopenténone majoritaire. Malheureusement, du fait de la faible quantité avec laquelle ils sont formés, leur isolement n'a pas été possible et, de ce fait, leurs structures n'ont pas pu être complètement élucidées.

Lorsque la réaction est effectuée cette fois sous une pression de 20 bar de CO, l'hex-1-yne est converti à 68 % et seulement 8 % de l'acide boronique a subi la réaction de déboronatation qui conduit à la formation de styrène. Les produits obtenus lors de cette réaction sont identiques à ceux observés sous une pression de 5 bar. Le cinnamate de méthyle, produit de méthoxycarbonylation de l'acide boronique de départ, est obtenu avec un rendement conséquent de 49 %. La formation de ce composé est donc bien favorisée sous pression de CO plus élevée. La (*E*)-1-phénylnon-1-èn-3-one (TR = 11,89 min) est formée avec un rendement de 29 % alors que la cyclopenténone est obtenue avec un faible rendement de 10 %.

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

3.4.2. Conclusion sur la synthèse de cyclopenténones

Ces premiers résultats, portant uniquement sur l'effet de la pression de monoxyde de carbone, montre que la conversion de l'hex-1-yne varie peu avec l'augmentation de la pression de monoxyde de carbone. En revanche, le phénomène de déboronatation de l'acide phénylvinylboronique disparaît avec l'augmentation de la pression de CO sans toutefois que cela conduise à un meilleur rendement en cyclopenténone attendue. De fait, les conditions de formation de dérivés de cyclopenténones sont assez douces puisqu'une pression atmosphérique de monoxyde de carbone permet d'accéder à ce composé avec la meilleure sélectivité. Parallèlement, les sous-produits identifiés lors de cette transformation sont principalement le cinnamate de méthyle et la (*E*)-1-phénylnon-1-èn-3-one issus respectivement de la réaction de méthoxycarbonylation du motif styrènique et de la réduction de l'insaturation en α' du produit de l'addition carbonylante de l'acide vinylboronique sur l'hex-1-yne. L'augmentation de la pression de CO favorise les réactions secondaires conduisant à ces composés.

Une étude plus approfondie des conditions réactionnelles notamment de l'influence de la température et du précurseur catalytique permettrait peut-être une meilleure efficacité de la réaction de formation de la cyclopenténone. Faute de temps, ces expériences complémentaires n'ont pu être effectuées au cours de ce travail.

L'application du système à des substrats particuliers amène des ouvertures intéressantes quant à la synthèse de dérivés cycliques à cinq chaînons très utiles en chimie organique. En premier lieu, les résultats préliminaires concernant l'utilisation d'acides vinylboroniques ont montré la possibilité d'application du système à la synthèse de dérivés de cyclopenténones avec des résultats encore modestes pour le moment.

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

3.5. Conclusions

L'optimisation des paramètres réactionnels pour la synthèse de cétone α,β-insaturées, a montré que la transformation catalysée par des précurseurs de rhodium très simples, sans phosphine, s'effectue dans des conditions très douces de réaction, de pression et de température notamment . D'une manière générale, les meilleures conditions réactionnelles sont :

- Pression de monoxyde de carbone : 5 bar.
- Température : 80°C
- Rapport molaire alcyne/acide boronique = 1,5
- Solvant : méthanol

Cette étude témoigne aussi de la tolérance vis-à-vis des substituants portés par l'acide arylboronique. Toutefois, certaines limitations existent, ainsi la présence de substituants très électroattracteurs ou encombrés diminue la sélectivité de la réaction en produits carbonylés. De plus, d'autres facteurs montrent une plus grande incidence encore sur l'efficacité du système comme la nature du solvant ou du précurseur catalytique. En effet, comme nous l'avons vu, l'utilisation d'esters d'acides boroniques conjointement avec le méthanol laisse penser au rôle de source de proton du méthanol pour l'étape de protonolyse. Paradoxalement, le précurseur $[Rh(COD)OMe]_2$ est inactif dans cette réaction et donc il ne permet pas de conclure quant au rôle réel du solvant. Cette spécificité nous amène naturellement à explorer ce système d'un point de vue mécanistique. Ainsi, l'utilisation d'outils comme la RMN pourrait apporter des informations capitales pour la compréhension de cette transformation.

L'étude portant sur l'influence de la pression de CO nous a amené à étudier l'applicabilité du système à la synthèse de motifs dérivés de cyclopenténones. L'utilisation de l'acide *trans*-vinylphényle boronique a permis d'obtenir ce type de composé avec des résultats encore modestes pour le moment. L'étude, comme pour les acides aryle boroniques, des conditions réactionnelles ainsi que celle de l'influence du précurseur catalytique pourrait permettre l'amélioration des rendements de cette voie d'accès à des motifs très utilisés en chimie pharmaceutiques. Une version énantiosélective de la transformation est aussi un des objectifs de ces études futures puisque le produit de réaction possède un centre de chiralité.

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

Cela implique toutefois que les précurseurs rhodiés portant des ligands de type phosphines soient actifs.

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

4

APPLICATION DU SYSTEME A LA SYNTHESE DE MOTIFS FURANIQUES

La réaction d'hydroacylation carbonylante d'alcynes vrais s'est avérée possible avec divers acides aryle boroniques. A ce niveau de l'étude, il était également intéressant de voir si une telle transformation pouvait s'étendre à d'autres dérivés acétyléniques possédant une fonctionnalité. Dans ce cadre, notre étude s'est notamment portée sur la réactivité des alcools propargyliques. Ces réactifs courants en chimie organique sont des composés commerciaux peu onéreux ou facilement accessibles en une étape de synthèse. De plus, les alcools propargyliques ont l'avantage de posséder une fonction alcool susceptible d'intervenir dans le cycle catalytique par coordination de l'oxygène au centre métallique, comme simple donneur de proton ou encore comme nucléophile. Les premiers essais ont montré que, contrairement à ce qui a été observé à partir des alcynes simples tels que l'hex-1-yne ou l'hept-1-yne, les produits ne sont pas des énones mais des dérivés furaniques : ce sont donc ces résultats que nous allons présenter dans ce chapitre, qui débutera par une partie bibliographique sur la synthèse de tels dérivés.

4.1. Synthèse de dérivés furaniques

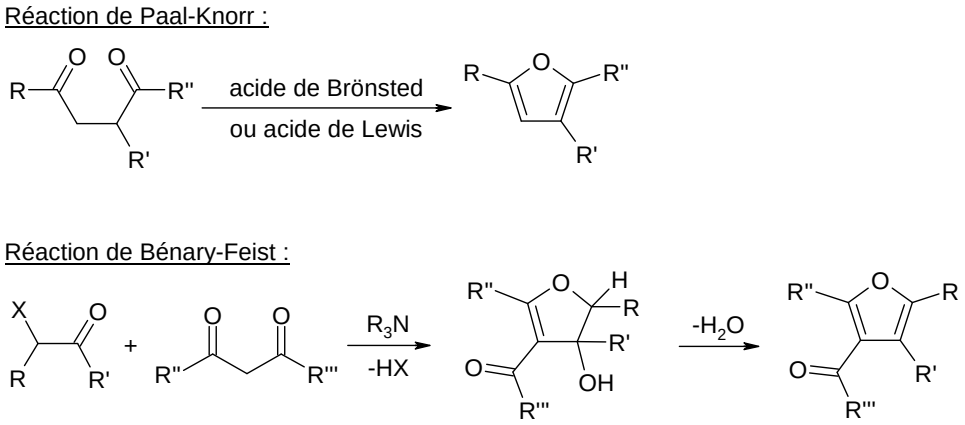
Les furanes polysubstitués constituent une importante classe d'hétérocycles à cinq chaînons. Retrouvés dans une large gamme de produits naturels ou synthétiques et dans des composés pharmaceutiques importants, ces composés font l'objet d'un très grand intérêt.[78] Nous pouvons citer par exemple, l'affinité des furanes tétrasubstitués avec certains récepteurs

[78](a) Lee, H.K. ; Chan, K.F. ; Hui, C.W. ; Yim, H.K. ; Wu, X.W. ; Wong, H.N.C *Pure Appl. Chem.* **2005**, *77*, 139 (b) Lipshutz, B.H. *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 795

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

d'œstrogène.[79] Cette hormone serait impliquée dans un grand nombre de phénomènes physiologiques comme la régulation de la densité osseuse[80], la régulation du taux de lipides dans le sang[81] ou les fonctions cérébrales[82].

Compte tenu en particulier de toutes ces implications, un très grand nombre de méthodes de synthèse permettant l'accès aux furanes substitués ont été développées.[83] Parmi les méthodes les plus utilisées, la cyclocondensation des composés 1,4 dicarbonylés (réaction de Pall-Knorr) et la réaction de Bénary-Feist sont les plus courantes (Schéma 4.1).



SCHEMA 4.1 Réaction de Paal-Knorr et Benary-Feist

Bien que ces réactions aient une grande utilité pour la synthèse de dérivés furaniques, il existe certaines limitations, notamment l'accès difficile aux furanes comportant des groupements fonctionnels sensibles et la difficulté à produire des furanes ayant une grande flexibilité concernant leur type de substituants. Pour ces raisons, les méthodes de synthèse de furanes polysubstitués continuent de susciter un grand intérêt sur le plan méthodologie de synthèse.

La plupart des méthodes de synthèse des furanes réalisent la formation du noyau hétérocyclique par la cyclisation de substrats acycliques. Le nombre de procédés visant à la synthèse de noyaux furaniques étant considérable, seules les méthodes douces et sélectives d'accès aux furanes polysubstitués les plus récentes seront décrites ci-après.

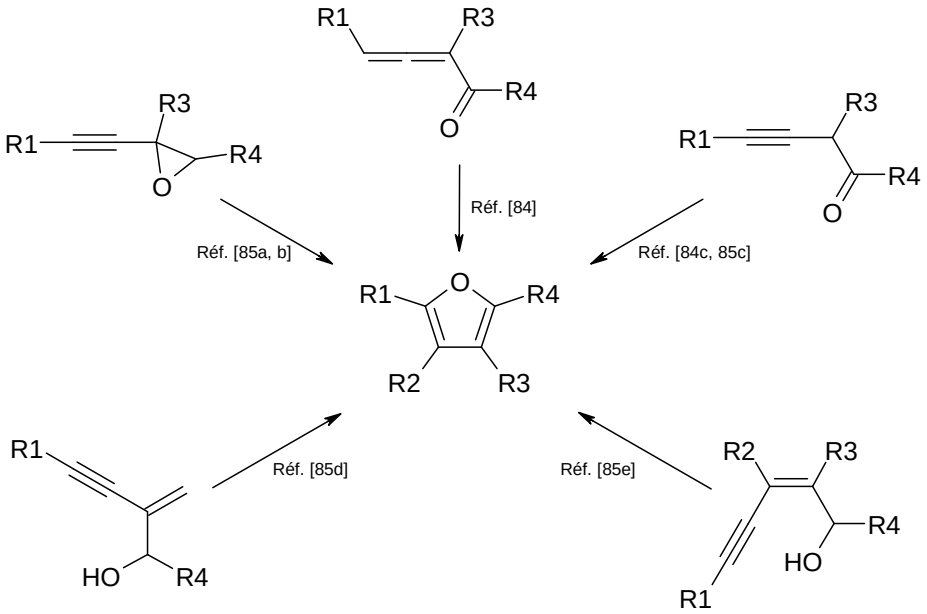
---

[79] Mortensen, D.S. ; Rodriguez, A.L. ; Carlson, K.E. ; Sun, J. ; Katzenellenbogen, B.S. ; Katzenellenbogen, J.A. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3838
[80] Cauley, J.A. ; Stelley, D.G. ; Ensrud, K. ; Ettinger, B. ; Black, D. ; Cummings, S.R. *Ann. Intern. Med.* **1995**, *122*, 9
[81] Barrett-Conner, E. ; Bush, T.L. *JAMA* **1991**, *265*, 1861
[82] Sherwin, B.S. *Neurology*, **1997**, *48*, S21
[83] (a)Brown, R.C.D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 850 (b)Hou, X.L. ; Cheung, H.Y. ; Hon, T.Y. ; Kwan, P.L. ; Lo, T.H. ; Tong, S.Y. ; Wong, H.N.C. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 1955

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

4.1.1. Synthèse de furanes par réactions de cyclisation

La grande majorité des méthodes visant la synthèse de furanes substitués consistent en la cyclisation de précurseurs acycliques. Une approche particulièrement efficace est la cycloisomérisation de composés acycliques catalysée par les métaux de transition, lesquelles agissent généralement dans des conditions douces (**SCHEMA4.1**). Les cétones alléniques ont été efficacement utilisées pour des réactions de cyclisation catalysée par différents métaux notamment le rhodium(I), l'argent(I), l'or(III) et le palladium(0/II).[84] Cependant, d'autres stratégies ont été développées utilisant les cétones,[84c, 85c] les alcools[85d,e] ou les époxides[85a,b] acétyléniques.



SCHEMA4.1 Formation de furanes par réaction de cyclisation

Les composés acétylèniques sont des réactifs plus attractifs que les allènes car les voies d'accès aux allènes fonctionnalisés sont limitées. En outre, les méthodes catalytiques de cyclisation des substrats alléniques ou acétyléniques sont typiquement utilisées pour la préparation de furanes di- ou trisubstitués tandis que les furanes tétrasubstitués ne sont pas accessibles à partir de ces réactifs. Par conséquent, les recherches récentes dans ce domaine

---

[84] (a) pour le Rh(I) et l'Ag(I): Marshall, J.A. ; Bartley, G.S. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7169 (b) Marshall, J.A. ; Wang, X.J. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 960 (c) pour l'Au(III) : Hashmi, A.S.K. ; Schwarz, L. ; Choi, J.H. ; Frost, T.M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2285 (d)Zhou, C.Y. ; Chan, P.W.H. ; Che, C.M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 325 (e) pour le Pd(0) et Pd(II) : Hashmi, A.S.K. ; Ruppert, T.L. ; Knöfel, T. ; Bats, J.W. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7295 (f) Hashmi, A.S.K. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1581

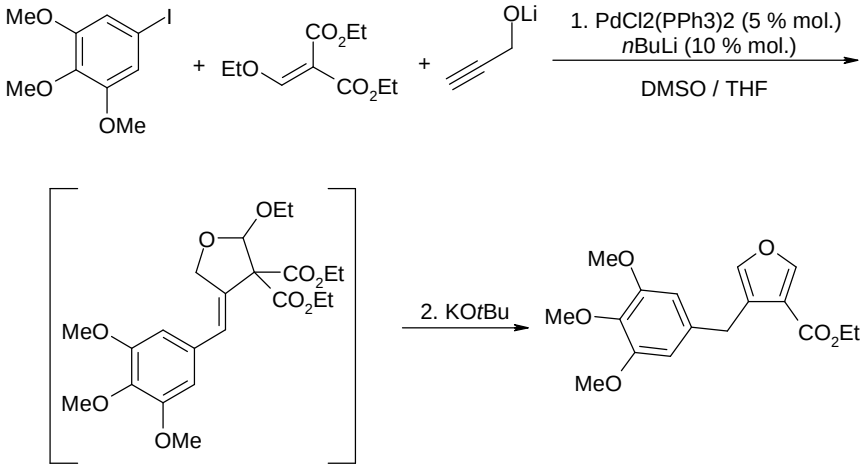
[85] (a) Hashmi, A.S.K. ; Sinha, P. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 432 (b)Miller, D. ; *J. Chem. Soc. C* **1969**, 12 (c) Fukuda, Y. ; Shiragami, H. ; Utimoto, K., Nozaki, H. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5815 (d) Marshall, J.A. ; Sehon, C.A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5966 (e) Seiller, B. ; Bruneau, C. ; Dixneuf, P.H. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 13089

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

ont comme objectifs essentiel l'extension du nombre des réactifs utilisables dans ces transformations et en conséquence amoindrir les restrictions dues aux motifs de substitution.

4.1.2. Synthèse de furanes disubstitués

La synthèse de furanes 3,4-disubstitués a connu une avancée intéressante avec l'utilisation du Pd(II) en tant que catalyseur (**SCHEMA4.2**). Balme et son équipe ont développé une stratégie donnant accès à des furanes portant un groupement benzyle à partir de réactifs facilement accessibles.[86]



SCHEMA4.2 Synthèse de furanes utilisant la catalyse au Pd(II)

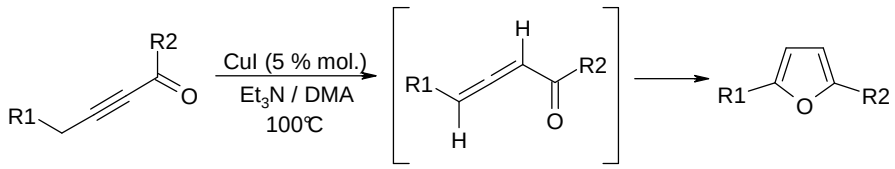
Une procédure alternative développée par Müller *et al.* combine cette fois un couplage de Sonogashira, l'addition de NaI, une étape de cyclisation et enfin un couplage de Suzuki pour obtenir des furanes disubstitués en 2,4 avec des rendements modérés.[87]

Gevorgyan et son équipe ont évalué l'utilité de cétones acétyléniques pour la préparation de furanes 2,5-disubstitués (**SCHEMA4.3**).[88] La cycloisomérisation catalysée au Cu(I) et assistée par une base est supposée faire intervenir un isomére allènyle. Cette méthode produit des furanes possédant différents groupements fonctionnels comme des alcènes, des éthers, des acétals, des esters et des groupements hydroxylés.

---

[86] Garçon, S. ; Vassiliou, S. ; Cavicchioli, M. ; Hartmann, B. ; Monteiro, N. ; Balme, G. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4069
[87] Karpov, A.S. ; Merkul, E. ; Oeser, T. ; Müller, T.J.J. *Chem. Commun.* **2005**, 2581
[88] Kel'in, A.V. ; Gevorgyan, V. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 95

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

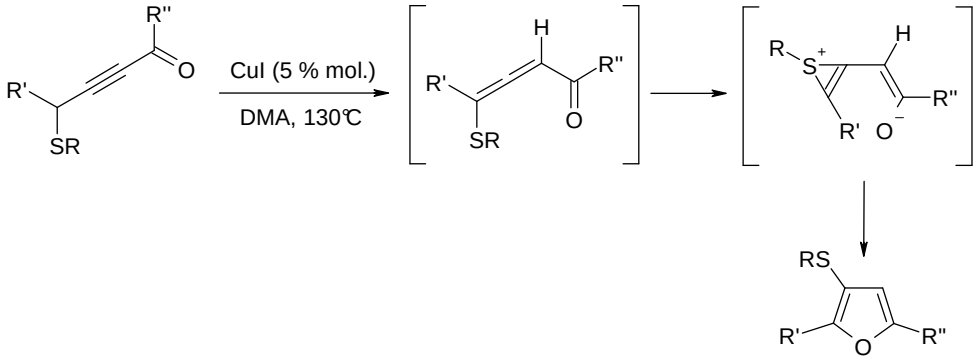


R1 = OTHP, R2 = *t*Bu 75 %
R1 = CH_2OTHP, R2 = $(CH_2)_3$OH 88 %

SCHEMA4.3 Utilisation de la catalyse au Cu(I) pour la formation de furanes

4.1.3. Synthèse de furanes trisubstitués

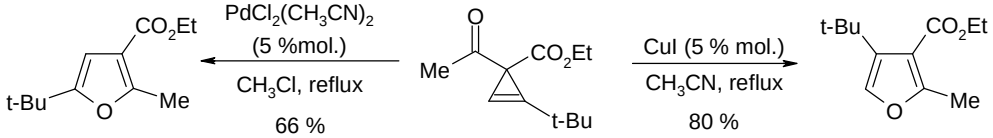
La méthodologie développée pour la préparation de furanes 2,5-disubstitués a été étendue aux 4-thio-ynones dans une nouvelle voie catalysée au Cu(I) pour former les furanes trisubstitués (**SCHEMA4.4**).[89] La synthèse des furanes 3-thio-substitués a été réalisée avec d'excellents rendements et régiosélectivités en utilisant une large gamme de substituants R''.



R = Ph, R' = $(CH_2)_3$OTHP, R'' = Me 93 %

SCHEMA4.4 Utilisation de 4-thio-ynones pour la formation de furanes 3-thio-substitués

La cycloisomérisation de cétones cyclopropéniques permet aussi l'accès aux furanes 2,3,4-trisubstitués avec une excellente régiosélectivité en utilisant comme catalyseur CuI ; les furanes 2,3,5-trisubstitués étant formés grâce à l'action de $PdCl_2(CH_3CN)_2$.[90]

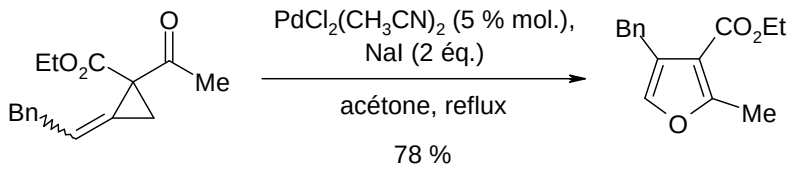


[89] Kim, J.T. ; Kel'in, A.V. ; Gevorgyan, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 98
[90] Ma, S. ; Zhang, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12386

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

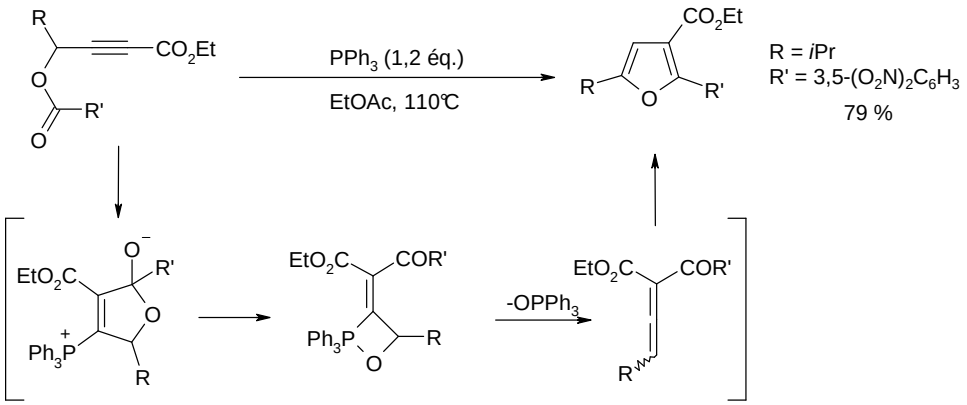
SCHEMA4.5 Utilisation de cétones cyclopropèniques

Cependant, les cétones cyclopropéniques n'étant pas facilement accessibles, la même équipe a développé l'utilisation de cétones alkylidènecyclopropyles dans des réactions d'ouverture de cycle suivies de cycloisomérisation.[91] La généralisation de ce procédé a été explorée en utilisant une quantité catalytique de $PdCl_2(CH_3CN)_2$ et de NaI pour former des furanes 2,3,4-trisubstitués.



SCHEMA 4.6 Utilisation de la catalyse au Pd(II) avec les cétones cyclopropaniques

Un autre protocole de synthèse de furanes di- et trisubstitués utilisant la cyclisation réductrice de γ-acyloxy butynoates en présence de phosphine a été décrite (**SCHEMA4.7**).[92] Le mécanisme de la réaction est supposé faire intervenir un intermédiaire bétaïne qui, après l'élimination d'oxyde de phosphine, forme une cétone allénique comme précurseur furanique.



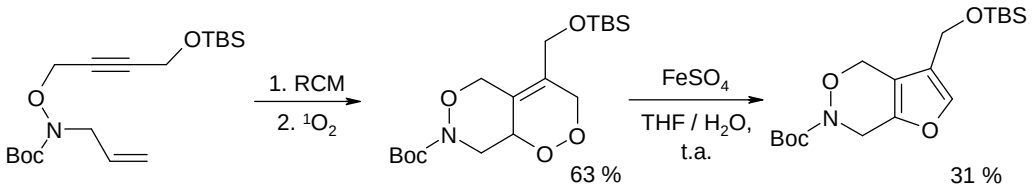
SCHEMA4.7 Cyclisation réductrice de γ-acyloxy butynoates en présence de phosphine

La réaction de fermeture de cycle par métathèse peut être employée pour la formation de furanes. Celle-ci utilisée sur des énynes acycliques et suivie d'une réaction de Diels-Alder a été développée par Tae et son équipe pour donner les furanes trisubstitués (**SCHEMA4.8**).[93] L'intermédiaire dioxine 1,2 est ensuite converti en furanes sous l'action de $FeSO_4$.

---

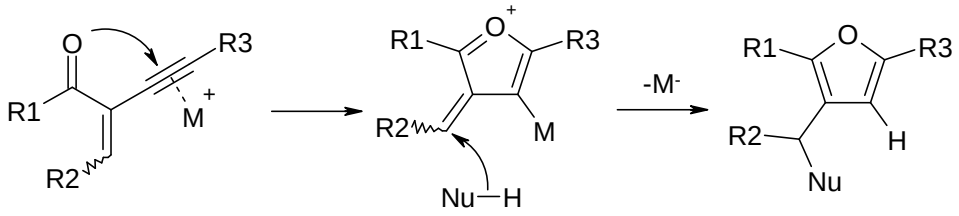
[91] Ma, S. ; Lu, L. ; Zhang, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9645
[92] Jung, C.K. ; Wang, J.C. ; Krische, M.J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4118
[93] Yang, Y.K. ; Choi, J.H. ; Tae, J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6995

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl



SCHEMA4.8 Utilisation de la fermeture de cycle par métathèse

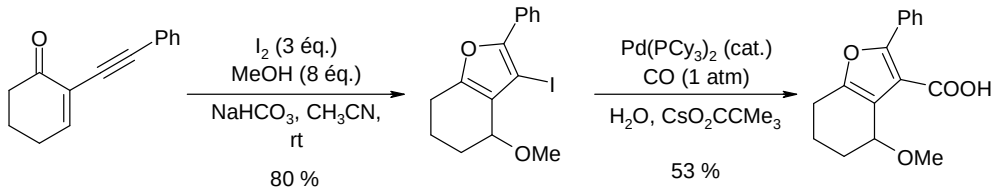
Les 2-(1-alcynyl)-2-alcèn-1-ones ont été employées dans de nombreuses procédures en tant que substrats appropriés pour la construction de dérivés furaniques (**SCHEMA4.9**).[94] La cyclisation par les métaux de transition de ces composés est supposée passer par un intermédiaire oxonium qui peut être ensuite attaqué par divers nucléophiles.



SCHEMA4.9 Cyclisation de 2-(1-alcynyl)-2-alcèn-1-ones par les métaux de transition

4.1.4. Synthèse de furanes tétrasubstitués

L'extension des études portant sur l'utilité des 2-(1-alcynyl)-2-alcèn-1-ones pour la préparation de furanes, Larock et son équipe ont étudié des réactions de cyclisation induites par des électrophiles.[54b] Les produits obtenus par ce type de transformations sont des furanes tétrasubstitués contenant des iodure, lesquels sont des intermédiaires utiles pour la formation de molécules plus complexes grâce à la chimie du palladium (**SCHEMA4.10**).

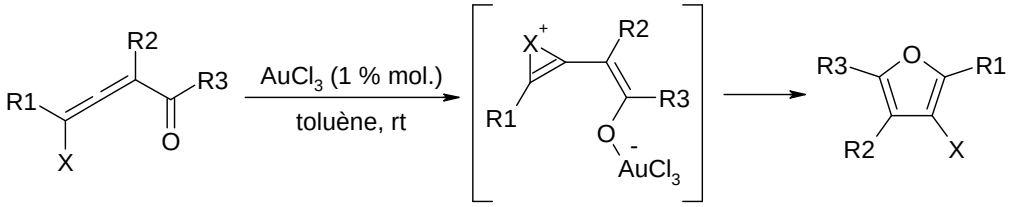


SCHEMA4.10 Synthèse d'acide furaniques utilisant les furanes iodés

[94] (a)Yao, T. ; Zhang, X. ; Larock, R.C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11164 (b) Yao, T. ; Zhang, X. ; Larock, R.C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7679 (c)Patil, N.T. ; Wu, H. ; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4531 (d)Liu, Y. ; Zhou, S. *J. Org. Lett.* **2005**, *7*, 4609

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

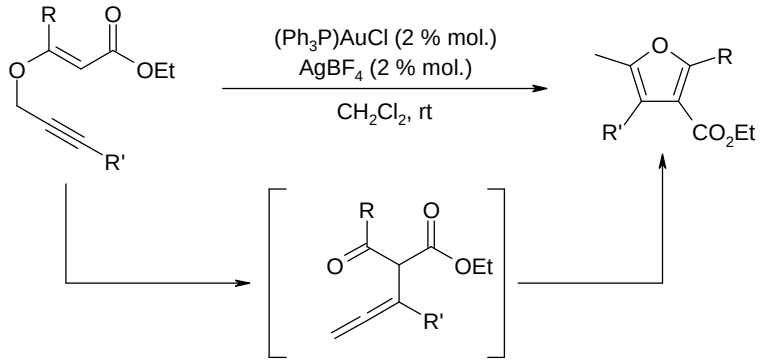
La cycloisomérisation catalysée grâce à de l'Au(III) de cétones haloalléniques a été utilisée par Gevorgyan pour la construction de furanes di-, tri- et tétrasubstitués portant un halogène en position 3.[95] Un mécanisme a été proposé en postulant un intermédiaire halogénium et impliquant une migration 1,2 de l'halogène. Cette méthode, tolérante vis-à-vis de nombreuses fonctionnalités, connaît une version catalysée par de l'Ag(I) fonctionnant selon le même mécanisme et permettant l'accès à des furanes tétrasubstitués contenant des groupes sulfonyloxy, phosphatyloxy ou acétyloxy en position 3.



R1 = CH_2OH, R2 = Ph, R3 = Ph, X = Br 61 %
R1 = *n*Bu, R2 = Ph, R3 = Ph, X = Br 75 %

SCHEMA4.11 Cyclisation de cétones haloalléniques par la catalyse à base d'or

Une autre approche décrite par Krische et son équipe consiste en un réarrangement sigmatropique d'éthers vinylique propargylique. La cyclisation catalysée à l'or de l'intermédiaire cétone allénique fournie des furanes totalement substitués (**SCHEMA4.12**).[96] Le complexe de chlorure de triphénylphosphineor(I), cationique, est un catalyseur efficace pour les deux réactions s'effectuant en cascade et celui-ci est très tolérant quant à de nombreux groupes fonctionnels.



R = Ph, R' = 3-thiophène 89 %
R = Me, R' = TBS 83 %
R = Ph, R' = $(CH_2)_2OTBS$ 72 %

SCHEMA4.12 Cyclisation d'éthers vinyliques propargyliques grâce à l'utilisation de catalyseur à base d'or

[95] Sromek, A.W. ; Rubina, M. ; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10500
[96] Suhre, M.H. ; Reif, M. ; Kirsch, S.F. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3925

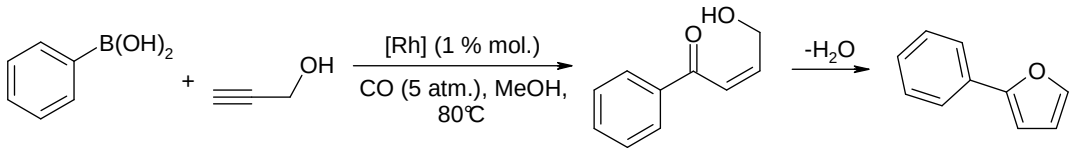
© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

Cette méthodologie est assez différente de celle habituellement employée avec les cétones alléniques, qui sont des cyclisations 5-*endo* et qui rendent difficiles l'introduction de substituants en position 3- et/ou 4-, puisque ici la cyclisation est de type 5-*exo-dig* ce qui pourrait permettre de pallier ces limitations de régiosélectivité.

4.1.5. Conclusion

Les quelques méthodes récentes exposées ici permettent d'accéder à des furanes polysubstitués possédant divers groupements fonctionnels dans des conditions de réaction douces et avec d'excellent rendements. Cependant, chaque méthode possède ses limitations et en connaissant l'importance des noyaux hétérocycliques en chimie, le développement de nouvelles méthodes toujours plus efficaces et polyvalentes joue un rôle important dans la synthèse future de furanes toujours plus diversifiés.

Notre système d'hydroacylation carbonylante apporte une nouvelle voie d'accès à ces motifs moléculaires. En effet, cette méthode de synthèse des cétones α,β-insaturées est un moyen d'accès aux précurseurs acycliques qui, comme nous venons de le voir, sont très utilisés pour les réactions de cycloisomérisation formant les furanes polysubstitués. L'utilisation d'alcynes fonctionnalisés tels que les alcools propargyliques amènerait à la formation de γ-hydroxyénones en suivant un cycle catalytique similaire à celui proposé dans le cas des alcynes non fonctionnalisés. Ces composés sont susceptibles de subir successivement une étape de déshydratation intramoléculaire pour former des motifs furaniques.[97]



SCHEMA4.13 Hydroacylation carbonylante d'alcools propargyliques

[97] Obrecht, D. *Helv. Chim. Acta*, **1989**, *72*, 447

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

4.2. Application du système à la synthèse de dérivés furaniques

L'alcool propargylique est un alcyne terminal et les conditions réactionnelles utilisées pour l'addition carbonylante d'acide arylboroniques sur des alcynes non fonctionnalisés ont été utilisées comme point de départ pour effectuer la transformation des alcools propargyliques. Ces paramètres ont été fixés comme suit :

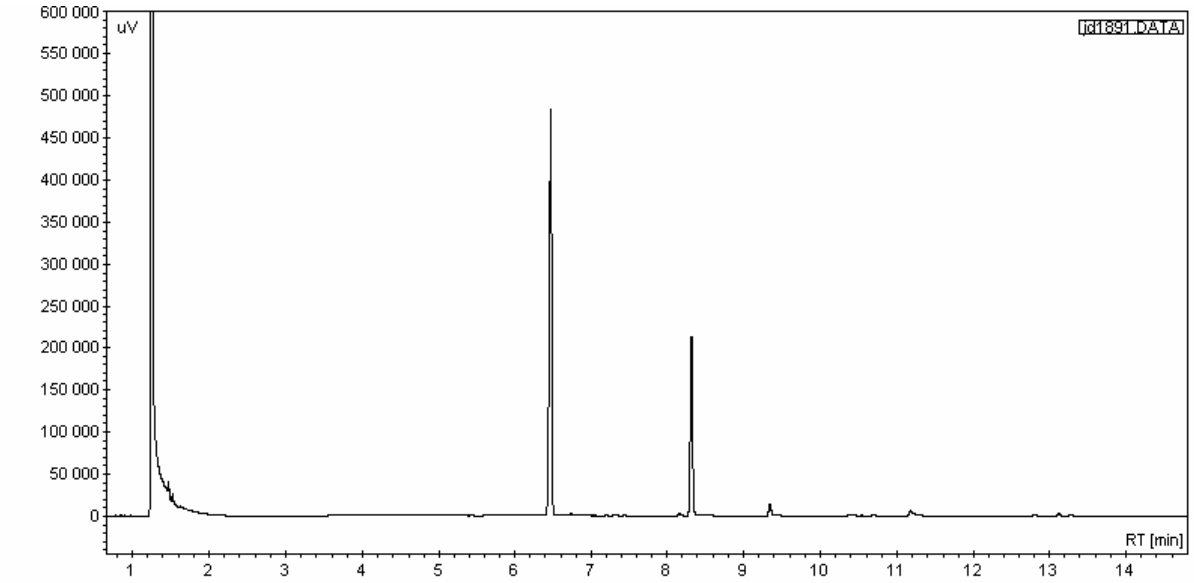
- pression de monoxyde de carbone : 5 bar
- température : 80°C
- solvant : méthanol
- quantité de matière d'alcyne/quantité de matière d'acide boronique : 1,5

Comme dans le cas de l'hex-1-yne, après avoir identifié les produits issus de la mise en réaction de l'alcool propargylique et de l'acide phénylboronique, nous avons entamé une démarche d'optimisation visant à obtenir les conditions de réaction optimales pour la préparation de 4-hydroxy-2-énones. Enfin, nous avons généralisé cette nouvelle voie de synthèse d'énones particulières avec la mise en réaction de divers composés propargyliques.

4.2.1. Mise en place du système

L'extrapolation du système, appliqué maintenant à l'addition carbonylante d'acides arylboroniques sur des alcools propargyliques, consiste en la mise en réaction de l'acide phénylboronique (1,5 mmol) avec l'alcool propargylique (2,3 mmol) en présence de $[Rh(CO)_2Cl]_2$ (1 % molaire en rhodium). Le mélange réactionnel est placé sous une pression de CO de 5 bar à 80°C pendant 16 heures. L'analyse en CPG du brut réactionnel montre la conversion totale de l'alcool propargylique et la formation d'un produit principal (**SCHEMA4.14 ANALYSE** CPG **DE LA MISE EN REACTION D'ACIDE** phénylboronique avec l'alcool propargylique. Le chromatogramme comporte deux pics, l'un correspondant à l'étalon interne (undécane) et l'autre à un produit formé de façon sélective (TR = 8,32 min).

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

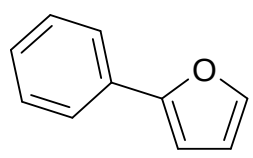


SCHEMA4.14 Analyse CPG de la mise en réaction d'acide phénylboronique avec l'alcool propargylique

Pic n°	Temps de rétention [Min]	Surface [uV.Min]	Surface % [%]	Composé
1	1,24	360486,8	92,932	Méthanol
2	6,46	17367,2	4,477	*n*-undécane
3	8,32	7206,6	1,858	-
4	9,35	549,4	0,142	-
5	11,18	333,6	0,086	-

TABLEAU 4.1 Temps de rétention et surface des pics rencontrés

L'isolement du produit formé a pu être effectué par chromatographie sur colonne de gel de silice et celui-ci a été analysé par RMN du proton et du carbone. Ces analyses montrent des signaux dont les déplacements chimiques ainsi que leurs multiplicités correspondent bien aux protons d'un cycle furanique. L'analyse par CPG-SM du produit de réaction montre que ce produit possède une masse molaire de 144 g.mol^{-1} qui correspond bien à celle du 2-phénylfurane.



2-phénylfurane

Ces premières analyses montrent que ce produit possède une structure furanique avec, en position 2 un groupement phényle apporté par l'acide boronique. Ce composé est vraisemblablement obtenu par déshydratation de la 4-hydroxy-2-énone résultant de l'addition carbonylante de l'acide phénylboronique sur la triple liaison. Cette énone est d'ailleurs probablement observée en quantité très faible après 16 h de réaction sur le chromatogramme présenté ci-dessus (**SCHEMA4.14**). Cette observation montre la facilité avec laquelle la 4-hydroxy-2-ènone peut être cyclisée par déshydratation.

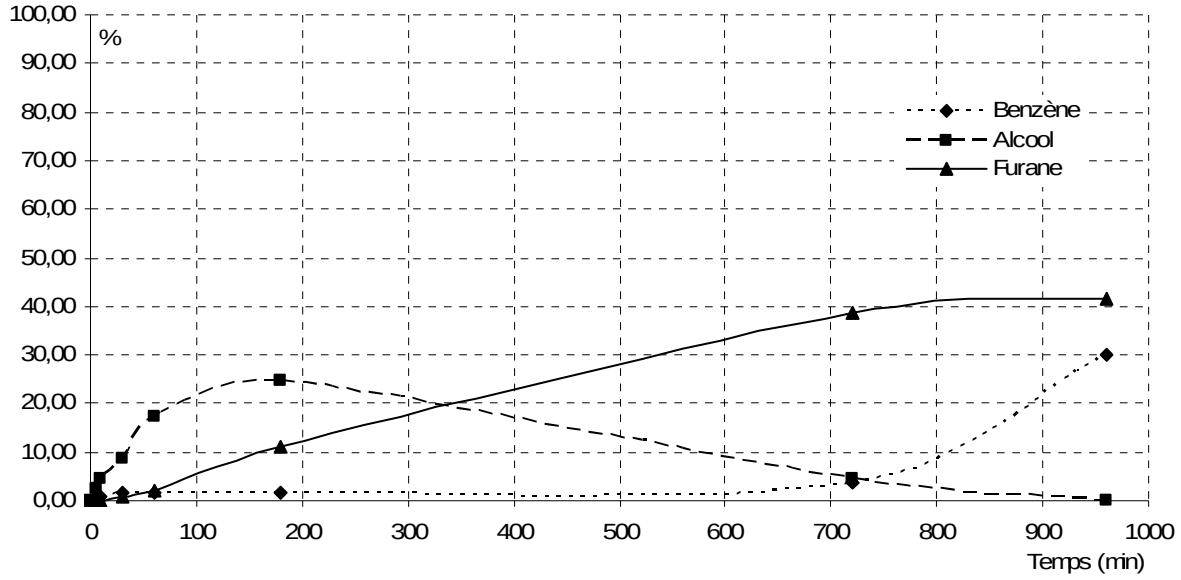
© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

L'isolement du 2-phénylfurane a permis de déterminer sa réponse en chromatographie par rapport au undécane et d'en déduire les rendements directement par CPG, rendement en furane qui lors de cette première expérience s'établit à 37 %. Ce premier résultat montre la faible sélectivité de la réaction puisque la conversion de l'alcool propargylique est totale. Les deux produits secondaires observables étant formés en très faible quanité, la réaction de polymérisation de l'alcool propargylique en présence de rhodium est donc à prendre en compte. La réaction de polymérisation des alcools propargylique en présence de complexes de rhodium a été décrite par Furlani et son équipe en 1997.[98] La réaction décrite met en jeu le complexe $[Rh(COD)Cl]_2$ (0,15 % molaire par rapport à l'alcool propargylique) conjointement avec une solution de base dans le méthanol à 65°C pendant 24 heures avec une conversion de 45 % de l'alcool propargylique pour donner le polymère. Ce système de polymérisation étant assez proche de celui utilisé dans notre cas, une telle voie de consommation parasite du substrat pourrait être attribuée à cette réaction.

Lors du suivi cinétique par CPG de la réaction, nous observons la formation rapide d'un premier produit ne correspondant pas au furane récupéré en fin de réaction (**SCHEMA4.15**). Ce composé est consommé tout au long de la réaction pour finalement disparaître à la fin de celle-ci, sa concentration passant par un maximum au environ de 3 heures de réaction. Ceci implique que c'est un intermédiaire dans la formation du furane. De plus, celui-ci d'après les analyses par RMN du proton et du carbone s'avère être l'hydroxyénone qui se cyclise pour donner le furane. Ceci montre que la cyclisation n'a pas lieu lors d'une étape du cycle catalytique.

[98] Furlani, A. ; Russo, M.V. ; Longo, A. ; Yang, M. *Polymer* **1997**, *38*, 183

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl



SCHEMA4.15 Suivi cinétique de la réaction entre l'acide phénylboronique et l'alcool propargylique

En fin de réaction, la quantité de furane produite atteint un maximum et une quantité notable d'acide boronique n'ayant pas réagi s'est hydrolysé pour donner le benzène.

Afin d'obtenir une meilleure conversion en 2-phénylfurane, une phase d'optimisation des paramètres réactionnels a été réalisée.

4.2.2. Influence des proportions relatives d'acide boronique et d'alcool propargylique

La réaction de polymérisation étant une source de consommation parasite d'alcool propargylique diminuant la sélectivité du système en furane, la variation des proportions relatives d'acide boronique et d'alcyne permettrait de trouver le meilleur équilibre pour favoriser la production du produit désiré.

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

Entrée	Quantité d'alcool propargylique (mmol)	Quantité d'acide phénylboronique (mmol)	Conversion de l'alcool propargylique (%)	Rendement en furane (%)*
1	3	1,5	>95	30
2	2,7	1,5	70	36
3	2,3	1,5	>95	37
4	1,5	1,5	83	37
5	1,5	2,3	78	35

*Rendements calculés par CPG par rapport au réactif en défaut (1,5 mmol)
Conditions : $[Rh(CO)_2Cl]_2$ ($7{,}5.10^{-3}$ mmol), CO 5bar, méthanol 10 ml, 80°C, 16 heures.

TABLEAU 4.2 Influence des quantités de réactifs sur la formation de 2-phénylfurane

L'analyse des résultats obtenus montre que la concentration initiale des différents réactifs influe peu sur les rendements en furane. L'utilisation d'un excès d'acide semble défavoriser la réaction de polymérisation puisqu'à rendement égal avec les réactions utilisant un excès d'alcool, la conversion de l'alcool diminue.

4.2.3. Influence de la pression de monoxyde de carbone

Un paramètre fondamental à étudier dans les réactions sous atmosphère de monoxyde de carbone est l'influence de la pression utilisée. Des pressions allant de 1 à 20 bar ont été appliquées et les résultats obtenus sont détaillés dans le tableau suivant.

Entrée	Pression de CO (bar)	Conversion alcool propargylique (%)	Rendement en furane (%)*	Rendement en benzène (%)*	Rendement en benzophénone (%)*
1	20	89	25	13	3
2	10	85	24	5	2
3	5	>95	32	0	0
4	2	>95	13	0	0
5	1	89	19	0	0

*Rendements calculés par CPG
Conditions : Alcool propargylique (2,3 mmol), $PhB(OH)_2$ (1,5 mmol), $[Rh(CO)_2Cl]_2$ ($7{,}5.10^{-3}$ mmol)
Méthanol 10 ml, 80°C, 16 heures.

TABLEAU 4.3 Influence de la pression de monoxyde de carbone

L'analyse de ces résultats montre qu'un maximum de rendement en furane est obtenu pour une pression de 5 bar. Il est à noter que pour des pressions supérieures à 5 bar, des sous-produits tel que le benzène et la benzophénone sont formés. La quantité en ces produits augmente avec la pression ce qui limite l'utilisation de pressions trop élevées. Une observation similaire avait été faite dans le cas de l'hex-1-yne. En plus de ces sous-produits

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

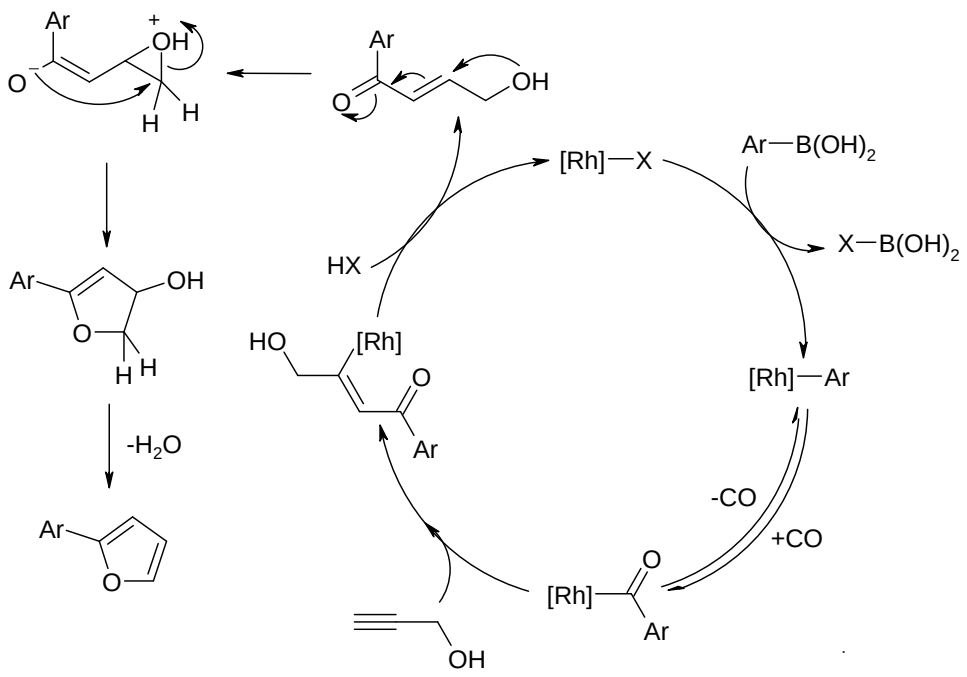
issus de réactions parasites, nous pouvons observer l'apparition, toujours avec l'augmentation de la pression, de γ-hydroxy-énone n'ayant pas subi l'étape de cyclisation au temps de rétention 9,45 min.

SCHEMA4.16 Apparition de benzophénone (TR = 13,35 min) et d'alcool non cyclisé (TR = 9,45 min) sous des pressions de CO plus importantes

Pic n°	Temps de rétention [Min]	Composé	Surface [uV.Min]	Surface % [%]
1	1,28	Méthanol	366574,6	92,143
2	1,53	Alcool propargylique	1737,2	0,437
3	1,69	Benzène	2460,1	0,618
4	6,57	*n*-undécane	17327,3	4,355
5	8,43	2-phénylfurane	5743,5	1,444
6	9,45	-	1638,5	0,412
7	13,35	benzophénone	1415,7	0,356

TABLEAU 4.4 Temps de rétention et surface des différents pics observés

Ces observations sont encore en accord avec un mécanisme de formation de furanes incluant bien l'hydroacylation de l'alcool propargylique *via* un cycle catalytique similaire à celui proposé pour la synthèse des cétones α,β-insaturées. La synthèse des noyaux furaniques passe bien par la formation de γ-hydroxy-énones qui peuvent ensuite subir l'étape de cyclisation par déshydratation *in situ*.



SCHEMA 4.2 Mécanisme de formation des motifs furaniques

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

4.2.4. Influence du solvant

Dans le cas des alcynes non-fonctionnalisés, le méthanol est le solvant de choix pour la réaction d'hydroacylation carbonylante. L'alcool propargylique et le polymère éventuellement formé à partir de ce composé ayant des propriétés physiques et chimiques différentes de l'hex-1-yne, l'évaluation de différents solvants a été faite et les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau **TABLEAU 4.5** ci-dessous.

Entrée	Solvant	Conversion alcool propargylique (%)	Rendement en furane (%)*
1	Méthanol	>95	32
2	Toluène/méthanol (5/5)	>95	36
3	Propan-1-ol	70	11
4	Toluène/méthanol (9/1)	>95	12
5	Dichlorométhane	-	2
6	THF	73	0
7	DMF	47	0
8	Acétonitrile	52	0

*Rendement calculés par CPG
Conditions : Alcool propargylique (2,3 mmol), $PhB(OH)_2$ (1,5 mmol), $[Rh(CO)_2Cl]_2$ ($7,5.10^{-3}$ mmol) CO (5 bar), 80°C, 16 heures.

TABLEAU 4.5 Influence du solvant sur la formation de 2-phénylfurane

La variation des solvants utilisés pour cette méthode de synthèse montre que, comme dans le cas des alcynes non-fonctionnalisés, l'utilisation de solvants protiques est indispensable et le méthanol fourni les meilleurs rendements en furanes. A nouveau, le THF souvent utilisé dans la réaction de Suzuki pour faciliter l'étape de transmétallation, est inefficace. L'utilisation de toluène, utilisé aussi dans certains cas pour la réaction de Suzuki, demande la présence de méthanol et le mélange toluène/méthanol (1/1) permet d'obtenir des résultats similaires à ceux obtenus avec le méthanol seul. Cependant, une quantité suffisante de méthanol est nécessaire à la formation de furane avec des rendements corrects puisque le mélange toluène/méthanol (9/1) montre une baisse d'activité du système. Cette observation tend à confirmer le rôle du méthanol en tant que donneur de protons pour l'étape finale de protonolyse dans ce type de réaction.

4.2.5. Influence de la température

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

Comme nous l'avons observé dans le cas de l'addition carbonylante d'acides boroniques sur des alcynes non-fonctionnalisés, la température joue un rôle déterminant sur l'efficacité de la transformation. L'influence de ce paramètre a donc été également étudiée dans le cas des alcools propargyliques. Une adaptation de la température peut permettre d'améliorer la sélectivité en furane au détriment de la réaction de polymérisation. Les résultats obtenus sont détaillés dans le tableau suivant.

Entrée	Température (℃)	Conversion alcool propargylique (%)*	Rendement en furane (%)*	Rendement en benzène (%)*
1	60	93	14	0
2	80	>95	32	0
3	90	>95	42	12
4	100	86	42	44
5	120	90	25	31

*Rendement calculés par CPG
Conditions : Alcool propargylique (2,3 mmol), $PhB(OH)_2$ (1,5 mmol), $[Rh(CO)_2Cl]_2$ ($7,5.10^{-3}$ mmol) CO (5 bar), méthanol 10 ml, 16 heures.

TABLEAU 4.6 Influence de la température sur le système

L'analyse de ces résultats montre que la sélectivité du système est fortement dépendante de la température appliquée. La température conduisant aux meilleurs rendements se situe aux alentours de 90°C. En deçà, le rendement en furane diminue au profit de la polymérisation puisque la conversion de l'alcool propargylique est toujours totale. A 90°C, le rendement en furane est amélioré malgré la formation notable de benzène issu de la réaction de déboronatation de l'acide phénylboronique. A des températures supérieures à 100°C, le rendement en furane décroît, la quantité de benzène formée devient très importante et donc limitante. Une température de 80°C permet d'obtenir le 2-phénylfurane avec des rendements moyens sans observer de réaction parasite impliquant l'acide boronique.

4.2.6. Influence du précurseur catalytique

Ce système hydroacylant sous pression de monoxyde de carbone s'est montré très sensible au précurseur catalytique employé dans le cas de l'hex-1-yne. Une étude similaire à celle présentée au chapitre 2 est donc envisagée pour la préparation de furanes grâce à ce procédé.

En premier lieu, le complexe $RhCl_3$, 3 H_2O, dont l'atome de rhodium est au degré d'oxydation (III), conduit à une conversion de 67 % de l'alcool propargylique sans pour

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

autant produire de furane. Cette observation peut paraître surprenante car ce type de précurseur devrait être facilement transformé en Rh(I) dans les conditions opérationnelles utilisées pour mener à la formation de $[Rh(CO)_2Cl]_2$, le précurseur communément utilisé jusqu'à présent. La libération d'HCl accompagnant la réduction peut toutefois expliquer qu'aucun produit ne soit obtenu à partir de ce sel de rhodium.

Des complexes de rhodium portant des ligands phosphinylés se sont avérés peu actifs, tout comme ils l'étaient dans le cas de l'hex-1-yne. Les résultats obtenus avec différents ligands de ce type sont consignés dans le tableau ci-dessous (**TABLEAU 4.7**). Mono et diphosphines ont mené à une quantité souvent réduite de furane. D'après les résultats obtenus, il semble que plus la quantité de phosphine utilisée est importante, plus le rendement en produit est faible.

Entrée	Complexe	Conversion alcool propargylique (%)*	Rendement en furane (%)*
1	$[Rh(COD)Cl]_2$	>95	41
2	$[Rh(COD)Cl]_2$ + 1 éq.PPh_3	>95	17
3	$[Rh(COD)Cl]_2$ + 1 éq.$P(OPh)_3$	>95	23
4	$[Rh(COD)Cl]_2$ + 1 éq.dppe	>95	7
5	[Rh(COD)Cl]2 + 1 éq.(*R*)-BINAP	24	3
6	$ClRh(CO)(PPh_3)_2$	35	0
7	$HRh(CO)(PPh_3)_3$	>95	0

*Rendement calculés par CPG
Conditions : Alcool propargylique (2,3 mmol), $PhB(OH)_2$ (1,5 mmol), complexe ($7{,}5.10^{-3}$ mmol) CO (5 bar), méthanol 10 ml, 80°C, 16 heures.

TABLEAU 4.7 Influence des ligands de type phosphine sur le système

Comme dans le cas de l'hex-1-yne, la présence de phosphines sur l'atome de rhodium ne permet pas d'obtenir de furanes aussi efficacement qu'avec les précurseurs dépourvus de ce type de ligands.

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

L'utilisation de complexes de rhodium de type $[Rh(diène)X]_2$ s'avère efficace d'une façon générale. Cependant, la nature du diène influe sur le rendement en furane comme nous le montre le tableau ci-dessous.

Entrée	Complexe	Conversion alcool propargylique (%)*	Rendement en furane (%)*
1	$[Rh(CO)_2Cl]_2$	>95	37
2	$[Rh(COD)Cl]_2$	>95	41
3	$[Rh(NBD)Cl]_2$	>95	18

*Rendement calculés par CPG
Conditions : Alcool propargylique (2,3 mmol), $PhB(OH)_2$ (1,5 mmol), complexe ($7,5.10^{-3}$ mmol) CO (5 bar), méthanol 10 ml, 80°C, 16 heures.

TABLEAU 4.8 Influence du ligand diényle porté par le précurseur catalytique

Comme pour l'hex-1-yne, les activités similaires observées lors de l'utilisation de $[Rh(CO)_2Cl]_2$ et $[Rh(COD)Cl]_2$ montre que le 1,5-cyclooctadiène est facilement remplacé par des ligands carbonyles sous pression de monoxyde de carbone. Le complexe portant le ligand norbornadiène (NBD), quant à lui, se montre beaucoup moins actif ceci est peut-être dû au fait que le NBD est moins labile que le COD et donc moins facilement remplacé sous pression de CO.

Le ligand halogéné (Cl ou I) est nécessaire pour la formation de cétones α,β-insaturées à partir d'alcynes non fonctionnalisés puisque les complexes $[Rh(COD)OMe]_2$ et $[Rh(COD)OH]_2$, par exemple, se sont montrés inactifs dans ce système. Ces mêmes précurseurs ont été évalués avec les alcools propargyliques sans plus de succès. Le précurseur cationique $[Rh(COD)_2]^+BF_4^-$, ne conduit également pas la production de furanes, la conversion de l'alcool propargylique étant faible dans ce cas.

Entrée	Complexe	Conversion alcool propargylique (%)*	Rendement en furane (%)*
1	$[Rh(CO)_2Cl]_2$	>95	37
2	$[Rh(COD)OMe]_2$	45	0
3	$[Rh(COD)OH]_2$	68	0
4	$[Rh(CO)_2I]_2$	>95	45
5	$[Rh(CO)_2I]_2$ + 5 % LiI	>95	66
6	$[Rh(CO)_2I]_2$ + 10 % LiI	>95	58
7	$[Rh(CO)_2Cl]_2$ + 5 % LiI	>95	35
8	$[Rh(CO)_2I]_2$ + 5 % NaI	89	17
9	$[Rh(COD)_2]^+ BF_4^-$	17	0

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

*Rendement calculés par CPG
Conditions : Alcool propargylique (2,3 mmol), $PhB(OH)_2$ (1,5 mmol), complexe ($7,5.10^{-3}$ mmol) CO (5 bar), méthanol 10 ml, 80°C, 16 heures.

TABLEAU 4.9 Influence du ligand X porté par le précurseur catalytique

L'observation la plus marquante est l'importance de la nature même de l'halogénure. En effet, le passage d'un complexe à base de rhodium portant un atome de chlore à celui portant un atome d'iode (**TABLEAU 4.9**, entrées 1 et 4) permet d'améliorer le rendement d'environ 10 % et l'introduction dans le milieu de 5 % molaire d'iodure de lithium (**TABLEAU 4.9**, entrée 5) améliore le rendement d'encore 20 %. Cette observation pourrait être expliquée par l'implication, dans le cycle catalytique, d'un catalyseur pouvant être anionique, comme dans le cas de la carbonylation du méthanol, et ayant une liaison rhodium-halogène covalente. Le fait d'utiliser le méthanol comme solvant est assez contradictoire avec cette hypothèse puisque celui-ci, de par sa forte polarité, a tendance à séparer les charges et donc d'éloigner l'halogène de l'atome de rhodium. De plus, l'addition d'iodure de lithium conjointement avec le complexe $[Rh(CO)_2Cl]_2$ (**TABLEAU 4.9**, entrée 7) n'améliore pas le rendement ce qui corrobore l'hypothèse d'un catalyseur qui conserve la liaison rhodium-halogène pendant le cycle catalytique.

Dans ce système d'hydroacylation carbonylante d'alcynes vrais, qu'ils soient fonctionnalisés ou non, le choix du précurseur rhodié efficace s'avère très restreint. De ce fait, les modifications envisageables sur celui-ci sont pour le moment peu nombreuses et, par conséquent, l'ajustement des conditions réactionnelles se doit d'être finement réalisé pour obtenir une sélectivité maximum en furane. L'optimisation de ces paramètres dans le cas des alcools propargyliques aboutit aux valeurs suivantes :

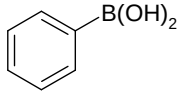
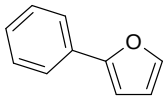
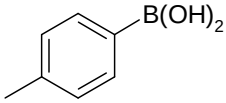
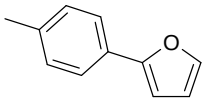
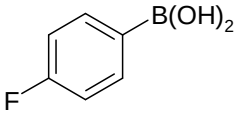
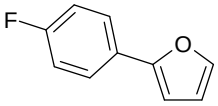
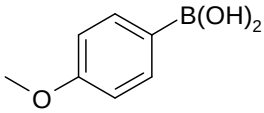
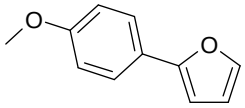
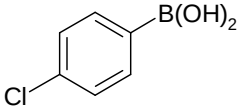
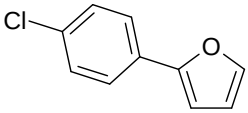
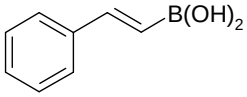
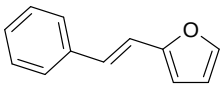
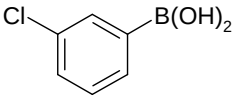
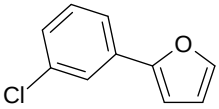
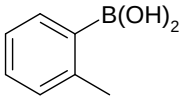
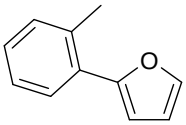
- quantité (alcool propargylique)/quantité (acide boronique) : 1,5
- pression de monoxyde de carbone : 5 bar
- température : 90°C
- solvant : méthanol
- précurseur catalytique et additif :$[Rh(CO)_2I]_2$ + 5 % molaire LiI

Ces conditions réactionnelles seront utilisées pour évaluer l'influence de différents acide boroniques et alcools propargyliques et ainsi déterminer les limitations du système quant aux substrats utilisables pour la formation de furanes diversement substitués.

4.2.7. Influence de l'acide boronique

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

L'utilisation d'acides aryles boroniques portant différents groupement fonctionnels a montré que ceux-ci avaient une grande influence sur la production des cétones α,β-insaturées à partir d'alcynes non fonctionnalisés. Les mêmes acides boroniques ont été évalués dans le cas de l'alcool propargylique. Les différents résultats obtenus sont détaillés dans le tableau suivant.

Entrée	Acide boronique	Produit formé	Rendement en produit (%)
1			66
2			65
3			57
4			45
5			35
6			41
7			10
8			6

*Calculés par CPG
Conditions : Alcool propargylique (2,3 mmol), $ArB(OH)_2$ (1,5 mmol), $[Rh(CO)_2I]_2$ ($7{,}5.10^{-3}$ mmol), LiI ($37{,}5.10^{-3}$ mmol), CO (5 bar), méthanol 10 ml, 90°C, 16 heures.

TABLEAU 4.10 Extrapolation à divers acides boroniques

D'après ces résultats, l'effet électrodonneur du substituant porté par le groupement aryle de l'acide boronique (**TABLEAU 4.10**, entrées 2 et 4) n'améliore pas l'activité du système comme dans le cas de la préparation de cétones α,β-insaturées. D'autres tendances corroborent bien les résultats obtenus à partir des alcynes terminaux simples. En effet, dans le cas des alcools propargyliques, la présence de l'atome de chlore électroattracteur en position *méta* ou *para* est également défavorable au rendement en furane (**TABLEAU 4.10,** entrées 5 et

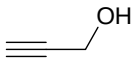
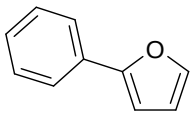
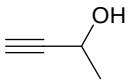
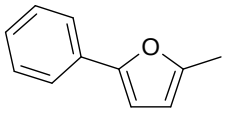
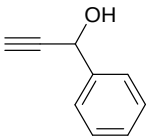
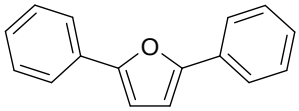
© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

7). Cependant, la présence d'un atome de fluor en position *para* (**TABLEAU 4.10**, entrée 3) n'a pas mené à un effet aussi néfaste sur le rendement en furane. L'encombrement stérique apporté par un groupement méthyle en position *ortho* entraîne une forte baisse de rendement (**TABLEAU 4.10**, entrée 8). Enfin, l'utilisation de l'acide *trans*-phénylvinylboronique conduit à la formation de 2-*trans*-phénylvinylfurane sélectivement et aucune trace de dérivé de type cyclopenténone n'est observable.

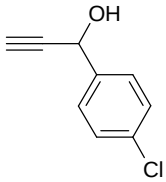
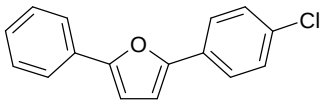
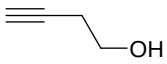
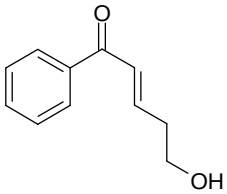
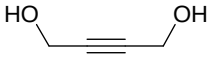
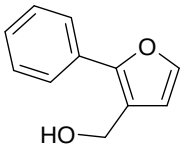
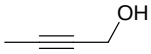
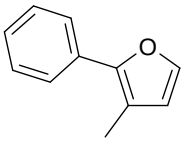
En revanche, il est à noter que lors de l'utilisation d'acides *p*-méthoxyphénylboronique et *p*-tolylboronique, une quantité notable de γ-hydroxy-énone a pu être observée même après 16 heures de réaction. Dans ces deux cas, la cyclisation complète a été obtenue en introduisant une faible quantité d'acide chlorhydrique dans le brut réactionnel puis le mélange a été chauffé à reflux jusqu'à disparition totale du produit non cyclisé. Cette observation montre la difficulté qu'ont les énones ayant un cycle aromatique portant des groupements électrodonneurs (donc plus riche en électrons) à cycliser. La présence, en quantité catalytique, d'acide de Brönsted est alors nécessaire pour réaliser la déshydratation de l'énone en furane correspondant.

4.2.8. Influence de différents alcools propargyliques et dérivés

L'utilisation d'alcools propargyliques diversement substitués a également été envisagée (**TABLEAU 4.11**).

Entrée	Alcool propargylique	Produit formé	Rendement en produit (%)
1			66
2			78
3			64

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

4			42
5			37
6			7
7			17

Conditions : Alcool propargylique (2,3 mmol), $PhB(OH)_2$ (1,5 mmol), $[Rh(CO)_2I]_2$ ($7{,}5.10^{-3}$ mmol), LiI ($37{,}5.10^{-3}$ mmol), CO (5 bar), méthanol 10 ml, 90°C, 16 heures.

TABLEAU 4.11 Extrapolation à divers alcools propargyliques

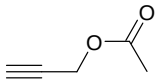
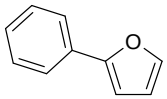
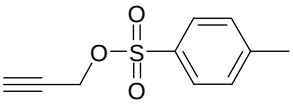
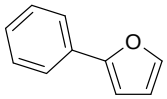
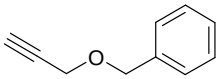
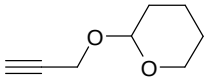
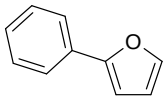
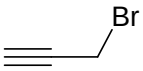
Il ressort clairement de ces essais que les alcools propargyliques terminaux sont les plus adaptés pour la production de furanes. A titre d'exemple, le 1-phénylprop-2-yn-1-ol et le but-3-yn-2-ol, ont permis la formation des furanes correspondants avec des rendements de respectivement 64 % et 78 % (**TABLEAU 4.11,** entrées 2 et 3). Les rendements sont d'ailleurs plus élevés lorsque le carbone portant la fonction alcool porte un groupement alkyle plutôt que phényle. L'effet serait plus électronique que stérique car il semble que le rendement est d'autant plus élevé que ce groupement est électrodonneur. Par exemple, le groupement *p*-chlorophényle conduit à des rendements plus faibles que le groupement phényle (**TABLEAU 4.11**, entrées 3 et 4). Les alcools propargyliques possédant une triple liaison interne donnent des rendements en furanes très modestes (**TABLEAU 4.11**, entrées 6 et 7). Contrairement aux alcynes non fonctionnalisés, ces alcools propargyliques possédant une triple liaison interne n'engendrent pas la formation d'isomères et seuls les dérivés furaniques décrits dans le **TABLEAU 4.11** sont observés.

Suite à l'analyse par RMN du proton et du carbone du produit de la réaction, l'introduction d'un carbone supplémentaire entre la triple liaison et la fonction hydroxyle forme la cétone δ-hydroxylée avec un rendement moyen (**TABLEAU 4.11**, entrée 5) sans que la réaction se poursuive par une étape de cyclisation. La conversion du substrat est néanmoins totale sans observer de sous-produits comme dans le cas de l'alcool propargylique simple.

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

Nous pouvons, encore une fois, il est à nouveau possible d'envisager la réaction secondaire de polymérisation du substrat.

D'autres fonctions que la fonction hydroxyle ont aussi été testées avec moins de succès avec l'acide phénylboronique : les résultats sont décrits dans le tableau suivant :

Entrée	Alcool propargylique	Produit formé	Rendement en produit (%)
1			9
2			3
3		-	-
4			33
5		-	-

Conditions : Alcool propargylique (2,3 mmol), $PhB(OH)_2$ (1,5 mmol), $[Rh(CO)_2I]_2$ ($7{,}5.10^{-3}$ mmol), LiI ($37{,}5.10^{-3}$ mmol), CO (5 bar), méthanol 10 ml, 90°C, 16 heures.

TABLEAU 4.12 Extrapolation à d'autres fonctions propargyliques

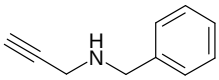
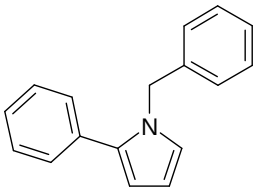
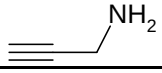
La protection de la fonction alcool a été étudiée afin d'éviter l'étape de cyclisation. Dans ce but, la fonction acétyle a été utilisée. L'utilisation de l'acétate propargylique (**TABLEAU 4.12**, entrée 1) a toutefois conduit à la formation du même furane que celui obtenu à partir de l'alcool propargylique simple. Il semble que dans nos conditions opératoires, l'alcool se retrouverait en faite déprotégé et de l'acide acétique ainsi que de l'alcool propargylique libre a pu être détecté par CPG. La présence de l'acide en quantité croissante tout au long de la réaction semble de plus empoisonner le système puisque environ 60 % de l'alcool propargylique est retrouvé intact en fin de réaction. Par conséquent, le rendement final en furane est beaucoup plus modeste que lors de l'utilisation de l'alcool propargylique simple. De même, l'utilisation du groupement tosylate, connu pour améliorer la labilité du groupement hydroxyle, conduit à la formation en faible quantité du dérivé furanique (**TABLEAU 4.12**, entrée 2) et d'alcool propargylique (25 %). La méthanolyse du substrat conduit à la formation d'alcool propargylique par la libération du groupement sulfonate qui peut avoir le même effet inhibiteur que l'acide acétique vu précédemment.

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

La protection de la fonction alcool par un groupement benzyle (**TABLEAU 4.12**, entrée 3) amène à la formation de nombreux produits de réaction avec une très bonne conversion du substrat (estimée à 83 %). Du fait de la faible sélectivité de cette réaction, celle-ci n'a pas fait l'objet d'étude plus approfondie de notre part. Un autre groupement protecteur très commun de la fonction alcool a été testé, le tétrahydropyrane (**TABLEAU 4.12**, entrée 4). Dans les conditions présentes de réaction, l'alcool propargylique est déprotégé par méthanolyse acide et le 2-phénylfurane est obtenu avec un rendement de 33 %. La conversion de l'alcool protégé est de 52 %.

L'utilisation d'halogénures propargyliques pourrait permettre la production d'énones portant une fonctionnalité très utilisée en chimie organique et ces composés interviendraient dans des schémas de synthèse de molécules complexes. Cependant, le bromure propargylique (**TABLEAU 4.12**, entrée 7) ne permet pas d'accéder à l'énone attendue bien que le substrat soit consommé.

Outre les alcools propargyliques, nous avons appliqué le système à des amines propargyliques. Les résultats sont décrits dans le tableau suivant :

Entrée	Alcool propargylique	Produit formé	Rendement en produit (%)
1[a]			30
2		-	-

Conditions : Alcool propargylique (2,3 mmol), $PhB(OH)_2$ (1,5 mmol), $[Rh(CO)_2I]_2$ ($7{,}5.10^{-3}$ mmol), LiI ($37{,}5.10^{-3}$ mmol), CO (5 bar), méthanol 10 ml, 90°C, 16 heures.
(a) temps de réaction = 72 heures

TABLEAU 4.13 Application du système aux amines propargyliques

Les résultats consignés dans ce tableau montrent que ce système permet aussi l'accès à des motifs pyrroliques par l'utilisation d'une fonction amine secondaire mais avec des rendements modestes (**TABLEAU 4.13**, entrée 1). La mise en réaction de l'amine propargylique simple (**TABLEAU 4.13**, entrée 2) ne conduit pas à la formation du produit

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

d'hydroacylation carbonylante. La protection préalable de la fonction amine par un groupement benzylique permet de pallier ce problème puisque ce substrat conduit à la formation du pyrrole. Ce dernier peut toutefois être déprotégé pour permettre l'accès à un pyrrole simple. Le mécanisme de formation de ces nouveaux hétérocycles semble être en tout point similaire à celui intervenant dans la formation des furanes. Après l'addition carbonylante du groupement phényle de l'acide boronique sur l'amine propargylique, une étape de déshydratation de la γ-amino-énone conduirait au cycle pyrrolique. La variation du groupement porté par l'atome d'azote et l'étude de son influence est en cours d'examen au laboratoire de même que l'utilisation d'amines substituées sur le carbone portant la fonction azotée.

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

4.3. Conclusion

La synthèse de motifs furaniques a donné de bons résultats aussi bien du point de vue des rendements que du point de vue de la diversité des substrats utilisables pour cette voie de synthèse. Les conditions réactionnelles optimisées s'avèrent être très similaires à celles utilisées pour la synthèse des cétones α,β-insaturées à savoir une faible pression de CO (5 bar) et une température de réaction douce (90°C). Le solvant donnant les meilleurs résultats s'avère être le méthanol et celui-ci semble jouer un rôle important dans la transformation en tant que donneur de proton lors de l'étape finale de protonolyse du cycle catalytique. Aussi, l'utilisation d'amines propargyliques ouvre de nouvelles perspectives pour la synthèse de pyrrole. Encore une fois, des amines diversement substituées seront engagées dans cette transformation afin d'en étudier l'influence mais aussi de déterminer la raison pour laquelle l'amine propargylique primaire ne donne aucun résultat.

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

5

ETUDE MECANISTIQUE DE LA REACTION D'HYDROACYLATION D'UN ALCYNE TERMINAL

Le développement d'une nouvelle réaction catalytique amène naturellement à s'interroger sur l'aspect mécanistique de celle-ci. Comme nous l'avons exposé dans la partie bibliographique, les données relatives à la réaction d'addition de l'acide phénylboronique sur des énones ou autres composés insaturés en l'absence de CO apportent quelques pistes intéressantes permettant de décrire le déroulement de la réaction étape par étape. Néanmoins ces réactions non carbonylantes n'engagent pas d'alcynes terminaux et ces derniers peuvent avoir des réactivités tout à fait particulières avec des complexes rhodiés. De plus, la présence et l'implication de la molécule de CO dans le cycle catalytique doivent être prises en compte. Sur la base de ces données, deux cycles catalytiques décris au cours de ce chapitre ont été postulés. Des expériences simples impliquant des réactifs partiellement deutériés ont été à même d'exclure une des deux possibilités. Par ailleurs, l'étude *in situ* par la RMN du proton, du carbone et du phosphore sous pression de monoxyde de carbone a également été mis en œuvre afin d'obtenir des informations supplémentaires concernant des intermédiaires réactionnels.

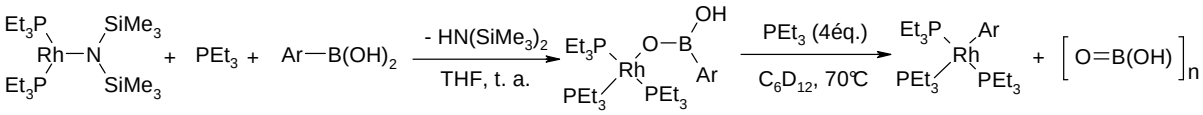
5.1. Le cycle catalytique proposé

Les données recueillies dans la littérature concernant l'hydroacylation de liaisons multiple nous amènent à proposer deux voies de formation des énones dans la réaction présente.

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

5.1.1. Acylation directe d'un alcyne terminal

Bien que la nature de l'espèce active dans ce système ne soit pas encore définie, la première étape du cycle engagerait la transmétallation du groupement aryle de l'acide arylboronique du bore vers le rhodium, comme cela a été montré dans de nombreux cas. Il s'agit d'une étape clé de la réaction d'addition d'acides arylboroniques sur des énones et l'existence d'une telle étape a pu être prouvée par Hayashi dans le cas du rhodium à partir de complexes bien définis à l'aide d'études par RMN ^{1}H ; ^{13}C et ^{31}P.[99] L'observation directe de cette étape a également pu être faite très récemment par l'équipe d'Hartwig en utilisant un complexe de rhodium de type $\{(PEt_3)_2Rh[N(SiMe_3)_2]\}$.[100] Une étude plus détaillée de cette réaction de transmétallation a permis de mettre en évidence le passage par un intermédiaire métal-boronate suivi d'une β-élimination qui conduit au complexe possédant le motif rhodium-aryle dans un deuxième temps.

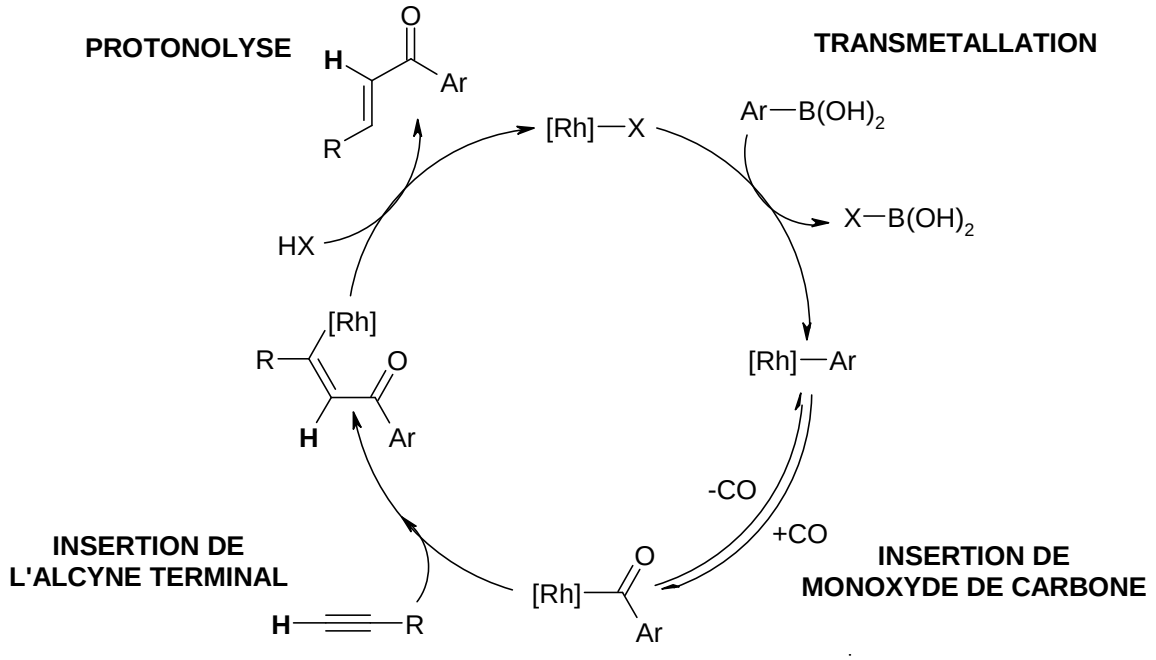


SCHEMA5.1 Observation directe de la transmétallation du bore vers le rhodium

Dans notre cas, le complexe Rh-aryle formé par cette première étape de transmétallation est tout a fait capable d'insérer une molécule de monoxyde de carbone dans la liaison Rh-C donnant ainsi une espèce de type rhodium-acyle. Une étape d'insertion de l'alcyne terminal constituerait l'étape d'acylation de ce composé. Enfin, une dernière étape de protonolyse permettrait la libération de la cétone α,β-insaturée libérant un complexe rhodié apte à initier un nouveau cycle.

[99] Hayashi, T. ; Takahashi, M. ; Takaya, Y. ; Ogasawara, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5052
[100] Zhao, P. ; Incarvito, C. D. ; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1876

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl



SCHEMA5.2 Première proposition de cycle catalytique

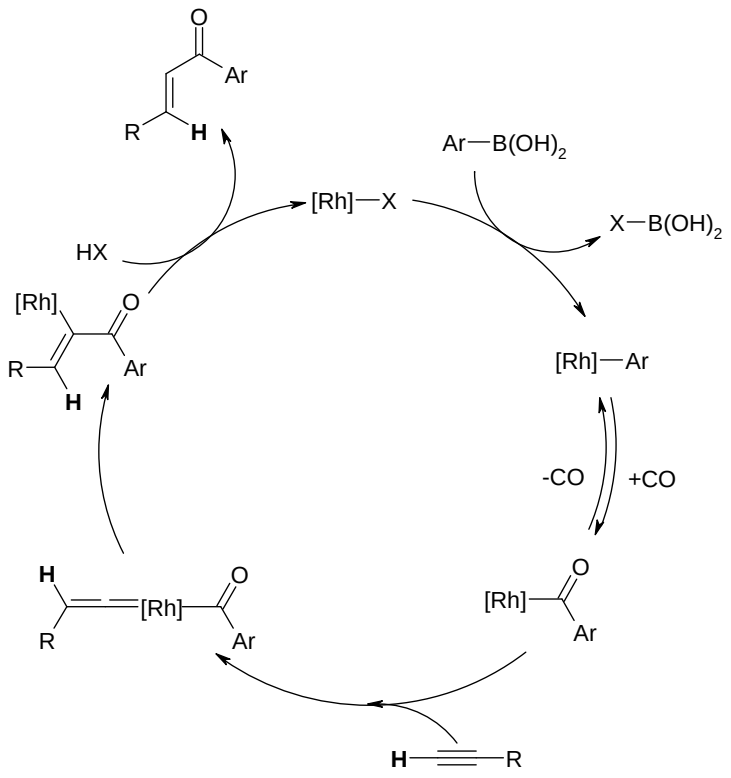
Cependant, la mise en réaction de complexes de rhodium et d'alcynes vrais nous amène à nous interroger sur l'existence d'intermédiaires de type rhodium-vinylidènes lors du cycle catalytique.

5.1.2. Intermédiaires de types vinylidènes

Il est connu qu'un complexe de rhodium en présence d'un alcyne terminal est à même de former des complexes de type rhodium-vinylidène comme le décrit notamment Werner dans de nombreuses publications.[101] Une telle espèce peut à priori être envisagée dans nos réactions d'acylation d'alcynes. De tels complexes résultant de l'addition de l'alcyne terminal sur l'intermédiaire acyle pourrait conduire à la formation d'un intermédiaire de type rhodium-vinylidène suite à une migration 1,2 du proton terminal de l'alcyne. Une étape d'insertion du carbène dans la liaison rhodium-acyle et une étape finale de protonolyse libéreraient la cétone.

[101] Wolf, J. ; Werner, H. ; Serhadli, O. ; Ziegler, M.L. *Angew. Chem. Int. Ed.***1983**, *22*, 414

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl



SCHEMA5.3 Cycle catalytique faisant intervenir le rhodium-vinylidène

Les produits obtenus à partir de ces deux cycles catalytiques se distinguent par la position du proton provenant de l'alcyne terminal sur les carbones de la double liaison. Afin de distinguer lequel des deux mécanismes est impliqué dans la réaction, nous avons donc utilisé un alcyne deutérié en position terminale comme substrat de catalyse. L'analyse par RMN ^{1}H du produit de réaction nous renseigne sur la position finale de l'atome de deutérium sur l'un ou l'autre des deux carbones oléfiniques.

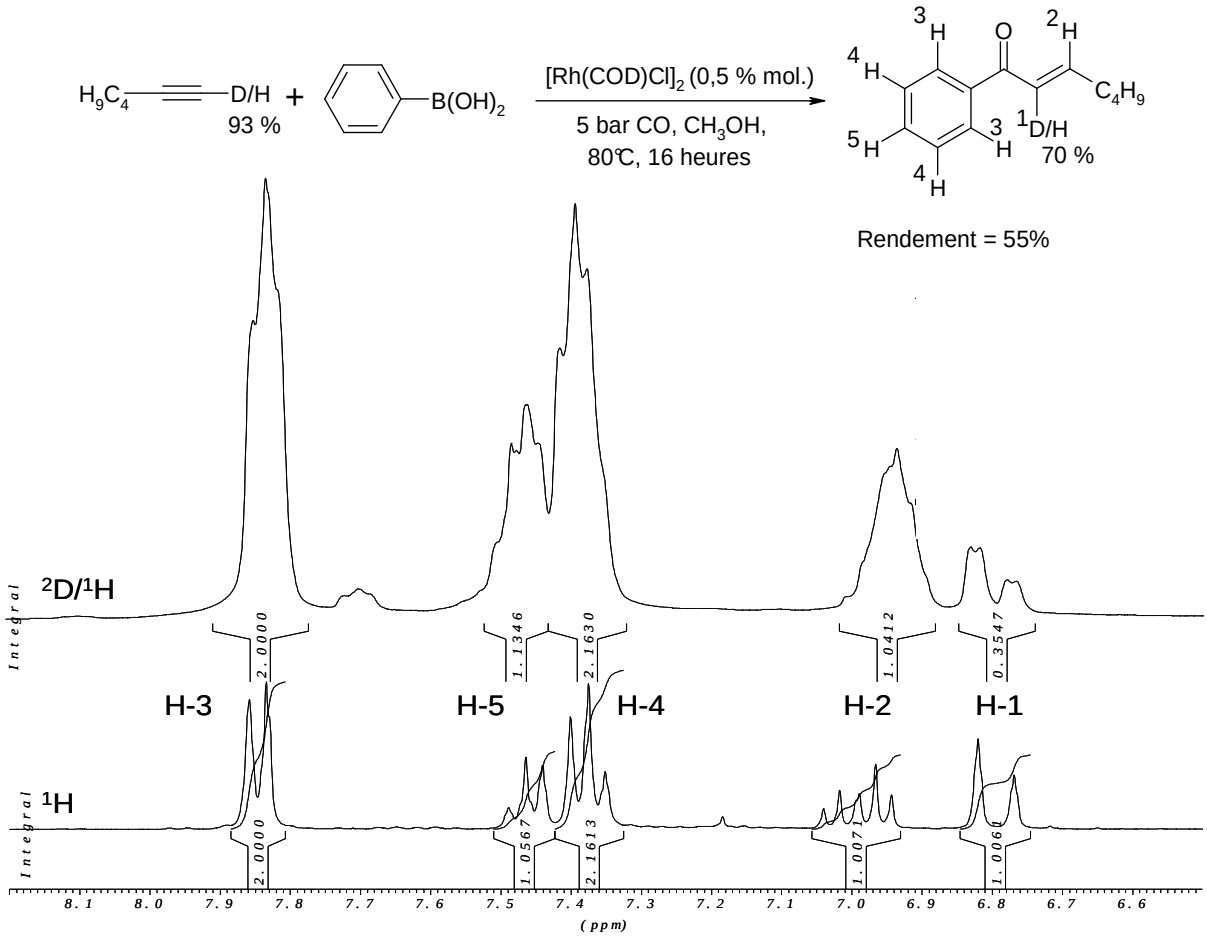
5.2. Expériences RMN par marquages isotopiques

5.2.1. Utilisation d'alcynes vrais deutériés en position terminale

Pour réaliser ce type d'expérience, nous avons synthétisé l'analogue deutérié en position terminale de l'hex-1-yne. Pour ce faire, l'hex-1-yne est mis en présence d'une base très forte, le *t*-butyllithium afin de déprotoner l'alcyne. L'alcyne deutérié est ensuite obtenu par réaction entre le sel de lithium formé et le D_2O. Une analyse par RMN ^{1}H indique que 93 % de l'alcyne est effectivement deutérié. Ce composé a ensuite été impliqué dans une réaction de catalyse avec l'acide phénylboronique dans les conditions réactionnelles classiques.

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

L'isolement et les analyses en RMN du proton de la cétone α,β-insaturée, formée avec un rendement de 55 %, montrent que le proton porté en α de la fonction carbonyle est partiellement substitué par un atome de deutérium. En effet, l'intégration du signal des protons résiduels en α (RMN ^{1}H ($CDCl_3$, réf. : TMS) δ = 6,8 ppm) montre que ceux-ci sont substitués à 70 %. De plus, on observe une modification de la multiplicité du signal du proton en β (RMN ^{1}H ($CDCl_3$, réf. : TMS) δ = 7 ppm). Celui-ci est désormais un triplet assez mal résolu alors que le produit « protoné » présente un doublet de triplet. La mauvaise résolution de ce signal ayant pour origine le faible couplage existant entre le deutérium et le proton conduisant à l'élargissement des pics mais aussi aux 30 % de protons restant en α. Ceux-ci proviennent probablement du fait qu'une partie des protons de l'alcyne a probablement été échangés avec le deutérium du méthanol-d_4. Le fait de retrouver le deutérium en position α sans en observer en position β nous indique que le cycle catalytique impliquant un intermédiaire de type vinylidène n'est pas plausible.



SCHEMA5.4 Réaction impliquant l'hex-1-yne-d1

Puisque le solvant a montré un rôle fondamental dans ce système, d'autres expériences utilisant le méthanol deutérié ont été réalisées afin d'en déterminer le rôle.

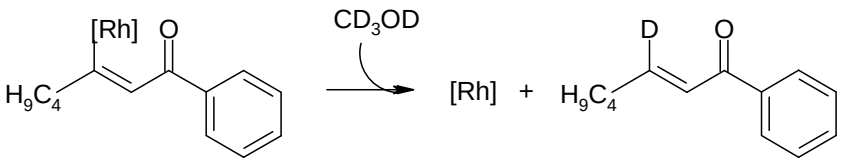
© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

5.2.2. Utilisation de méthanol deutérié

Le méthanol s'est avéré être le solvant de choix dans nos réactions et notre attention s'est portée en particulier sur le rôle de donneur de proton qu'il peut avoir. Toutefois, dans de tels milieux réactionnels, l'acide boronique ou encore l'eau sont inévitablement présents dans le milieu et également sources de protons. Afin de définitivement écarter la présence de ces sources de H^+, nous avons entrepris d'effectuer la réaction à partir d'ester d'éthylène glycol de l'acide boronique en utilisant le méthanol deutérié comme solvant afin d'observer la présence du deutérium dans le produit final. La réaction est effectuée dans les conditions optimisées précédemment. L'analyse du brut réactionnel en CPG indique que l'énone est produite avec un rendement de 42 % ce qui est conforme aux résultats obtenus avec ce même ester dans le méthanol. L'isolement du produit de réaction se fait par chromatographie sur colonne et le composé est analysé par RMN du proton et du carbone. Les spectres RMN ^{1}H du produit montrent d'abord que la réaction fournit 100 % d'atome de deutérium en position β de la fonction carbonylée puisque aucun signal correspondant n'est observé en RMN du proton. De plus, le signal des protons du groupement CH_2 en position γ n'est plus un quadruplet mais un large triplet, de même que le proton en α dont le signal est un singulet large et non plus un doublet. Parallèlement, nous pouvons aussi constater que, comme pour l'expérience précédente, une partie des protons de l'alcyne ont été échangés avec le deutérium du méthanol-d_4. Cette observation peut s'expliquer par la facilité d'accès au proton terminal de l'alcyne et par une température élevée facilitant l'échange proton/deutérium lors de la réaction.

SCHEMA5.5 Réaction utilisant le méthanol deutérié

Ces résultats confirment bien que le méthanol peut intervenir dans l'étape de protonolyse comme schématisé ci-dessous :



SCHEMA5.6 Rôle du méthanol en tant que donneur de proton

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

Afin d'approfondir notre étude mécanistique sur cette réaction hydroacylation carbonylante, nous avons effectué des études RMN sous pression de monoxyde de carbone *in situ*, pour tenter de mettre en évidence la structure d'intermédiaires impliqués dans le cycle catalytique.

5.3. Utilisation de la RMN sous pression de monoxyde de carbone

5.3.1. Mise en place de l'étude

L'utilisation de la RMN sous pression nécessite à la fois un équipement spécifique mais aussi un savoir-faire particulier. Notre étude a été initiée grâce à la mise en place d'une collaboration entre l'Université de Lille et l'Universitat Rovira i Virgili de Tarragone (Espagne) dans le cadre du COST D-40 sous la forme d'une mission scientifique de courte durée (STSM-2 mois). Elle a été réalisée au sein du groupe Organométallique et Catalyse Homogène (OMICH) de l'Université de Tarragone en utilisant deux tubes RMN de saphir, supportant des pressions supérieures à 100 bar et à l'aide d'un spectromètre Varian de 300 MHz. Par ailleurs, l'utilisation du monoxyde de carbone enrichi en carbone 13 a permis d'obtenir de nombreuses informations spectroscopiques quant aux ligands carbonyles portés par le métal. La stratégie adoptée pour mener à bien ce travail est basée sur l'étude, en quantité stoechiométrique, des réactions entre le précurseur catalytique et les différents composés nécessaires à l'hydroacylation des alcynes vrais.

Nous nous sommes basés sur les conditions de la synthèse de cétone α,β-insaturées conduisant à un des meilleur rendement, à savoir, l'addition carbonylante de l'acide *p*-tolylboronique sur l'1-heptyne avec comme précurseur catalytique $[Rh(COD)Cl]_2$. L'utilisation de l'acide *p*-tolylboronique permet de plus de simplifier les spectres proton puisque la partie aromatique de ceux-ci ne comporte que deux types de protons équivalents (*ortho* et *méta*) ainsi qu'un groupement méthyle pouvant nous servir de « sonde » dans les différents produits formés à partir de ce composé. Cette réaction a été effectuée dans le méthanol-d_4 avec une pression de monoxyde de carbone de 5 bar et à une température de 80°C, comme le préconise l'optimisation de la réaction.

Dans un premier temps, nous avons cherché à caractériser la transmétallation entre l'acide boronique et le rhodium, première étape du cycle catalytique supposé.

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

5.3.2. Etude de l'étape de transmétallation

Le précurseur de rhodium ($[Rh(COD)Cl]_2$) a été mis en présence de l'acide *p*-tolylboronique dans le méthanol-d_4 dans un premier temps sans pression de CO. Le précurseur étant peu soluble dans le solvant, nous n'avons pas observé la formation de l'intermédiaire Rh-aryl à température ambiante. Sous 5 bar de CO, le complexe se solubilise complètement et nous observons en RMN ^{13}C l'apparition conjointe, d'une part, d'un doublet centré à 181 ppm ($^1J_{Rh-C}$= 80 Hz), attribuable à des ligands carbonyles terminaux portés par l'atome de rhodium et, d'autre part, de deux singulets à 30 et 130 ppm attribués au cyclooctadiène libre. Ces premières observations confirment le remplacement du cyclooctadiène par des ligands carbonyles. Cependant, aucune trace de Rh-aryl ou Rh-acyl n'a été détecté même après 14h de chauffage à 50°C.

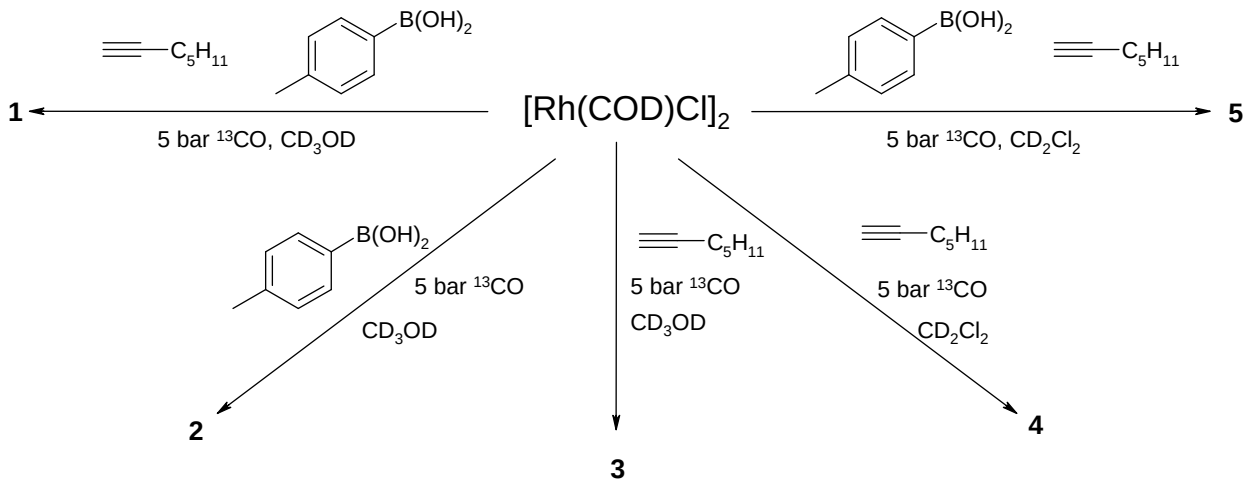
Les intermédiaires catalytiques issus de l'étape de transmétallation n'étant pas observables en partant de l'acide boronique et d'un précurseur de rhodium sous pression de CO, nous avons étudié l'évolution du système en présence de toutes les espèces nécessaires à la réaction de catalyse.

5.3.3. Etude du système complet

Tout en connaissant la faible activité catalytique des complexes portant des ligands de type phosphine, l'analogue rhodié du complexe de Vaska, $ClRh(CO)(PPh_3)_2$, a été choisi pour cette étude dans le but d'utiliser la RMN ^{31}P, plus sensible et pouvant apporter beaucoup d'informations sur la structure des complexes intermédiaires. Ce complexe est introduit en présence d'hept-1-yne et d'acide *p*-tolylboronique, sous 5 bar de CO. Les observations ne révèlent, après 2 heures à 80°C, aucune modification du complexe d'après la RMN du proton, du carbone ainsi qu'en RMN du phosphore. La poursuite du chauffage toute une nuit à cette même température montre la présence de nombreuses espèces organiques comportant un groupement carbonyle, sans être, pour le moment, identifiées. En RMN ^{13}C, la région correspondant aux groupements aromatiques, comporte un large massif qui pourrait être attribué à des composés de type polyacétylèniques et, de plus, la région correspondant aux fonctions carbonyles montre de nombreux signaux. Les composés acétyléniques étant connus pour former facilement des oligomères en présence de rhodium, on peut penser, sous pression de CO, à l'insertion aléatoire de groupements carbonyles dans ces oligomères.

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

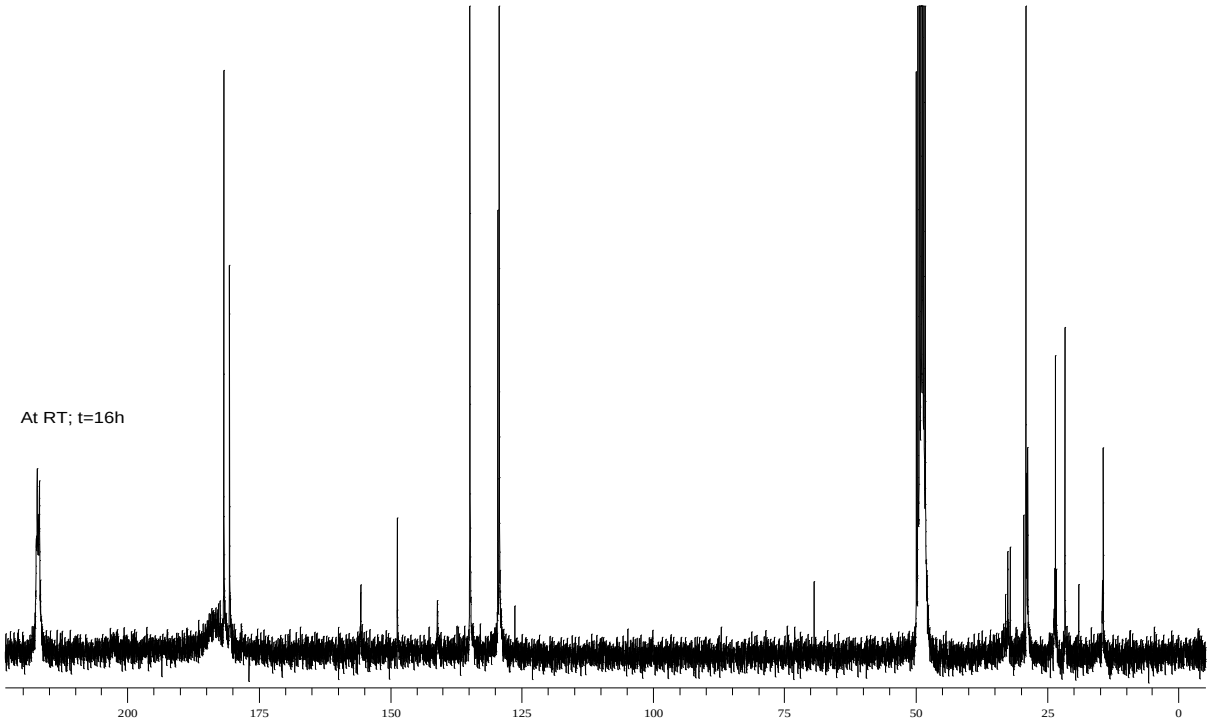
Le complexe phosphinylé s'avérant être trop inefficace pour les objectifs de cette étude, nous avons décidé de revenir au complexe $[Rh(COD)Cl]_2$ et de comparer, de façon systématique et résumé dans le schéma ci-dessous, l'influence des différents paramètres réactionnels.



SCHEMA5.7 Expériences réalisées au cours de l'étude mécanistique

Dans des conditions correspondant à la catalyse (réaction **1**), nous pouvons observer une espèce métallique pouvant correspondre à un composé de type rhodium-acyle puisqu'un multiplet apparaît vers 217,1 ppm, une région spectrale où apparaissent généralement les signaux des carbones de fonction acyles métallique. L'observation d'un doublet à 181,2 ppm ayant une constante de couplage de 79,9 Hz indique que ce complexe porte également des ligands CO terminaux (RMN ^{13}C : δ 181,2 ppm ($^{1}J_{Rh-C}$= 79,9 Hz)).

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl



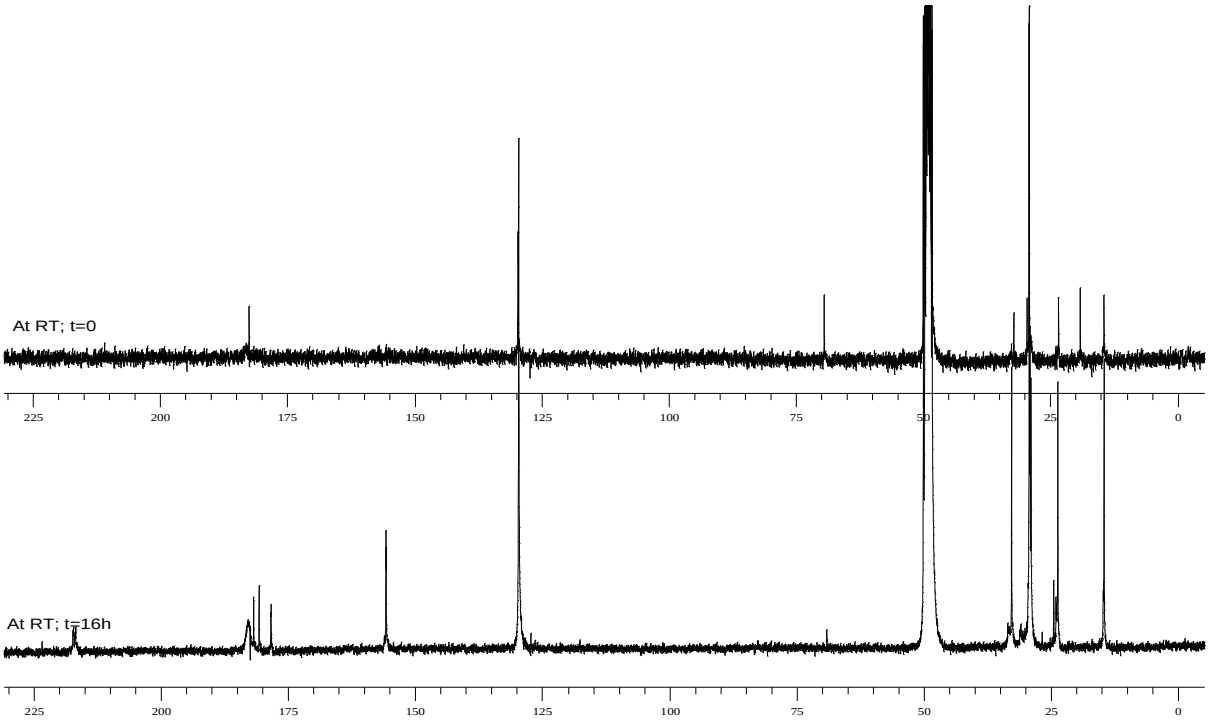
SCHEMA5.8 Spectre RMN ^{13}C obtenu lors de la mise en réaction de l'acide boronique et de l'hept-1-yne sur le précurseur $[Rh(COD)Cl]_2$

Toutefois, lors de nos études portant sur l'étape de transmétallation, aucun composé de ce type n'était observable. De plus, les signaux correspondants au noyau aromatiques de l'acide boronique sont inchangés, ce dernier n'a donc pas réagit. Seule la présence d'hept-1-yne peut donc expliquer la formation de composé. Une série d'expérience a donc été effectuée sans acide boronique.

5.3.4. Etude du complexe rhodium-acyle

Une réaction entre 0,5 équivalent de $[Rh(COD)Cl]_2$ (1 équivalent de rhodium) et 0.8 équivalent d'heptyne a été effectuée sous 5 bar de CO dans le méthanol-d_4. Après 16 heures de réaction, le spectre RMN ^{13}C montre la disparition quasi complète de l'alcyne de départ. Les carbones de l'hept-1-yne possédant des déplacements chimiques de 19 ppm (carbone en position α de la triple liaison) et 69 ppm (carbone terminal de la triple liaison de l'alcyne) ont complètement disparu. De plus, nous pouvons observer l'apparition du doublet à 181,2 ppm attribué aux ligands carbonyles portés par le rhodium ainsi que le massif à 217,1 ppm attribué à la fonction carbonylée du ligand acyle. Cette expérience montre bien que l'acide boronique n'intervient pas dans la formation du complexe rhodium-acyle.

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl



SCHEMA5.9 Evolution du spectre RMN ^{13}C de la réaction de l'hept-1-yne avec $[Rh(COD)Cl]_2$

De nouveaux singulets apparaissent à 178,4 ppm et 155,8 ppm et l'analyse de la région spectrale où se situent les carbones aliphatiques (0-50 ppm) montre des modifications dans les déplacements des signaux de la chaîne aliphatique de l'hepty-1-yne.

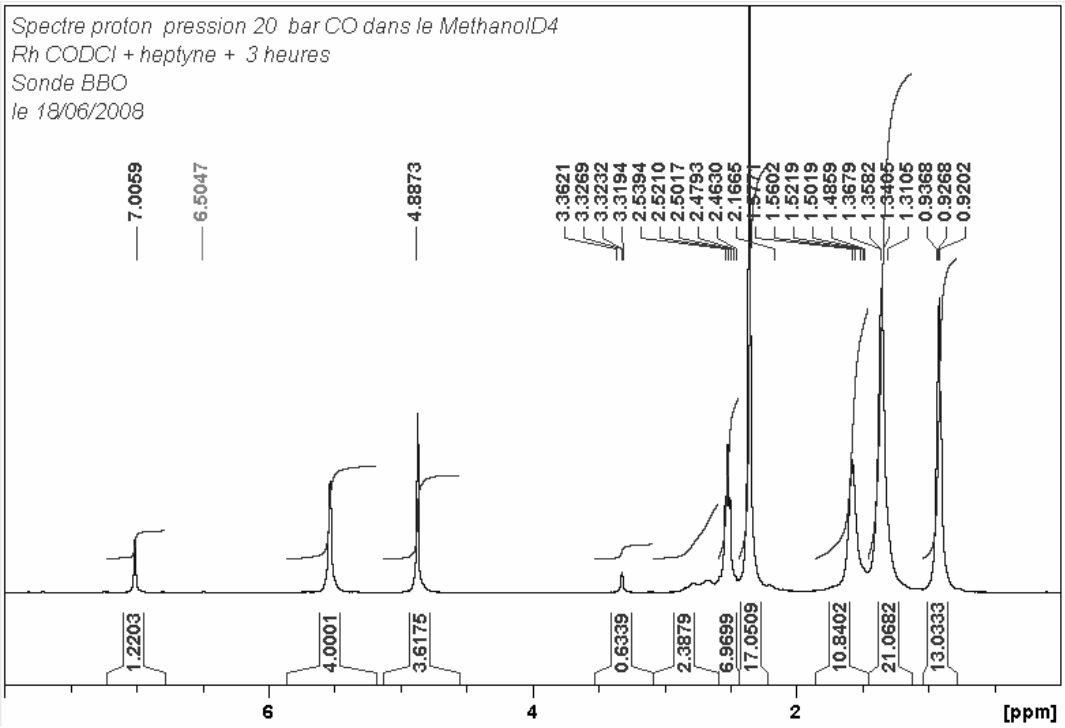
Des expériences supplémentaires effectuées dans les conditions de la **SCHEMA5.7** ont permis de vérifier plusieurs observations faites lors des tests catalytiques. D'abord, seul l'utilisation de méthanol a permis l'observation du complexe rhodium-acyle. De plus, l'utilisation de $ClRh(CO)(PPh_3)_2$ n'a pas permis d'obtenir le complexe de type rhodium-acyle. Enfin, nous avons pu constater que la présence d'acide boronique n'est ni indispensable, ni rédhibitoire pour la formation du complexe. Les conditions requises pour l'observation de ce complexe sont :

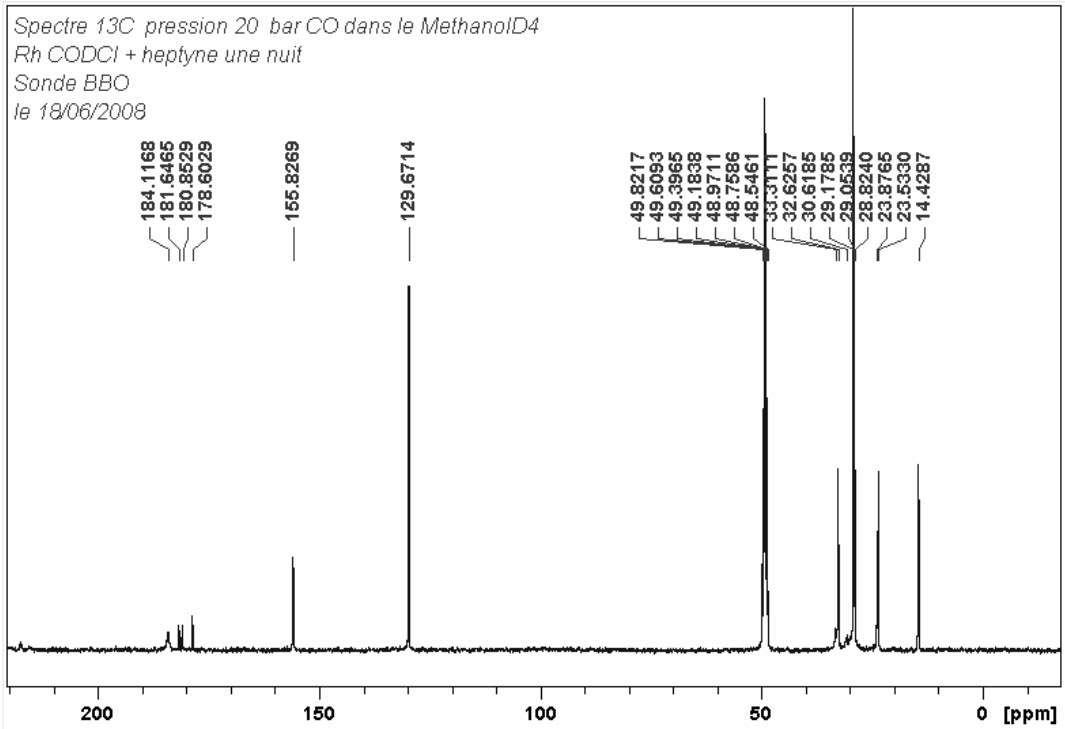
- seul le complexe de type $[Rh(COD)Cl]_2$ permet la formation d'un acyle rhodium.
- Le méthanol s'avère être le meilleur solvant, comparé au dichlorométhane, pour accéder au complexe.
- La présence ou non d'acide boronique ne semble pas avoir d'effet sur la formation de ce composé.

Ces conditions sont cohérentes avec les observations faites lors de l'optimisation de la réaction de catalyse, notamment, l'influence du solvant et l'effet néfaste de précurseur de rhodium portant des ligands phosphines.

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

Afin de vérifier que les signaux en ^{13}C ne proviennent pas d'un composé en très faible quantité donnant des signaux intenses en raison de l'enrichissement en carbone 13 du CO utilisé, la réaction a été répétée sous 20 bar de monoxyde de carbone non enrichi. Les spectres RMN obtenus sont tout à fait similaires à ceux obtenus précédemment (**SCHEMA5.10**).



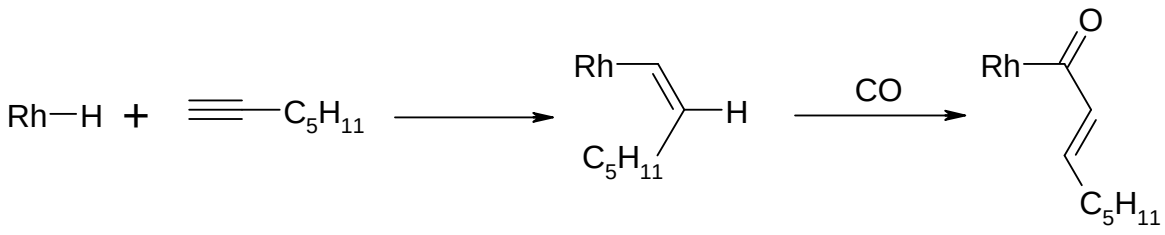


SCHEMA5.10 Spectre RMN 1H et 13C du rhodium-acyle obtenu sous CO non marqué

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

Sur le spectre du carbone, nous observons une évolution, facilement compréhensible, de l'intensité des pics correspondant aux carbones de fonctions carbonylées selon l'utilisation de monoxyde de carbone enrichi en ^{13}C ou non. Les aires des pics ayant un déplacement chimique de 155 et 178 ppm restent inchangées en comparaison de celles des carbones aliphatiques, ce qui indique que ceux-ci n'appartiennent pas à des fonctions carbonylées. D'après les spectres obtenus, nous pouvons aussi observer la conversion totale de l'alcyne pour fournir le complexe rhodium-acyle.

La voie la plus évidente pour expliquer la formation d'un complexe de type rhodium-acyle à partir d'alcynes vrais est la formation préalable d'un complexe de type rhodium-hydrure. Celui-ci est à même d'insérer l'alcyne terminal dans la liaison Rh-H puis le monoxyde de carbone (**SCHEMA5.11**).



SCHEMA5.11 Mécanisme proposé pour la formation du Rh-acyle

La formation de composés métal-hydrure a été, et est toujours, très étudiée. Plusieurs mécanismes de formation sont connus, surtout en milieu réducteur comme, ici, sous pression de monoxyde de carbone. La réaction de « Water Gas Shift » en est un des plus connus. La présence d'eau dans le système, sous pression de CO, permet la formation de dihydrogène et de dioxyde de carbone.

$$CO + H_2O \rightleftharpoons CO_2 + H_2$$

SCHEMA 5.12 « Water Gas Shift » réaction

Les réactions d'hydroformylation prennent leur source dans la réaction du dihydrogène sur les complexes de rhodium pour former les composés de type Rh-H. Ceci pourrait expliquer notre hypothèse. Cependant, aucune trace d'hydrure ainsi que du composé Rh-acyle n'a été observée lors de la même expérience dans un mélange CD_2Cl_2+H_2O, dans l'optique de former l'hydrure par réaction de « Water Gas Shift ».

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

Une autre possibilité de formation du Rh-H pourrait être le passage par une espèce Rh-OMe qui, par un mécanisme du type β-élimination, conduirait à du formaldéhyde et à l'espèce Rh-H (**EQUATION 5.1**). Ce type de mécanisme a pu être observé dans le cas de réaction d'insertion d'aldéhydes dans des complexes de type rhodium-aryle ou rhodium-alkoxy.[102]

$$Rh-O-CH_3 \rightleftharpoons Rh-H + CH_2O$$

EQUATION 5.1 Formation d'hydrure de rhodium par réduction du méthanol

Cependant, nous n'avons pas pu identifier dans le milieu réactionnel le formaldéhyde éventuellement présent suite à cette réaction. De plus, si ce mécanisme impliquait la réduction du méthanol, l'utilisation de CD_3OD implique que le complexe résultant serait du type Rh-D et l'atome de deutérium serait positionné en position β de la fonction carbonyle du complexe. La réaction de $[Rh(COD)Cl]_2$ avec 0,75 équivalents d'hept-1-yne dans le méthanol classique additionné de 10 % de C_6D_6 (pour permettre le lock du champ) a fourni l'espèce métal-acyle sans modifications des signaux observés en RMN ^1H et ^{13}C. Le composé final ne possède donc pas de deutérium. De plus, un complexe de type rhodium-hydrure a été synthétisé selon un procédé bien connu dans les réactions d'hydroformylation à partir du complexe $[Rh(acac)(CO)_2]$ sous hydrogène dans le dichlorométhane-d_2. La solution a viré d'une couleur verte au rouge et la RMN ^1H a effectivement révélé la présence d'hydrure de rhodium en grande quantité. Le tube a alors été dégazé et, sous atmosphère inerte, 2 équivalents d'hept-1-yne ont été ajoutés au mélange. Le tube a été rapidement placé sous 5 bar de monoxyde de carbone enrichi en carbone-13. Le suivi de réaction a permis de mettre en évidence la disparition du complexe rhodium-hydrure mais aucune trace d'un complexe du type rhodium-acyle n'a pu être détecté.

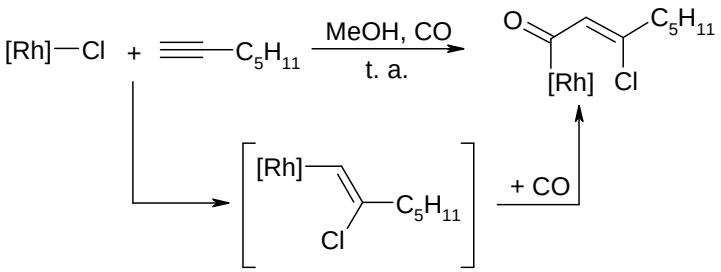
Cette première hypothèse du passage par un intermédiaire rhodium-hydrure n'est donc pas à retenir *à priori* comme faisant partie du cycle catalytique ou de son amorçage.

En revanche, une autre alternative possible consiste à considérer la chlororhodation de l'hept-1-yne. En effet, des étapes de chlororhodation ont été observées lors de la synthèse de chlorures de vinyle à partir de chlorure d'acide et d'alcynes terminaux[103a] et dans le cas de la chloro-estérification d'alcynes terminaux.[103b] Le cycle catalytique proposé dans le cas de la

[102] Krug, C. ; Hartwig, J.F. *J.Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1674
[103] (a)Kokubo, K.; Matsumasa, K.; Miura, M.; Nomura, M. *J.Org. Chem.* **1996**, *61*, 6941. (b) Hua, R.; Shimada, S.; Tanaka, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 123565.

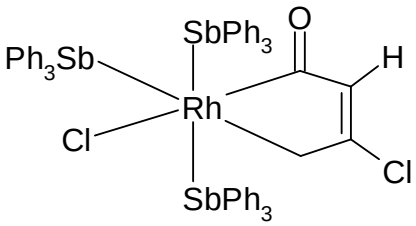
© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

chloro-estérifiaction des alcynes débute par l'addition oxydante de chlorures d'acide sur le complexe $RhCl(COD)(PPh_3)$ suivie de l'insertion de l'alcyne terminal dans la liaison rhodium-chlore formée. Enfin, une dernière étape d'élimination réductrice libère les esters β-chloro-α,β-insaturés. Bien que toutes ces réactions impliquent des complexes de rhodium au degré d'oxydation 3 alors que nos précurseurs utilisés sont au degré d'oxydation 1, une étape de chlororhodation suivie de l'insertion du monoxyde de carbone conduisant à la formation d'un complexe du type $(CO)_xRh\text{-}C(=O)CH=C(Cl)C_5H_{11}$ doit être également envisagée.



SCHEMA5.13 Mécanisme d'obtention du complexe rhodium-acyle par chlororhodation

Ce type de structure pourrait expliquer la présence des signaux observés en RMN ^{13}C à 155 et 178 ppm ainsi que le singulet à 7 ppm en RMN du proton. En effet, des complexes de rhodium de type rhodium-cyclopent-3-ène-2-one ont été récemment synthétisés et la caractérisation par RMN du motif RhC(=O)CH=C(Cl)R qu'ils contiennent nous permettrait d'appuyer les informations RMN que nous avons obtenues.[104]

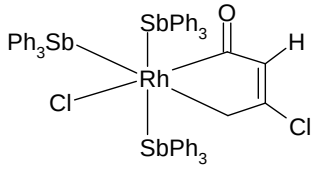


SCHEMA5.14 Rhodiacyclopent-3-èn-2-one formé par une étape de chlororhodation

Ceux-ci sont formés depuis des précurseurs de type $Rh(SbPh_3)_3(CO)X$ (X = Cl, Br) auxquels plusieurs composés propargyliques sont ajoutés, notamment, le chlorure de propargyle. Cette réaction conduit à la formation du composé présenté ci-dessus. Les ligands de type stibine ont été substitués par des ligands phosphinylés et ont été caractérisés par RMN dont les valeurs sont consignées ci-dessous.

[104] Kayan, A. ; Gallucci, J.C. ; Wojcicki, A. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *630*, 44

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

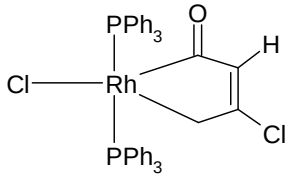


RMN ^{1}H :

Déplacement chimique (ppm)	Intégration	Multiplicité	Constante de couplage (Hz)	Attribution
3,71	2H	s	-	CH_2
5,64	1H	s	-	CH
6,9-7,4	45H	m	-	Ph

RMN ^{13}C

Déplacement chimique (ppm)	Multiplicité	Constante de couplage (Hz)	Attribution
32,4	d	21,4	CH_2
128,3-136,7	m	-	Ph
140,4	s	-	=CH
170,2	s	-	=CCl
230	d	23,1	C=O



RMN ^{1}H

Déplacement chimique (ppm)	Intégration	Multiplicité	Constante de couplage (Hz)	Attribution
2,64	2H	s	-	CH_2
4,84	1H	s	-	CH
7,2-7,5	30H	m	-	Ph

TABLEAUX 5.1 Déplacement chimique observés des protons et carbone de rhodiacyclopenténones

Les deux complexes présentés ci-dessus possèdent des géométries différentes puisqu'ils ne possèdent pas le même nombre de ligand. De plus, la nature même des ligands est différente. Ces deux distinctions entraînent de légères modifications dans les déplacements chimiques des protons. L'utilisation, dans notre cas, de ligands carbonyles peut expliquer alors les différences observées avec ces complexes mais les valeurs de déplacement chimique, en RMN du carbone et du proton, sont du même ordre de grandeur.

Nous pouvons remarquer que, malgré une conversion totale de l'alcyne, seuls 30 % des protons terminaux de l'alcyne introduit au départ se retrouvent dans le complexe qui pourrait être expliqué par l'échange proton/deutérium entre l'alcyne terminal et le solvant deutérié protique (CD_3OD ici).

La spectrométrie de masse du mélange réactionnel résultant de l'addition de l'heptyne sur le complexe $[Rh(COD)Cl]_2$ peut apporter de nouvelles informations sur la structure de ce

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

complexe. Ainsi, l'échantillon sur lequel les meilleurs spectres RMN ont été obtenus ainsi que le complexe $[Rh(CO)_2Cl]_2$ dans le méthanol sont analysés par ionisation par électrospray (IES). L'analyse des anions en IES conduit aux résultats suivants :

$[Rh(CO)_2Cl]_2$:

m/z	Intensité (unité arbitraire)	Attribution
231	2250	$Rh(CO)_2{}^{35}Cl^{37}Cl^-$
229	4250	$Rh(CO)_2{}^{35}Cl_2^-$
219	3500	-
217	2300	-
203	4500	$Rh(CO)^{35}Cl^{37}Cl^-$
201	8500	$Rh(CO)^{35}Cl_2^-$
175	16250	$Rh^{35}Cl^{37}Cl^-$
173	32250	$Rh^{35}Cl_2^-$
167	1250	-

Complexe formé :

m/z	Intensité (unité arbitraire)	Attribution
353	1300	$Rh(CO)_3Cl_2(heptyne)^-$
325	1950	$Rh(CO)_2Cl_2(heptyne)^-$
271	500	-
231	1150	$Rh(CO)_2{}^{35}Cl^{37}Cl^-$
229	2025	$Rh(CO)_2{}^{35}Cl_2^-$
203	1800	$Rh(CO)^{35}Cl^{37}Cl^-$
201	3050	$Rh(CO)^{35}Cl_2^-$
175	1400	$Rh^{35}Cl^{37}Cl^-$
173	2625	$Rh^{35}Cl_2^-$
167	1075	-

TABLEAUX 5.2 Pics observés lors de l'analyse par IES

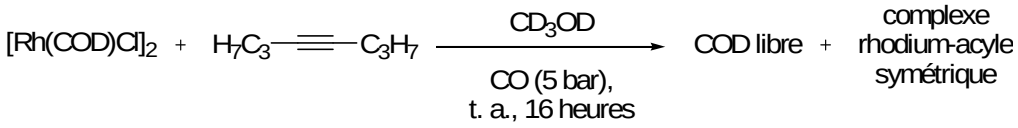
Par comparaison avec un échantillon pur de $[Rh(CO)_2Cl]_2$, l'analyse du brut réactionnel montre l'apparition du complexe anionique $Rh(CO)_2Cl_2^-$, celui-ci est attendu dans le mélange réactionnel puisque nous avons observé une conversion incomplète du complexe $[Rh(CO)_2Cl]_2$ par RMN. Au complexe observé s'ajoute un autre complexe possédant une masse m/z = 325 correspondant à $Rh(CO)_2Cl_2^-$ (m/z = 229) auquel l'hept-1-yne est ajouté (M = 96 $g.mol^{-1}$). Celui-ci correspond bien au complexe rhodium-acyle observé en RMN possédant deux ligands carbonyles uniquement. Le troisième composé de masse m/z = 353 aussi observé est, quant à lui, issu du complexe $Rh(CO)_2Cl_2(heptyne)^-$ (m/z = 325) auquel un ligand carbonyle est ajouté (M = 28 $g.mol^{-1}$). Le profil isotopique simulé d'un composé de formule brute $C_{10}H_{12}RhCl_2O_3$ correspond à celui observé pour le composé de masse m/z = 353 en IES.

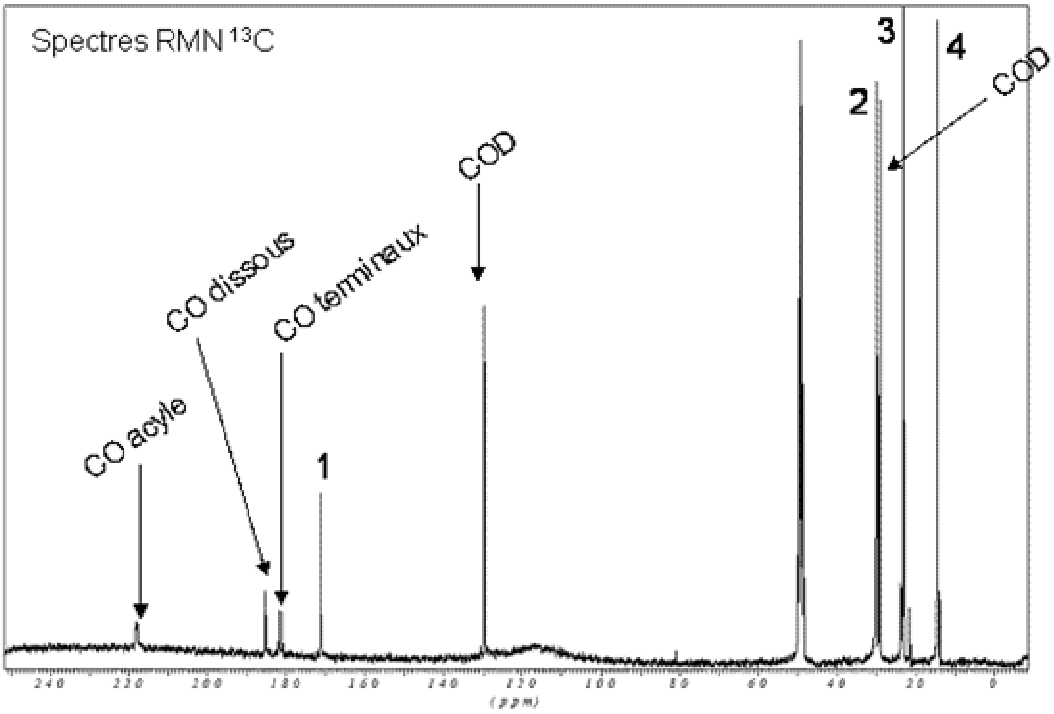
Cependant, le fait d'observer un complexe de Rh(I) possédant deux atomes de chlore ne peut pas correspondre à celui observé en RMN. En effet, la stoechiométrie de la réaction impose à celui-ci de ne posséder qu'un seul atome de chlore et le complexe dichloré observé en IES pourrait être formé lors de l'ionisation de la solution. Ce type de phénomène est par ailleurs observé lors de l'analyse du complexe commercial $[Rh(CO)_2Cl]_2$ (**TABLEAUX 5.2** Pics observés lors de l'analyse par IES). Nous pourrions envisager la présence d'un ligand

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

carbonyle en lieu et place de l'atome de chlore porté par le rhodium comme nous l'observons en spectrométrie de masse. Ainsi le complexe observé par RMN porterait trois ligands carbonyles.

La généralisation de la formation d'un tel type de complexe à d'autres composés acétylénique apporte également de nouvelles informations sur la structure de celui-ci. En effet, le même procédé a été appliqué à un alcyne interne et symétrique, l'oct-4-yne. Les analyses par RMN ^{13}C du complexe résultant, formé de manière quantitative à cette pression, montrent que l'atome de rhodium possède des ligands carbonyles terminaux (doublet à δ = 182 ppm, J_{Rh-C} = 80 Hz) mais aussi un groupement carbonyle de type acyle de rhodium (multiplet à δ = 218 ppm) observée également lors de l'utilisation de l'hept-1-yne. De plus, l'analyse du spectre RMN du carbone montre plusieurs singulets dans la région des carbones oléfiniques (noté **1** sur le **SCHEMA 5.15**) et aliphatiques (noté **2, 3** et **4** sur le **SCHEMA 5.15**). Cette observation implique que ce complexe possède 4 types de carbones équivalents et, donc, que celui-ci possède une structure symétrique. Les déplacements chimiques observés sont en outre du même ordre de grandeur que ceux observés dans le cas de l'hept-1-yne (**SCHEMA 5.15**).

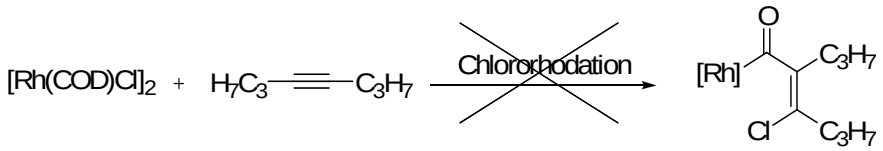




SCHEMA 5.15 Spectre RMN ^{13}C résultant de la réaction entre le complexe $[Rh(COD)Cl]_2$ et un équivalent d'oct-4-yne sous une pression de monoxyde de carbone de 20 bar

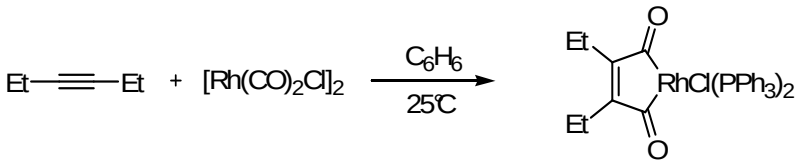
© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

Cette observation ne concorde pas avec un complexe issu d'une étape de chlororhodation, celle-ci entraînant la formation d'un complexe asymétrique (**SCHEMA 5.16**).



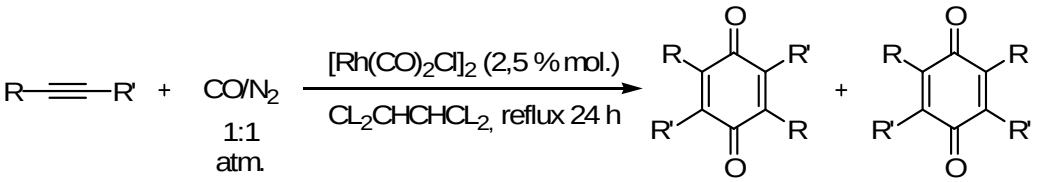
SCHEMA 5.16 Complexe issu d'une étape de chlororhodation éventuelle

Une étude bibliographique approfondie montre que des complexes cycliques, appelés maleoyl-rhodium, issus de la réaction entre des complexes de rhodium et des composés acétyléniques sous pression de monoxyde de carbone ont été découverts par Maitlis *et al.* depuis une quarantaine d'années (**SCHEMA 5.17**).[105]



SCHEMA 5.17 Formation de complexes maleoyl-rhodium à partir d'alcyne internes et de complexes de rhodium sous atmosphère de CO

Ces complexes maleoyl-rhodium sont notamment supposés intervenir lors de la réaction de formation de dérivés de benzoquinones depuis la réaction entre 2 équivalents d'alcyne sous atmosphère de monoxyde de carbone et en présence de complexes de rhodium (**SCHEMA 5.18**).[106]



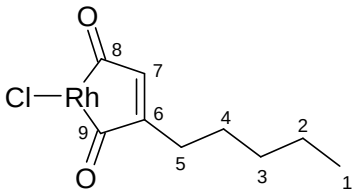
SCHEMA 5.18 Formation de dérivés de benzoquinones depuis 2 équivalents d'alcynes sous atmosphère de CO en présence de complexes de rhodium. Cette réaction est susceptible de faire intervenir des intermédiaires de type maleoyl-rhodium.

Ce type de complexe pourrait correspondre aux différentes observations faites lors des analyses par RMN sous pression dans notre cas aussi bien à partir de l'oct-4-yne que de l'hept-1-yne. Les analyses des masses moléculaires ainsi que des analyses supplémentaires

[105] McVey, S. ; Maitlis, P.M. *J. Organomet. Chem.* **1969**, *19*, 169
[106] Huang, Q. ; Hua, R. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 8333

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

en RMN à 2 dimensions homonucléaires et hétéronucléaires à courtes et longues distances (COSY, HMBC et HMQC) permettent de confirmer cette dernière hypothèse sur la structure du complexe acyle chloré formé (Annexes 1, 2 et 3). Le résultat de ces analyses est donné ci-dessous :

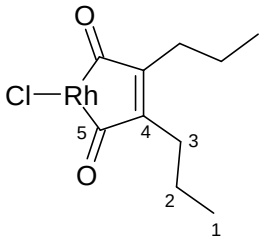


RMN ^{1}H :

Déplacement chimique (ppm)	Multiplicité	Intégration	Attribution
0,82	t	3	H1
1,24	m	4	H2, H4
1,45	qt	2	H3
2,42	t	2	H5
6,9	s	0,35	H7

RMN ^{13}C :

Déplacement chimique (ppm)	Attribution
14,4	C1
23,5	C2
28,8	C4
29,4	C5
32,6	C3
155,8	C7
178,5	C6
181,2 (d)	CO term.
217,1 (dd)	C8, C9



RMN ^{1}H :

Déplacement chimique (ppm)	Multiplicité	Intégration	Attribution
0,95	t	6	H1
1,22	qt	4	H2
2,35	t	4	H3

RMN ^{13}C :

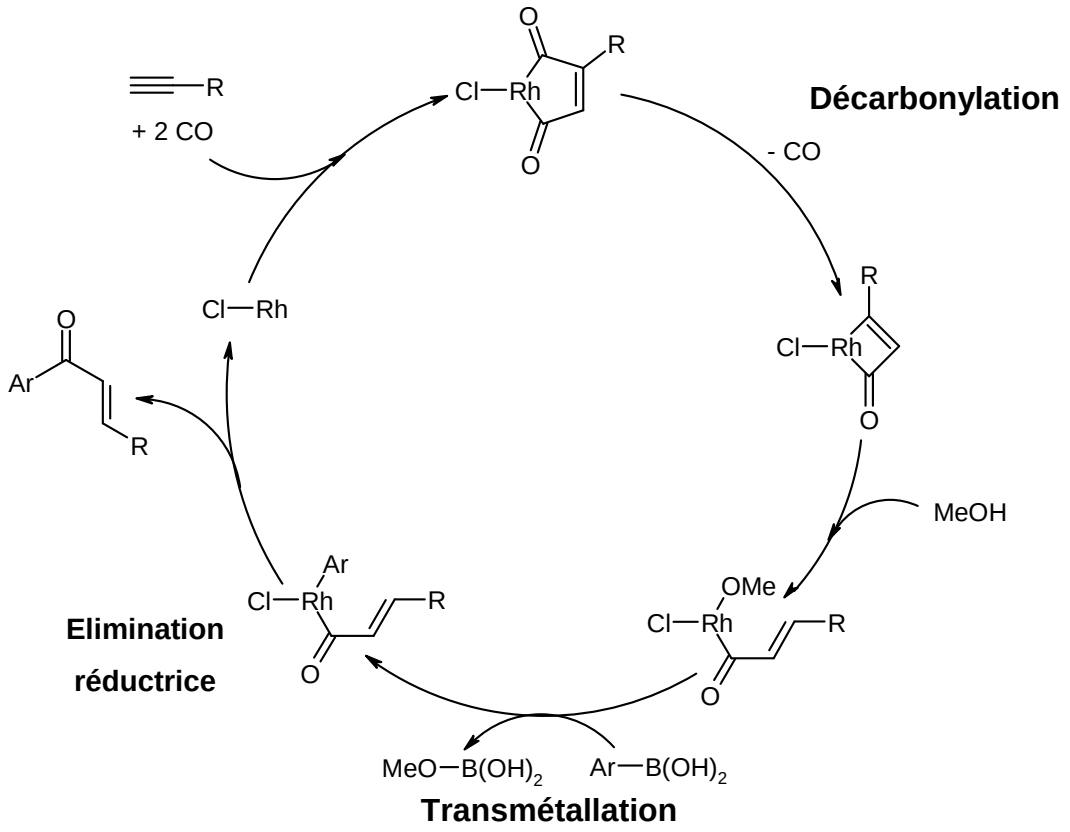
Déplacement chimique (ppm)	Attribution
14,8	C1
23,2	C2
30,8	C3
172,4	C4
217,8	C5

TABLEAUX 5. 3 Déplacements chimiques observés des complexes synthétisés

De plus, ce type de complexe pourrait intervenir dans le cycle catalytique conduisant à la réaction catalysée d'hydroacylation carbonylante des alcynes vrais développée au cours de ces travaux de thèse (**SCHEMA 5.19**). En effet, si le complexe subit une première étape de décarbonylation suivi de l'action du méthanol conduisant à un complexe de type mono-acyle

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

de rhodium. Une étape consécutive de transmétallation due à la présence de l'acide boronique et enfin une dernière étape d'élimination réductrice conduirait à la formation des énones obtenue lors des réactions de catalyse.



SCHEMA 5.19 Cycle catalytique pouvant intervenir lors de la formation d'énones à partir des alcynes vrais et impliquant les complexes de type maleoyl-rhodium observés lors des analyses RMN

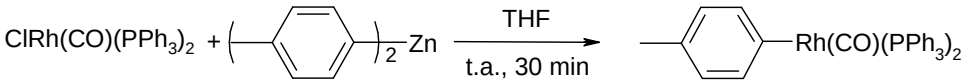
Ce type de complexe possède l'avantage de conserver l'atome d'halogène sur l'atome de rhodium. En effet, ce type de ligand a montré un effet notable lors du développement de cette réaction puisqu'ils semblent être nécessaires sur le précurseur de rhodium pour permettre l'accès aux différentes énones. Cependant, ce type de complexe pourrait aussi être une simple réaction secondaire conduisant à la consommation du précurseur de rhodium sans aboutir à la formation du produit de réaction. Le rôle de ces complexes maleoyl-rhodium reste actuellement en cours d'étude au laboratoire et nous pouvons nous attendre à le retrouver lors de la réaction catalytique de formation d'énones.

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

5.3.5. Etude de complexes de type rhodium-aryles

Afin d'obtenir d'autres informations sur le mécanisme du système catalytique, nous avons envisagé l'étude des étapes élémentaire du cycle de manière successive. Ici encore, nous utiliserons la RMN sous pression afin de suivre l'évolution du catalyseur. Comme la première étape de transmétallation n'a pas pu être observé dans les expériences précédentes, nous avons choisi cette fois d'utiliser comme point de départ un complexe de type rhodium-aryle préalablement formé, (*p*-tolyle)Rh(CO)$(PPh_3)_2$. Ce complexe correspond à l'intermédiaire catalytique qui résulterait d'une première étape de transmétallation. L'étude portera ensuite sur l'insertion d'un groupement carbonyle dans la liaison rhodium-aryle, réalisable sur ce complexe par sa mise sous pression de CO, puis sur la réaction entre le complexe rhodium-aroyle produit et l'alcyne vrai et enfin sur l'étape de protonolyse, par l'introduction d'une source de proton, ou, plus directement, l'introduction d'une solution méthanolique d'acide boronique afin de retrouver le type de complexe utilisé initialement.

La synthèse de complexes de type rhodium-aryle a été faite en suivant un protocole développé par l'équipe du Pr. Hartwig[107] en utilisant l'analogue rhodié du complexe de Vaska en présence d'un équivalent de di-aryle zinc dans le THF à température ambiante pendant 30 min.



SCHEMA 5.20 Synthèse du complexe Rhodium-aryle par réaction du bis-*p*-tolylzinc sur l'analogue rhodié du complexe de Vaska

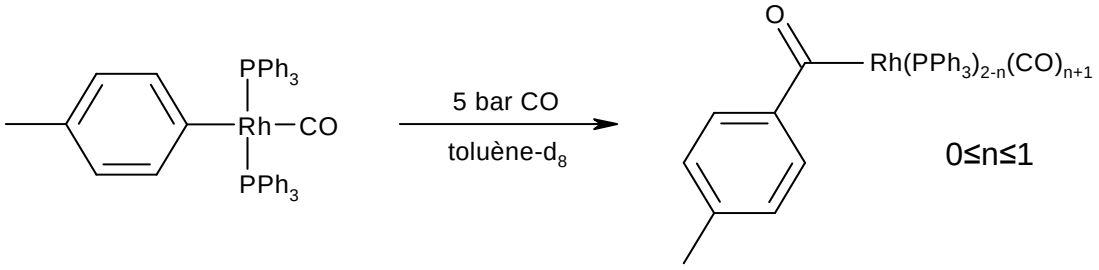
Les tentatives d'isolement du complexe étant restées infructueuses, nous avons tenté l'expérience sans avoir le complexe isolé et pur. Après avoir évaporé le solvant de synthèse, le complexe est dissous dans 2 ml de toluène-d_8. La RMN ^{31}P montre la présence du complexe de départ (δ= 26,8 ppm, J_{Rh-P}= 128,3 Hz) ainsi que l'apparition d'un nouveau doublet (δ= 31,5 ppm (d, J_{Rh-C}= 162,7 Hz)) qui pourrait correspondre au complexe voulu. La RMN ^{1}H montre les deux doublets des protons portés par le cycle aromatique (δ= 6,38 ppm (d, J_{H-H}= 7,5 Hz) et 6,75 ppm (d, J_{H-H}= 7,5 Hz)). La RMN ^{13}C montre un doublet de triplet centré à 134,7 ppm (J_{Rh-C}= 32,1 Hz, J_{P-C}= 6,2 Hz) pouvant correspondre au carbone lié au rhodium ayant deux ligands triphénylphosphine.

---

[107] Krug, C. ; Hartwig, J. F. ; *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 1674

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

Lors de la pressurisation du tube RMN avec 5 bar de monoxyde de carbone, on observe un fort élargissement des pics de phosphore. Ceci peut être expliqué par l'échange rapide à température ambiante entre les ligands phosphine et les ligands carbonyles portés par le complexe ainsi que par l'équilibre entre le complexe de type rhodium-aryle et rhodium-acyl. Ce dernier équilibre provoque, en RMN ^{13}C, l'observation d'un pic large à 134,6 ppm qui correspond au carbone lié au rhodium. Le mélange est donc refroidi à -60°C et nous pouvons ainsi observer deux doublets bien résolus en RMN ^{31}P. L'un, centré à 33,3 ppm (J_{Rh-P}= 91,5 Hz), correspond au composé de type rhodium-acyl, l'autre, à 25,2 ppm (J_{Rh-P}= 71,6 Hz), correspond au complexe de départ ayant subi l'échange d'un ligand phosphine par un ligand carbonyle puisqu'à -9,2 ppm, un pic large montre la présence de triphénylphosphine libre. En RMN ^{13}C, un pic fin à 134,5 ppm correspond au carbone lié au groupe carbonyle de l'acyle. Deux autres doublets sont observables à cette température dans la région des groupes carbonyles. L'un, assez mal résolu, centré à 191,2 ppm (J_{Rh-C}= 73 Hz) correspond à un ligand carbonyle terminal dont la résolution ne permet pas de connaître la constante de couplage avec la triphénylphosphine restant sur le rhodium, l'autre, à 224,6 ppm (J_{Rh-C}= 59,3 Hz), pouvant correspondre au carbonyle insérer dans la liaison rhodium-aryle.



RMN ^{13}C (75,47 MHz):

δ (ppm)	multiplicité	constantes de couplage	Attribution
134,7	dt	$^1J_{Rh-C}$ = 32,1 Hz $^2J_{P-C}$ = 6,2 Hz	C *ipso*

RMN ^{31}P (121,5 MHz):

δ (ppm)	multiplicité	constante de couplage	Attribution
31,5	d	$^1J_{Rh-P}$= 162,7 Hz	PPh_3

RMN ^{13}C (75,47 MHz):

δ (ppm)	multiplicité	constantes de couplage	Attribution
224,6	dd	$^1J_{Rh-C}$ = 79 Hz $^2J_{P-C}$ = 16,2 Hz	C-*C*(O)-Rh
191,4	dd	$^1J_{Rh-C}$ = 73,2 Hz $^2J_{P-C}$ = 15,5 Hz	ligand CO
134,5	s	-	*C*-C(O)

RMN ^{31}P (121,5 MHz):

δ (ppm)	multiplicité	constante de couplage	Attribution
33,3	d	$^1J_{Rh-P}$= 91,5 Hz	PPh_3
-9,2	large s	-	PPh_3 libre

TABLEAUX 5.3 Evolution des déplacement chimiques ^{13}C et ^{31}P du complexe rhodium-aryle sous pression de monoxyde de carbone

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

Ces premiers résultats prometteurs n'ont pas pu être approfondis pour plusieurs raisons. D'abord, quelques protocoles mettant en jeu des aryllithiens ou arylmagnésiens ont été testés sans succès lors de la synthèse du complexe rhodium-aryle. De plus, le procédé utilisé dans cette étude doit être perfectionné afin de pouvoir isoler le complexe avec une pureté satisfaisante. En effet, la présence des sels de zinc peut être un frein au bon déroulement des réactions suivantes notamment lors de l'introduction de l'alcyne dans le milieu. En outre, l'utilisation de la RMN sous pression implique des phases de pressurisation/dépressurisation rapides et contrôlées lors de l'ajout des différents réactifs. La maîtrise de ces opérations affecterait évidemment les résultats d'analyses. Ainsi, le contrôle de ces différents paramètres d'ordre technique pourrait alors ouvrir de bonnes perspectives quant à l'élucidation par cette méthode d'analyse du mécanisme catalytique par l'étude de ses étapes élémentaires.

5.4. Conclusion

Afin de confirmer ou d'infirmer nos hypothèses quant au cycle catalytique engagé dans cette transformation, nous avons utilisé plusieurs techniques analytiques notamment la RMN. Le marquage isotopique du substrat et du solvant a permis d'abord d'éliminer la théorie du passage par un intermédiaire rhodium-vinylidène et ensuite de confirmer le rôle de donneur de proton du méthanol, seul solvant efficace pour réaliser la réaction. Le cycle impliquerait donc la séquence d'étapes élémentaire suivante :

- transmétallation du groupement aryle porté par l'acide boronique sur le complexe de rhodium
- insertion d'un ligand carbonyle dans la liaison rhodium-aryle formant un complexe de type rhodium-acyle
- insertion de la triple liaison de l'alcyne vrai dans la liaison rhodium-acyle
- protonolyse libérant l'énone et qui implique le méthanol en tant que source de proton

L'utilisation complémentaire de la RMN sous pression de monoxyde de carbone ne nous a pas permis de caractériser directement les intermédiaires éventuellement impliqués dans le cycle catalytique. L'utilisation de complexes rhodiés analogues au complexe de Vaska semble ouvrir de bonnes perspectives puisque ce complexe a permis l'observation directe de la formation d'un composé de type rhodium-aroyle. La poursuite de cette étude par l'introduction de l'alcyne vrai puis d'une source de proton pourrait apporter la preuve du

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

déroulement proposé pour cette réaction d'hydroacylation sous pression de monoxyde de carbone.

L'observation directe de la formation d'un complexe de type rhodium-acyle résultant d'une étape de chlororhodation peut être cependant un élément majeur à considérer dans l'analyse du processus. Cette réaction n'a jamais été mise en évidence auparavant par une méthode analytique telle que la RMN et les différentes expériences réalisées montrent la facilité avec laquelle cette étape peut exister. L'extrapolation de cette réaction avec l'utilisation d'autres acétyléniques vrais, la détermination du rôle des ligands halogénés portés par le précurseur et le rôle du méthanol apportent d'intéressantes perspectives pour cette transformation à l'avenir.

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

6

CONCLUSION GENERALE

Au cours de ce travail, nous avons développé un nouveau procédé d'hydroacylation carbonylante des alcynes vrais permettant l'accès à des énones ou à des cyclopenténones ou furanes. L'intérêt de ces différents produits (énones aliphatiques, cyclopenténones et furanes) en chimie organique a été évoqué dans ce manuscrit et il n'est plus à démontrer.

Dans un premier temps, l'optimisation du système à l'aide d'alcynes simples a conduit à de bons résultats pour la formation d'énones. Cette réaction est efficace dans des conditions de réaction douces (température : 80°C, pression de monoxyde de carbone : 5 bar, rapport alcyne/acide boronique/Rh : 1,5/1/0,01). Les principales limitations résultent de la décomposition de l'acide boronique et surtout de la polymérisation de l'alcyne connue pour être catalysée par des complexes du rhodium.

Toujours en présence d'alcynes simples, l'utilisation d'acide boroniques particuliers (acides arylvinylboronique) a donné accès à des dérivés de type cyclopenténones *via* la cyclisation de la diénone initialement formée avec des résultats toutefois encore modestes. Une étude plus approfondie des conditions réactionnelles doit être envisagée pour la formation de ces composés sachant que la présence d'un centre de chiralité sur ce type de molécule permettrait de conduire à la mise en place d'une version énantiosélective en modifiant, entre autre, le catalyseur. Ceci conférerait un intérêt encore plus marqué à cette réaction.

Dans un deuxième temps, l'utilisation de dérivés propargyliques en tant que substrats nous a permis d'apprécier le champ d'application de ce système catalytique puisque la production de motifs furaniques est obtenue avec de bons rendements. Cette réaction découle

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

de la formation de γ-hydroxy cétones suivie d'une étape de déshydratation *in situ.* Les conditions réactionnelles optimisées lors de l'utilisation d'alcynes non fonctionnalisés ont été appliquées à ces nouveaux substrats et se sont révélés efficaces aussi dans ce cas. L'extrapolation de cette réaction à d'autres substrats devrait être à même de fournir d'autres dérivés hétérocycliques. Les amines propargyliques notamment, ont ouvert de nouvelles perspectives au système par la formation de produits à squelette pyrrole, autre motif très utilisé en chimie organique. Faute de temps, l'étude concernant les amines propargyliques n'a été toutefois qu'effleurée.

L'influence des principaux paramètres réactionnels sur les résultats des réactions de catalyse nous a permis de dégager quelques pistes quant au mécanisme mis en jeu dans ce procédé. Notamment, le système catalytique impose l'utilisation du méthanol en tant que solvant mais aussi de précurseurs catalytique du type $[Rh(CO)_2X]_2$. De plus, le cycle catalytique plausible, proposé plusieurs fois dans ce manuscrit, a pu être partiellement élucidé à l'aide d'outils analytiques notamment de la RMN en utilisant des réactifs deutériés mais aussi grâce à la RMN sous pression de monoxyde de carbone. Celui ci passerait par une étape de transmétallation entre l'acide boronique et le rhodium pour former un complexe rhodium-aryle qui laisse insérer le CO dans la nouvelle liaison formée. L'insertion directe de la triple liaison d'alcyne dans la liaison rhodium-acyle et une étape finale de protonolyse, qui impliquerait le méthanol, compléterait le cycle catalytique pour l'accès aux énones.

Enfin, durant l'étude entreprise avec la coopération de l'équipe du groupe OMICH de Tarragone, nous avons mis en évidence, sous atmosphère de CO, la formation d'un complexe issu d'une réaction de chlororhodation/acylation entre l'alcyne terminal et le complexe $[Rh(CO)_2Cl]_2$. Cette réaction n'avait jamais encore été observée directement avec des complexes de Rh(I) et sous atmosphère de monoxyde de carbone. L'utilisation de nouveaux substrats pourrait permettre d'explorer les limitations de cette réaction organométallique inédite et celle-ci pourrait être mise à profit pour le développement de nouvelles transformations catalysées.

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

PARTIE EXPERIMENTALE

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

1. Généralités

1.1. Solvants et produits

Solvants

Tous les solvants utilisés (qualité pour la synthèse organique ou pour analyse) proviennent des sociétés SDS, ACROS ou Scharlau.

Les solvants employés pour les réactions catalytiques ont été distillés sous azote sur un agent desséchant approprié. Dans un premier temps, l'éther diéthylique, le tétrahydrofurane (THF) et le toluène ont été percolés sur alumine basique superactivée avant d'être distillés en présence de benzophénone respectivement sur amalgame sodium/potassium (1/4), potassium et sodium. Le dichlorométhane, préalablement séché sur chlorure de calcium, a été distillé sur hydrure de calcium (CaH_2) tout comme le propan-2-ol. Le méthanol a été obtenu par distillation sur magnésium. Tout ces produits ont été utilisés immédiatement ou conservés en tube de Schlenk sous atmosphère d'azote.

Tous ces solvants ont été dégazés trois fois par des cycles congélation dans l'azote liquide – décongélation sous vide avant utilisation.

Les solvants employés pour les extractions et élutions ont été utilisés sans purification préalable.

Gaz

L'azote U (Air Liquide), après passage sur tamis moléculaire 3 Å, alimente les installations expérimentales : doubles rampes vide/azote et montages de distillation de solvants sous atmosphère inerte. Le monoxyde de carbone U (Air Liquide) a été utilisé lors de nos études pour pressuriser les réacteurs.

Le monoxyde de carbone enrichi en ^{13}CO est commercial (ISOTEC) et conditionné en bouteille de 500 ml sous 10 bar.

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

Produits

La plupart des produits utilisés durant cette étude sont commerciaux et proviennent des sociétés Aldrich, Acros, Fluka ou Strem.

Réactifs et substrats commerciaux conservés sans précautions particulières : l'acide *trans*-vinylphénylboronique, la triphénylphosphine, les complexes $[Rh(COD)Cl]_2$, $[Rh(NBD)Cl]_2$, $[Rh(COD)OH]_2$, $RhCl_3$, $3H_2O$, $HRh(CO)(PPh_3)_3$, $ClRh(PPh_3)_3$. Le complexe $[Rh(CO)_2Cl]_2$, la tricyclohexylphosphine, le prop-2-ynyloxybenzène, les différents alcynes propargyliques (amines propargyliques, bromure propargylique, les différents alcools propargyliques) sont conservés sous azote à -40°C après utilisation.

Substrats commerciaux purifiés après réception : l'hex-1-yne, l'hept-1-yne, le phénylacétylène sont distillés sur hydrure de calcium (CaH_2) sous courant d'azote puis conservés en tube de Schlenk sous atmosphère d'azote à -40°C. L'acide phénylboronique est recristallisé dans l'eau puis conservés sans précautions particulières. Les différents sels utilisés (LiI, LiCl, NaI) sont mis sous vide à 150°C pendant 4 heures avant d'être conservés en tube de Schlenk sous atmosphère d'azote.

Les acides arylboroniques (mis à part l'acide phénylboronique), les esters boroniques, l'anhydride *p*-tolylboronique, le phényltrifluoroborate de potassium, l'acétate propargylique, le tosylate propargylique, le benzyloxy propargylique, l'éther tétrahydropyrannyloxy propargylique, la N-benzylpropargyle amine, le 1-(*p*-chlorophényl)-prop-2-yn-1-ol, les complexes $[Rh(CO)_2I]_2$, $[Rh(COD)OMe]_2$, $ClRh(CO)(PPh_3)_2$, le 1-deutério-hex-1-yne, ont été synthétisés au laboratoire et leurs synthèses seront détaillées par la suite.

1.2. Matériel expérimental

La plupart des synthèses organiques et organométalliques ont été effectuées sous atmosphère inerte à l'aide d'une double rampe vide/azote. Celle-ci est constituée :

- d'une rampe à vide (0,1 mm Hg) reliée à une pompe à palettes
- d'un piège à solvant refroidi par Dewar d'azote liquide (protection de la pompe)
- d'une rampe alimentée en azote (1 bar)

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

Cette installation permet de placer nos réacteurs ou tubes de Schlenk utilisés au choix sous vide ou sous atmosphère inerte.

La verrerie utilisée pour les synthèses sous atmosphère inerte est stockée dans une étuve à 80°C puis placée sous vide et purgée trois fois sous azote avant manipulation.

Les réactions catalytiques sous pression de monoxyde de carbone ont été réalisés dans des autoclaves en acier inoxydable d'une capacité de 60 ml (autoclave ENGINEERS). Ceux-ci sont stockés à 80°C dans une étuve avant manipulation. Ils sont équipés des éléments suivants :

- une pastille de sécurité (pastille d'éclatement tarée à 200 bar)
- une prise d'échantillon
- une entrée d'introduction des gaz pouvant être reliée à un ballaste
- un orifice d'introduction des réactifs liquides
- un puit thermométrique
- un manomètre

Les tests catalytiques sous pression à une température inférieure à 80°C sont réalisés dans des autoclaves à double enveloppe permettant la régulation de la température par bain d'eau thermostaté. Les réactions effectuées à une température supérieure à 80°C, des autoclaves simple enveloppe sont utilisés et chauffés par immersion dans un bain d'huile thermostaté à l'aide d'un thermocouple.

1.3. Techniques d'analyse

RMN

Les spectres RMN des différents produits issus de synthèse organiques ou catalytiques ont été réalisés à 25°C sur un spectromètre BRUCKER AV 300 muni d'une sonde multi-noyaux. Les déplacements chimiques (δ) des signaux sont exprimés en ppm.

Les spectres RMN ^{1}H (300,13 MHz) et RMN $^{13}C\{^{1}H\}$ ($\{^{1}H\}$: découplé proton) (75,47 MHz) sont référencés par rapport au tétraméthylsilane (TMS) en utilisant le signal résiduel des divers solvants deutériés comme référence interne.

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

Les spectres $^{31}P\{^{1}H\}$ (121,5 MHz) sont référencés par rapport à H_3PO_4 à 85 % (référence interne)

Les spectres RMN sous-pression ont été effectués soit sur un spectromètre BRUCKER AV 400 muni d'une sonde BBO de 5mm (équipement USTL), soit sur un spectromètre VARIAN VXR de 300MHz muni d'une sonde BB de 10mm (équipement de l'Universitat Rovira i Virgili, Tarragone (ES)). Les tubes RMN haute-pression sont en saphir. Le référencement des signaux se fait comme décrit ci-dessus.

Les analyses et les caractéristiques spectroscopiques sont présentées comme suit :

- RMN X (Y) δ (ppm) où X est le noyau étudié et Y le solvant utilisé pour l'analyse
- δ (m : multiplicité, J : constante de couplage (en Hz), nombre de noyaux, attribution)

Spectrométrie de masse

Les analyses en spectrométrie de masse par ionisation électrospray (ESI) ont été réalisées sur un spectromètre de masse à ionisation à pression atmosphérique (A.P.I.), double quadripôle (Quatro II) de chez Micromass Altrincham, U.K. Ce spectromètre est équipé d'une source électrospray assisté par un gaz nébuliseur : azote.

Les spectres de masse CPG-SM ont été réalisés à la fois par impact électronique (IE) et par ionisation chimique (IC). L'ionisation chimique a été utilisée pour confirmer la masse moléculaire des composés détectés par l'impact électronique. Lors de ces analyses, la chromatographie en phase gazeuse a été réalisée par un chromatographe Trace CPG (THERMOELECTRON, San Jose, USA). Les spectres de masse ont été effectués sur un spectromètre Polaris Q (THERMOELECTRON, San Jose, USA). Le réactif utilisé pour l'ionisation chimique est le méthane avec un flux de 2 ml/min. Les spectres ont été acquis sur une échelle m/z de 40 à 450 dans un mode d'ionisation positif.

Les caractéristiques sont présentées de la manière suivante :
CPG/SM : masse (ion fragment, intensité (%)).

Chromatographie

- *Chromatographie en phase gazeuse*

Les analyses chromatographiques en phase gazeuse ont été utilisées pour déterminer le rendement des différentes réactions. Celles-ci ont été réalisées sur un chromatographe

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

VARIAN GC 3900, équipé d'un détecteur à ionisation de flamme (température : 250°C), d'un four à température programmable et relié à une interface informatique permet l'acquisition et le traitement des données (logiciel Galaxie Workstation). Les échantillons sont injectés sur le chromatographe muni d'une colonne CP-SIL 5 CB (25 m × 0,32 mm) dont le gaz vecteur est l'azote (flux : 30 ml/min). Programmation du four :

- palier de 60°C pendant 2 min puis chauffage jusqu'à un palier de 15 min à 230°C avec un gradient de 10°C/min.

- *Chromatographie préparatrice sur couche mince et colonne de gel de silice*

Les réactions de synthèse organique sont contrôlées par chromatographie sur couche mince. Les plaques utilisées sont fournies par la société MERCK et sont de type Merck Silicagel 60 F_{254}.

L'isolement sur colonne de gel de silice a été appliqué lors de synthèse en plus grande quantité. La silice (60 Å, 35-70 µm) est fournie par SDS et les éluants sont définis avec des compositions volumiques (volume:volume).

La plupart des produits issus de tests catalytiques sont isolés par chromatographie préparatrice sur couche mince. Les plaques chromatographiques sont préparées à partir de plaques de verre sur lesquelles est déposée une couche de silice (silice G, 60 Å, 5-17 µm, Macherey-Nagel) d'une épaisseur de 1 mm.

Point de fusion (Pf)

La mesure de points de fusion a été effectuée à l'aide d'un appareillage à prise de point de fusion digital Electrothermal IA9300 et de tubes capillaires.

2. Synthèses initiales

La synthèse des composés suivants est déjà décrite dans la littérature. Les différentes analyses n'ont donc pas systématiquement entreprises.

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

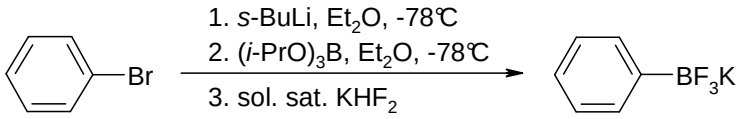
2.1. Acides Boroniques

La plupart des acides boroniques utilisés lors de cette étude ont pu être synthétisés selon la procédure de formation de l'acide *p*-tolylboronique présentée ici. Celle-ci s'applique à la synthèse de l'acide *ortho*-tolylboronique, l'acide *para*-chloroboronique, l'acide *méta*-chloroboronique et l'acide *para*-méthoxyboronique.

2 g de tournure de magnésium (74 mmol) et 30 ml de THF sont introduits dans un ballon bicol placé sous atmosphère d'azote et surmonté d'une ampoule à addition isobare contenant une solution de 9,1 ml de 4-bromotoluène (74 mmol) dans 30 ml de THF. L'agitation est mise en marche afin de décaper quelque peu le magnésium puis 5 ml de solution sont additionné sur le magnésium. Lorsque le mélange commence à s'échauffer, le reste du contenu de l'ampoule est additionné goutte à goutte. La réaction est laissée sous agitation jusqu'à disparition du magnésium. Une solution de 8,4 ml de triméthyle borate (75 mmol) dans 20 ml de THF. Le mélange est finalement hydrolysé à l'aide de 20 ml d'une solution d'HCl (2N). L'acide boronique est extrait au dichlorométhane et les phases organiques sont séchées sur $MgSO_4$ puis concentrées à l'évaporateur rotatif. L'acide boronique est ensuite recristallisé dans l'eau, filtré puis placé sous vide jusqu'au séchage complet des cristaux obtenus.

2.2. Phényltrifluoroborate, anhydrides et esters boroniques

Synthèse du phényltrifluoroborate

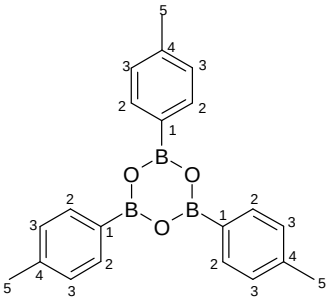


Dans un ballon placé sous atmosphère inerte, à une solution de 3,16 ml de bromobenzène (30 mmol) dans 30 ml d'éther diéthylique anhydre est ajouté goutte à goutte 35 ml d'une solution de *s*-BuLi à 0,85 M dans l'hexane (30 mmol) à une température de -78°C. La solution est laissée 1 heure sous agitation à cette température puis 30 min à température ambiante. La température est ensuite abaissée à-78°C de nouveau puis la solution est cannulée dans un ballon bicol sous atmosphère inerte contenant une solution de 6,8 ml de triisopropyloxyborane (36 mmol) dans 100 ml d'éther diéthylique à -78°C. La solution est

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

alors agitée 1 heure à cette température puis 30 min à température ambiante. Passé ce délai, une solution aqueuse saturée de 9,4 g de KHF_2 (120 mmol) est ajoutée goutte à goutte à la solution. Un précipité blanc se dépose immédiatement et le solvant est évaporé jusqu'au séchage complet du solide. Le produit est ensuite extrait par 2 × 20 ml d'acétone à température ambiante puis par 2 × 20 ml d'acétone bouillant. L'extrait est filtré et le solvant est alors évaporé. Le solide obtenu est dissout dans un minimum d'acétone bouillant et laissé précipiter à température ambiante, la précipitation est complétée par ajout d'éther diéthylique. Le solide blanc obtenu est filtré et séché sous vide avec un rendement global de 85 %.

L'anhydride *p*-tolylboronique est formé par déshydratation de l'acide *p*-tolylboronique par azéotrope avec le toluène. Dans un ballon surmonté d'un appareillage de Dean-Stark, l'acide boronique est donc mis à reflux dans le toluène jusqu'à l'arrêt de récupération d'eau. L'anhydride formé est filtré puis placé dans un tube de Schlenk sous vide pendant une nuit avant utilisation.

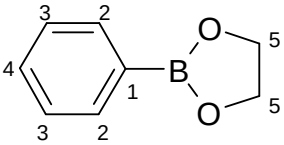


solide blanc, Pf = 215°C

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm) = 8,09 (d, $^{3}J_{H-H}$ = 7,7 Hz, 6H, H-2), 7,28 (d, $^{3}J_{H-H}$ = 7,6 Hz, 6H, H-3), 2,42 (s, 9H, H-5)

RMN $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$) δ (ppm) = 141,5 (C-4), 134,6 (C-3), 128,2 (C-2), 21,4 (C-5)

Les différents esters boroniques sont formés à partir de l'acide boronique et du diol correspondants. Les deux composés sont chauffés à reflux dans le toluène pour former l'azéotrope toluène/eau. La réaction dure environ 2 heures et prend fin lorsque l'eau n'est plus recueillie dans l'appareil de Dean-Stark. L'ester formé à partir de l'éthylène glycol et d'acide phénylboronique est un liquide incolore distillé à 53°C sous 0,4 mm Hg recueilli avec un rendement de 76 % tandis que celui issu de la réaction entre le catéchol et l'acide *p*-tolylboronique est un solide blanc filtré et placé sous vide une nuit avant utilisation. L'ester est obtenu avec un rendement de 89 %.

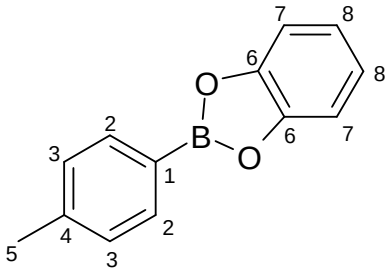


Liquide incolore : Péb. = 52-55°C (0,4 mm Hg)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm) = 7,81 (d, $^{3}J_{H-H}$ = 7,7 Hz, 2H, H-2), 7,45 (t, $^{3}J_{H-H}$ = 7,6 Hz, 1H, H-4), 7,36 (t, $^{3}J_{H-H}$ = 7,3 Hz, 2H, H-3), 4,33 (s, 4H, H-5)

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

RMN $^{13}C\{^1H\}$ ($CDCl_3$) δ (ppm) = 135 (C-2), 131,6 (C-4), 128 (C-3), 66,1 (C-5)



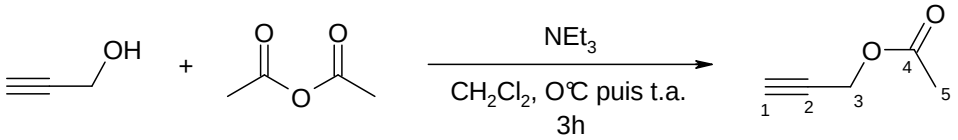
Solide blanc, Pf = 135°C

RMN ^1H ($CDCl_3$) δ (ppm) = 7,98 (d, $^3J_{H-H}$ = 7,6 Hz, 2H, H-2), 7,32-7,25 (m, 4H, H-3 et H-8), 7,11 (dd, $^3J_{H-H}$ = 5,5 et 3,5 Hz, 2H, H-8), 2,42 (s, 3H, H-5)

RMN $^{13}C\{^1H\}$ ($CDCl_3$) δ (ppm) = 148,7 (C-6), 143 (C-4), 135,2 (C-2), 129,3 (C-3), 122,9 (C-8), 112,7 (C-7), 22,1 (C-5)

2.3. Composés propargyliques fonctionnalisés

Synthèse de l'acétate propargylique

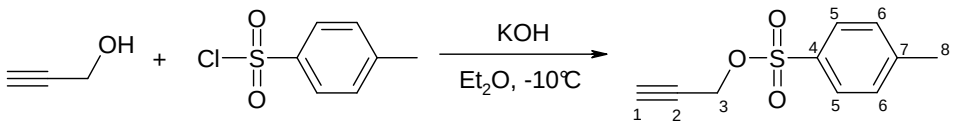


Dans un ballon bicol sous atmosphère d'azote, 2,2 ml de triéthylamine (16 mmol) sont ajoutés à une solution de 0,75 ml d'alcool propargylique (13 mmol) dans 70 ml de dichlorométhane. La solution est refroidie à 0°C avant l'addition de 1,85 ml d'anhydride acétique (20 mmol). Le mélange réactionnel est amené à température ambiante puis laissé sous agitation pendant 3 heures. Le mélange est ensuite concentré à l'évaporateur rotatif et le produit est isolé par colonne chromatographique de gel de silice (EtOAc/éther de pétrole : 5/95) avec un rendement de 57 %.

RMN ^1H ($CDCl_3$) δ (ppm) = 4,67 (large s, 2H, H-3), 2,55 (large s, 1H, H-1), 2,11 (s, 3H, H-5)

RMN $^{13}C\{^1H\}$ ($CDCl_3$) δ (ppm) = 170 (C-4), 77,6 (C-2), 74,9 (C-1), 51,8 (C-3), 20,5 (C-5)

Synthèse du tosylate propargylique



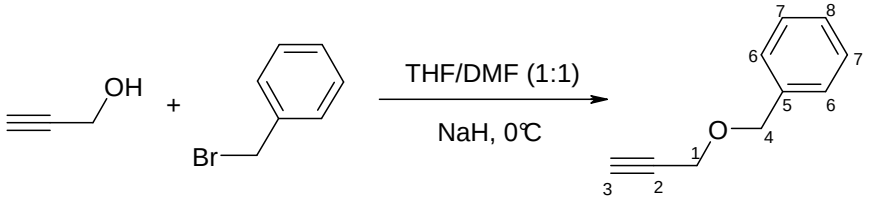
© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

Une solution de 1,15 ml d'alcool propargylique (20 mmol), 4,56 g de chlorure de tosyle (24 mmol) dans 30 ml d'éther diéthylique est refroidie à -10°C à l'aide d'un bain de glace et de sel. 11,2 g de KOH (200 mmol) y sont ajoutés par petite portions et le mélange est amené à 0°C puis laissé sous agitation pendant 30 min. Le mélange résultant est ensuite transféré dans de la glace et la phase aqueuse est extraite avec 3 × 20 ml d'éther diéthylique. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur $MgSO_4$ puis concentrées à l'évaporateur rotatif. Le résidu est purifié sur colonne de gel de silice avec un mélange éther de pétrole/éther diéthylique (5/1) pour donner une huile incolore avec un rendement de 75 %.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm) = 7,81 (d, $^3J_{H-H}$ = 7,7 Hz, 2H, H-5), 7,35 (d, $^3J_{H-H}$ = 7,9 Hz, 2H, H-6), 4,69 (s, 2H, H-3), 2,5 (s, 1H, H-1), 2,45 (s, 3H, H-8)

RMN ^{13}C{^{1}H} ($CDCl_3$) δ (ppm) = 145,3 (C-7), 132,8 (C-4), 130 (C-6), 128,2 (C-5), 77,5 (C-1), 75,4 (C-2), 57,3 (C-3), 21,8 (C-8)

Synthèse de l'éther benzyloxy propargylique



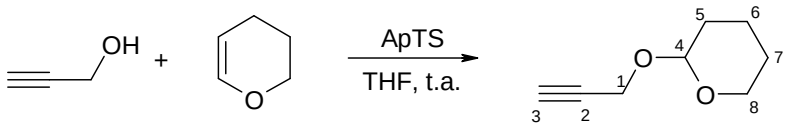
Dans un ballon bicol sous atmosphère d'azote, 1,5 g de suspension d'hydrure de sodium dans l'huile minéral (37,9 mmol) sont ajoutés à une solution de 2 ml d'alcool propargylique (33,9 mmol) dans 100 ml d'un mélange 1:1 (volume à volume) THF/DMF à 0°C. La solution est agitée à cette température pendant 30 min puis 4,4 ml de bromure de benzyle (37,9 mmol) sont additionnés pendant 5 min. Le mélange est ensuite ramené à température ambiante et agité une nuit. Passé ce délai, la réaction est stoppée par l'ajout d'une solution aqueuse saturée en NH_4Cl et extraite avec 3 × 20 ml d'éther diéthylique. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur $MgSO_4$ et concentreés à l'aide d'un évaporateur rotatif. Le produit est enfin isolé par colonne chromatographique de gel de silice (éther de pétrole/éther diéthylique : 90/10) avec un rendement global de 76 %.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm) = 7,34-7,27 (m, 5H, H-6, H-7 et H-8), 4,58 (s, 2H, H-4), 4,14 (s, 2H, H-1), 2,45 (s, 1H, H-3)

RMN ^{13}C{^{1}H} ($CDCl_3$) δ (ppm) = 137,3 (C-5), 128,5 (C-6), 128,2 (C-7), 128 (C-8), 79,7 (C-2), 74,8 (C-3), 71,6 (C-4), 57,1 (C-1)

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

Synthèse de l'éther tétrahydropyrannyl propargylique

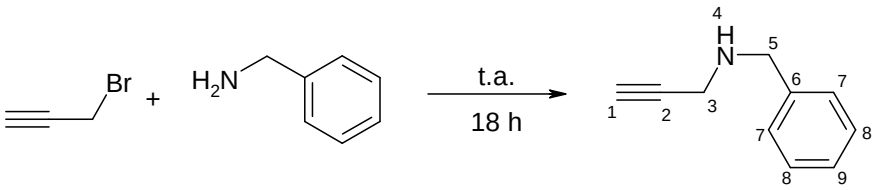


Dans un ballon bicol placé sous atmosphère inerte, 4,6 ml de 3,4-dihydro-2-*H*-pyrrane (50 mmol) sont ajoutés à 0°C à une solution de 3 ml d'alcool propargylique (51 mmol) et de 190 mg d'acide *p*-toluènesulfonique (1 mmol) dans 30 ml de THF. Le mélange est agité à température ambiante pendant 2 heures. Passé ce délai, la solution est neutralisée grâce à une solution aqueuse saturée en NaHCO3 et extrait avec 3 × 20 ml d'éther diéthylique. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur $MgSO_4$, filtrées, évaporées puis purifiées par distillation (80°C sous 25 mm Hg) pour donner le composé avec un rendement de 96 %.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm) = 4,83 (large s, 1H, H-4), 4,25 (m, 2H, H-1), 3,83-3,54 (m, 2H, H-8), 2,46 (s, 1H, H-3), 1,9-1,45 (m, 6H, H-5, H-6 et H-7),

RMN ^{13}C{^{1}H} ($CDCl_3$) δ (ppm) = 96,6 (C-4), 79,7 (C-2), 74 (C-3), 61,8 (C-1), 53,9 (C-8), 30,1 (C-5), 25,3 (C-7), 18,9 (C-6)

Synthèse de la N-benzylpropargylamine



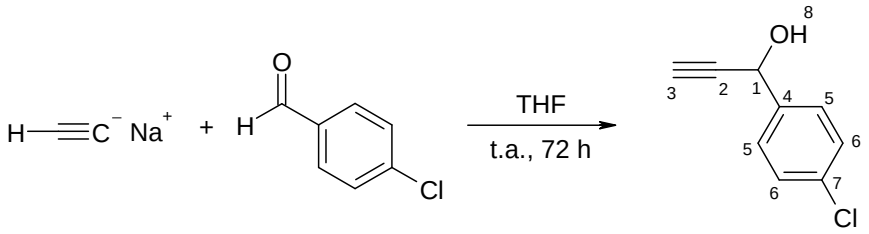
Dans un tube de Schlenk sous atmosphère inerte sont introduits 5 ml de benzylamine (67,1 mmol) et 1,0 ml de bromure propargylique (11,2 mmol) est ajouté goutte à goutte et à température ambiante sur une période de 20 min à l'aide d'une ampoule à addition. Le mélange est agité 18h à température ambiante puis dilué avec de l'eau et de l'éther diéthylique. La phase organique est extraite, lavée avec une solution aqueuse saturée de $NaHCO_3$, séchée sur K_2CO_3, filtrée puis concentrée à l'évaporateur rotatif. Le résidu est purifié sur colonne chromatographique de gel de silice avec un mélange éther de pétrole/acétate d'éthyle (gradient allant de 100/0 à 90/10).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm) = 7,32-7,24 (m, 5H, H-7, H-8, H-9), 3,87 (s, 2H, H-5), 3,42 (d, $^4J_{H-H}$ = 2,3 Hz, 2H, H-3), 2,25 (t, $^4J_{H-H}$ = 2,3 Hz, 1H, H-1), 1,51 (large s, 1H, H-4)

RMN ^{13}C{^{1}H} ($CDCl_3$) δ (ppm) = 139,4 (C-6), 128,5 (C-8), 128,48 (C-7), 127,2 (C-9), 82,1 (C-2), 71,7 (C-1), 52,3 (C-5), 37,3 (C-3)

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

Synthèse du 1-(p-chlorophényl)-prop-2-yn-1-ol



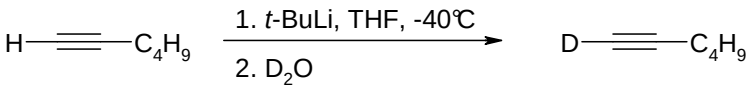
Dans un ballon bicol surmonté d'un réfrigérant et placé sous atmosphère d'azote, on introduit 8 g de solution d'acétylure de sodium à 18 % dans le xylène (30 mmol). Une solution de 1,32 g de *p*-chlorobenzaldéhyde (10 mmol) dans 10 ml de THF anhydre y est ajoutée à 0°C. Le mélange réactionnel est ensuite amené à température ambiante et laissé sous agitation 72 h. Passé ce délai, la solution est hydrolysée avec 50 ml d'eau distillée et une solution aqueuse saturée en NH_4Cl est ajoutée jusqu'à pH = 7. Le produit est extrait par 3 × 100 ml d'éther diéthylique, concentré à l'évaporateur rotatif puis le produit de la réaction est isolé par colonne chromatographique de gel de silice (mélange éther de pétrole/éther diéthylique avec un gradient allant de 100/0 à 50/50). Le produit est récupéré sous forme d'un solide jaunâtre avec un rendement de 44 %.

Pf =

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm) =7,36 (d, $^3J_{H-H}$ = 7,3 Hz , 3H, H-5), 7,25 (d, $^3J_{H-H}$ = 6,9 Hz, 2H, H-6), 5,44 (d, $^4J_{H-H}$ = 3,1 Hz, 1H, H-1), 2,85 (large s, 1H, H-8), 2,46 (s, 1H, H-3)

RMN ^{13}C{^{1}H} ($CDCl_3$) δ (ppm) = 138,4 (C-4), 133,1 (C-7), 129,5 (C-6), 128,3 (C-5), 84,3 (C-2), 75,6 (C-3), 65,2 (C-1)

Synthèse de l'hex-1-yne-d_1



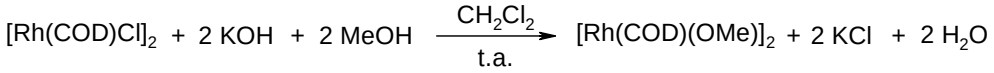
A une solution de 2 ml d'hex-1-yne (17 mmol) dans 10 ml de THF refroidie à -40°C et sous agitation, on ajoute 10 ml d'une solution de *t*-butyllithium à 1,7 M dans l'heptane (17 mmol). Le mélange est ensuit traité avec 3 ml de D_2O (166 mmol). Le mélange est laissé sous agitation 1 heure puis ramené à température ambiante et laissé une nouvelle fois pendant 30 min. Passé ce temps, la phase organique est récupérée, séchée sur tamis moléculaire 3 Å, filtrée et enfin distillée pour donner le produit deutérié à 93 % sous forme d'un liquide incolore.

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm) = 2,09 (t, $^{3}J_{H-H}$ = 6,9 Hz, 2H), 1,86 (t, $^{4}J_{H-H}$ = 2,6 Hz, 0,07H), 1,46-1,27 (m, 4H), 0,82 (t, $^{3}J_{H-H}$ = 7,1 Hz, 3H)
RMN ^{13}C{^{1}H} ($CDCl_3$) δ (ppm) = 84,0 (t, $^{2}J_{C-D}$ = 7,4 Hz), 67,7 (t, $^{1}J_{C-D}$ = 38 Hz), 30,6 (s), 21,8 (s), 18,0 (s), 13,4 (s)

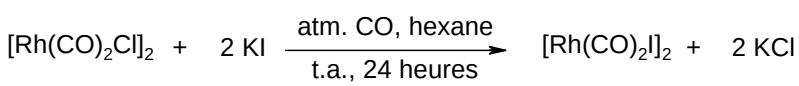
2.4. Précurseurs catalytiques

Synthèse de [Rh(COD)OMe]$_2$



Une solution de 90 mg de [Rh(COD)Cl]$_2$ (0,183 mmol) dans 7 ml de dichlorométhane est introduite dans un tube de Schlenk sous atmosphère d'azote à température ambiante. A cette solution est introduite une solution de 20,5 mg de KOH (0,367 mmol) dans 2,5 ml de méthanol. Un précipité jaune se forme immédiatement et le mélange est laissé 30 min sous agitation. Passé ce délai, le solvant est évaporé sous vide puis 5 ml de méthanol sont ajoutés ainsi que 7 ml d'eau. Le solide est filtré sur verre fritté et lavé avec 5 × 10 ml d'eau. Le composé est laissé sous vide Le composé est recueilli avec un rendement de 85 %.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm) = 3,55 (m, 8H, protons vinyliques), 2,66 (s, 6H, -OC*H*$_3$), 2,46 (large s, 8H, protons allyliques), 1,62 (m, 8H, protons allyliques)
RMN ^{13}C{^{1}H} ($CDCl_3$) δ (ppm) = 74 (d, $^{1}J_{C-Rh}$= 14,7 Hz, C oléfiniques), 52,5 (-O*C*H$_3$), 30,6 (carbones aliphatiques)

Synthèse de [Rh(CO)$_2$I]$_2$



Dans un tube de Schlenk, une solution de 500 mg [Rh(CO)$_2$Cl]$_2$ (2,6 mmol) dans 35 ml d'hexane est agitée sur 2,6 g de KI (16,4 mmol) sous atmosphère de CO pendant 1 heure à température ambiante. La solution rouge foncée est filtrée sur verre fritté et concentré sous vide jusqu'à ce que le produit commence à précipité (poudre orange). Le mélange est alors mis sous CO puis chauffé jusqu'à dissolution du précipité et enfin laissé recristallisé à 0°C. Le produit est filtré et le filtrat est une fois de plus concentré puis laissé à -40°C jusqu'à cristallisation et récupération d'une nouvelle portion du produit (cristaux rouges).

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

Synthèse de $ClRh(CO)(PPh_3)_2$

$$RhCl_3, 3H_2O + 2PPh_3 \xrightarrow[\text{EtOH abs., reflux}]{\text{HCHO}} ClRh(CO)(PPh_3)_2$$

Dans un ballon bicol surmonté d'un réfrigérant, une solution de 500 mg de $RhCl_3$, $3H_2O$ (1,9 mmol) dans 18 ml d'éthanol absolu est lentement ajouté à 75 ml d'éthanol absolu bouillant contenant 1,8 g de PPh_3 (6,9 mmol). La solution, initialement trouble, devient limpide après environ 2 min. Passé ce délai, une solution de formaldéhyde à 37 % dans l'eau est ajouté au mélange jusqu'au passage de la coloration rouge au jaune pâle en environ 1 min avec la formation d'un précipité jaune pâle. Après refroidissement à température ambiante, les cristaux sont filtrés puis lavés avec 3 × 20 ml d'éthanol et 3 × 20 ml d'éther diéthylique et enfin placés sous vide jusqu'au séchage complet des cristaux. Le complexe est recueilli avec un rendement final de 79 % (calculé sur la quantité de $RhCl_3$, $3H_2O$ introduite).

Pf = 194-195°C

RMN ^1H ($CDCl_3$) δ (ppm) = 7,72 (m, 12H, PPh_3), 7,38 (m, 18H, PPh_3)

RMN $^{13}C\{^1H\}$ ($CDCl_3$) δ (ppm) = 134,9 (PPh_3), 130,3 (PPh_3), 128,3 (PPh_3)

RMN $^{31}P\{^1H\}$ ($CDCl_3$) δ (ppm) = 28,9 (d, $^1J_{Rh-P}$ = 127,7 Hz)

3. Réactions de carbonylation

3.1. Procédures de mise en réaction et traitement utilisées lors des tests catalytiques

La procédure suivante est applicable, après ajustement des quantités et des conditions expérimentales selon la réaction, à tous les alcynes fonctionnalisés ou non.

L'acide boronique et le précurseur catalytique sont introduits dans l'autoclave et celui-ci est rapidement fermé et purgé par trois cycles vide/azote. Dans un tube de Schlenk sous atmosphère inerte, l'alcyne et l'étalon interne (*n*-undécane, 142 µl) sont dissous dans le solvant adéquat. La solution est transférée à l'aide d'une seringue dans l'autoclave lequel est pressurisé avec le monoxyde de carbone. Le réacteur est ensuite chauffé par un circulateur d'eau thermostatée ou un bain d'huile thermostatée selon les cas. Après réaction, l'autoclave est refroidi, dépressurisé et le brut réactionnel est analysé par chromatographie en phase gazeuse.

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

Certaines modifications ont été apportées en fonction de la réaction. Notamment, dans le cas des alcools propargyliques, l'utilisation de sels conjointement avec le précurseur catalytique implique la dissolution sous atmosphère d'azote du précurseur et du sel dans 3 ml de solvant dans un deuxième tube de Schlenk. Le mélange est transféré dans l'autoclave contenant l'acide boronique avant la solution d'alcool propargylique et d'étalon interne.

Les produits de réaction entre les alcynes non-fonctionnalisés et les acides arylboroniques sont isolés par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant un mélange éther de pétrole/éther diéthylique (95/5). Les furanes sont quant à eux isolés par chromatographie préparatrice sur couche mince en utilisant l'éther de pétrole (100).

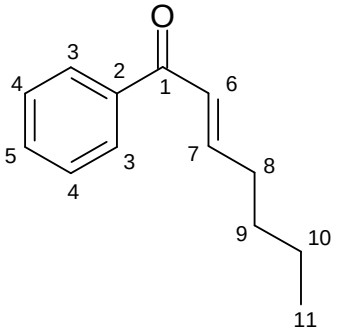
3.2. Procédure pour les analyses RMN sous pression

Dans un tube RMN en saphir est placée la quantité nécessaire de précurseur catalytique (environ 10 mg). Le tube est ensuite introduit dans un tube de schlenk bouché grâce à un bouchon à jupe rabattable où trois purges vide / azote sont effectuées. A l'aide d'une seringue munie d'une aiguille, la quantité d'alcyne nécessaire est introduite dans le tube RMN puis le solvant deutérié est ajouté de la même manière. Sous un flux d'azote important, le tube de schlenk est débouché et le tube RMN est fermé à l'aide de la tête en titane. Un autoclave contenant du monoxyde de carbone sous pression est adapté au tube en saphir grâce à une tubulure en inox. Le volume du circuit d'adaptation étant le plus faible possible afin d'éviter de trop grosse chute de pression lors de la pressurisation du tube. Le circuit est alors purgé trois fois sous CO. La pression est alors ajustée et le tube RMN est pressurisé puis agité manuellement.

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

3.3. Caractéristiques des produits de tests catalytiques

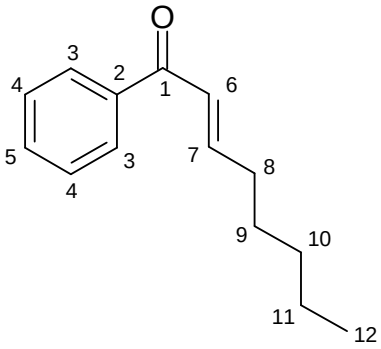
1-phenyl-hept-2-en-1-one : huile jaune



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm) = 7,92 (d, $^{3}J_{H-H}$ = 7,3 Hz, 2H, H-3), 7,55 (t, $^{3}J_{H-H}$ = 7,3 Hz, H-5), 7,46 (t, $^{3}J_{H-H}$ = 7,7 Hz, 2H, H-4), 7,07 (dt, J= 7,0 et 15,3 Hz, 1H, H-7), 6,87 (d, $^{3}J_{H-H}$ = 15,3 Hz, 1H, H-6), 2,31 (q, $^{3}J_{H-H}$ = 7,0 Hz, 2H, H-8), 1,44 (m, 4H, H-9 et H-10), 0,93 (t, $^{3}J_{H-H}$ = 7,1 Hz, 3H, H-11).

RMN $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$) δ (ppm) = 190,9 (CO), 150,1 (C-7), 138,0 (C-2), 132,6 (C-5), 128,5 (C-4), 128,0 (C-3), 125,9 (C-6), 32,6 (C-8), 30,3 (C-9), 22,3 (C-10), 13,9 (C-11)

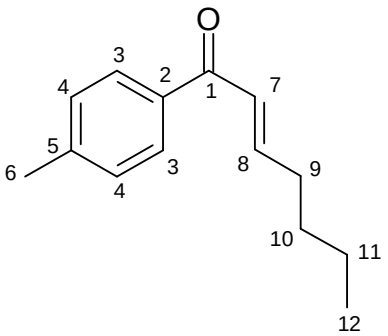
SM (IE) : m/z (%)= 189 (11, $M+1^{+}$), 188 (35, M^{+}), 173 (35), 159 (34), 145 (44), 131 (44), 117 (23), 105 (100), 91 (19), 77 (63), 65 (2), 55 (21)



1-phenyl-oct-2-en-1-one : huile jaune

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm) = 7,85 (d, $^{3}J_{H-H}$ = 7,2 Hz, 2H, H-3), 7,47 (t, $^{3}J_{H-H}$ = 7,3 Hz, 1H, H-5), 7,38 (t, $^{3}J_{H-H}$ = 7,7 Hz, 2H, H-4), 6,99 (dt, $^{3}J_{H-H}$ = 15,4 and 6,9 Hz, 1H, H-7), 6,79 (d, $^{3}J_{H-H}$ = 15,5 Hz, 1H, H-6), 2,23 (q, $^{3}J_{H-H}$ = 7,7 Hz, 2H, H-8), 1,44 (qt, $^{3}J_{H-H}$ = 7,2 Hz, 2H, H-9), 1,25 (m, 4H, H-10 et H-11), 0,82 (t, $^{3}J_{H-H}$ = 6,9 Hz, H-12).

RMN $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$) δ (ppm) = 190,9 (CO), 150,2 (C-7), 138 (C-2), 132,6 (C-5), 128,5 (C-4), 128,1 (C-3), 125,8 (C-6), 32,8 (C-8), 31,4 (C-10), 27,9 (C-9), 22,5 (C-11), 14 (C-12)



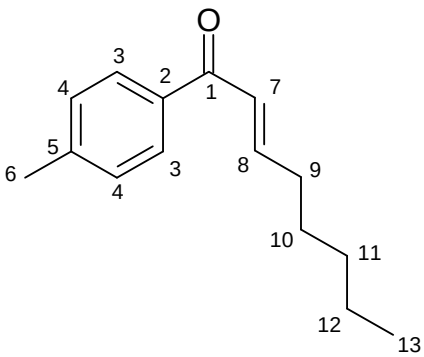
1-p-tolyl-hept-2-en-1-one : huile jaune

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm) = 7,84 (d, $^{3}J_{H-H}$ = 8,1 Hz, 2H, H-3), 7,26 (d, $^{3}J_{H-H}$ = 7,8 Hz, 2H, H-4), 7,05 (m, 1H, H-8), 6,88 (d, $^{3}J_{H-H}$ = 15,5 Hz, 1H, H-7), 2,41 (s, 1H, H-6), 2,31 (q, $^{3}J_{H-H}$ = 7,1 Hz, 2H, H-9), 1,44 (m, 4H, H-10 et H-11), 0,93 (t, $^{3}J_{H-H}$ = 7,1 Hz, 3H, H-12)

RMN $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$) δ (ppm) = 190,4 (CO), 149,5 (C-8), 143,3 (C-5), 135,4 (C-2), 129,2 (C-4), 128,7 (C-3), 125,8 (C-7), 32,5 (C-9), 30,3 (C-10), 22,3 (C-11), 21,6 (C-6), 13,9 (C-12)

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

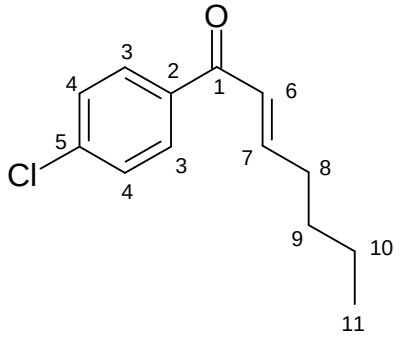
SM (IE) m/z (%)= 203 (12, M+1$^+$), 202 (24, M$^+$), 187 (35), 173 (14), 159 (20), 148 (29), 145 (28), 131 (17), 119 (100), 91 (54), 81 (7), 65 (15), 55 (8)



1-p-tolyl-oct-2-en-1-one : huile orange

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm) = 7,77 (d, $^3J_{H-H}$ = 8,2 Hz, 2H, H-3), 7,18 (d, $^3J_{H-H}$ = 7,9 Hz, 2H, H-4), 6,98 (dt, $^3J_{H-H}$ = 15,5 et 6,7 Hz, 1H, H-8), 6,80 (d, $^3J_{H-H}$ = 15,4 Hz, 1H, H-7), 2,33 (s, 3H, H-6), 2,22 (q, $^3J_{H-H}$ = 7 Hz, 2H, H-9), 1,4 (qt, $^3J_{H-H}$ = 7,3 Hz, 2H, H-10), 1,25 (m, 4H, H-11 et H-12), 0,82 (t, $^3J_{H-H}$ = 6.7 Hz, 3H, H-13).

RMN ^{13}C{^{1}H} ($CDCl_3$) δ (ppm) = 189,1 (CO), 148,2 (C-8), 142,2 (C-5), 133,5 (C-2), 127,4 (C-4), 126,9 (C-3), 123,9 (C-7), 30,8 (C-9), 29,7 (C-11), 26,2 (C-10), 20,6 (C-12), 18,8 (C-6), 11,5 (C-13)

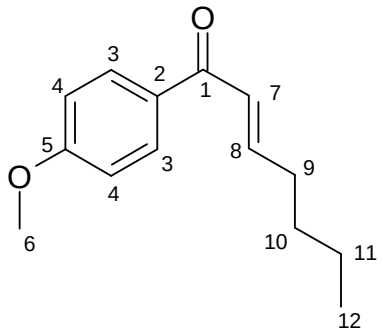


1-(*p*-chlorophényl)hept-2-èn-1-one : huile jaune

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm) = 7,87 (d, $^3J_{H-H}$ = 8,6 Hz, 2H, H-3), 7,43 (d, $^3J_{H-H}$ = 8,5 Hz, 2H, H-4), 7,08 (dt, $^3J_{H-H}$ = 15,5 Hz et 6,3 Hz, 1H, H-7), 6,84 (d, $^3J_{H-H}$ = 15,4 Hz, 1H, H-6), 2,32 (q, $^3J_{H-H}$ = 6,7 Hz, 2H, H-8), 1,25-1,56 (m, 4H, H-9 et H-10), 0,93 (t, $^3J_{H-H}$ = 7,2 Hz, 3H, H-11)

RMN ^{13}C{^{1}H} ($CDCl_3$) δ (ppm) = 189,6 (CO), 150,8 (C-7), 139 (C-5), 136,3 (C-2), 129,9 (C-3), 128,8 (C-4), 125,4 (C-6), 32,6 (C-8), 30,3 (C-9), 22,3 (C-10), 13,9 (C-11)

SM (IE) : m/z (%)= 223 (13, M+1$^+$), 222 (26, M$^+$), 207 (21), 193 (26), 187 (16), 179 (14), 168 (23), 154 (19), 141 (36), 139 (100), 115 (15), 111 (32), 81 (16), 75 (22), 55 (17)



1-*p*-méthoxyphényl-hept-2-èn-1-one : huile jaune

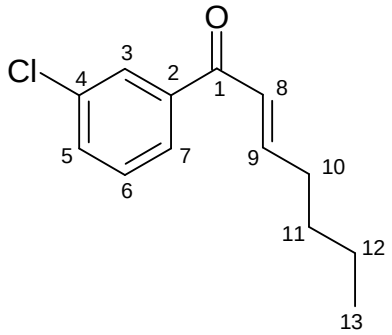
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm) = 7,86 (d, $^3J_{H-H}$ = 6,9 Hz, 2H, H-3), 6,96 (m, 1H, H-8), 6,85 (d, $^3J_{H-H}$ = 7 Hz, 2H, H-4), 6,80 (d, $^3J_{H-H}$ = 17 Hz, 1H, H-7), 3,77 (s, 3H, H-6), 2,22 (q, $^3J_{H-H}$ = 6,7 Hz, 2H, H-9), 1,35 (m, 4H, H-10 et H-11), 0,84 (t, $^3J_{H-H}$ = 5,2 Hz, 3H, H-12).

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

RMN $^{13}C\{^1H\}$ ($CDCl_3$) δ (ppm) = 189,1 (CO), 163,2 (C-5), 149 (C-8), 130,83 (C-3), 130,79 (C-2), 125,5 (C-7), 113,7 (C-4), 55,4 (C-6), 32,5 (C-9), 30,3 (C-10), 22,3 (C-11), 13,9 (C-12)

SM (IE) : m/z (%)= 219 (6, $M+1^+$), 218 (22, M^+), 189 (10), 175 (23), 164 (37), 150 (14), 135 (100), 121 (4), 107 (10), 92 (7), 77 (19), 63 (4), 55 (3)

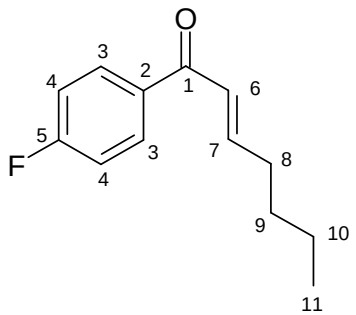
1-(3-chlorophényl)-hept-2-èn-1-one: huile orangée



RMN ^1H ($CDCl_3$) δ (ppm) = 7,79 (s, 1H, H-3), 7,70 (d, $^3J_{H-H}$ = 7,5 Hz, 1H, H-7), 7,40 (t, $^3J_{H-H}$ = 7,7 Hz, 1H, H-5), 7,3 (t, $^3J_{H-H}$ = 7,1 Hz, 1H, H-6), 7,09 (dt, $^3J_{H-H}$ = 15,2 et 4,8 Hz, 1H, H-9), 6,72 (d, $^3J_{H-H}$ = 15,4 Hz, H-8), 2,32 (q, $^3J_{H-H}$ = 6,9 Hz, 2H, H-10), 1,42 (m, 4H, H-11 et H-12), 0,94 (t, $^3J_{H-H}$ = 5,3 Hz, 3H, H-13).

RMN $^{13}C\{^1H\}$ ($CDCl_3$) δ (ppm) = 189,4 (CO), 151,1 (C-9), 139,6 (C-2), 134,8 (C-4), 132,5 (C-5), 129,8 (C-6), 128,6 (C-3), 126,6 (C-7), 125,4 (C-8), 32,6 (C-10), 30,2 (C-11), 22,3 (C-12), 13,8 (C-13)

SM (IE) : m/z (%)= 223 (12, $M+1^+$), 222 (34, M^+), 207 (24), 193 (31), 187 (29), 179 (16), 168 (19), 158 (13), 154 (19), 145 (20), 141 (34), 139 (100), 131 (13), 115 (20), 111 (38), 81 (12), 75 (22), 55 (30)



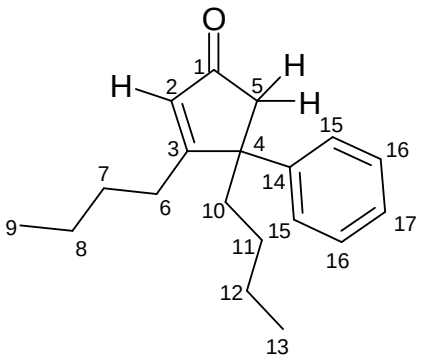
1-(4-fluorophényl)-hept-2-èn-1-one : huile jaune

RMN ^1H ($CDCl_3$) δ (ppm) = 7,96 (t, $^3J_{H-H}$ = 5,6Hz, 2H, H-3), 7.09 (m, 3H, H-4 et H-7), 6,85 (d, $^3J_{H-H}$ = 15,4 Hz, 1H, H-6), 2,31 (q, $^3J_{H-H}$ = 6,8 Hz, 2H, H-8), 1,43 (m, 4H, H-9 et H-10), 0,93 (t, $^3J_{H-H}$ = 7,1 Hz, 3H, H-11).

RMN $^{13}C\{^1H\}$ ($CDCl_3$) δ (ppm) = 189,0 (CO), 165,4 (d, $^1J_{C-F}$ = 254 Hz, C-5), 150,2 (C-7), 134,2 (d, $^4J_{C-F}$ = 13 Hz, C-2), 131,0 (d, $^3J_{C-F}$ = 37 Hz, C-3), 125,3 (C-6), 115,5 (d, $^2J_{C-F}$ = 87 Hz, C-4), 32,5 (C-8), 30,2 (C-9), 22,3 (C-10), 13,8 (C-11).

SM (IE) : m/z (%)= 207 (10, $M+1^+$), 206 (20, M^+), 191 (20), 177 (22), 163 (18), 152 (13), 149 (14), 138 (16), 123 (100), 109 (12), 95 (33), 81 (10), 75 (15), 55 (9)

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

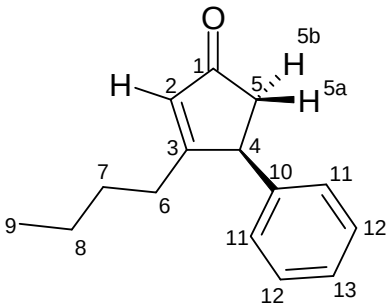


3,4-dibutyl-4-phenylcyclopent-2-enone : huile orange

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm) = 7,18 (m, 5H, H-15, H-16, H-17), 5,88 (s, 1H, H-2), 2,90 et 2,76 (système AB, 2H, CH_AH_B, ^{2}J = 18,8 Hz, H-5), 2,37 (t, 2H, $^{3}J_{H-H}$ = 7,6 Hz, H-6), 1,83 (m, 2H, H-10), 1,02-1,38 (m, 10H, H-6, H-7, H-8, H-11, H-12), 0,87 (t, 3H, $^{3}J_{H-H}$ = 7,3 Hz, H-9), 0,78 (t, 3H, $^{3}J_{H-H}$ = 7,3 Hz, H-13)

RMN $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$) δ (ppm) = 211,2 (C-1), 180,9 (C-3), 143,2 (C-14), 128,4 (C-16), 127,9 (C-2), 126,4 (C-17), 126,3 (C-15), 55,5 (C-4), 46,5 (C-5), 38,1 (C-6), 33,1 (C-10), 29,2 (C-7), 26,8 (C-11), 23,2 (C-12), 22,5 (C-8), 13,9 (C-13), 13,8 (C-9)

SM (IE) : m/z (%)= 270 (5, M^+), 214 (100), 172 (72)

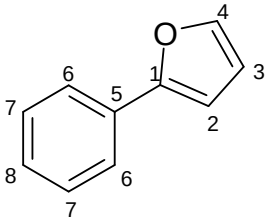


3-butyl-4-phénylcyclopent-2-ènone :

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm) = 7,31 (t, 2H, $^{3}J_{H-H}$ = 7 Hz, H-12), 7,22 (t, 1H, $^{3}J_{H-H}$ = 7,4 Hz, H-13), 7,13 (d, 2H, $^{3}J_{H-H}$ = 7 Hz, H-11), 6,02 (s, 1H, H-2), 3,6 (dd, 1H, $^{3}J_{H-H}$ = 7,2 et 2,6 Hz, H-4), 3,12 (dd, 1H, $^{3}J_{H-H}$ = 18,7 et 7 Hz, H-5b), 2,68 (d, 1H, $^{3}J_{H-H}$ = 18,9 Hz, H-5a), 2,48 (t, 2H, $^{3}J_{H-H}$ = 7,6 Hz, H-6), 1,63 (qt, 2H, $^{3}J_{H-H}$ = 7,6 Hz, H-7), 1,41 (h, 2H, $^{3}J_{H-H}$ = 7,5 Hz, H-8), 0,96 (t, 3H, $^{3}J_{H-H}$ = 7,3 Hz, H-9)

RMN $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$) δ (ppm) = 209,3 (CO), 182,6 (C-3), 140 (C-10), 129 (C-12), 128,6 (C-13), 127,7 (C-11), 127 (C-2), 52,4 (C-4), 41,5 (C-5), 33,4 (C-6), 29,3 (C-7), 22,6 (C-8), 14 (C-9)

SM (IE) : m/z (%)= 214 (65, M^+), 172 (17, M^+-C_3H_7), 157 (100), 143 (8), 129 (50), 128 (30), 115 (10), 91 (8), 77 (3)



2-phénylfurane : huile orange

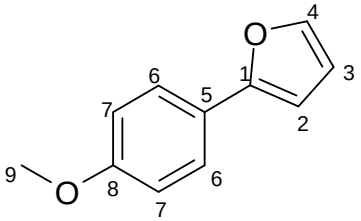
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm) = 7,67 (d, $^{3}J_{H-H}$ = 7,44 Hz, 2H, H-6), 7,45 (d, $^{3}J_{H-H}$ = 1 Hz, 1H, H-4), 7,37 (t, $^{3}J_{H-H}$ = 7,4 Hz, 2H, H-7), 7,24 (t, $^{3}J_{H-H}$ = 7,4 Hz, 1H, H-8), 6,64 (d, $^{3}J_{H-H}$ = 3,2 Hz, 1H, H-2), 6,46 (dd, $^{3}J_{H-H}$ = 1,8 et 3,2 Hz, 1H, H-3)

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

RMN $^{13}C\{^1H\}$ ($CDCl_3$) δ (ppm) =

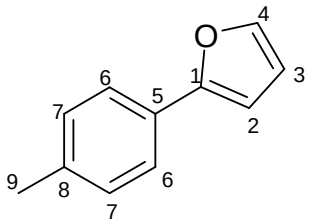
SM (IE) : m/z (%)= 144 (100, M^+), 115 (85), 89 (12), 76 (8), 62 (8)

2-(4-méthoxyphényl)-furane : huile orange



RMN ^1H ($CDCl_3$) δ (ppm) = 7,51 (d, $^3J_{H-H}$ = 8,8 Hz, 2H, H-6), 7,33 (large s, 1H, H-4), 6,82 (d, $^3J_{H-H}$ = 7,8 Hz, 2H, H-7), 6,42 (d, $^3J_{H-H}$ = 3,2Hz, 1H, H-2), 6,35 (dd, $^3J_{H-H}$ = 1,7 et 3,2 Hz, 1H, H-3), 3,72 (s, 3H, H-9)

RMN $^{13}C\{1H\}$ (CDCl3) δ (ppm) = 159 (C-8), 154 (C-1), 141,4 (C-4), 125,3 (C-5), 124,1 (C-6), 114,1 (C-7), 111,6 (C-3), 103,4 (C-2), 55,3 (C-9)



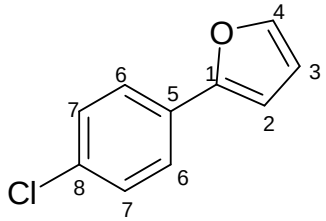
2-*p*-tolyl-furane : huile orange

RMN ^1H ($CDCl_3$) δ (ppm) = 7,56 (d, $^3J_{H-H}$ = 8,2 Hz, 2H, H-4) ; 7,44 (d, $^3J_{H-H}$ = 1,2 Hz, 1H, H-6), 7,18 (d, $^3J_{H-H}$ = 8 Hz, 2H, H-7), 6,59 (d, $^3J_{H-H}$ = 3,2 Hz, 1H, H-2), 6,45 (dd, $^3J_{H-H}$ = 1,9 et 3,4 Hz, 1H, H-3), 2,36 (s, 3H, H-9)

RMN $^{13}C\{^1H\}$ ($CDCl_3$) δ (ppm) = 154,2 (C-1), 141,7 (C-4), 137,2 (C-5), 129,4 (C-8), 128,2 (C-6), 123,8 (C-7), 111,6 (C-3), 104,2 (C-2), 21,3 (C-9)

SM (IE) : m/z (%)= 158 (100, M^+), 129 (54), 115 (22), 102 (4), 77 (4), 63 (4), 51 (4)

2-(*p*-chlorophényl)-furane : huile orange

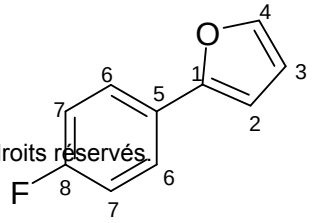


RMN ^1H ($CDCl_3$) δ (ppm) = 7,59 (d, $^3J_{H-H}$ = 8,5 Hz, 2H, H-6), 7,46 (d, $^3J_{H-H}$ = 1,2 Hz, 1H, H-4), 7,34 (d, $^3J_{H-H}$ = 8,6 Hz, 2H, H-7), 6,64 (d, $^3J_{H-H}$ = 3,4 Hz, 1H, H-2), 6,47 (dd, $^3J_{H-H}$ = 1,8 et 3,4 Hz, 1H, H-3)

RMN $^{13}C\{^1H\}$ ($CDCl_3$) δ (ppm) = 152,9 (C-1), 142,3 (C-4), 133 (C-5), 129,4 (C-8), 128,9 (C-7), 125 (C-6), 111,8 (C-3), 105,4 (C-2)

SM (IE) : m/z (%)= 178 (100, M^+), 149 (30), 115 (60), 89 (4), 75 (4), 63 (4)

2-(*p*-fluorophényl)-furane : huile orange



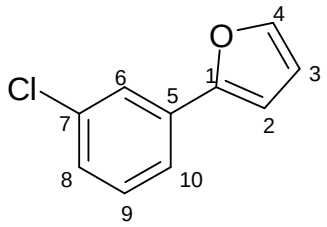
© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm) = 7,63 (dd, $^{3}J_{H-F}$ = 5,3 Hz, $^{3}J_{H-H}$ = 8,8 Hz, 2H, H-7), 7,45 (d, $^{3}J_{H-H}$ = 1,3 Hz, 1H, H-4), 7,07 (d, $^{3}J_{H-H}$ = 8,8 Hz, 2H, H-6), 6,58 (d, $^{3}J_{H-H}$ = 3,2 Hz, 1H, H-2), 6,45 (dd, $^{3}J_{H-H}$ = 1,8 et 3,2 Hz, 1H, H-3)

RMN $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$) δ (ppm) = 162 (d, J= 245 Hz, C-), 153,2 (C-), 142 (C-), 127,3 (C-), 125,5 (C-), 115,6 (C-), 111,7 (C-), 104,6 (C-)

SM (IE) : m/z (%)= 162 (100, M^+), 133 (98), 107 (8), 83 (6), 57 (4)

2-(*m*-chlorophényl)-furane : huile orange

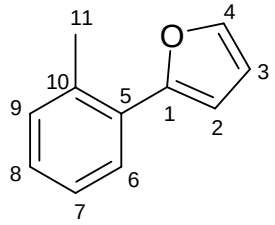


RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm) = 7,58 (s large, 1H, H-4), 7,45 (d, $^{3}J_{H-H}$ = 7,7 Hz, 1H, H-8), 7,4 (s large, 1H, H-6), 7,22 (t, $^{3}J_{H-H}$ = 7,9 Hz, 1H, H-9), 7,13 (d, $^{3}J_{H-H}$ = 8,2 Hz, 1H, H-10), 6,59 (d, $^{3}J_{H-H}$ = 3,4 Hz, 1H, H-2), 6,4 (dd, $^{3}J_{H-H}$ = 1,7 et 3,2 Hz, 1H, H-3)

RMN $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$) δ (ppm) = 152,5 (C-1), 142,6 (C-4), 134,7 (C-7), 132,5 (C-5), 130 (C-9), 127,2 (C-8), 123,8 (C-6), 121,8 (C-10), 111,8 (C-3), 106,1 (C-2)

SM (IE) : m/z (%)=

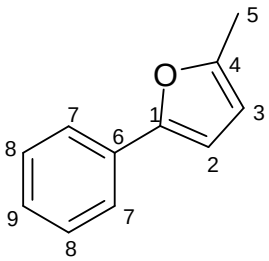
2-(*o*-tolyl)-furane : huile orange



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm) = 7,51 (d, $^{3}J_{H-H}$ = 1,5 Hz, 1H, H-4), 7,34 (t, $^{3}J_{H-H}$ = 7,9 Hz, 1H, H-8), 7,28 (d, $^{3}J_{H-H}$ = 8 Hz, 1H, H-6), 7,15 (m, 2H, H-7 et H-9), 6,51 (d, $^{3}J_{H-H}$ = 3,2 Hz, 1H, H-2), 6,48 (dd, $^{3}J_{H-H}$ = 3,5 et 1,8 Hz, 1H, H-3), 2,43 (s, 3H, H-11)

RMN $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$) δ (ppm) = 153,6 (C-1), 141,6 (C-4), 134,6 (C-8), 131,1 (C-6), 130,8 (C-9), 127,4 (C-10), 127,1 (C-7), 126 (C-5), 111,3 (C-3), 108,5 (C-2), 21,8 (C-11)

1-phényl-4-méthylfurane : huile jaune

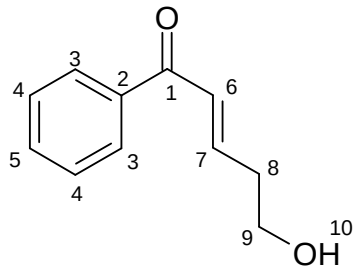


RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm) = 7,51 (d, $^{3}J_{H-H}$ = 7,7Hz, 2H, H-7), 7,22 (t, $^{3}J_{H-H}$ = 7,5 Hz, 2H, H-8), 7,08 (t, $^{3}J_{H-H}$ = 7,3 Hz, 1H, H-9), 6,41 (d, $^{3}J_{H-H}$ = 2,9 Hz, 1H, H-2), 5,92 (s large, 1H, H-3), 2,23 (s, 3H, H-5)

RMN $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$) δ (ppm) = 152,5 (C-4), 152,1 (C-1), 131,4 (C-6), 128,8 (C-8), 126,9 (C-9), 123,5 (C-6), 107,9 (C-3), 106 (C-2), 13,8 (C-5)

SM (IE) : m/z (%) = 158 (100, M^+), 129 (22), 115 (18), 105 (4), 89 (4), 77 (5), 51 (4)

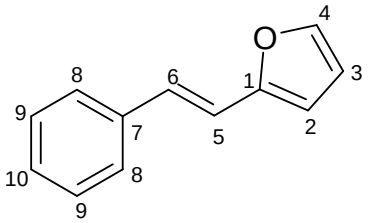
© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl



RMN ^{1}H (brut réactionnel avec insert de D_2O) δ (ppm) = 7,87 (d, $^{3}J_{H-H}$ = 8,4 Hz, 2H, H-3), 7,52-7,48 (m, 1H, H-5), 7,41-7,39 (m, 2H, H-4), 7,01-6,9 (m, 2H, H-6 et H-7), 3,79 (t, $^{3}J_{H-H}$ = 6,3 Hz, 2H, H-9), 2,57 (large s, 1H, H-10), 2,53 (dd, $^{3}J_{H-H}$ = 12,1 et 6,1 Hz, 2H, H-8)

RMN $^{13}C\{^{1}H\}$ (brut réactionnel avec insert de D_2O) δ (ppm) = 190,9 (C-1), 145,9 (C-7), 137,4 (C-2), 132,7 (C-5), 128,5 (C-3 et C-4), 127,7 (C-6), 60,8 (C-9), 36 (C-8)

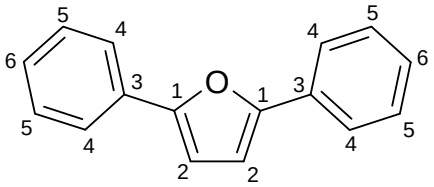
(*E*)-2-styrylfurane : solide orange (Pf = °C)



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm) = 7,39 (d, $^{3}J_{H-H}$ = 7,5 Hz, 2H, H-8), 7,33 (s large, 1H, H-4), 7,27 (t, $^{3}J_{H-H}$ = 7,3Hz, 2H, H-9), 7,17 (t, $^{3}J_{H-H}$ = 7,3 Hz, 1H, H-10), 6,97 (d, $^{3}J_{H-H}$ =16,2 Hz, 1H, H-6), 6,82 (d, $^{3}J_{H-H}$ = 16,4 Hz, 1H, H-5), 6,35 (m, 1H, H-3), 6,28 (d, $^{3}J_{H-H}$ = 3,1 Hz, 1H, H-2)

RMN $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$) δ (ppm) = 153,3 (C-1), 142,1 (C-4), 137 (C-7), 128,7 (C-9), 127,6 (C-10), 127,1 (C-8), 126,3 (C-6), 116,5 (C-5), 111,7 (C-3), 108,6 (C-2)

SM (IE) : m/z (%) = 170 (100, M^+), 141 (95), 115 (44), 89 (5), 63 (4)

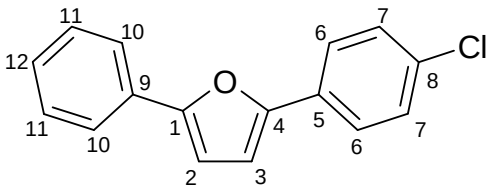


2,5-diphénylfurane : solide jaunâtre (Pf = 85-86°C)

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm) = 7,74 (d, $^{3}J_{H-H}$ = 6.8Hz, 4H, H-4), 7,39 (t, $^{3}J_{H-H}$ = 6.6Hz, 4H, H-5), 7,26 (t, $^{3}J_{H-H}$ = 6,4Hz, 2H, H-6), 6.72 (s, 2H, H-2)

RMN 13C{1H} (CDCl3) δ (ppm) = 153,5 (C-1), 130,9 (C-3), 128,9 (C-5), 127,5 (C-6), 123,9 (C-4), 107,4 (C-2)

SM (IE) : m/z (%) = 220 (100, M^+), 191 (20), 165 (5), 115 (15), 105 (10), 89 (4), 77 (7)



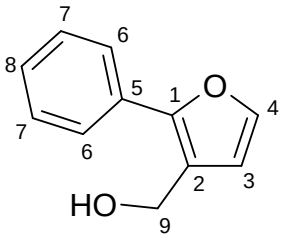
2-phényl-5-(*p*-chlorophényl)-furane : solide jaune

Pf =

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm) = 7,73 (d, $^{3}J_{H-H}$ = 7,4 Hz, 2H, H-10), 7,66 (d, $^{3}J_{H-H}$ = 8,6 Hz, 2H, H-6), 7,43-7,35 (m, 4H, H-11 et H-7), 7,28 (t, $^{3}J_{H-H}$ = 7,5 Hz, 2H, H-12), 6,73 (s, 2H, H-2 et H-3)

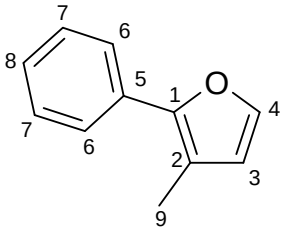
RMN $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$) δ (ppm) = 153,9 (C-1), 152,5 (C-4), 133,1 (C-9), 130,7 (C-5), 129,5 (C-8), 129,1 (C-7), 129 (C-11), 127,8 (C-12), 125,1 (C-6), 124 (C-10), 107,9 (C-2), 107,5 (C-3)



3-(2-phényl)furanylméthanol : huile jaune

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm) = 7,64 (d, $^{3}J_{H-H}$ = 7,3Hz, 2H, H-6), 7,44 (m, 3H, H-4 et H-7), 7,32 (t, $^{3}J_{H-H}$ = 7,3 Hz, 1H, H-8), 6,53 (d, $^{3}J_{H-H}$ = 1,7 Hz, 1H, H-3), 4,47 (s, 2H, H-9)

RMN $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$) δ (ppm) = 151,5 (C-1), 141,5 (C-4), 131 (C-5), 128,8 (C-8), 127,8 (C-7), 126,3 (C-6), 118 (C-2), 113,8 (C-3), 58,1 (C-9)



2-phényl-3-méthylfurane : huile dorée

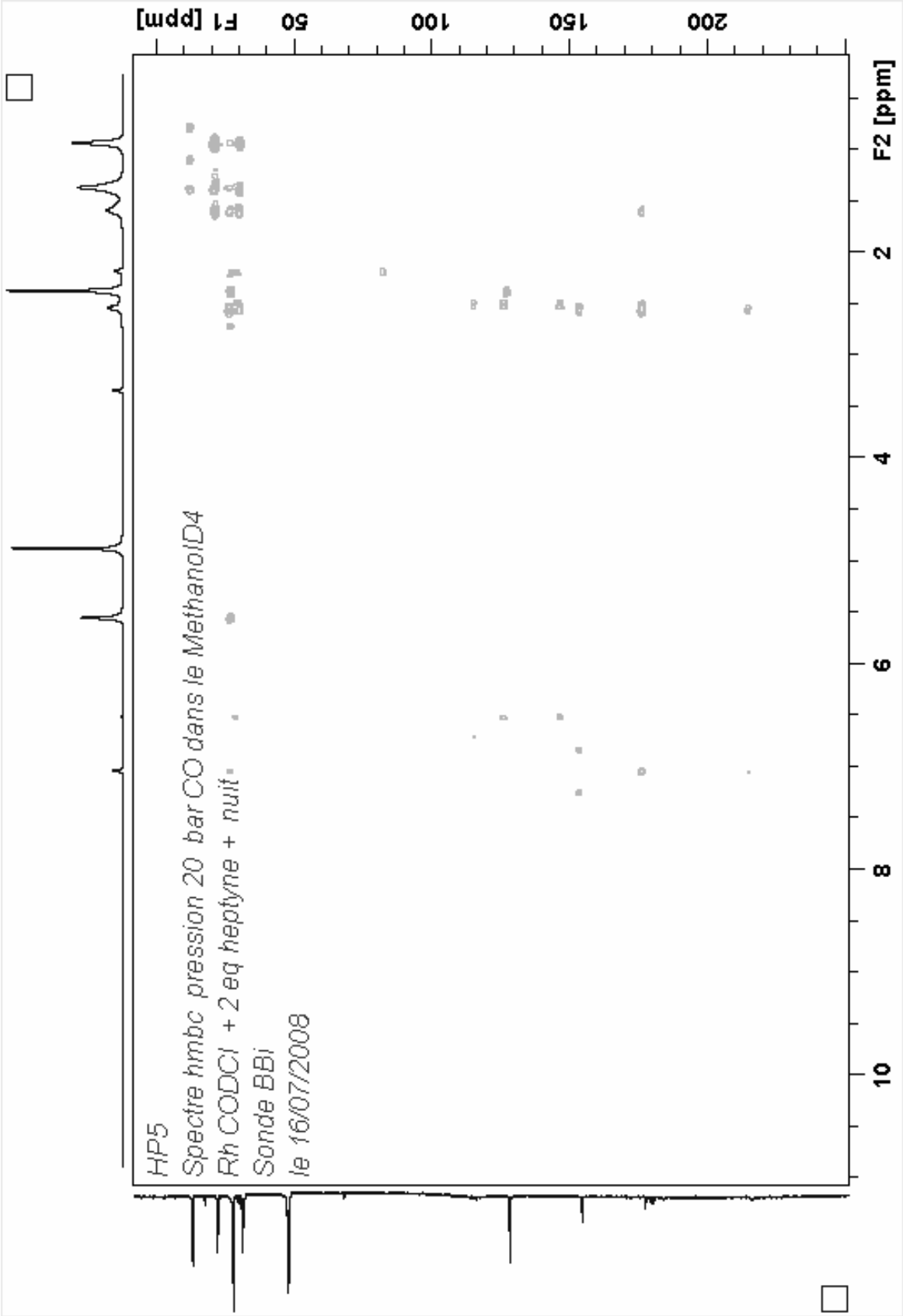
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ (ppm) = 7,62 (d, $^{3}J_{H-H}$ = 7,3 Hz, 2H, H-6), 7,43-7,38 (m, 3H, H-4 et H-6), 7,25 (t, $^{3}J_{H-H}$ = 7,2 Hz, 1H, H-8), 6,33 (d, $^{3}J_{H-H}$ = 1,4 Hz, 1H, H-3), 2,29 (s, 3H, H-9)

RMN $^{13}C\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$) δ (ppm) = 148,7 (C-1), 140,7 (C-4), 131,8 (C-5), 128,5 (C-8), 126,7 (C-7), 125,3 (C-6), 116,2 (C-2), 115,2 (C-3), 11,9 (C-9)

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

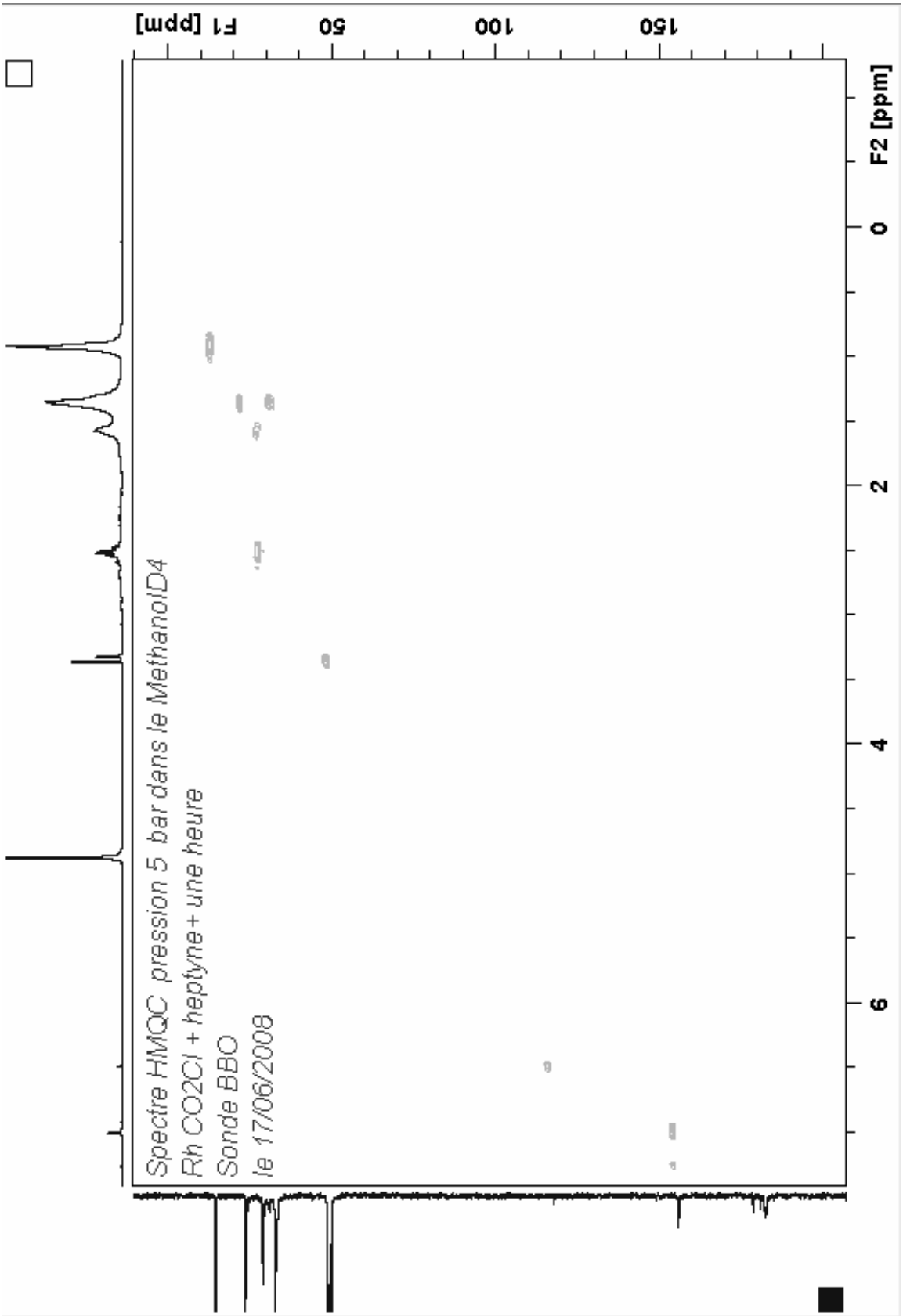
ANNEXES

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl



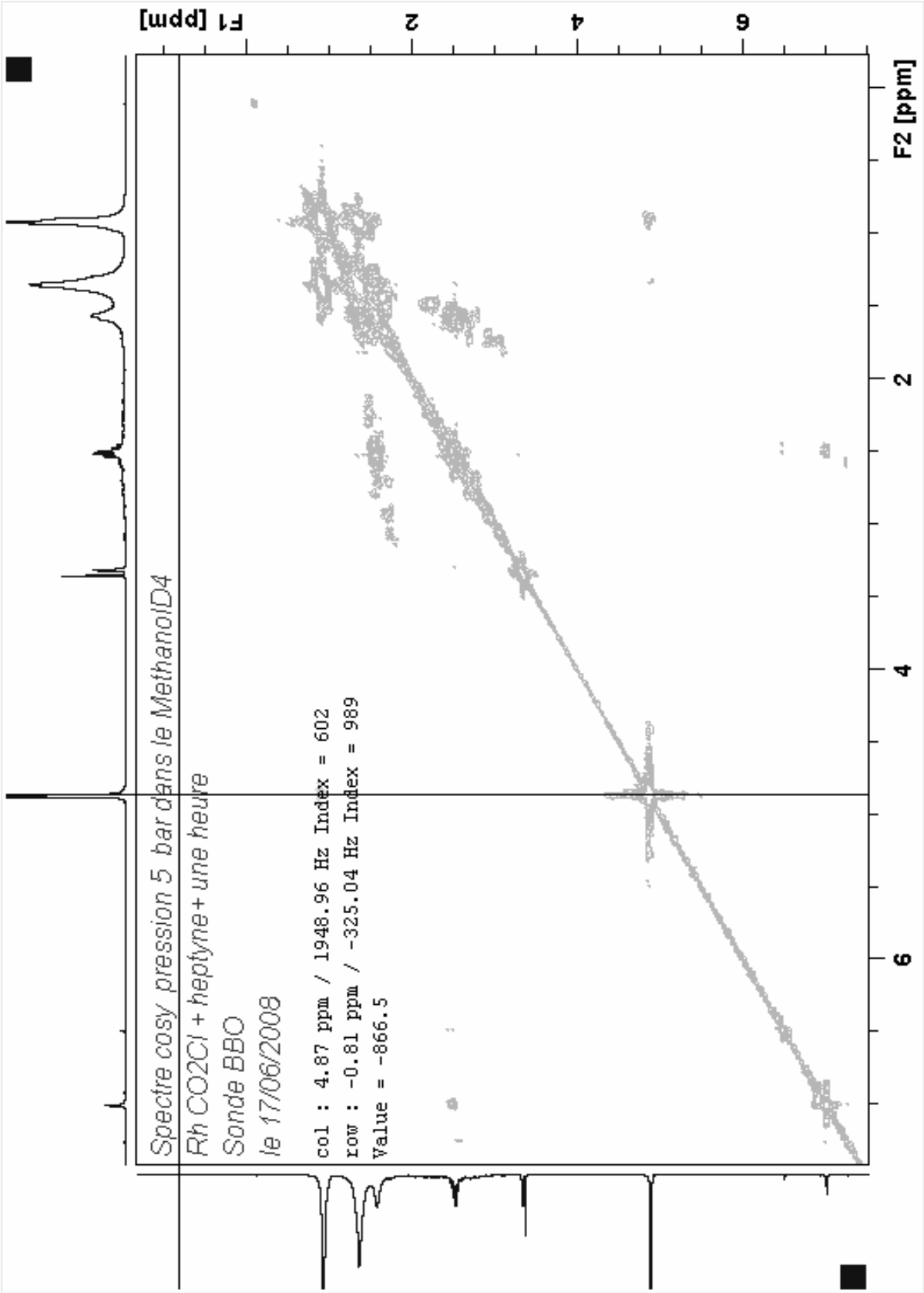
ANNEXE 1 Spectre HMBC du complexe résultant de la réaction entre $[Rh(COD)Cl]_2$ et l'hept-1-yne sous 20 bar de CO

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl



ANNEXE 2 Spectre HMQC du complexe résultant de la réaction entre $[Rh(COD)Cl]_2$ et l'hept-1-yne sous 20 bar de CO

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl



ANNEXE 3 Spectre COSY du complexe résultant de la réaction entre $[Rh(COD)Cl]_2$ et l'hept-1-yne sous 20 bar de CO

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl

RESUME :

Du fait de leur difonctionnalité et, donc, de par leur réactivité particulière, les cétones alpha,beta-insaturées interviennent dans de nombreux schémas de synthèse de molécules complexes et le développement de nouvelles voies pour leur préparation est donc d'une grande importance.

Ce travail consiste à développer la réaction d'hydroacylation carbonylante d'alcynes pour la synthèse d'énones. L'optimisation et le développement de ce système en utilisant les alcynes terminaux simples a permis d'obtenir divers énones avec de bons résultats. De plus, l'application de la réaction à des alcynes particuliers, notamment les alcools propargyliques, a permis l'accès à des motifs furanes.

L'étude du mécanisme de la réaction a aussi été entrepris avec l'utilisation d'outils analytiques et, plus particulièrement, la RMN sous pression de monoxyde de carbone. Cette étude a permis de recueillir des informations quant au cycle catalytique engagé dans cette transformation.

MOTS CLES : Catalyse homogène, Carbonylation, Réactions d'addition, catalyseurs au Rhodium, Alcynes, Acides boroniques, Cétones, Furanes.

ABSTRACT :

By their difonctionnality and, then, by their special reactivity, alpha,beta-unsaturated ketones are involved in numerous synthesis to access complexe molecules. The development of new pathways for their formation is a major field of research interst.

This work deals with the application of carbonyaltive hydroacylation reaction on terminal akynes for enones synthesis. After an optimisation step and the development of this system, we were able to obtain different enones in good yield and selectivities. In addition, the use of propargyl alcohols as substrate leads to the formation of furans.

A mecanistic investigation upon this reaction has been done with the help of analytical tools, especially NMR under high pressure of carbon monoxide. This study has brought several informations concerning the catalytic cycle of this transformation.

KEYWORDS : Homogeneous catalysis, Carbonylation, Addition reactions, Rhodium catalysts, Alkynes, Boronic acids, Ketones, Furans.

© 2009 Tous droits réservés.
http://www.univ-lille1.fr/bustl