

**THÈSE**

Présentée à

**L'UNIVERSITÉ DE LILLE 1 SCIENCES ET TECHNOLOGIES**

Pour obtenir le grade de

**DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DES SCIENCES ET TECHNOLOGIE DE LILLE**

Mention « Chimie Organique et Macromoléculaire »

par

**Benoit WAHL**

**Nouvelle réaction domino pallado-catalysée : alcoxycarbonylation/allylation  
pour la synthèse d'esters alpha-allylés**

Thèse dirigée par : M. André Mortreux, professeur à l'université de Lille 1

Soutenue publiquement le 09 décembre 2011.

Devant le jury constitué de :

Rapporteurs :

Pr. Gérard BUONO  
Pr. Christophe THOMAS

Professeur, Université Aix-Marseille III  
Professeur, Chimie-Paris Tech

Examineurs :

Pr. Giovanni POLI  
Pr. André MORTREUX  
Pr. Yves CASTANET  
Pr. Mathieu SAUTHIER

Professeur, Université Pierre et Marie Curie Paris VI  
Professeur, Université de Lille 1  
Professeur, Université de Lille 1  
Professeur, Université de Lille 1

A ma famille,

## Remerciements

Ce travail de thèse a été réalisé dans le cadre du projet ANR « Domino-CO », inscrit dans la thématique CP2D (Chimie et Procédés pour un Développement Durable). Je tiens donc tout d'abord à remercier l'Agence Nationale de la Recherche pour avoir financé ces travaux.

Je voudrais remercier vivement le Professeur André. Mortreux, coordinateur du projet ANR et directeur de ma thèse pour m'avoir accueilli au sein de l'UCCS et m'avoir permis de réaliser ces travaux. Je voudrais lui exprimer ma profonde gratitude pour les précieux conseils prodigués ainsi que pour son soutien pour la participation à de nombreux congrès, en France comme à l'étranger (OMCOS à Shanghai).

Je remercie tout particulièrement le Professeur Mathieu Sauthier pour son soutien quotidien pendant ces 3 ans, pour sa disponibilité, sa gentillesse, pour les nombreux et fructueux échanges scientifiques et pour m'avoir transmis ses nombreuses connaissances dans les différents domaines de la chimie étudiés au cours de la thèse.

Un grand merci au Professeur Yves Castanet pour ses nombreuses idées, son esprit critique vis-à-vis des résultats et pour l'écoute qu'il m'a accordée.

Je voudrais remercier chaleureusement l'équipe parisienne de Jussieu (UMR 7201), et tout particulièrement le Professeur Giovanni Poli, pour la collaboration tout au long de ces 3 ans, qui s'est avérée très fructueuse et pour m'avoir permis de séjourner au sein de son laboratoire à Jussieu en juin 2011 afin de résoudre des problèmes de synthèse. Merci donc à Frédéric Liron et à Steven Giboulot pour leur accueil chaleureux et leur disponibilité.

Je remercie vivement les membres du jury, les Professeurs Gérard Bueno et Christophe Thomas, d'avoir accepté d'évaluer ce travail et d'en être les rapporteurs.

Je voudrais également remercier Laura Dubrulle (stagiaire de 2<sup>ème</sup> année à l'IUT de Chimie) et Jean Charles Nebout (Master de Chimie 2<sup>ème</sup> année) que j'ai eu l'honneur d'encadrer durant ma thèse et qui ont contribué aux résultats présentés dans ce manuscrit.

Un grand merci à Hélène Bonin, nouveau membre de la «Dream Team Carbonylation » pour son aide précieuse lors de la rédaction du manuscrit et de la préparation de l'oral.

Je remercie tous mes collègues de travail, des différentes équipes du labo (polymères, métathèse, synthèse orga, carbonylation) pour la bonne ambiance tout au long de ces trois ans. Merci à Romain et sa fontaine à BuLi, à Paulo Scopus Thérèse le poulpe, pour avoir diffusé la coupe du monde 2010 sur grand écran, à Samirov24 le pirate, à Jonathan Mac Gyver, à Yong la boîte noire, à Nuts le lensois-parisien, fidèle partenaire de congrès et lâcheur professionnel, à Cafougnette, acolyte de

longue date, pour ses blagues grasses et merci à Till, pour sa rubrique « animaux » du midi et d'avoir daigné (après 1000 invitations) accepté de m'accompagner à l'harmonica

Pour finir je voudrais dédier ce mémoire à ma famille, qui m'a soutenu tout au long de mes études et de ce travail, qui a toujours été présente dans les moments difficiles et qui m'a donné la force d'avancer et d'aboutir à la personne que je suis aujourd'hui.

# Table des matières

<b>Abréviations</b>	<b>xiii</b>
<b>Introduction générale</b>	<b>1</b>
<b>Chapitre I. Partie bibliographique</b>	<b>7</b>
<b>1. Introduction</b>	<b>7</b>
1.1. Qu'est ce qu'une réaction domino ?	7
1.2. Classification de Tietze	7
1.3. Ambiguïté dans la terminologie	8
1.4. Réaction domino catalysée par un métal de transition	8
<b>2. Réactions domino avec du monoxyde de carbone</b>	<b>13</b>
2.1. Réaction domino radicalaire avec du monoxyde de carbone	13
2.2. Réactions domino impliquant une étape d'hydroformylation	15
2.3. Autres réactions domino impliquant une étape de carbonylation (insertion de CO)	22
2.4. Conclusion sur les réactions domino avec du monoxyde de carbone	31
<b>3. Alcoxycarbonylation sur des carbones de type <math>sp^3</math> (synthèse d'esters)</b>	<b>33</b>
3.1. Introduction	33
3.2. Alcoxycarbonylation sur des carbones $sp^3$ portant des groupes riches en électrons	33
3.3. Alcoxycarbonylation de carbones $sp^3$ portant des groupes fonctionnels électroattracteurs	47
<b>4. La réaction d'alkylation allylique</b>	<b>54</b>
4.1. Introduction	54
4.2. Historique	54
4.3. Mécanisme	55
<b>Chapitre II : Vers une réaction domino originale : principe et étude préalable des réactions d'alcoxycarbonylation et d'alkylation allylique.</b>	<b>61</b>
<b>1. Introduction et principe.</b>	<b>61</b>
<b>2. Réaction domino à partir d'halogénures de benzyle</b>	<b>62</b>
2.1. Introduction	62
2.2. Identification des réactions secondaires	62
2.3. Stratégie d'étude	63
2.4. Alcoxycarbonylation des halogénures de benzyles	64
2.5. Alkylation allylique de l'ester phénylacétique	64
<b>3. Réaction domino à partir d'<math>\alpha</math>-chlorocétones</b>	<b>71</b>
3.1. Introduction	71
3.2. Alcoxycarbonylation d' $\alpha$ -chlorocétones	71
<b>Chapitre III. Réaction domino carbonylation/allylation d'<math>\alpha</math>-chlorocétones</b>	<b>109</b>
<b>1. Introduction</b>	<b>109</b>
<b>2. Concept</b>	<b>109</b>
<b>3. Réactions secondaires.</b>	<b>110</b>
<b>4. Cycle catalytique</b>	<b>110</b>
<b>5. Réaction domino méthoxycarbonylation de la chloroacétone/alkylation allylique</b>	<b>111</b>

5.1. Alkylation allylique/ compatibilité	112
5.2. Réaction domino méthoxycarbonylation de la chloroacétone/alkylation allylique	115
5.3. Généralisation de la réaction domino	126
<b>6. Conclusion</b>	<b>130</b>
<b>Chapitre IV. Vers une réaction domino intramoléculaire</b>	<b>135</b>
<b>1. Introduction</b>	<b>135</b>
<b>2. Réaction domino à partir de 1-(2-(allyloxy)phényl)-2-chloroéthanone</b>	<b>135</b>
2.1. Principe	135
2.2. Synthèse du substrat de départ	136
2.3. Réaction domino	137
<b>3. Réaction domino à partir de la (E)-2-chloro-1-(2-(4-phénoxybut-2-èn-1-yl)phényl)éthanone</b>	<b>139</b>
3.1. Principe	139
3.2. Synthèse de la (E)-2-chloro-1-(2-(4-phénoxybut-2-èn-1-yl)phényl)éthanone 4	140
<b>4. Réaction domino à partir de la (E)-2-chloro-1-(2-(3-phénoxyprop-1-èn-1-yl)phényl)éthanone</b>	<b>142</b>
4.1. Principe	142
4.2. Synthèse de la (E)-2-chloro-1-(2-(3-phénoxyprop-1-èn-1-yl)phényl)éthanone 7	142
<b>5. Conclusion</b>	<b>145</b>
<b>Conclusion Générale</b>	<b>147</b>
<b>Chapitre V. Partie expérimentale</b>	<b>153</b>
<b>1. Matériel et analyses</b>	<b>153</b>
1.1. Rampe	153
1.2. Solvant	153
1.3. Gaz	153
1.4. Produits	153
1.5. Analyses	153
<b>2. Alkylation allylique du 2-phénylacétate de méthyle</b>	<b>154</b>
<b>3. Alcoycarbonylation d'α-chlorocétones</b>	<b>155</b>
3.1. synthèses d'α-chlorocétones	155
3.2. Mise en œuvre et optimisation de la réaction de carbonylation	156
3.3. Synthèse de β-cétoesters	158
3.4. Synthèses organométalliques	160
<b>4. Réaction domino carbonylation/allylation d'α-chlorocétones</b>	<b>161</b>
4.1. Synthèses de substrats allyliques	161
(cinnamyloxy)benzène :	161
4.2. Produits de réaction domino	162
<b>5. Synthèse de substrats pour réaction domino intramoléculaire</b>	<b>169</b>

## Abréviations

Abréviations	Groupements chimiques et solvants
Ac	Acétyle
Acac	Acétyle acétonate
AIBN	Azobis(isobutyronitrile)
APTS	Acide para-toluènesulfonique
Ar	Aryle
BINAP	2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphthyle
BIPHEP	2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-biphényle
BIPHEPHOS	6,6'-[(3,3'-di- <i>t</i> -butyl-5,5'-diméthoxy-1,1'-biphényl-2,2'-diyl)bis(oxy)]bis(dibenzo[d,f][1,3,2]dioxaphosphépin)-héli éthyle acetate
bmim	1-butyl-3-méthylimidazolium
BSA	N,O-bis(triméthylsilyl)acétamide
<i>n</i> -Bu	Butan-1-ol
cataCXium <sup>®</sup> A	Di(1-adamantyl)- <i>n</i> -butylphosphine
cod	Cyclooctadiène
Cy	Cyclohexyle
« DavePhos »	2-(Dicyclohexylphosphino)-2'-(N,N-diméthylamino)biphényle
Dbu	Dibenzilidène acétone
DBU	1,8-Diazabicycloundec-7-ène
1,2-DCE	1,2-Dichloroéthane
DCHEA	Dicyclohexyle éthylamine
DCM	Dichlorométhane
DMF	Diméthylformamide
DMPU	1,3-diméthyltétrahydro-2(1H)pyrimidone
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DPEphos	Bis(2-diphénylphosphinophényl)éther
dppb	1,4-bis(diphénylphosphino)butane
dppe	1,2-bis(diphénylphosphino)éthane

<b>dppf</b>	1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène
<b>dppp</b>	1,3-bis(diphénylphosphino)propane
<b>Et</b>	Ethyle
<b>GP</b>	Groupe ment partant
<b>« John Phos »</b>	2-(Di- <i>t</i> -butylphosphino)biphényle
<b>LDA</b>	Lithium diisopropylamide
<b>Me</b>	Méthyle
<b>NCS</b>	<i>N</i> -chlorosuccinimide
<b>NMP</b>	<i>N</i> -méthyl-2-pyrrolidone
<b>Ph</b>	Phényle
<b><i>i</i>-Pr</b>	Isopropyle
<b>TBADT</b>	Décaturngstate de tributyle ammonium
<b>THF</b>	Tétrahydrofurane
<b>TPPTS</b>	Triphénylphosphine trisulfonate de sodium
<b>Ts</b>	Tosyle
<b>Xantphos</b>	4,5-Bis(diphénylphosphino)-9,9-diméthylxanthène

#### **Abréviations**

<b>°C</b>	Degré Celsius
<b>G</b>	Gramme
<b>h</b>	Heures
<b>L</b>	Litres
<b>Min</b>	Minutes
<b>Mol%</b>	concentration molaire

#### **Abréviations**

<b>éq</b>	Equivalent molaire
<b>t.a</b>	Température ambiante

#### **Unités et constantes chimiques**

#### **Autres**

## **Abréviations**

**CCM**

**CPG**

**d**

**dd**

**dt**

**Hz**

**J**

**m**

**nd**

**ppm**

**q**

**Rdt**

**RMN**

**s**

**t**

## **Chromatographie et spectroscopie**

Chromatographie sur couche mince

Chromatographie en phase gazeuse

Doublet

Doublet de doublets

Doublet de triplets

Hertz

Constante de couplage

Multiplet

Non déterminé

partie par million

Quadruplet

Rendement

Résonance Magnétique Nucléaire

Singulet

Triplet

## Introduction générale

La synthèse de molécules organiques complexes engendre la production de nombreux déchets à cause de la multitude de réactifs impliqués et des nombreuses procédures de purifications nécessaires pour isoler les composés. Par exemple, dans l'industrie pharmaceutique, pour 1 kg de produit synthétisé, 25 à 100 kg de déchets sont produits en moyenne.<sup>1</sup> Cette production de déchets a bien sûr un effet néfaste sur l'environnement et, de plus, est souvent la source de coûts supplémentaires par rapport à une procédure plus simple.

Pour pallier cette problématique, le concept de « chimie verte » est de plus en plus mis en application, que ce soit dans le développement industriel ou la recherche académique. Ce développement est viable car les approches « vertes » sont économiquement compatibles. Cela peut être expliqué par le fait que, par exemple, les procédures d'économie d'atomes produisent des quantités minimisées de produits secondaires, qui doivent être séparés des composés cibles, et doivent être retraités. Aussi, une réduction de la quantité de solvant utilisée diminuera le temps et les coûts énergétiques de purification. Cette nouvelle approche de la chimie moderne en plein essor est basée sur les 12 principes de la « chimie verte ».<sup>2</sup>

Parmi ces 12 principes, l'utilisation de réactions catalysées (principe n°9) demeure, dans de très nombreux cas, un bon outil pour réduire l'impact environnemental d'une synthèse en abaissant les barrières énergétiques. En particulier, les réactions catalysées de type domino représentent une solution intéressante pour contrebalancer la problématique de perte de solvant, de temps et d'utilisation abusive d'agents de séparation (principe n°5). Les réactions domino sont des transformations qui entraînent la formation de deux liaisons ou plus dans une procédure « one pot ». Après la formation d'une première fonctionnalité lors d'une première étape, on atteint le produit final suite à une seconde réaction qui suit directement la première sans purification intermédiaire. La synthèse rapide de molécules organiques complexes est donc réalisée avec des procédures de purification limitées et une efficacité du métal maximisée.

Par ailleurs les réactions de carbonylation catalysées par un métal sont reconnues comme étant un outil puissant pour la synthèse d'un grand nombre de fonctions carbonyles telles que les aldéhydes, les cétones, les amides ou encore les esters.<sup>3</sup> Ces fonctions se retrouvent dans un très grand nombre de molécules d'intérêt (thérapeutique par exemple) ou sont impliquées dans des rétro-synthèses en tant que fonctions réactives. En comparaison avec les autres méthodes utilisées pour incorporer la fonction carbonyle dans une molécule, l'utilisation directe du monoxyde de carbone comme réactif

---

<sup>1</sup> (a) R. A. Sheldon, *Chemtech* **1994**, 24, 38-47 ; (b) K. H. Shaughnessy, R. B. De Vasher, *Current Organic Chemistry* **2005**, 9, 585-604.

<sup>2</sup> (a) P. T. Anastas, J. B. Zimmerman, *Environ. Sci. Technol.* **2003**, 37, 94A-101A ; (b) P. T. Anastas, M. M. Kirchoff, *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 686-694.

<sup>3</sup> (a) H. M. Colquhoun, D. J. Thompson, M. V. Twigg, *Plenum Press, New York* **1991**, XI, 296 S ; (b) *Topics in Organometallic chemistry*, (Ed : M. Beller), vol 18, **2006**, Springer-Verlag Berlin Heidelberg.

présente de gros avantages, économiquement attractifs, qui sont compatibles avec une partie des douze principes de la chimie verte :

- Le monoxyde de carbone est un gaz peu cher et abondant qui peut être obtenu à partir de ressources fossiles mais également à partir de ressources renouvelables (principe n°7). La transformation de toute source carbonée en monoxyde de carbone est totale via une procédure de gazéification. Si historiquement, et encore aujourd'hui, la source carbonée provient principalement de charbon ou de pétrole, de gros efforts ont été fournis pour réaliser la synthèse du mélange CO/H<sub>2</sub> à partir de biomasse (procédé BioSyngas).<sup>4</sup> De plus, le CO est aussi un produit secondaire de processus métallurgiques importants.
- Le monoxyde de carbone est entièrement incorporé dans le produit final, ce qui permet une maximisation de l'économie d'atomes (principe n°2). Ce principe a été exploité, par exemple, pour la synthèse de l'ibuprofène, suivant le processus Boots-Hoechst Celanese. Cette synthèse en trois étapes inclut une réaction de carbonylation et permet une bien meilleure économie d'atomes et d'étapes, par rapport à la synthèse traditionnelle en 6 étapes.<sup>5</sup> De plus, lorsqu'on utilise CO, même en excès, aucune procédure compliquée n'est nécessaire pour séparer ce réactif des produits formés, puisqu'il suffit de le laisser dégazer du milieu, en prenant les précautions nécessaires compte tenu de sa toxicité. Alternativement, le gaz peut être récupéré à des fins d'utilisation ultérieure.

Tous ces avantages, ont fait du monoxyde de carbone une matière première utilisée dans plusieurs processus catalytiques pour la synthèse à grande échelle d'intermédiaires comme les aldéhydes aliphatiques (hydroformylation catalysée par le cobalt ou le rhodium) ou l'acide acétique (carbonylation du méthanol catalysée par l'iridium ou le rhodium). Il faut également noter l'utilisation des réactions de carbonylation en chimie fine et ceci va tendre à augmenter dans le futur. Un bel exemple d'utilisation du CO en chimie fine est la synthèse de dérivés du benzaldéhyde par carbonylation d'halogénures d'aryle, synthèses appliquées à l'échelle industrielle depuis 2005.<sup>6</sup>

Dans ce contexte, l'approche qui consiste à combiner les avantages de la chimie du CO avec les concepts de réaction domino est très attractive et scientifiquement excitante. Cette approche a donné lieu à quelques exemples de réactions de carbonylation intégrées dans une séquence domino ou dans des réactions multicomposants qui sont toutes des réactions « one pot » : hydroformylation (avec syngas)/formation d'acétal et séquences dérivées,<sup>7</sup> réactions radicalaires avec du CO,<sup>8</sup>

---

<sup>4</sup> J. R. Salge, B. J. Dreyer, P. J. Dauenhauer, L. D. Schmidt, *Science* **2006**, *314*, 801-804.

<sup>5</sup> V. Elango, M. A. Murphy, B. L. Smith, K. G. Davenport, G. N. Mott, G. L. Moss, *US Patent* No 4981995 **1991**, Hoechst Celanese Corp.

<sup>6</sup> S. Klaus, H. Neumann, A. Zapf, D. Strübing, S. Hübner, J. Almena, T. Riermeier, P. Groß, M. Sarich, W. -R. Krahnert, K. Rossen, Matthias Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 154-158.

<sup>7</sup> Voir <sup>3</sup>(b) chapitre : Synthetic Applications of Tandem Reactions Sequences Involving Hydroformylation, P. Eilbracht, A. M. Schmidt pour une revue complète.

réactions avec des imines et des chlorures d'acyles pour la synthèse d'hétérocycles,<sup>9</sup> et séquences carbométallation pallado-catalysée/carbonylation.<sup>10</sup>

Cependant, à notre connaissance, il n'y a pas d'exemple de séquence domino incluant une réaction d'alkylation allylique pallado-catalysée dans laquelle le nucléophile est obtenu via une réaction de carbonylation.

Le travail décrit dans cette thèse concerne donc le développement de réactions domino originales qui combinent une étape de carbonylation et une étape d'alkylation allylique. Conformément au principe fondamental de la réaction domino, l'objectif est de réaliser la séquence réactionnelle avec succès en ayant tous les réactifs présents dès le début de l'expérience.

Ce travail sera structuré de la façon suivante : dans le chapitre 1, le concept de réaction domino sera défini, puis, les réactions de type domino impliquant du monoxyde de carbone seront passées en revue, de façon non exhaustive. Enfin, et de façon volontairement exhaustive, nous présenteront la réaction d'alcoxycarbonylation sur des carbones présentant une hybridation de type  $sp^3$ , composés sur lesquels nous avons tout particulièrement travaillé durant cette thèse.

Le chapitre 2 sera consacré à l'étude préalable individuelle des réactions mises en jeu dans la réaction domino alcoxycarbonylation/alkylation allylique. L'étude sera réalisée sur deux familles de substrats bien particuliers : les halogénures de benzyle et les  $\alpha$ -chlorocétones.

Dans le chapitre 3 seront présentés les résultats obtenus en réaction domino carbonylation/allylation intermoléculaire à partir d' $\alpha$ -chlorocétones.

Enfin, dans le dernier chapitre seront présentées les perspectives d'application de la réaction domino carbonylation/allylation en version intramoléculaire et les synthèses de substrats de départ pour ces réactions.

---

<sup>8</sup> (a) I. M. Brinza, A. G. Fallis, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3580 ; (b) S. Tsunoi, I. Ryu, S. Yamasaki, M. Tanaka, N. Sonoda, M. Komatsu, *Chem. Commun.* **1997**, 1889-1890 ; (c) I. Ryu, H. Kuriyama, S. Minakata, M. Komatsu, J. -Y. Yoon, S. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 12190-12191.

<sup>9</sup> M. D. Mihovilovic, P. Stanetty, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3612-3615.

<sup>10</sup> T. Sugihara, C. Copéret, Z. Owczarczyk, L. S. Harring, E.-I. Neghishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7923-7924.



## **Chapitre I. Partie bibliographique**



## Chapitre I. Partie bibliographique

### 1. Introduction

#### 1.1. Qu'est ce qu'une réaction domino ?

Le concept de « réaction domino » a été défini en 1996 par Tietze.<sup>11</sup> Il définit la réaction domino comme « **un processus impliquant des transformations qui créent deux liaisons ou plus (généralement des liaisons carbone-carbone), ayant lieu sous les mêmes conditions réactionnelles sans ajout de réactifs ou de catalyseurs supplémentaires, et dans lequel les réactions ultérieures sont une conséquence directe de la fonction formée lors de l'étape précédente.** »

Deux concepts sont essentiels dans la définition de la réaction domino donnée par Tietze :

- **Il n'y a pas d'ajout de réactifs ou de catalyseurs supplémentaires au cours de la réaction.**

Dans le cas contraire, on ne parle plus de réaction domino mais de réaction séquentielle.

- **Les réactions ultérieures sont une conséquence directe de la fonction formée lors de l'étape précédente.** En conséquence, un substrat contenant plusieurs fonctionnalités qui réagissent indépendamment dans le même milieu réactionnel, ne subit pas un processus que l'on peut qualifier de réaction domino.

#### 1.2. Classification de Tietze

Après avoir proposé une définition du concept de réaction domino, Tietze propose une classification des réactions domino en différentes catégories. Cette classification se base sur le mécanisme de la première étape de la réaction domino. Par exemple, si la première étape est une réaction radicalaire, alors la réaction domino sera dite « réaction domino radicalaire » quelque soit le mécanisme de la (ou des) étape(s) suivante(s). De cette façon, Tietze a défini 8 types de réactions domino : la réaction domino cationique, la réaction domino anionique, la réaction domino radicalaire, la réaction domino péricyclique, la réaction domino photochimique, la réaction domino carbénique, la réaction domino de type oxydo-réduction et la réaction domino catalysée par un métal de transition.

---

<sup>11</sup> L. F. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 115-136.

### 1.3. Ambiguïté dans la terminologie

On peut constater que le mot « domino » n'est pas le seul à être utilisé dans la littérature pour désigner ce concept de réaction en « one-pot ». En effet, on peut trouver les mots « tandem », « cascade », « zip » et « multicomposante » pour qualifier un processus réactionnel tel que l'a défini Tietze. Cette multiplicité de termes employés est parfois déroutante et nous verrons, un peu plus loin dans le chapitre, qu'un même mot peut être utilisé pour désigner deux concepts différents.

### 1.4. Réaction domino catalysée par un métal de transition

Lors de ce travail, nous nous sommes focalisés plus précisément sur les réactions domino catalysées par un métal de transition. L'utilisation des métaux dans des réactions de type domino est en plein essor depuis une vingtaine d'années.

#### 1.4.1. Classification

Les réactions domino catalysées par un métal de transition ont été classées suivant les processus catalytiques qu'elles mettent en jeu.

#### 1.4.2. Classification et terminologie de G. Poli

En 2002, le groupe de G. Poli a proposé une classification et terminologie permettant de distinguer les réactions domino catalysées par un métal de transition en fonction du processus catalytique mis en jeu :<sup>12</sup>

- I. La réaction « domino pure » (TM-DOM pour « transition-metal catalysed domino process »), processus impliquant un seul cycle catalytique conduit par un unique système catalytique.
- II. La réaction « pseudo domino » (TM-PDOM pour transition-metal catalysed pseudo-domino process), processus impliquant plusieurs cycles catalytiques mécaniquement indépendants, chaque cycle catalytique impliquant une transformation catalytique simple.

Parmi les réactions « pseudo domino », deux sous catégories de réactions ont été discriminées :

- 1) La réaction « pseudo domino de type I » : réaction pseudo domino composée d'un système catalytique unique capable de catalyser les différents processus catalytiques impliqués.

---

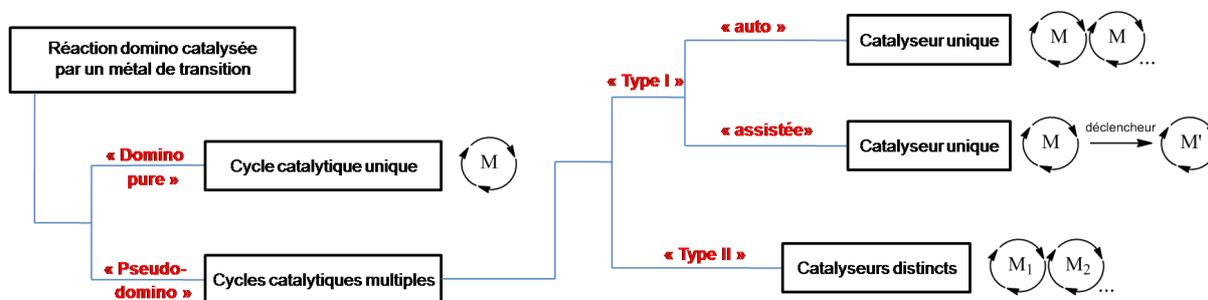
<sup>12</sup> (a) G. Poli, G. Giambastani, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 9456-9459. (b) G. Prestat, G. Poli, *Chemtracts – Org. Chem.* **2004**, 17, 97-103.

- 2) La réaction « pseudo domino de type II » : réaction domino impliquant plusieurs systèmes catalytiques mutuellement compatibles et de nature différente.

Enfin, parmi les réactions « pseudo domino de type I », deux sous catégories ont été distinguées :

- a) La réaction pseudo domino de type I « auto » si la transformation séquentielle est conduite par le même système catalytique.
- b) La réaction pseudo domino de type I « assistée » si une modification du catalyseur par un agent déclencheur est nécessaire pour transférer l'action catalytique au cours de la séquence.

Les classification et terminologie de G. Poli sont résumées dans le schéma ci-dessous (**Schéma I-1**) :



**Schéma I-1 : Classification et terminologie de G. Poli des réactions domino catalysées par un métal de transition**

#### 1.4.3. Terminologie de dos Santos

En 2004, dos Santos adopte une terminologie différente pour désigner les différents types de réaction domino.<sup>13</sup> Il propose que toute réaction mettant en jeu au moins deux cycles catalytiques distincts soit qualifiée de « réaction tandem », alors que l'appellation « réaction domino » serait exclusivement réservée aux réactions mettant en jeu un seul cycle catalytique. Le mot « cascade » est, quant à lui, utilisé pour désigner une réaction domino contenant au moins 3 étapes.

Le mot « tandem » employé dans la terminologie de dos Santos avait été défini en 1996 par Denmark pour désigner, plus généralement, des réactions se produisant l'une après l'autre dans le même milieu réactionnel.<sup>14</sup> D'après cette définition, la réaction « tandem » désigne également les réactions de type séquentielles au cours desquelles, un ou plusieurs réactifs ou catalyseurs sont introduits en cours de réaction. Or les réactions séquentielles ne sont pas considérées comme des réactions domino, d'après la définition de Tietze. D'où l'ambiguïté que l'on retrouve dans la littérature quant à l'emploi de ces différents termes. D'ailleurs, Tietze indiquait que le mot « tandem » était souvent utilisé pour

<sup>13</sup> D. E. Fogg, E. N. dos Santos, *Coordin. Chem. Rev.* **2004**, 248, 2365-2379.

<sup>14</sup> S. E. Denmark, A. Thorarensen, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 137-165.

désigner une combinaison de deux réactions ou plus. Cependant, il suggérait de ne plus utiliser ce mot car il désigne littéralement « deux en même temps » et donc n'est pas adapté pour désigner des transformations successives dans le temps, telles que nous les avons vues.

#### 1.4.4. Choix de terminologie

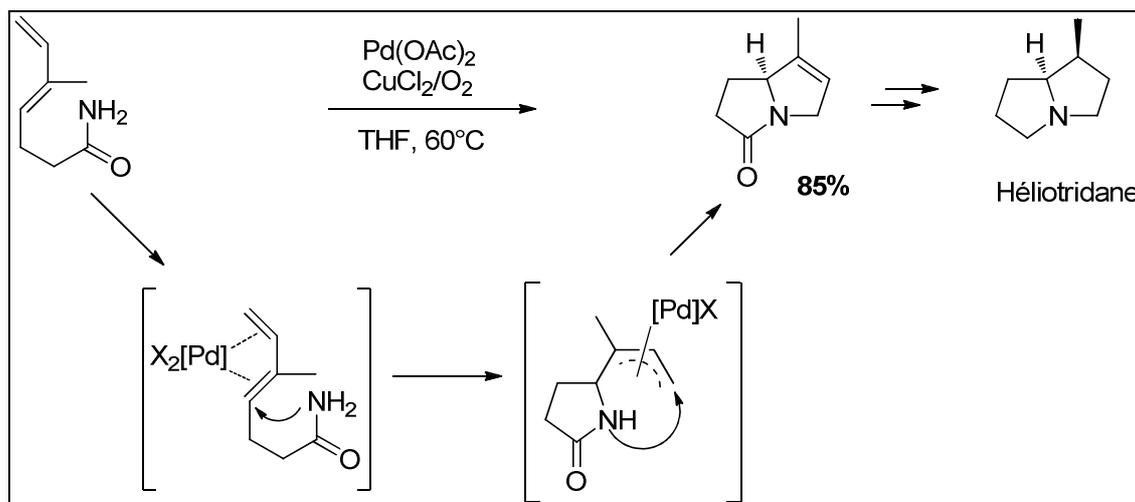
C'est pourquoi nous avons décidé d'abandonner la terminologie de dos Santos qui utilise le mot « tandem ». Dans la suite de ce manuscrit, nous adopterons donc la terminologie de Tietze reprécisée plus tard par G. Poli.

Dans le paragraphe suivant, chaque type de réaction domino (domino pure, pseudo domino de type I et pseudo domino de type II) sera illustré par un exemple de la littérature.

#### 1.4.5. Exemples de réactions domino catalysées par un métal de transition

##### 1.4.5.1. Exemple de réaction domino pure (un seul cycle catalytique)

Un exemple de réaction domino pure a été donné par Backvall en 1992 avec une double attaque nucléophile intramoléculaire de 1,3-diènes par un amide, réaction catalysée au palladium (**Schéma I-2**)<sup>15</sup>.



**Schéma I-2 : exemple de réaction domino pure**

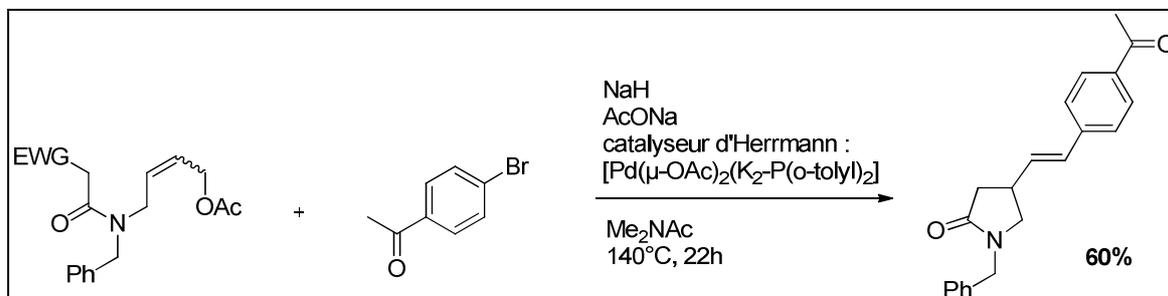
Dans cette réaction, la coordination du Pd(II) au diène entraîne une première *anti* hétéropalladation par l'amide primaire. Le complexe  $\pi$ -allylique de palladium est ensuite piégé par attaque nucléophile intramoléculaire de l'amide secondaire pour former un second cycle. Une espèce de Pd(0) étant générée après l'attaque de l'amide sur le  $\pi$ -allyle, la présence d'un oxydant est nécessaire pour régénérer une espèce de Pd(II) et ainsi initier un nouveau cycle catalytique. A noter que cette méthode permet de réaliser la synthèse d'un précurseur de l'héliotridane avec un bon rendement.

<sup>15</sup> P. G. Andersson, J. -E. Bäckvall, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8696-8698.

1.4.5.2. Exemples de réactions pseudo-domino (cycles catalytiques multiples)

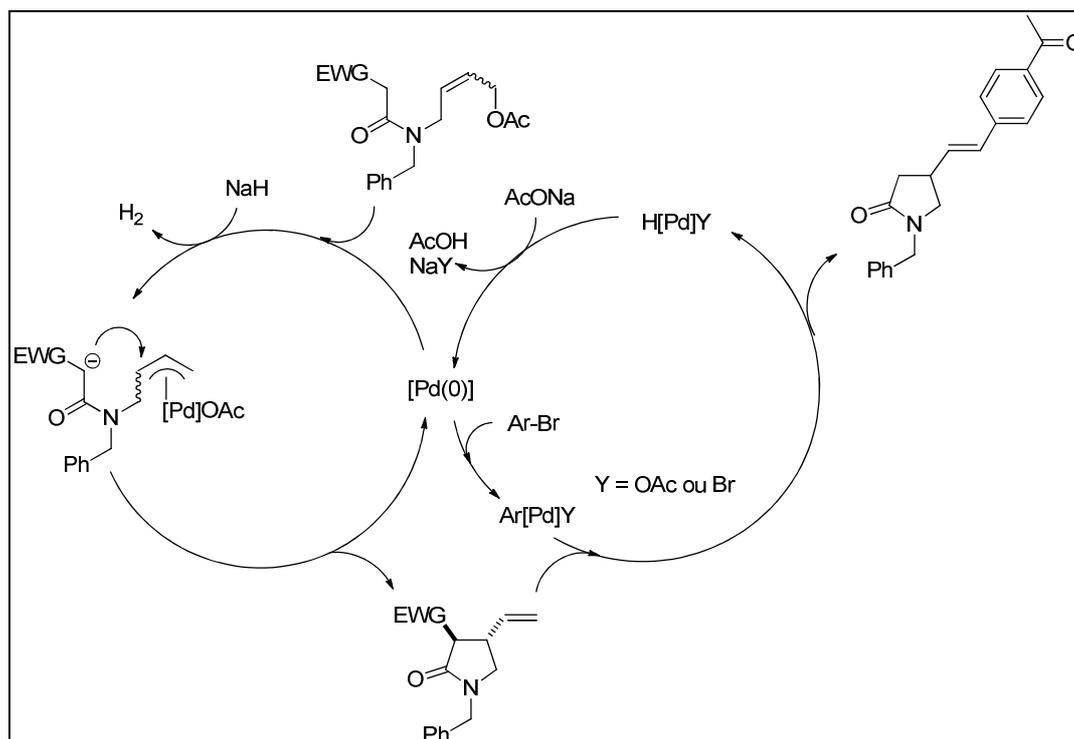
1.4.5.2.1. Réactions pseudo-domino de type I (avec un unique système catalytique)

Un exemple de réaction pseudo-domino de type I a été donné par le groupe de G. Poli en 2001.<sup>16</sup> Il s'agit d'une séquence alkylation allylique/couplage de Heck catalysée au palladium. (**Schéma I-3**) :



**Schéma I-3 : exemple de réaction pseudo-domino de type I auto-catalysée : alkylation allylique/couplage de Heck pallado-catalysée**

Le processus est basé sur un unique système catalytique de Pd(0) qui permet la réalisation de deux processus catalytiques distincts (**Schéma I-4**) :



**Schéma I-4 : Mécanisme proposé pour la réaction domino alkylation allylique/couplage de Heck pallado-catalysée**

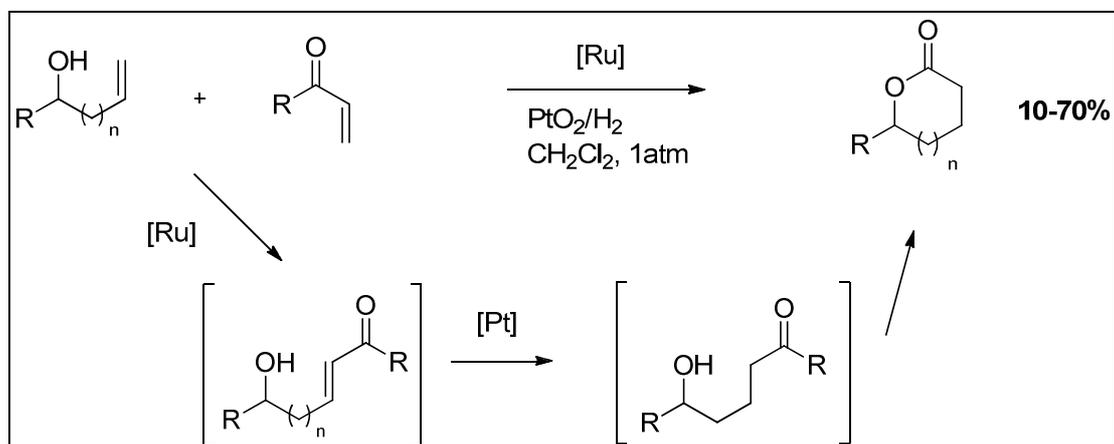
<sup>16</sup> G. Poli, G. Giambastani, B. Pacini, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 5179-5182.

La première étape consiste en une cyclisation intramoléculaire 5-exo par attaque d'un anion acétamide stabilisé, sur un acétate d'allyle. La deuxième étape est un couplage de Heck intermoléculaire entre la vinylpyrrolidone issue de la première étape et un bromure d'aryle.

A noter que cette réaction domino a été mise à profit par le même groupe pour la synthèse totale d'un analogue aza de l'épiisopropodophylline.<sup>17</sup>

#### 1.4.5.2.2. Réactions pseudo-domino de type II (plusieurs systèmes catalytiques compatibles)

En 2003, le groupe de Cossy a donné un exemple de réaction pseudo-domino de type II avec une réaction en trois étapes : métathèse croisée/hydrogénation/cyclisation.<sup>18</sup> Cette réaction domino est réalisée en présence de deux catalyseurs de nature différente : un catalyseur au ruthénium et un catalyseur au platine. Elle permet la synthèse de lactones substituées à partir d'alcools allyliques ou homoallyliques et d'acide acrylique dans une procédure « one-pot » en présence de deux catalyseurs compatibles entre eux (**Schéma I-5**) :



**Schéma I-5 : exemple de réaction pseudo-domino de type II : synthèse de lactones par métathèse croisée/hydrogénation/cyclisation**

<sup>17</sup> G. Poli, G. Giambastiani, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 9456-9459.

<sup>18</sup> J. Cossy, F. Bargiggia, S. BouzBouz, *Org. Lett.* **2003**, 5, 459-462.

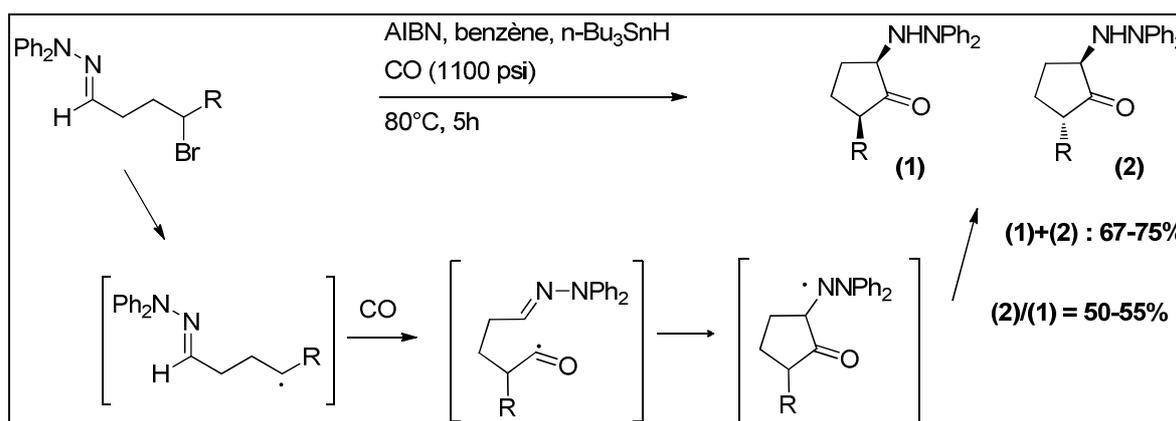
## 2. Réactions domino avec du monoxyde de carbone

Le monoxyde de carbone est un réactif très intéressant pour la synthèse catalytique de nombreuses fonctions carbonyles, qui peut, notamment, être impliqué dans des réactions de type domino. D'ailleurs, depuis une quinzaine d'années, les réactions domino mettant en jeu le monoxyde de carbone comme réactif, ont fait l'objet de nombreuses études.

### 2.1. Réaction domino radicalaire avec du monoxyde de carbone

Le monoxyde de carbone peut être impliqué dans des réactions domino faisant intervenir des espèces radicalaires.

En 1996, Fallis a décrit la synthèse d' $\alpha$ -hydrazinocyclopentanones par voie radicalaire à partir de N,N-diphénylhydrazone et de monoxyde de carbone.<sup>19</sup> Cette réaction met en jeu, la formation d'un radical acyle par piègeage d'un radical alkyle en présence de monoxyde de carbone, suivie d'une cyclisation intramoléculaire pour mener à la formation d' $\alpha$ -hydrazinocyclopentanone (**Schéma I-6**) :



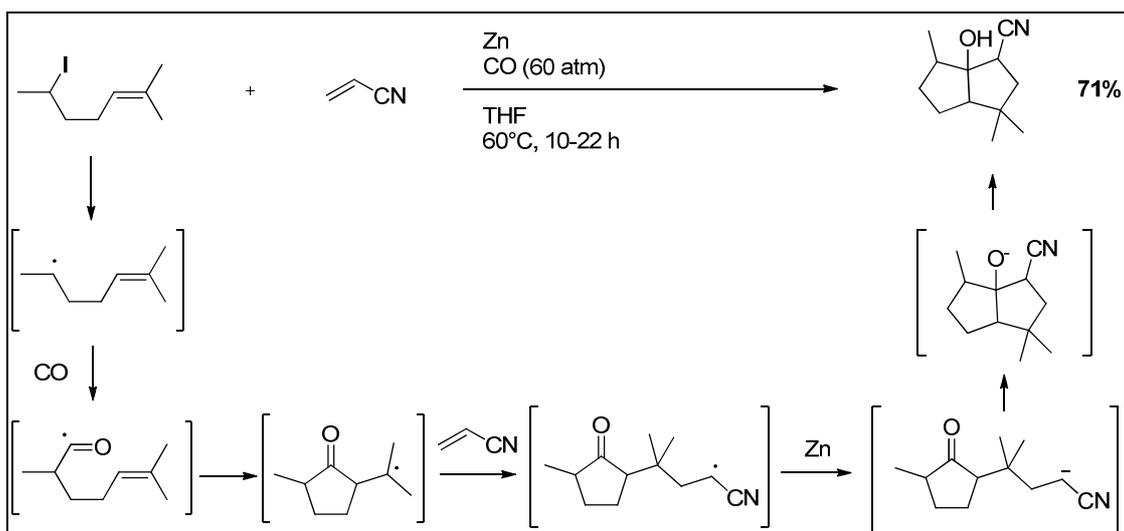
**Schéma I-6 : synthèse radicalaire d' $\alpha$ -hydrazinocyclopentanones**

Dans cet exemple, l'halogénure d'alkyle et la fonction électrophile sont contenues dans la même molécule.

Il est possible de faire le même type de réaction en intermoléculaire, c'est-à-dire avec la fonction halogénure d'alkyle et la fonction électrophile contenues dans deux molécules différentes. En effet, en 1997, les groupes de Komatsu et Ryu ont décrit la formation de bicyclo[3.3.0]octan-1-ol à partir de 6-iodo-2-méthylhept-2-ène et d'acrylonitrile dans une réaction domino faisant intervenir des étapes radicalaire et anionique en présence de zinc (**Schéma I-7**) :<sup>20</sup>

<sup>19</sup> I. M. Brinza, A. G. Fallis, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3580-3581.

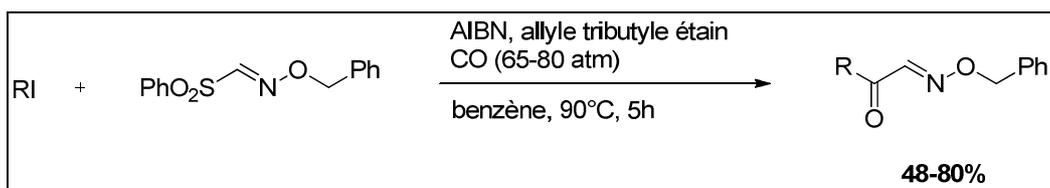
<sup>20</sup> S. Tsunoi, I. Ryu, S. Yamasaki, M. Tanaka, N. Sonoda, M. Komatsu, *Chem. Commun.* **1997**, 1889.



**Schéma I-7 : Synthèse de bicyclo[3.3.0]octan-1-ol par réaction domino radicalaire avec du CO**

Comme dans l'exemple précédent, cette réaction fait intervenir un radical alkyle, obtenu à partir d'un dérivé iodé. Après addition sur le CO, cyclisation intramoléculaire et addition électrophile de l'acrylonitrile, l'espèce radicalaire est réduite en anion par le zinc. Cette espèce anionique s'additionne alors sur le groupe carbonyle de manière intramoléculaire pour conduire à la formation de bicyclo[3.3.0]octan-1-ol après protonation, avec un bon rendement (71%).

Un autre exemple de réaction domino radicalaire avec du CO montre qu'il n'y a pas nécessairement une étape de cyclisation dans le processus de la réaction domino. En effet, en 1999, les groupes de Kim et Ryu ont décrit la synthèse radicalaire d'aldoximes  $\alpha$ -acyl-substituées par réaction domino entre un iodure d'aryle, une oxime phénylesulfonyle et du monoxyde de carbone en présence d'AIBN et d'allyle tributyle étain (**Schéma I-8**) :<sup>21</sup>

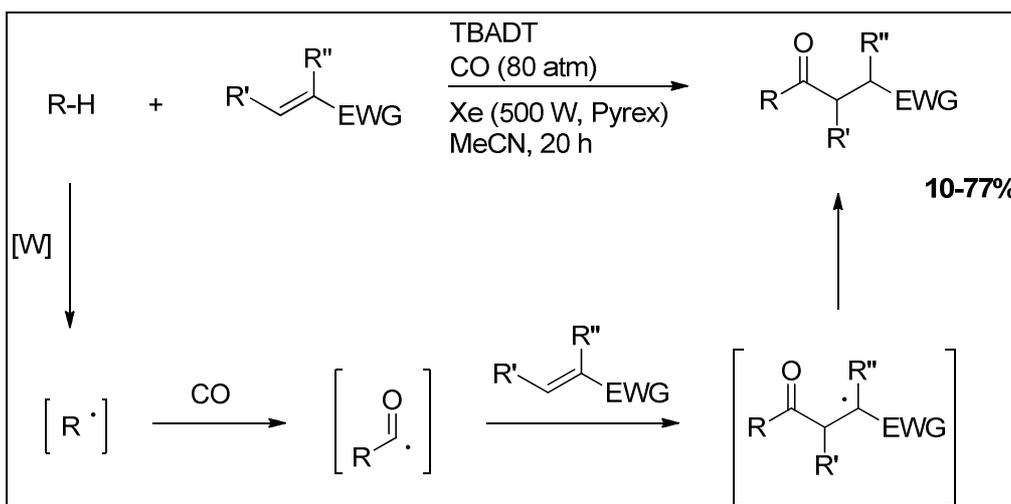


**Schéma I-8 : synthèse radicalaire d'aldoximes  $\alpha$ -acyl-substituées par réaction domino**

Il est également possible de faire une réaction domino radicalaire par activation d'alcane au lieu d'halogénures d'alkyles. En effet, très récemment, les groupes de Ryu et Fagnoni ont décrit la synthèse radicalaire de cétones par réaction domino tri-composante entre un alcane, du monoxyde de carbone et un alcène portant un groupe électroattracteur (**Schéma I-9**) :<sup>22</sup>

<sup>21</sup> I. Ryu, H. Kuriyama, S. Minakata, M. Komatsu, J. -Y. Yoon, S. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 12190-12191.

<sup>22</sup> I. Ryu, A. Tani, T. Fukuyama, D. Ravelli, M. Fagnoni, A. Albini, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1869-1872.



**Schéma I-9 : Synthèse radicalaire de cétones par réaction domino entre un alcane, du CO et un alcène déficitaire en électrons**

La première étape est alors une activation C-H photocatalysée d'un alcane avec le decatungstate de tributyle ammonium (TBADT) comme photocatalyseur. Cette réaction a été appliquée à différents alcanes (cycliques, acycliques) et différents alcènes et énones permettant d'obtenir des cétones (ou dicétones) avec des rendements modestes à bons (10 à 77%).

## 2.2. Réactions domino impliquant une étape d'hydroformylation

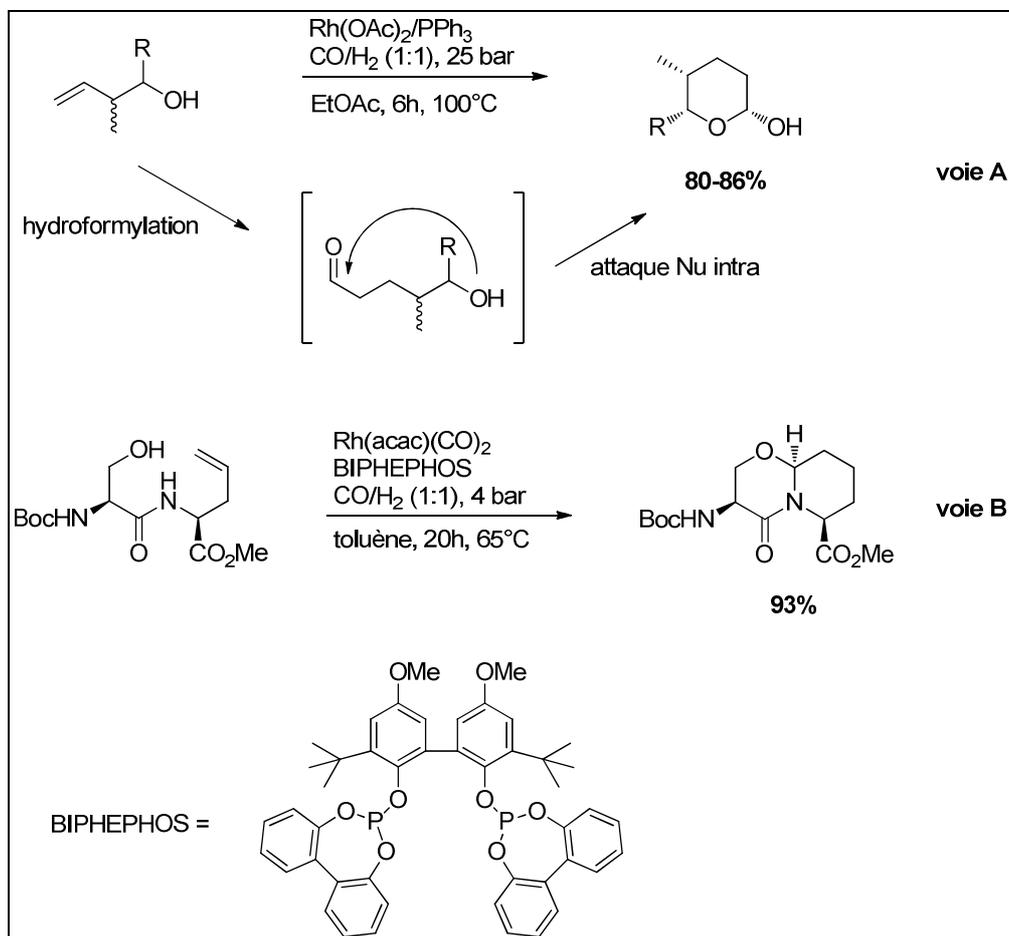
La réaction d'hydroformylation permet d'accéder efficacement à des aldéhydes à partir d'une oléfine. Ces aldéhydes, peuvent être alors aisément convertis, *via* réduction, oxydation, attaque nucléophile sur le carbonyle ou attaque électrophile sur le C-H en  $\alpha$  du carbonyle, en alcools, amines, dérivés d'acides carboxyliques ou encore produit de condensation aldolique. La réaction d'hydroformylation peut alors être combinée à l'une de ces réactions dans une procédure de type domino.

### 2.2.1. Hydroformylation combinée à la formation de liaisons C-O ou C-N (hétérofonctionnalisation d'aldéhydes)

Les systèmes catalytiques à base de rhodium utilisés en hydroformylation présentent la particularité d'être très tolérants à la présence d'hétéroatomes. Une réaction d'hydroformylation en présence d'un nucléophile tel qu'un alcool ou une amine mène à la formation d'acétals (O,O- , N,O- ou N,N), d'imines ou d'énamines. En effet, après formation de l'aldéhyde, le carbone électrophile de la fonction carbonyle peut être attaqué par un nucléophile présent dans le milieu. Afin de faciliter cette deuxième étape, la transformation est effectuée sur des substrats permettant la formation des acétals, imines ou énamines de manière intramoléculaire.

2.2.1.1. Hydroformylation/formation d'acétal

Les groupes de Wutz et Mizutani ont donné des exemples d'hydroformylation combinée à la formation d'O,O-acétal et de N,O-acétal (**Schéma I-10**)<sup>23</sup>.



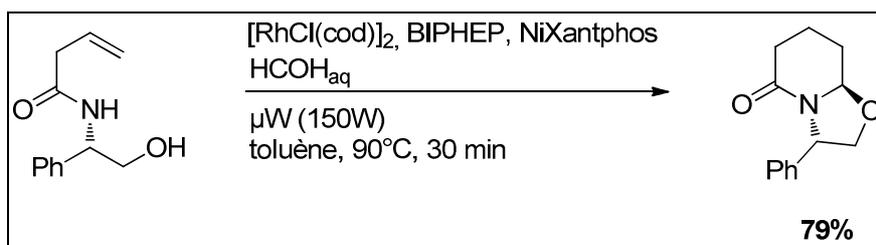
**Schéma I-10 : exemples d'hydroformylation combinée à la formation d'O,O-acétal et de N,O-acétal**

Une pyranone peut ainsi être obtenue avec de bons rendements, à partir d'alcools homoallyliques 1,2-disubstitués (voie A). Un acide aminé azabi-cyclo[4.4.0]alcane a également pu être synthétisé à partir d'un dipeptide portant une fonction oléfinique terminale et une fonction alcool terminale (voie B).

L'utilisation de formaldéhyde à la place de syngas est également possible. En effet, très récemment, les groupes de Mann et Taddei ont décrit la synthèse d'oxazolidinones par réaction domino hydroformylation/hétérocyclisation d'amides, réaction assistée par micro-ondes (**Schéma I-11**)<sup>24</sup>.

<sup>23</sup> (a) P. G. M. Wuts, M. L. Obrzut, P. A. Thompson, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 4051-4054 ; (b) N. Mizutani, W. H. Chiou, I. Ojima, *Org. Lett.* **2002**, 4, 4575-4578.

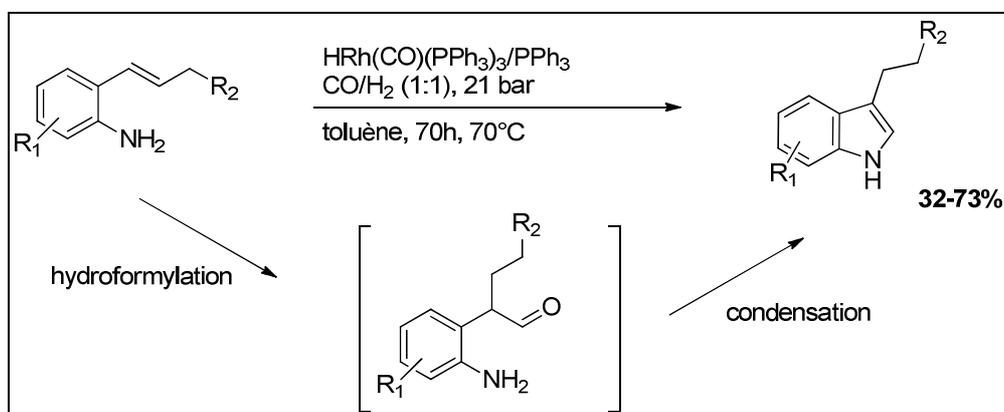
<sup>24</sup> E. Cini, E. Airiau, N. Girard, A. Mann, J. Salvadori, M. Taddei, *Synlett* **2011**, 2, 199-202.



**Schéma I-11 : utilisation d'une autre source de CO/H<sub>2</sub> que le syngas**

### 2.2.1.2. Hydroformylation/formation d'imines ou d'énamines

L'attaque du carbonyle par une amine primaire ou secondaire peut mener à la formation d'imines ou d'énamines après déshydratation. Plus particulièrement, une réaction domino hydroformylation/condensation d'ortho-vinylanilines mène directement à la formation d'indoles (**Schéma I-12**) :<sup>25</sup>



**Schéma I-12 : synthèse d'indoles par hydroformylation/condensation**

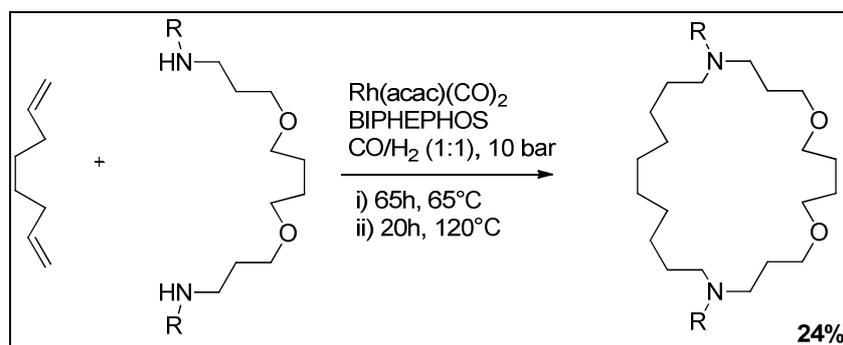
Il faut noter que l'hydroformylation se fait préférentiellement en position benzylique. Cette réaction domino permet d'avoir accès à des tryptophols ou tryptamines, molécules intéressantes pour leurs propriétés pharmacologiques.

### 2.2.1.3. Hydroformylation/amination réductrice

L'accès à des amines tertiaires ou secondaires est possible en combinant une étape d'hydroformylation d'oléfine en présence d'une amine primaire ou secondaire et une étape d'amination réductrice. Lors de cette réaction, également connue sous le nom d'hydroaminométhylation, le catalyseur au rhodium est engagé dans les deux étapes : hydroformylation de l'oléfine et hydrogénation de l'imine (ou énamine) issue de la condensation de

<sup>25</sup> Y. Dong, C. A. Busacca, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6464-6465.

l'amine et de l'aldéhyde. Cette réaction est utilisée pour la synthèse de composés thérapeutiques<sup>26</sup> mais également pour la synthèse de macrocycles polyamines (**Schéma I-13**) :<sup>27</sup>



**Schéma I-13 : synthèse de macrocycle par hydroaminométhylation**

### 2.2.2. Hydroformylation combinée à la formation de liaisons carbone-carbone

L'hydroformylation peut être combinée à une réaction menant à la formation d'une nouvelle liaison carbone-carbone. Cette nouvelle liaison carbone-carbone peut être formée par attaque d'un nucléophile carboné sur la fonction carbonyle ou par addition d'électrophiles sur le CH en  $\alpha$  du groupement carbonyle.

#### 2.2.2.1. Attaque nucléophile sur le carbonyle

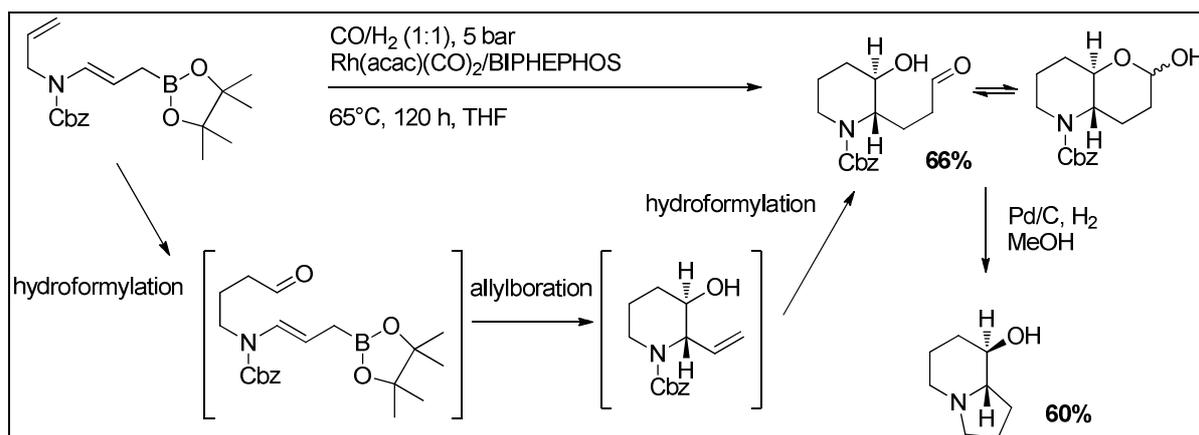
Le carbone du carbonyle présentant un caractère électrophile, il peut subir l'attaque d'un nucléophile carboné pour mener à la formation d'une nouvelle liaison carbone-carbone.

D'une part, allylsilanes et allylboranes réagissent comme des anions allyles, suffisamment stables pour être engagés dans une réaction d'allylation d'un aldéhyde dans des conditions d'hydroformylation. Par exemple, en 2000, Hoffmann a décrit l'utilisation d'une réaction domino hydroformylation/allylboration/hydroformylation pour la synthèse d'hydroindolizines (**Schéma I-14**) :<sup>28</sup>

<sup>26</sup> M. Donsbach, P. Eilbracht, C. Buss, C. Mersch, *DE* 10033016 A1, **2000**.

<sup>27</sup> C. L. Kranemann, P. Eilbracht, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 13, 2367-2377.

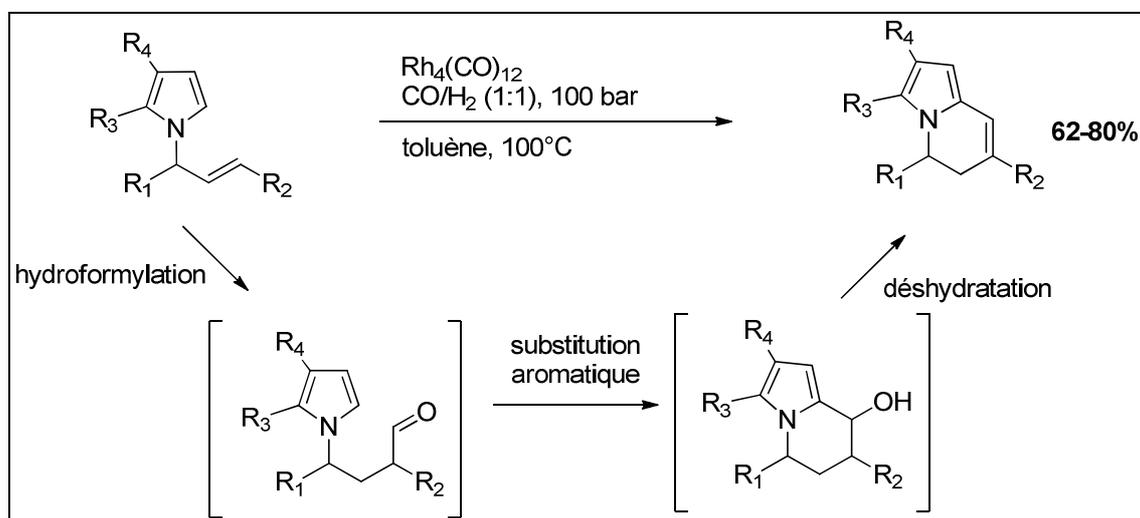
<sup>28</sup> R. W. Hoffmann, D. Brückner, *New. J. Chem.* **2001**, 25, 369-373.



**Schéma I-14 : synthèse d'hydroindolizines par hydroformylation/allylboration/hydroformylation**

L'aldéhyde obtenu par hydroformylation régiosélective de la N-allyl-γ-amidoallylboronate subit une allylboration diastéréosélective intramoléculaire pour donner l'alcool allylique intermédiaire correspondant. La double liaison est ensuite impliquée dans une deuxième réaction d'hydroformylation pour mener à un mélange de lactol et de δ-hydroxy-aldéhyde en équilibre. La déprotection de l'amine permet finalement la formation de l'indolizidine par amination réductrice.

D'autre part, l'aldéhyde peut subir une attaque électrophile par des systèmes aromatiques activés dans des conditions d'hydroformylation relativement dures. Par exemple, Lazzaroni a décrit en 2000 la formation de dihydroindolizines par une réaction domino hydroformylation/cyclisation/déshydratation à partir de N-allyl-pyrroles (**Schéma I-15**) :<sup>29</sup>



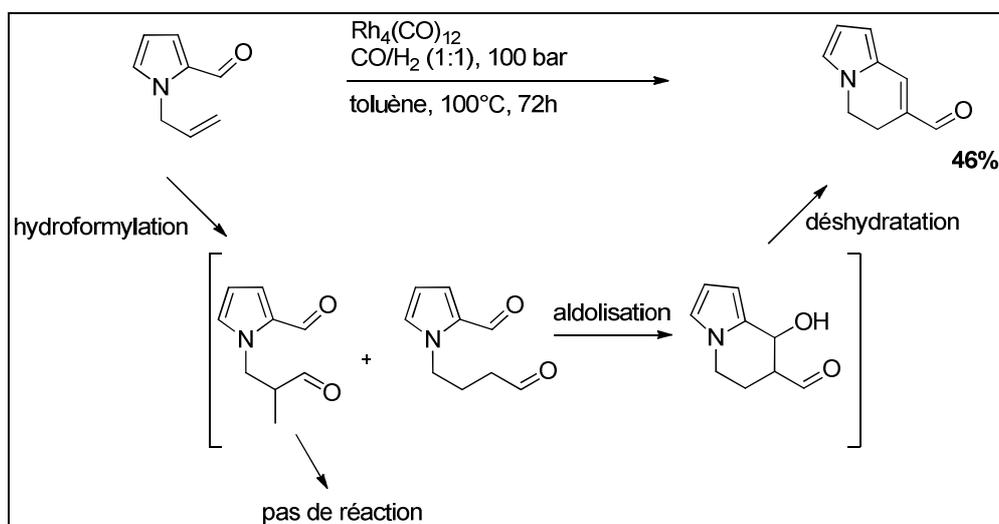
**Schéma I-15 : synthèse de dihydroindolizines par hydroformylation/substitution aromatique**

<sup>29</sup> R. Settambolo, S. Savi, A. Caiazzo, R. J. Lazzaroni, *J. Organomet. Chem.* **2000**, 601, 320-323.

2.2.2.2. Addition d'électrophiles sur le C-H en position  $\alpha$  : hydroformylation/aldolisation.

Le caractère acide du CH en  $\alpha$  du carbonyle en fait un site d'attaque électrophile potentiel, menant à la formation d'une nouvelle liaison carbone-carbone.

Il est donc possible de combiner une étape d'hydroformylation avec une réaction d'aldolisation pour former des composés dicarboxylés à partir de composés monocarboxylés. L'une des deux fonctions carbonyles va alors servir d'électrophile alors que le CH en  $\alpha$  de la seconde fonction carbonyle jouera le rôle de nucléophile. Cette réaction permet notamment d'obtenir des dihydroindolizines, comme précédemment, mais à partir de 2-formyl-N-allyl-pyrrole suivant une séquence hydroformylation/aldolisation/déshydratation (**Schéma I-16**) :<sup>30</sup>



**Schéma I-16 : synthèse de dihydroindolizines par hydroformylation/aldolisation/déshydratation**

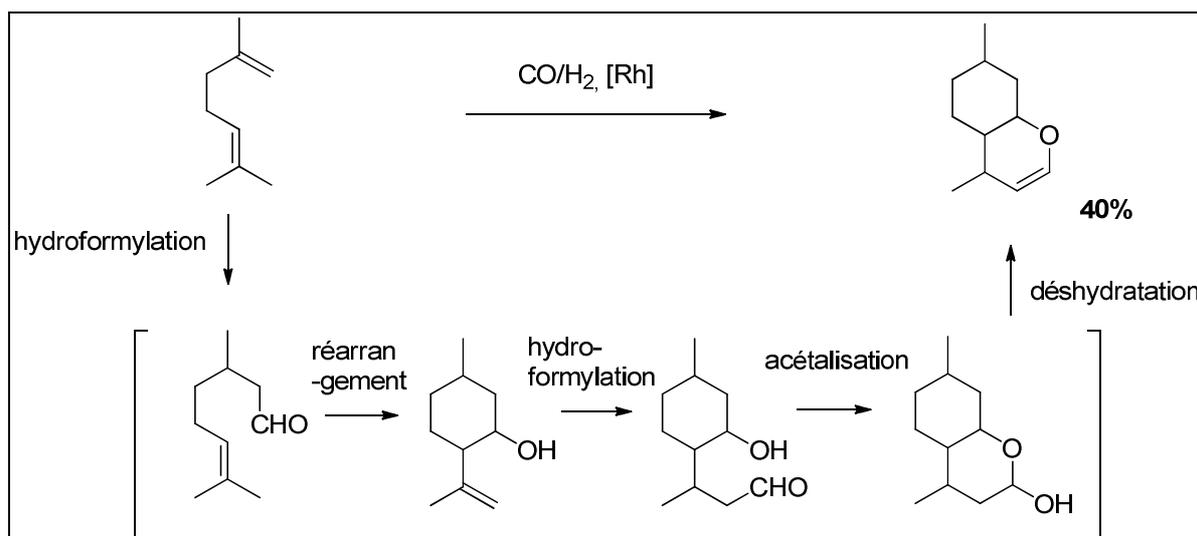
Un mélange 1 :1 d'*iso*- et *n*-aldéhydes est obtenu après hydroformylation. Cependant, seul l'aldéhyde linéaire réagira dans la réaction d'aldolisation. De plus, l'aldéhyde en position 1 du pyrrole ne peut réagir en tant que nucléophile, donc la cyclisation se fera de manière régiosélective.

2.2.2.3. Hydroformylation/réarrangements sigmatropiques

L'hydroformylation peut également être combinée à des réarrangements sigmatropiques. Sur des substrats possédant au minimum deux doubles liaisons isolées, une réaction domino hydroformylation/réaction carbonyle-ène peut être réalisée. Cette réaction n'est cependant possible que si l'hydroformylation est sélective. Dans certains cas, après réarrangement sigmatropique, la double liaison devient réactive ce qui permet d'effectuer une seconde réaction d'hydroformylation (**Schéma I-17**) :<sup>31</sup>

<sup>30</sup> R. Settambolo, S. Savi, A. Caiazzo, R. J. Lazzaroni, *J. Organomet. Chem.* **2001**, 619, 241-244.

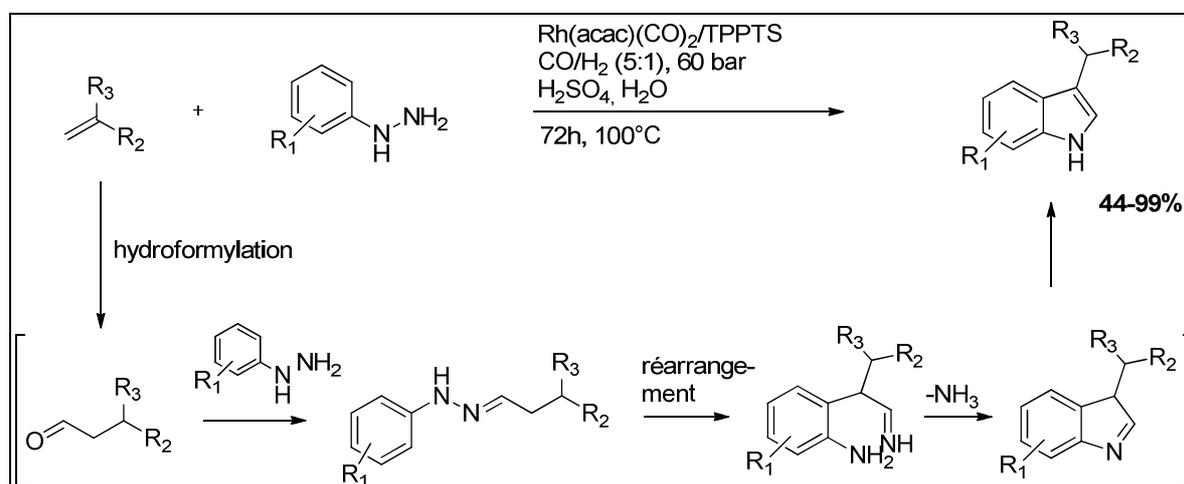
<sup>31</sup> R. Roggenbuck, P. Eilbracht, *Tetrahedron. Lett.* **1999**, 40, 7455-7456.



**Schéma I-17 : synthèse de dérivé chromane par hydroformylation/réaction carbonylène/hydroformylation/acétalisation/déshydratation**

Dans l'exemple présenté ci dessus, le deuxième aldéhyde généré subit une attaque nucléophile par la fonction alcool de manière intramoléculaire pour conduire à la formation d'un hémiacétal qui, par déshydratation, donne le dérivé chromane.

Si l'hydroformylation de l'oléfine est conduite en présence d'hydrazines aromatiques et d'un acide de Lewis ou de Brönsted, un indole peut être obtenu directement par hydroformylation/synthèse de Fischer Indole (**Schéma I-18**)<sup>32</sup>



**Schéma I-18 : synthèse d'indoles par hydroformylation/synthèse de Fischer Indole**

L'aldéhyde obtenu par hydroformylation de l'oléfine est piégé par l'hydrazine aromatique pour mener à la formation d'une hydrazone. En milieu acide, cette hydrazone subit une indolisation de Fischer : réarrangement sigmatropique [3-3], cyclisation et élimination d'ammoniac pour former l'indole. Cette

<sup>32</sup> (a) M. Ahmed, R. Jackstell, A. M. Seayad, H. Klein, M. Beller, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 869-873, (b) P. Köhling, A. M. Schmidt, P. Eilbracht, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 70, 302-313.

réaction domino permet d'obtenir, de façon très pratique et avec de bons rendements, une famille d'indoles substitués en position 3, intermédiaires clés dans la préparation de molécules à visée thérapeutique.

### 2.3. Autres réactions domino impliquant une étape de carbonylation (insertion de CO)

La chimie du CO comprend une grande variété de réactions pour la préparation de dérivés carbonylés (esters, amides, etc). Il existe de nombreuses réactions domino faisant intervenir une étape de carbonylation autre que l'hydroformylation, qui seront présentées dans la suite de ce chapitre.

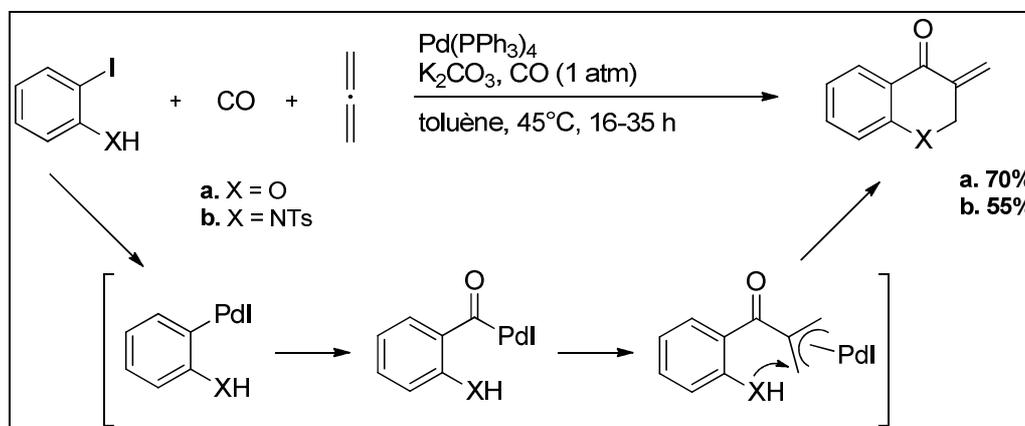
Ces réactions domino ont été classées en fonction du type de substrat qu'elles mettent en jeu (allènes, alcynes, alcènes).

#### 2.3.1. Réactions domino avec des allènes

Les allènes sont des molécules très réactives dont l'utilisation a explosé ces 10 dernières années. Plusieurs exemples décrivent l'utilisation d'allènes dans des réactions domino impliquant une étape de carbonylation.

En 2000, Grigg a décrit la synthèse de quinol-4-ones et chroman-4-ones par réaction domino pallado-catalysée carbonylation/insertion d'allène/substitution nucléophile intramoléculaire.<sup>33</sup> La réaction domino à trois composantes met en jeu un iodure d'aryle, un allène et du monoxyde de carbone.

(Schéma I-19)



**Schéma I-19 : synthèse de quinol-4-ones et chroman-4-ones par réaction domino pallado-catalysée carbonylation/insertion d'allène/substitution nucléophile intramoléculaire**

Dans une première étape, le palladium s'insère dans la liaison carbone-iode, puis le monoxyde de carbone se coordine au palladium et s'insère dans la liaison Pd-carbone  $sp^2$ . L'insertion de l'allène dans la liaison Pd-carbone mène alors à la formation du complexe  $\pi$ -allyle de palladium, qui subit une attaque nucléophile intramoléculaire pour libérer l'énone.

<sup>33</sup> R. Grigg, A. Liu, D. Shaw, S. Suganthan, D. E. Woodall, G. Yoganathan, *Tetrahedron. Lett.* **2000**, 7125-7128.

Il est également possible d'ajouter une étape d'addition nucléophile intermoléculaire de type Michael sur l'énone formée, en présence d'un second nucléophile dans le milieu réactionnel.<sup>33</sup>

### 2.3.2. Réactions domino avec des alcynes

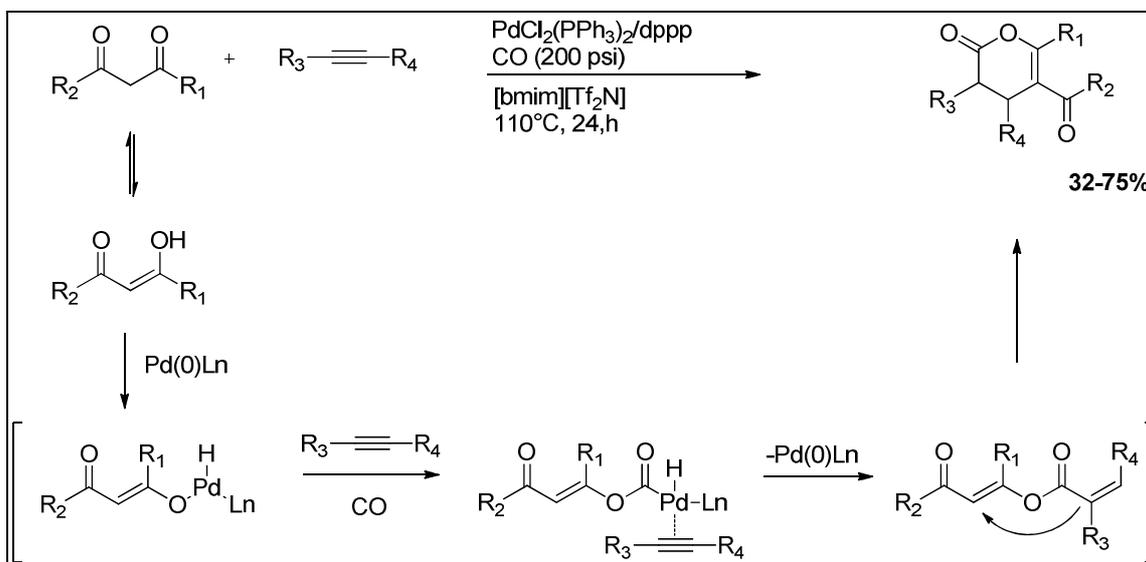
Depuis une vingtaine d'années, les alcynes ont été grandement utilisés dans des réactions de type domino catalysées par un métal de transition. Un alcyne peut intervenir dans une réaction domino de diverses façons :

- Il peut être inséré dans une liaison métal-carbone par un processus d'insertion-migration.
- L'alcyne coordonné au métal peut subir une addition nucléophile en présence d'un hétéroatome à caractère nucléophile.
- Plus rarement, l'alcyne peut jouer le rôle de nucléophile via la formation d'un ion acétylure.

#### 2.3.2.1. Réaction domino avec une étape d'insertion d'alcyne

L'alcyne peut être inséré dans une liaison métal-carbone lors d'une réaction domino impliquant également une étape d'insertion de monoxyde de carbone.

D'une part, l'alcyne peut provenir d'une molécule différente de celle sur laquelle il va s'insérer (réaction intermoléculaire). Par exemple, en 2007, Li et Alper ont décrit la synthèse d'énol-lactones endocycliques par réaction domino impliquant une carbonylation/insertion d'alcyne/cyclisation intramoléculaire par attaque nucléophile.<sup>34</sup> Cette réaction tri-composante met en jeu une 1,3-dicétone, un alcyne et du monoxyde de carbone en milieu liquide ionique (**Schéma I-20**) :

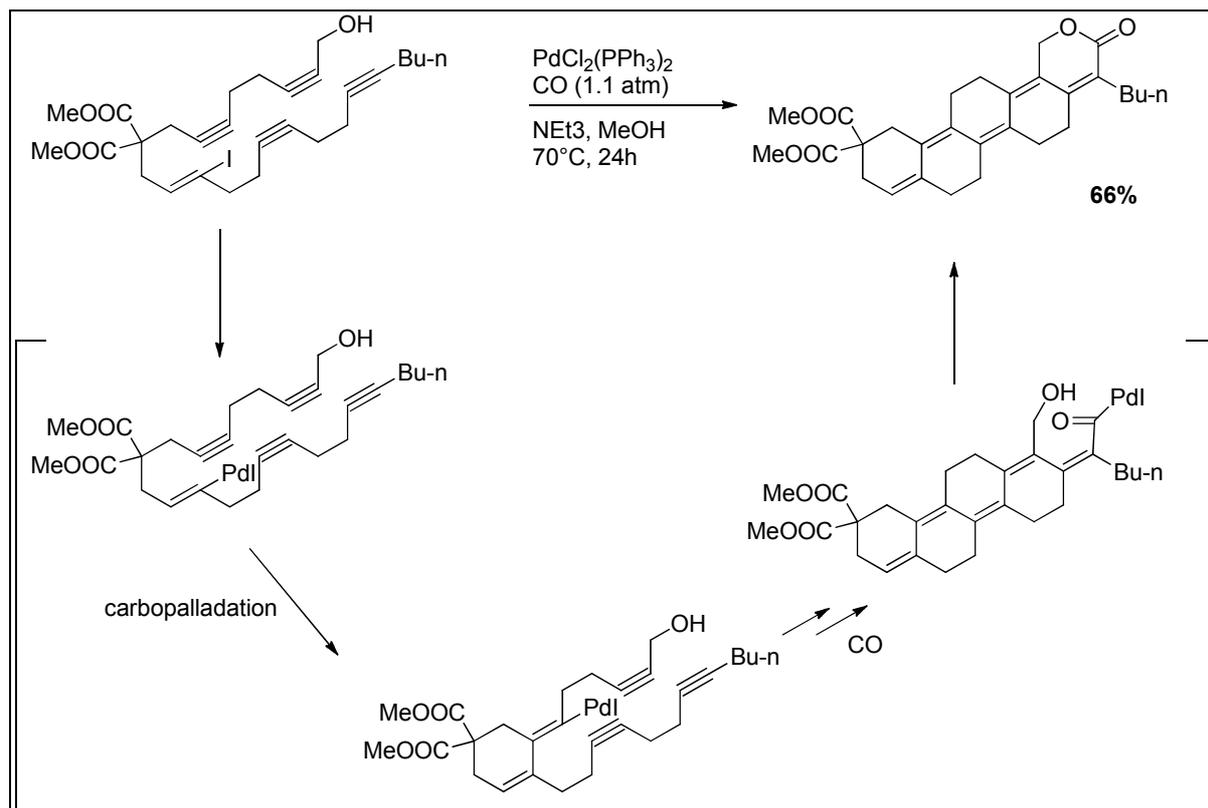


**Schéma I-20 : synthèse de lactones énol endocycliques par réaction domino impliquant une carbonylation/insertion d'alcyne/cyclisation intramoléculaire par attaque nucléophile**

<sup>34</sup> Y. Li, Z. Yu, H. Alper, *Org. Lett.* **2007**, 9, 1647-1649.

Après addition oxydante de l'énol sur le complexe de palladium(0), l'alcyne se coordine au palladium et le CO s'insère dans la liaison Pd-O. Puis, après insertion de l'alcyne dans la liaison Pd-C et élimination réductrice du Pd, la cyclisation intramoléculaire, par attaque de l'acétate de vinyle sur la double liaison activée, permet de générer la lactone.

D'autre part, l'alcyne peut être présent dans la molécule de départ (insertion intramoléculaire). Par exemple, en 1994, Negishi a décrit la synthèse de polyènes lactones par réaction domino carbopalladation d'alcyne/carbonylation/attaque nucléophile intramoléculaire (**Schéma I-21**) :<sup>35</sup>



**Schéma I-21 : synthèse de polyènes lactones par réaction domino carbopalladations/carbonylation**

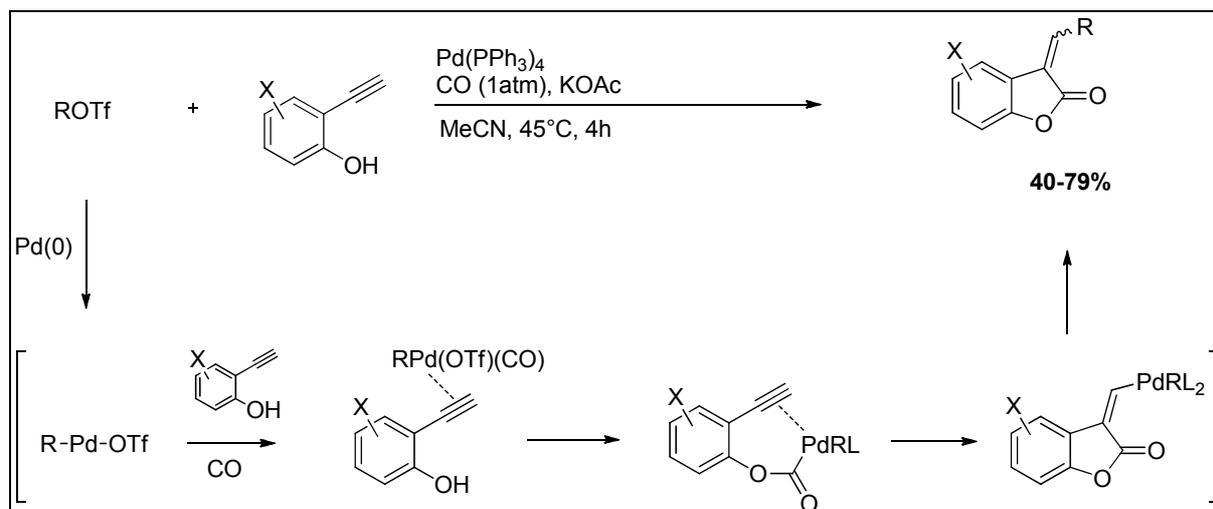
Cet exemple montre que la carbopalladation cyclisante est favorisée par rapport à l'acylpalladation cyclisante des alcynes qui menerait à des cétones cycliques à 6 chaînons. L'estérification (carbonylation/attaque nucléophile de l'alcool intramoléculaire) a donc lieu en dernière étape de la réaction domino pour former la polyène lactone.

En 1999, les groupes d'Arcadi et Moro ont présenté la synthèse de coumaranones par cyclocarbonylation d'ortho-éthynylphénols en présence d'un triflate de vinyle, de monoxyde de carbone et d'un catalyseur au palladium (**Schéma I-22**).<sup>36</sup> Dans cet exemple, le nucléophile est

<sup>35</sup> T. Sugihara, C. Copéret, Z. Owczarczyk, L. S. Harring, E. -I. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7923-7924.

<sup>36</sup> A. Arcadi, S. Cacchi, G. Fabrizi, L. Moro, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1137-1141.

contenu dans la molécule de départ et donc l'étape d'attaque nucléophile sera de type intramoléculaire :



### Schéma I-22 : synthèse de coumaranone par cyclocarbonylation d'ortho-éthynylphénols

Cette réaction met en jeu une attaque nucléophile intramoléculaire de l'oxygène du phénol sur le carbonyle, suivie de l'insertion de l'alcyne dans la liaison carbone-palladium et de l'élimination réductrice du vinyle de palladium pour générer la coumaranone.

#### 2.3.2.2. Réactions domino impliquant une cyclisation de type Pauson-Khand

La réaction de Pauson-Khand est une réaction de cycloaddition [2+2+1] entre un alcyne, un alcène et le monoxyde de carbone. Cette réaction tri-composante est très intéressante d'un point de vue synthétique, puisqu'elle permet de générer, à partir de composés très simples et en « one-pot », des  $\alpha,\beta$ -cyclopenténones.

Cette réaction peut être précédée d'une étape d'alkylation allylique en réaction domino. En effet, en 2000, Shin a décrit la préparation de bicyclopenténones à partir de malonates propargyliques ou de sulfonamides propargyliques, et d'acétate d'allyle par une réaction domino mettant en jeu une alkylation allylique suivie d'une cyclisation de Pauson-Khand (**Schéma I-23**)<sup>37</sup>.

<sup>37</sup> N, Jeong, S. D. Seo, J. Y. Shin, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 10220-10221.

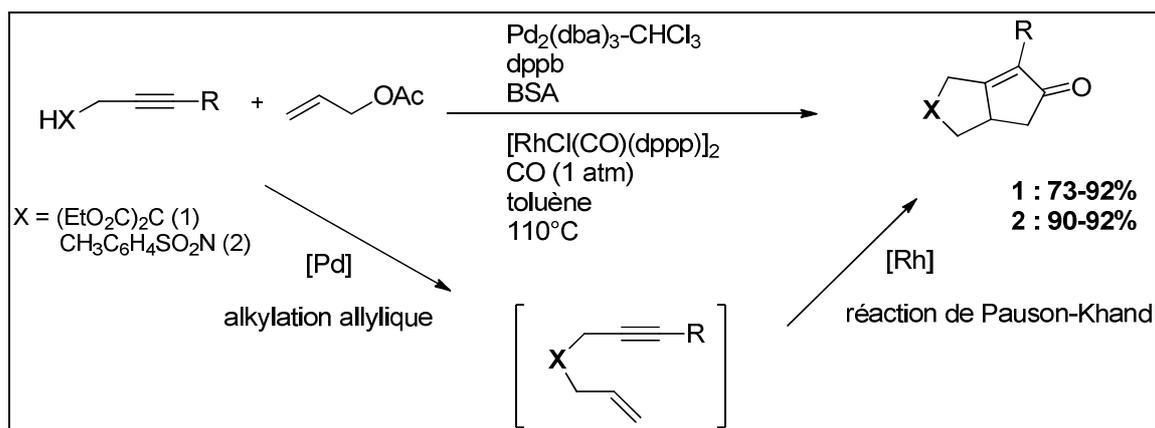


Schéma I-23 : Alkylation allylique/réaction de Pauson-Khand

Chaque étape est catalysée par un métal différent : l'alkylation allylique est catalysée par le palladium tandis que la Pauson-Khand est catalysée par le rhodium.

En ajoutant une fonction alcyne supplémentaire dans la réaction de cycloaddition, le groupe d'Ojima a décrit la cycloaddition intramoléculaire [2+2+2+1] de ène-diyne avec du CO, catalysée par des complexes de rhodium (**Schéma I-24**) :<sup>38</sup>

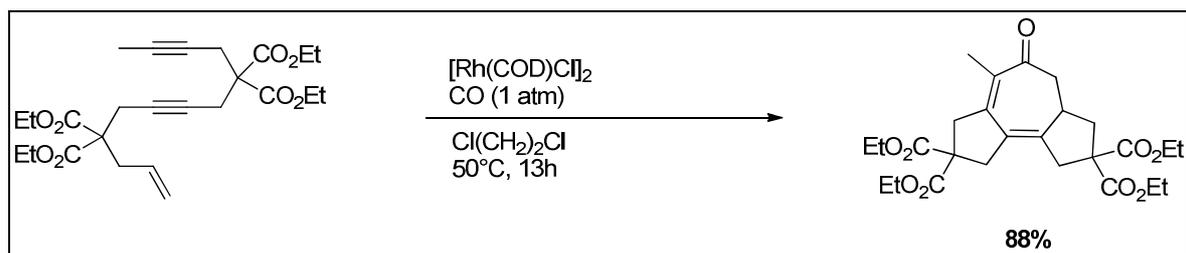


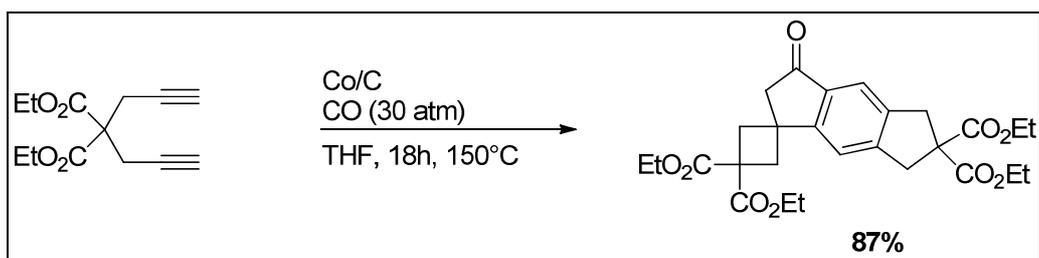
Schéma I-24 : cycloaddition [2+2+2+1] de ènediynes avec du CO

Cette réaction permet d'accéder à des motifs de type cyclopenta[e]azulènes avec un bon rendement (88%).

Il est également possible d'effectuer une réaction de cycloaddition [2+2+1] de deux alcynes avec du monoxyde de carbone par catalyse hétérogène. En effet, en 2003, Chung et Lee ont décrit la synthèse de dérivés cyclopentadiénone par une réaction de cycloaddition [2+2+1] de deux alcynes avec du monoxyde de carbone en utilisant du cobalt sur charbon (**Schéma I-25**) :<sup>39</sup>

<sup>38</sup> B. Bennacer, M. Fujiwara, S. -Y. Lee, I. Ojima, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17756-17767.

<sup>39</sup> S. I. Lee, S. U. Son, M. R. Choi, Y. K. Chung, S. -G. Lee, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4705-4709.



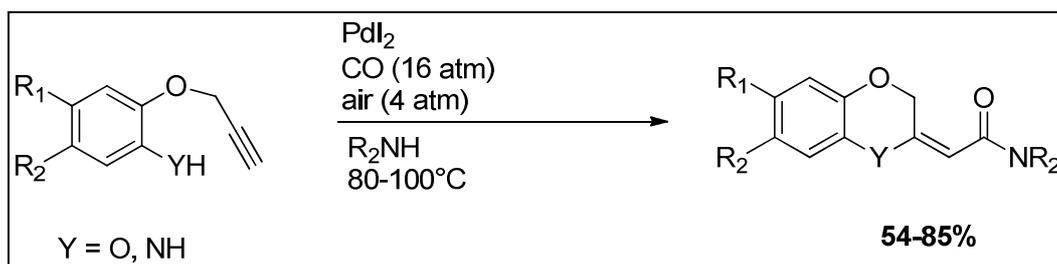
**Schéma I-25 : synthèse de cyclopentadiénones par cycloaddition [2+2+1] catalysée par Co/C**

Cette réaction permet d'accéder à des motifs tétracycliques comportant un carbone de type spiro avec un très bon rendement de 87%.

### 2.3.2.3. Addition nucléophile sur un alcyne

L'alcyne, après coordination au métal, peut subir une attaque nucléophile en présence d'une fonction alcool ou amine pour mener à la formation d'hétérocycles.

Par exemple, en 2006, Gabriele et Bellusci ont décrit la synthèse de 2,3-dihydrobenzo-[1,4]-dioxine et 3,4-dihydro-2H-benzo-[1,4]-oxazine par une réaction domino aminocarbonylation-cyclisation à partir de 2-prop-2-ynyloxyphénols et 2-prop-2-ynyloxylanilines (**Schéma I-26**)<sup>40</sup>



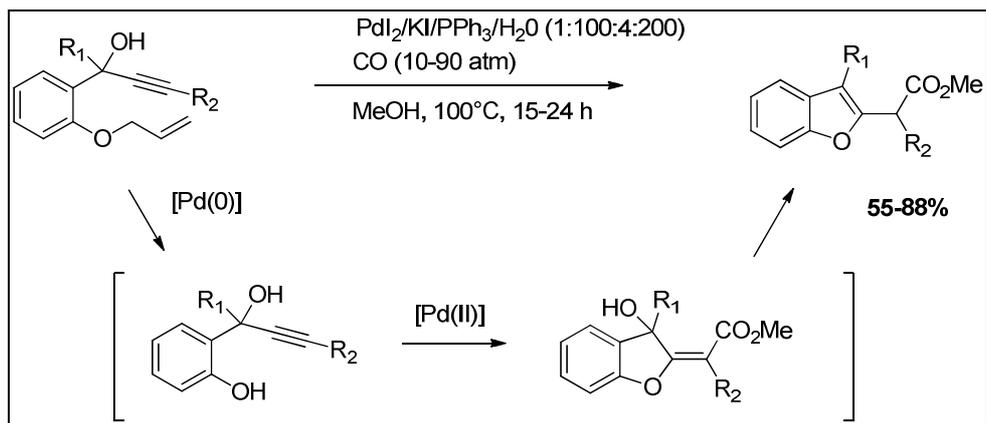
**Schéma I-26 : synthèse de 2,3-dihydrobenzo-[1,4]-dioxine et 3,4-dihydro-2H-benzo-[1,4]-oxazine par une réaction domino aminocarbonylation-cyclisation**

Les dioxines et oxazines sont obtenues avec des rendements moyens à bons (de 54 à 85%).

Avec deux espèces catalytiques de nature différente, les groupes de Gabriele, Salerno et Costa, ont décrit la réaction pseudo domino de type II déallylation/hétérocyclisation/méthoxycarbonylation de 1-(2-allyloxyphényle)-2-yn-1-ols menant à la formation de benzofuranes avec de bons rendements (**Schéma I-27**)<sup>41</sup>

<sup>40</sup> B. Gabriele, G. Salerno, L. Veltri, R. Mancuso, Z. Li, A. Crispini, A. Bellusci, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 7895-7898.

<sup>41</sup> B. Gabriele, R. Mancuso, G. Salerno, M. Costa, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 1101-1109.

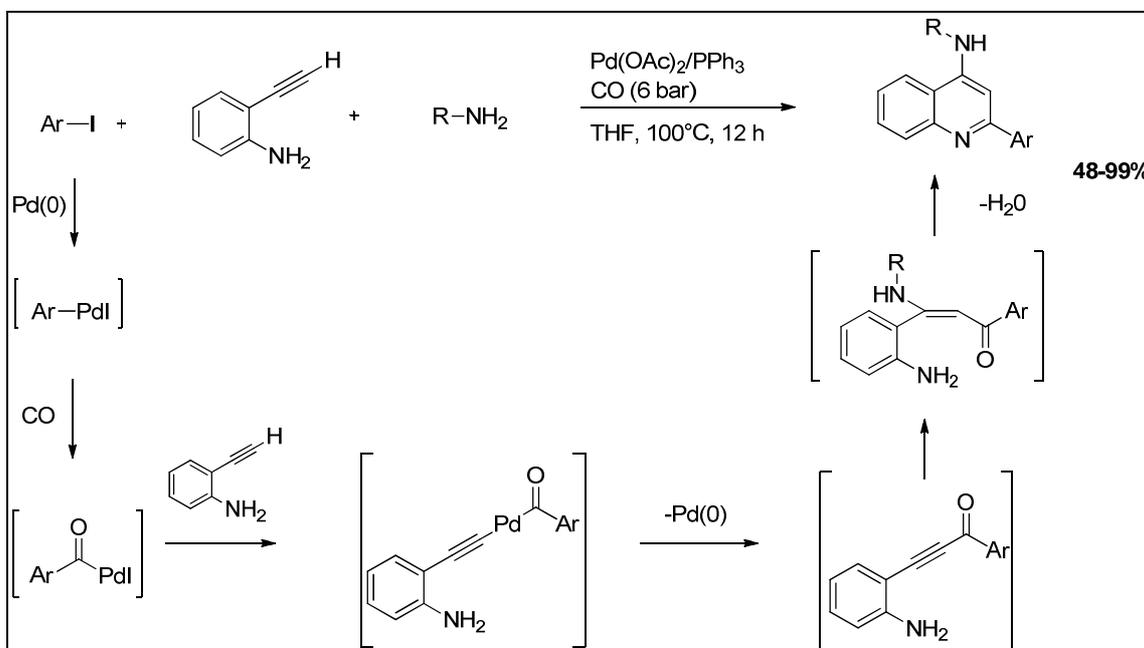


**Schéma I-27 : Synthèse de dérivés benzofuranes par réaction pseudo domo de type II déallylation/hétérocyclisation/méthoxycarbonylation**

Dans cet exemple, l'étape de déallylation est catalysée par du palladium(0) alors que l'hétérocyclisation carbonylante est catalysée par une espèce de Pd(II). Cette méthode permet d'accéder à des motifs benzofuranes avec des rendements de 55% à 88%.

#### 2.3.2.4. Avec attaque nucléophile de l'anion acétylure.

Plus rarement, une fonction alcyne peut jouer le rôle de nucléophile via l'anion acétylure. Cette réactivité a, par exemple, été mise à profit dans la synthèse d'aminoquinolines et d'amino[1,8]naphthyridines à partir de 2-éthynyles arylamines et d'iodures d'aryles en 2005 (**Schéma I-28**)<sup>42</sup>



**Schéma I-28 : synthèse d'aminoquinolines et d'amino[1,8]naphthyridines par carbonylation/attaque Nu d'un anion acétylure/attaque Nu inter/intra**

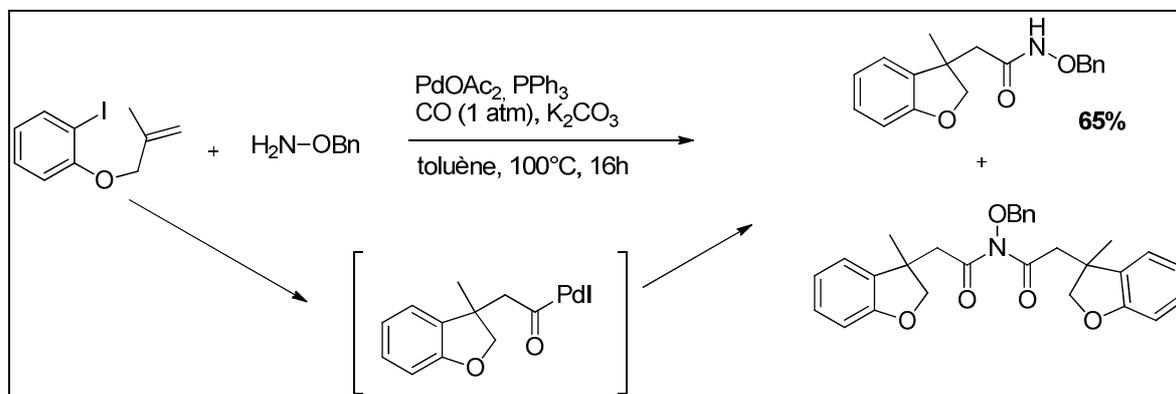
<sup>42</sup> G. Abbiati, A. Arcadi, V. Canevari, L. Capezzuto, E. Rossi, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6454-6460

Le mécanisme de cette réaction met en jeu l'addition oxydante de Pd(0) dans la liaison carbone-iodure, Après insertion de CO, attaque nucléophile d'un ion acétylure et élimination réductrice, il y a formation de l'ynone intermédiaire. Pour finir, l'attaque nucléophile intermoléculaire de l'amine sur la triple liaison puis la cyclisation intra avec perte d'eau mène à la formation d'aminoquinolines ou d'amino[1,8]naphthyridines avec des rendements moyens (48%) à très bons (99%).

### 2.3.3. Autres réactions domino avec des alcènes

Nous avons vu que les alcènes pouvaient être engagés dans des réactions de type Pauson-Khand en présence d'un alcyne et de monoxyde de carbone. D'autre part, les alcènes peuvent être mis en jeu dans des réactions de type domino en absence d'alcyne dans le milieu. En voici 2 exemples.

En 1999, Grigg a donné un exemple de réaction domino carbopalladation cyclisante/carbonylation/attaque nucléophile intermoléculaire.<sup>43</sup> Cette méthode est utilisée pour la synthèse d'hydroxamates à partir d'iodure d'aryles et d'hydroxylamines protégées (**Schéma I-29**) :



**Schéma I-29 : synthèse d'hydroxamates par réaction domino carbopalladation cyclisante/carbonylation/attaque nucléophile intermoléculaire**

Lors de cette réaction, la formation de N-benzyloxymide est observée. Ce produit secondaire est issu de l'attaque de l'hydroxamate sur le complexe intermédiaire d'acyl palladium.

Cette méthodologie peut également être appliquée en version asymétrique. En effet, Aggarwal a décrit, en 2004, l'utilisation d'une réaction domino carbopalladation cyclisante/carbonylation/attaque nucléophile intermoléculaire dans la synthèse totale du métabolite avenaciolide à partir de bromo-diène (**Schéma I-30**).<sup>44</sup>

<sup>43</sup> R. Grigg, J. P. Major, F. M. Martin, M. Whittaker, *Tetrahedron. Lett.* **1999**, 40, 7709-7711

<sup>44</sup> V. K. Aggarwal, P. W. Davies, A. T. Schmidt, *Chem. Commun.* **2004**, 1232-1233

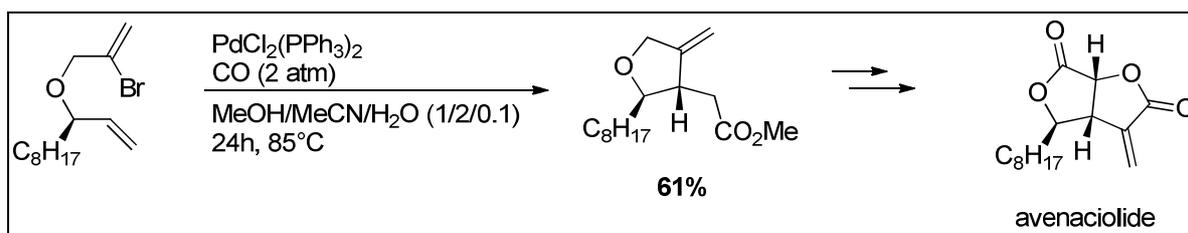


Schéma I-30 : application à la synthèse d'avenaciolide

#### 2.3.4. Réaction domino avec des imines et des chlorures d'acide : synthèse de Mùchnones

Les Mùchnones (1,3-oxazolium-5-oxides mésoioniques) sont des composés hétérocycliques très intéressants, puisqu'elles constituent des précurseurs de molécules d'intérêt en pharmacologie, dont les dérivés  $\alpha$ -amino-acides, les pyrroles et les imidazoles.

En 2003, Arndtsen a présenté la synthèse de Mùchnones, par réaction domino pallado-catalysée entre une imine, un chlorure d'acide et le monoxyde de carbone (**Schéma I-31**) :<sup>45</sup>

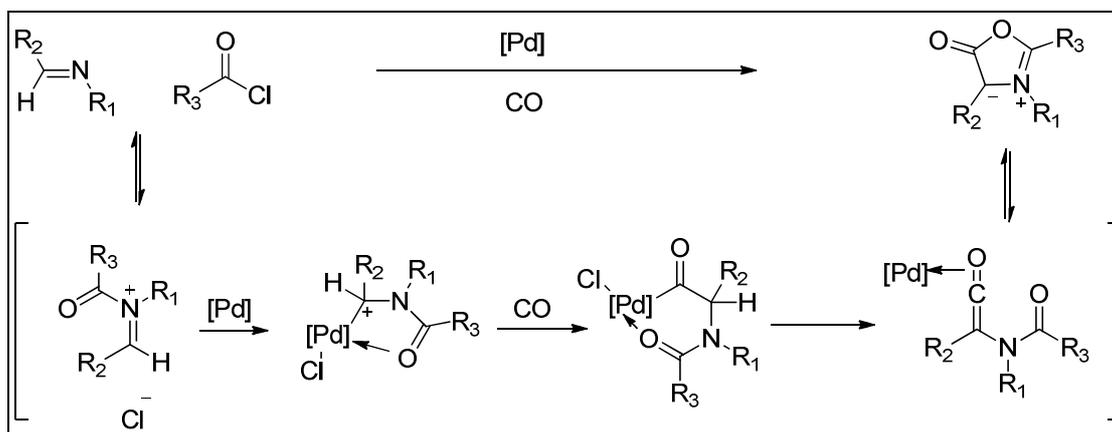


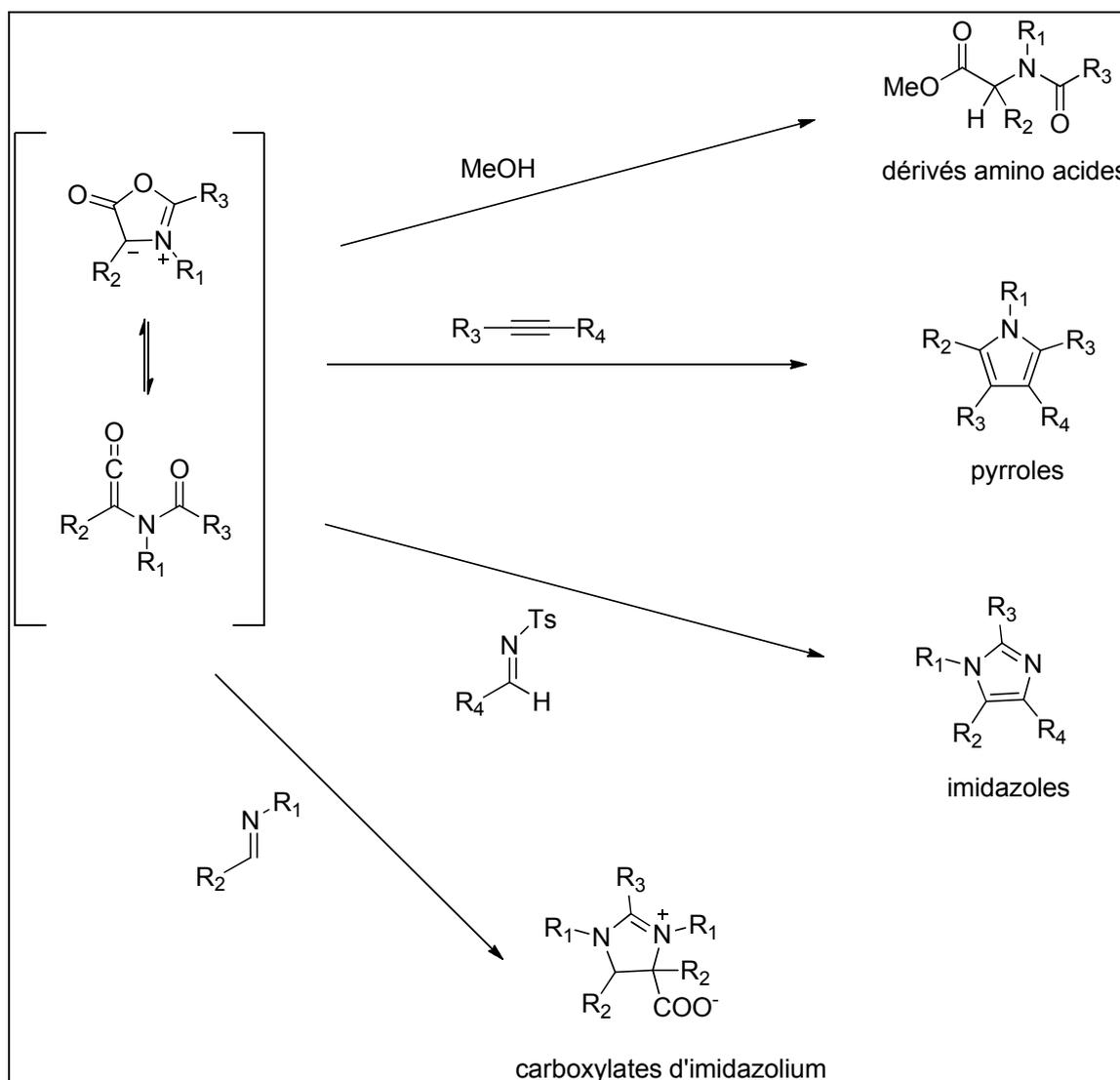
Schéma I-31 : synthèse de Mùchnone par réaction domino pallado-catalysée

Après addition oxydante du Pd(0) sur le sel d'imminium, a lieu la coordination-insertion de CO, puis une  $\beta$ -H élimination génère un cétène en équilibre tautomérique avec la Mùchnone.

Le groupe d'Arndtsen a ensuite mis à profit cette méthodologie de synthèse de Mùchnones en « one pot » pour la synthèse de dérivés  $\alpha$ -amino-acides, de pyrroles, d'imidazoles et de sels d'imidazolium en réaction domino (**Schéma I-32**) :<sup>46</sup>

<sup>45</sup> R. Dhawan, R. D. Dghaym, B. A. Arndtsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 1474, 1475.

<sup>46</sup> (a) R. Dhawan, B. A. Arndtsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 468-469 ; (b) A. R. Siamaki, B. A. Arndtsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 6050-6051 (c) K. Worrall, B. Xu, S. Bontemps, B. A. Arndtsen, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 170-180.



**Schéma I-32 : synthèse de dérivés α-amino-acides, de pyrroles et d'imidazoles**

Par addition de MeOH sur la Mùchnone on accède à une famille de dérivés α-amino-acides ; par cycloaddition 1,3-dipolaire d'imines tosylées avec les Mùchnones, on accède à une famille d'imidazoles, par une seconde addition de l'imine de départ on accède aux carboxylates d'imidazolium et par addition 1,3-dipolaire d'alcynes sur les Mùchnones, on accède aux pyrroles.

#### 2.4. Conclusion sur les réactions domino avec du monoxyde de carbone

De nombreuses réactions domino mettent en jeu le monoxyde de carbone en tant que réactif pour la formation de nouvelles liaisons carbonyles. La molécule de CO peut être engagée dans des réactions domino de type radicalaire, dans des réactions domino faisant intervenir une étape d'hydroformylation ou dans des réactions autres que l'hydroformylation. Dans la majorité des cas, les réactions domino faisant intervenir du CO permettent d'atteindre, en une étape et à partir de composés relativement simples, des molécules avec une complexité bien plus élevée, et ce, avec des rendements moyens à

généralement bons. Ces réactions permettent notamment la formation d'une grande variété d'hétérocycles comme les pyrroles, imidazoles, lactones, aminoquinolines, bicyclopenténones, etc.

### 3. Alcoxycarbonylation sur des carbones de type $sp^3$ (synthèse d'esters)

#### 3.1. Introduction

La réaction d'alcoxycarbonylation est une réaction qui, de manière générale, permet la synthèse d'esters, à partir de monoxyde de carbone et d'un alcool.

La réaction d'alcoxycarbonylation sur des carbones  $sp^2$  a été très largement étudiée. En effet, l'alcoxycarbonylation d'halogénures d'aryles et d'halogénures de vinyle menant à la formation d'esters  $\alpha,\beta$ -insaturés et la réaction d'hydroestérification permettant la formation d'un ester à partir d'un alcène, sont des réactions qui sont maîtrisées et largement décrites dans la littérature.

L'alcoxycarbonylation sur des carbones de type  $sp^3$ , quant à elle, est déjà moins utilisée et moins connue. Cette réaction permet la synthèse d'esters portant un groupe  $CH_2$  en  $\alpha$  du carbonyle. Pour la mise en œuvre de la réaction domino carbonylation/allylation, nous serons amenés à utiliser cette réaction, avec notamment l'alcoxycarbonylation d'halogénures de benzyles et d' $\alpha$ -chlorocétone. C'est pourquoi nous nous proposons d'étudier, de façon volontairement exhaustive, l'alcoxycarbonylation de carbones  $sp^3$ .

Dans une première partie, l'alcoxycarbonylation de carbones  $sp^3$  portant des groupes riches en électrons (halogénures de benzyle et dérivés allyliques) sera développée, puis, dans une deuxième partie, l'alcoxycarbonylation de carbones  $sp^3$  portant des groupes fonctionnels électro-attracteurs ( $\alpha$ -halocétone, haloacétates d'alkyle) sera étudiée.

#### 3.2. Alcoxycarbonylation sur des carbones $sp^3$ portant des groupes riches en électrons

##### 3.2.1. Alcoxycarbonylation d'un halogénure de benzyle.

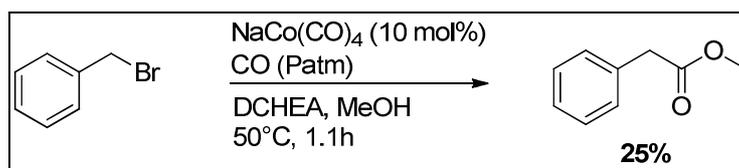
Les halogénures de benzyle sont des composés intéressants qui mènent à la formation d'esters phénylacétiques après alcoxycarbonylation. Ce motif se trouvant dans plusieurs composés d'intérêt pharmaceutique, tels que l'ibuprofène, cette réaction a attiré une attention toute particulière.

##### 3.2.1.1. Catalyse au cobalt.

Le premier exemple d'alcoxycarbonylation d'un halogénure de benzyle a été donné par Heck en 1963 avec la méthoxycarbonylation du bromure de benzyle catalysée au cobalt. La réaction a lieu en présence de méthanol, de monoxyde de carbone, de dicyclohexyle éthylamine (DCHEA) et d'un catalyseur de cobalt-carbonyle en quantité catalytique (**Schéma I-33**) : <sup>47</sup>

---

<sup>47</sup> R. F. Heck, D. S. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2779-2782.

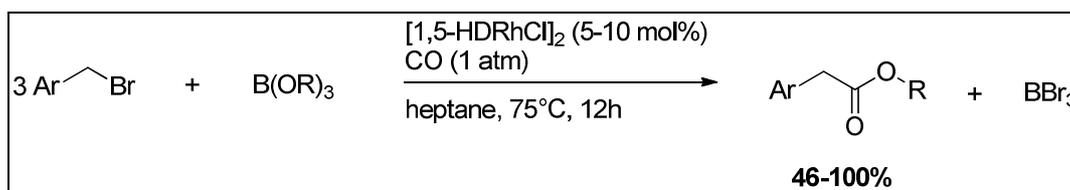


**Schéma I-33 : méthoxycarbonylation du bromure de benzyle avec du cobalt**

Dans ces conditions de réaction qui ont l'avantage d'être douces, le rendement obtenu reste toutefois très modeste (25%), et ce, avec une charge catalytique importante (10 mol%).

### 3.2.1.2. Catalyse au rhodium

La réaction d'alcoycarbonylation de bromures de benzyle peut être également catalysée par du rhodium. En effet, en 1984, Alper a décrit la réaction de couplage entre un halogénure de benzyle, un trialkyle borate et le monoxyde de carbone en présence du dimère du chlorure de rhodium 1,5-hexadiène.<sup>48</sup> Cette réaction permet la synthèse d'esters primaires, secondaires et même tertiaires avec de bons rendements (**Schéma I-34**).



**Schéma I-34 : alcoycarbonylation de bromures de benzyle avec un catalyseur de rhodium**

Cependant, dans les mêmes conditions de réactions, les homologues chlorés, économiquement plus attractifs, présentent une réactivité nulle. Alper a alors montré, l'année suivante, qu'en ajoutant de l'iodure de potassium en quantité catalytique, il est possible de convertir les chlorures de benzyle en esters avec de bons rendements.<sup>49</sup> Cette réactivité est certainement due à un échange d'anions sur le chlorure de benzyle de départ ou sur le complexe de rhodium carbonyle, les homologues iodures étant plus réactifs que les chlorures.

De la même façon, il est possible de remplacer le trialkyle borate par des alcoolates de zirconium ou de titane, toujours avec un catalyseur au rhodium.<sup>50</sup> Néanmoins les charges catalytiques restent assez élevées (de 5 à 7.5 mol%).

### 3.2.1.3. Catalyse au palladium.

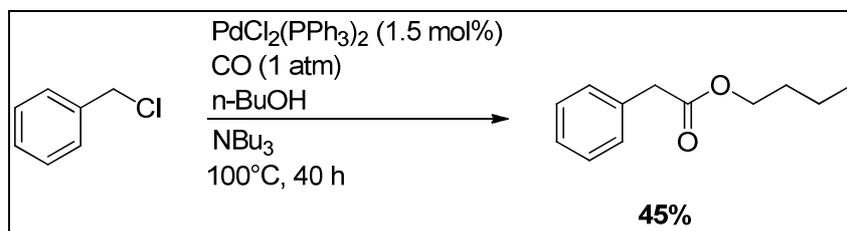
L'utilisation du palladium comme catalyseur pour la réaction d'alcoycarbonylation d'halogénures de benzyle a permis de diminuer considérablement les charges catalytiques engagées dans la réaction.

<sup>48</sup> J. B. Woell, H. Alper, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 3791-3794

<sup>49</sup> H. Alper, N. Hamel, D. J. H. Smith, J. B. Woell, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 2273-2274

<sup>50</sup> J. B. Woell, S. B. Fergusson, H. Alper, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 2134-2136.

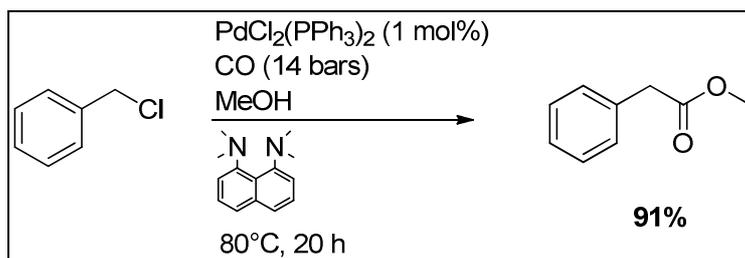
En effet, en 1973, Heck décrit la *n*-butoxycarbonylation du chlorure de benzyle à 100°C et sous 1 atm de CO en présence de tributylamine et d'un catalyseur au palladium [PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] avec une charge catalytique de 1.5 mol% (**Schéma I-35**) :<sup>51</sup>



**Schéma I-35 : n-butoxycarbonylation du chlorure de benzyle, conditions de Heck**

Les conditions sont plus dures (température de réaction de 100°C) et le rendement obtenu modeste (45%).

L'année suivante, Stille a montré la faisabilité de la méthoxycarbonylation du chlorure de benzyle, toujours dans des conditions relativement dures (80°C, 14 bars de CO) avec le même système catalytique ([PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]).<sup>52</sup> De bons rendements sont obtenus (91%) en utilisant la 1,8-bis(diméthylamino)naphtalène comme base non nucléophile de pKa 12.1 (**Schéma I-36**) :



**Schéma I-36 : méthoxycarbonylation du chlorure de benzyle, conditions de Stille**

Stille a mis en évidence la formation non négligeable d'éther de méthyle, formé par substitution nucléophile du chlorure de benzyle par le méthanol :

- lorsque l'acétate de sodium est utilisé comme base (19% d'éther formé pour 61% d'ester)
- lorsque le carbonate de sodium est utilisé comme base (35% d'éther formé pour 49% d'ester).

L'utilisation de bases faibles azotées, peu nucléophiles, permet de diminuer très fortement cette formation d'éther. En effet, seulement 3% d'éther sont formés pour 91% d'ester obtenu, en utilisant la 1,8-bis(diméthylamino)naphtalène et seulement 4% d'éther formés en utilisant NBU<sub>3</sub>.

<sup>51</sup> A. Schoenberg, I. Bartoletti, R. F. Heck, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3318-3326.

<sup>52</sup> J. K. Stille, P. K. Wong, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 532-534.

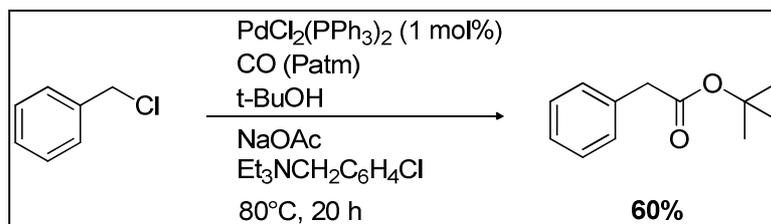
En 1988, le groupe de Tanaka a démontré la faisabilité d'une double alcoxycarbonylation de bis(chlorométhyle)benzène en présence de monoxyde de carbone, d'un alcool, d'une amine tertiaire et d'un catalyseur au palladium.<sup>53</sup>



**Schéma I-37 : double alcoxycarbonylation de bis(chlorométhyle)benzène**

L'optimisation du système a montré que la N,N-dicyclohexyle éthylamine (DCHEA), base moyennement encombrée, était la meilleure base. Plus la nucléophilie de l'alcool diminue, moins les rendements sont bons et la triphénylphosphine reste la phosphine la plus efficace pour cette réaction. A noter que les principaux produits secondaires observés sont les produits de mono- et bis-éthérification. Le système optimisé a été appliqué à la synthèse de divers bis-méthoxycarbonyle méthyle arènes avec des rendements s'échelonnant de 42 à 98%.

En 1989, Adapa a décrit la *tert*-butoxycarbonylation du chlorure de benzyle sous pression atmosphérique de CO à 80°C avec le même catalyseur employé par les groupes de Stille et Heck, l'acétate de sodium comme base, et le chlorure de triéthyle benzyle ammonium comme catalyseur de transfert de phase.<sup>54</sup> Après chauffage à 80°C pendant 20 heures, un rendement de 60% en ester est obtenu. (**Schéma I-38**) :



**Schéma I-38 : *tert*-butoxycarbonylation du chlorure de benzyle, conditions d'Adapa**

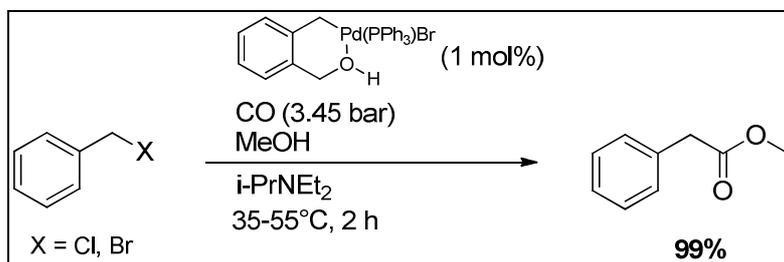
Plus récemment, en 2001, les groupes de Trzeciak et Ziolkowski ont démontré l'efficacité du ligand triphénylphosphite pour la méthoxycarbonylation du chlorure et du bromure de benzyle dans des conditions plus douces que celles utilisées précédemment :<sup>55</sup> la réaction est réalisée à 40°C, sous pression atmosphérique de CO, avec la triéthylamine comme base. Les rendements obtenus en ester sont respectivement de 71% (à partir de chlorure de benzyle) et 100% (à partir de bromure de benzyle).

<sup>53</sup> T. -A. Kobayashi, F. Abe, M. Tanaka, *J. Mol. Catal.* **1988**, 91-109.

<sup>54</sup> S. R. Adapa, C. S. N. Prasad, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* **1989**, 1706-1707.

<sup>55</sup> A.M. Trzeciak, W. Wojtków, Z. Ciunik, J. J. Ziolkowski, *Catal. Lett.* **2001**, 77, 245-249.

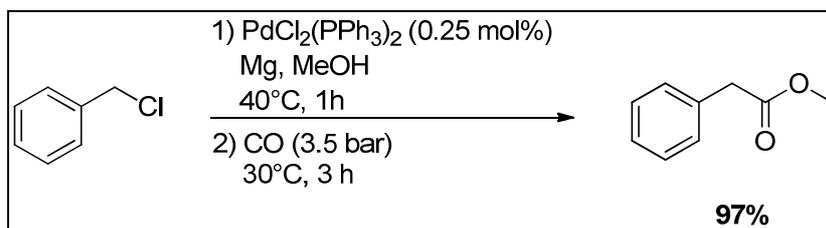
Dans des conditions tout aussi douces, Jones a montré en 2005 l'efficacité de catalyseurs de palladium dérivés du 2-(bromométhyle)benzène méthanol pour la méthoxycarbonylation d'halogénures de benzyle (**Schéma I-39**)<sup>.56</sup>



**Schéma I-39 : méthoxycarbonylation d'halogénure de benzyle, conditions de Jones**

En utilisant i-PrNEt<sub>2</sub> comme base, et sous 3.45 bars de CO, à des températures relativement basses (35-55°C), un rendement de 99% en ester phénylacéti que a été obtenu, que ce soit à partir de bromure ou de chlorure de benzyle.

La réaction est également compatible avec une base forte de type alcoolate dans des conditions relativement douces. En effet, en 2001, le laboratoire a montré l'efficacité du méthylate de magnésium pour la réaction de méthoxycarbonylation du chlorure de benzyle (**Schéma I-40**)<sup>.57</sup>



**Schéma I-40 : méthoxycarbonylation du chlorure de benzyle avec un alcoolate**

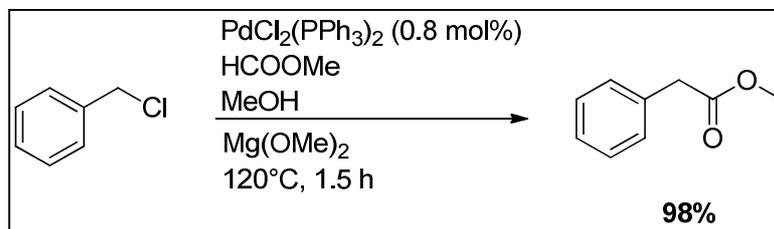
Un prétraitement du chlorure de benzyle par une solution de l'alcoolate et du catalyseur de Pd, avant l'introduction du CO, s'est avéré nécessaire. Un rendement de 97% est alors obtenu après 3h de réaction à 30°C. Il est important de noter que, dans ces conditions, la formation d'éther de méthyle n'a pas été détectée bien que celle-ci puisse être favorisée par la présence de l'ion méthanolate. Deux éléments peuvent permettre d'expliquer ce fait :

- Mg(OMe)<sub>2</sub> est peu soluble dans le milieu et donc la quantité d'ions MeO<sup>-</sup> en solution serait relativement faible, ce qui limiterait la réaction d'étherification.
- Mg(OMe)<sub>2</sub> présente un caractère plus covalent que NaOMe avec lequel on obtient sélectivement l'éther de méthyle.

<sup>56</sup> R. V. H. Jones, W. E. Lindsell, D. D. Palmer, P. N. Preston, A. J. Whitton, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 8695-8697.

<sup>57</sup> R. Gavino, S. Pellegrini, Y. Castanet, A. Mortreux, O. Mentré, *Appl. Catal. A-Gen.* **2001**, 217, 91-99.

Il est aussi possible d'obtenir l'ester phénylacétique, à partir de chlorure de benzyle, sans utiliser directement le monoxyde de carbone gazeux, qui présente une toxicité très élevée. En effet, Mortreux et al ont décrit, en 1998, l'utilisation de formiate de méthyle comme source de monoxyde de carbone pour la méthoxycarbonylation du chlorure de benzyle (**Schéma I-41**) :<sup>58</sup>



**Schéma I-41 : méthoxycarbonylation du chlorure de benzyle, conditions de Mortreux**

Ici, le méthylate de magnésium joue à la fois le rôle de catalyseur de décarbonylation du formiate de méthyle et le rôle de base pour la réaction de carbonylation. Dans ces conditions, l'ester phénylacétique a été obtenu de manière quasi quantitative (98%).

#### 3.2.1.4. Conclusion sur l'alcoycarbonylation des halogénures de benzyles :

L'alcoycarbonylation des halogénures de benzyles a fait l'objet de plusieurs études, des années 1970 à nos jours. La réaction peut être catalysée au cobalt ou au rhodium mais l'utilisation de palladium a permis de diminuer considérablement les charges catalytiques mises en jeu (de 5 à 10 mol% avec Rh ou Co, à moins de 1 mol% avec le palladium). Les esters de l'acide phénylacétique sont donc obtenus avec de très bons rendements sous catalyse au palladium, en utilisant différents types de base (amines, alcoolates) ainsi que des conditions de réaction relativement douces : températures inférieures à 50°C et pression de CO inférieure à 5 bars.

La principale réaction secondaire est la réaction d'étherification de l'halogénure de benzyle. Celle-ci peut cependant être limitée, voire même complètement inhibée, en utilisant des amines non nucléophiles telles que le 1,8-bis(diméthylamino)naphthalène ou des bases de type alcoolate (Mg(OMe)<sub>2</sub>) peu solubles en milieu alcoolique.

La réaction avec une source indirecte de CO (formiate de méthyle) a également fait l'objet de différentes études.

#### 3.2.2. Alcoycarbonylation de dérivés allyliques.

Les dérivés allyliques peuvent être alcoycarbonylés pour mener à la formation d'esters  $\beta,\gamma$ -insaturés. La réaction d'alcoycarbonylation a notamment été conduite sur des halogénures d'allyle, des carbonates d'allyle, des phosphates d'allyle ou encore sur des acétates d'allyle.

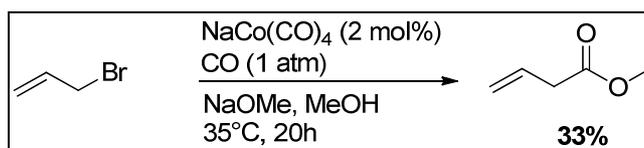
<sup>58</sup> S. Pellegrini, Y. Castanet, A. Mortreux, *J. Mol. Catal. A : Chem.* **1999**, 138, 103-106.

### 3.2.2.1. Alcoxycarbonylation d'halogénures d'allyle

La première alcoxycarbonylation d'halogénures d'allyle semble avoir été décrite à la fin des années 50 par un groupe italien.<sup>59</sup> Cette réaction, a ensuite été développée et a fait l'objet de plusieurs études.

#### 3.2.2.1.1. Catalyse au cobalt

En 1963, Heck a reporté la méthoxycarbonylation du bromure d'allyle en présence de méthanol, de monoxyde de carbone, de méthanolate de sodium et d'un catalyseur au cobalt en quantité catalytique.<sup>60</sup>



**Schéma I-42 : méthoxycarbonylation du bromure d'allyle par un complexe de cobalt**

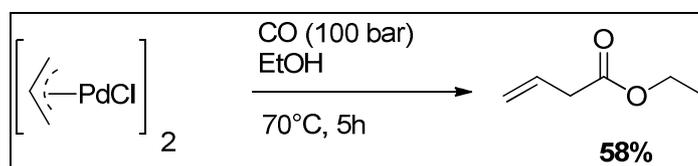
Le rendement obtenu dans ces conditions reste toutefois très modeste (33%). Le produit secondaire majoritaire obtenu pourrait être l'éther d'allyle. En effet, Heck a montré que le complexe  $\pi$ -allyl-tricarbonyle de cobalt en présence de CO et de méthanolate de sodium conduisait à la formation de méthyle éther d'allyle.

#### 3.2.2.1.2. Avec du palladium.

C'est à nouveau la catalyse au palladium qui a été la plus développée pour la méthoxycarbonylation d'halogénures d'allyle.

##### 3.2.2.1.2.1. Réaction stoechiométrique.

En 1963, Tsuji a décrit la formation de 3-buténoate d'éthyle à partir du dimère du  $\pi$ -allyle chloro palladium en présence de monoxyde de carbone et d'éthanol dans des conditions stoechiométriques (**Schéma I-43**) :<sup>61</sup>



**Schéma I-43 : synthèse de 3-buténoate d'éthyle avec un complexe de palladium en quantité stoechiométrique, conditions de Tsuji**

Tsuji a mis en évidence le passage par un intermédiaire chlorure d'acyle lors de cette réaction. Après attaque du chlorure d'acyle sur l'éthanol, l'ester est formé avec libération d'HCl. A noter que le

<sup>59</sup> Chiusoli, *Chimica e Industria*, **1959**, 41, 503

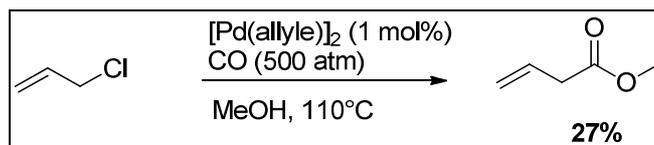
<sup>60</sup> R. F. Heck, D. S. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 2779-2782.

<sup>61</sup> J. Tsuji, M. Morikawa, J. Kiji, *Tetrahedron Lett.* **1963**, 26, 1811-1813.

crotonate d'éthyle a pu être identifié comme produit secondaire de réaction, probablement issu d'un réarrangement de la double liaison, catalysé par le chlorure d'hydrogène. Les rendements obtenus dans ces conditions sont plutôt moyens (inférieurs à 60%).

### 3.2.2.1.2.2. Réaction catalytique

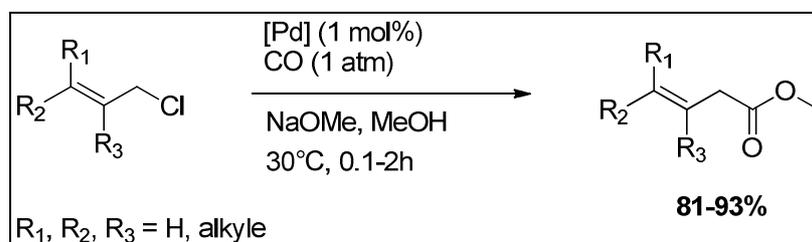
La première méthoxycarbonylation de chlorure d'allyle catalysée par des complexes de Palladium a été reportée par Dent en 1964.<sup>62</sup> La réaction a été réalisée dans le méthanol et le catalyseur utilisé est le dimère de chlorure de palladium allyle ( $[(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{PdCl}]_2$ ).



**Schéma I-44 : méthoxycarbonylation du chlorure d'allyle, conditions de Dent**

Des conditions très drastiques ont été employées (500 atm de CO, 110°C) et l'ester a été obtenu avec un rendement très modeste de 27%.

Par la suite, Kiji a reporté la méthoxycarbonylation de chlorures d'allyles catalysée par des complexes de palladium en présence de méthanolate de sodium dans des conditions bien plus douces (pression atmosphérique de CO, température de 30°C) et avec des rendements allant de modestes à très bons.<sup>63</sup> Les catalyseurs les plus efficaces sont  $\text{Na}_2[\text{PdCl}_4]$  et  $[\pi\text{-C}_6\text{H}_5\text{CHCHCH}_2]\text{PdCl}_2$ . (**Schéma I-45**) :



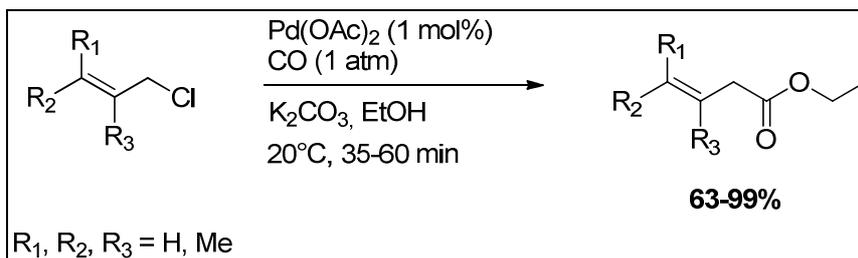
**Schéma I-45 : alcoycarbonylation d'halogénures d'allyles en présence d'un alcoolate, conditions de Kiji**

Les produits secondaires majoritaires observés sont le produit d'attaque du méthanolate sur le complexe  $\pi$ -allylique pour donner l'éther correspondant ainsi que le produit d'isomérisation de l'ester  $\beta,\gamma$ -insaturé en isomère  $\alpha,\beta$ . Cependant, en diluant le milieu ou en ajoutant l'alcoolate au cours de la réaction, il est possible de limiter considérablement ces réactions secondaires. D'autre part, il semble que l'ajout de phosphine inhibe la réaction.

<sup>62</sup> W. T. Dent, R. Long, G. H. Whitfield, *J. Chem. Soc.* **1964**, 1588-1594.

<sup>63</sup> T. Okano, N. Okabe, J. Kiji, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1992**, *65*, 2589-2593.

L'éthoxycarbonylation de chlorures d'allyles a pu également être effectuée en milieu biphasique dans un système liquide-solide éthanol-carbonate de potassium avec de très bons rendements.<sup>64</sup>

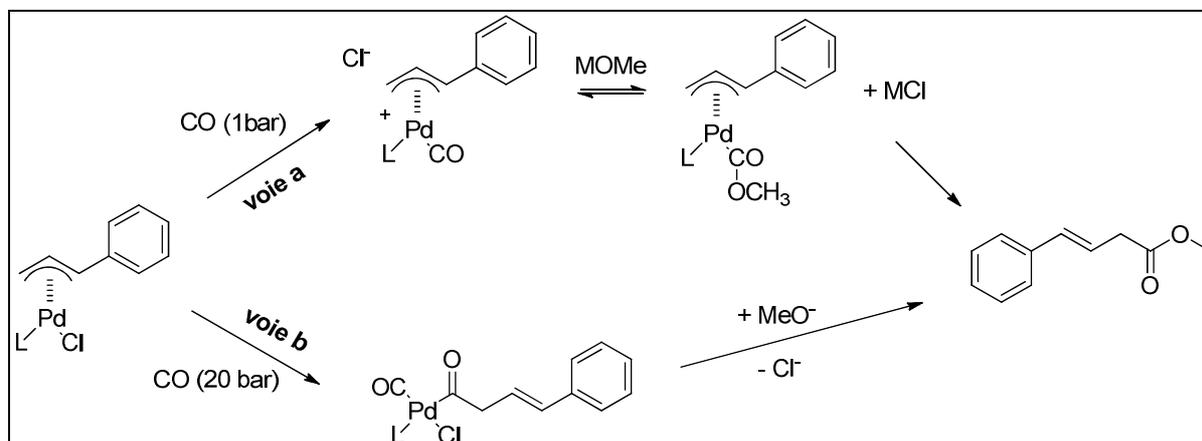


**Schéma I-46 : alcoxycarbonylation d'halogénures d'allyles en milieu biphasique, conditions de Kiji**

Le principal avantage de cette méthode réside dans le fait que la concentration de base dans l'éthanol est très faible car le carbonate est très peu soluble dans celui-ci. On arrive donc à limiter très fortement l'isomérisation de l'ester  $\beta,\gamma$ -insaturé en isomère  $\alpha,\beta$ .

### 3.2.2.1.2.3. Mécanisme

Malgré sa grande applicabilité, très peu d'études mécanistiques ont été réalisées sur l'alcoxycarbonylation d'halogénures d'allyle. En 2004, le groupe de van Leeuwen a isolé plusieurs intermédiaires catalytiques réactionnels permettant de mieux comprendre le mécanisme de l'alcoxycarbonylation du chlorure de cinnamyle.<sup>65</sup> Suivant les conditions employées, la réaction peut procéder suivant deux mécanismes différents (**Schéma I-47**) :



**Schéma I-47 : mécanismes décrits pour la méthoxycarbonylation du chlorure de cinnamyle**

En effet, à basse pression de CO, l'ion méthanolate vient attaquer le ligand carbonyle sur le complexe  $\eta^3$  de cinnamyle palladium (voie a). L'ester est alors obtenu après élimination réductrice de l'ester et formation d'un complexe de Pd(0). Dans ce cas, le mécanisme est dit « associatif ». A haute pression

<sup>64</sup> J. Kiji, T. Okano, Y. Higashimae, Y. Fukui, Bull. Chem. Soc. Jpn. **1996**, 69, 1029-1031.

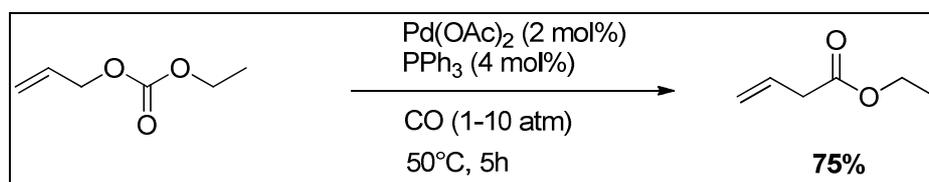
<sup>65</sup> R. J. van Haaren, H. Oevering, P. C. J. Kamer, K. Goubitz, J. Fraanje, P. W. N. M. van Leeuwen, G. P. F. Strijdonck, J. Organomet. Chem. **2004**, 689, 3800-3805

de CO ou lors d'utilisation d'un excès de ligand, on passe par la formation d'un complexe acyle palladium(II) avec insertion directe de CO (voie b). La réaction est alors régie par un mécanisme d'insertion.

### 3.2.2.2. Décarboxylation/carboxylation de carbonates d'allyle.

Les carbonates d'allyles peuvent être alcoxycarbonylés pour donner les esters  $\beta,\gamma$ -insaturés correspondants. L'addition oxydante des carbonates d'allyle sur du palladium(0) est favorisée.

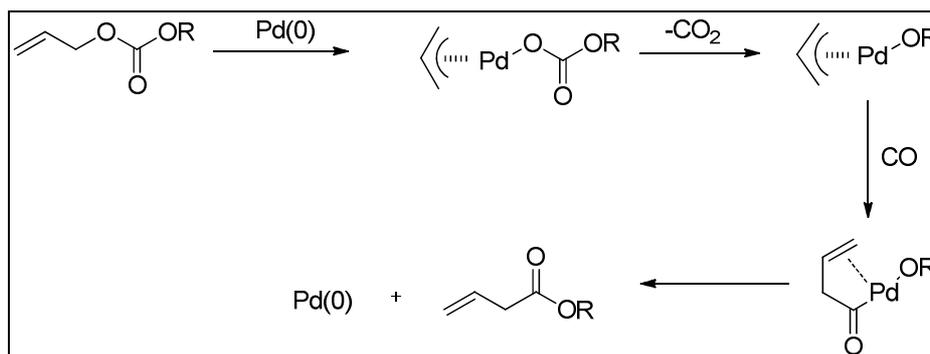
En 1984, Tsuji a décrit la synthèse d'esters  $\beta,\gamma$ -insaturés par décarboxylation/carboxylation de carbonates d'allyles, avec notamment l'éthyle carbonate d'allyle comme substrat modèle (**Schéma I-48**).<sup>66</sup>



**Schéma I-48 : décarboxylation/carboxylation de carbonates d'allyles**

Tsuji a montré que la pression de CO avait peu d'influence sur le rendement de réaction alors que la température était un paramètre essentiel. En effet, au-delà de 50°C, la formation concurrentielle d'éther d'allyle a été observée, ce dernier étant formé de façon exclusive à 80°C. Cette réaction a été appliquée à divers substrats allyliques (carbonate de cinnamyle, carbonates substitués en position  $\beta$ , carbonates tertiobutyliques) pour lesquels des rendements modestes à bons ont été obtenus.

Le mécanisme proposé pour cette réaction est le suivant :

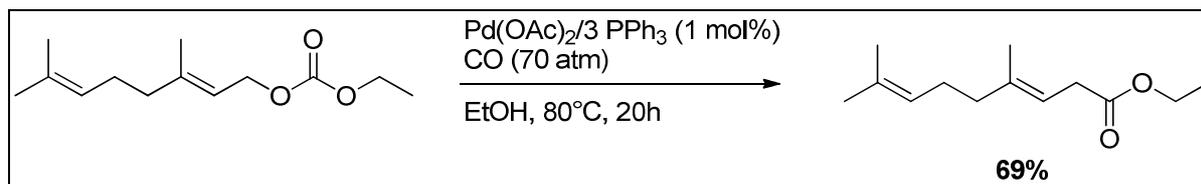


**Schéma I-49 : mécanisme de décarboxylation/carboxylation de carbonates d'allyles**

La première étape est l'addition oxydante du carbonate d'allyle sur le complexe de Pd(0) pour donner le complexe alcoxyde  $\pi$ -allyle de palladium. La deuxième étape est la décarboxylation. Puis, après coordination-insertion de CO et élimination réductrice, on obtient l'ester  $\beta,\gamma$ -insaturé.

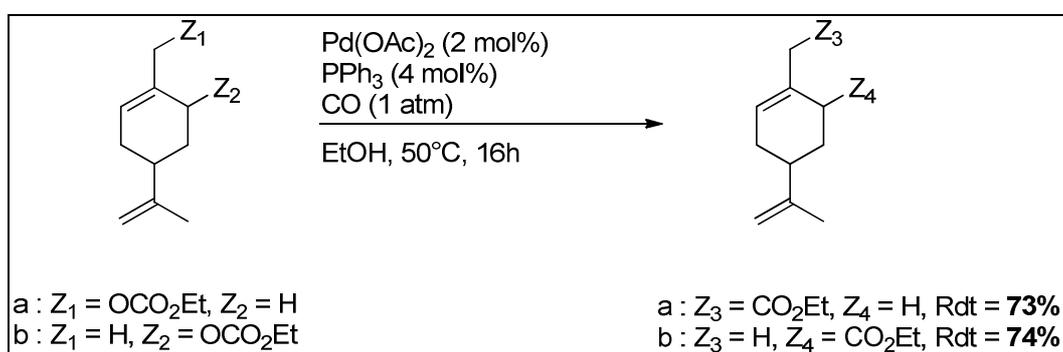
<sup>66</sup> J. Tsuji, K. Sato, H. Okumoto, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 1341-1344

Dans des conditions plus drastiques (70 atm de CO, 80°C), l'éthoxycarbonylation du carbonate de géranyle (dérivé de terpènes acyclique) a été décrite avec un bon rendement (69%) (**Schéma I-50**).<sup>67</sup>



**Schéma I-50 : éthoxycarbonylation de l'éthyle carbonate de géranyle**

Plus récemment, les groupes de Karim et Mortreux ont appliqué cette réaction avec succès sur des carbonates terpéniques allyliques cycliques, dérivés de composés naturels (**Schéma I-51**).<sup>68</sup>



**Schéma I-51 : éthoxycarbonylation de carbonates terpéniques allyliques cycliques**

De bons rendements sont obtenus dans des conditions de réaction relativement douces (1 atm de CO, 50°C). Le mécanisme de réaction a été discuté et rejoint celui proposé par Tsuji en 1984.

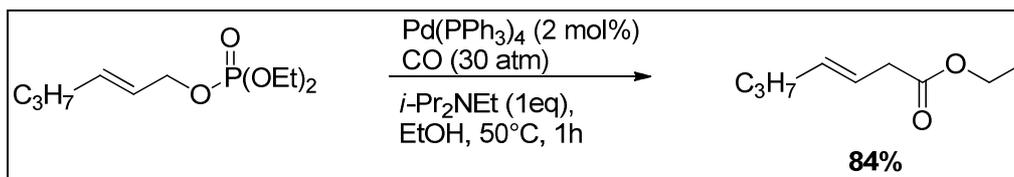
### 3.2.2.3. Alcoxycarbonylation de phosphates d'allyle

L'alcoxycarbonylation pallado-catalysée de phosphates d'allyle en présence de monoxyde de carbone et d'une base a été décrite par Murahashi avec un mécanisme similaire à celui décrit pour l'alcoxycarbonylation des halogénures d'allyle.<sup>69</sup> Il a montré que l'éthoxycarbonylation du 2-hexényle phosphate était possible, mais dans des conditions de réaction relativement dures (30 atm de CO) (**Schéma I-52**) :

<sup>67</sup> J. Kiji, T. Okano, I. Ono, *J. Mol. Catal.* **1987**, *39*, 355-358

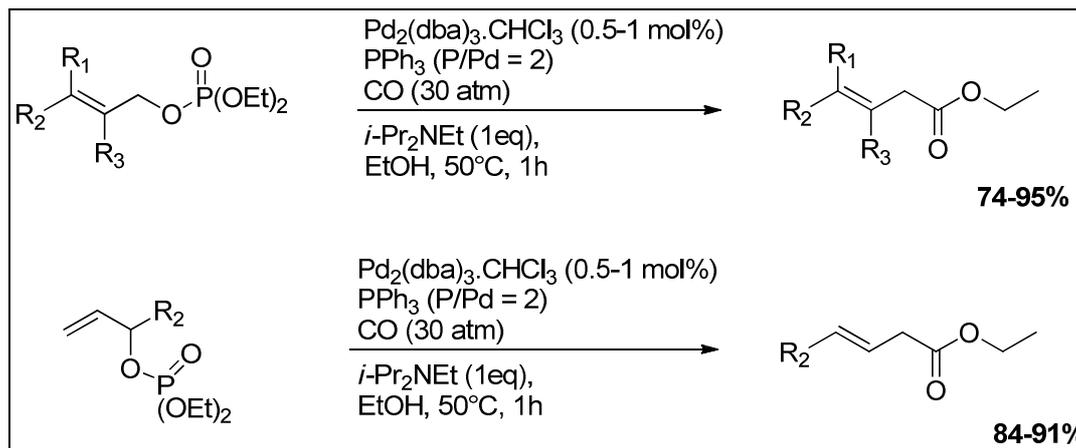
<sup>68</sup> S. El Houssame, L. El Firdoussi, S. Allaoud, A. Karim, Y. Castanet, A. Mortreux, *J. Mol. Catal.* **2001**, *168*, 15-23.

<sup>69</sup> (a) S. -I. Murahashi, Y. Imada, Y. Taniguchi, S. -Y. Higashiura, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4945-4948 ; (b) S. -I. Murahashi, Y. Imada, Y. Taniguchi, S. Higashiura, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1538-1545.



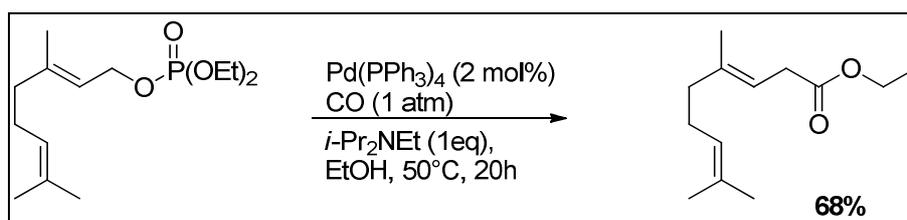
**Schéma I-52 : éthoxycarbonylation du 2-hexényle phosphate**

La réaction a pu être appliquée à tout types de phosphates d'allyles (branchés, linéaires, *cis* ou *trans*) avec de très bons rendements (**Schéma I-53**) :



**Schéma I-53 : éthoxycarbonylation de phosphates d'allyle**

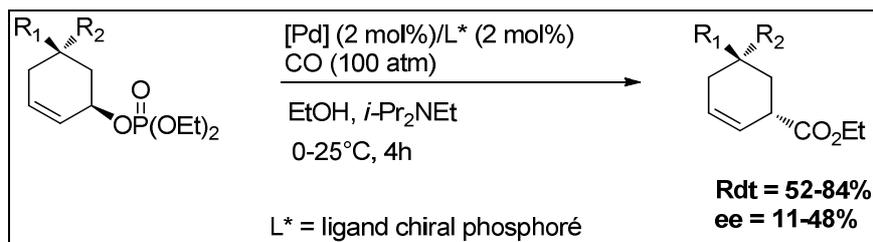
La réaction d'alcoxycarbonylation de phosphates d'allyle peut être réalisée à pression atmosphérique. En effet, Murahashi a montré que de bons rendements pouvaient être obtenus pour l'éthoxycarbonylation de phosphate de diéthyle géranyle sous pression atmosphérique de CO (68%) (**Schéma I-54**) :



**Schéma I-54 : éthoxycarbonylation de phosphate de diéthyle géranyle**

Et enfin, en 1997, Murahashi a décrit la première éthoxycarbonylation asymétrique de phosphates d'allyle en utilisant des phosphines chirales monodentates (**Schéma I-55**) :<sup>70</sup>

<sup>70</sup> Y. Imada, M. Fujii, Y. Kubota, S. -I. Murahashi, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8227-8230

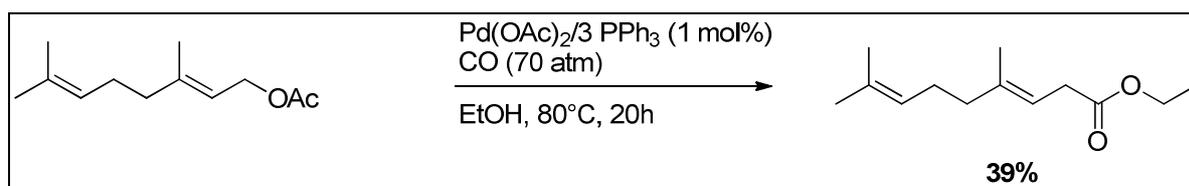


**Schéma I-56 : éthoxycarbonylation asymétrique de phosphates d'allyle**

Le meilleur excès énantiomérique est obtenu à  $0^\circ C$  avec le ligand chiral (S)-2-(diphénylphosphino)-2'-méthoxy-1,1'-binaphtyle ((S)-MOP) (48% d'excès pour 66% de rendement). On remarque une inversion de configuration sur le carbone allylique qui s'explique par l'inversion de configuration lors de l'addition oxydante du phosphate d'allyle sur le Pd(0) puisque l'insertion de CO se fait avec rétention de configuration.

#### 3.2.2.4. Alcoxycarbonylation d'acétates d'allyle

L'alcoxycarbonylation d'acétates d'allyle a été reportée par Kiji en 1987 sur des dérivés de terpènes acycliques (**Schéma I-57**) :

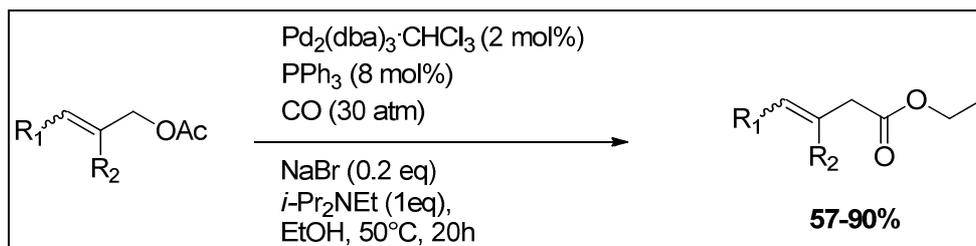


**Schéma I-57 : éthoxycarbonylation de l'éthyle carbonate de géranyle**

Dans les mêmes conditions utilisées pour la carbonylation de carbonates de géranyle, le rendement obtenu à partir d'acétate est moindre (39%).

Murahashi a également décrit l'éthoxycarbonylation pallado-catalysée d'acétates d'allyles<sup>69</sup> et a remarqué que la réactivité des acétates d'allyles est moins grande que celle des phosphates d'allyles. Cette différence de réactivité s'explique par le fait que la réduction du complexe  $\pi$ -allyle acétate de palladium(II) en acétate d'allyle est favorisée par rapport à l'insertion de CO dans la liaison Pd-allyle. Un échange de ligand acétate/halogénure permettant une insertion de monoxyde de carbone plus aisée dans la liaison Pd-X, a été effectuée afin de palier cette faible réactivité.

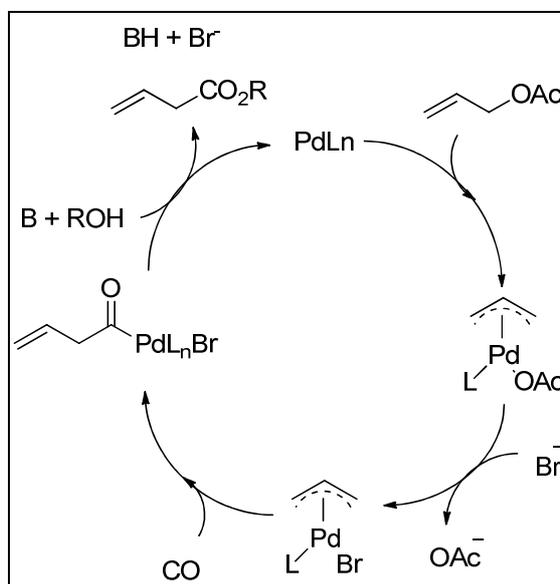
L'éthoxycarbonylation d'acétates allyliques a ainsi pu être réalisée avec de bons rendements, en présence de monoxyde de carbone, d'une base de type amine encombrée, d'un système catalytique à base de palladium(0), d'un sel d'halogénure, dans l'éthanol à  $50^\circ C$  et sous 30 atm de CO (**Schéma I-58**) :



**Schéma I-58 : éthoxycarbonylation d'acétates d'allyle**

A noter qu'en deçà de 30 atm de CO, le rendement de réaction chute de façon drastique ; 60 atm de CO étant même nécessaires pour la carbonylation d'acétates d'allyle secondaires, du fait de l'encombrement stérique, lors de l'étape d'insertion de CO dans la liaison Pd-carbone secondaire.

Le mécanisme proposé pour l'alcoxycarbonylation d'acétate d'allyle est le suivant (**Schéma I-59**) :



**Schéma I-59 : mécanisme proposé pour l'alcoxycarbonylation d'acétate d'allyle**

Le cycle catalytique débute par l'addition oxydante de l'acétate d'allyle sur le complexe de palladium(0). Le complexe acétate π-allyle de palladium(II) ainsi formé subit une substitution du ligand acétate par un ion bromure pour donner le bromure π-allylique de palladium(II). L'insertion de CO sur ce dernier donne le complexe acyle palladium(II) sur lequel viennent se coordonner amine et alcool puis, après déprotonation et élimination réductrice du complexe alcoxyde de palladium(II), l'ester β,γ-insaturé est formé et le Pd(0) est régénéré.

### 3.2.2.5. Conclusion sur l'alcoxycarbonylation de dérivés allylés.

L'alcoxycarbonylation des dérivés allylés a fait l'objet de plusieurs études, des années 1960 à nos jours. L'alcoxycarbonylation d'halogénures d'allyles, de carbonates d'allyles et de phosphates d'allyle est réalisée avec de très bons rendements lorsqu'elle est catalysée par un système catalytique au palladium et les charges catalytiques employées sont relativement faibles (0.5 mol% à 2 mol%). En

revanche, l'alcoyrcarbonylation d'acétates d'allyle est plus difficile et nécessite un échange de ligand acétate-halogénure sur le complexe de Pd(II) afin d'obtenir de bons rendements. Les charges catalytiques restent néanmoins très raisonnables (1 à 2 mol%).

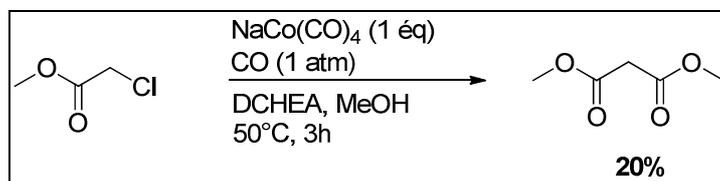
### 3.3. Alcoyrcarbonylation de carbones $sp^3$ portant des groupes fonctionnels électroattracteurs

L'alcoyrcarbonylation de carbones  $sp^3$  portant des groupes fonctionnels électroattracteurs a fait l'objet de peu d'études. Très peu d'exemples en effet concernent l'alcoyrcarbonylation d'halo-acétates et relativement peu d'études ont été consacrées à l'alcoyrcarbonylation d' $\alpha$ -halocétone, réaction qui nous intéresse tout particulièrement.

#### 3.3.1. Alcoyrcarbonylation d'haloacétates

##### 3.3.1.1. Réaction stoechiométrique avec du cobalt.

Les premiers travaux d'alcoyrcarbonylation d'halo-acétates ont été réalisés par le groupe de Heck en 1963 avec la méthoxycarbonylation du chloroacétate de méthyle en présence de méthanol, de monoxyde de carbone, de dicyclohexyle éthylamine (DCHEA) et de cobalt en quantité stoechiométrique (**Schéma I-60**) :



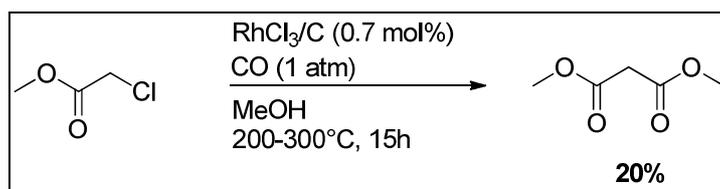
**Schéma I-60 : méthoxycarbonylation du chloroacétate de méthyle avec du cobalt en quantité stoechiométrique**

Un rendement modeste de 20% en malonate de diméthyle a été obtenu mais les conditions réactionnelles n'ont pas été optimisées.

##### 3.3.1.2. Réaction en phase gaz avec du rhodium/charbon

En 1985, le groupe de Shinoda a mis au point la seule méthoxycarbonylation du chloroacétate de méthyle en phase gaz en utilisant un catalyseur hétérogène de rhodium sur charbon (**Schéma I-61**) :<sup>71</sup>

<sup>71</sup>(a) K. Shinoda, K. Yasuda, *Chem. Lett.*, **1985**, 9-10 ; (b) K. Shinoda, K. Yasuda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, 58, 3082-3086

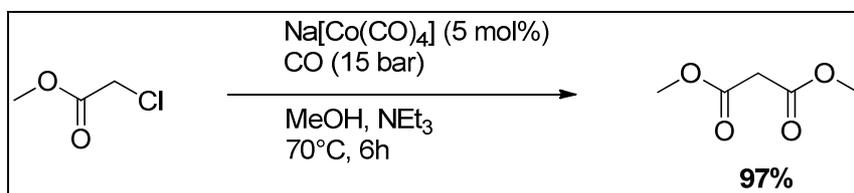


**Schéma I-61 : méthoxycarbonylation du chloroacétate de méthyle en phase vapeur, utilisation d'un catalyseur hétérogène de rhodium sur charbon**

Même si cette méthode permet d'éviter l'utilisation d'une base pour éliminer le chlorure d'hydrogène formé lors de la réaction, le rendement en malonate de diéthyle reste très modeste (20%). Cette réaction a été étendue à d'autres chloroacétates d'alkyles (chloroacétate d'éthyle, d'isopropyle) mais le rendement reste limité.

### 3.3.1.3. Réaction avec du cobalt en quantité catalytique.

Plus récemment, Jiang a décrit la préparation de malonate de diméthyle par méthoxycarbonylation du chloroacétate de méthyle catalysée par  $\text{Na}[\text{Co}(\text{CO})_4]$ .<sup>72</sup> Le chloroacétate de méthyle a été utilisé comme substrat modèle. Alors que la pression en monoxyde de carbone semble avoir peu d'effet sur le rendement, le paramètre température s'est avéré essentiel puisqu'en dessous de 70°C, le rendement en malonate chute. Jiang a également montré que la triéthylamine était la meilleure base pour cette réaction, en comparaison avec des bases inorganiques (sels de carbonate, soude). Un rendement de 97% est obtenu après optimisation (**Schéma I-62**) :

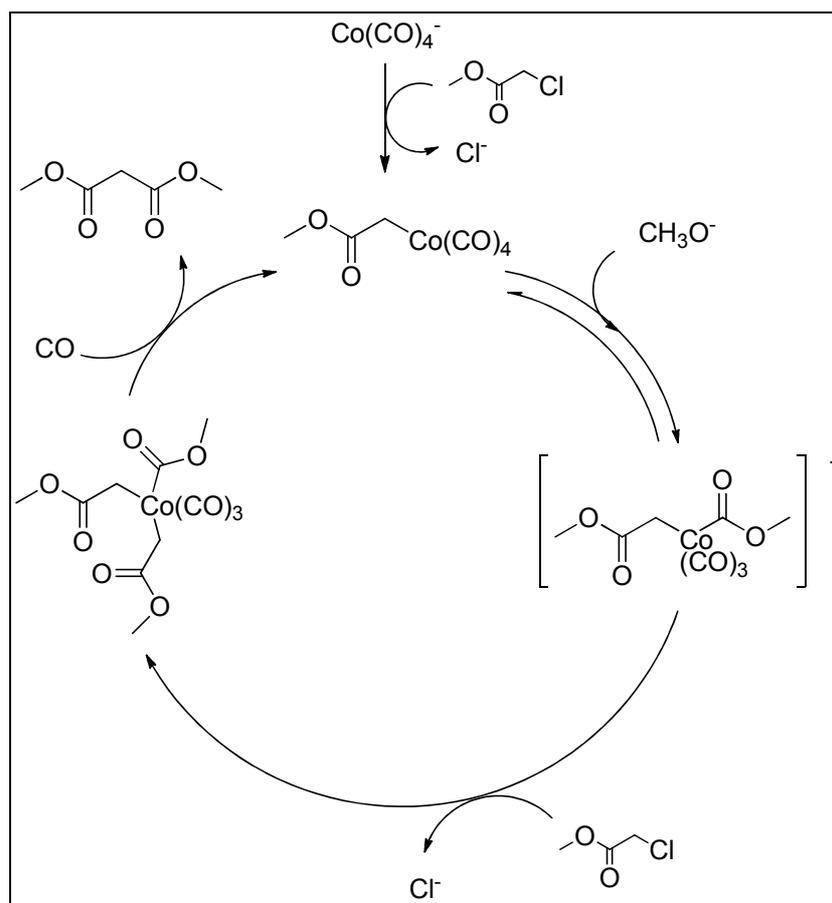


**Schéma I-62 : méthoxycarbonylation du chloroacétate de méthyle avec  $\text{Na}[\text{Co}(\text{CO})_4]$**

Cette étude montre que de très bons rendements peuvent être obtenus avec des charges catalytiques relativement faibles, étude complétant les conditions de Heck, qui n'avait pas optimisé la réaction.

Un mécanisme a été proposé pour cette réaction (**Schéma I-63**) :

<sup>72</sup> W. H. Song, X. Z. Jiang, *Chinese. Chem. Lett.* **2001**, 12, 207-210.



**Schéma I-63 : mécanisme proposé pour la méthoxycarbonylation du chloroacétate de méthyle avec  $\text{Na}[\text{Co}(\text{CO})_4]$**

Jiang a émis l'hypothèse que l'étape clé est l'addition oxydante du chloroacétate de méthyle sur le complexe anionique d'alkoxycarbonylcobalt qui mène à la formation d'un complexe de cobalt(III). L'élimination réductrice du produit de carbonylation régénèrerait ensuite le complexe d'alkylcobalt carbonyle.

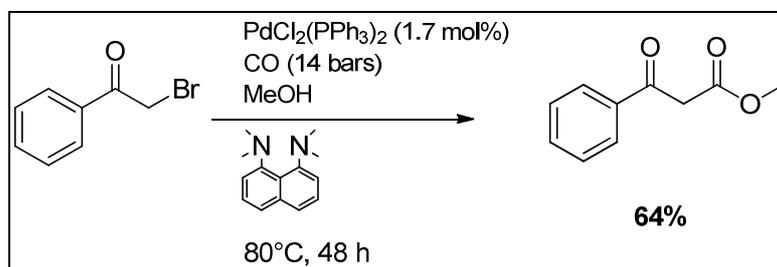
#### 3.3.1.4. Conclusion

L'alkoxycarbonylation d'haloacétates a fait l'objet de peu d'études, ceci étant probablement dû au fait que les malonates sont des composés commerciaux qui peuvent être synthétisés par d'autres voies plus intéressantes. Cependant cette réaction permet d'accéder à des motifs de type  $\beta$ -diesters avec de très bons rendements lorsqu'un catalyseur à base de cobalt est employé. On notera l'absence d'exemple de réaction catalysée au palladium.

#### 3.3.2. Alcoxycarbonylation d' $\alpha$ -halocétones

L'alkoxycarbonylation d' $\alpha$ -halocétones a fait l'objet de peu d'études. Pourtant, cette réaction permet d'accéder aux  $\beta$ -cétocétates, composés utilisés dans de nombreuses applications, notamment en synthèse de composés thérapeutiques ou pour la préparation de ligands pour la catalyse homogène.

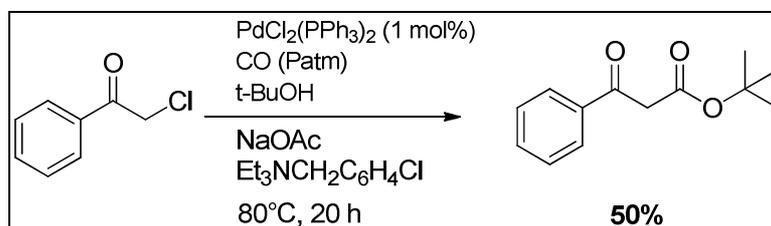
Les premiers résultats ont été obtenus en 1974 par le groupe de Stille qui a montré la faisabilité de la méthyoxycarbonylation de la 2-bromoacétophénone dans des conditions relativement dures (80°C, 14 bars de CO) en présence de 1,8-bis(diméthylamino)naphtalène et du système catalytique  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (**Schéma I-64**) :<sup>73</sup>.



**Schéma I-64 : méthyoxycarbonylation de la 2-bromoacétophénone, conditions de Stille.**

Un rendement de 64% en cétoester est obtenu. Cependant, aucun produit de réaction secondaire n'a pu être identifié.

Bien plus tard, en 1989, le groupe d'Adapa a décrit la première *tert*-butoxycarbonylation de la 2-chloroacétophénone sous pression atmosphérique de CO à 80°C avec 1 mol% de  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ , l'acétate de sodium comme base, et le chlorure de triéthyle benzyle ammonium comme catalyseur de transfert de phase.<sup>74</sup> Après chauffage à 80°C pendant 20 heures, un rendement de 50% en  $\beta$ -cétoester a été obtenu (**Schéma I-65**) :



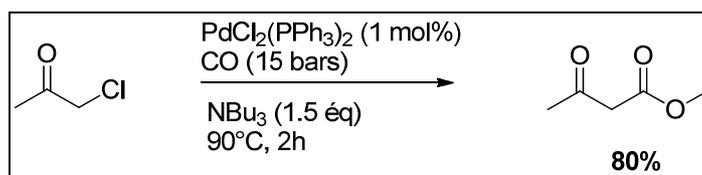
**Schéma I-65 : t-butoxycarbonylation de la 2-chloroacétophénone, conditions d'Adapa**

Une première étude détaillée sur la méthyoxycarbonylation de la chloroacétone a été réalisée en 2004 par le groupe de Beletskaya.<sup>75</sup> Après optimisation des différents paramètres de réaction, l'acétoacétate de méthyle est obtenu avec un rendement isolé de 80% (**Schéma I-66**) :

<sup>73</sup> J. K. Stille, P. K. Wong, *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 532-534.

<sup>74</sup> S. R. Adapa, C. S. N. Prasad, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* **1989**, 1706-1707.

<sup>75</sup> A. L. Lapidus, O. L. Eliseev, T. N. Bondarenko, O. E. Sizan, E. G. Ostapenko, I. P. Beletskaya, *Kinetics and Catalysis*, **2004**, 45, 234-238.



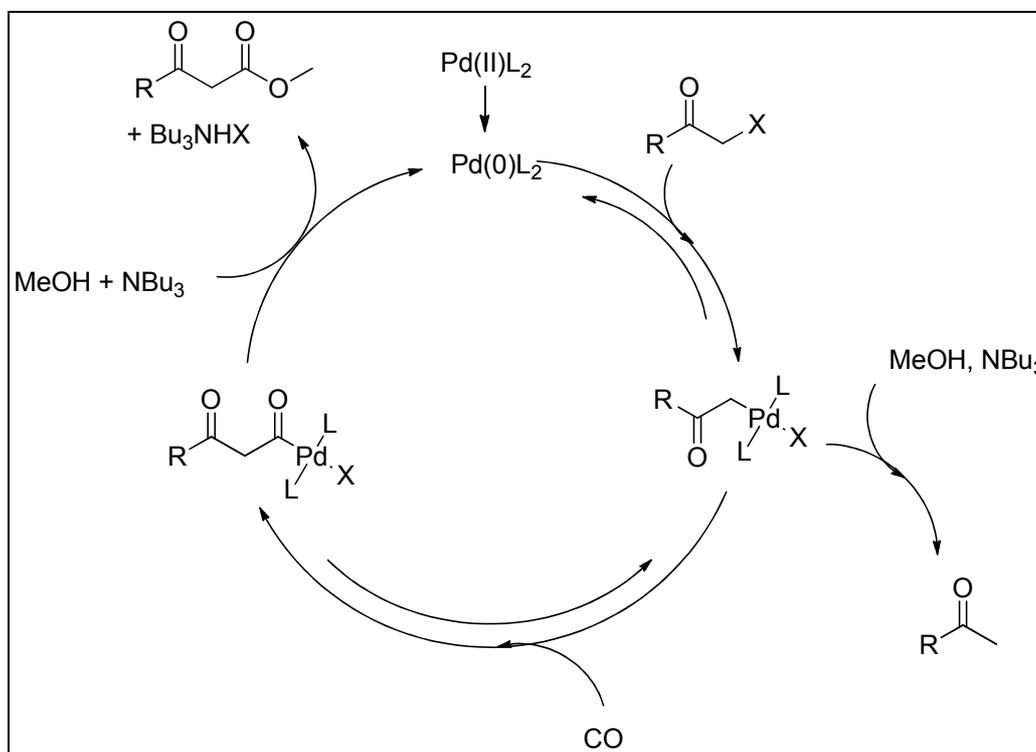
**Schéma I-66 : méthoxycarbonylation de la chloroacétone**

Ce résultat optimal est obtenu avec  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  comme précurseur catalytique, avec 1.5 équivalent de tributylamine, sous 15 bars de CO, à 90°C pendant 2h. L'utilisation de catalyseurs de palladium sans phosphine s'est avérée inactive tandis que celle de la pyridine ou de sels de carbonates est inefficace à l'exception du carbonate de sodium avec lequel un rendement de 46% en ester est obtenu.

Ces conditions de réaction optimisées ont été appliquées à une série d' $\alpha$ -chlorocétone diversément substituées. La méthoxycarbonylation de la 2-chloroacétophénone est obtenue avec un très bon rendement (86%). Cependant, l'introduction de substituants électro-attracteurs (F, Cl) sur le groupe aryle a entraîné une diminution du rendement en cétoester.

D'autre part, la méthoxycarbonylation de la 2-bromoacétophénone a donné un rendement moyen (53%) qui s'explique par la formation d'acétophénone (33%), produit de réduction de la bromoacétophénone.

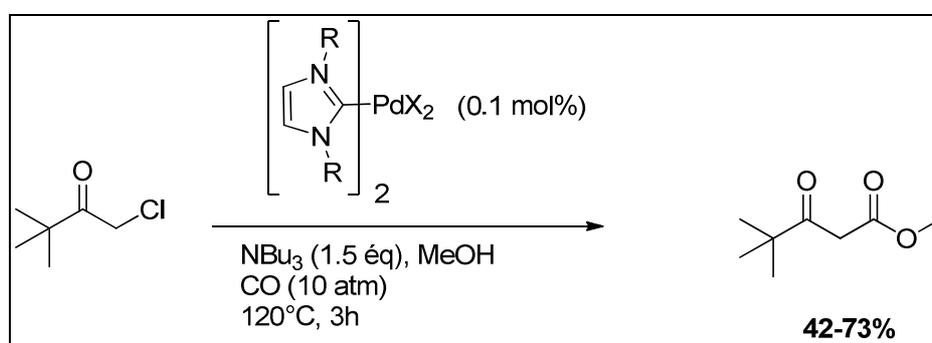
Le cycle catalytique suivant a été proposé pour cette réaction (**Schéma I-67**) :



**Schéma I-67 : cycle catalytique pour l'alkoxy carbonylation d' $\alpha$ -chlorocétone, proposé par le groupe de Beletskaya**

La première étape est la réduction *in situ* du précurseur de Pd(II) en Pd(0). Ensuite le complexe d'alkyle palladium(II) est formé par addition oxydante de la chloroacétone sur le complexe de Pd(0). Celui-ci peut être réduit pour donner la cétone correspondante (sous-produit) ou subir l'insertion migratoire d'une molécule de monoxyde de carbone pour former le complexe d'acyle palladium(II). Pour finir, l'attaque nucléophile du MeOH en présence de tributylamine entraîne la formation du  $\beta$ -cétostère et la libération du complexe de Pd(0). La base a donc un double rôle : non seulement elle permet de neutraliser l'acide formé par la réaction mais elle catalyse également l'alcoololyse du complexe d'acyle palladium(II).

En 2006, Zoeller a déposé un brevet décrivant l'alcooxycarbonylation de la 1-chloropinacolone avec des systèmes catalytiques de type [NHC-Pd] avec une charge catalytique très faible (0.1 mol%) (**Schéma I-68**) :<sup>76</sup>



**Schéma I-68 : méthoxycarbonylation de la 1-chloropinacolone, conditions de Zoeller**

En jouant sur le substituant R du carbène et l'halogène X, des rendements de moyens à bons (42 à 73%) en  $\beta$ -cétostère sont obtenus. La pinacolone (produit de réduction de la chloropinacolone) a été identifiée comme produit secondaire de réaction.

Les conditions de réaction optimisées avec la chloropinacolone (R = 2,6-diisopropyle phényle, X = Cl) ont ensuite été appliquées à l'éthoxycarbonylation de la 2-chloroacétophénone. Le rendement obtenu en éthyle acétate de benzoyle est alors de 76%.

La même année, le même groupe de recherche a déposé un brevet décrivant la méthoxycarbonylation de la 1-chloropinacolone avec des systèmes catalytiques de type [phosphine-Pd] (**Schéma I-69**).<sup>77</sup> Le catalyseur PdCl<sub>2</sub>(PCy<sub>3</sub>)<sub>2</sub> a montré, pour cette réaction, une efficacité supérieure à celle du complexe carbénique correspondant.

<sup>76</sup> J. R. Zoeller, **2006**, EP 1 676 830 A1

<sup>77</sup> J. R. Zoeller, **2006**, USP 20060149094 A1

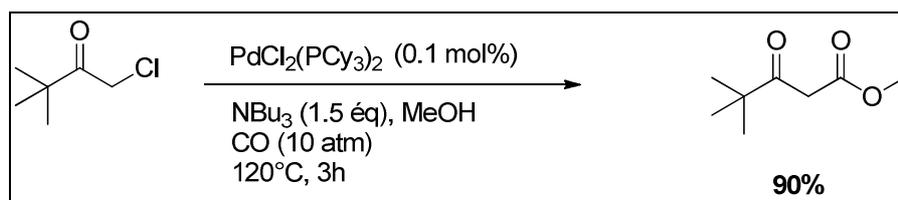


Schéma I-69 : méthoxycarbonylation de la 1-chloropinacolone avec  $\text{PCy}_3$

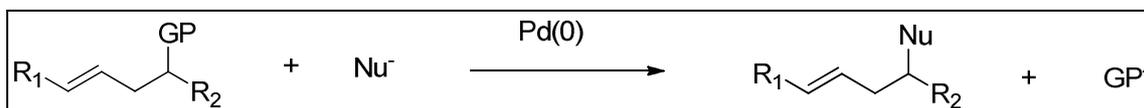
3.3.3. Conclusion sur l'alcoycarbonylation de carbones  $\text{sp}^3$  portant un groupement fonctionnel électroattracteur.

L'alcoycarbonylation sur des carbones  $\text{sp}^3$  portant un groupement fonctionnel électroattracteur a été finalement peu décrite dans la littérature. L'alcoycarbonylation d'halo-acétates peut être réalisée avec de très bons rendements en présence d'un catalyseur au cobalt tandis que l'alcoycarbonylation d' $\alpha$ -halocétone est catalysée par des complexes de palladium mais n'a donné lieu qu'à un nombre limité d'études à ce jour.

## 4. La réaction d'alkylation allylique

### 4.1. Introduction

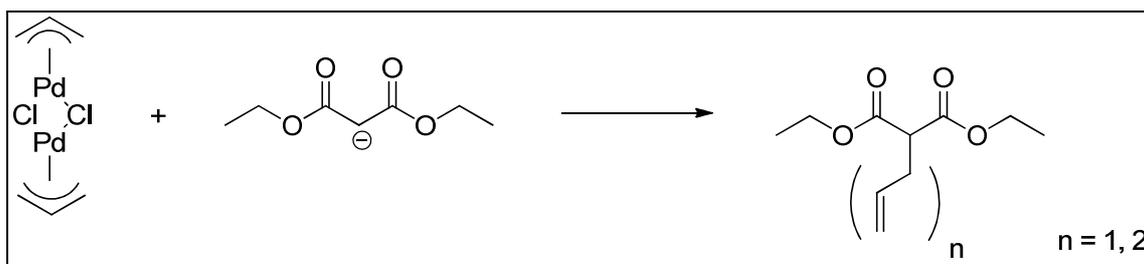
La deuxième étape de la réaction domino étudiée est une réaction d'alkylation allylique (ou réaction de Tsuji-Trost). Il s'agit d'une substitution nucléophile sur des substrats allyliques possédant un groupe partant (GP). Elle est catalysée par des complexes de palladium(0) (**Schéma I-70**) :<sup>78</sup>



**Schéma I-70 : réaction de Tsuji-Trost**

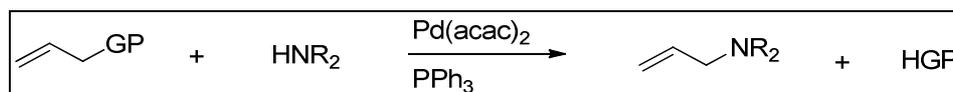
### 4.2. Historique

En 1965, Tsuji montre que différents nucléophiles réagissent avec le dimère  $[(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Pd}(\mu\text{-Cl})]_2$  dont le malonate de diéthyle (**Schéma I-71**) :<sup>79</sup>



**Schéma I-71 : réaction stoechiométrique, Tsuji**

En 1970, Walker donne le premier exemple de réaction avec du palladium en quantité catalytique (**Schéma I-72**) :<sup>80</sup>



**Schéma I-72 : réaction catalytique, Walker**

C'est en 1978 que Trost élabore un procédé type qui sera largement utilisé par la suite. La substitution est effectuée à partir de l'acétate d'allyle par le malonate de diéthyle en présence de Pd(0) comme catalyseur (**Schéma I-73**) :<sup>81</sup>

<sup>78</sup> (a) G. Consiglio, M. Robert, M. Waymouth, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 257-276 ; (b) B. M. Trost, D. L. Van Vranken, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 395-422.

<sup>79</sup> J. Tsuji, H. Takahashi, M. Morikawa, *Tetrahedron Lett.* **1965**, 49, 4387-4388.

<sup>80</sup> K. E. Atkins, W. E. Walker, R. M. Manyk, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 11, 3821-3824.

<sup>81</sup> B. M. Trost, T. R. Verhoeven, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 3435.

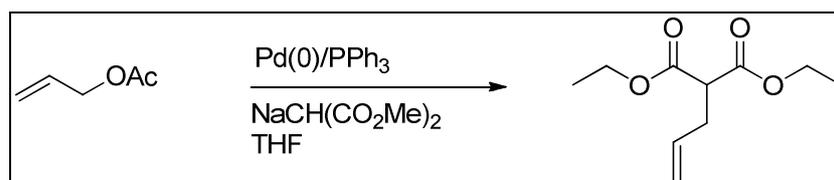


Schéma I-73 : procédé type élaboré par Trost

### 4.3. Mécanisme

Le mécanisme admis pour cette réaction est le suivant (Schéma I-74) :<sup>82</sup>

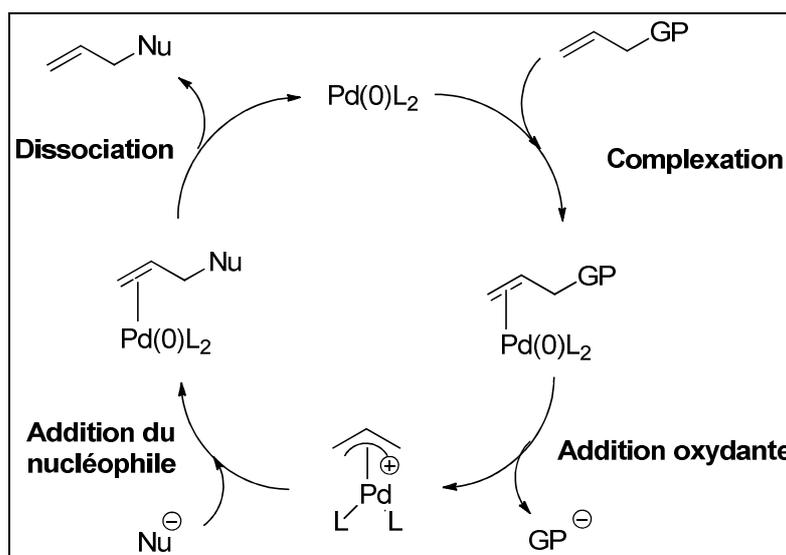


Schéma I-74 : mécanisme de la réaction de Tsuji-Trost

Il est supposé que le palladium(0) se coordine, dans un premier temps à la double liaison du substrat allylique. Puis l'addition oxydante proprement dite s'effectue pour former l'intermédiaire cationique  $\eta^3$ -allylique. Le nucléophile s'additionne alors sur ce complexe pour conduire au complexe  $\eta^2$ -allylique dans lequel le Pd(0) est complexé à la double liaison. Enfin, l'espèce active et le produit de substitution sont libérés par dissociation.

Cependant, l'étape d'addition du nucléophile peut se faire de deux manières différentes suivant la nature du nucléophile.

En effet, si le nucléophile n'est pas stabilisé (nucléophile dur), comme les réactifs de Grignard par exemple, celui-ci va d'abord venir se coordiner au métal, puis, après élimination réductrice, conduire au complexe  $\eta^2$ -allylique.

Si le nucléophile est stabilisé (nucléophile mou), comme les anions malonates de dialcyle par exemple, celui-ci attaquera sur le carbone du complexe cationique  $\eta^3$ -allylique sans rentrer dans la

<sup>82</sup>(a) Y. Yamamoto, M. Akimoto, O. Saito, A. Yamamoto, *Organometallics* **1986**, 5, 1559-1567 ; (b) H. Kurosawa, *J. Organomet. Chem.* **1987**, 334, 243-253.

sphère de coordination du métal et donc aura tendance à attaquer du côté le moins encombré, c'est-à-dire sur le carbone le moins substitué.





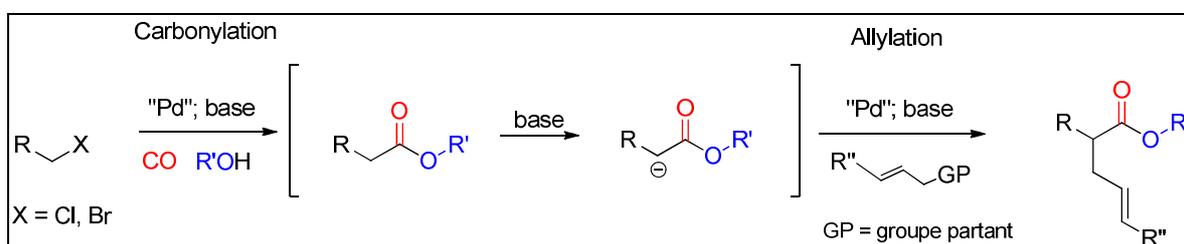
**Chapitre II : Vers une réaction domino originale : principe et étude préalable des réactions d'alcoxy-carboxylation et d'alkylation allylique.**



## Chapitre II : Vers une réaction domino originale : principe et étude préalable des réactions d'alcoxy-carbonylation et d'alkylation allylique.

### 1. Introduction et principe.

La réaction domino originale qui a été développée tout au long de cette thèse est basée sur le principe suivant (**Schéma II-1**) :



**Schéma II-1 : principe général de la réaction domino alcoxy-carbonylation/alkylation allylique.**

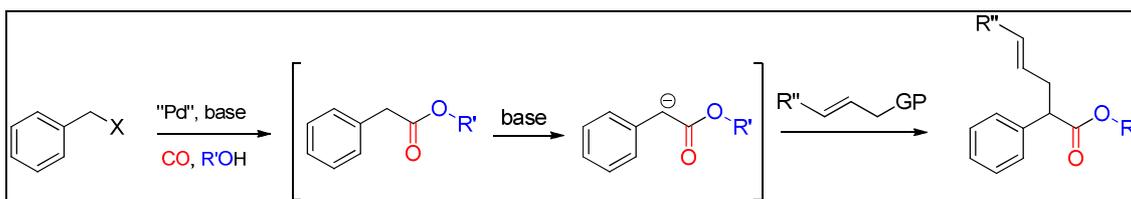
Il s'agit de combiner une étape d'alcoxy-carbonylation d'un dérivé halogéné possédant une fonction  $\text{CH}_2$  en  $\alpha$  du chlore et une étape d'alkylation allylique sur l'ester formé *in situ*, pour mener à la formation d'esters allylés. En effet, en présence d'une base, d'un système catalytique au palladium, de monoxyde de carbone et d'un alcool, le dérivé halogéné est susceptible de subir une alcoxy-carbonylation pour mener à la formation d'un ester intermédiaire qui, déprotoné *in situ* par une base -idéalement la même que pour la première réaction-, jouera le rôle de nucléophile dans une réaction d'alkylation allylique en présence d'un substrat allylique.

La réaction domino a été d'abord envisagée avec un substrat de type halogénure de benzyle dont l'étude constituera la première partie de ce chapitre. Dans un second temps, les substrats de type  $\alpha$ -chlorocétone feront l'objet d'une étude préliminaire afin d'être engagés dans la réaction domino visée.

## 2. Réaction domino à partir d'halogénures de benzyle

### 2.1. Introduction

La première séquence que nous avons envisagée d'étudier est la réaction *pseudo*-domino carbonylation-allylation appliquée à un halogénure de benzyle pour former un ester phénylacétique. Cette séquence met en jeu, dans un premier temps, l'alcoycarbonylation pallado-catalysée d'un halogénure de benzyle en présence d'une base, d'un alcool et de monoxyde de carbone, suivie, dans un deuxième temps, d'une alkylation allylique, pallado-catalysée, de l'ester formé *in situ*, en présence d'un substrat allylique, pour obtenir un ester phénylacétique allylé (**Schéma II-2**).



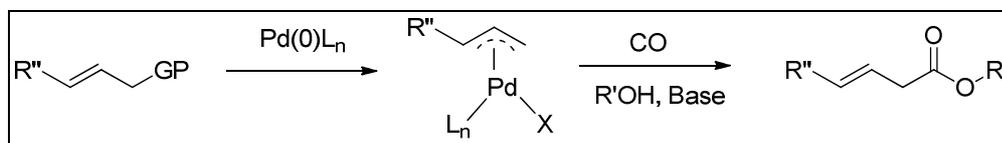
**Schéma II-2 : Alcoycarbonylation/allylation d'un halogénure de benzyle**

### 2.2. Identification des réactions secondaires

Avant même d'étudier la séquence domino en elle-même, il nous semble important d'identifier les réactions secondaires susceptibles de se produire lors de la réaction domino que nous envisageons.

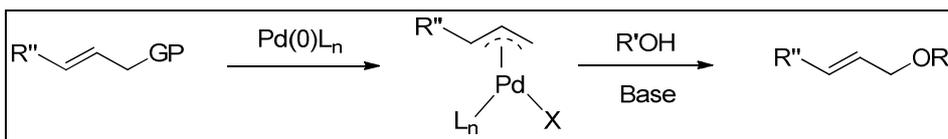
Nous en avons identifié trois bien distinctes :

- L'alcoycarbonylation du substrat allylique : du fait de la présence de monoxyde de carbone dans le milieu réactionnel, le dérivé allylé est susceptible de se carbonyler pour donner l'ester correspondant, produit non souhaité dans la séquence désirée (voir chapitre I bibliographie) (**Schéma II-3**) :



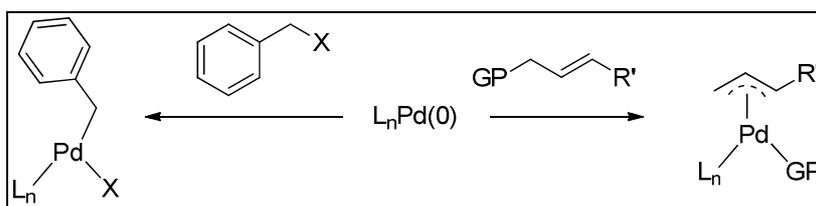
**Schéma II-3 : Alcoycarbonylation du substrat allylique.**

- La formation d'éther allylique par attaque nucléophile de l'ion alcoolate sur le complexe  $\pi$ -allyle de Palladium (**Schéma II-4**) :



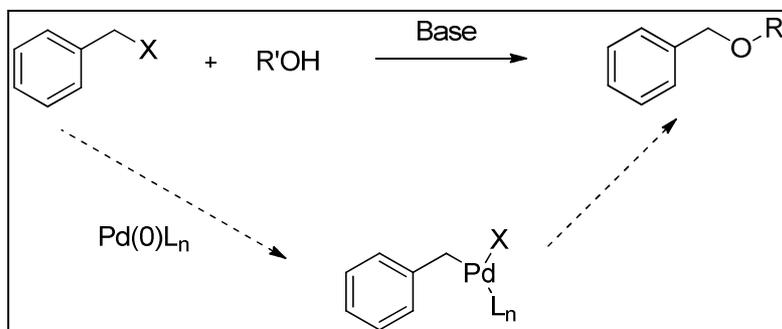
**Schéma II-4 : Etherification du substrat allylique.**

En conséquence, la réussite de la réaction domino envisagée dépend, de façon évidente, des différences de vitesse entre l'addition oxydante du Pd(0) à l'halogénure de benzyle et au dérivé allylé (**Schéma II-5**) :



**Schéma II-5 : Concurrence dans l'addition oxydante du Pd(0)**

- La substitution nucléophile de l'halogénure de benzyle par l'ion alcoolate : en milieu suffisamment basique, l'alcool peut être déprotoné et attaquer l'halogénure de benzyle pour former l'éther correspondant (**Schéma II-6**). Cette réaction peut aussi avoir lieu en passant par un intermédiaire benzyle palladium.



**Schéma II-6 : Réaction d'étherification**

Le choix de la base est donc crucial, pour éviter cette réaction secondaire d'étherification. Plus précisément, la basicité et la nucléophilie de la base joueront un rôle primordial dans l'optique de limiter cette réaction secondaire.

### 2.3. Stratégie d'étude

Avant de réaliser la séquence domino en « one pot », il nous a semblé judicieux d'étudier individuellement chacune des deux étapes qui constituent la séquence domino. Ceci nous permettra

de vérifier la faisabilité de chacune des deux réactions et de cibler, puis résoudre, les éventuels problèmes de compatibilité des deux réactions, l'une envers l'autre.

## 2.4. Alcoxycarbonylation des halogénures de benzyles

Comme rappelé dans la partie bibliographique, l'alcoxycarbonylation des halogénures de benzyles a fait l'objet de plusieurs études, des années 1970 à nos jours. Les esters de l'acide phénylacétique ont été obtenus avec de très bons rendements en utilisant différents types de base (amines, alcoolates) et des conditions de réaction relativement douces : températures inférieures à 50°C et pression de CO inférieure à 5 bars.

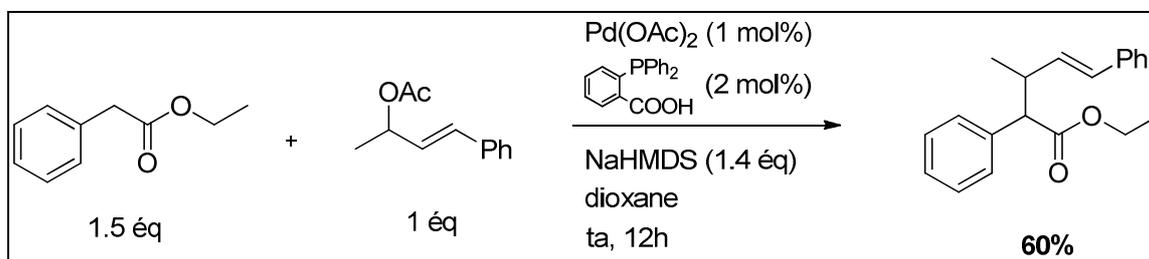
La principale réaction secondaire est la réaction d'étherification de l'halogénure de benzyle. Celle-ci peut être limitée et même complètement inhibée en utilisant des amines non nucléophiles (1,8-bis(diméthylamino)naphtalène) ou même des bases de type alcoolate ( $Mg(OR)_2$  peu solubles en milieu alcoolique. L'efficacité de la réaction avec une source indirecte de CO (formiate de méthyle) a également pu être démontrée.

Cette réaction ne semble donc pas présenter de difficultés particulières, c'est pourquoi nous nous sommes immédiatement penchés sur la deuxième réaction de la séquence domino : l'alkylation allylique de l'ester phénylacétique.

## 2.5. Alkylation allylique de l'ester phénylacétique

### 2.5.1. Etat de l'art

Dans la littérature, une seule publication décrit l'alkylation allylique d'un ester phénylacétique. Il s'agit des travaux de Kawatsura datant de 2007,<sup>83</sup> dans lesquels il fait l'alkylation allylique du phénylacétate d'éthyle avec le 2-acétoxy-4-phényle-3-butène (racémique) (**Schéma II-7**) :

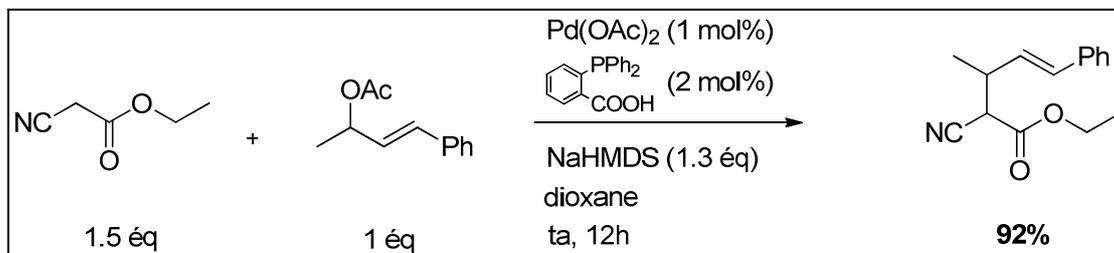


**Schéma II-7 : alkylation allylique du phénylacétate d'éthyle, Kawatsura**

<sup>83</sup> M. Kawatsura et al. *Tetrahedron*, 63, 2007, 8815-8824

Le produit d'allylation est obtenu avec un rendement de 60% en utilisant le système catalytique [acétate de palladium, acide benzoïque-2-diphénylphosphine] et le bis(triméthylsilyl)amidure de sodium NaHMDS comme base. La régiosélectivité est de 94% en faveur de l'isomère linéaire.

A noter qu'en utilisant un nucléophile plus acide tel qu'un cyanoacétate (**Schéma II-8**), le rendement de réaction obtenu est amélioré (92%). La régiosélectivité est également exaltée (moins de 1% d'isomère branché).



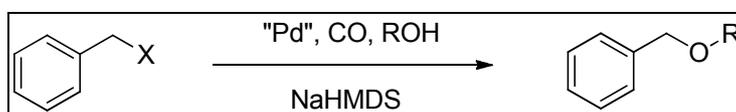
**Schéma II-8 : alkylation allylique d'un cyanoester, Kawatsura**

A notre connaissance, il n'y a pas d'autres exemples dans la littérature concernant l'alkylation allylique du phénylacétate d'éthyle et Kawatsura n'a pas essayé d'optimiser le rendement de réaction en jouant sur les paramètres réactionnels.

Importance du choix de la base :

Le choix de la base semble d'autant plus important que, pour que la réaction domino puisse être effective, il faut qu'elle soit à la fois suffisamment forte pour déprotoner le nucléophile, et adaptée à la réaction de carbonylation.

Kawatsura a montré que l'alkylation allylique était possible en utilisant une base forte de type NaHMDS et qu'un rendement assez bon pouvait être obtenu avec une excellente régiosélectivité en faveur de l'isomère linéaire. Cependant, la présence simultanée de NaHMDS et d'halogénure de benzyle dans les conditions de carbonylation entraînerait la formation instantanée d'ions alcoolates, du fait de la grande basicité de NaHMDS, et donc la formation sélective d'éther (**Schéma II-9**) :



**Schéma II-9 : étherification sélective en présence d'une base forte.**

Une base forte de type NaHMDS n'est donc pas compatible avec l'étape de carbonylation. Il fallait ainsi trouver une autre base suffisamment forte qui soit compatible en carbonylation.

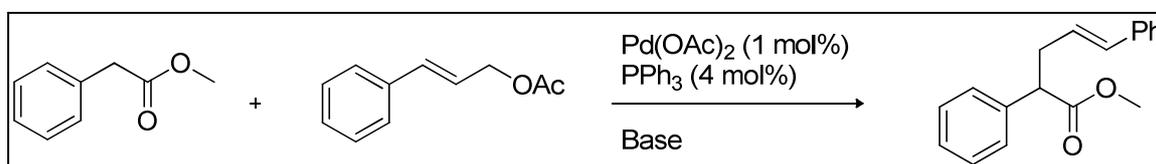
Les amines sont, de toute évidence, des bases trop faibles (pKa entre 10 et 12) pour l'alkylation allylique de notre ester benzylique (pKa = 22.7), même si elles se sont avérées très efficaces en carbonylation d'halogénures de benzyle. Leur utilisation est donc compromise.

C'est pourquoi, nous nous sommes dirigés vers l'utilisation des alcoolates, tels que le méthylate de magnésium, qui sont des bases plus faibles que NaHMDS mais plus fortes que les amines et qui sont, de plus, efficaces en carbonylation du chlorure de benzyle tel que cela a été précédemment montré.<sup>84</sup> De plus, comme l'a montré Mortreux, lors de l'utilisation de méthylate de magnésium ( $\text{Mg}(\text{OMe})_2$ ) comme base, la réaction d'éthérisation de l'halogénure de benzyle n'a pas lieu, ce qui est essentiel pour la réussite de notre séquence domino.

L'alkylation allylique de l'ester benzylique en présence d'un alcoolate a donc fait l'objet d'une étude.

### 2.5.2. Résultats

Comme substrats modèles pour cette étude, ont été choisis le 2-phénylacétate de méthyle comme nucléophile et l'acétate de cinnamyle comme substrat allylique, substrat d'utilisation courante en allylation et propice à analyse par chromatographie en phase gazeuse (CPG) (**Schéma II-10**) :

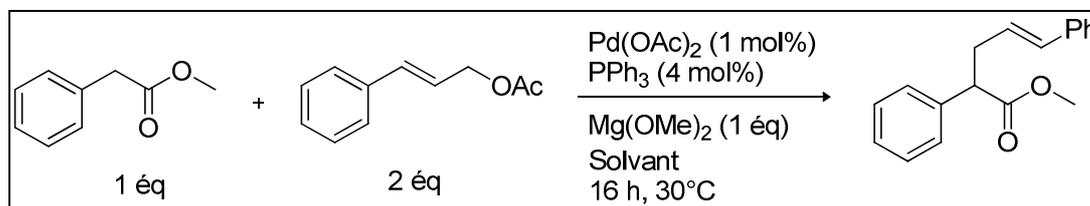


**Schéma II-10 : étude de l'alkylation allylique du 2-phénylacétate de méthyle.**

Les tests catalytiques sont effectués avec un système  $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2]$  généré *in situ* par réduction de l'acétate de palladium en présence de triphénylphosphine. L'alcoolate mis en jeu dans la réaction d'alkylation allylique sera généré *in situ* par réaction d'un alcool sur du magnésium. Le rendement en produit allylé ((E)-méthyle-2,5-diphénylpent-4-énoate) a été déterminé par CPG à l'aide d'un étalon externe (undécane).

#### 2.5.2.1. Premiers tests avec le méthylate de magnésium et influence du solvant

La réaction a été d'abord testée avec l'ion méthanolate comme base, et une série de solvants a été testée pour cette réaction. Les conditions expérimentales sont détaillées dans le **schéma II-11** :



**Schéma II-11 : influence du solvant**

Il faut préciser que, quel que soit le solvant utilisé, une quantité minimale de MeOH est nécessaire pour former la base *in situ*, ce qui explique le rapport de 20/80 en MeOH/autre solvant, les 20% de MeOH étant introduits pour former la base, par réaction avec le magnésium.

<sup>84</sup> R. Gavino, S. Pellegrini, Y. Castanet, A. Mortreux, O. Mentré, *Appl. Catal. A-Gen.* **2001**, 217, 91-99

Les résultats sont présentés dans le **tableau II-1** ci-dessous :

**Tableau II-1 : influence du solvant.<sup>[a]</sup>**

entrée	solvant	Rendement CPG en ester allylé (%)
1	MeOH	0
2	MeOH/DMSO (70/30)	0
3	MeOH/DMSO (50/50)	0
4	MeOH/DMSO (20/80)	25
5	100% DMSO	25
6	MeOH/DMSO (20/80) dilué <sup>b</sup>	27
7	MeOH/THF (20/80)	0
8	MeOH/Dioxane (20/80)	0
9	MeOH/toluène (20/80)	0
10	MeOH/acétonitrile (20/80)	0
11	MeOH/DMF (20/80)	10
12	MeOH/isopropanol (20/80)	0
13	MeOH/DCM (20/80)	0
14	MeOH/NMP (20/80)	9
15	MeOH/sulfolane	1
16	MeOH/DMSO (20/80) <sup>c</sup>	27

<sup>[a]</sup> 2-phénylacétate de méthyle (3 mmol), acétate de cinnamyle (6 mmol), Mg (3 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (1 mol%), PPh<sub>3</sub> (4 mol%), MeOH + autre solvant (10 mL au total), 30°C, 16h.

<sup>[b]</sup> la concentration des espèces dans le milieu est divisée par 2

<sup>[c]</sup> température = 60°C

D'une part, il faut noter que l'isomère branché n'a jamais pu être observé en CPG ou en RMN <sup>1</sup>H dans ces conditions de réaction. La réaction semble donc régiosélective en faveur du régio-isomère linéaire.

D'autre part, un rendement nul en produit d'allylation est obtenu lorsque le méthanol est utilisé seul (**Entrée 1**). Avec un mélange MeOH/DMSO, un rendement non nul est obtenu à partir de 80% de DMSO (25% de rendement) (**Entrée 4**) et le même résultat est obtenu pour 100% de DMSO (**Entrée 5**), (en pratique, après avoir généré le Mg(OMe)<sub>2</sub> par réaction du MeOH sur le magnésium, le MeOH surnageant est évaporé sous vide puis la base est engagée dans la réaction d'allylation en utilisant le DMSO comme solvant). Les autres solvants testés n'ont pas permis d'observer la formation de produit d'allylation, excepté le mélange MeOH/DMF (**Entrée 11**) avec lequel 10% d'ester allylé sont obtenus et le mélange MeOH/NMP (**Entrée 15, 9%**)

Parmi les produits de réaction secondaire observés, il faut citer le méthyle éther de cinnamyle, produit secondaire majoritaire issu de l'attaque de l'ion méthanolate sur le complexe π-allyle de palladium (**Schéma II-12**), et dont la quantité formée est, en toute logique, proportionnelle au volume de MeOH utilisé pour la réaction.

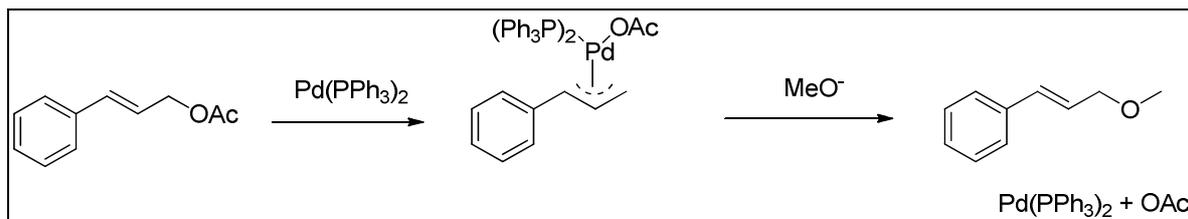


Schéma II-12 : étherification de l'acétate de cinnamyle.

Le ((1E,1'E)-oxybis(prop-1-ène-3,1-diyl))dibenzène, produit d'homocouplage de l'alcool cinnamylique, a également été observé.<sup>85</sup>

Le mélange MeOH/DMSO (20/80), conduisant aux meilleurs résultats, a finalement été retenu comme « solvant » pour la suite de l'étude. A noter que l'augmentation de la température de réaction à 60°C n'a pas permis d'augmenter le rendement de façon significative (**Entrée 16**).

#### 2.5.2.2. Réaction avec *t*-BuOK comme base

La réaction a également été testée avec le tertio-butanolate de potassium, base plus forte que le méthanolate de magnésium. Les conditions réactionnelles sont présentées ci-dessous (**Schéma II-13**) :

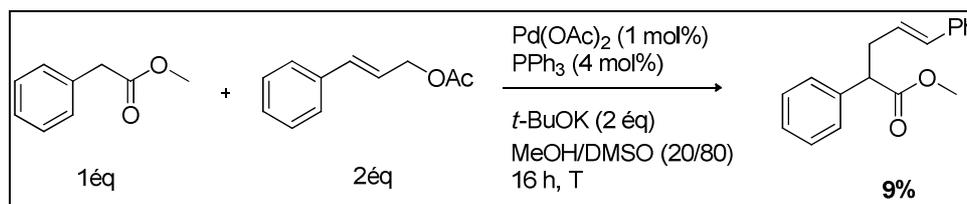


Schéma II-13 : réaction avec *t*-BuOK comme base.

Le rendement obtenu dans ces conditions (9%) est bien inférieur à celui obtenu avec  $Mg(OMe)_2$  (25%).

#### 2.5.2.3. Influence du nombre d'équivalents de base

L'influence du nombre d'équivalents de  $Mg(OMe)_2$  sur le rendement en produit allylé a ensuite été étudiée. Les conditions expérimentales sont les suivantes (**Schéma II-14**) :

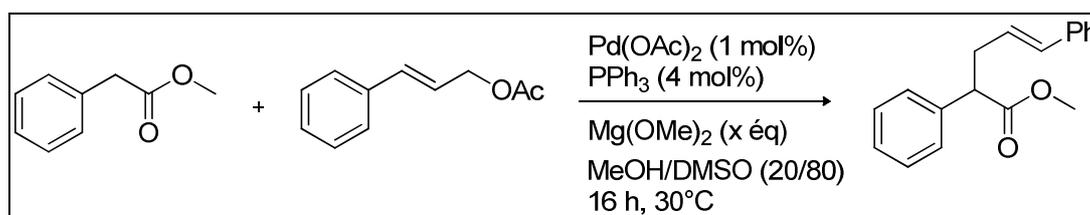


Schéma II-14 : influence du nombre d'équivalents de  $Mg(OMe)_2$

<sup>85</sup>(a) T. Yamamoto, M. Akimoto, A. Yamamoto, *Chem. Lett.* **1983**, 1725-1726 ; (b) H. Bricout, J.-F. Carpentier, A. Mortreux, *J. Mol. Catal. A : Chem.* **1998**, 136, 243-251.

Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous (**Tableau II-2**) :

**Tableau II-2 : influence du nombre d'équivalents de Mg(OMe)<sub>2</sub>**

entrée	Mg(OMe) <sub>2</sub>	Rendement CPG en ester allylé (%)
1	0.6 éq	23
2	1 éq	25
3	1.5 éq	41
4	2 éq	39

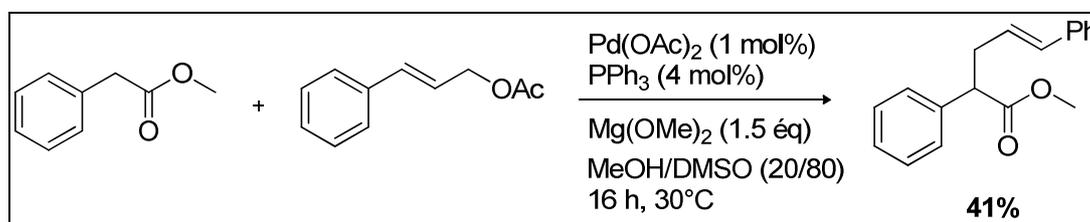
[a] 2-phénylacétate de méthyle (3 mmol), acétate de cinnamyle (6 mmol), Mg, Pd(OAc)<sub>2</sub> (1 mol%), PPh<sub>3</sub> (4 mol%), MeOH (10 mL), 30°C, 16h.

De 0.6 équivalent de Mg(OMe)<sub>2</sub> à 1.5 équivalents, le rendement augmente de 23 à 41% (**Entrée 1 à 3**). Par contre, il n'évolue plus en passant à 2 équivalents de Mg(OMe)<sub>2</sub> (39%). Le nombre d'équivalents optimal est donc de 1.5 équivalents.

D'autre part on observe très logiquement une augmentation de la quantité d'éther formée avec la quantité de base utilisée.

#### 2.5.2.4. Conclusion sur l'alkylation allylique de l'ester phénylacétique.

Nous avons vu que la réaction d'alkylation allylique de l'ester phénylacétique est possible en utilisant le méthylate de magnésium comme base. Après optimisation de la réaction en jouant sur les paramètres nature du solvant, température et nombre d'équivalents de base et nature du solvant, le meilleur résultat obtenu est le suivant (**Schéma II-15**) :



**Schéma II-15 : meilleur résultat obtenu en alkylation allylique du 2-phénylacétate de méthyle avec l'ion méthanolate comme base.**

Un rendement de 41% en produit d'allylation est obtenu en utilisant un mélange MeOH/DMSO à 20% de MeOH et 80% de DMSO, à 30°C et en laissant sous agitation pendant 16h.

#### 2.5.3. Conclusion générale sur les halogénures de benzyles pour la réaction domino

Il a été montré que la réaction de carbonylation des halogénures de benzyle peut être réalisée avec de très bons rendements en utilisant différents types de bases (amines, alcoolates, carbonates, acétates). Cependant, l'ester phénylacétique généré par cette étape de carbonylation semble être trop basique pour jouer le rôle de nucléophile dans la seconde étape d'alkylation allylique. En effet, l'utilisation d'une base trop forte (NaHMDS) étant impossible (on ferait directement l'étherification de

l'halogénure de benzyle), il a fallu nous rabattre sur une base plus faible de type alcoolate avec laquelle nous n'avons pu obtenir un rendement en ester allylique supérieur à 41%. De plus, la réaction ne fonctionne pas dans un milieu MeOH pur, conditions classique en carbonylation (l'utilisation de DMSO à plus de 80% dans le MeOH est nécessaire pour que la réaction ait lieu).

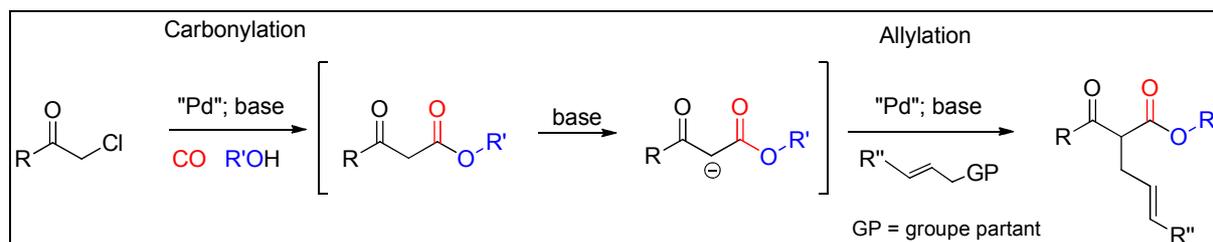
Il nous a semblé alors évident qu'il fallait passer à l'étude de la réaction domino sur des nucléophiles plus acides. C'est pourquoi nous avons choisi de mettre en jeu des composés de type  $\beta$ -cétocesters présentant une acidité bien plus importante que les esters phénylacétiques.

### 3. Réaction domino à partir d' $\alpha$ -chlorocétones

#### 3.1. Introduction

Après avoir montré que la réaction domino carbonylation/allylation serait difficilement réalisable sur des halogénures de benzyle, de par la faible acidité de l'ester phénylacétique intermédiaire, nous avons envisagé de mettre en œuvre la réaction domino avec des nucléophiles plus acides : les  $\beta$ -cétoesters.

La réaction domino alcoxycarbonylation/alkylation allylique d' $\alpha$ -chlorocétones, que nous souhaitons développer, est donc basée sur le concept suivant (**Schéma II-16**) :



**Schéma II-16 : réaction domino alcoxycarbonylation/alkylation allylique d' $\alpha$ -chlorocétones : concept.**

Dans une première étape, l'alcoxycarbonylation de l' $\alpha$ -chlorocétone permet de générer le  $\beta$ -cétoester. Ce dernier, déprotoné in situ par la base, jouera alors le rôle de nucléophile dans une seconde étape d'alkylation allylique en présence d'un dérivé allylé, pour mener à la formation de  $\beta$ -cétoester allylé.

L'alkylation allylique de  $\beta$ -cétoesters est bien connue et a fait l'objet de nombreuses études<sup>86</sup>. Cependant, la synthèse de  $\beta$ -cétoesters par alcoxycarbonylation d' $\alpha$ -chlorocétones quant à elle, a fait l'objet de relativement peu d'études (voir chapitre I bibliographie). De plus, il s'agit là de la première étape de la séquence domino qu'il convient de maîtriser avant d'envisager la réaction dans son ensemble. C'est pourquoi, dans un premier temps, nous avons étudié la réaction d'alcoxycarbonylation d' $\alpha$ -chlorocétones en détail.

#### 3.2. Alcoxycarbonylation d' $\alpha$ -chlorocétones

##### 3.2.1. Méthoxycarbonylation de la chloroacétone (substrat modèle)

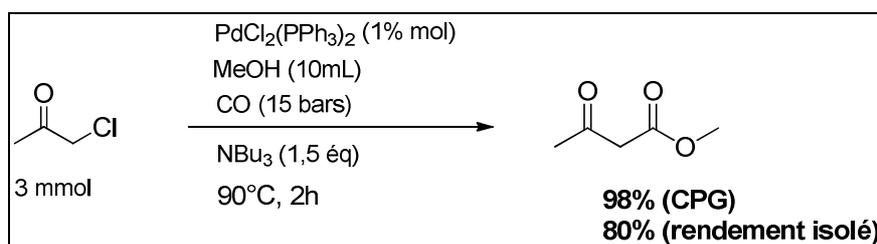
Nous avons choisi comme substrat modèle d'étude de la réaction de l'alcoxycarbonylation la chloroacétone la plus simple : la chloroacétone.

<sup>86</sup> B. M. Trost, D. L. Van Vranken, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 395-422.

3.2.1.1. Travaux réalisés par le groupe de Beletskaya.

Le point de départ de cette étude s'appuie sur des travaux réalisés par l'équipe de Beletskaya sur la carbonylation des  $\alpha$ -halocétone<sup>87</sup>. Beletskaya a décrit la transformation de ces dernières en  $\beta$ -cétocesters, en présence de tributylamine, et d'un catalyseur au Palladium [PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] ou [Pd(dba)<sub>2</sub> + 2PPh<sub>3</sub>]. La réaction est réalisée dans le méthanol et sous pression de monoxyde de carbone.

Plus précisément, l'acétoacétate de méthyle a été obtenu avec un rendement de 98% (rendement calculé par CPG) par méthoxycarbonylation de la chloroacétone en présence de 1.5 équivalent de tributylamine, 0.01 eq de [PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], sous 15 bars de monoxyde de carbone, dans le méthanol, à 90°C, après un temps de réaction de 2 heures (**Schéma II-17**) :



**Schéma II-17 : méthoxycarbonylation de la chloroacétone, système utilisé par Beletskaya.**

Le rendement isolé en acétoacétate de méthyle obtenu par Beletskaya est de 80%. Cette valeur, inférieure à celle obtenue par un calcul direct à partir du spectre CPG, s'explique probablement par le fait que le produit obtenu est assez volatil. Il en résulte donc, très certainement, une perte lors des retraitements, notamment lors de l'évaporation du solvant d'extraction à l'évaporateur rotatif.

3.2.1.2. Travail réalisé.

Dans un premier temps, la méthoxycarbonylation de la chloroacétone a été reproduite dans les mêmes conditions que celles utilisées par le groupe de Beletskaya, indiquées dans le **schéma II-17**. Dans ces conditions, le rendement obtenu de manière reproductible sur deux essais est de 75% en acétoacétate de méthyle (rendement CPG). Ce rendement est clairement inférieur à celui donné par le groupe de Beletskaya (98%) (**Tableau II-3**). En diminuant la charge catalytique de moitié, c'est-à-dire en passant de 1 mol% à 0.5 mol% en Pd, le rendement en acétoacétate de méthyle chute à 10% (**Entrée 3**), et celui-ci est toujours de 10% après 16h de réaction .

<sup>87</sup> Beletskaya, I. P. ; Ostapenko, E. G. ; Sizan, O. E. ; Bondarenko, T. N. ; Eliseev, O. N. ; Lapidus, A. L. *Kinetics and Catalysis* **2004**, 45, 252-255.

**Tableau II-3 : Premiers tests et effet de la charge catalytique sur le rendement en acétoacétate de méthyle<sup>[a]</sup>.**

entrée	charge catalytique (mol%)	temps de réaction (heures)	rendement (%) <sup>[b]</sup>
1	1	2	75
2	1	2	76
3	0,5	2	10

[a] chloroacétone (3 mmol), [PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], MeOH (10 mL), CO (15 bar), NBU<sub>3</sub> (1.5 éq), 90°C, 2h.

[b] déterminé par CPG.

Cette chute drastique de rendement pour des teneurs plus basses en palladium montre les limites du système utilisé par Beletskaya pour la méthoxycarbonylation de la chloroacétone.

Nous avons donc décidé d'étudier en détail la réaction de méthoxycarbonylation de la chloroacétone dans le but de l'optimiser, avec notamment pour objectif d'obtenir de très bons rendement avec une charge catalytique réduite, l'optimisation et la bonne maîtrise de cette première étape de carbonylation étant essentielles pour la mise en œuvre de la réaction domino carbonylation/allylation.

#### 3.2.1.2.1. Remarque sur la mise en œuvre pratique de la réaction

Le matériel à disposition (carrousel d'autoclave) nous permet de réaliser plusieurs réactions simultanément et dans les mêmes conditions d'agitation et de chauffage, ce qui nous permettra de comparer directement et de façon très fiable, les résultats d'une même série d'expériences.

#### 3.2.1.2.2. Détermination des rendements et conversions.

Pendant toute l'étude catalytique sur la chloroacétone, la conversion de la chloroacétone et le rendement en acétoacétate de méthyle ont été déterminés par analyse CPG.

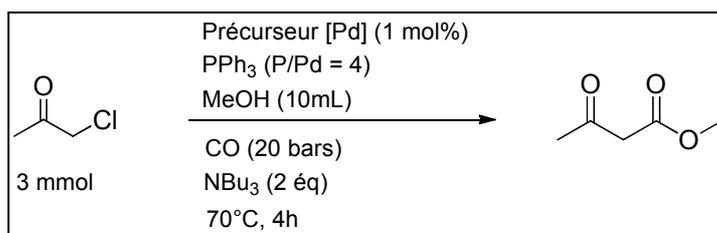
#### 3.2.1.2.3. Choix du précurseur catalytique.

Pour commencer l'étude de cette réaction, l'influence du précurseur catalytique a été étudiée. D'après la littérature, l'espèce catalytique active étant un complexe de palladium(0), lorsque l'on part d'un précurseur de Pd(II), la présence d'un réducteur dans le milieu est nécessaire pour passer d'un complexe de Pd(II) à un complexe de Pd(0). Ici, le réducteur peut être la phosphine, l'amine, le méthanol ou même le monoxyde de carbone.

Nous avons choisi de tester cinq précurseurs différents :

- quatre complexes au degré d'oxydation +2 : le bis-triphénylphosphino dichloro palladium [PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], l'acétyl acétonate de palladium(II) ([Pd(acac)<sub>2</sub>]), l'acétate de palladium (II) ([Pd(OAc)<sub>2</sub>]) et le dimère du chloro π allyle palladium(II) ([(η<sup>3</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>)PdCl]<sub>2</sub>).
- un complexe au degré d'oxydation 0 : le tris(dibenzylidène acétone) dipalladium(0) ([Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>]).

Les conditions expérimentales sont résumées dans le **schéma II-18** ci-dessous :



**Schéma II-18 : étude de l'influence du précurseur catalytique.**

La conversion du substrat de départ (chloroacétone) ainsi que le rendement en acétoacétate de méthyle sont rassemblés dans le **tableau II-4** ci-dessous :

**Tableau II-4 : étude de l'influence du précurseur catalytique<sup>[a]</sup>.**

entrée	précurseur catalytique	conversion (%) <sup>[b]</sup>	rendement (%) <sup>[b]</sup>
1	aucun	43	0
2	PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	44	27
3	Pd(OAc) <sub>2</sub>	63	44
4	Pd(acac) <sub>2</sub>	92	87
5	[(η <sup>3</sup> -C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> )PdCl] <sub>2</sub>	95	92
6	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	62	43

[a] chloroacétone (3 mmol), [Pd] (1 mol%), PPh<sub>3</sub> (P/Pd = 4), MeOH (10 mL), CO (20 bar), NBu<sub>3</sub> (2 éq), 70°C, 4h.

[b] déterminé par CPG.

La première remarque concerne les différences de valeurs observées entre conversion et rendement. En effet, le rendement en cétoester est souvent plus faible que la conversion en chloroacétone (**Entrées 1, 2, 3, 4, 6**). Cette différence témoigne de la formation d'un ou plusieurs produits secondaires. Un premier produit secondaire a pu être identifié : il s'agit de l'éther formé par l'attaque nucléophile de l'ion méthanolate sur la chloroacétone (pic à 3.4 min en CPG). Une autre réaction secondaire, déjà identifiée par les groupes de Beletskaya et de Zoeller, est la réduction de la chloroacétone en cétone. Ici, le produit de réduction de la chloroacétone est l'acétone, produit difficilement observable en CPG car il présente un temps de rétention quasiment identique à celui des solvants. Néanmoins, plus loin dans le manuscrit, nous verrons que pour d'autres substrats plus lourds, le produit de réduction de l' $\alpha$ -chloroacétone a pu être identifié comme produit secondaire. Par analogie, l'acétone est donc potentiellement formée par réduction de la chloroacétone.

Lorsque la réaction est effectuée sans précurseur catalytique (**blanc de réaction, Entrée 1**), on obtient un rendement nul en acétoacétate de méthyle, ce qui montre la nécessité de la présence de palladium pour que la réaction ait lieu. Cependant, la conversion est non nulle (43 %), ce qui montre là aussi qu'une (ou des) réaction(s) secondaire(s) ne sont, à priori, pas pallado-catalysées. Des rendements modestes sont obtenus avec [PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], [Pd(OAc)<sub>2</sub>] et [Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>] (respectivement 27%, 44% et 43%), alors que les meilleurs précurseurs sont [Pd(acac)<sub>2</sub>] et [(η<sup>3</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>)PdCl]<sub>2</sub> (respectivement 87% et 92%).

Pour tester la reproductibilité de nos expériences, nous avons effectué une deuxième série d'expériences, identiques, à l'exception des tests effectués sans précurseur catalytique et avec  $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ , qui n'ont pas été refaits. Les résultats sont rassemblés dans le **tableau II-5** ci-dessous :

**Tableau II-5 : 2<sup>ème</sup> série d'expériences pour l'étude de l'influence du précurseur catalytique <sup>[a]</sup>.**

entrée	précurseur catalytique	conversion (%) <sup>[b]</sup>	rendement (%) <sup>[b]</sup>
1	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	59	37
2	$\text{Pd}(\text{acac})_2$	86	81
3	$[(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{PdCl}]_2$	90	85
4	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	61	40

[a] chloroacétone (3 mmol), [Pd] (1 mol%),  $\text{PPh}_3$  (P/Pd = 4), MeOH (10 mL), CO (20 bar),  $\text{NBU}_3$  (2 éq), 70°C, 4h.

[b] déterminé par CPG.

Les tendances sont les mêmes que lors de la première série de tests : Les précurseurs  $\text{Pd}(\text{acac})_2$  (**Entrée 2**) et  $[(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{PdCl}]_2$  (**Entrée 3**) donnent les meilleurs résultats : 81 et 85 % de rendement pour 86 et 90 % de conversion respectivement alors que  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  et  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  conduisent à nouveau aux moins bons résultats (37 et 40 % de rendement respectivement). A noter que les valeurs de rendement et de conversion sont un peu moins élevées dans cette deuxième série. Exemple : avec  $\text{Pd}(\text{acac})_2$  87 % de rendement est obtenu dans la première série (**Tableau 2, Entrée 3**) et 81 % de rendement dans la série (**Tableau 3, Entrée 2**). Ceci est probablement dû aux incertitudes liées au protocole expérimental, sans oublier les incertitudes de mesure sur les valeurs de rendement et conversion. Cependant les différences de résultats entre les deux séries restent inférieures à 10% ce qui nous semble acceptable.

En ce qui concerne le choix du précurseur catalytique pour les réactions ultérieures nous avons choisi de sélectionner  $[\text{Pd}(\text{acac})_2]$  comme précurseur catalytique pour la suite de l'étude car il présente une meilleure stabilité à l'air et à l'humidité que  $[(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{PdCl}]_2$ .

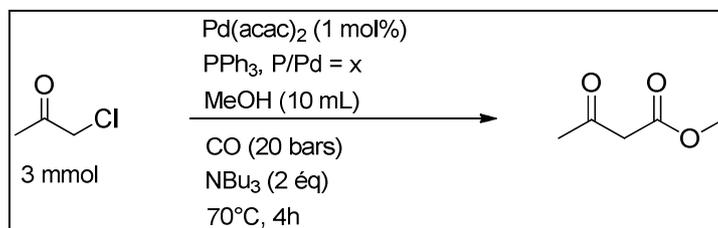
#### 3.2.1.2.4. Influence du ligand phosphoré

Après avoir sélectionné le précurseur de Pd, l'effet du ligand phosphoré sur la réaction de méthoxycarbonylation de la chloroacétone a été étudié, étude n'ayant jamais été décrite dans la littérature excepté Zoeller qui a montré l'efficacité du ligand tricyclohexyle phosphine pour la méthoxycarbonylation de la 1-chloropinacolone.<sup>88</sup>

<sup>88</sup> J. R. Zoeller, **2006**, *USP* 20060149094 A1

3.2.1.2.4.1. Influence du rapport Phosphine/Pd

Avant de tester différentes phosphines, il nous a semblé judicieux d'étudier l'influence du rapport P/Pd sur le rendement de réaction. En effet, la phosphine pouvant notamment jouer le rôle de réducteur du Pd(II) au Pd(0), le rapport P/Pd ne doit pas être anodin. Les tests ont été effectués avec la triphénylphosphine suivant les conditions suivantes (**Schéma II-19**) :



**Schéma II-19 : étude de l'influence du rapport P/Pd.**

Les résultats sont résumés dans le tableau ci dessous :

**Tableau II-6 : influence du rapport P/Pd<sup>[a]</sup>.**

entrée	nbre éq $\text{PPh}_3$	conversion (%) <sup>[b]</sup>	rendement (%) <sup>[b]</sup>
1	2	60	44
2	3	63	33
3	4	88	85
4	5	84	67
5	8	61	45

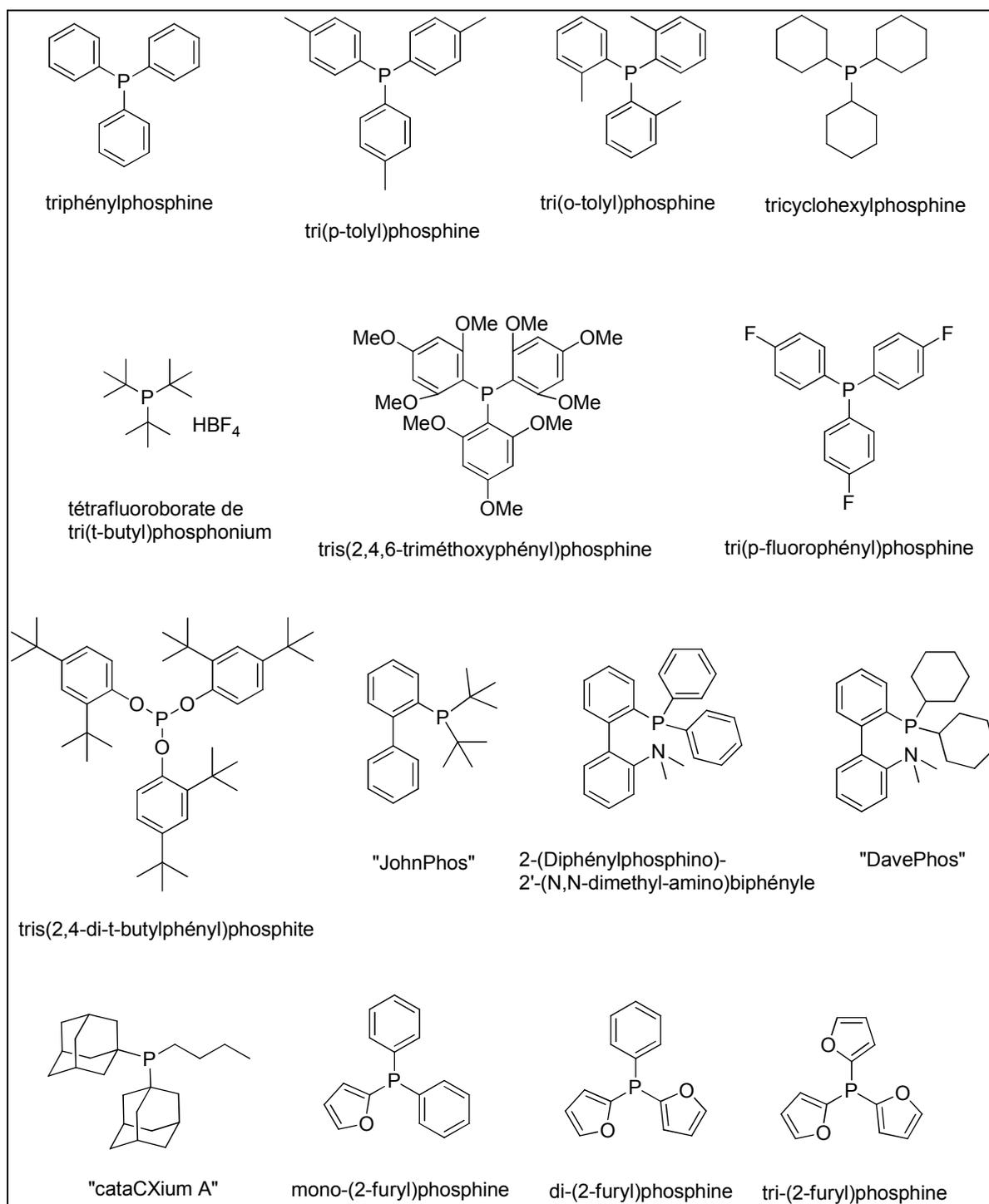
[a] chloroacétone (3 mmol),  $[\text{Pd}(\text{acac})_2]$  (1 mol%),  $\text{PPh}_3$  (P/Pd = x), MeOH (10 mL), CO (20 bar),  $\text{NBU}_3$  (2 éq), 70°C, 4h.

[b] déterminé par CPG.

En passant d'un rapport P/Pd de 2 à 4, on observe une augmentation du rendement de 44% à 85%. En augmentant encore ce rapport, on observe une baisse significative de rendement de 85% à 45% (**Entrée 3 à 5**), probablement dû au fait qu'une partie du catalyseur se trouve sous une forme trop coordonnée en phosphine, non réactive. Pour la suite de l'étude le rapport P/Pd sera donc fixé à 4.

3.2.1.2.4.2. Ligands phosphorés monodentates

L'effet des ligands phosphorés monodentates sur la réaction de méthyloxy-carbonylation de la chloroacétone a d'abord été étudié. Pour cela, une série de phosphines monodentates commerciales a été testée. (**Schéma II-20**).



**Schéma II-20 : Monophosphines et phosphonium testés en méthoxycarbonylation de la chloroacétone**

La première série de tests a été réalisée avec une charge catalytique de 1 mol%. Les conditions expérimentales sont résumées dans le schéma II-21 ci-dessous :

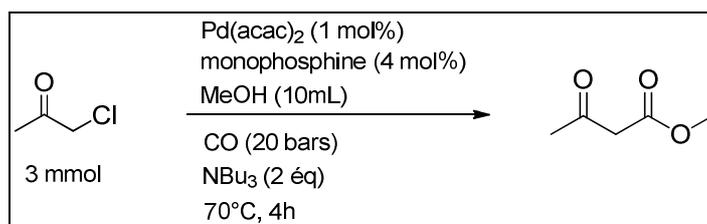


Schéma II-21 : Etude de l'influence des phosphines monodentates, 1% Pd

Les résultats sont rassemblés dans le **tableau II-7** ci-dessous :

Tableau II-7 : Etude de l'influence des phosphines monodentates, 1% Pd<sup>[a]</sup>.

entrée	phosphine	conversion (%) <sup>[b]</sup>	rendement (%) <sup>[b]</sup>
1	PPh <sub>3</sub>	98	97
2	tri(p-tolyl)phosphine	70	52
3	tri(o-tolyl)phosphine	46	0
4	tricyclohexylphosphine	55	0
5	tétrafluoroborate de tri(t-butyl)phosphonium	99	99
6	tris(2,4,6-triméthoxyphényl)phosphine	57	0
7	tri(p-fluorophényl)phosphine	84	73
8	tris(2,4-di-t-butylphényl)phosphite	55	0
9	"JohnPhos"	63	0
10	2-(Diphénylphosphino)-2'-(N,N-diméthyl-amino)biphényle	66	37
11	"DavePhos"	100	93
12	cataCXium <sup>®</sup> A	96	91
13	mono-(2-furyl)phosphine	100	99
14	di-(2-furyl)phosphine	100	98

[a] chloroacétone (3 mmol), [Pd(acac)<sub>2</sub>] (1 mol%), monophosphine (4 mol%), MeOH (10 mL), CO (20 bar), NBU<sub>3</sub> (2 éq), 70°C, 4h.

[b] déterminé par CPG.

Les résultats sont très variés suivant la phosphine employée, les rendements s'échelonnant de 0% à 99%. Il est assez difficile de sortir des tendances en termes d'effet électronique et d'encombrement stérique. En passant de la triphénylphosphine (**Entrée 1**) à une phosphine plus basique telle que la tri(p-tolyl)phosphine (**Entrée 2**), une chute du rendement en acétoacétate de méthyle de 97% à 52% est observée. En augmentant encore la basicité avec la tricyclohexylphosphine, un rendement nul est obtenu (**Entrée 4**). L'utilisation d'une phosphine encore plus basique et encombrée telle que la tri(t-butyl)phosphine (**Entrée 5**) ou le ligand « cataCXium<sup>®</sup> A » possédant deux substituants adamantyle permet d'obtenir de très bon rendements en produit (**Entrée 12**). Avec une phosphine plus acide que la triphénylphosphine, telle que la tri(p-fluorophényl)phosphine, une chute du rendement de réaction est observée (**Entrée 7**). Le tris(2,4-di-t-butylphényl)phosphite est totalement inefficace (**Entrée 8**). Un effet d'encombrement stérique est observé avec l'utilisation de phosphines possédant un atome de phosphore substitué par des groupement aryle encombrés avec la (tri(o-tolyl)phosphine) (**Entrée 3**) ou la (tris(2,4,6-triméthoxyphényl)phosphine) (**Entrée 6**), ces ligands ne permettant pas d'accéder à des systèmes catalytiques actifs. L'utilisation de phosphines de type biphényle permet, dans un cas,

d'obtenir un très bon rendement de 93 % (**Entrée 11**). Pour finir, l'utilisation de ligands de type furyle phosphines s'avère tout à fait efficace puisque des rendements supérieurs à 95% sont atteints (**Entrées 13 et 14**).

Pour compléter l'étude et pour déterminer si, parmi les phosphines testées, l'une est plus performante que la triphénylphosphine, nous avons réalisé une nouvelle série de tests en diminuant la charge catalytique de moitié. Parmi les phosphines testées précédemment, celles présentant des rendements de 90% ou plus ont été testées à nouveau avec une charge catalytique de 0.5 mol% en Pd. Dans cette série, la tri-(2-furyl)phosphine a également été testée.

Les résultats sont rassemblés dans le **tableau II-8** ci-dessous :

**Tableau II-8 : Etude de l'influence des phosphines monodentates, 0.5% Pd<sup>[a]</sup>.**

entrée	phosphine	conversion (%) <sup>[b]</sup>	rendement (%) <sup>[b]</sup>
1	PPh <sub>3</sub>	70	43
2	tétrafluoroborate de tri( <i>t</i> -butyl)phosponium	54	0
3	"DavePhos"	58	0
4	"cataCXium"	72	31
5	mono-(2-furyl)phosphine	100	75
6	di-(2-furyl)phosphine	81	37
7	tri-(2-furyl)phosphine	58	13

[a] chloroacétone (3 mmol), [Pd(acac)<sub>2</sub>] (0.5 mol%), monophosphine (2 mol%), MeOH (10 mL), CO (20 bar), NBu<sub>3</sub> (2 éq), 70°C, 4h.

[b] déterminé par CPG.

Le phosphonium tétrafluoroborate de tri(*t*-butyle) (**Entrée 2**), et la "DavePhos" (**Entrée 3**), sont inactives (rendement de 0%) tandis que la "cataCXium" permet d'obtenir un rendement modeste de 31% (**Entrée 4**). Dans la série des furylphosphine, la mono-(2-furyl)phosphine (**Entrée 5**), permet d'obtenir un rendement bien meilleur que PPh<sub>3</sub> (**Entrée 1**). L'augmentation du nombre de substituants furyles à la place des phényles, entraîne une chute de rendement (de 75% à 13%) (**Entrées 5 à 7**).

Cette série de tests met en évidence que la mono-(2-furyl)phosphine est plus efficace que la triphénylphosphine. Nous avons décidé de diminuer encore la charge catalytique de moitié pour tester les limites du système catalytique avec la mono-(2-furyl)phosphine. La triphénylphosphine et la di-(2-furyl)phosphine ont également été testées dans ces conditions.

Les résultats sont rassemblés dans le **tableau II-9** suivant :

**Tableau II-9 : Etude de l'influence des phosphines monodentates, 0.25% Pd<sup>[a]</sup>.**

entrée	phosphine	conversion (%) <sup>[b]</sup>	rendement (%) <sup>[b]</sup>
1	PPh <sub>3</sub>	39	7
2	mono-(2-furyl)phosphine	42	7
3	di-(2-furyl)phosphine	40	4

[a] chloroacétone (3 mmol), [Pd(acac)<sub>2</sub>] (0.25 mol%), monophosphine (1 mol%), MeOH (10 mL), CO (20 bar), NBu<sub>3</sub> (2 éq), 70°C, 4h.

[b] déterminé par CPG.

A 0.25% de Pd, de très faibles rendements sont obtenus quelque soit la phosphine utilisée. La limite catalytique du système avec ces trois monophosphines est donc atteinte.

### **Conclusion sur les phosphines monodentates :**

De toutes les monophosphines testées, une seule phosphine présente une meilleure activité catalytique que la triphénylphosphine, classiquement utilisée pour les réactions d'alcoycarbonylation d' $\alpha$ -halocétones. Il s'agit de la mono-(2-furyl)phosphine avec laquelle un rendement en acétoacétate de méthyle de 75% est obtenu, pour une charge catalytique de 0.5% de Palladium (résultat optimal).

#### 3.2.1.2.4.3. Ligands phosphorés bidentates

Une série de ligands phosphorés bidentates commerciaux a été testée en méthoxycarbonylation de la chloroacétone (**Schéma II-22**).

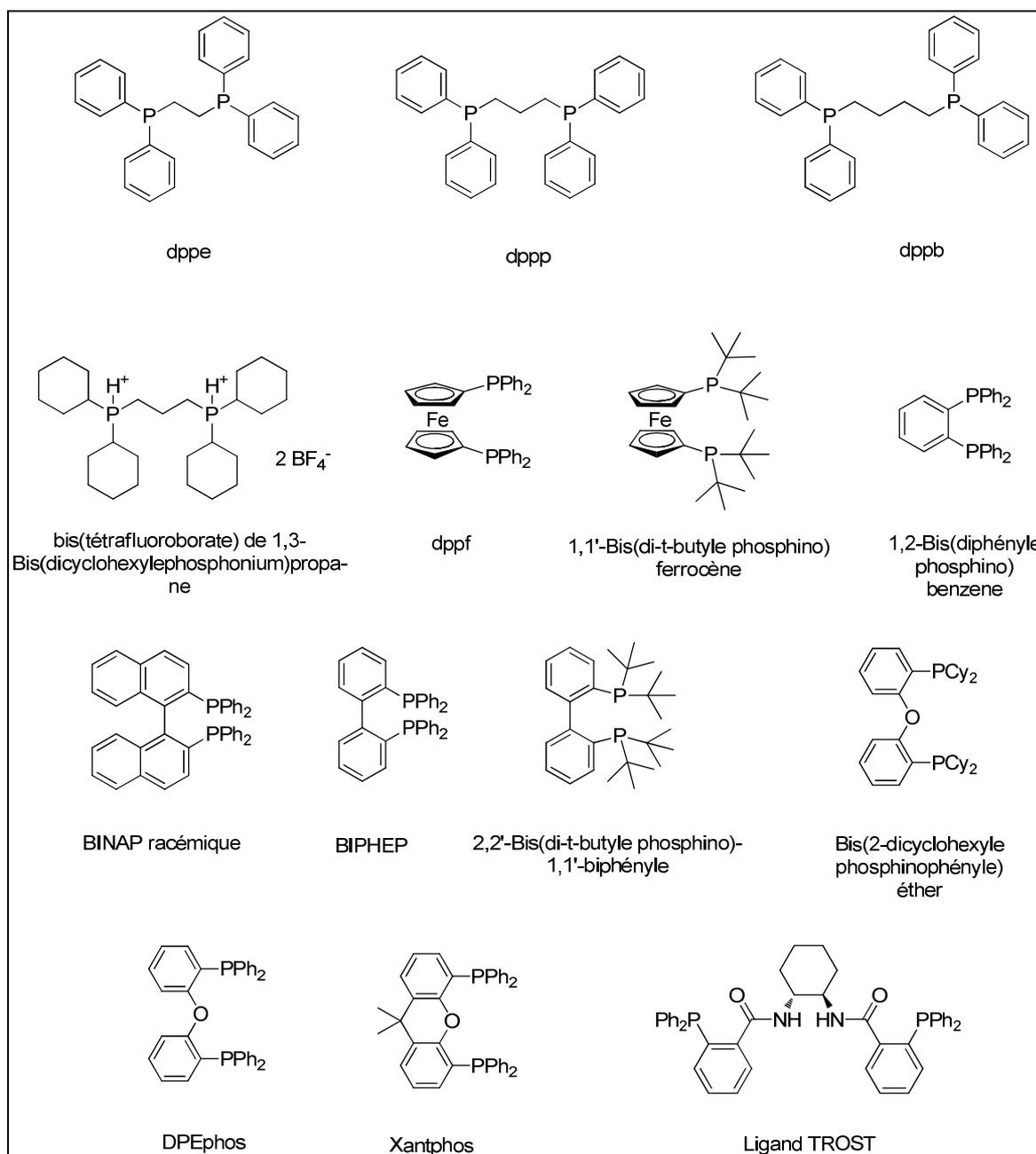


Schéma II-22 : Phosphines bidentates testées en méthoxycarbonylation de la chloroacétone.

La première série de tests a été réalisée avec une charge catalytique de 1 mol% en Pd. Les conditions expérimentales sont les suivantes (Schéma II-23) :

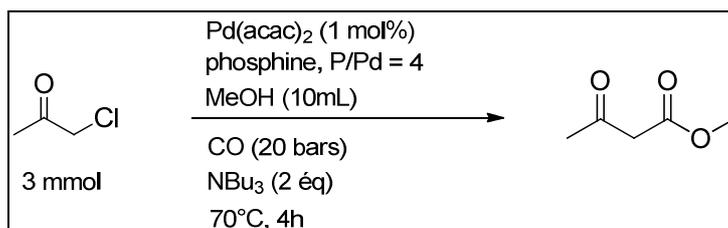


Schéma II-23 : Etude de l'influence des phosphines bidentates, 1% Pd.

Les résultats sont présentés dans le **tableau II-10** ci-dessous. A noter que la réaction a aussi été faite avec la triphénylphosphine (qui n'est pas une diphosphine) afin d'avoir un point de comparaison.

**Tableau II-10 : Etude de l'influence des phosphines bidentates, 1 mol% Pd<sup>[a]</sup>.**

entrée	phosphine	conversion (%) <sup>[b]</sup>	rendement (%) <sup>[b]</sup>
1	PPh <sub>3</sub>	98	97
2	dppe	56	0
3	dppp	55	0
4	dppb	57	0
5	bis(tétrafluoroborate) de 1,3-Bis(dicyclohexylphosphonium)propane	54	0
6	dppf	91	0
7	1,1'-Bis(di-t-butyle phosphino)ferrocène	67	0
8	1,2-Bis(diphényle phosphino)benzène	54	0
9	BINAP racémique	77	0
10	BIPHEP	78	0
11	2,2'-Bis(di-t-butyle phosphino)-1,1'-biphényle	54	0
12	Bis(2-dicyclohexyle phosphinophényle)éther	56	0
13	DPEphos	100	96
14	Xantphos	100	95

[a] chloroacétone (3 mmol), [Pd(acac)<sub>2</sub>] (1 mol%), phosphine (P/Pd = 4), MeOH (10 mL), CO (20 bar), NBU<sub>3</sub> (2 éq), 70°C, 4h.

[b] déterminé par CPG.

Le tableau met en évidence que d'une manière assez surprenante, à l'exception des résultats obtenus avec la DPEphos (**Entrée 13**) et la Xantphos (**Entrée 14**), le rendement en acétoacétate de méthyle est toujours de 0%. L'augmentation de l'angle de morsure de 85° à 101° (en passant de la dppe à la dppp, à la dppb puis à la dppf)<sup>89</sup> n'a aucun effet sur le rendement de réaction. L'utilisation de meilleurs groupements donneurs (cyclohexyles à la place des phényles de la dppp) n'a pas non plus d'effet sur la réaction (**Entrées 3 et 5**). L'utilisation de phosphines de type ferrocéniques (**Entrées 6 et 7**), phényle (**Entrée 8**) ou biphényles (**Entrée 9, 10 et 11**) s'avère tout aussi inefficace.

Afin de déterminer si la DPEphos et la Xantphos sont plus efficaces que la triphénylphosphine, une nouvelle série de tests avec ces trois phosphines, a été réalisée en passant d'une charge catalytique de 1% à 0.5% de Pd puis à 0.25%.

Les résultats sont présentés dans le **tableau II-11** :

<sup>89</sup> R. J. Van Haaren, H. Oevering, B. B. Coussens, G. P. F. Van Strijdonck, J. N. H. Reek, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. Van Leeuwen, *Eur. J. Inorg. Chem.* **1999**, 1237-1241.

Tableau II-11 : Etude de l'influence des phosphines bidentates, 0.5 mol% et 0.25 mol% Pd<sup>[a]</sup>.

entrée	phosphine	Pd (mol%)	conversion (%)	rendement CPG (%)
1	PPh <sub>3</sub>	0.5	70	43
2	PPh <sub>3</sub>	0.25	56	0
3	DPEphos	0.5	100	91
4	DPEphos	0.25	87	57
5	Xantphos	0.5	98	82
6	Xantphos	0.25	100	89
7	Ligand TROST	0.25	41	0

[a] chloroacétone (3 mmol), [Pd(acac)<sub>2</sub>] (0.5 ou 0.25mol%), phosphine (P/Pd = 4), MeOH (10 mL), CO (20 bar), NBU<sub>3</sub> (2 éq), 70°C, 4h.

[b] déterminé par CPG.

A 0.5 mol% de Pd, les phosphines Xantphos et DPEphos permettent d'obtenir de meilleurs rendements (respectivement 91% et 82% de rendement), (**Entrées 3 et 5**) que la triphénylphosphine (43% de rendement), (**Entrée 1**). Ce résultat est confirmé à 0.25 mol% de Pd, où le rendement obtenu avec PPh<sub>3</sub> est nul (**Entrée 1**), alors que des rendements de 57% et 89% sont respectivement obtenus avec la DPEPhos et la XantPhos (**Entrée 3 et 5**).

A ce stade de l'étude, nous nous sommes demandés si les bons résultats obtenus avec Xantphos et DPEphos n'étaient pas liés à l'angle de morsure très important qu'ils forment avec le palladium (103.9° pour DPEphos, 108.1° pour Xantphos). A titre comparatif, le ligand de TROST, autre phosphine bidentate avec un très large angle de débattement a donc également été testé dans cette série. Cependant, le rendement obtenu avec celui-ci est de 0%.

Cette série d'expérience confirme que DPEPhos et XantPhos sont des ligands plus efficaces que PPh<sub>3</sub>, la XantPhos étant le meilleur des trois. L'utilisation de ces deux ligands associés au palladium a donc fait l'objet d'une attention plus particulière.

L'influence du rapport P/Pd pour les ligands DPEphos et Xantphos a par exemple également été évaluée (**Schéma II-24**).

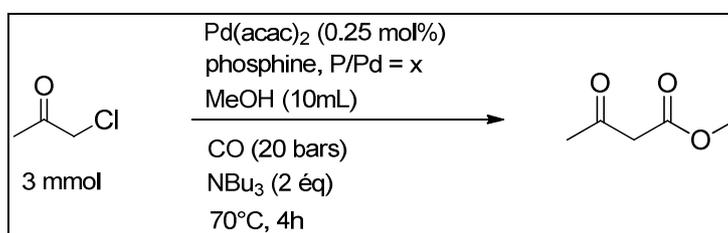


Schéma II-24 : Etude de l'influence du rapport P/Pd pour DPEphos et Xantphos à 0.25% Pd.

Les résultats sont présentés dans le **tableau II-12** :

**Tableau II-12 : Etude de l'influence du rapport P/Pd pour DPEPhos et Xantphos à 0.25 mol% Pd<sup>[a]</sup>.**

entrée	phosphine	x	conversion (%) <sup>[b]</sup>	rendement (%) <sup>[b]</sup>
1	DPEPhos	2	62	5
2	DPEPhos	4	87	57
3	XantPhos	2	97	68
4	XantPhos	4	100	89

[a] chloroacétone (3 mmol), [Pd(acac)<sub>2</sub>] (0.25 mol%), phosphine (P/Pd = x), MeOH (10 mL), CO (20 bar), NBU<sub>3</sub> (2 éq), 70°C, 4h.

[b] déterminé par CPG.

Il est important de se placer à un rapport P/Pd de 4, puisqu'en abaissant ce rapport à 2, le rendement chute de façon drastique (de 89% à 68% pour XantPhos et de 57% à 5% pour DPEPhos).

La charge catalytique a été abaissée jusqu'à 0.1% de Pd, en testant à nouveau PPh<sub>3</sub> et XantPhos.

Les résultats sont consignés dans le **tableau II-13** :

**Tableau II-13 : Etude de l'influence des phosphines bidentates, 0.1 mol% Pd<sup>[a]</sup>.**

entrée	phosphine	conversion (%) <sup>[b]</sup>	rendement (%) <sup>[b]</sup>
1	PPh <sub>3</sub>	53	0
2	Xantphos	78	44

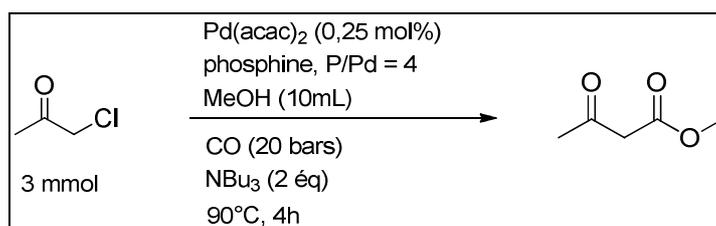
[a] chloroacétone (3 mmol), [Pd(acac)<sub>2</sub>] (0.1 mol%), phosphine (P/Pd = 4), MeOH (10 mL), CO (20 bar), NBU<sub>3</sub> (2 éq), 70°C, 4h.

[b] déterminé par CPG.

Avec une charge de 0.1% de Pd, le rendement en acétoacétate de méthyle est non nul mais chute néanmoins à 44% lorsqu'on utilise la Xantphos (**Entrée 2**). Ce résultat nous montre les limites du système catalytique [Pd-Xantphos], qui reste tout de même bien plus performant que le système de Beletskaya utilisant la triphénylphosphine.

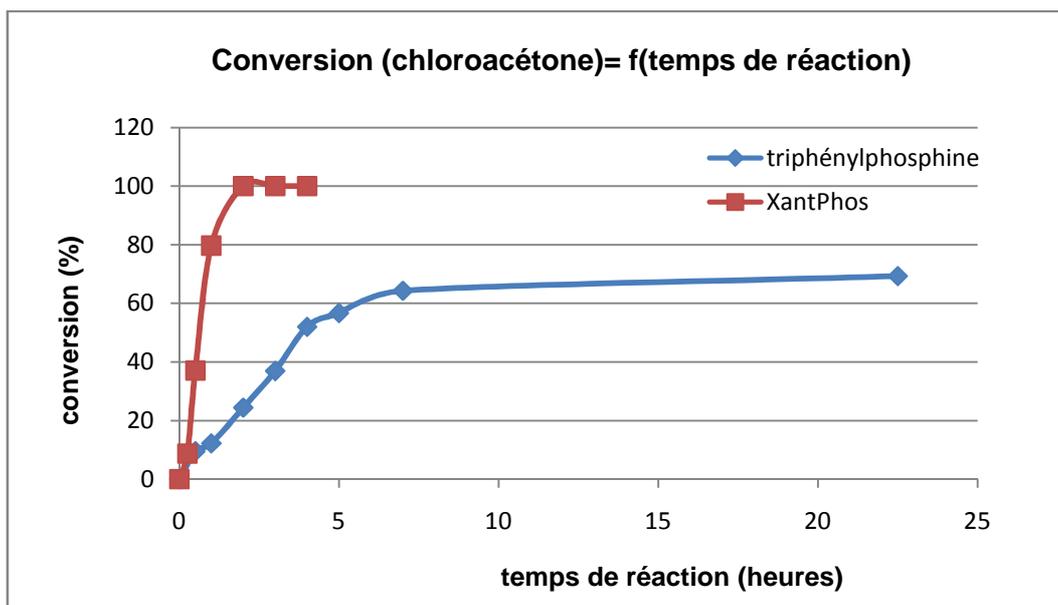
#### 3.2.1.2.4.4. Etude cinétique (comparaison PPh<sub>3</sub>/Xantphos)

Afin de mieux appréhender le comportement de ce nouveau système catalytique en carbonylation de chloroacétone, nous avons réalisé un suivi cinétique de la réaction en suivant les valeurs de conversion de chloroacétone et de rendement en acétoacétate de méthyle au cours du temps. Cette étude a été réalisée pour deux phosphines différentes : la triphénylphosphine et la Xantphos. Les conditions expérimentales sont détaillées dans le **schéma II-25** ci-dessous.



**Schéma II-25 : Etude cinétique de la méthoxycarbonylation de la chloroacétone.**

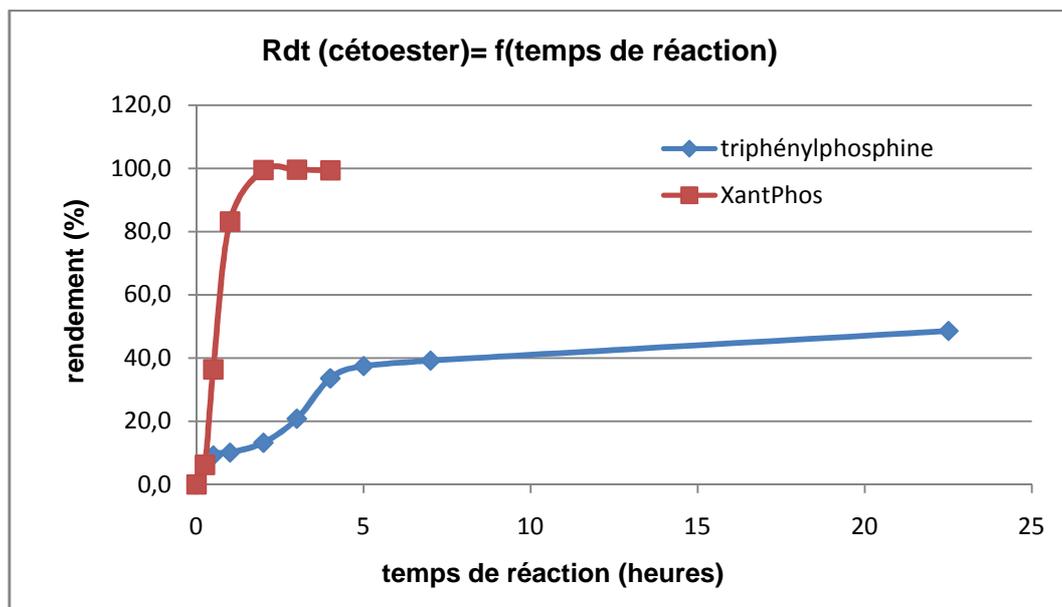
Les résultats sont présentés dans les graphiques ci-dessous<sup>[a]</sup> :



**Graphique II-1 : Courbes représentatives de la conversion en chloroacétone en fonction du temps de réaction**

[a] chloroacétone (3 mmol), [Pd(acac)<sub>2</sub>] (0.25 mol%), PPh<sub>3</sub> (P/Pd = 4), MeOH (10 mL), CO (20 bar), NBU<sub>3</sub> (2 éq), 90°C. conversion déterminée par CPG.

Le graphique indique clairement que la consommation de la chloroacétone est beaucoup plus rapide avec le ligand Xantphos qu'avec PPh<sub>3</sub> : la conversion est totale après deux heures de réaction avec ce ligand bidentate et le rendement est alors de 99% en acétoacétate de méthyle



**Graphique II-2 : Courbes représentatives du rendement en acétoacétate de méthyle en fonction du temps de réaction**

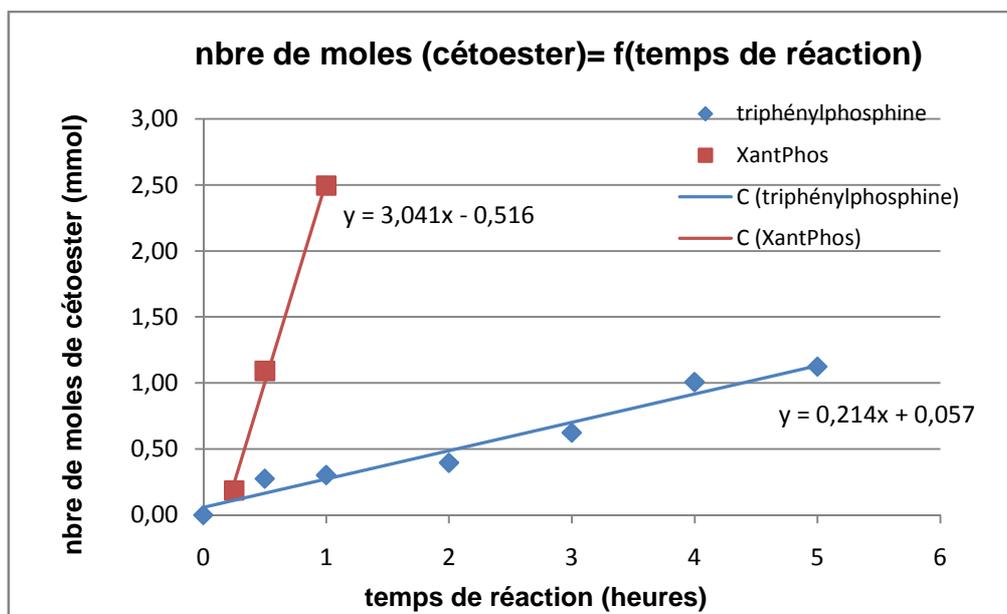
[a] chloroacétone (3 mmol), [Pd(acac)<sub>2</sub>] (0.25 mol%), Xantphos (P/Pd = 4), MeOH (10 mL), CO (20 bar), NBU<sub>3</sub> (2 éq), 90°C. rendement déterminé par CPG.

Avec la triphénylphosphine, seulement 24% de chloroacétone a été convertie après deux heures de réaction et il est à noter qu'avec cette dernière, à tout instant t, la valeur de la conversion est plus importante que celle du rendement.

Cette différence correspond notamment à la formation d'acétone, produit secondaire de réaction. Dans le cas de la Xantphos, la réaction d'alcoycarbonylation est beaucoup plus rapide que celle de formation d'acétone, ce qui explique la très bonne sélectivité en cétoester.

#### Calcul de la vitesse de rotation de la réaction :

Pour caractériser cette différence de vitesse de réaction suivant la phosphine utilisée, la vitesse de rotation de la réaction a été calculée. Pour cela, la courbe représentative du nombre de moles de cétoester formées au cours du temps a été tracée (**graphique X**). En prenant la pente à l'origine, la vitesse de rotation de la réaction (en début de réaction) a été déterminée. En effet, la valeur de la pente donnera directement le nombre de moles formées par heure. La vitesse de rotation est obtenue en divisant cette grandeur par le nombre de moles de catalyseur mises en jeu dans la réaction.



Graphique II-3: courbe représentative du nombre de moles de cétoester en fonction du temps.

Par détermination graphique les quantités de matière de cétoester formées par heure sont :

- pour  $PPh_3$  :  $0.214 \text{ mmol}_{\text{cétoester}} \cdot \text{heure}^{-1}$
- pour Xantphos :  $3.041 \text{ mmol}_{\text{cétoester}} \cdot \text{heure}^{-1}$

En divisant par le nombre de moles de Pd utilisées (0.0075 mmol) les vitesses de rotation calculées sont:

- pour  $PPh_3$  :  $28.5 \text{ mmol}_{\text{cétoester}} \cdot \text{mmol}_{Pd}^{-1} \cdot \text{heure}^{-1}$
- pour Xantphos :  $405.5 \text{ mmol}_{\text{cétoester}} \cdot \text{mmol}_{Pd}^{-1} \cdot \text{heure}^{-1}$

En conclusion, la réaction est environ 15 fois plus rapide avec la Xantphos ( $400h^{-1}$ ) qu'avec  $PPh_3$  ( $28h^{-1}$ ).

#### 3.2.1.2.4.5. Conclusion sur l'étude de l'influence du ligand phosphoré

D'une part, parmi les phosphines monodentates testées, seule la mono-(2-furyl)phosphine permet d'obtenir un système catalytique plus performant qu'avec la triphénylphosphine. D'autre part, parmi les phosphines bidentates testées, deux phosphines se sont avérées plus performantes que la triphénylphosphine. Il s'agit de la DPEphos et de la Xantphos.

Parmi ces trois phosphines, la Xantphos semble être la phosphine de choix pour la réaction de méthoxycarbonylation de la chloroacétone puisqu'elle est la plus performante des 3. En effet, avec une charge catalytique de 0.25% de Pd, à 70°C et après 4h de réaction, la Xantphos permet d'obtenir 89% de rendement en acétoacétate de méthyle alors que dans ces conditions, seulement 57% de rendement sont obtenus avec la DPEphos et 7% avec la mono-(2-furyl)phosphine.

En conséquence, pour la suite de l'étude, la Xantphos a été retenue comme phosphine de choix pour la méthoxycarbonylation de la chloroacétone.

#### 3.2.1.2.5. Aspects mécanistiques, complexe organométallique

##### 3.2.1.2.5.1. Introduction et état de l'art

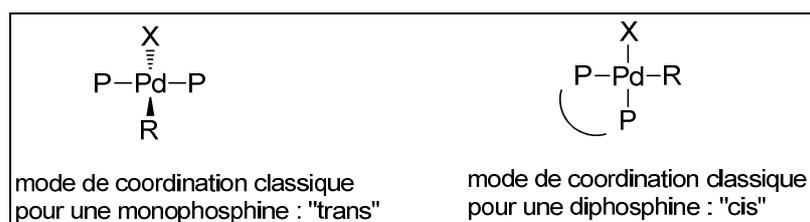
A ce stade de l'étude, nous avons voulu comprendre pourquoi la Xantphos est la phosphine qui permet d'obtenir le système catalytique le plus efficace.

Pour cela il faut revenir sur l'ensemble des résultats obtenus avec les différentes phosphines. Deux éléments ont particulièrement retenu notre attention :

- les phosphines bidentates sont totalement inactives SAUF Xantphos et DPEphos
- la plupart des phosphines monodentates présentent une activité non nulle à une charge catalytique de 1% en Pd

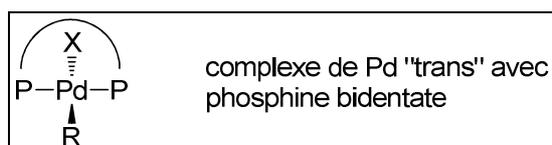
Tout laisse à penser que les diphosphines utilisées auraient un comportement proche de celui d'une monophosphine et c'est dans cette première direction qu'a porté notre réflexion.

Les modes de liaison en fonction du type de phosphine sont présentés dans le **schéma II-26** suivant :



**Schéma II-26 : modes de coordination de la phosphine au métal**

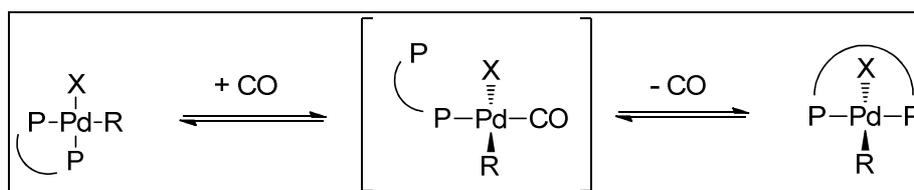
Comme le montre le schéma ci-dessus, lorsqu'on utilise des phosphines de type monodentate, les deux atomes de phosphore coordonnés au métal se positionnent classiquement en « trans » l'un de l'autre. Cette géométrie est notamment liée à l'existence de répulsions stériques importantes qui existeraient dans le cas d'une configuration en « cis ». Les phosphines de type bidentate ont par contre un comportement qui peut être très différent. Les deux atomes de phosphore sont en effet généralement en position cis et cette conformation est imposée par la présence du squelette carboné du ligand. Cependant, Il est intéressant de noter que pour des phosphines bidentate à très large angle de morsure de type Xantphos, il a été démontré récemment par RMN  $^{31}\text{P}$  et RX, qu'elles pouvaient également adopter une coordination de type monophosphine (« trans »)<sup>90</sup> (**Schéma II-27**) :



**Schéma II-27 : coordination de type « trans » pour une phosphine de type bidentate (non classique)**

Ce mode de coordination est possible pour des phosphines à très large angle de morsure telles que la Xantphos (110.0°) mais n'est pas possible pour des phosphines bidentates à angle de morsure inférieur à 100° telles que la dppe (78.1°), la dpp p (86.2°) ou la dppb (98.7°).<sup>91</sup>

L'équipe de Van Leeuwen a montré qu'il est possible de passer d'un mode de coordination classique « cis » (**Schéma II-26**) à un mode de coordination de type « trans » pour une même phosphine (**Schéma II-27**).<sup>90</sup> Ce changement de mode de coordination nécessite la décoordination d'un atome de phosphore du centre métallique, ce qui induit le passage par une forme intermédiaire stabilisée par un ligand (CO par exemple dans le cas d'une carbonylation) et recoordination avec perte du ligand stabilisateur (**Schéma II-28**) :



**Schéma II-28 : équilibre entre un complexe de type « cis » et un complexe « trans »**

Pour passer d'une forme cis à trans le ligand bidentate doit donc présenter un caractère hémilabile.

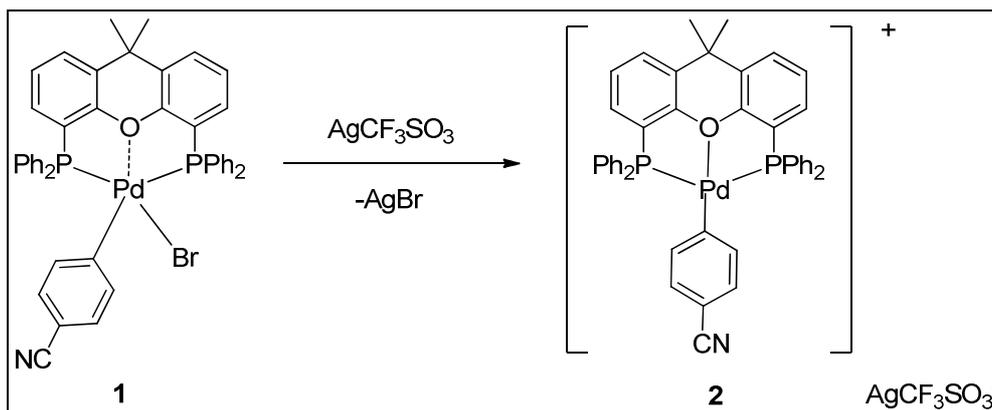
Il est donc possible que, le passage par un complexe de palladium de type « trans » soit essentiel dans le mécanisme de la réaction de carbonylation. En effet, seules les diphosphines à très large angle de débattement (DPEphos et Xantphos) pour lesquelles il a été démontré, dans la littérature, la

<sup>90</sup> Piet W. N. M. van Leeuwen, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **2002**, 2308-2317

<sup>91</sup> R. J. van Haaren, K. Goubitz, J. Fraanje, G. P. F. van Strijdonck, H. Oevering, B. Coussens, J. N. H. Reek, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen. *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 3363-3372.

possibilité d'une coordination de type « trans » sont actives en carbonylation. Toutes les autres, pour lesquelles ce mode de coordination est impossible, présentent une activité nulle. L'activité non nulle de la plupart des monophosphines en carbonylation ne fait que renforcer cette hypothèse.

Une autre possibilité est liée à la présence de l'hétéroatome comme troisième centre de coordination. En effet, l'atome d'oxygène qui constitue le pont éther de la Xantphos, peut potentiellement se coordiner à l'atome de palladium tel que l'a décrit Van Leeuwen en 2002 pour des complexes de [Pd-Xantphos(p-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CN)] (**Schéma II-29**)<sup>90</sup>



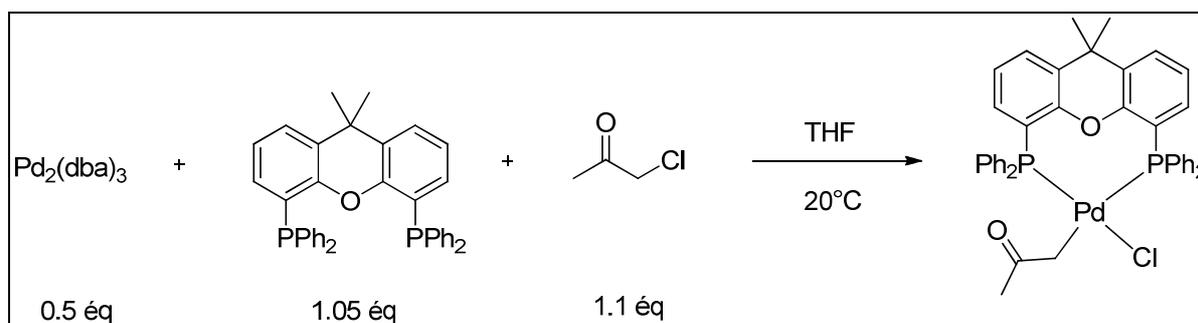
**Schéma II-29 : Exemple de coordination de l'atome d'oxygène au Pd**

La structure RX du complexe 1 obtenue par Van Leeuwen indique que la distance Pd-O est relativement faible et donc une faible interaction Pd-O semble être présente. Par addition de triflate d'argent, le complexe cationique 2 a été obtenu et isolé. Son analyse par diffraction des rayons X a clairement indiqué une coordination de l'atome d'oxygène au centre métallique.

Nous avons alors essayé d'isoler le complexe organométallique de [Pd-Xantphos] afin de vérifier les différentes hypothèses formulées.

#### 3.2.1.2.5.2. Synthèse d'un complexe de [Pd-Xantphos] :

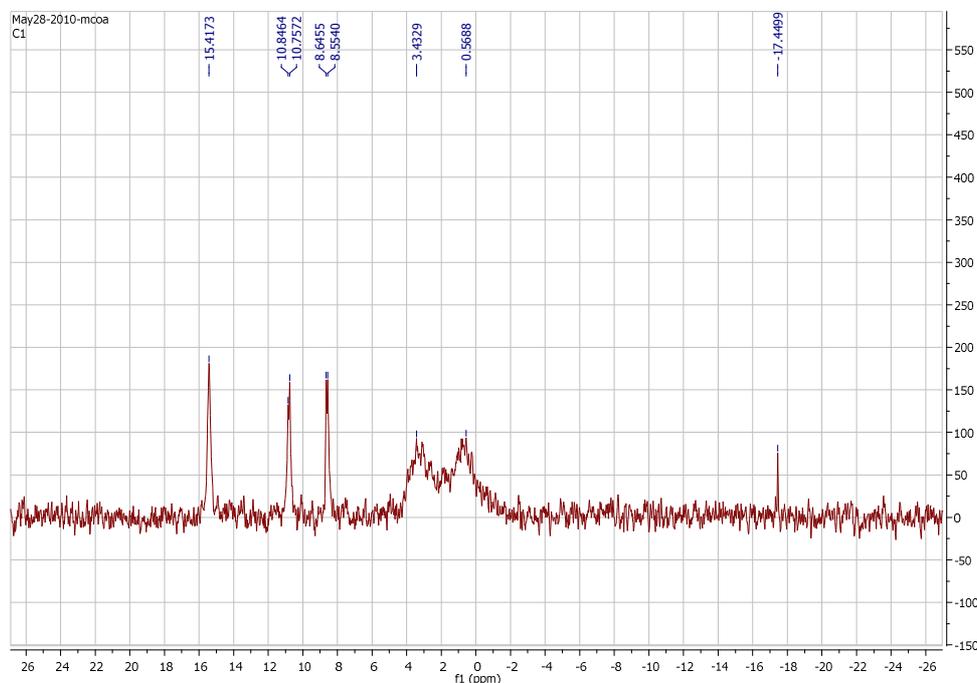
Le complexe organométallique après addition oxydante de la chloroacétone sur le complexe de [Pd(0)-Xantphos] a été synthétisé. Les conditions de synthèse sont détaillées dans le schéma ci-dessous (**Schéma II-30**) :



**Schéma II-30 : synthèse du complexe chlorure d'acétyle de Palladium-Xantphos**

La synthèse est réalisée sous atmosphère inerte (N<sub>2</sub>) avec du THF sec (issu de la fontaine à solvants) et préalablement dégazé à l'azote pour éviter toute oxydation du Pd par l'eau présente dans l'air.

La RMN du phosphore sur le complexe obtenu en solution après 30 min de réaction est ensuite effectuée. Le spectre obtenu est le suivant :



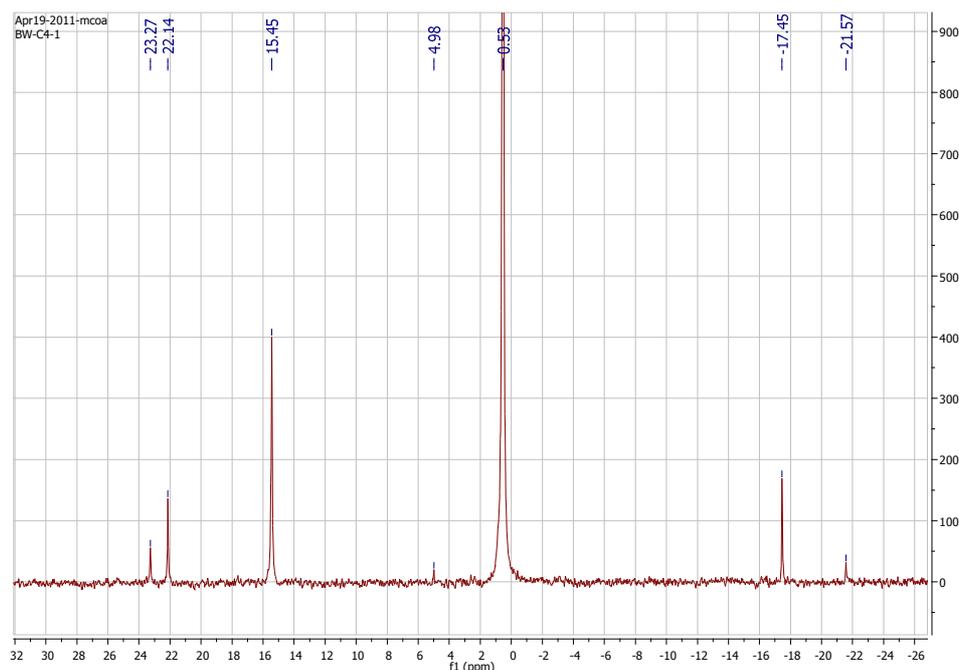
Graphique II-4 : Spectre RMN <sup>31</sup>P avec substrat = chloroacétone.

Le pic minoritaire à -17.5 ppm correspond à la Xantphos libre qui reste en solution. On observe deux doublets à 8.6 ppm et 10.6 ppm ( $^2J_{PP} = 26.7$  Hz) caractéristiques de deux atomes de phosphore non équivalents (Système de type AB) et donc d'un mode de coordination de type cis. On observe aussi un singulet à 15.4 ppm caractéristique d'un système de type trans (2 phosphores équivalents). Les deux signaux très larges entre 0 et 4 ppm sont quant à eux, difficilement identifiables.

Par analogie avec les travaux réalisés par Buchwald en 2006,<sup>92</sup> les deux doublets à 8.6 ppm et 10.6 ppm peuvent être attribués au complexe [(Xantphos)Pd(dba)], les deux atomes de phosphores liés au Pd étant non équivalents, à cause du ligand dba qui n'est pas lié au Pd de façon symétrique par rapport aux 2 atomes de phosphore. Les signaux très larges entre 0 et 4 ppm peuvent être attribués au complexe [Pd(Xantphos)<sub>2</sub>]. Quant au singulet à 15.4 ppm, il pourrait probablement être le signal caractéristique du complexe d'addition oxydante [PdClCH<sub>2</sub>COCH<sub>3</sub>(Xantphos)] en mode de coordination « trans » (**Graphique II-5**).

<sup>92</sup> L. M. Klingensmith, E. R. Strieter, T. E. Barder, S. L. Buchwald, *Organometallics*, **2006**, 25, 82-91.





Graphique II-6 : Spectre RMN

Le signal à  $-17.45$  ppm correspond à la Xantphos qui n'a pas réagi. Deux singulets à  $23.27$  ppm et  $22.14$  ppm sont observés. Par analogie avec les travaux de Buchwald, l'un des deux signaux pourrait correspondre au complexe  $[\text{Pd}(\text{Xantphos})\text{Cl}_2]$ .<sup>92</sup> Un singulet à  $15.45$  ppm, pic majoritaire de ce spectre, est à nouveau observé et pourrait bien correspondre au complexe d'addition oxydante de la chloroacétone sur le complexe  $[\text{Xantphos-Pd}]$  en mode coordination « trans ». Afin d'isoler ce complexe, des tests de cristallisation ont été réalisés, en concentrant le milieu par évaporation d'une majorité du solvant. Puis, de l'éther diéthylique a été ajouté au milieu, très lentement. Après plusieurs jours, des cristaux jaunes apparaissent le long de la paroi du tube de Schlenk. Ces cristaux ont été analysés par diffraction des rayons X. Malheureusement il s'agit du complexe de dichloro Pd-XantPhos qui serait issu de la décomposition du complexe chlorure d'acétyle de Palladium-Xantphos.

#### 3.2.1.2.5.3. Conclusion sur la partie complexe organométallique :

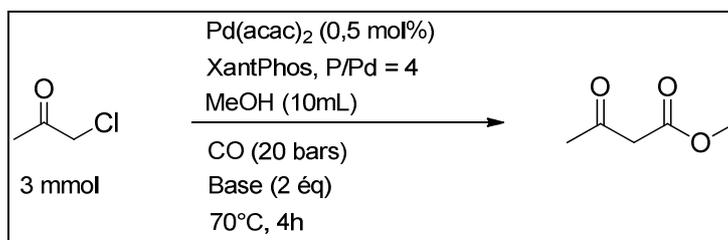
Des études sur la réaction stoechiométrique d'addition oxydante d'une chloroacétone sur le complexe de  $[\text{Pd-Xantphos}]$  a été réalisée. Il s'est avéré qu'en utilisant la chloroacétone, la présence simultanée de plusieurs complexes organométalliques a pu être observée par RMN du phosphore:  $[(\text{Xantphos})\text{Pd}(\text{dba})]$ ,  $[(\text{Xantphos})\text{Pd}(\text{dba})]$ , et probablement  $[\text{PdClCH}_2\text{COCH}_3(\text{Xantphos})]$ . Le singulet à  $15$  ppm pourrait bien être caractéristique du complexe d'addition oxydante de la chloroacétone sur le complexe de  $[\text{Pd-Xantphos}]$ , signal observé avec la chloroacétone et avec la 4'-fluoro-2-chloroacétophénone. Cependant, ce complexe n'a pu être isolé ni caractérisé, seul le complexe de dichlorure Pd-Xantphos ayant cristallisé. Des expériences complémentaires seront nécessaires afin de mieux comprendre le mode de coordination de ce ligand ainsi que l'impact que cela peut avoir sur le déroulement des réactions étudiées.

### 3.2.1.2.6. Influence de la base

Dans la réaction d'alcoycarbonylation de la chloroacétone, la base joue un double rôle : elle permet de capter l'HCl formé au cours de la réaction et également de catalyser l'alcoolyse du complexe d'acyle palladium. La base semble donc primordiale pour le bon déroulement de la réaction et c'est pourquoi nous avons comparé l'effet de plusieurs bases sur cette réaction.

#### 3.2.1.2.6.1. Influence de la nature de la base

Beletskaya a montré que les bases organiques sont les plus efficaces pour cette réaction, les bases inorganiques comme le carbonate de potassium conduisant à des rendements faibles en cétoester. Le système catalytique employé dans le cadre de l'étude de Beletskaya montrant des activités catalytiques assez étonnantes, nous avons décidé de reprendre cette étude et de tester un certain nombre de bases de nature différente : bases organiques (amines) et bases inorganiques (sels de carbonates, sels de phosphates) présentant des pKa dans l'eau allant de 2.1 à 12.4. Les conditions expérimentales sont indiquées dans le **schéma II-33** :



**Schéma II-33 : Etude de l'influence de la base 0.5% Pd.**

Les résultats sont présentés dans le **tableau II-14** :

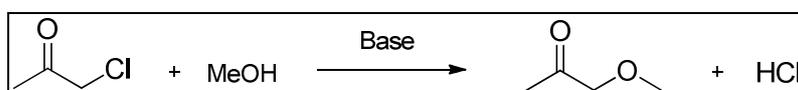
**Tableau II-14 : Etude de l'influence de la base, 0.5% Pd<sup>[a]</sup>.**

entrée	base	pKa	conversion (%) <sup>[b]</sup>	rendement (%) <sup>[b]</sup>
1	1,8-Bis(diméthyle aminonaphtalène)"proton sponge"	12.1	100	79
2	NBu <sub>3</sub>	10.9	100	95
3	NEt <sub>3</sub>	10.75	100	85
4	N,N-diméthyle cyclohexylamine	10.7	97	67
5	N,N-diméthyle aniline	5.2	66	28
6	pyridine	5.2	70	5
7	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	10.3	98	67
8	NaHCO <sub>3</sub>	6.3	81	0
9	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	12.4	100	0
10	K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	7.2	90	0
11	KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	2.1	55	0

[a] chloroacétone (3 mmol), Pd(acac)<sub>2</sub> (0.5 mol%), Xantphos (P/Pd = 4), MeOH (10 mL), CO (20 bar), Base (2 équ), 70°C, 4h.

[b] déterminé par CPG.

D'une manière générale, les bases organiques se sont avérées être effectivement meilleures que les bases inorganiques. De bons rendements (de 67% à 95%) sont obtenus, avec des amines dont le pKa est compris entre 10 et 12 (**Entrées 1 à 4**). En passant de la N,N-diméthyle cyclohexyle amine (**Entrée 4**) à la N,N-diméthyle aniline (**Entrée 5**), une chute de pKa de 5 unités entraîne une chute de rendement de 40%. La pyridine (pKa = 5.2) (**Entrée 6**), est inefficace (5% de rendement). Quant aux bases inorganiques, à part le carbonate de sodium, qui permet d'obtenir un rendement de 67% (**Entrée 7**), un rendement nul est obtenu à chaque fois (**Entrée 8 à 11**). Lorsque NaHCO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> ou KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> sont utilisées, l'apparition d'un produit majoritaire en CPG à 3.4 minutes après injection de l'échantillon est observée. Ce produit apparaît aussi avec la N,N-diméthylaniline, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> et K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, et correspond à la 1-méthoxypropan-2-one obtenue par attaque de l'ion méthanolate sur la chloroacétone (réaction de Williamson) (**Schéma II-34**) :



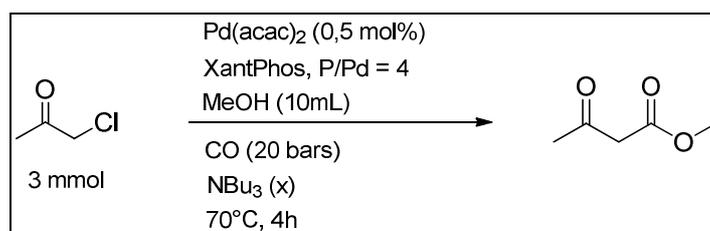
**Schéma II-34 : Réaction de Williamson avec la chloroacétone.**

Classiquement, la réaction de Williamson fonctionne très bien avec des bases de type sels de carbonate et sans métal. L'expérience a été reproduite en utilisant Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> comme base avec ou sans catalyseur palladié. Ces deux expériences ont permis de mettre en évidence la formation systématique de 1-méthoxypropan-2-one. Il semble donc que l'éther soit bien formé par la réaction de Williamson qui est une réaction non pallado-catalysée. Ceci a été confirmé avec un autre substrat (la 2-chloroacétophénone) qui donne également le produit de la réaction de Williamson en présence de méthanol et de carbonate de sodium.

En conclusion sur cette étude de l'influence de la base, une meilleure base que la tributylamine n'a pu être trouvée pour la méthoxycarbonylation de la chloroacétone. C'est pourquoi nous garderons celle-ci comme base pour la suite de l'optimisation de la réaction.

#### 3.2.1.2.6.2. Influence de la quantité de NBu<sub>3</sub>

Jusqu'à présent, 2 équivalents de tributylamine par molécule de chloroacétone étaient engagés dans la réaction. Afin d'affiner l'utilisation de cette base, l'influence de la quantité de tributylamine sur la réaction de méthoxycarbonylation de la chloroacétone a été étudiée (**Schéma II-35**) :



**Schéma II-35 : Etude de l'influence de la quantité de tributylamine.**

Les résultats sont rassemblés dans le tableau suivant (**Tableau II-15**) :

**Tableau II-15 : Etude de l'influence de la quantité de tributylamine<sup>[a]</sup>.**

entrée	x (NBu <sub>3</sub> /chloroacétone)	conversion (%) <sup>[b]</sup>	rendement (%) <sup>[b]</sup>
1	0.8	96	34
2	1	96	95
3	1.2	96	94
4	1.5	97	97
5	2	97	98

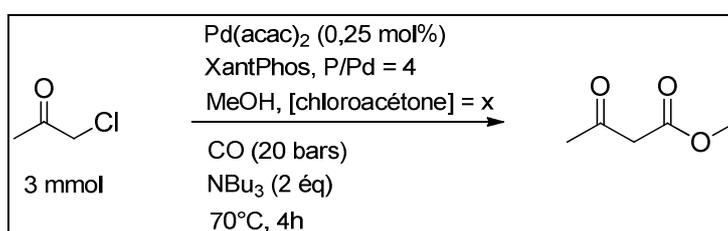
[a] chloroacétone (3 mmol), [Pd(acac)<sub>2</sub>] (0.5 mol%), Xantphos (P/Pd = 4), MeOH (10 mL), CO (20 bar), NBu<sub>3</sub> (2 éq), 70°C, 4h.

[b] déterminé par CPG.

En se plaçant à 0.8 éq, le rendement obtenu est modeste (34%) (**Entrée 1**), ce qui confirme la nécessité d'avoir une quantité au moins stoechiométrique de base pour capter l'acide chlorhydrique formé au cours de la réaction. De 1 à 2 équivalents, les rendements obtenus sont très bons et très similaires (de 94 à 98%) (**Entrées 2 à 5**).

### 3.2.1.2.7. Influence de la concentration du substrat dans le milieu

Nous avons étudié l'influence de la concentration de la chloroacétone dans le milieu en faisant varier le volume de méthanol MeOH (**Schéma II-36**) :



**Schéma II-36 : Etude de l'influence de la concentration de la chloroacétone.**

Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous (**Tableau II-16**) :

**Tableau II-16 : Etude de l'influence de la concentration de la chloroacétone<sup>[a]</sup>.**

entrée	[chloroacétone] (mol.L <sup>-1</sup> )	conversion (%) <sup>[b]</sup>	rendement (%) <sup>[b]</sup>
1	0.3	100	93
2	0.5	95	84
3	0.75	98	86
4	1.5	99	93
5	3	98	79

[a] chloroacétone (3 mmol), [Pd(acac)<sub>2</sub>] (0.25 mol%), Xantphos(P/Pd = 4), MeOH, CO (20 bar), NBu<sub>3</sub> (2 éq), 70°C, 4h.

[b] déterminé par CPG.

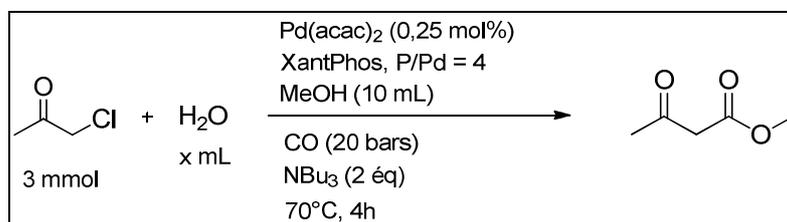
La concentration du substrat dans le milieu réactionnel a peu d'influence sur le rendement en acétoacétate de méthyle obtenu : aucune chute significative de rendement n'est observée lorsque la

concentration augmente à l'exception de l'expérience réalisée avec la concentration la plus élevée (**Entrée 5**) où le rendement obtenu est de 79% pour un maximum de 93% obtenu avec 0.3 mol.L<sup>-1</sup> et 1.5 mol.L<sup>-1</sup> (**Entrées 1 et 4**).

En conclusion, une concentration de 0.3 mol.L<sup>-1</sup> (3 mmol de chloroacétone dans 10 mL de MeOH) sera conservée pour la suite de l'étude.

### 3.2.1.2.8. Effet de l'eau

Jusqu'à présent les expériences étaient réalisées dans des conditions anhydres (atmosphère inerte, MeOH séché sur Mg et distillé) Pour des raisons d'ordre pratique, nous avons voulu étudier l'influence que peut avoir l'ajout d'eau dans le milieu réactionnel sur l'efficacité de la réaction (**Schéma II-37**). L'eau est ajoutée, à l'aide d'une seringue, avant le chargement du réacteur au monoxyde de carbone.



**Schéma II-37 : Etude de l'influence d'ajout d'eau au milieu réactionnel**

Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous (**Tableau II-17**) :

**Tableau II-17 : Etude de l'influence d'ajout d'eau au milieu réactionnel<sup>[a]</sup>.**

entrée	volume d'eau (mL)	conversion (%) <sup>[b]</sup>	rendement (%) <sup>[b]</sup>
1	0	98	82
2	0.1	97	80
3	1	100	81

[a] chloroacétone (3 mmol), [Pd(acac)<sub>2</sub>] (0.25 mol%), Xantphos (P/Pd = 4), MeOH (10 mL), CO (20 bar), NBU<sub>3</sub> (2 éq), 70°C, 4h.

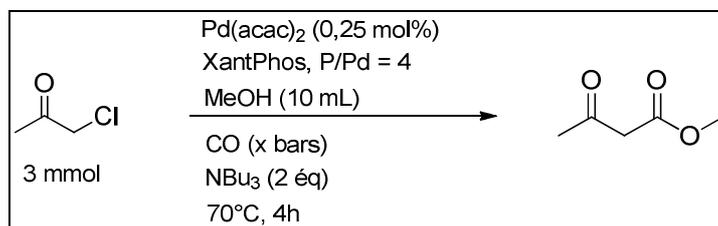
[b] déterminé par CPG.

Il est assez intéressant de constater que les résultats sont identiques quel que soit le volume d'eau ajouté au milieu réactionnel (0 mL, 100 µL ou 1 mL). La réaction n'est donc pas sensible à l'eau et il n'y a pas de produit de réaction d'hydroalcoxycarbonylation (un cétoacide) tel que cela aurait pu être attendu.

### 3.2.1.2.9. Influence de la pression en monoxyde de carbone

La pression de monoxyde de carbone utilisée a généralement une grande importance sur la sélectivité de réactions de carbonylation en raison de l'existence d'équilibres d'insertion et désinsertion de CO dans une liaison métal-carbone. De plus, le monoxyde de carbone se comportant comme un bon ligand vis-à-vis du palladium, une forte pression peut engendrer la formation d'espèces peu actives

par substitution de ligands phosphorés du métal. Nous avons par conséquent étudié l'influence que peut avoir la pression en monoxyde de carbone sur les rendements obtenus en acétoacétate de méthyle. (**Schéma II-38**) :



**Schéma II-38 : Etude de l'influence de la pression en monoxyde de carbone.**

Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous (**Tableau II-18**) :

**Tableau II-18 : Etude de l'influence de la pression en monoxyde de carbone<sup>[a]</sup>.**

entrée	pression de CO (bars)	conversion (%) <sup>[b]</sup>	rendement (%) <sup>[b]</sup>
1	3	58	35
2	10	96	82
3	20	88	68
4	40	69	42
5	70	51	18

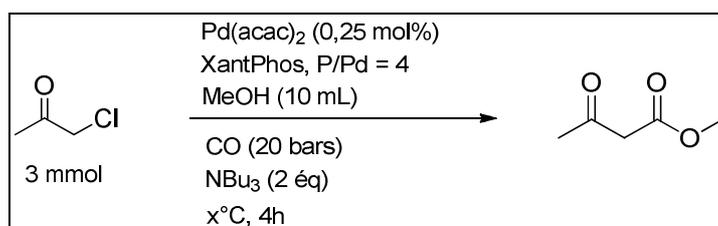
[a] chloroacétone (3 mmol),  $[\text{Pd}(\text{acac})_2]$  (0.25 mol%),  $\text{Xantphos}$  (P/Pd = 4),  $\text{MeOH}$  (10 mL),  $\text{CO}$ ,  $\text{NBU}_3$  (2 éq),  $70^\circ\text{C}$ , 4h.

[b] déterminé par CPG.

Les valeurs obtenues indiquent l'existence d'une pression optimale proche de 10 bars, condition suivant laquelle un rendement maximum en acétoacétate de méthyle est obtenu (82%) (**Entrée 2**). Pour des pressions inférieures (**Entrée 1**), ou supérieures à 10 bars (**Entrées 3 à 5**), le rendement est très inférieur. Ces résultats concordent avec ceux de Beletskaya qui explique la chute de rendement par la formation croissante du complexe méthoxycarbonyle  $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{ClCOOCH}_3]$  inactif en carbonylation, avec l'augmentation de la pression de  $\text{CO}$ .<sup>87</sup>

#### 3.2.1.2.10. Influence de la température de réaction.

Nous avons ensuite déterminé l'influence de la température de réaction (**Schéma II-39**) :



**Schéma II-39 : Etude de l'influence de la température de réaction.**

Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous (**Tableau II-19**) :

**Tableau II-19 : Etude de l'influence de la température de réaction<sup>[a]</sup>.**

entrée	température (°C)	conversion (%)	rendement CPG (%)	sélectivité (%)
1	40	29	8	23
2	60	61	36	22
3	70	88	68	60
4	90	99	87	86
5	110	99	74	73

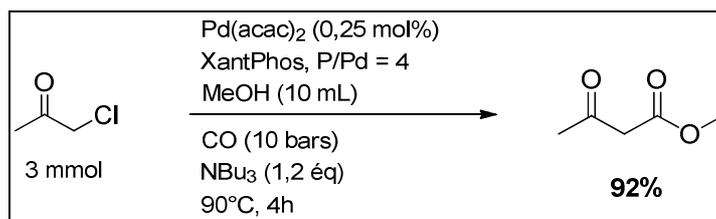
[a] chloroacétone (3 mmol), [Pd(acac)<sub>2</sub>] (0.25 mol%), Xantphos (P/Pd = 4), MeOH (10 mL), CO (20 bars), NBU<sub>3</sub> (2 éq), 4h.

[b] déterminé par CPG.

A 40°C, le rendement n'est que de 8% en acétoacétate de méthyle (**Entrée 1**). Plus la température de réaction augmente, plus le rendement augmente : 36% à 60°C (**Entrée 2**), 68% à 70°C (**Entrée 3**) et 87% à 90°C (**Entrée 4**). Cependant, à 110°C le rendement diminue (**Entrée 5**). Il est à noter que globalement, l'augmentation de la température de réaction conduit à une amélioration de la sélectivité de la réaction en cétoester et représente donc en ce sens un paramètre réactionnel important.

#### 3.2.1.2.11. Expérience avec tous les paramètres optimisés et conclusion

Pour conclure cette étude, la réaction de méthyloxy-carbonylation de la chloroacétone a été effectuée avec tous les paramètres optimaux déterminés précédemment : le système catalytique [Pd(acac)<sub>2</sub>-Xantphos] avec une charge de 0.25% en Pd et un rapport P/Pd de 4, avec une concentration de chloroacétone dans le milieu de 0.3 mol.L<sup>-1</sup>, une pression en monoxyde de carbone de 10 bars, 1.2 équivalents de tributylamine, à 90°C pendant 4h (**Schéma II-40**) :



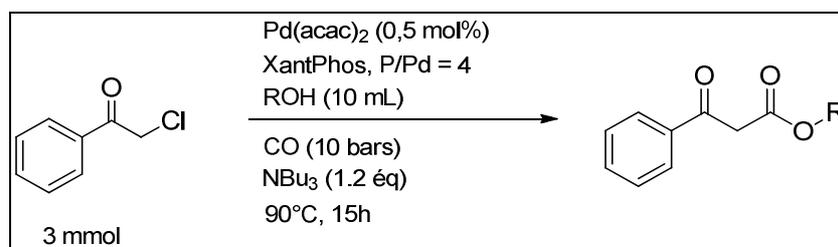
**Schéma II-40 : Méthyloxy-carbonylation de la chloroacétone avec tous les paramètres optimisés.**

Avec tous les paramètres optimisés, un rendement en acétoacétate de méthyle de 92% est obtenu (rendement CPG).

En conclusion, l'optimisation de la réaction basée sur l'efficacité d'un système catalytique [Pd-Xantphos] nous a permis d'atteindre des rendements supérieurs à 90% pour une charge catalytique considérablement diminuée (0.25 mol%) par rapport aux travaux reportés par Beletskaya. Par une étude cinétique, il a été montré que l'utilisation de cette phosphine particulière telle qu'est la Xantphos, permet d'obtenir une vitesse de rotation de réaction 15 fois supérieure à celle obtenue avec l'utilisation de la triphénylphosphine, phosphine couramment utilisée pour ce type de réaction.

### 3.2.2. Méthoxycarbonylation de la chloroacétophénone et généralisation à d'autres alcools

Après avoir optimisé les paramètres physiques réactionnels et le système catalytique (précurseur catalytique et ligand) sur le substrat modèle (la chloroacétone), nous avons appliqué ces conditions optimales à la synthèse catalytique de  $\beta$ -cétocesters à partir de la 2-chloroacétophénone et de différents alcools, de type primaires (méthanol et *n*-butanol) et secondaire (isopropanol) (**Schéma II-41**) :



**Schéma II-41 : Variation de l'alcool pour la réaction d'alcoycarbonylation de la chloroacétone.**

Les synthèses sont effectuées sur 3 mmol de chloroacétophénone, à 90°C, sous 10 bars de CO, avec le système  $[\text{Pd(acac)}_2\text{-Xantphos}]$  (0.5 mol% de Pd, P/Pd = 4), 1.2 éq de tributylamine par rapport à la 2-chloroacétophénone, dans 10 mL d'alcool. Les  $\beta$ -cétocesters synthétisés ont été isolés et caractérisés par RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$ . Les rendements isolés sont présentés dans le **tableau II-20** ci-dessous :

**Tableau II-20 : Variation de l'alcool<sup>[a]</sup>.**

entrée	R	produit de réaction	rendement isolé (%)
1	CH <sub>3</sub>		57
2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>		62
3	CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		53

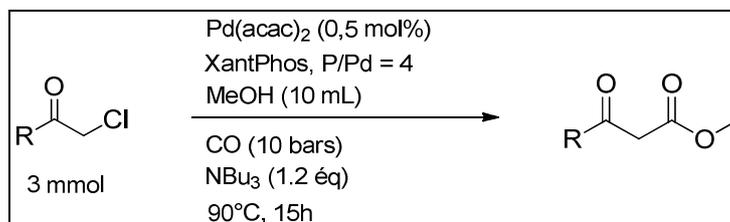
[a] 2-chloroacétophénone (3 mmol),  $[\text{Pd(acac)}_2]$  (0.5 mol%), Xantphos (P/Pd = 4), ROH (10 mL), CO (10 bars),  $\text{NBu}_3$  (1.2 éq), 90°C, 15h.

La réaction est compatible avec des alcools primaires (**Entrées 1 et 2**) et secondaire (**Entrée 3**). A noter, parmi les alcools primaires, un rendement légèrement meilleur avec le *n*-butanol (62%), qu'avec le méthanol (57%). Ceci s'explique probablement par la plus grande nucléophilie du butanol par rapport au méthanol.

### 3.2.3. Généralisation à d'autres $\alpha$ -chlorocétones

#### 3.2.3.1. Introduction

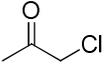
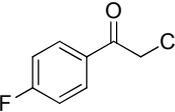
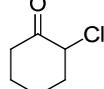
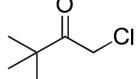
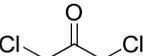
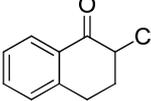
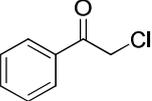
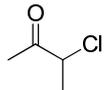
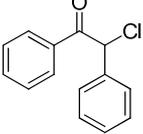
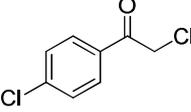
Dans le paragraphe précédent, la faisabilité de la réaction avec le substrat 2-chloroacétophénone a été démontrée, avec un rendement isolé obtenu de 57%. La réaction de méthyoxycarbonylation a été généralisée à d'autres substrats  $\alpha$ -chlorocétones. (**Schéma II-42**) :



**Schéma II-42 : Généralisation à d'autres  $\alpha$ -chlorocétones.**

Les substrats testés sont les suivants (**Tableau II-21**) :

**Tableau II-21 :  $\alpha$ -chlorocétones testées en méthyoxycarbonylation.**

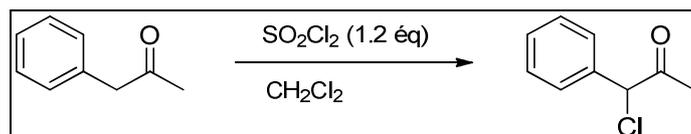
n°	chlorocétone	n°	chlorocétone	n°	chlorocétone
<b>S1</b>		<b>S5</b>		<b>S8</b>	
<b>S2</b>		<b>S6</b>		<b>S9</b>	
<b>S3</b>		<b>S7</b>		<b>S10</b>	
<b>S4</b>					

La plupart de ces substrats sont commerciaux, sauf les chlorocétones S9 et S10, dont nous avons réalisé la synthèse à partir des cétones commerciales correspondantes.

### 3.2.3.2. Chloration des cétones

#### 3.2.3.2.1. Choix de la méthode

Il existe plusieurs méthodes de chloration de cétones<sup>93</sup>. Toutes ces méthodes utilisent un agent de chloration, source de Cl<sup>+</sup>. Nous avons choisi d'utiliser le chlorure de sulfuryle SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, comme agent de chloration. Les conditions réactionnelles décrites par Ando en 2001,<sup>93b</sup> qui a réalisé la monochloration sélective de la phénylacétone en position benzylique en présence de 1.2 équivalent de SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> dans le dichlorométhane, ont été reprises (**Schéma II-43**) :

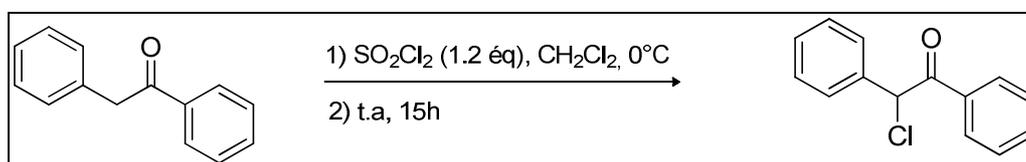


**Schéma II-43 : Chloration de la phénylacétone avec le chlorure de sulfuryle.**

Ando réalise l'addition de SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> à 0°C au goutte à goutte puis le milieu réactionnel est laissé sous agitation pendant 7 heures à température ambiante. Il obtient un rendement brut (après lavage) supérieur à 90%.

#### 3.2.3.2.2. Chloration de la désoxybenzoïne

Nous avons donc appliqué ces conditions réactionnelles à la désoxybenzoïne pour obtenir le substrat S10 (**Schéma II-44**) :



**Schéma II-44 : Chloration de la désoxybenzoïne par le chlorure de sulfuryle.**

Après injection du milieu réactionnel en CPG, on ne constate aucune conversion de la cétone de départ. L'expérience a été refaite en ajoutant 1.2 équivalent d'acide paratoluène sulfonique (APTS), un acide de Brønsted dont le rôle est de favoriser la formation de l'énol dont le carbone nucléophile va ensuite subir l'attaque électrophile du chlore.<sup>93c</sup> Finalement, le produit de monochloration de la désoxybenzoïne est obtenu avec un rendement isolé de 44%.

#### 3.2.3.2.3. Chloration de l'α-tétalone

Les conditions utilisées lors du deuxième essai de chloration de la désoxybenzoïne (avec APTS) ont été reprises et appliquées au substrat α-tétalone pour l'obtention de S9 (**Schéma II-45**) :

<sup>93</sup> (a) D. Masilamani, M. M. Rogić, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4486-4489 ; (b) A. Ryoichi, T. Sakaki, T. Jikihara, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3617-3618 ; (c) I. Pravst, M. Zupan, S. Stavber, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 5191-5199

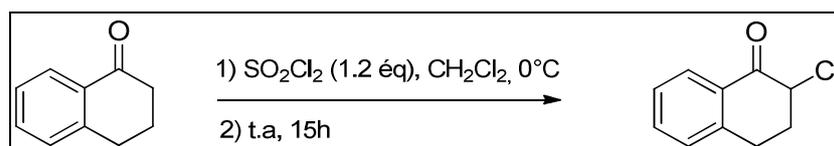


Schéma II-45 : Chloration de l' $\alpha$ -tétralone avec le chlorure de sulfuryle.

Dans ces conditions, une conversion de 67% est obtenue la formation de composé  $\alpha$ -monochloré et de composé  $\alpha$ -dichloré (mono : di = 3 : 1) est observée. La réaction a été refaite dans les mêmes conditions mais sans APTS. La même conversion (67%) est obtenue mais un rapport mono : di moins bon (1 : 1). Pour finir, et dans le but d'améliorer la sélectivité en faveur de la formation du composé monochloré, l'expérience a été reproduite en additionnant une solution diluée de  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$  dans le dichlorométhane ( $4 \text{ mol.L}^{-1}$ ) à  $-20^\circ\text{C}$  et au goutte à goutte.

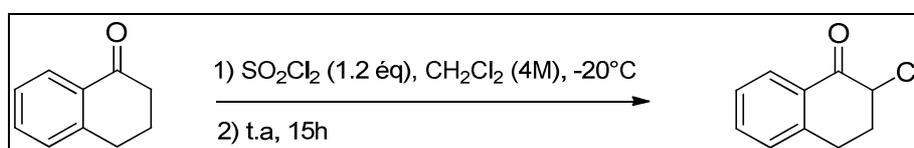


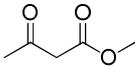
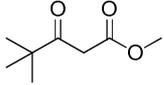
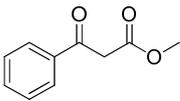
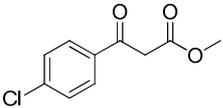
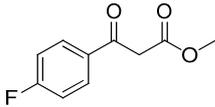
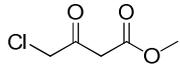
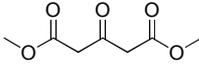
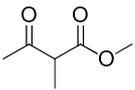
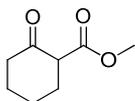
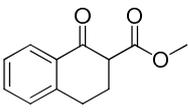
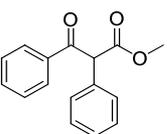
Schéma II-46 :

Un prélèvement du milieu réactionnel à la fin de l'addition du chlorure de sulfuryle indique une conversion de 85% et un rapport mono : di de 5 pour 1 (meilleur résultat obtenu jusqu'à présent). Malheureusement, après une nuit, la conversion est toujours de 85% mais le rapport mono : di est tombé à 1,6 pour 1. La 2-chloro-3,4-dihydronaphthalène-1(2H)-one est obtenue avec un rendement isolé de 35%.

### 3.2.3.3. Méthoxycarbonylation

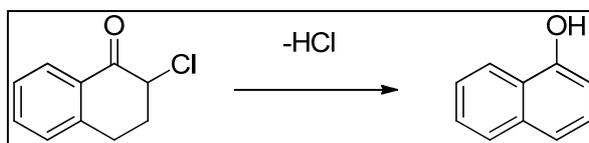
Les 10 chlorocétone (S1-S10), présentées dans le **tableau II-21**, ont été engagées dans la réaction de méthoxycarbonylation suivant les conditions présentées dans le **schéma II-42**. Les résultats sont présentés dans le tableau suivant (**Tableau II-22**) :

Tableau II-22 : Méthoxycarbonylation de  $\alpha$ -chlorocétone diversément substituées<sup>[a]</sup>.

entrée	chlorocétone	produit de réaction	rendement CPG (%)	rendement isolé (%)
1	S1		87	nd
2	S2		86	47
3	S3		68	57
4	S4		nd	79
5	S5		78	63
6	S6	 	nd	nd
7	S7		70	15
8	S8		nd	nd
9	S9		<5%	<5%
10	S10		nd	20

[a]  $\alpha$ -chlorocétone (3 mmol), [Pd(acac)<sub>2</sub>] (0.5 mol%), Xantphos (P/Pd = 4), MeOH (10 mL), CO (10 bars), NBU<sub>3</sub> (1.2 éq), 90°C, 15h.

Tout d'abord, il convient de signaler qu'une grande différence est observée entre les rendements CPG et les rendements isolés pour les substrats 1-chloropinacolone (S2) et 3-chlorobutan-2-one (S7) (**Entrées 2 et 7**). Ceci vient de la volatilité importante des  $\beta$ -cétosters formés dont une partie est perdue lors des retraitements et notamment à l'évaporateur rotatif. La réaction de méthoxycarbonylation est compatible avec un groupement donneur encombré tel que le *tertio*-butyle (1-chloropinacolone) (**Entrée 2**) avec lequel un rendement CPG de 86% est obtenu, rendement similaire à celui obtenu avec un groupement méthyle (chloroacétone) (**Entrée 1**). La réaction fonctionne bien avec un groupement aromatique en  $\alpha$  du carbonyle (2-chloroacétophénone et dérivés) (**Entrées 3 à 5**). La présence d'un groupement électronique attracteur en position para sur le phényle (fluor ou chlore) semble être bénéfique puisque de meilleurs rendements isolés sont obtenus (79% (**Entrée 4**) et 63% (**Entrée 5**)) qu'avec un groupement phényle sans substituant (57% (**Entrée 3**)). La réaction a lieu également avec des chlorocétone présentant un degré de substitution supplémentaire (avec un carbone en  $\alpha$  du carbonyle qui est tertiaire) (3-chlorobutan-2-one, **Entrée 7**) et **2-chloro-1,2-diphényléthanone, Entrée 10**). Cependant, seule la 1-chloropinacolone permet d'obtenir un bon rendement (70% de rendement CPG) (**Entrée 7**). Avec le substrat 2-chloro-3,4-dihydronaphthalène-1(2H)-one (**Entrée 9**), très peu de produit de méthoxycarbonylation est obtenu. La réaction conduit en fait essentiellement à la formation du produit d'élimination d'HCl suivie d'une étape de prototropie qui permet la formation du composé aromatique correspondant, le naphht-1-ol avec un rendement global de 71% (**Schéma II-47**) :



**Schéma II-47 : formation de l' $\alpha$ -naphhtol par élimination d'HCl**

Une quantité non négligeable d' $\alpha$ -tétralone est obtenue par réduction de la chlorocétone (6% de rendement CPG). En ce qui concerne la chlorocétone S10, seulement 20% de rendement isolé en produit attendue est obtenu (**Entrée 10**) pour une conversion du substrat de 100% ; le produit majoritaire formé est le produit de réduction de S10 (identifié par analyse GC/MS). Quant au substrat S6 (**Entrée 6**), ni le produit de mono-méthoxycarbonylation, ni celui de double méthoxycarbonylation n'ont pu être détectés. Avec le substrat 2-chlorocyclohexanone S8 (**Entrée 8**), la formation du  $\beta$ -cétostere attendu n'a pu être observée dans ces conditions. L'éthoxycarbonylation de la 2-chlorocyclohexanone S8 a été précédemment décrite par Toniolo<sup>94</sup> qui a montré la nécessité d'avoir à la fois une forte pression en monoxyde de carbone (100 bar) et une température de réaction élevée (100°C) pour obtenir de bons rendements 60%, GPC). La réaction a donc été testée à nouveau, à une pression de monoxyde de carbone de 97 bars et une température de 100°C en utilisant la triphénylphosphine comme ligand phosphoré (conditions décrites par Toniolo). Malheureusement aucun produit de méthoxycarbonylation n'a pu être identifié dans ces conditions.

<sup>94</sup> G. Cañinato, L. Toniolo, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* 143 **1999** 325–330

### 3.2.4. Conclusion sur l'alcoycarbonylation d' $\alpha$ -chlorocétones

En conclusion, l'optimisation de la réaction de méthoxycarbonylation de la chloroacétone a permis de mettre en avant l'efficacité du système catalytique [Pd-Xantphos] qui a permis d'atteindre des rendements supérieurs à 90% pour une charge catalytique considérablement diminuée (0.25 mol%) par rapport aux travaux reportés par Beletskaya.

Cette réaction a pu être généralisée à d'autres alcools et à d'autres substrats  $\alpha$ -chlorocétones en utilisant les conditions optimisées. Même si la réaction semble être difficile sur des carbones tertiaires (chlorocyclohexanone,  $\alpha$ -tétralone et désoxybenzoïne) elle présente une tolérance importante pour différents substituants en  $\alpha$  du carbonyle (aryles, tertio-butyles) lorsque la réaction est appliquée à des  $\alpha$ -chlorocétones avec carbone secondaire.

Afin d'améliorer les rendements obtenus avec les chlorocétones secondaires, la réaction pourra faire l'objet d'une optimisation des paramètres sur ce type de substrat, et notamment essayer de faire la réaction avec des pressions de CO supérieures à 10 bars.

Dès lors que la réaction d'alcoycarbonylation d' $\alpha$ -chlorocétones est bien maîtrisée, nous pouvons raisonnablement mettre en jeu ces conditions optimisées pour poursuivre notre travail ; elle peut être mise en jeu dans la réaction domino visée, où elle constitue la première des deux étapes de la séquence réactionnelle.



### **Chapitre III. Réaction domino carbonylation/allylation d' $\alpha$ -chlorocétones**



## Chapitre III. Réaction domino carbonylation/allylation d' $\alpha$ -chlorocétones

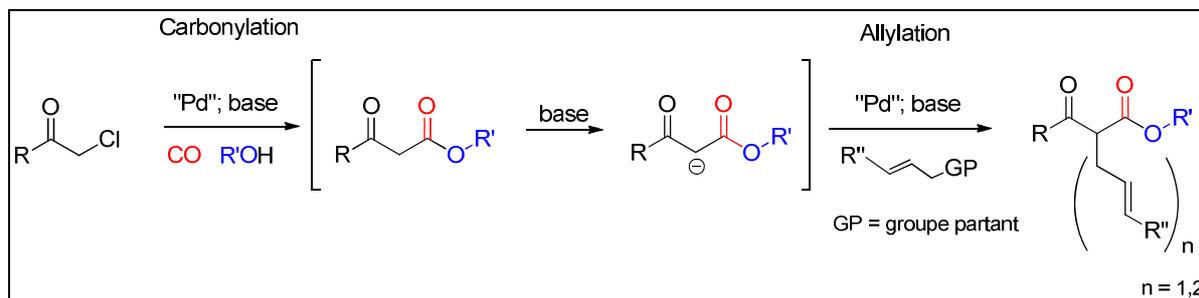
### 1. Introduction

Dans le chapitre précédent, la réaction de carbonylation d' $\alpha$ -chlorocétones a été étudiée en détails. L'optimisation de la réaction de méthoxycarbonylation de la chloroacétone a permis de trouver un système catalytique très efficace pour cette réaction combinant de l'acétyl acétoate de palladium comme précurseur catalytique et la Xantphos comme ligand phosphoré. L'étude a aussi permis de mieux comprendre l'influence des différents paramètres réactionnels sur le rendement en acétoacétate de méthyle obtenu.

Cette réaction d'alcoycarbonylation d' $\alpha$ -chlorocétones représente la première étape de la réaction domino carbonylation/allylation visée. Dès lors que cette première étape est bien maîtrisée, l'étude de la réaction domino peut être réalisée.

### 2. Concept

La réaction domino alcoycarbonylation/alkylation allylique d' $\alpha$ -chlorocétones, que nous souhaitons développer a pour but de combiner la synthèse d'un nucléophile (un cétoester) avec une étape d'alkylation allylique en une seule et unique opération. Pour cela, il est nécessaire de montrer que les deux étapes sont effectivement compatibles et peuvent être effectuées dans un ordre bien déterminé (carbonylation puis allylation). La transformation est basée sur le schéma réactionnel rappelé ci après (**Schéma III-1**) :



**Schéma III-1 : réaction domino alcoycarbonylation/alkylation allylique d' $\alpha$ -chlorocétones : concept.**

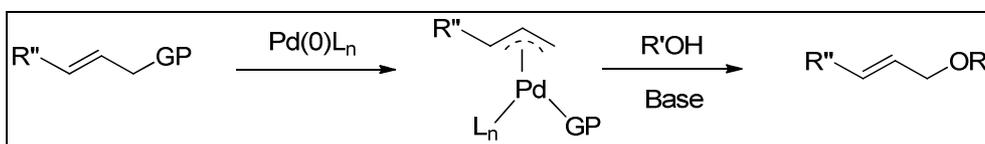
Dans une première étape, l'alcoycarbonylation de l' $\alpha$ -chlorocétone permet de générer le  $\beta$ -cétoester. Ce dernier, déprotoné *in situ* par la base, joue alors le rôle de nucléophile dans une seconde étape d'alkylation allylique en présence d'un dérivé allylé pour mener à la formation d'un  $\beta$ -cétoester alpha

allylé. Comme pour toute réaction de ce type impliquant la mise en jeu de l'ensemble des réactifs dès le début de réaction, plusieurs réactions sont à même d'exister et de limiter les rendements obtenus.

### 3. Réactions secondaires.

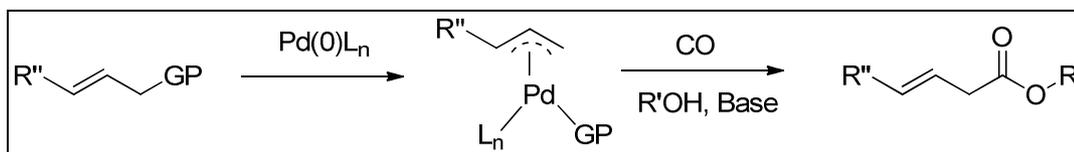
Il est donc important d'identifier les réactions secondaires qui peuvent avoir lieu lors de la réaction domino alcoxy-carbonylation/alkylation allylique d' $\alpha$ -chlorocétones. Nous en avons identifié deux principales:

- La formation d'éther allylique par attaque nucléophile de l'ion alcoolate sur le complexe  $\pi$ -allylique de palladium. En présence de méthanol et d'une base, le substrat allylique peut en effet subir une réaction d'étherification pour donner l'éther allylique correspondant (**Schéma III-2**).<sup>95</sup>



**Schéma III-2 : étherification du substrat allylique.**

- L'alcoxy-carbonylation du substrat allylique : comme cela a été décrit dans la partie bibliographique de ce mémoire, du fait de la présence de monoxyde de carbone et d'un alcool dans le milieu réactionnel, le dérivé allylé est susceptible de s'alcoxy-carbonyler pour donner l'ester  $\beta,\gamma$ -insaturé correspondant (**Schéma III-3**).<sup>96</sup>



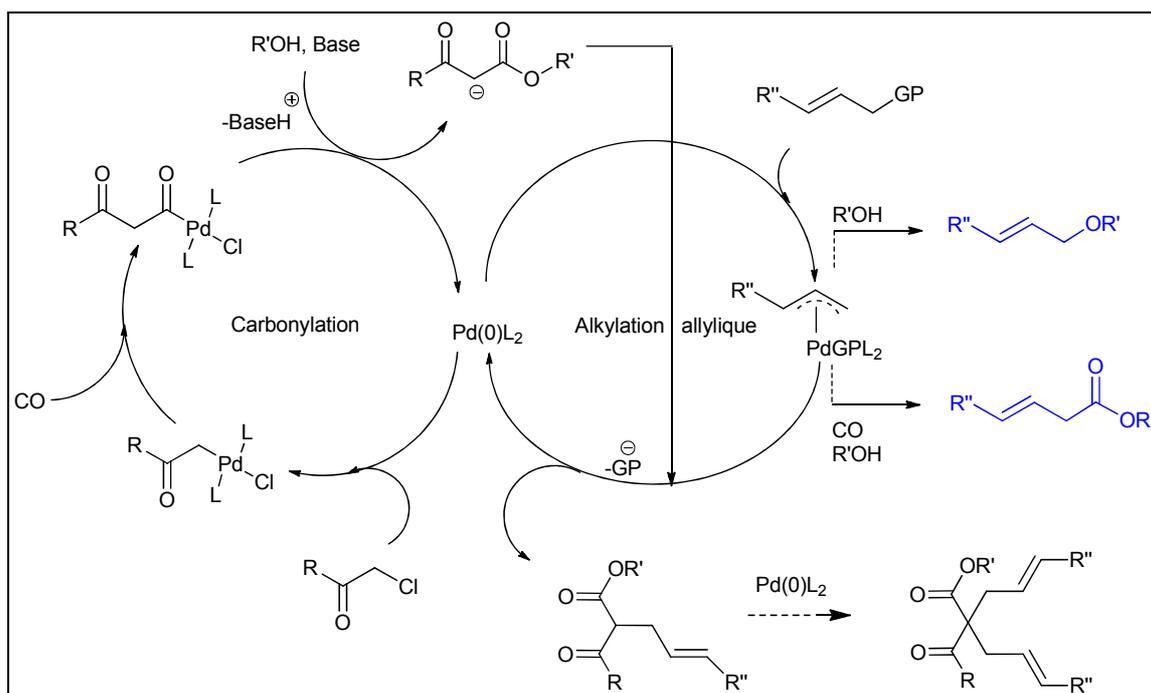
**Schéma III-3 : alcoxy-carbonylation du substrat allylique.**

### 4. Cycle catalytique

Le mécanisme global proposé pour cette réaction est le suivant (**Schéma III-4**) :

<sup>95</sup> (a) T. Mandai. In *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, E.-I. Negishi Ed., Vol 2, Chapt. V.2.2, pp 1845-1858, Wiley, New York, **2002** ; (b) Z. Liu, H. Du, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3054-3057 ; (c) H. Kim, C. Lee, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4369-4371.

<sup>96</sup> (a) S. -I. Murahashi, Y. Imada, Y. Taniguchi, S. -Y. Higashiura, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4945-4948 ; (b) S. -I. Murahashi, Y. Imada, Y. Taniguchi, S. Higashiura, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1538-1545 ; (c) J. Tsuji, K. Sato, H. Okumoto, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1341-1344



**Schéma III-4 : cycle catalytique proposé pour la réaction domino carbonylation/allylation d' $\alpha$ -chlorocétones**

Il s'agit d'une réaction *pseudo-domino de type I* qui a la particularité d'impliquer deux cycles catalytiques séquentiels comprenant une étape d'addition oxydante sur un intermédiaire de Pd(0).

Dans le premier cycle de gauche, l'addition oxydante de l' $\alpha$ -chlorocétone sur l'espèce de Pd(0) mène à la formation d'un complexe d'alkyle-palladium(II) qui, après insertion de CO et alcoolyse, permet la synthèse d'un  $\beta$ -cétoester. Ces composés sont bien connus pour être d'excellents partenaires dans des réactions d'alkylation allylique. Déprotoné *in situ* par la base le cétoester est ainsi impliqué dans un second cycle catalytique au niveau duquel il attaque le complexe  $\pi$ -allylique de palladium issu de l'addition oxydante d'un dérivé allylique sur une espèce de Pd(0). Le produit d'alkylation allylique est alors formé et l'intermédiaire de Pd(0) régénéré. Le produit d'alkylation allylique est susceptible de s'alkyler une seconde fois pour mener à la formation du produit de bis-allylation.

## 5. Réaction domino méthoxycarbonylation de la chloroacétone/alkylation allylique

La chloroacétone et le méthanol ont été choisis comme  $\alpha$ -chlorocétone et alcool modèles pour le développement de la réaction domino. Ce choix est motivé par le fait que l'optimisation de la première réaction a été effectuée avec ces mêmes composés. En ce qui concerne le dérivé allylique, l'acétate de cinnamyle a été utilisé comme substrat modèle parce que c'est un substrat commercial, d'utilisation courante en alkylation allylique et propice à analyse par CPG.

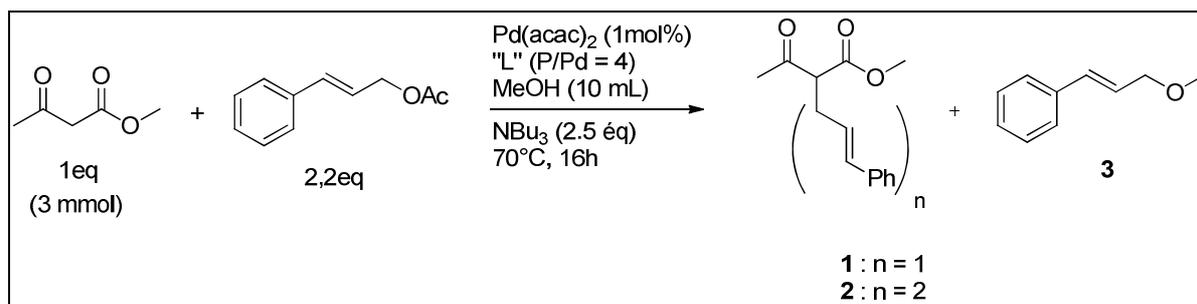
### 5.1. Alkylation allylique/ compatibilité

Avant de commencer l'étude de la réaction domino, il nous a semblé judicieux de vérifier la compatibilité de la réaction d'alkylation allylique avec les conditions utilisées pour la réaction de carbonylation. Plus précisément, quatre questions peuvent être soulevées :

- 1) La base utilisée en carbonylation (tributylamine) est elle compatible avec la réaction d'alkylation allylique ?
- 2) Le système catalytique optimal en carbonylation [Pd(acac)<sub>2</sub>-Xantphos] est il performant pour l'alkylation allylique ?
- 3) L'alkylation allylique peut elle être réalisée dans le méthanol, solvant peu usuel pour cette réaction ?
- 4) L'alkylation allylique peut elle être réalisée sous pression de monoxyde de carbone ?

#### 5.1.1. Compatibilité du système catalytique [Pd(acac)<sub>2</sub>-Xantphos], de la tributylamine et du méthanol.

Pour tester la compatibilité de la base, du système catalytique [Pd(acac)<sub>2</sub>-Xantphos] et du méthanol, des expériences préalables ont été effectués en alkylation allylique : un premier test a été réalisé avec un catalyseur dit « classique » en alkylation allylique c'est-à-dire un système [Pd(acac)<sub>2</sub>-PPh<sub>3</sub>]<sup>97</sup> alors que le deuxième test a été réalisé avec le système [Pd(acac)<sub>2</sub>-Xantphos]. Les deux tests ont été effectués sur l'acétoacétate de méthyle dans le méthanol, en présence de tributylamine comme base, d'acétate de cinnamyle comme substrat allylique, à 70°C pendant 16h (**Schéma III-5**). Nous avons décidé d'utiliser un excès d'acétate d'allyle, car ce réactif peut être également consommé dans des réactions secondaires comme nous l'avons vu précédemment.



**Schéma III-5 : premiers tests en alkylation allylique de l'acétoacétate de méthyle par l'acétate de cinnamyle**

Les produits obtenus après réaction sont : le produit de mono-allylation linéaire (**1**), le produit de bis-allylation linéaire (**2**), et l'éther méthylique de cinnamyle (**3**), produit secondaire issu de l'attaque du méthanol sur le complexe  $\pi$ -allylique de palladium

<sup>97</sup> (a) J. Tsuji, H. Takahashi, M. Morikawa, *Tetrahedron Lett.* **1965**, 49, 4387-4388; (b) B. M. Trost, D. L. Van Vranken, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 395-422.

Les résultats des tests sont présentés dans le tableau ci-dessous (**Tableau III-1**) :

**Tableau III-1 : étude de la compatibilité du système catalytique, de la base et de l'alcool en alkylation allylique<sup>[a]</sup>**

Entrée	Ligand L	mmol (Rdt %) <sup>b</sup>		
		1	2	3
1	PPh <sub>3</sub>	0.5 ( <b>16</b> )	2.3 ( <b>77</b> )	0.5
2	Xantphos	0.3 ( <b>10</b> )	2.4 ( <b>80</b> )	0.7
3	PPh <sub>3</sub> <sup>c</sup>	1.2 ( <b>40</b> )	0.7 ( <b>48</b> )	0.2

<sup>[a]</sup> acétoacétate de méthyle (3 mmol), acétate de cinnamyle (6.6 mmol), Pd(acac)<sub>2</sub> (0.03 mmol), "L" (P/Pd = 4), NBU<sub>3</sub> (2.5 éq.), MeOH (10 mL), 70°C, 16 h.

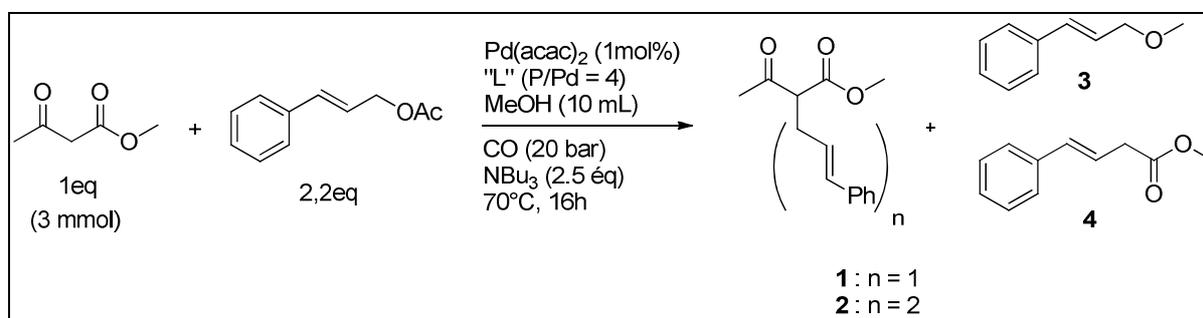
<sup>[b]</sup> quantités déterminées par CPG, rendement calculé à partir de la quantité d'acétoacétate de méthyle engagée.

<sup>[c]</sup> acétate de cinnamyle (3 mmol)

D'une part, l'utilisation de NBU<sub>3</sub> comme base et de méthanol comme solvant est tout à fait compatible avec la réaction d'alkylation allylique puisqu'un rendement de 77% en bis-allylé **2** et de 16% en mono-allylé **1** est obtenu lorsque le ligand utilisé est PPh<sub>3</sub> (**Entrée 1**). D'autre part, des résultats très similaires sont obtenus avec le ligand Xantphos (**Entrée 2**), ce qui démontre l'efficacité de ce système pour la réaction d'alkylation allylique dans ces conditions. Le rendement en produits d'allylation est essentiellement limité par la formation de l'éther de cinnamyle **3** inhérent à l'utilisation du méthanol comme solvant de réaction. Lorsque des quantités équimolaires en substrat allylique et en malonate (3 mmol) sont engagées (**Entrée 3**), des rendements de 48% et 40% en **2** et **1** respectivement, sont obtenus. Il est donc difficile de s'arrêter au produit de mono-allylation, car le second proton en  $\alpha$  des carbonyles est également acide ; la formation de l'énolate est alors possible et ce dernier est suffisamment nucléophile pour attaquer l'agent alkylant une seconde fois.

### 5.1.2. Alkylation allylique sous pression de monoxyde de carbone.

Pour tester la faisabilité de l'alkylation allylique sous atmosphère de CO, les deux réactions ont été reproduites sous 20 bars de CO dans les mêmes conditions (**Schéma III-6**) :



**Schéma III-6 : alkylation allylique sous atmosphère de CO.**

Dans ces conditions, un nouveau produit de réaction secondaire est observé : le produit de méthoxycarbonylation de l'acétate de cinnamyle (**4**).

Les résultats des tests sont présentés dans le tableau ci-dessous (**Tableau III-2**) :

**Tableau III-2 : alkylation allylique sous atmosphère de CO<sup>[a]</sup>.**

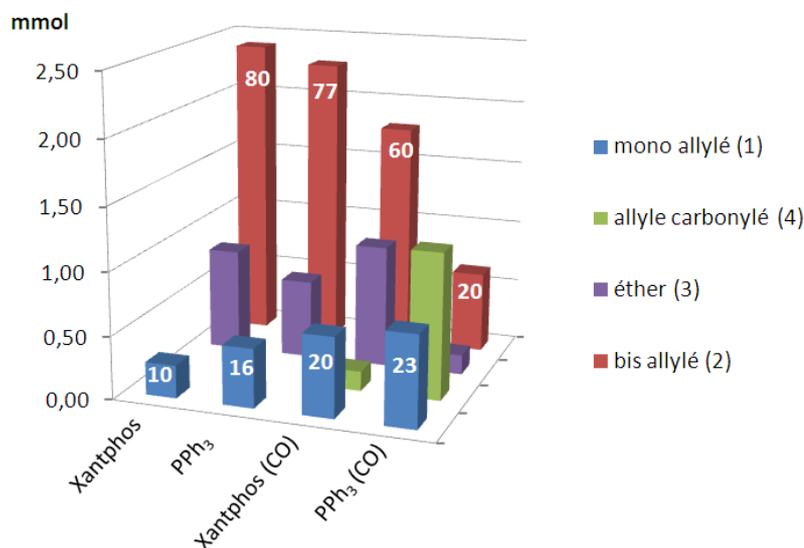
Entrée	Ligand L	mmol (Rdt %) <sup>b</sup>			
		1	2	3	4
1	PPh <sub>3</sub>	0.7 (23)	0.6 (20)	0.1	1.2
2	Xantphos	0.6 (20)	1.8 (60)	0.8	0.2

<sup>[a]</sup> acétoacetate de méthyle (3 mmol), acétate de cinnamyle (6.6 mmol), Pd(acac)<sub>2</sub> (0.03 mmol), phosphine (P/Pd = 4), NBU<sub>3</sub> (2.5 éq.), MeOH (10 mL), CO (20 bar), 70°C, 16 h.

<sup>[b]</sup> quantités déterminées par CPG, rendement calculé à partir de la quantité d'acétoacetate de méthyle engagée.

L'alkylation allylique fonctionne sous pression de monoxyde de carbone. Cependant, le produit de méthoxycarbonylation de l'acétate de cinnamyle (**4**) est obtenu comme produit additionnel. La sélectivité de la réaction est néanmoins dépendante du ligand employé. En effet, une grande quantité de **4** est obtenue avec PPh<sub>3</sub> au détriment des produits désirés (**Entrée 1**) alors que la réaction demeure sélective en **1** et **2** avec la Xantphos (**Entrée 2**). Cette observation est cohérente avec le fait que les monophosphines sont plus communément employées que les diphosphines pour la carbonylation de dérivés allyliques.<sup>94</sup>

Les résultats des séries de tests sont résumés dans l'histogramme ci-dessous (**graphique III-1**). Les rendements en **1** et **2** sont indiqués sur les barres correspondantes en %.



**Graphique III-1 : alkylation allylique de l'acétoacetate de méthyle.**

### 5.1.3. Conclusion sur l'alkylation allylique

Bien que les produits d'éthérification et de méthoxycarbonylation de l'acétate d'allyle (produits **3** et **4**) soient formés avec des rendements non négligeables, la compatibilité entre les conditions utilisées

pour la méthoxycarbonylation de la chloroacétone et l'alkylation allylique de l'acétoacétate de méthyle est, à ce stade, clairement établie. Comme il est difficile de s'arrêter à la mono-allylation, dans la suite de l'étude, nous avons plutôt essayé d'obtenir préférentiellement le produit de bis-allylation **2** en gardant un nombre d'équivalent de substrat allylique à 2.2 éq même si l'objectif principal reste d'obtenir un rendement maximum en produits de réaction domino (**1** + **2**) au détriment des produits secondaires **3** et **4**.

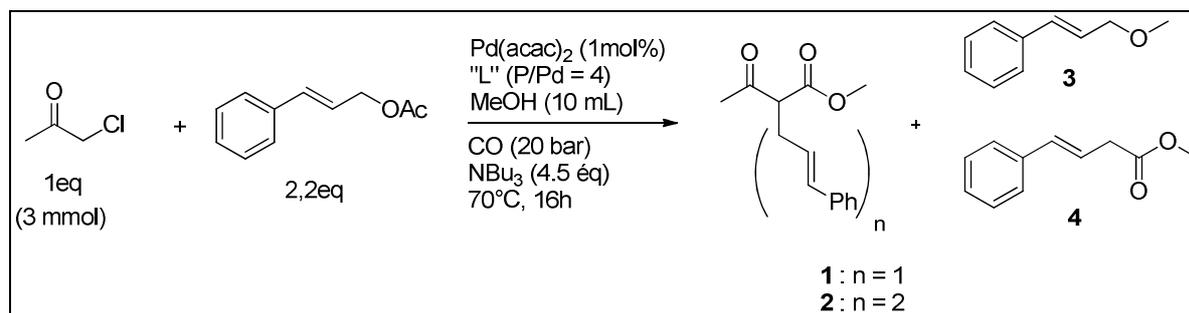
## 5.2. Réaction domino méthoxycarbonylation de la chloroacétone/alkylation allylique

Après avoir établi la compatibilité entre les conditions utilisées pour la méthoxycarbonylation de la chloroacétone et l'alkylation allylique de l'acétoacétate de méthyle, la réaction domino a pu être étudiée.

### 5.2.1. Premiers tests avec $\text{PPh}_3$ et Xantphos.

L'efficacité de la triphénylphosphine, et surtout celle de la Xantphos ont été démontrées, que ce soit pour la méthoxycarbonylation de la chloroacétone que pour l'alkylation allylique du  $\beta$ -cétocœter correspondant. Cependant, même si les deux réactions fonctionnent indépendamment avec  $\text{PPh}_3$  et Xantphos comme ligands phosphorés, la réussite de la réaction domino avec ces ligands n'est pas garantie, car elle dépend des vitesses relatives des deux étapes et de celles des réactions secondaires.

Les premiers tests en réaction domino ont donc été réalisés avec ces deux ligands. La réaction a été effectuée sur 3 mmol de chloroacétone en présence de 2.2 équivalents d'acétate de cinnamyle, avec 1 mol% de  $\text{Pd}(\text{acac})_2$ , un rapport phosphine/palladium de 4, et 4.5 équivalents de tributylamine. La réaction est faite dans le méthanol, sous 20 bars de CO, à 70°C sur une durée de 16h (**Schéma III-7**) :



**Schéma III-7 : premiers tests en réaction domino avec  $\text{PPh}_3$  et Xantphos**

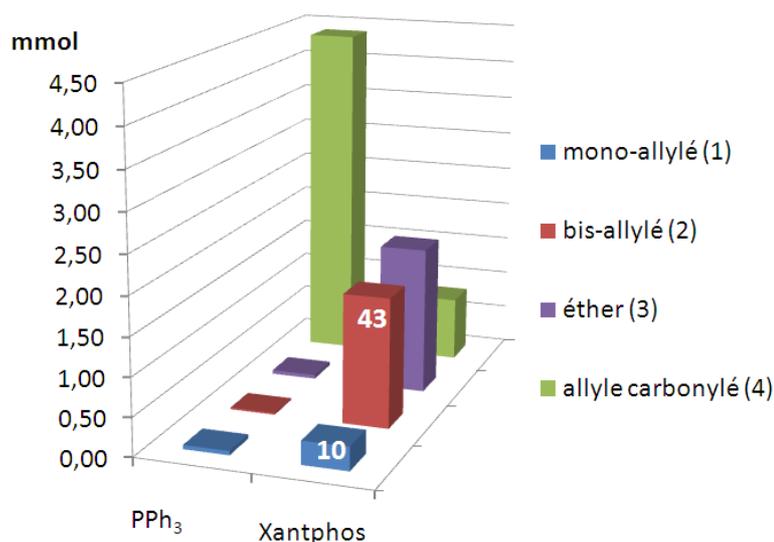
Les résultats obtenus sont résumés dans le **tableau III-3** et le **graphique III-2** suivants :

Tableau III-3 : premiers tests en réaction domino avec  $\text{PPh}_3$  et Xantphos<sup>[a]</sup>

Entrée	Ligand L	mmol (Rdt %) <sup>[b]</sup>			
		1	2	3	4
1	$\text{PPh}_3$	traces	traces	traces	4.4
2	Xantphos	0.3 (10)	1.3 (43)	2.2	0.9

<sup>[a]</sup> chloroacétone (3 mmol),  $\text{Pd}(\text{acac})_2$  (0.03 mmol), acétate de cinnamyle (6.6 mmol), phosphine (P/Pd = 4),  $\text{NBu}_3$  (2.5 éq.), MeOH (10 mL), CO (20 bar), 70°C, 16 h.

<sup>[b]</sup> quantités déterminées par CPG, rendement calculé à partir de la quantité de chloroacétone engagée.

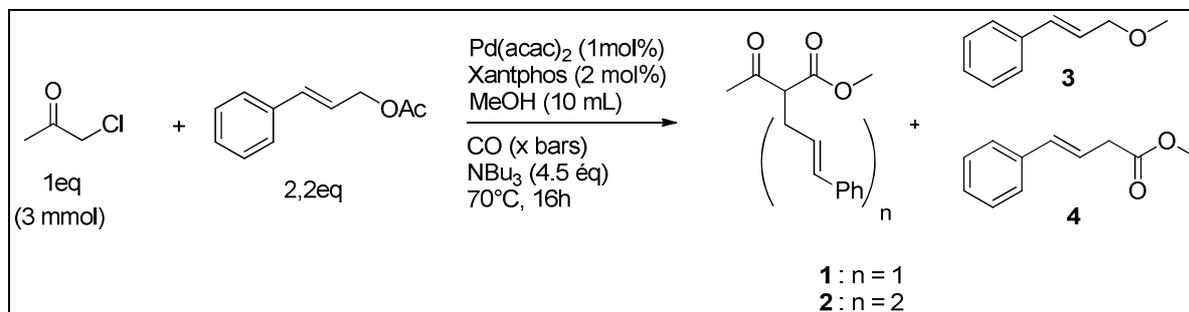
Graphique III-2 : premiers tests en réaction domino avec  $\text{PPh}_3$  et Xantphos<sup>[a]</sup>.

Avec  $\text{PPh}_3$ , seul le produit de méthyoxycarbonylation de l'acétate de cinnamyle est obtenu. Apparemment, dans ces conditions, la méthyoxycarbonylation de la chloroacétone ne se fait pas bien (seules des traces de cétoester intermédiaire ont pu être détectées par CPG) et celle de l'acétate de cinnamyle menant à la formation d'ester  $\beta,\gamma$ -insaturé est la seule réaction efficace. Cette réaction était déjà très limitante pour l'obtention des produits en alkylation allylique en présence de monoxyde de carbone. Avec la Xantphos, les selectivités sont complètement différentes. Bien que l'éther de cinnamyle **3** soit obtenu majoritairement, des quantités encourageantes en produits désirés **1** et **2** sont obtenues, montrant, dans ces conditions, que le processus de méthyoxycarbonylation et la réaction d'alkylation allylique se déroulent de façon concomittante. La Xantphos a donc été retenue comme ligand phosphoré pour la suite de l'étude.

### 5.2.2. Influence de la pression en monoxyde de carbone.

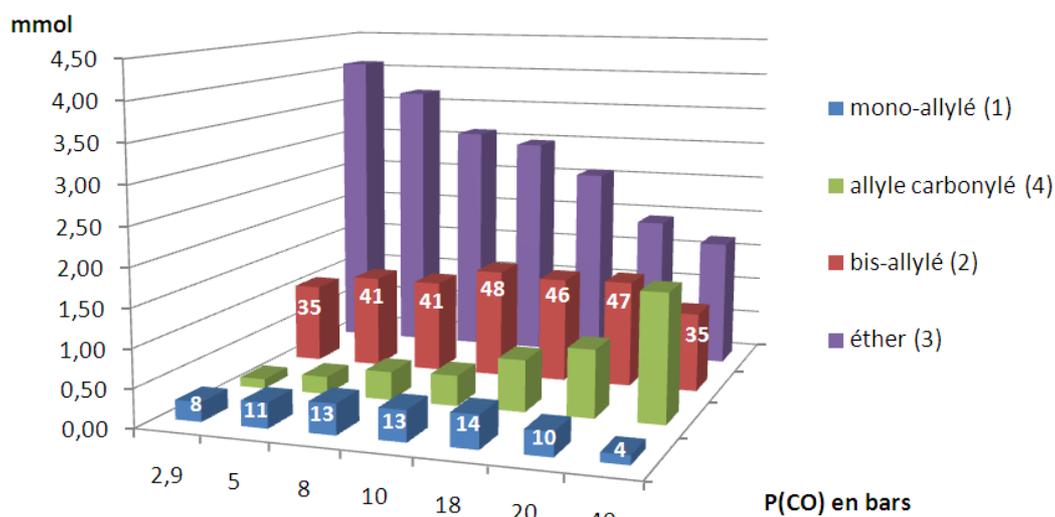
Comme nous l'avons vu précédemment (chapitre II), la pression en monoxyde de carbone est un paramètre important pour l'obtention de bons rendements dans l'étape d'alcoxy-carbonylation d' $\alpha$ -chlorocétones. De plus, l'une des réactions secondaires de la transformation domino étant la méthyoxycarbonylation de l'acétate de cinnamyle, il apparaissait probable que la pression en CO

risquerait d'avoir une influence sur l'efficacité de cette réaction et donc sur les sélectivités relatives des différents produits obtenus. L'influence de la pression en monoxyde de carbone sur la réaction domino méthoxycarbonylation de la chloroacétone/alkylation allylique a donc été évaluée. Les conditions réactionnelles sont résumées dans le **schéma III-8** ci-dessous :



**Schéma III-8 : influence de la pression en monoxyde de carbone sur la réaction domino**

Les résultats sont présentés dans le **graphique III-3** ci-dessous<sup>[a]</sup> :



**Graphique III-3 : influence de la pression en monoxyde de carbone sur la réaction domino**

<sup>[a]</sup> chloroacétone (3 mmol), Pd(acac)<sub>2</sub> (0,03 mmol), acétate de cinnamyle (6,6 mmol), phosphine (P/Pd = 4), NBU<sub>3</sub> (2,5 éq.), MeOH (10 mL), CO (x bar), 70°C, 16 h.

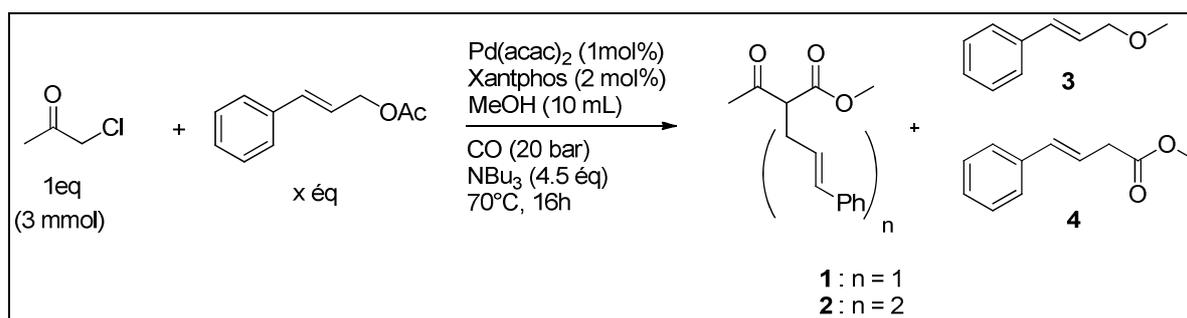
<sup>[b]</sup> quantités déterminées par CPG, rendement calculé à partir de la quantité de chloroacétone engagée.

La pression en monoxyde de carbone a peu d'influence sur les rendements en **1** et **2**. Néanmoins, une pression trop importante (40 bars) ou trop faible (2,9 bars) entraîne une chute des rendements en **1** et **2** d'environ 10%. En toute logique, plus la pression augmente et plus la quantité d'allyle carbonylé augmente au détriment de la formation de l'éther de cinnamyle **3**. En variant la pression de CO

appliquée, la baisse en quantité d'un sous produit est au final compensée par la formation plus importante de l'autre. Ainsi, une surconsommation identique du dérivé allylique est observée quelle que soit la valeur de pression de CO utilisée. Pour la suite de l'étude, nous adopterons une pression de 20 bars en monoxyde de carbone.

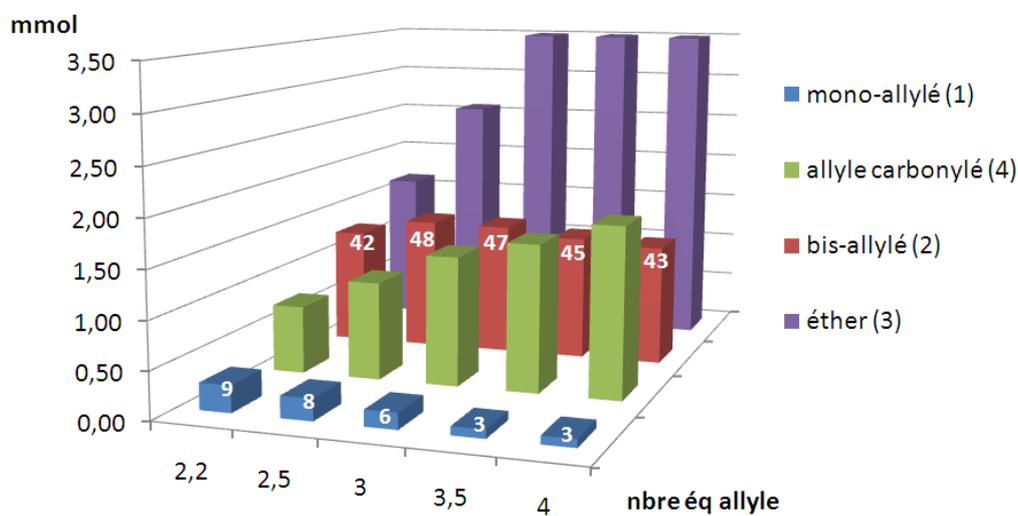
### 5.2.3. Influence du nombre d'équivalents d'acétate de cinnamyle.

Un autre paramètre pouvant être important est le nombre d'équivalents d'acétate de cinnamyle, qui peut avoir une influence sur la sélectivité de la réaction en faveur des produits désirés (**1** et **2**). Les conditions réactionnelles testées sont résumées dans le **schéma III-9** ci-dessous :



**Schéma III-9 : influence du nombre d'équivalents d'acétate de cinnamyle.**

Les résultats sont représentés dans le **graphique III-4** ci-dessous<sup>[a]</sup> :



**Graphique III-4 : influence du nombre d'équivalents d'acétate de cinnamyle.**

<sup>[a]</sup> chloroacétone (3 mmol), Pd(acac)<sub>2</sub> (0.03 mmol), acétate de cinnamyle (x éq), phosphine (P/Pd = 4), NBU<sub>3</sub> (2.5 éq.), MeOH (10 mL), CO (20 bar), 70°C, 16 h.

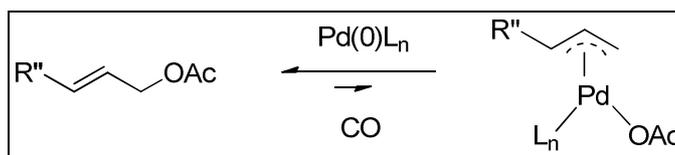
<sup>[b]</sup> quantités déterminées par CPG, rendement calculé à partir de la quantité de chloroacétone engagée.

L'augmentation du nombre d'équivalents d'acétate de cinnamyle ne permet pas d'augmenter la sélectivité vers les produits **1** et **2**. Bien au contraire, plus la quantité d'acétate de cinnamyle mise en

jeu est importante, plus les quantités de produit de méthoxycarbonylation de celui ci et d'éther allylique formées sont importantes et globalement la quantité de produit recherchée reste quasiment inchangée.

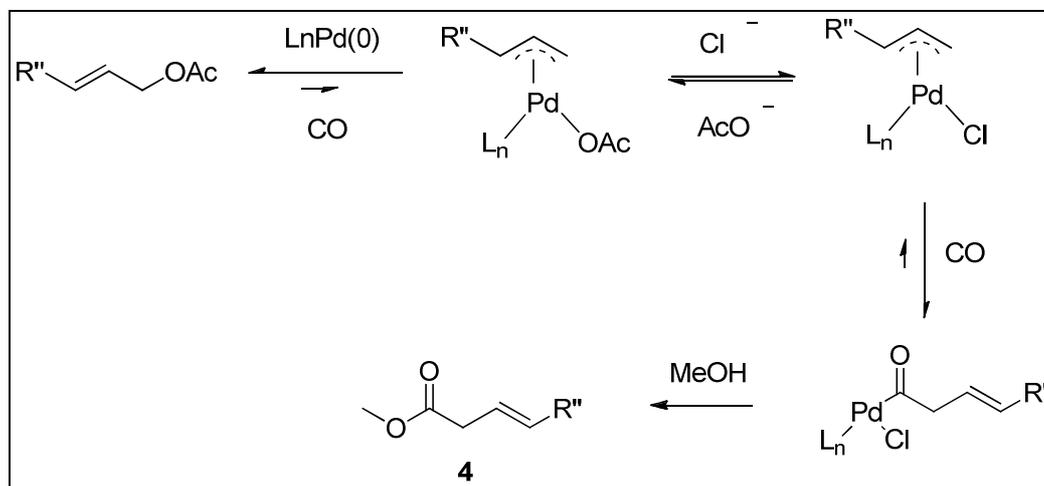
#### 5.2.4. Influence de l'ajout d'acétate de sodium.

Il est admis que l'addition oxydante d'un acétate d'allyle sur le Pd(0) est une réaction équilibrée, qui, en présence de monoxyde de carbone est défavorisée (**Schéma III-10**)<sup>98</sup>



**Schéma III-10 : addition oxydante d'un acétate d'allyle sur du Pd(0).**

La réduction du complexe  $\pi$ -allyle acétate de palladium(II) en acétate d'allyle est donc favorisée par rapport à l'insertion de CO dans la liaison Pd-allyle. Il a été montré qu'un échange de ligand acétate/halogénure permet une insertion de monoxyde de carbone plus aisée dans la liaison Pd-X.<sup>98</sup> Dans nos conditions de réaction, la présence d'ions chlorures libres dans le milieu réactionnel ne peut être exclue du fait de la présence du substrat chlorocétone dans le milieu. Un échange acétate/chlorure sur le complexe  $\pi$ -allyle de palladium est alors possible, ce qui pourrait expliquer la formation importante de produit de méthoxycarbonylation de l'acétate de cinnamyle **4** (**Schéma III-11**).

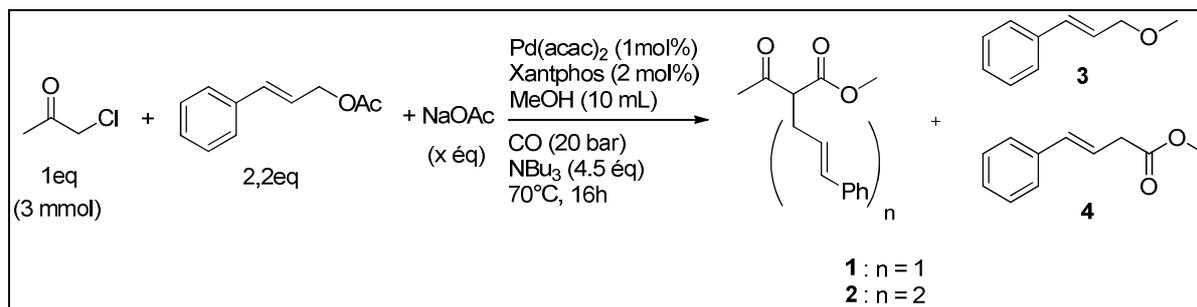


**Schéma III-11 : échange acétate/chlorure sur le complexe  $\pi$ -allylique de Pd pour mener à la formation de 4**

Nous avons toutefois envisagé la possibilité de déplacer l'équilibre vers la formation du complexe acétate de  $\pi$ -allyle palladium en ajoutant des ions acétates en excès et donc limiter la réaction de méthoxycarbonylation de l'acétate de cinnamyle.

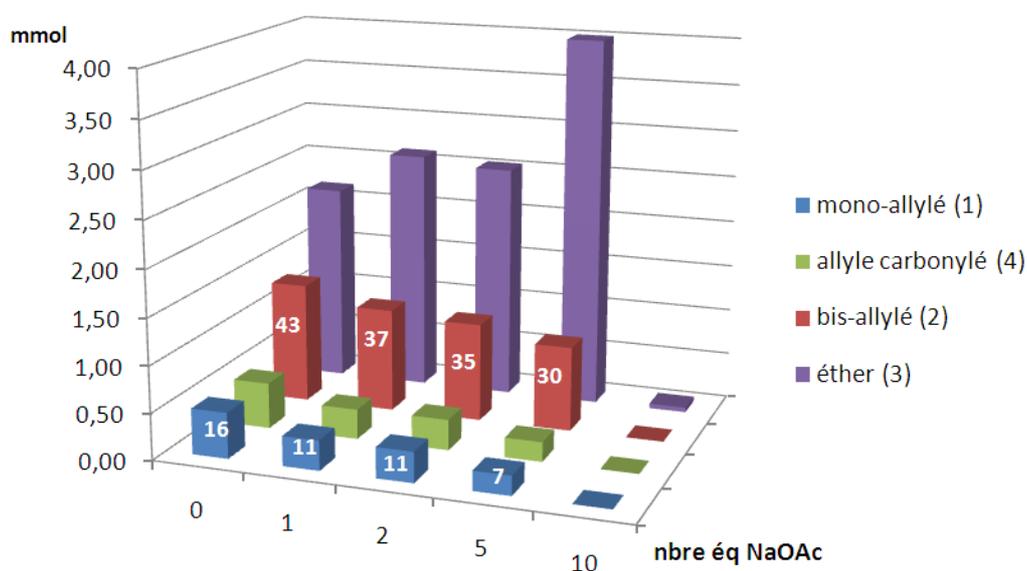
<sup>98</sup> S. -I. Murahashi, Y. Imada, Y. Taniguchi, S. -Y. Higashiura, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 4945-4948.

La réaction domino a donc été testée avec ajout d'acétate de sodium. Les conditions réactionnelles sont résumées dans le schéma ci-dessous (**Schéma III-12**) :



**Schéma III-12 : influence de l'ajout d'acétate de sodium.**

Les résultats sont représentés dans le **graphique III-5** ci-dessous<sup>[a]</sup> :



**Graphique III-5 : influence de l'ajout d'acétate de sodium.**

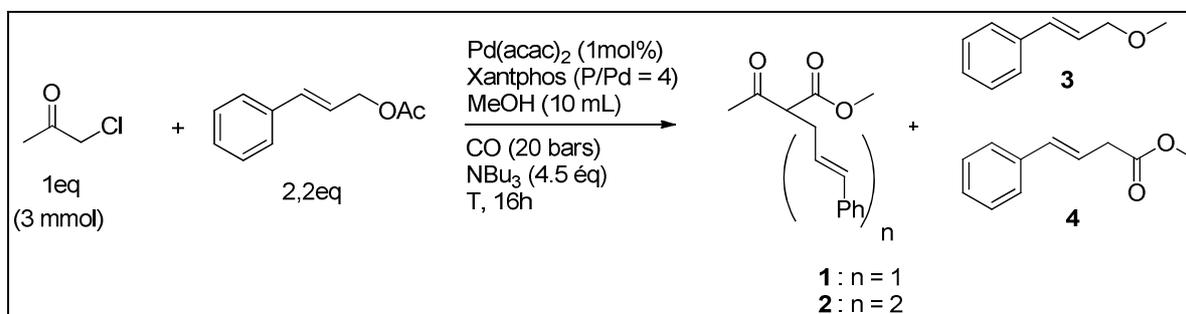
<sup>[a]</sup> chloroacétone (3 mmol), Pd(acac)<sub>2</sub> (0.03 mmol), acétate de cinnamyle (6.6 mmol), phosphine (P/Pd = 4), NBU<sub>3</sub> (2.5 éq.), MeOH (10 mL), CO (20 bar), 70°C, 16 h.

<sup>[b]</sup> quantités déterminées par CPG, rendement calculé à partir de la quantité de chloroacétone engagée.

Comme prévu, l'ajout d'acétate de sodium entraîne une diminution de la quantité de **4** formée. Cependant cet ajout de NaOAc ne permet pas d'augmenter les rendements en **1** et **2** ; au contraire, le rendement en **2** diminue de 43% à 30% en passant de 0 éq de NaOAc à 5 éq. A noter qu'à 10 équivalents de NaOAc ajoutés, aucun produit **1**, **2**, **3** ni **4** n'est observé, la quantité de sel étant trop importante pour que l'agitation du milieu soit efficace.

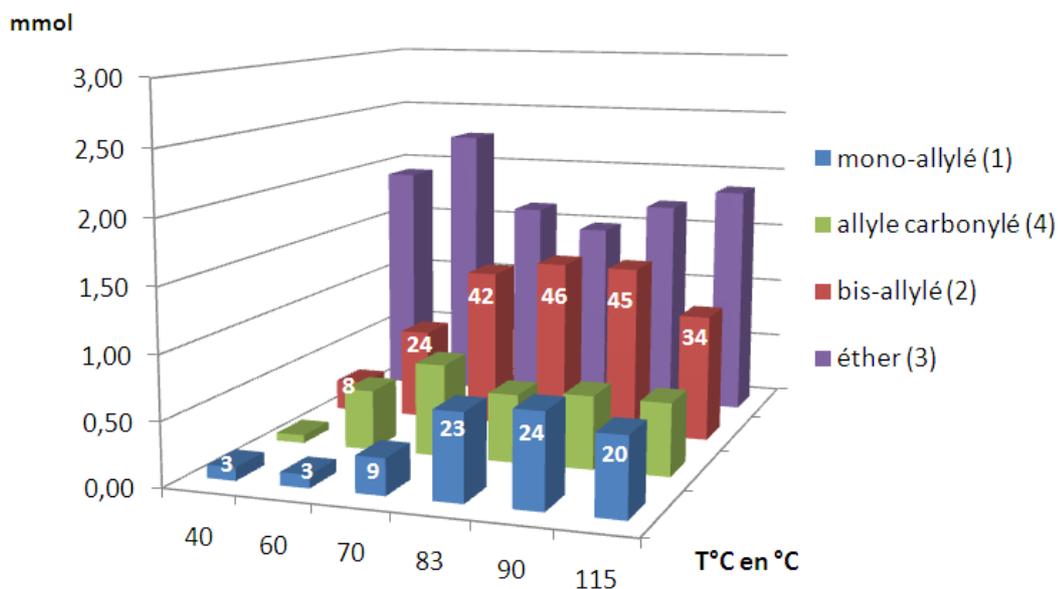
### 5.2.5. Influence de la température.

L'influence de la température sur la réaction domino méthoxycarbonylation de la chloroacétone/alkylation allylique a également été évaluée. Les conditions réactionnelles sont résumées dans le **schéma III-13** ci-dessous :



**Schéma III-13 : influence de la température de réaction.**

Les résultats sont représentés dans le **graphique III-6** ci-dessous :



**Graphique III-6 : influence de la température de réaction.**

<sup>[a]</sup> chloroacétone (3 mmol),  $\text{Pd}(\text{acac})_2$  (0.03 mmol), acétate de cinnamyle (6.6 mmol), phosphine (P/Pd = 4),  $\text{NBU}_3$  (2.5 éq.),  $\text{MeOH}$  (10 mL),  $\text{CO}$  (20 bar),  $T^\circ\text{C}$ , 16 h.

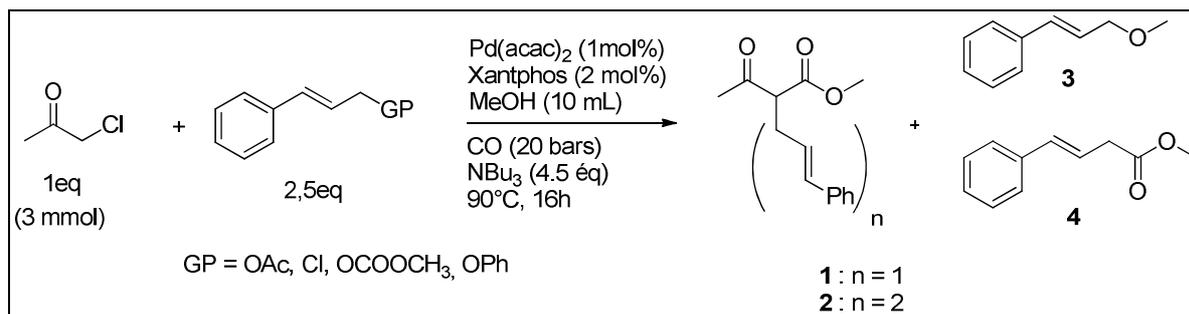
<sup>[b]</sup> quantités déterminées par CPG, rendement calculé à partir de la quantité de chloroacétone engagée.

Entre 70°C et 100°C, la température a très peu d'influence sur le rendement en bis-allylé obtenu. En deçà de 70°C et au-delà de 100°C le rendement est moins bon, ce qui finalement, correspond aux

tendances observées en carbonylation seule. Néanmoins la somme rendement **1+2** est maximale pour 90°C. C'est pourquoi, nous avons considéré la température de réaction comme optimale à 90°C.

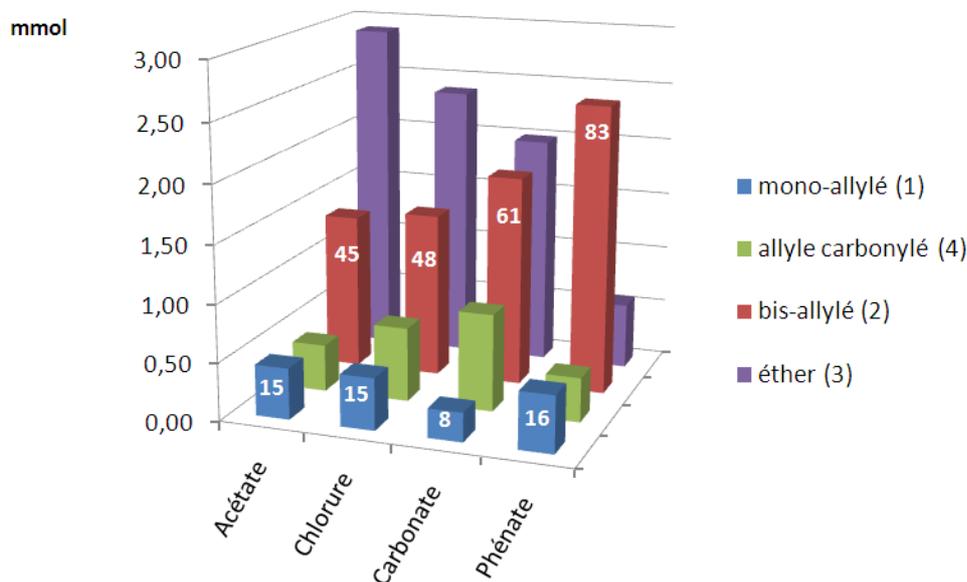
### 5.2.6. Influence du groupe partant

Jusqu'à présent, les tests ont été réalisés avec de l'acétate de cinnamyle, l'acétate jouant le rôle de groupe partant. L'influence de la nature du groupe partant sur le substrat allylique a donc été étudiée avec des groupes partants tels que les groupements chlorure, carbonate et phénate. Les conditions réactionnelles sont présentées dans le **schéma III-14** ci-dessous :



**Schéma III-14 : influence de la nature du groupe partant**

Les résultats sont représentés dans le **graphique III-7** ci-dessous :



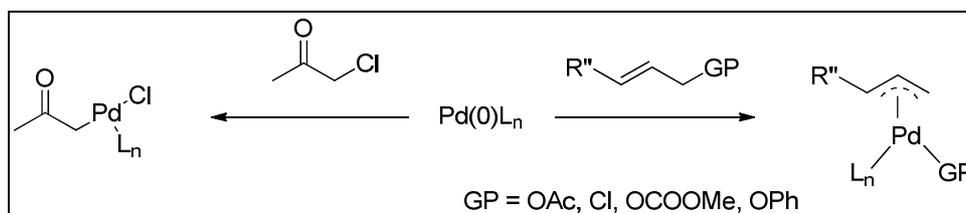
**Graphique III-7 : influence de la nature du groupe partant.**

<sup>[a]</sup> chloroacétone (3 mmol), Pd(acac)<sub>2</sub> (0.03 mmol), substrat allylique (7.5 mmol), phosphine (P/Pd = 4), NBU<sub>3</sub> (2.5 éq.), MeOH (10 mL), CO (20 bar), 90°C, 16 h.

<sup>[b]</sup> quantités déterminées par CPG, rendement calculé à partir de la quantité de chloroacétone engagée.

L'utilisation de chlorure ou de carbonate de méthyle comme groupe partant sur le dérivé allylique, classiquement exploités en réactions de substitution allylique pallado-catalysée, n'ont permis qu'une faible amélioration des rendements en **1** et **2**, la formation de l'éther allylique **3** restant, dans les deux cas, fortement limitante. Cependant, l'utilisation d'un dérivé allylique moins réactif, le phénate de cinnamyle<sup>99</sup>, s'est avérée être très bénéfique pour la formation des composés souhaités. Le rendement global des produits de réaction domino est très bon et quasi-quantitatif (83% de bis-allylé, 16% de mono-allylé) au détriment des produits secondaires **3** et **4**. Ce résultat montre que la réaction de méthyoxycarbonylation de la chloroacétone se fait efficacement dans ces conditions et plus rapidement que la méthyoxycarbonylation du dérivé allylique.

Il est important de souligner le fait que le produit formé au niveau du premier cycle catalytique devient le réactif du second cycle. Le succès de la réaction domino dépend donc des vitesses relatives des deux étapes d'addition oxydante. Afin de respecter un ordre de réaction favorable, l'addition oxydante de l' $\alpha$ -chlorocétone sur le Pd(0) doit être supérieure à celle du dérivé allylique, menant à la formation d'éther allylique et d'ester  $\beta,\gamma$ -insaturé (**Schéma III-15**) :



**Schéma III-15 : Concurrence dans l'addition oxydante du Pd(0)**

Nous pensons que les vitesses d'addition oxydante d'un acétate, d'un chlorure ou d'un méthylcarbonate de cinnamyle sur le Pd(0) sont plus importantes ou du même ordre que celle de la chloroacétone. En conséquence, en utilisant ces groupes partants, les produits **3** et **4** sont obtenus en proportions similaires aux produits de la réaction domino **1** et **2**. En revanche, l'utilisation de l'éther de phényle, groupe partant moins réactif, permet à l'addition oxydante de la chloroacétone d'avoir lieu en premier et donc à la réaction domino de se faire de façon efficace.

### 5.2.7. Etude cinétique.

Pour confirmer cette hypothèse, l'évolution au cours du temps, des quantités des différentes espèces mises en jeu dans la réaction, a été suivie par analyse CPG. Deux suivis cinétiques ont donc été réalisés : l'un avec l'acétate de cinnamyle comme substrat allylique, l'autre avec le phénate de cinnamyle. Les conditions réactionnelles sont résumées dans le **Schéma III-16** suivant :

<sup>99</sup> (a) Tsuji, Y. Kobayashi, H. Kataoka, T. Takahashi, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1475-1478 ; (b) R. Moser, T. Nishikita, B. H. Lipshutz, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 28-31.

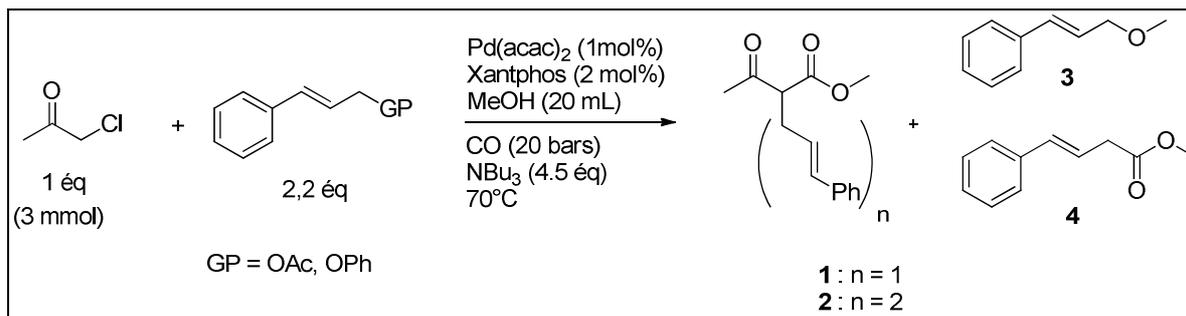
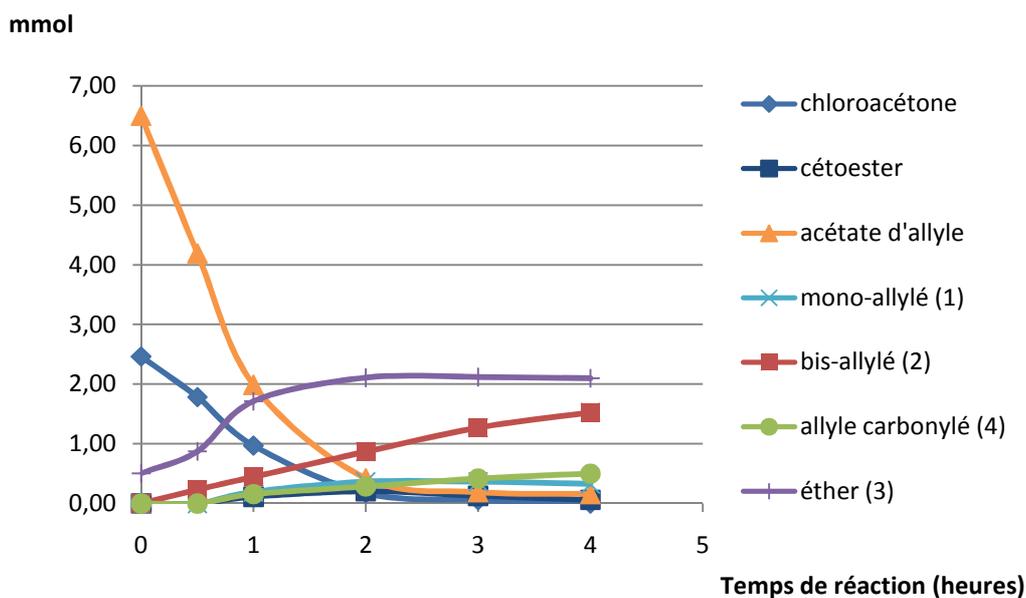
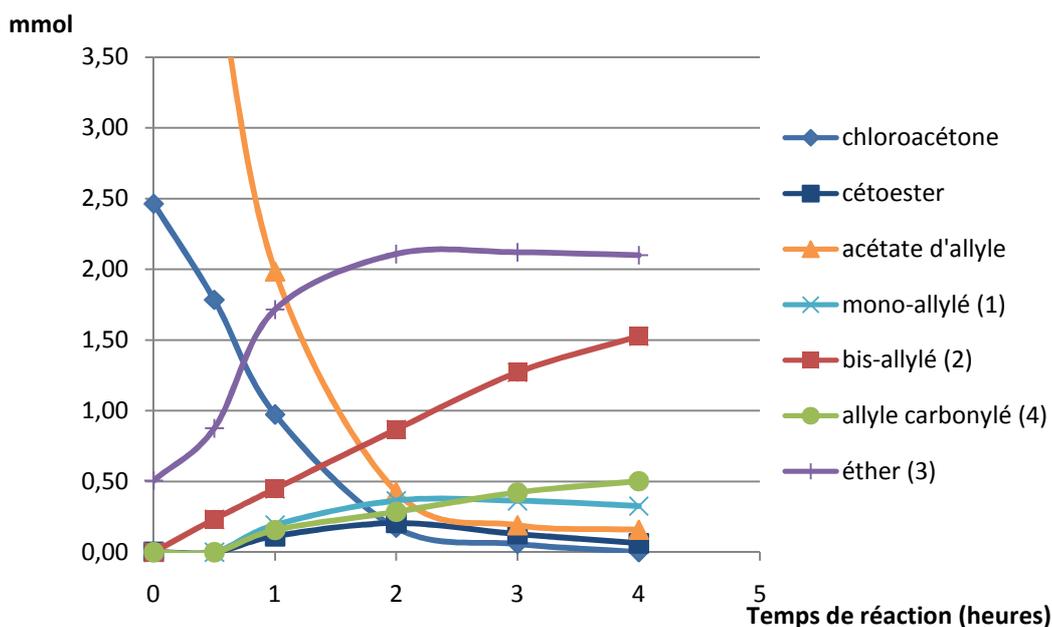


Schéma III-16 : suivi cinétique de la réaction domino.

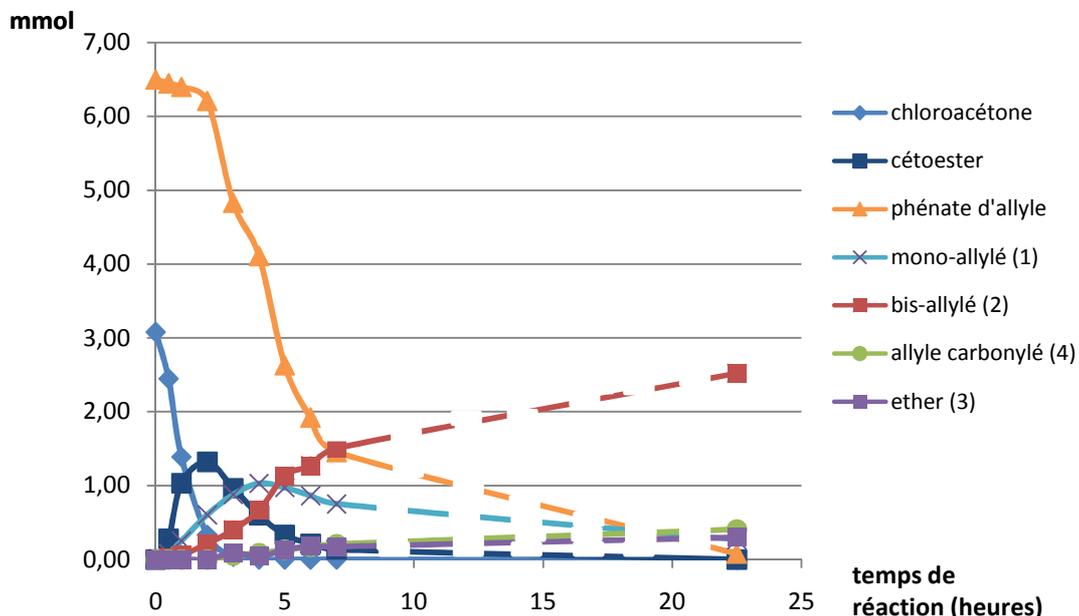


Graphique III-8 : suivi cinétique de la réaction domino avec l'acétate d'allyle.

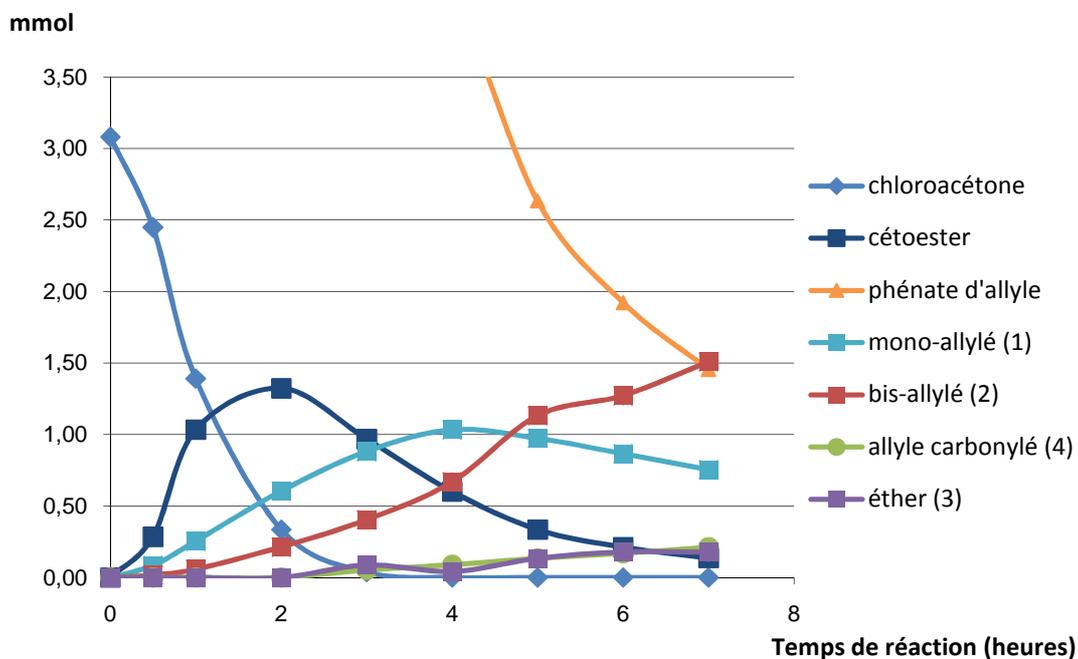


Graphique III-9 : suivi cinétique de la réaction domino avec l'acétate d'allyle (zoom)

La réaction domino avec l'acétate de cinnamyle est rapide et presque terminée après 3 heures de réaction. Les deux réactifs sont convertis rapidement et les produits 1 et 2 sont formés dès les premières minutes de réaction. L'acétoacétate de méthyle est présent dans le milieu en faible quantité et semble donc être converti instantanément en produits d'allylation.



Graphique III-10 : suivi cinétique avec le phénate d'allyle.



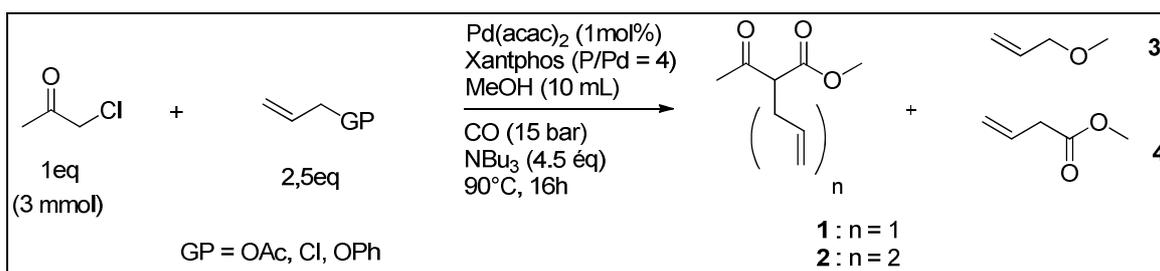
Graphique III-11 : suivi cinétique avec le phénate d'allyle (zoom).

La réaction avec le phényle éther de cinnamyle (phénate) est plus lente et semble être beaucoup plus séquentielle. La chloroacétone est convertie rapidement en  $\beta$ -cétioester, dont la quantité est maximale

après 2 heures de réaction. Du fait de sa plus faible propension à faire l'addition oxydante sur le Pd(0), le phénate de cinnamyle est consommé plus tardivement. Si la quasi-totalité de l'acétate de cinnamyle a déjà réagi après 2 heures, il faut plus de 8 heures pour convertir entièrement l'éther de cinnamyle. A noter que la quantité de **1** atteint un maximum à  $t = 4\text{h}$ , et commence alors à diminuer, ce qui correspond à la transformation du mono-allylé **1** en bis-allylé **2**.

### 5.2.8. Confirmation de l'effet du groupe partant avec un autre substrat allylique.

Dans le but de confirmer cet effet de groupe partant, la réaction domino a été testée avec l'acétate d'allyle, le chlorure d'allyle et le phénate d'allyle. Les conditions réactionnelles sont les suivantes :



**Schéma III-17 : réaction domino avec d'autres substrats allyliques.**

Les résultats sont présentés dans le **tableau III-4** ci-dessous :

**Tableau III-4 : réaction avec d'autres substrats allyliques<sup>[a]</sup>.**

Entrée	Substrat allylique	Rdt %	
		1	2
1	acétate d'allyle	-	5
2	chlorure d'allyle	15	23
3	phénate d'allyle	12	58

<sup>[a]</sup> chloroacétone (3 mmol),  $\text{Pd}(\text{acac})_2$  (0.03 mmol), phosphine (P/Pd = 4),  $\text{NBu}_3$  (2.5 éq.), MeOH (10 mL), CO (15 bar),  $90^\circ\text{C}$ , 16h.

<sup>[b]</sup> quantités déterminées par CPG, rendement calculé à partir de la quantité de chloroacétone engagée.

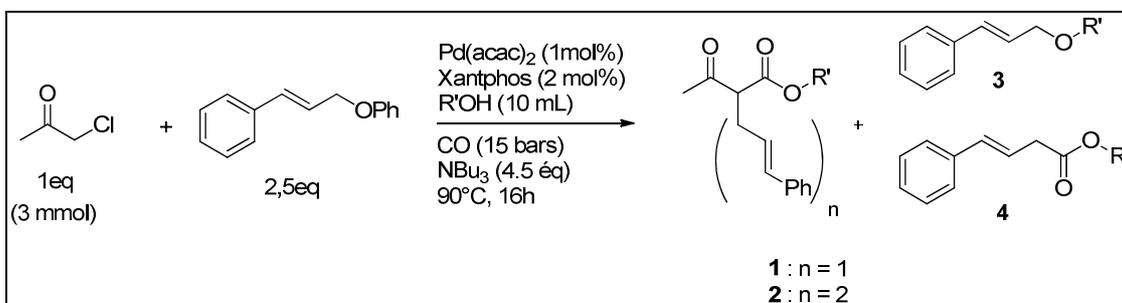
Les tendances observées confirment l'effet de groupe partant sur les rendements de réaction : avec l'acétate d'allyle, seul 5% de produit de bis-allylation sont observés et aucun produit de monoallylation n'a pu être détecté. Avec le chlorure d'allyle, on augmente cette conversion à 15% de **1** et 23% de **2**. Les meilleurs résultats sont obtenus avec le phénate d'allyle (12% de mono-allylé, 58% de bis-allylé). A noter que les produit secondaire **3** et **4** n'ont pu être quantifiés mais, comme avec le substrat cinnamylique, le produit secondaire majoritaire formé est l'éther d'allyle **3**.

### 5.3. Généralisation de la réaction domino

En utilisant les conditions optimisées, la réaction domino a été généralisée à d'autres alcools et à différentes  $\alpha$ -chlorocétones.

### 5.3.1. Généralisation de la réaction domino à d'autres alcools.

Si le méthanol est communément utilisé dans les réactions d'alcoxycarbonylation, il est intéressant d'appliquer la réaction domino à d'autres alcools possédant des propriétés nucléophiles différentes. La réaction domino alcoxycarbonylation/alkylation allylique a donc été testée avec le *n*-butanol et l'isopropanol. Les conditions réactionnelles sont résumées dans le **schéma III-18** ci-dessous :



**Schéma III-18 : généralisation de la réaction domino à d'autres alcools.**

Les résultats obtenus sont résumés dans le **tableau III-5** ci-dessous :

**Tableau III-5 : généralisation de la réaction à d'autres alcools<sup>[a]</sup>.**

Entrée	Alcool	mmol (Rdt %)			
		1	2	3	4
1	MeOH	0.37 <sup>b</sup> ( <b>12</b> )	2.53 <sup>b</sup> ( <b>84</b> )	0.40 <sup>b</sup>	0.64 <sup>b</sup>
2	<i>n</i> -BuOH	0.42 <sup>c</sup> ( <b>14</b> )	2.54 <sup>c</sup> ( <b>85</b> )	0.44 <sup>c</sup>	0.27 <sup>b</sup>
3	<i>i</i> -PrOH	0.30 <sup>c</sup> ( <b>10</b> )	2.20 <sup>c</sup> ( <b>73</b> )	1.10 <sup>b</sup>	0.12 <sup>b</sup>

<sup>[a]</sup> chloroacétone (3 mmol), phénate de cinnamyle (2.5 éq), Pd(acac)<sub>2</sub> (0.03 mmol), Xantphos (0.06 mmol), NBu<sub>3</sub> (4.5 éq.), R'OH (10 mL), CO (15 bar), 90°C, 16 h.

<sup>[b]</sup> quantités déterminées par CPG, rendement calculé à partir de la quantité de chloroacétone engagée.

<sup>[c]</sup> quantités déterminées après isolation du produit, rendement isolé.

Le *n*-BuOH et *i*-PrOH présentent une réactivité similaire à celle du MeOH et les produits de bis- et mono-allylation sont obtenus avec des rendements similaires. Il faut cependant noter que, l'utilisation d'isopropanol entraîne une diminution drastique de la formation de l'allyle carbonylé **4**. Mais cette amélioration de sélectivité, amenant potentiellement de meilleurs rendements en produits souhaités, est malheureusement compensée par une formation importante d'éther **3**, qui suggère que l'*i*-PrOH intercepte plus facilement le complexe  $\pi$ -allylique de palladium que le complexe d'acyle palladium correspondant.

### 5.3.2. Généralisation de la réaction domino à d'autres $\alpha$ -chlorocétones.

#### 5.3.2.1. Réaction domino avec des alpha-chlorocétones primaires

La réaction domino alcoxycarbonylation/allylation a également été généralisée à d'autres  $\alpha$ -chlorocétones avec des carbones de type sp<sup>3</sup>.

Les conditions réactionnelles sont résumées dans le schéma ci-dessous :

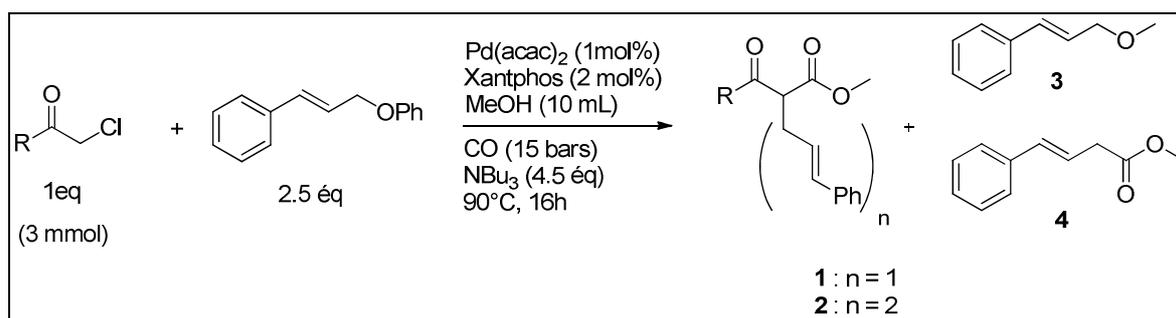


Schéma III-19 : généralisation de la réaction à d'autres  $\alpha$ -chlorocétones.

Les résultats sont présentés dans le **tableau III-6** ci-dessous :

Tableau III-6 : généralisation de la réaction à d'autres  $\alpha$ -chlorocétones<sup>[a]</sup>

Entrée	Chlorocétone	mmol (Rdt %)			
		1 <sup>[c]</sup>	2 <sup>[c]</sup>	3 <sup>[b]</sup>	4 <sup>[b]</sup>
1 <sup>[b]</sup>		(13)	(83)	0.40	0.64
2		(62)	(0)	4.02	1.02
3		(23)	(55)	2.17	0.85
4		(37)	(39)	1.97	0.90
5		(30)	(54)	1.98	0.67
6		(65)	(5)	1.37	0.62

<sup>[a]</sup>  $\alpha$ -chlorocétone (3 mmol), phénate de cinnamyle (2.5 éq),  $\text{Pd}(\text{acac})_2$  (0.03 mmol),  $\text{Xantphos}$  (0.06 mmol),  $\text{NBU}_3$  (4.5 éq.),  $\text{MeOH}$  (10 mL),  $\text{CO}$  (15 bar),  $90^\circ\text{C}$ , 16 h.

<sup>[b]</sup> quantités déterminées par CPG, rendement calculé à partir de la quantité d' $\alpha$ -chlorocétone engagée.

<sup>[c]</sup> rendement après isolation du produit.

Alors qu'avec la chloroacétone, un mélange de mono-allylé **1** et de bis-allylé **2** avait toujours été obtenu, la réaction domino avec la 1-chloropinacolone mène à la formation exclusive de produit de mono-allylation, aucune trace de bis-allylé n'ayant pu être détectée (**Entrée 2**). Cette sélectivité est

très certainement due à un effet d'encombrement stérique du groupement tertibutyle sur le cétoester mono-allylé. D'autre part, de bons rendements en produits de réaction domino ont été obtenus avec des chlorocétones substituées par un groupement aryle mais les quantités de **1** et **2** formées sont plus équilibrées entre elles. Par exemple, la réaction domino sur la 2-chloroacétophénone mène à un rendement de 23% en mono-allylé et 55% en bis-allylé (**Entrée 3**). Aucun effet électroattracteur n'a pu être mis en avant par introduction d'un substituant chlore ou fluor en position para sur l'aryle. (**Entrées 4 et 5**). En effet, lorsqu'on introduit un chlore en para de l'aryle, le rendement en bis-allylé diminue au bénéfice du rendement en mono-allylé mais en introduisant un fluor plus électroattracteur on revient à des rendements similaires à ceux obtenus avec la 2-chloroacétophénone, Avec la 2-chloro-1-(2,5-diméthyle-1-phényl-1H-pyrrol-3-yl)-1-éthanone (**Entrée 6**), le composé bis-allylé est obtenu très majoritairement par rapport au mono mais une quantité non négligeable de cétoester intermédiaire n'ayant pas réagi a pu être isolée (0.5 mmol, 15% de rendement). En conclusion, aucune corrélation n'a pu être établie entre l'effet électronique du substituant de l' $\alpha$ -chlorocétone et le ratio **1/2** mais il semble évident que la seconde allylation peut être fortement défavorisée voir complètement inhibée par introduction d'un groupement encombrant (**Entrées 2 et 6**).

### 5.3.2.2. Réaction domino avec des alpha-chlorocétones secondaires.

Il est intéressant de pouvoir généraliser la réaction domino alcoxycarbonylation/alkylation allylique à des chlorocétones secondaires. L'utilisation de carbones tertiaires a pour avantage de supprimer le problème de sélectivité entre la formation d'un composé bis-allylé et mono-allylé, puisque seule la mono-allylation est possible sur ce type de composés. La généralisation de la réaction à quelques chlorocétones secondaires est donc réalisée dans les conditions suivantes :

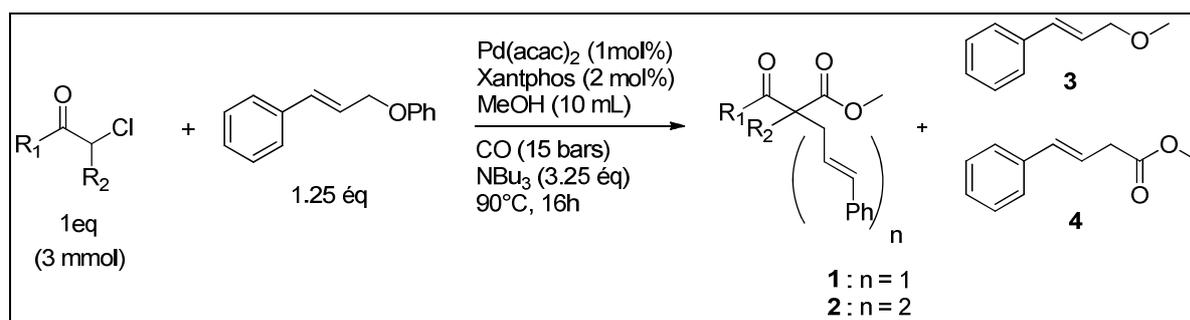
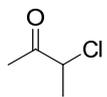
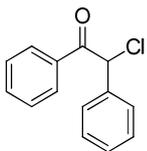
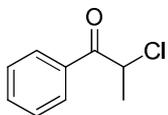


Schéma III-20 : généralisation de la réaction à quelques  $\alpha$ -chlorocétones secondaires.

Les résultats sont présentés dans le **tableau III-7** ci-dessous :

**Tableau III-7 : généralisation de la réaction à quelques  $\alpha$ -chlorocétones secondaires <sup>[a]</sup>.**

Entrée	Chlorocétone	mmol (Rdt %)			
		1	2	3	4
1		(53)	-	1.14	0.34
2		(23)	-	1.93	0.55
3		(20)	-	1.38	0.55

<sup>[a]</sup>  $\alpha$ -chlorocétone (3 mmol), phénate de cinnamyle (1.25 éq), Pd(acac)<sub>2</sub> (0.03 mmol), Xantphos (0.06 mmol), NBU<sub>3</sub> (3.25 éq.), MeOH (10 mL), CO (15 bar), 90°C, 16 h.

<sup>[b]</sup> quantités déterminées par CPG, rendement calculé à partir de la quantité d' $\alpha$ -chlorocétone engagée.

<sup>[c]</sup> rendement après isolation du produit.

La réaction fonctionne avec des  $\alpha$ -chlorocétones secondaires mais les rendements obtenus sont plus faibles qu'avec des  $\alpha$ -chlorocétones primaires. Le meilleur rendement est obtenu avec la 3-chloro-2-butanone (53%). Sachant que le rendement obtenu avec ce substrat en méthoxycarbonylation était de 70%, un rendement de 53% sur la réaction domino apparaît honorable. Avec deux substituants phényle (**Entrée 2**), le rendement est beaucoup plus modeste (23%) mais il est à noter que le rendement obtenu en méthoxycarbonylation n'était que de 20% avec ce substrat. C'est donc la réaction de méthoxycarbonylation qui semble limiter le rendement obtenu en réaction domino pour ce substrat. Quant au dernier substrat (**Entrée 3**) le rendement en produit allylé est tout aussi faible, mais cette fois, le cétoester intermédiaire n'ayant pas réagi en allylation est le composé majoritaire formé (1.3 mmol, 43% de rendement). L'utilisation d'une quantité plus importante de phénate d'allyle devrait vraisemblablement permettre d'accéder à de meilleurs rendements pour ce substrat.

## 6. Conclusion

Nous avons montré que l'alcoxycarbonylation d' $\alpha$ -chlorocétones et la réaction d'alkylation allylique peuvent être combinées de façon efficace dans une nouvelle réaction domino. Le  $\beta$ -cétoester est, dans ce cas, généré *in situ* par alcoxycarbonylation avant de jouer le rôle de nucléophile, dans une étape d'alkylation allylique.

La nature du groupe partant du substrat allylique ainsi que celle du ligand phosphoré, se sont avérés être les paramètres clés pour réussir à combiner les deux réactions pallado-catalysées dans la séquence désirée. Plus particulièrement, l'utilisation de phénates, moins réactifs que leurs homologues acétates, a permis d'améliorer grandement la sélectivité de la réaction en faveur des produits désirés, résultat confirmé par étude cinétique de la réaction. Cette optimisation de la réaction avec le substrat chlorocétone a permis d'obtenir un très bon rendement en composé bis-allylé (83%) et un rendement global (mono-allylé + bis-allylé) de 99%.

La réaction a pu être appliquée efficacement à d'autres  $\alpha$ -chlorocétone primaires et nous avons montré que l'utilisation de substituants encombrés, permet de limiter fortement la seconde réaction d'allylation et donc de s'arrêter au composé mono-allylé.

Il faut également noter que, la réaction implique un seul catalyseur au palladium qui est capable de promouvoir les deux étapes à des charges catalytiques tout à fait modérées.

Dans le chapitre suivant, l'application de cette réaction en intramoléculaire, pour la synthèse de cycles hautement fonctionnalisés, sera abordée.



## **Chapitre IV. Vers une réaction domino intramoléculaire**



## Chapitre IV. Vers une réaction domino intramoléculaire

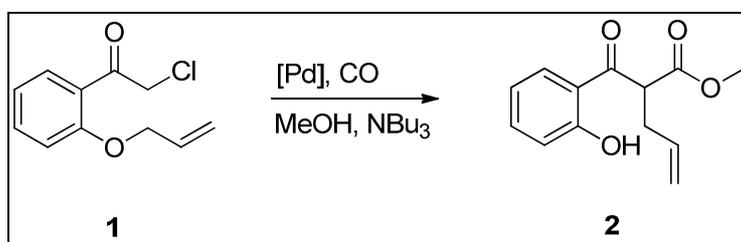
### 1. Introduction

Dans le chapitre précédent, nous avons vu que l'alcoxycarbonylation d' $\alpha$ -halocétone peut être combinée efficacement avec une réaction d'alkylation allylique dans une nouvelle réaction domino pallado-catalysée. Cette séquence étant bien maîtrisée au laboratoire en version intermoléculaire, nous avons envisagé dans un second temps de développer cette stratégie en version intramoléculaire. Il s'agit dans ce cas de travailler sur des substrats comportant à la fois un fragment allylique et un fragment de type  $\alpha$ -halocétone. L'utilisation d'une réaction domino intramoléculaire présenterait alors l'intérêt de mener à la formation de molécules cycliques fonctionnalisées en une étape.

### 2. Réaction domino à partir de 1-(2-(allyloxy)phényl)-2-chloroéthanone

#### 2.1. Principe

La première réaction domino de type intramoléculaire qui a été envisagée est la suivante (**Schéma IV-1**) :



**Schéma IV-1 : réaction domino à partir de 1-(2-(allyloxy)phényl)-2-chloroéthanone.**

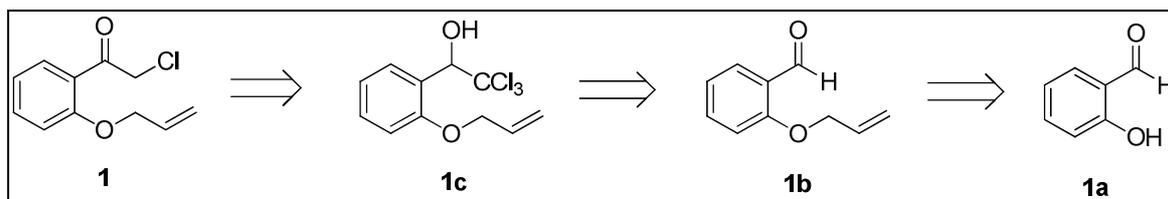
Il s'agit alors d'utiliser la 1-(2-(allyloxy)phényl)-2-chloroéthanone **1** dans les conditions de réaction domino optimisées dans le chapitre précédent, afin d'obtenir le méthyle 2-(2-(2-hydroxybenzoyl)phényl)pent-4-énoate **2**. A noter que cette réaction est un peu particulière, puisque le groupement aryle du phénate d'allyle est commun avec le groupement aryle de la chloroacétophénone. Ceci comporte l'avantage d'effectuer la séquence sans perte d'un équivalent de phénol et représente donc un intérêt du point de vue de l'économie d'atome. La réaction implique une déprotection du phénate par libération de  $\pi$ -allyle palladium, qui va ensuite être attaqué par le cétoester préalablement formé par alcoxycarbonylation de la chlorocétone. Nous sommes donc à mi-chemin entre la réaction intermoléculaire et intramoléculaire, le composé **2** formé étant d'ailleurs acyclique.

## 2.2. Synthèse du substrat de départ

La 1-(2-(allyloxy)phényl)-2-chloroéthanone **1** n'étant pas commerciale, nous avons dans un premier temps mis au point une stratégie de synthèse pour ce composé.

### 2.2.1. Stratégie rétrosynthétique.

La stratégie rétrosynthétique développée est la suivante (**Schéma IV-2**) :

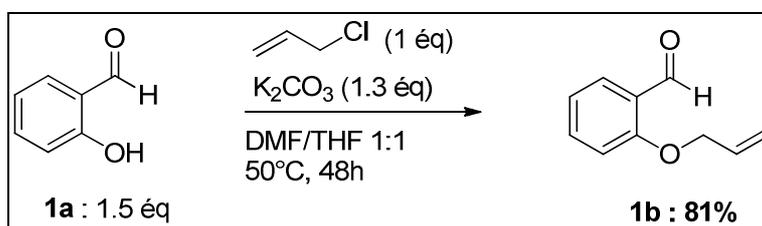


**Schéma IV-2 : stratégie rétrosynthétique pour la synthèse de 1-(2-(allyloxy)phényl)-2-chloroéthanone.**

La 1-(2-(allyloxy)phényl)-2-chloroéthanone **1** serait obtenue à partir du trichlorométhylecarbinol correspondant **1c**, lui-même précédemment obtenu par addition du chloroforme sur le 2-(allyloxy)benzaldéhyde **1b**. Une réaction de Williamson entre le salicylaldéhyde **1a** et le chlorure d'allyle devrait conduire à la synthèse de **1b**. L'étape de formation de la chlorocétone est délibérément positionnée en dernier, étant donné la réactivité importante de cette fonction qui a l'inconvénient d'être assez fragile. La synthèse utilisant le trichlorocarbinol est avantageuse par rapport à des méthodes de chloration directes d'alkyle cétones utilisant des agents de chloration assez durs tel que le chlorure de sulfuryle ( $\text{SO}_2\text{Cl}_2$ ), car elle est compatible avec la présence d'insaturations.

### 2.2.2. Synthèse de la 1-(2-(allyloxy)phényl)-2-chloroéthanone **1**

Le 2-(allyloxy)benzaldéhyde **1b** a été synthétisé par réaction de Williamson entre le chlorure d'allyle et le salicylaldéhyde **1a** en présence de carbonate de potassium (**Schéma IV-3**) :



**Schéma IV-3 : Synthèse du 2-(allyloxy)benzaldéhyde**

Le 2-(allyloxy)benzaldéhyde **1b** est alors obtenu avec un rendement isolé de 81% après purification sur colonne de silice.

Le trichlorométhylecarbinol **1c** est ensuite obtenu par addition du chloroforme sur **1b** en présence d'une base. Il est décrit, dans la littérature, que l'utilisation d'une base forte de type hydroxyde,

entraîne la formation du produit de dismutation de l'aldéhyde (réaction de Cannizzaro). Afin de limiter cette réaction secondaire, nous avons utilisé les conditions d'Aggarwal qui décrit, en 2000, l'utilisation d'une base plus faible DBU (1,8-diazabicycloundec-7-ène) pour la réaction d'addition du chloroforme sur un aldéhyde afin de limiter cette réaction de Cannizzaro. (Schéma IV-4) :<sup>100</sup>

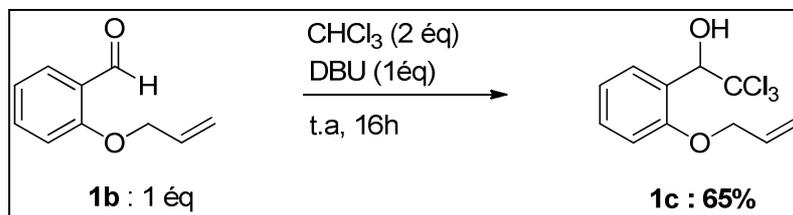


Schéma IV-4 : synthèse du trichlorométhylecarbinol.

Le trichlorométhyle carbinol **1c** est donc obtenu avec un rendement isolé de 65% après purification sur colonne de silice.

Finalement, la chlorocétone **1** est obtenue à partir du trichlorométhylecarbinol en présence de CuCl/bipyridine (Schéma IV-5) :<sup>101</sup>

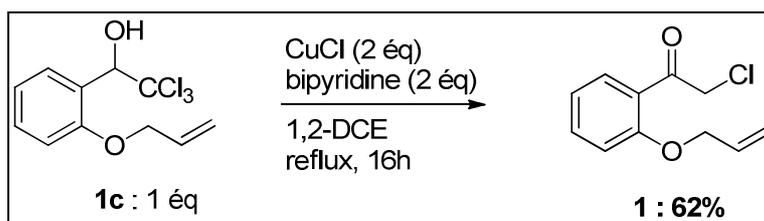


Schéma IV-5 : synthèse de la 1-(2-(allyloxy)phényl)-2-chloroéthanone.

Le mécanisme proposé par Ram pour cette réaction implique le passage par un intermédiaire chlorocarbénoïde de cuivre qui, après réarrangement 1,2-H mène à la formation de l' $\alpha$ -chlorocétone. La 1-(2-(allyloxy)phényl)-2-chloroéthanone **1** est obtenue avec 62% de rendement isolé après purification sur colonne de silice.

Sur les 3 étapes, le rendement global de préparation de la 1-(2-(allyloxy)phényl)-2-chloroéthanone est donc de 32%.

### 2.3. Réaction domino

La 1-(2-(allyloxy)phényl)-2-chloroéthanone **1** est ensuite engagée dans la réaction domino selon les conditions réactionnelles suivantes (Schéma IV-6) :

<sup>100</sup> V. K. Aggarwal, A. Mereu, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7211-7212.

<sup>101</sup> R. N. Ram, T. P. Manoj, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5633-5635.

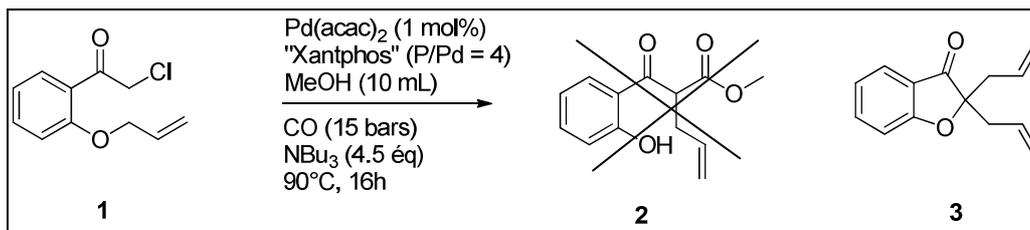


Schéma IV-6 : réaction domino avec la 1-(2-(allyloxy)phényl)-2-chloroéthanone.

Dans ces conditions, le produit de la réaction domino n'a pas été observé alors qu'un autre composé **3** a pu être identifié par RMN. Il s'agit de 2,2-diallylbenzofuran-3(2H)-one, également appelé 2,2-diallyl-3-coumaranone. Cette coumaranone bis-allylée est obtenue avec un rendement isolé de 36%.

Classiquement, ce composé est obtenu par réaction d'allylation de la 3-coumaranone avec le bromure d'allyle en présence d'une base forte telle que la LDA (diisopropylamine de lithium) (**Schéma IV-7**) :<sup>102</sup>

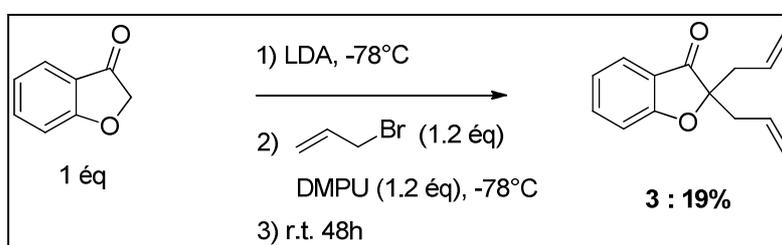


Schéma IV-7 : synthèse de la 2,2-diallyl-3-coumaranone à partir de 3-coumaranone, conditions de Braun.

La 3-coumaranone est déprotonée par la LDA, et le traitement avec du bromure d'allyle en présence de DMPU (1,3-diméthyltétrahydro-2(1H)pyrimidone) mène à la formation de 2,2-diallylbenzofuran-3(2H)-one **3**. Braun a expliqué que le bromure d'allyle est utilisé en défaut (1.2 éq) car l'utilisation d'une quantité de bromure d'allyle plus importante mène à la formation de produits secondaires notamment des produits d'aldolisation. Le rendement obtenu reste cependant très modeste (19%).

La synthèse que nous avons effectuée, bien que non recherchée, représente une alternative assez attractive pour la synthèse de 3-coumaranones allylées. Nous avons alors optimisé la réaction, en vérifiant si elle est efficace sans monoxyde de carbone et en engageant un 1.1 éq de phénate d'allyle supplémentaire (**Schéma IV-8**) :

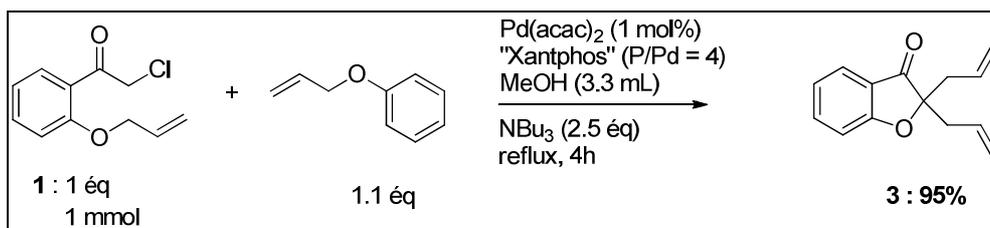


Schéma IV-8 : optimisation de la réaction

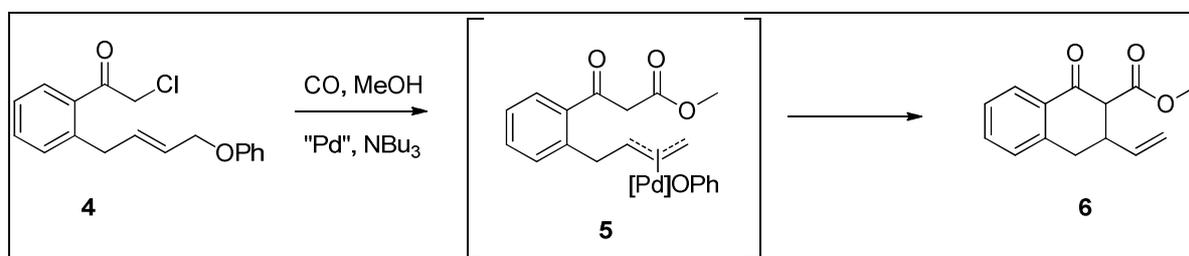
<sup>102</sup> M. Braun, A. Hessamian-Alinejad, *Molecules* **2008**, *13*, 995-1003.

Dans ces conditions, la 2,2-diallyl-3-coumaranone est obtenue avec un excellent rendement de 95%. Bien que cette voie de synthèse soit efficace pour la préparation de coumaranones allylées, nous avons choisi de concentrer notre attention sur la préparation d'autres substrats propices à la mise en place d'une réaction domino intramoléculaire.

### 3. Réaction domino à partir de la (E)-2-chloro-1-(2-(4-phénoxybut-2-èn-1-yl)phényl)éthanone

#### 3.1. Principe

Nous avons également envisagé d'appliquer la réaction domino sur un dérivé de la 2-chloroacétophénone avec un bras allylique en position ortho : la (E)-2-chloro-1-(2-(4-phénoxybut-2-èn-1-yl)phényl)éthanone **4** comme indiqué dans le schéma ci-dessous (**Schéma IV-9**) :

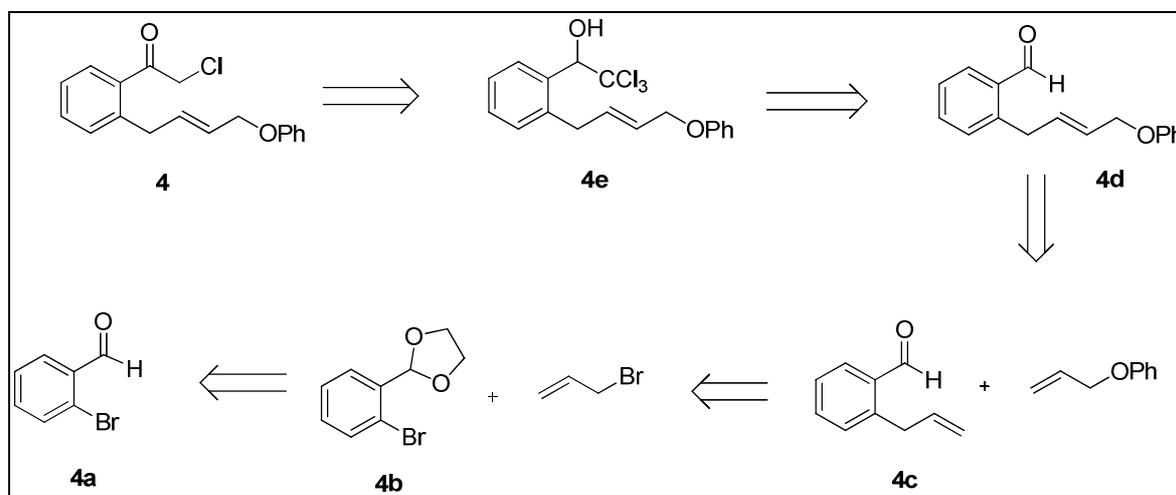


**Schéma IV-9 : réaction domino intramoléculaire à partir de (E)-2-chloro-1-(2-(4-phénoxybut-2-èn-1-yl)phényl)éthanone.**

Le substrat de départ **4**, comporte une chaîne latérale en ortho du groupe chloroacétyle. Cette chaîne latérale est composée d'une double liaison en position allylique de l'aryle et du phénate. En présence de notre système catalytique au palladium, de tributylamine, de méthanol et de monoxyde de carbone, l'espèce intermédiaire **5**, issue de la méthoxycarbonylation de la chloroacétone et de l'addition oxydante du Pd(0) sur l'allyle, est susceptible d'être générée. Une étape d'alkylation allylique intramoléculaire cyclisante devrait enfin conduire à la formation de l'espèce **6** comportant un cycle à 6 chaînons.

### 3.2. Synthèse de la (E)-2-chloro-1-(2-(4-phénoxybut-2-èn-1-yl)phényl)éthanone **4**

#### 3.2.1. Stratégie rétro-synthétique.

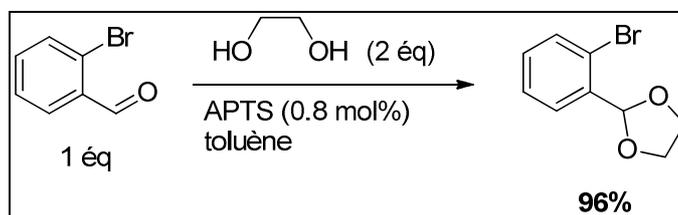


**Schéma IV-10 : rétro-synthèse de la (E)-2-chloro-1-(2-(4-phénoxybut-2-en-1-yl)phényl)éthanone**

De manière similaire à la 1-(2-(allyloxy)phényl)-2-chloroéthanone **1**, la (E)-2-chloro-1-(2-(4-phénoxybut-2-en-1-yl)phényl)éthanone **4** serait obtenue à partir du trichlorométhylecarbinol correspondant, en présence de CuCl et de bipyridine. Le carbinol proviendrait, quant à lui, de l'addition du chloroforme sur l'aldéhyde correspondant ((E)-2-(4-phénoxybut-2-en-1-yl)benzaldéhyde) **4d**. Ce dernier serait obtenu par métathèse croisée entre le phénate d'allyle et le 2-allylbenzaldéhyde **4c**, issu de la synthèse magnésienne entre l'ortho-bromobenzaldéhyde **4a**, préalablement protégé en acétal **4b**, et le bromure d'allyle.

#### 3.2.2. Synthèse de la (E)-2-chloro-1-(2-(4-phénoxybut-2-en-1-yl)phényl)éthanone **4**

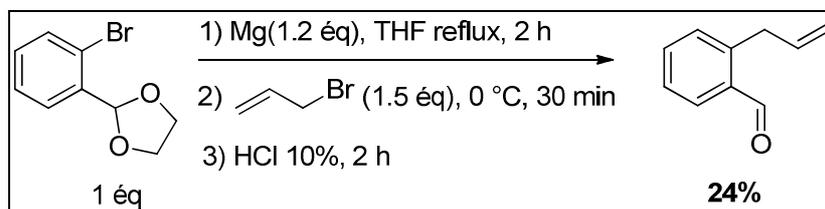
L'ortho-bromobenzaldéhyde **4a** est protégé en 2-(2-bromophényl)-1,3-dioxolane **4b** par réaction avec l'éthylène glycol en présence d'une quantité catalytique d'APTS (acide para-toluène sulfonique) (**Schéma IV-11**) :



**Schéma IV-11 : protection de l'ortho-bromobenzaldéhyde en 2-(2-bromophényl)-1,3-dioxolane.**

L'acétal est ensuite purifié par distillation et obtenu avec un rendement de 96%.

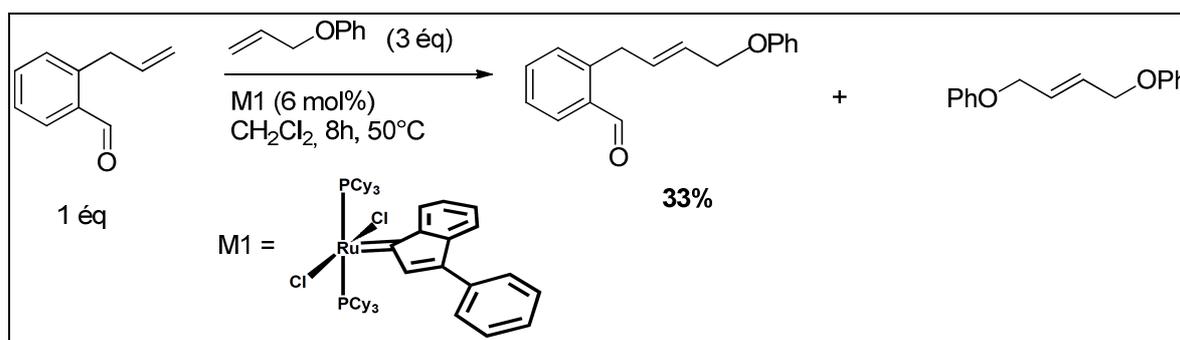
Puis, dans une seconde étape, l'acétal est transformé en 2-allylbenzaldéhyde **4c** par formation du bromo-magnésien correspondant dans un premier temps, puis addition électrophile de bromure d'allyle sur ce bromo-magnésien et enfin déprotection en milieu acide (**Schéma IV-12**) :<sup>103</sup>



**Schéma IV-12 : synthèse magnésienne et déprotection de l'acétal.**

Le 2-allylbenzaldéhyde **4c** a ainsi été obtenu avec un rendement de 24%.

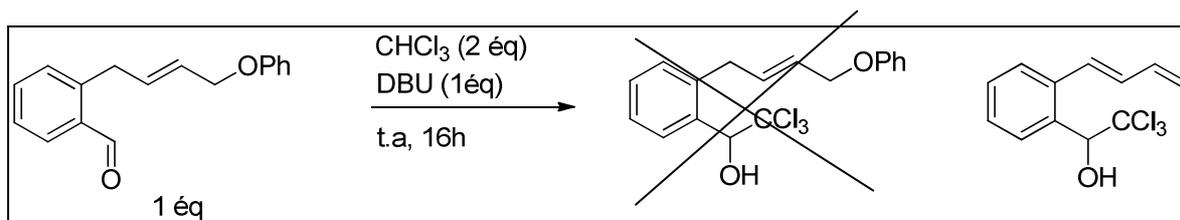
Dans l'étape suivante, le 2-allylbenzaldéhyde **4c** est engagé dans une réaction de métathèse croisée avec le phénate d'allyle en présence d'un catalyseur au ruthénium, pour mener à la formation de (E)-2-(4-phénoxybut-2-èn-1-yl)benzaldéhyde **4d** (**Schéma IV-13**) :



**Schéma IV-13 : synthèse de (E)-2-(4-phénoxybut-2-èn-1-yl)benzaldéhyde par métathèse croisée.**

Il est important de noter que la formation du produit désiré est limitée par la réaction d'homométathèse du phénate d'allyle menant à la formation de 1,4-diphénoxy-2-butène. Le (E)-2-(4-phénoxybut-2-èn-1-yl)benzaldéhyde **4d** est obtenu avec un rendement isolé de 33%.

Ce dernier est ensuite engagé dans la réaction d'addition du chloroforme suivant les conditions suivantes (**Schéma IV-14**) :



**Schéma IV-14 : synthèse du trichlorométhylecarbinol.**

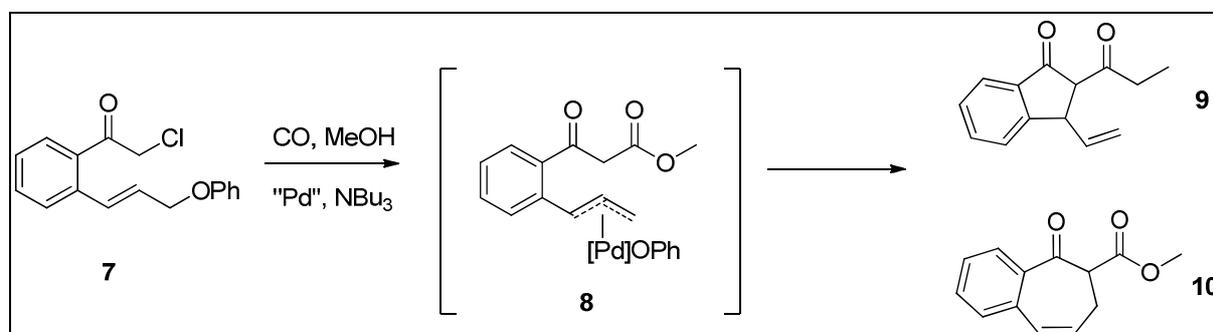
<sup>103</sup> S. Lin, C. -X. Song, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12901-12903.

Malheureusement le produit désiré n'a pu être obtenu. En effet, même si l'aldéhyde a pu être transformé en trichlorométhyle carbinol, la chaîne latérale a subi, dans le même temps, une réaction d'élimination du phénol pour donner le diène correspondant. Il s'agit là d'une réaction d'élimination/isomérisation dont nous n'avons pas trouvé d'exemple dans la littérature.

#### 4. Réaction domino à partir de la (E)-2-chloro-1-(2-(3-phénoxyprop-1-èn-1-yl)phényl)éthanone

##### 4.1. Principe

Afin d'éviter cette possibilité d'élimination, nous avons envisagé d'appliquer la réaction sur la (E)-2-chloro-1-(2-(3-phénoxyprop-1-èn-1-yl)phényl)éthanone **7** comme indiqué dans le schéma ci-dessous (Schéma IV-15) :



**Schéma IV-15 : réaction domino intramoléculaire à partir de (E)-2-chloro-1-(2-(3-phénoxyprop-1-èn-1-yl)phényl)éthanone**

Le substrat de départ **7**, comporte une chaîne latérale en ortho du groupe chloroacétyle. Cette chaîne latérale est constituée d'une double liaison en position vinylique de l'aryle et en position allylique du phénate. En présence de notre système catalytique au palladium, de tributylamine, de méthanol et de monoxyde de carbone, l'espèce intermédiaire **8**, issue de la méthoxycarbonylation de la chloroacétone et de l'addition oxydante du Pd(0) sur l'allyle, est susceptible d'être générée. Puis, par alkylation allylique intramoléculaire cyclisante, les composés de cyclisation à 5 chaînons **9** ou à 7 chaînons **10** peuvent être potentiellement obtenus.

##### 4.2. Synthèse de la (E)-2-chloro-1-(2-(3-phénoxyprop-1-èn-1-yl)phényl)éthanone **7**

Cette synthèse a fait l'objet d'un séjour à l'université de Paris VI, dans le laboratoire du professeur G. Poli.

4.2.1. Stratégie rétro-synthétique.

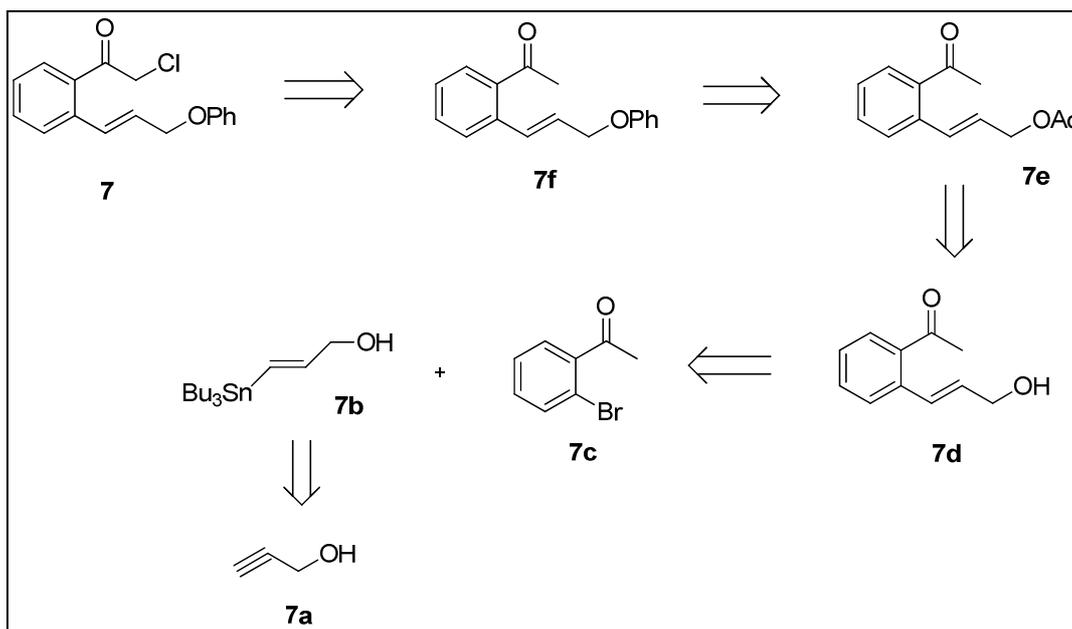


Schéma IV-16 : stratégie rétro-synthétique.

La (E)-2-chloro-1-(2-(3-phénoxyprop-1-èn-1-yl)phényl)éthanone **7** serait issue de la chloration de la cétone correspondante **7f**, elle-même issue de la réaction de substitution du groupement acétate par le groupement phénate. Le (E)-3-(2-acétylphényl)allyl acétate **7e**, serait, lui, obtenu par estérification de l'alcool correspondant **7d**, synthétisé par couplage de Stille entre l'ortho-bromoacétophénone **7c** et le (E)-3-(tributylstannyl)prop-2-èn-1-ol **7b**, ce dernier étant obtenu par stannylation de l'alcool propargylique **7a**, dans les conditions suivantes (Schéma IV-17):<sup>104</sup>

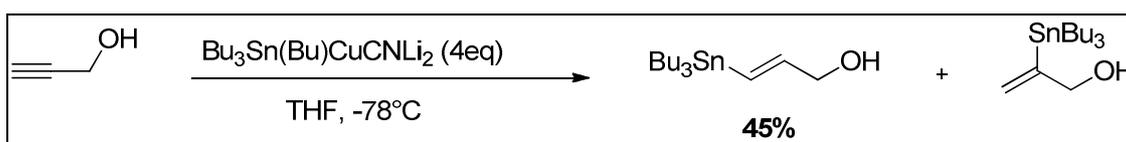


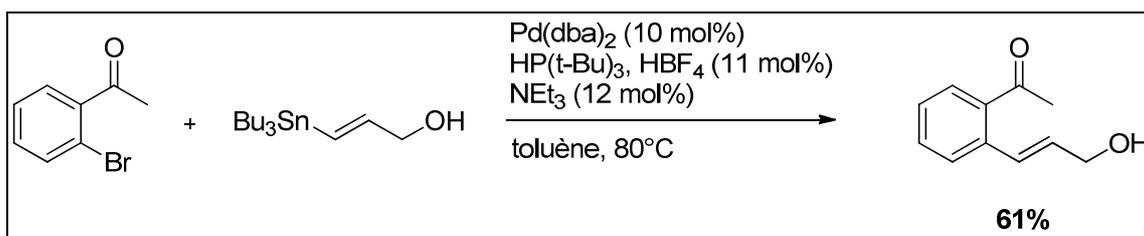
Schéma IV-17 : stannylation de l'alcool propargylique.

Lors de cette réaction, on obtient 2 isomères majoritaires : le produit désiré et le 2-(tributylstannyl)prop-2-en-1-ol formés en rapport 1 : 1. Le (E)-3-(tributylstannyl)prop-2-èn-1-ol **7b** est obtenu avec un rendement isolé de 45%.

Le (E)-3-(tributylstannyl)prop-2-èn-1-ol **7b** est ensuite engagé dans un couplage de Stille avec l'ortho-bromoacétophénone pour mener à la formation de (E)-1-(2-(3-hydroxyprop-1-èn-1-yl)phényl)éthanone **7d** suivant les conditions suivantes (Schéma IV-18) :<sup>105</sup>

<sup>104</sup> J. -F. Betzer, F. Delalogue, B. Muller, A. Pancrazi, J. Prunet, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7768-7780.

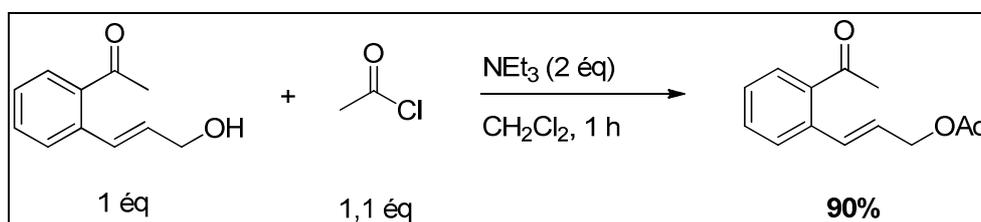
<sup>105</sup> A. F. Littke, L. Schwarz, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 6343-6348.



**Schéma IV-18 : couplage de Stille entre l'ortho-bromoacétophénone et le vinyllstannane.**

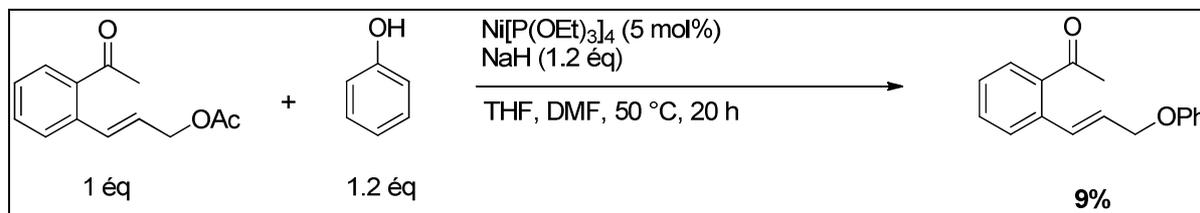
La (E)-1-(2-(3-hydroxyprop-1-èn-1-yl)phényl)éthanone **7d** est alors obtenue avec un rendement isolé de 61%.

Celle-ci est ensuite acétylée en présence de chlorure d'acétyle et d'une base (**Schéma IV-19**) :



**Schéma IV-19 : acétylation de l'ala (E)-1-(2-(3-hydroxyprop-1-èn-1-yl)phényl)éthanone.**

Le (E)-3-(2-acétylphényl)allyl acétate **7e**, isolé avec un rendement de 90%, est ensuite engagé dans une réaction de substitution allylique en présence de phénol, de NaH et d'un catalyseur au nickel (**Schéma IV-20**) :<sup>106</sup>



**Schéma IV-20 : substitution allylique acétate/phénate.**

Les conditions décrites par Takeda n'ont pas permis d'obtenir un rendement en (E)-1-(2-(3-phénoxyprop-1-èn-1-yl)phényl)éthanone **7f** supérieur à 9%.

Malgré la faible quantité de (E)-1-(2-(3-phénoxyprop-1-èn-1-yl)phényl)éthanone **7f** obtenue (14 mg), la chloration au N-chlorosuccinimide a été tentée suivant les conditions suivantes (**Schéma IV-21**) :<sup>107</sup>

<sup>106</sup> Y. Yatsumonji, Y. Ishida, A. Tsubouchi, T. Takeda, *Org. Lett.* **2007**, 9, 4603-4606.

<sup>107</sup> I. Pravst, M. Zupan, S. Stavber, *Tetrahedron* **2008**, 64, 5191-5199.

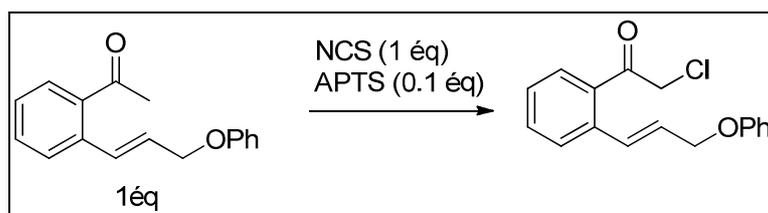


Schéma IV-21 : Chloration au N-chlorosuccinimide.

Etant donné la faible quantité de substrat engagée dans la réaction, le produit de chloration n'a pu être détecté.

## 5. Conclusion

L'application de la réaction domino en version intramoléculaire n'a, pour l'instant, pu être réalisée avec succès. En effet, dans un premier temps, lorsque le substrat 1-(2-(allyloxy)phényl)-2-chloroéthanone **1a** été mis dans les conditions de réaction domino optimisées, décrites dans le chapitre précédent, le produit de la réaction domino attendu n'a pas été observé, au détriment de la formation de 2,2-diallyl-3-coumaranone **3**. Ce dernier composé est néanmoins intéressant, pour des applications thérapeutiques et a pu être obtenu à partir de la 1-(2-(allyloxy)phényl)-2-chloroéthanone avec un très bon rendement (95%). Dans un second temps, les synthèses des deux autres substrats de départ pour réaction domino intramoléculaire n'ont, malheureusement pu être menées avec succès. Cependant, les travaux réalisés ici, seront repris lors de la dernière année du projet ANR, dans le but d'obtenir le premier exemple de réaction domino alcoxycarbonylation/alkylation allylique pallado-catalysée en version intramoléculaire.



## Conclusion Générale

Durant ce travail de thèse nous avons mis au point une nouvelle réaction domino alcoxycarbonylation/allylation pallado-catalysée pour la synthèse d'esters  $\alpha$ -allylés. Cette réaction domino originale combine une étape d'alcoxycarbonylation d'un dérivé halogéné possédant une fonction  $\text{CH}_2$  en  $\alpha$  du chlore et une étape d'alkylation allylique sur l'ester formé *in situ*, pour mener à la formation d'esters  $\alpha$ -allylés.

La réaction domino a été dans un premier temps envisagée avec un substrat de type halogénure de benzyle dont l'alcoxycarbonylation a été bien étudiée dans la littérature et avec lequel de très bons rendements en ester phénylacétique peuvent être obtenus en utilisant différents types de bases (amines, alcoolates, carbonates, acétates). Cependant, le verrou principal à lever pour la réussite de la réaction domino avec des halogénures de benzyle s'est avéré être la réussite de la seconde étape : l'alkylation allylique de l'ester de l'acide phénylacétique. En effet, la déprotonation de ce dernier nécessite l'utilisation de bases très fortes (NaHMDS) non compatibles avec l'étape de méthoxycarbonylation. Au mieux, l'utilisation de méthylate de magnésium, a permis d'obtenir un rendement en ester allylique supérieur à 41% après optimisation des conditions réactionnelles. De plus, la réaction n'a pas fonctionné dans le méthanol pur, un solvant important pour mener à bien une réaction de carbonylation.

Il nous a alors semblé évident qu'il fallait passer à l'étude de la réaction domino sur des nucléophiles plus acides. Le projet s'est ainsi orienté vers la mise en jeu de composés de type  $\beta$ -cétocesters présentant une acidité bien plus importante que les esters phénylacétiques.

La réaction d'alkylation allylique de  $\beta$ -cétocester étant bien décrite dans la littérature, notre travail a d'abord consisté à étudier la réaction d'alcoxycarbonylation d'une  $\alpha$ -chlorocétone, réaction ayant fait l'objet de très peu d'études. Cette réaction a été optimisée avec le substrat chloroacétone et nous avons pu montrer l'influence du ligand phosphoré associé au centre métallique sur la vitesse de réaction. Tout particulièrement, la grande efficacité du système catalytique [Pd-Xantphos] a été démontrée, ce système permettant d'atteindre des rendements en  $\beta$ -cétocester supérieurs à 90% pour une charge catalytique considérablement diminuée (0.25 mol%) par rapport aux travaux reportés dans la littérature. La compréhension du rôle de ce ligand phosphoré et de son mode d'action dans la réaction d'alcoxycarbonylation de chlorocétone pourra faire l'objet d'une étude plus approfondie.

Cette réaction a pu être généralisée à d'autres alcools et à d'autres  $\alpha$ -chlorocétone en utilisant les conditions optimisées. Même si la réaction semble être difficile sur des  $\alpha$ -chlorocétone secondaires (chlorocyclohexanone,  $\alpha$ -tétralone et désoxybenzoïne) elle présente une tolérance importante pour une série d' $\alpha$ -chlorocétone primaires.

## Conclusion générale

Dès lors que la réaction d'alcoxy-carbonylation d' $\alpha$ -chlorocétone est bien maîtrisée, nous avons pu mettre en jeu ces conditions optimisées pour atteindre notre objectif initial : réaliser la réaction domino à proprement parler.

Tout d'abord, nous avons montré que l'étape d'alkylation allylique pouvait être réalisée efficacement dans le méthanol avec le système [Pd-Xantphos] en présence de tributylamine et de monoxyde de carbone (conditions dans lesquelles la première étape d'alcoxy-carbonylation est réalisée). Les rendements sont essentiellement limités par la réaction du complexe  $\pi$ -allylique de Pd avec le méthanol en condition carbonylante ou non, menant respectivement à l'éther allylique ou à l'ester allylique (produit d'alcoxy-carbonylation).

Ensuite, la chloroacétone a été engagée dans la réaction domino alcoxy-carbonylation/allylation. Alors qu'avec un système catalytique à base de triphénylphosphine, l'alcoxy-carbonylation du dérivé allylique se fait sélectivement, l'utilisation de la Xantphos a mené à des résultats encourageants où un mélange des produits de réaction domino :  $\beta$ -cétoster mono-allylé et  $\beta$ -cétoster bis-allylé et des produits secondaires : éther allylique et ester allylique a été obtenu. L'optimisation de la réaction en jouant sur les paramètres physiques (pression en monoxyde de carbone, température) n'a pas permis d'augmenter les rendements en produits de réaction domino de façon significative et l'utilisation d'un excès de substrat allylique ou de sel d'acétate n'ont pas permis une meilleure sélectivité envers les produits désirés. Finalement, l'utilisation de phénate d'allyle, moins réactif vis-à-vis du palladium que les acétates, chlorures ou carbonates allyliques, s'est avéré être le paramètre clé pour obtenir les  $\beta$ -cétosters allylés avec de bons rendements. Une étude cinétique comparative a permis de montrer qu'en utilisant un phénate d'allyle, les deux étapes de la réaction domino se font de manière totalement séquentielle, le phénate d'allyle étant consommé une fois la réaction d'alcoxy-carbonylation terminée, alors qu'avec un groupe partant de type acétate, le substrat allylique est consommé rapidement et principalement dans les réactions secondaires d'étherification et d'alcoxy-carbonylation. Ces conditions optimisées ont pu être appliquées avec succès à des  $\alpha$ -chlorocétone primaires diversement substituées.

Ces bons résultats obtenus en version intermoléculaire, nous ont alors amené à envisager d'appliquer la réaction domino en version intramoléculaire pour la synthèse d'hétérocycles fonctionnalisés. Les premiers résultats obtenus n'ont pas permis d'observer la réaction domino en version intramoléculaire et les synthèses de substrats de départ devront être menées à terme afin d'obtenir les premiers résultats de cette réaction domino alcoxy-carbonylation/allylation en version intramoléculaire.

Ce travail nous amène également à imaginer la combinaison d'autres réactions avec l'étape d'alcoxy-carbonylation pour construire une nouvelle réaction de type domino. On peut, par exemple, envisager que le  $\beta$ -cétoster formé par alcoxy-carbonylation d'une  $\alpha$ -chlorocétone puisse être engagé dans une réaction d'addition de Michaël sur une énone, dans une nouvelle réaction de type domino.





## **Chapitre V. Partie expérimentale**



## Chapitre V. Partie expérimentale

### 1. Matériel et analyses

#### 1.1. Rampe

Les réactions catalytiques et les synthèses mettant en jeu des espèces sensibles à l'air et à l'humidité ont été réalisées à l'aide d'une double rampe vide-azote (Azote U, Air Liquide).

#### 1.2. Solvant

Les solvants employés pour les réactions catalytiques et les synthèses ont été distillés sous azote sur un agent desséchant approprié ou prélevés à partir d'un purificateur de solvants MBRAUN MB SPS-800 dans lequel des récipients de solvants sont pressurisés par un gaz inerte (le solvant traverse deux filtres où l'humidité et l'oxygène sont enlevés). Le méthanol est séché sur magnésium et distillé. L'isopropanol et le n-butanol sont séchés sur hydrure de calcium et distillés. Les solvants employés pour les extractions et les éluions ont été utilisés sans purification préalable.

#### 1.3. Gaz

L'azote U (Air Liquide) alimente les installations expérimentales : doubles rampes vide/azote et montages de distillation de solvants sous atmosphère inerte ainsi que la Chromatographie en Phase Gaz et le purificateur de solvants. Le monoxyde de carbone U (Air Liquide) a été utilisé lors de nos études pour pressuriser les réacteurs.

#### 1.4. Produits

La plupart des produits utilisés durant cette étude sont commerciaux et proviennent des sociétés Sigma Aldrich, Acros, Fluka ou Strem. A noter que les phosphines sensibles à l'air et à l'humidité sont stockées en boîte à gants.

#### 1.5. Analyses

##### 1.5.1. Résonance magnétique nucléaire

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

Les spectres RMN  $^1\text{H}$  (300.13 Hz) et RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $\{^1\text{H}\}$  : découplé proton) (75.47 MHz) sont référencés par rapport au tétraméthylsilane (TMS) en utilisant le signal résiduel des divers solvants

## Partie expérimentale

deutériés comme référence interne. Les spectres  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  (121.5 MHz) sont référencés par rapport à  $\text{H}_3\text{PO}_4$  à 85%.

Les analyses et caractéristiques spectroscopiques sont présentées comme suit :

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

### 1.5.2. Chromatographie

#### 1.5.2.1. Chromatographie en phase gazeuse

Les analyses par chromatographie en phase gazeuse sont réalisées sur un appareil 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 permettant l'acquisition et le traitement des données (logiciel Galaxie Workstation). Les échantillons sont injectés dans 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).

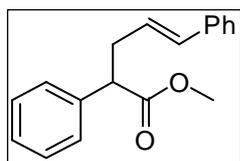
#### 1.5.2.2. Chromatographie sur gel de silice

La plupart des produits synthétisés ont été isolés par chromatographie sur gel de silice (70-230 mesh, 60.10<sup>-10</sup>m L'appareil « Reveleris Flash system » de GRACE a notamment été utilisé pour les séparations de produits.

## 2. Alkylation allylique du 2-phénylacétate de méthyle

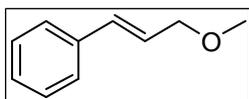
Protocole expérimental : Dans un tube de Schlenk sous atmosphère inerte ( $\text{N}_2$ ), des copeaux de magnésium (3 mmol, 73 mg) sont mis en réaction avec 1 mL de MeOH à 30°C et sous agitation pendant 1h. Le 2-phénylacétate de méthyle (3 mmol, 432  $\mu\text{L}$ ) et l'acétate de cinnamyle (3 mmol, 500  $\mu\text{L}$ ) sont ensuite ajoutés à cette solution. Dans un second tube de Schlenk sous atmosphère inerte ( $\text{N}_2$ ), une solution d'acétate de palladium (0.03 mmol, 6.7 mg) et de triphénylphosphine dans 4 mL de DMSO sec (séché sur  $\text{CaH}_2$  et distillé) est mise sous agitation pendant 5 min. La solution est finalement transférée dans le tube contenant la base et les autres réactifs et le mélange est laissé sous agitation pendant 16h à 30°C. Le rendement en ((E)-méthyle-2,5-diphénylpent-4-énoate) est déterminé par analyse CPG à l'aide d'un étalon externe.

### ((E)-méthyle-2,5-diphénylpent-4-énoate) :



RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz,  $\delta$  ppm) : 7.32-7-11 (m, 10H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.35 (d, J = 16.0 Hz, 1H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ ), 6.02 (dt, J = 16.0, 7.0 Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ ), 3.63 (t, J = 8.2 Hz, 1H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CO}$ ) 3.57 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.77 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.90 (m, J = 7.0 Hz,  $\text{CH}_2$ , 1H), 2.57 (m, J = 7.0 Hz,  $\text{CH}_2$ , 1H).

**(E)-(3-méthoxyprop-1-en-1-yl)benzène :**

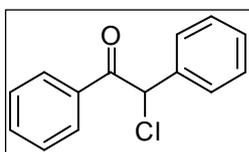


**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, δ ppm) :** 7.40 (d, J = 7.6 Hz, 2H, **H<sub>ortho</sub>**), 7.32 (t, J = 7.6 Hz, 2H, **H<sub>mé</sub>**), 7.25 (d, J = 7.2 Hz), 6.62 (d, J = 16.0 Hz, 1H, -CH=CH-CH<sub>2</sub>), 6.29 (dt, J = 16.0, 6.0 Hz, 1H, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-), 4.09 (d, J = 6.0 Hz, 2H, **CH<sub>2</sub>**), 3.40 (s, 3H, **CH<sub>3</sub>**). **RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, δ ppm) :** 136.7 (C<sub>sp</sub>), 132.5 (C<sub>sp2</sub>), 128.6 (C<sub>sp2</sub>), 127.7 (C<sub>sp2</sub>), 126.5 (C<sub>sp2</sub>), 125.9 (C<sub>sp2</sub>), 73.1 (CH<sub>2</sub>), 58.0 (CH<sub>3</sub>).

### 3. Alcoycarbonylation d'α-chlorocétones

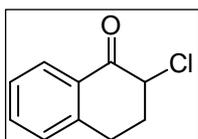
#### 3.1. synthèses d'α-chlorocétones

**2-chloro-1,2-diphényléthanone :**



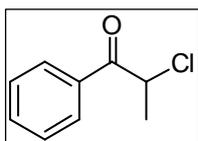
Dans un ballon bicol surmonté d'une ampoule à Brome, sont introduits la désoxybenzoïne (5.00 g, 0.025 mol), l'acide para-toluènesulfonique (5.82 g, 0.031 mol) et le montage est mis sous atmosphère inerte. Ensuite, 10 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> sec sont ajoutés et le mélange mis sous agitation à 0°C. Puis le chlorure de sulfuryle (2.48 mL, 0.031 mol) est ajouté au mélange, goutte à goutte. Le bain de glace est retiré dès l'addition terminée et l'agitation est maintenue pendant 15 heures. Le mélange est ensuite repris dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, lavé à l'eau, séché au MgSO<sub>4</sub> anhydre et concentré pour obtenir un solide blanc (2.55 g, 0.011 mol). **Rdt = 44%**, **RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, δ ppm) :** 7.88 (d, J = 9.0 Hz, 2H, **H<sub>Ar</sub>**), 7.51-7.24 (m, 8H, **H<sub>Ar</sub>**), 6.25 (s, 1H, **CH**).

**2-chloro-3,4-dihydronaphthalène-1(2H)-one :**



Dans un ballon bicol surmonté d'une ampoule à Brome, est introduite l'α-tétralone (5.00 g, 0.034 mol) et le montage est mis sous atmosphère inerte. Ensuite, 10 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> sec sont ajoutés et le mélange mis sous agitation à -22°C à l'aide d'un cryostat. Une solution de chlorure de sulfuryle (3.28 mL, 0.040 mol) dans 10 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> est ajoutée au mélange, goutte à goutte en 90 minutes. Dès l'addition terminée, la température du milieu réactionnel est augmentée lentement jusqu'à température ambiante (sur une période de 2h) et l'agitation est maintenue pendant 15 heures. Le mélange est ensuite lavé à l'eau, séché au MgSO<sub>4</sub> anhydre et concentré. Après purification par chromatographie flash sur gel de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 0 :100 à 90 :10), le produit est obtenu (huile marron, 2.15 g, 0.012 mol). **Rdt = 35%**, **RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, δ ppm) :** 8.02 (dd, J = 1.2, 7.9 Hz, 1H, **H<sub>Ar</sub>**), 2.46 (dt, J = 1.5, 7.5 Hz, 1H, **H<sub>Ar</sub>**), 7.28 (t, J = 7.3 Hz, 1H, **H<sub>Ar</sub>**), 7.20 (d, J = 7.3 Hz, 1H, **H<sub>Ar</sub>**), 4.57 (q, J = 3.9 Hz, 1H, **CH**), 3.22 (m, 1H), 2.93 (m, 1H), 2.46 (m, 2H).

### 2-chloro-1-phénylpropan-1-one :



Dans un ballon bicol surmonté d'une ampoule à Brome et sous atmosphère inerte, sont introduits la propiophénone (5.0 mL, 0.037 mol) et 10 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  sec. Le mélange est mis sous agitation à  $-22^\circ\text{C}$  à l'aide d'un cryostat. Une solution de chlorure de sulfuryle (3.62 mL, 0.045 mol) dans 15 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  est ajoutée au mélange, goutte à goutte en 90 minutes. Dès l'addition terminée, la température du milieu réactionnel est augmentée lentement jusqu'à température ambiante (sur une période de 2h) et l'agitation est maintenue pendant 15 heures. Le mélange est ensuite lavé à l'eau, séché au  $\text{MgSO}_4$  anhydre et concentré. Après purification par chromatographie flash sur gel de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 0:100 à 95:5), le produit de monochloration est obtenu (huile marron, 1.91 g, 11.3 mol). **Rdt = 30%, RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz,  $\delta$  ppm) :** 7.98 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.57 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.45 (t,  $J = 8.0$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 5.22 (q,  $J = 6.6$  Hz, 1H, CH), 1.71 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

## 3.2. Mise en œuvre et optimisation de la réaction de carbonylation

### 3.2.1. Matériel

Pour réaliser l'étude sur la méthyoxycarbonylation de la chloroacétone nous disposons d'un carrousel d'autoclaves de la marque Autoclave Engineers. Celui-ci est constitué d'un bloc en aluminium pouvant accueillir 6 cuves d'autoclaves disposées en cercle de façon symétrique. Ce bloc est entouré d'un collier chauffant permettant de contrôler la température de réaction. Le tout est posé sur un grand agitateur magnétique de marque Ika, permettant d'obtenir une agitation magnétique homogène et identique quelque soit la cuve du carrousel.

### 3.2.2. Mise en œuvre de la réaction

Le matériel à disposition (carrousel d'autoclave) nous permet de réaliser plusieurs réactions simultanément et dans les mêmes conditions d'agitation et de chauffage, ce qui nous permettra de comparer directement et de façon très fiable, les résultats d'une même série d'expériences. Dans la grande majorité des cas nous réaliserons des séries de 5 expériences simultanées.

Le protocole expérimental mis en place pour l'étude de la réaction de méthyoxycarbonylation sera le même durant toute la durée de l'étude.

### 3.2.3. Protocole expérimental général

Dans le but d'obtenir des résultats comparables entre les 5 expériences mises en œuvre, nous avons décidé de préparer, dans la mesure du possible, une solution commune aux 5 expériences. Cette solution contiendra l'ensemble des espèces chimiques communes aux 5 expériences. La solution sera préparée avec des quantités multipliées par 5 puis 1/5 de cette solution sera ensuite introduit dans

chaque réacteur. En procédant de cette façon, on est sûr d'avoir introduit la même quantité de chaque espèce dans chaque cuve (aux incertitudes de prélèvement près).

### 3.2.4. Détermination des rendements et conversion par CPG

Pendant toute l'étude catalytique sur la chloroacétone, les conversions et rendements de réaction ont été déterminés par Chromatographie en Phase Gazeuse (CPG) :

Pour ce faire, nous avons réalisé un étalonnage CPG :

- Du réactif chloroacétone
- Du produit acétoacétate de méthyle

Pour réaliser l'étalonnage, nous avons préparé des solutions étalons contenant :

- Une masse précise et connue d'étalon (undécane)
- Une masse précise et connue de l'espèce à quantifier

Puis, les solutions étalons sont injectées en CPG et on obtient un spectre caractéristique de la solution étalon. On peut alors calculer un rapport : Intensité du pic de produit à quantifier/pic de undécane (I/Is). On peut donc relier directement la valeur de ce rapport à la masse de l'espèce à quantifier.

On renouvelle l'opération avec des solutions étalons contenant des masses différentes de l'espèce à quantifier et on peut alors tracer une droite d'étalonnage : masse de produit à quantifier = f(I/Is).

Pour chaque expérience réalisée, une fois le temps de réaction écoulé, le réacteur refroidi et dégazé, une même masse de undécane que celle utilisée pour l'étalonnage sera introduite dans le milieu réactionnel et le réacteur sera mis sous agitation jusqu'à dissolution complète du undécane. Un échantillon du mélange sera alors injecté en CPG et un spectre du mélange après expérience sera alors obtenu. Avec la valeur des rapports I/Is pour les 2 espèces et en utilisant les droites d'étalonnage on pourra donc déterminer une valeur de conversion de la chloroacétone et une valeur de rendement en acétoacétate de méthyle.

Les tests catalytiques sont réalisés sur 3 mmol de chloroacétone.

### 3.2.5. Exemple pour l'étude de l'influence du ligand phosphoré :

Les phosphines sont pesées et introduites dans les cuves des différents autoclaves. Les réacteurs sont ensuite fermés et serrés à la main (on s'aide d'un étau pour pouvoir serrer suffisamment fort et ainsi éviter les fuites). On met alors les réacteurs sous atmosphère inerte. Dans un tube de Schlenk sous atmosphère inerte, on introduit 54.6 mg (soit 9.1 mg (0.03 mmol) multipliés par 6) de Pd(acac)<sub>2</sub>, 60 mL de MeOH sec (10 mL multipliés par 6), 8.4 mL de tributylamine (soit 1.4 mL (6 mmol) multipliés par 6) et 1.434 mL de chloroacétone (239 µL (3 mmol) multipliés par 6). On met le tout sous agitation

jusqu'à dissolution complète du Pd(acac)<sub>2</sub>. Puis, on injecte 1/6 de cette solution (11.7 mL) dans chaque réacteur. Chaque réacteur est ensuite chargé à 20 bars de monoxyde de carbone, les 5 réacteurs sont disposés dans le carrousel et l'agitation magnétique est mise en route. Après 5 minutes d'agitation, le chauffage est enclenché. Cet instant t = début du chauffage est notre t = 0. A t = 4 heures, on arrête le chauffage ainsi que l'agitation, on sort les autoclaves du carrousel et on les plonge dans un bain d'eau glacée pour stopper la réaction. Une fois refroidis, les réacteurs sont dégazés précautionneusement sous hotte aspirante puis, 200 µL de undécane sont ajoutés dans chaque cuve. Celui-ci jouera le rôle d'étalon pour calculer nos conversions et rendements. Pour finir, un échantillon de chaque solution est injecté en Chromatographie en Phase Gazeuse. Les résultats de l'analyse permettent de calculer les conversions et rendements.

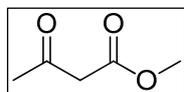
### 3.3. Synthèse de β-cétoesters

#### 3.3.1. Protocole expérimental pour la carbonylation de chlorocétones

Dans une cuve d'autoclave de 40 mL, est introduite la 9,9-diméthyl-4,5-bis(diphénylphosphino)xanthène (17.4 mg, 0.03 mmol) puis l'autoclave est mis sous atmosphère inerte. Dans un tube de Schlenk, une solution d'acétylacétonate de Palladium(II) (4.6 mg, 0.015 mmol), de tributylamine (858 µL, 3.6 mmol), et de chlorocétone (3.00 mmol) dans 10 mL d'alcool, est mise sous agitation jusqu'à parfaite homogénéité. Cette solution est alors transférée, sous atmosphère inerte, à l'aide d'une seringue, dans l'autoclave contenant la phosphine. Le réacteur est alors chargé à 15 bars de monoxyde de carbone. Puis le réacteur est mis sous agitation magnétique à une température de 90°C pendant 15 heures. Le réacteur est ensuite refroidi puis dégazé doucement. Le milieu réactionnel est alors repris dans l'éther diéthylique, lavé à l'HCl 1N, séché sur MgSO<sub>4</sub> anhydre puis concentré à l'évaporateur rotatif. Après purification par chromatographie flash sur gel de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 0 :100 à 90 :10), le β-cétoester est obtenu.

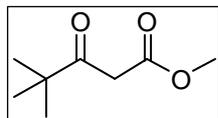
#### 3.3.2. Chlorocétones primaires

##### 3-oxobutanoate de méthyle :



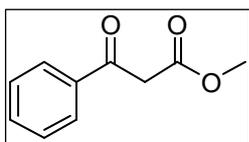
La solution est préparée avec 10 mL de méthanol et la chloroacétone (239 µL). **RMN** <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, δ ppm) : 3,66 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3,39 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,19 (s, 3H, O=C-CH<sub>3</sub>). **RMN** <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, δ ppm) : 200.4 (CH<sub>3</sub>-C=O), 168.1 (-O-C=O), 51.6 (O-CH<sub>3</sub>), 49.7 (CH<sub>2</sub>), 30.3 (CH<sub>3</sub>-C=O).

##### 4,4-diméthyl-3-oxopentanoate de méthyle :



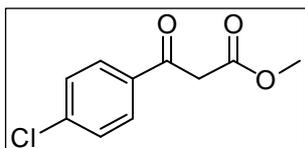
La solution est préparée avec 10 mL de méthanol et la 1-chloropinacolone (394 µL). Après purification, on obtient un liquide jaunâtre (225 mg, 1.42 mmol). **Rdt isolé = 47 %**, **Rdt CPG = 86 %**. **RMN** <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, δ ppm) : 3,66 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3,50 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,10 (s, 9H, O=C-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). **RMN** <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, δ ppm) : 208.1 (-C-C=O), 168.2(-O-C=O), 58.1 (CH<sub>2</sub>), 52.3 (-O-CH<sub>3</sub>), 44.8 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>-C-), 26.1 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

### 3-oxo-3-phénylpropanoate de méthyle :



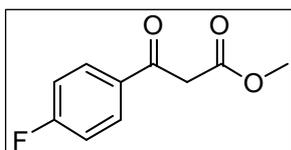
La solution est préparée avec 10 mL de méthanol et la 2-chloroacétophénone (465 mg). Après purification, on obtient un liquide jaunâtre (305 mg, 1.71 mmol). **Rdt isolé = 57 %**, **Rdt CPG = 94 %**. **RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, δ ppm)** : 7.88 (d, J = 7,7 Hz, 2H, **H<sub>ortho</sub>**), 7.54 (t, J = 7,7Hz, 1H, **H<sub>para</sub>**), 7.42 (t, J = 7,2 Hz, 2H, **H<sub>meta</sub>**), 3.95 (s, 2H, **CH<sub>2</sub>**), 3.69 (s, 3H, **CH<sub>3</sub>**). **RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, δ ppm)** : 192.4 (-C-C=O), 168.0 (-O-C=O), 133.3 (**C<sub>Ar</sub>**), (131.3 (**C<sub>Ar</sub>**), 128.8 (**C<sub>Ar</sub>**), 128.5 (**C<sub>Ar</sub>**), 52.5 (-O-CH<sub>3</sub>), 45.6 (**CH<sub>2</sub>**).

### 3-(4-chlorophényl)-3-oxopropanoate de méthyle :



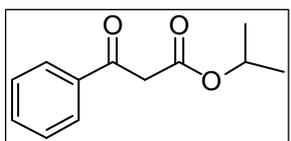
La solution est préparée avec 10 mL de méthanol et 2,4'-dichloroacétophénone (567 mg). Après purification, on obtient un liquide jaunâtre (503 mg, 2.36 mmol). **Rdt isolé = 79 %**. **RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, δ ppm)** : 7.90 (d, J = 7.6 Hz, 2H, **H<sub>ortho</sub>**), 7.48 (d, J = 7.6 Hz, 2H, **H<sub>meta</sub>**), 3.99 (s, 2H, **CH<sub>2</sub>**), 3.77 (s, 3H, **CH<sub>3</sub>**). **RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, δ ppm)** : 191.2 (-C-C=O), 167.6 (-O-C=O), 134.2 (**C<sub>Ar</sub>**), 130.0 (**C<sub>Ar</sub>**), 129.2 (**C<sub>Ar</sub>**), 128.8 (**C<sub>Ar</sub>**), 52.6 (-O-CH<sub>3</sub>), 45.7 (**CH<sub>2</sub>**).

### 3-(4-fluorophényl)-3-oxopropanoate de méthyle :



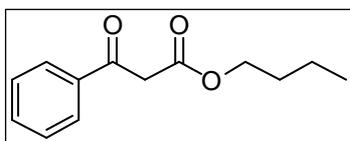
La solution est préparée avec 10 mL de méthanol et la 4'-fluoroacétophénone (519 mg). Après purification, on obtient un liquide jaunâtre (372 mg, 1.89 mmol). **Rdt isolé = 63 %**, **Rdt CPG = 78 %**. **RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, δ ppm)** : 7.99 (d, J = 7.6 Hz, 2H, **H<sub>ortho</sub>**), 7.15 (d, J = 7.6 Hz, 2H, **H<sub>meta</sub>**), 3.98 (s, 2H, **CH<sub>2</sub>**), 3.74 (s, 3H, **CH<sub>3</sub>**). **RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, δ ppm)** : 190.3 (-C-C=O), 167.8 (-O-C=O), 131.3 (**C<sub>Ar</sub>**), 131.2 (**C<sub>Ar</sub>**), 115.7 (**C<sub>Ar</sub>**), 115.8 (**C<sub>Ar</sub>**), 52.5 (-O-CH<sub>3</sub>), 45.6 (**CH<sub>2</sub>**).

### 3-oxo-3-phénylpropanoate d'isopropyle :



La solution est préparée avec 10 mL d'isopropanol et la 2-chloroacétophénone (464 mg). Après purification, on obtient un liquide jaunâtre (326 mg, 1.58 mmol). **Rdt isolé = 53 %**. **RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, δ ppm)** : 7.87 (d, J = 8.0 Hz, 2H, **H<sub>ortho</sub>**), 7.53 (t, J = 6.9 Hz, 1H, **H<sub>para</sub>**), 7.41 (t, J = 7,4 Hz, 2H, **H<sub>meta</sub>**), 5.01 (sept, J = 6.2 Hz, 1H, **CH**), 3.89 (s, 2H, **CH<sub>2</sub>**), 1.17 (d, J =, 6.2 Hz, 6H, (**CH<sub>3</sub>**)<sub>2</sub>). **RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, δ ppm)** : 192.7 (-C-C=O), 167.1 (-O-C=O), 133.7 (**C<sub>Ar</sub>**), 131.3 (**C<sub>Ar</sub>**), 128.8 (**C<sub>Ar</sub>**), 128.5 (**C<sub>Ar</sub>**), 69.1 (**CH**), 46.3 (**CH<sub>2</sub>**), 21.6 ((**CH<sub>3</sub>**)<sub>2</sub>).

### 3-oxo-3-phénylpropanoate de butyle :

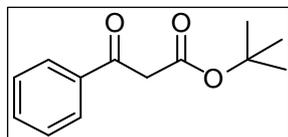


La solution est préparée avec 10 mL de n-BuOH et la 2-chloroacétophénone (464 mg). Après purification, on obtient un liquide jaunâtre (111 mg, 1.85 mmol). **Rdt isolé = 62 %**. **RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, δ ppm)** : 7.95 (d, J = 7.7 Hz, 2H, **H<sub>ortho</sub>**), 7.61 (t, J = 7.3 Hz, 1H, **H<sub>para</sub>**), 7.48 (t, J = 7,4 Hz, 2H, **H<sub>meta</sub>**), 4.18 (t, J = 7.6 Hz, 2H, **O-CH<sub>2</sub>**), 4.01 (s, 2H, **CH<sub>2</sub>**), 1.40 (quint, J = 7.4 Hz, 2H, **CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>**),

## Partie expérimentale

1.28 (sext,  $J = 7.4$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ), 0.87 (t,  $J = 7.4$  Hz,  $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ). **RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz,  $\delta$  ppm)** : 192.7 ( $-\text{C}-\text{C}=\text{O}$ ), 167.7 ( $-\text{O}-\text{C}=\text{O}$ ), 133.8 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 131.3 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.8 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.6 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 65.5 ( $\text{O}-\text{CH}_2$ ), 46.1 ( $\text{CH}_2-\text{C}=\text{O}$ ), 30.6 ( $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ ), 19.1 ( $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ), 13.7 ( $\text{CH}_3$ ).

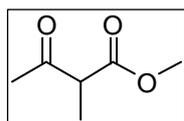
### 3-oxo-3-phénylpropanoate de tertibutyle :



La solution est préparée avec 10 mL de t-BuOH et la 2-chloroacétophénone (464 mg). Après purification, on obtient un liquide jaunâtre (111 mg, 1.85 mmol). **Rdt isolé = 94 %**. **RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz,  $\delta$  ppm)** : 7.93 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{ortho}}$ ), 7.58 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{para}}$ ), 7.41 (t,  $J = 8.1$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{meta}}$ ), 3.96 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.38 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3$ ). **RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz,  $\delta$  ppm)** : 193.1 ( $-\text{C}-\text{C}=\text{O}$ ), 166.8 ( $-\text{O}-\text{C}=\text{O}$ ), 131.0 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.7 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.5 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.3 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 82.0 ( $\text{O}-\text{C}-$ ), 47.3 ( $\text{CH}_3$ )<sub>3</sub>.

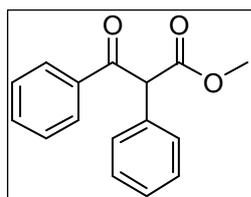
### 3.3.3. Chlorocétones secondaires

#### 2-méthyl-3-oxobutanoate de méthyle :



La solution est préparée avec 10 mL de méthanol et la 3-chloro-2-butanone (303  $\mu\text{L}$ ). Après purification, on obtient un liquide jaunâtre (59 mg, 0.45 mmol). **Rdt isolé = 15 %**, **Rdt CPG = 70 %**. **RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz,  $\delta$  ppm)** : 3.76 (s, 3H,  $\text{O}-\text{CH}_3$ ), 3.53 (q,  $J = 7.2$  Hz, 1H,  $\text{CH}$ ), 2.25 (s, 3H,  $\text{O}=\text{C}-\text{CH}_3$ ), 1.36 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H,  $\text{CH}-\text{CH}_3$ ). **RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz,  $\delta$  ppm)** : 203.6 ( $\text{CH}_3-\text{C}=\text{O}$ ), 171.2 ( $-\text{O}-\text{C}=\text{O}$ ), 60.4 ( $\text{CH}$ ), 52.4 ( $-\text{O}-\text{CH}_3$ ), 21.0 ( $\text{CH}_3-\text{C}=\text{O}$ ), 12.8 ( $\text{CH}_3-\text{CH}$ ).

#### 3-oxo-2,3-diphénylpropanoate de méthyle :



La solution est préparée avec 10 mL de méthanol et la 2-chloro-1,2-diphényléthanone (692 mg). Après purification, on obtient un liquide jaunâtre (153 mg, 0.60 mmol). **Rdt isolé = 20 %**. **RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz,  $\delta$  ppm)** : 7.97 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.56-7.28 (m, 8H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 5.65 (s, 1H,  $\text{CH}$ ), 3.78 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

## 3.4. Synthèses organométalliques

Avec la chloroacétone : dans un tube de Schlenk et sous atmosphère inerte ( $\text{N}_2$ ), le  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (0.041 mmol, 37.7 mg) et la Xantphos (0.086 mmol, 50 mg) sont mis en solution dans quelques mL de THF sec (issu de la fontaine à solvant et préalablement dégazé). La chloroacétone (0.091 mmol, 7.2  $\mu\text{L}$ ) est ajoutée à la solution et le milieu réactionnel est laissé sous agitation pendant 30 min. Après 30 min, un échantillon du milieu est passé en analyse RMN  $^{31}\text{P}$ .

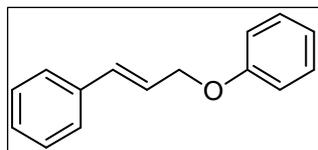
Avec la 4'-fluoroacétophénone : dans un tube de Schlenk et sous atmosphère inerte, le  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (0.17 mmol, 156 mg), la Xantphos (0.36 mmol, 207 mg) et la 4'-fluoroacétophénone (0.41 mmol, 70 mg) sont mis en solution dans 10 mL de THF et le tout est laissé sous agitation à température

ambiante pendant 30 minutes. Après 30 min, un échantillon du milieu est passé en analyse RMN <sup>31</sup>P. Puis le milieu réactionnel est filtré, concentré par évaporation de 5 mL de THF et 20 mL d'éther diéthylique sec sont alors ajoutés lentement. Après 24 heures des cristaux jaunes apparaissent le long de la paroi du Schlenk.

## 4. Réaction domino carbonylation/allylation d' $\alpha$ -chlorocétones

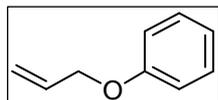
### 4.1. Synthèses de substrats allyliques

#### (cinnamyloxy)benzène :



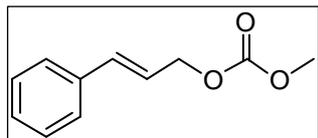
Dans un ballon monocol, on introduit 17.9 g de phénol (0.191 mol), 23.1 g de carbonate de potassium (0.167 mol), 30 mL de THF, 30 mL de DMF et 18.25 mL de chlorure de cinnamyle (0.131 mol). On met le mélange sous agitation à 50°C pendant 48h. La phase organique est ensuite lavée à l'HCl 1N puis avec une solution de NaOH 1N. Après lavage à l'eau, séchage au MgSO<sub>4</sub> anhydre et concentration, on récupère un solide blanc (20.9 g, 0.100 mol). **Rdt = 76 %**. **RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz,  $\delta$  ppm)** : 7.48 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.44-7.28 (m, 5H), 7.11-6.95 (m, 3H), 6.80 (d, J = 16 Hz, 1H, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-), 6.48 (dt, J = 16.0, 6.0 Hz, 1H, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-), 4.75 (d, J = 6.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>). **RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz,  $\delta$  ppm)** : 158.7 (O-C-CH, 136.5 (C<sub>sp</sub>), 133.1 (C<sub>sp2</sub>), 129.6 (C<sub>sp2</sub>), 128.7 (C<sub>sp2</sub>), 128.0 (C<sub>sp2</sub>), 126.7 (C<sub>sp2</sub>), 124.6 (C<sub>sp2</sub>), 121.0 (C<sub>sp2</sub>), 114.9 (C<sub>sp2</sub>), 68.8 (CH<sub>2</sub>).

#### (allyloxy)benzène :



Dans un ballon monocol, on introduit 9.0 g de phénol (0.095 mol), 11.5 g de carbonate de potassium (0.082 mol), 25 mL de THF, 25 mL de DMF et 5.33 mL de chlorure d'allyle (0.065 mol). On met le mélange sous agitation à 50°C pendant 48h. La phase organique est ensuite lavée à l'HCl 1N puis avec une solution de NaOH 1N. Après lavage à l'eau, séchage au MgSO<sub>4</sub> anhydre et concentration, on récupère un solide jaunâtre. Après lavage à l'éther diéthylique sur fritté, on récupère un solide blanc (6.5 g, 0.048 mol). **Rdt = 91 %**. **RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz,  $\delta$  ppm)** : 7.35-7.28 (m, 2H), 7.00-6.94 (m, 3H), 6.17-6.04 (m, 1H, CH<sub>2</sub>=CH-CH<sub>2</sub>-O), 5.45 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 5.32 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.57 (dd, J = 6.0, 1.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>).

#### Méthyle carbonate de cinnamyle :



Dans un tube de Schlenk et sous atmosphère inerte, on introduit 12 mL d'alcool de cinnamyle (12.9 mL, 0.10 mol), 50 mL d'éther diéthylique sec, 16.2 mL de pyridine (0.20 mol) et on met le milieu sous agitation à 0°C (bain de glace). On ajoute alors, goutte à goutte, le chloroformiate de méthyle (7.7 mL, 0.10 mol). Dès l'addition terminée, on enlève le bain de glace et laisse sous agitation pendant 15 heures. Après analyse par CPG, on constate qu'il reste une quantité significative d'alcool de cinnamyle. On ajoute alors 3.8 mL de chloroformiate de méthyle (0.05 mol) et 4.0 mL de pyridine (0.05 mol) puis on laisse

sous agitation pendant 24h. Après extraction à l'éther diéthylique, lavage à l'HCl 1N, lavage à l'eau, séchage sur MgSO<sub>4</sub> anhydre et concentration, on obtient un liquide jaunâtre (14.9 g, 0.078 mol) Rdt = 78%. **RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, δ ppm)** : 7.33-7.18 (m, 5H), 6.60 (d, J = 16 Hz, 1H, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-), 6.22 (dt, J = 16.0, 6.0 Hz, 1H, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-), 4.71 (d, J = 6.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.72 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

## 4.2. Produits de réaction domino

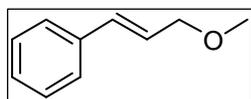
### 4.2.1. A partir de chlorocétones primaires

#### 4.2.1.1. Protocole expérimental pour la réaction domino carbonylation/allylation de chlorocétones avec carbone secondaire :

Dans une cuve d'autoclave de 40 mL, sont introduits la 9,9-diméthyl-4,5-bis(diphénylphosphino)xanthène (34.7 mg, 0.06 mmol), et le phényl ether de cinnamyle (1.577 g, 7.5 mmol), puis l'autoclave est mis sous atmosphère inerte. Dans un tube de Schlenk, une solution d'acétylacétonate de Palladium(II) (9.1 mg, 0.03 mmol), de tributylamine (3.216 mL, 13.5 mmol), et de chlorocétone (3.00 mmol) dans 10 mL d'alcool, est mise sous agitation jusqu'à parfaite homogénéité. Cette solution est alors transférée, sous atmosphère inerte, à l'aide d'une seringue, dans l'autoclave contenant la phosphine et l'éther de cinnamyle. Le réacteur est alors chargé à 15 bars de monoxyde de carbone. Puis le réacteur est mis sous agitation magnétique à une température de 90°C pendant 15 heures. Le réacteur est ensuite refroidi puis dégazé doucement. Le milieu réactionnel est alors repris dans l'éther diéthylique, lavé à l'HCl 1N, lavé avec NaOH 1N, séché sur MgSO<sub>4</sub> anhydre puis concentré à l'évaporateur rotatif. Après purification par chromatographie flash sur gel de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 0:100 à 90:10), le produit d'attaque de l'alcool sur le phénate de cinnamyle ((E)-(3-alkoxyprop-1-en-1-yl)benzene), le produit d'alcoycarbonylation du phénate de cinnamyle ((E)-alkyle-4-phénylbut-3-enoate) et les produits mono et bis allylés sont isolés.

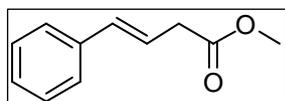
#### 4.2.1.2. Produits synthétisés

##### **(E)-(3-méthoxyprop-1-en-1-yl)benzene :**



Produit isolé sous forme d'une huile jaunâtre. **RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, δ ppm)** : 7.40 (d, J = 7.6 Hz, 2H, H<sub>ortho</sub>), 7.32 (t, J = 7.6 Hz, 2H, H<sub>mé debate</sub>), 7.25 (d, J = 7.2 Hz), 6.62 (d, J = 16.0 Hz, 1H, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-), 6.29 (dt, J = 16.0, 6.0 Hz, 1H, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-), 4.09 (d, J = 6.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.40 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). **RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, δ ppm)** : 136.7 (C<sub>sp</sub>), 132.5 (C<sub>sp2</sub>), 128.6 (C<sub>sp2</sub>), 127.7 (C<sub>sp2</sub>), 126.5 (C<sub>sp2</sub>), 125.9 (C<sub>sp2</sub>), 73.1 (CH<sub>2</sub>), 58.0 (CH<sub>3</sub>).

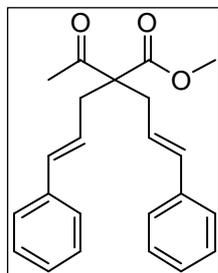
##### **(E)-methyl 4-phénylbut-3-enoate :**



Produit isolé sous forme d'une huile jaunâtre. **RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, δ ppm)** : 7.40 (d, J = 7.6 Hz, 2H, H<sub>ortho</sub>), 7.32 (t, J = 7.6 Hz, 2H, H<sub>mé debate</sub>), 7.25 (d, J = 7.2 Hz), 6.62 (d, J = 16.0 Hz, 1H, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-), 6.29 (dt, J = 16.0, 6.0

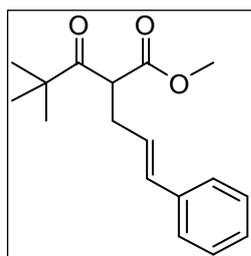
Hz, 1H, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-), 3.75 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) 3.29 (d, J = 7.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>). **RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, δ ppm)** : 172.0 (C=O), 133.5 (C<sub>sp</sub>), 128.8 (C<sub>sp2</sub>), 128.7 (C<sub>sp2</sub>), 127.6 (C<sub>sp2</sub>), 126.3 (C<sub>sp2</sub>), 121.7 (C<sub>sp2</sub>), 52.0 (CH<sub>3</sub>), 38.2 (CH<sub>2</sub>).

**(E)-methyl 2-acetyl-2-cinnamyl-5-phenylpent-4-enoate :**



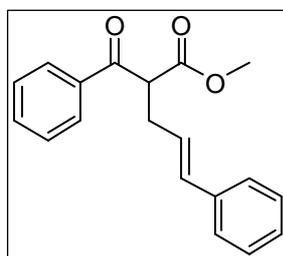
**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, δ ppm)** : 7.27-7.14 (m, 10H, Ph), 6.40 (d, 2H, J = 15.0 Hz, Ph-CH), 5.94 (dt, 2H, <sup>3</sup>J = 15.0, 7.5 Hz, CH-CH<sub>2</sub>), 3.68 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 2.79 (br dd, J = 7.5, 14.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.72 (br dd, J = 7.5, 14.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.18 (s, 3H, O=C-CH<sub>3</sub>). **RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, δ ppm)** : 204.2 (CH<sub>3</sub>-C=O), 172.1 (O-C=O), 137.0 (C<sub>Ar</sub>), 134.3 (CH=CH-CH<sub>2</sub>), 128.6 (CH<sub>Ar</sub>), 127.6 (CH<sub>Ar</sub>), 126.3 (CH<sub>Ar</sub>), 123.7 (CH=CH-CH<sub>2</sub>), 64.0 (O=C-C-C=O), 52.6 (O-CH<sub>3</sub>), 35.9 (CH<sub>2</sub>-CH=CH), 27.3 (O=C-CH<sub>3</sub>). **HRMS (EI)** : m/z : calcd for C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub> : 349.17982 ; found : 349.18034 [M<sup>+</sup>].

**(E)-methyl 5-phenyl-2-pivaloylpent-4-enoate :**

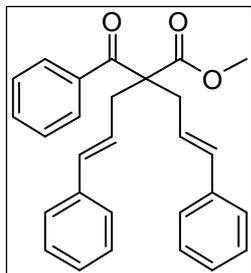


La solution est préparée avec 10 mL de méthanol et la 1-chloropinacolone (394 µL). Après purification, on obtient une huile jaunâtre (507 mg, 1.85 mmol). **Rdt isolé = 62 %**. **RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, δ ppm)** : 7.28 (m, 5H, H<sub>Ar</sub>), 6.46 (d, J = 16.0 Hz, 1H, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-), 6.12 (dt, J = 16.0, 7.0 Hz, 1H, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-), 4.07 (dd, J = 7.2, 7.2 Hz, 1H, CH), 3.72 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 2.77 (ddd, J = 7.0, 7.2, 14.5 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.73 (ddd, J = 7.0, 7.2, 14.5 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>) 1.19 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). **RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, δ ppm)** : 209.5 (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>-CH-C=O), 169.8 (O-C=O), 137.1 (C<sub>Ar</sub>), 132.8 (CH=CH-CH<sub>2</sub>), 128.6 (CH<sub>Ar</sub>), 127.5 (CH<sub>Ar</sub>), 126.2 (CH=CH-CH<sub>2</sub> et CH<sub>Ar</sub>), 52.5 (O-CH<sub>3</sub> et CH-C=O), 45.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 33.5 (CH<sub>2</sub>-CH=CH), 26.2 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). **HRMS (EI)** : m/z : calcd for C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub> : 275.16417 ; found : 275.16443 [M<sup>+</sup>].

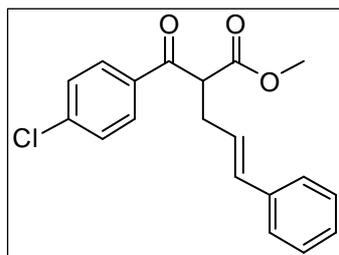
**(E)-méthyl 2-benzoyl-5-phénylpent-4-enoate :**



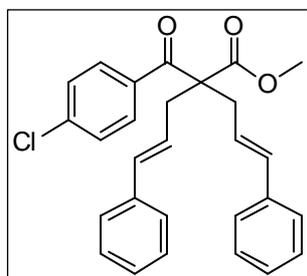
La solution est préparée avec 10 mL de méthanol et la 2-chloroacétophénone (464 mg). Après purification, on obtient une huile jaunâtre (482 mg, 1.64 mmol). **Rdt isolé = 55 %**. **RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, δ ppm)** : 7.94 (d, J = 8.0 Hz, 2H, H<sub>ortho</sub>), 7.52 (t, J = 7.5 Hz, 1H, H<sub>para</sub>), 7.42 (t, J = 7.6 Hz, 2H, H<sub>méta</sub>), 7.22-7.13 (m, 5H, H<sub>Ar</sub>), 6.40 (d, J = 16.0 Hz, 1H, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-), 6.14 (dt, J = 16.0, 7.0 Hz, 1H, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-), 4.42 (dd, J = 7.2, 7.2 Hz, 1H, CH), 3.62 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 2.85 (ddd, J = 7.0, 7.2, 14.5 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.83 (ddd, J = 7.0, 7.2, 14.5 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>). **RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, δ ppm)** : 194.5 (Ph-C=O), 170.0 (O-C=O), 137.2 (C<sub>Ar</sub>), 136.2 (C<sub>Ar</sub>), 133.8 (CH=CH-CH<sub>2</sub>), 132.9 (CH<sub>Ar</sub>), 129.0 (CH<sub>Ar</sub>), 128.8 (CH<sub>Ar</sub>), 128.6 (CH<sub>Ar</sub>), 127.5 (CH<sub>Ar</sub>), 126.3 (CH<sub>Ar</sub>), 126.1 (CH=CH-CH<sub>2</sub>), 54.2 (CH<sub>2</sub>-CH-C=O), 52.7 (O-CH<sub>3</sub>), 32.6 (CH<sub>2</sub>-CH=CH). **HRMS (EI)** : m/z : calcd for C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub> : 295.13287 ; found: 295.13307 [M<sup>+</sup>].

**(E)-methyl 2-benzoyl-2-cinnamyl-5-phenylpent-4-enoate**

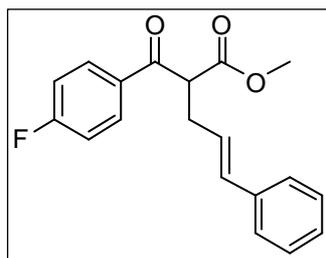
La solution est préparée avec 10 mL de méthanol et la 2-chloroacétophénone (464 mg). Après purification, on obtient une huile jaunâtre (279 mg, 0.68 mmol). **Rdt isolé = 22 %**. **RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, δ ppm)** : 7.88 (d, J = 8.0 Hz, 2H, **H<sub>ortho</sub>**), 7.57 (t, J = 7.5 Hz, 1H, **H<sub>para</sub>**), 7.47 (t, J = 7.6 Hz, 2H, **H<sub>mé debate</sub>**), 7.34-7.22 (m, 10H, **H<sub>Ar</sub>**), 6.38 (d, J = 16.0 Hz, 2H, (-CH=CH-CH<sub>2</sub>-)<sub>2</sub>), 6.02 (dt, J = 16.0, 7.5 Hz, 2H, (-CH=CH-CH<sub>2</sub>-)<sub>2</sub>), 3.69 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.06 (br dd, J = 7.5, 14.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.99 (br dd, J = 7.5, 14.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>). **RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, δ ppm)** : 196.2 (Ph-C=O), 176.3 (O-C=O), 137.2 (C<sub>Ar</sub>), 136.0 (C<sub>Ar</sub>), 134.4 (CH=CH-CH<sub>2</sub>), 133.0 (CH<sub>Ar</sub>), 128.8 (CH<sub>Ar</sub>), 128.6 (CH<sub>Ar</sub>), 128.5 (CH<sub>Ar</sub>), 127.6 (CH<sub>Ar</sub>), 126.4 (CH<sub>Ar</sub>), 123.6 (CH=CH-CH<sub>2</sub>), 61.4 (O=C-C=O), 52.6 (O-CH<sub>3</sub>), 37.1 (CH<sub>2</sub>-CH=CH). **HRMS (EI)** : m/z : calcd for C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub> : 411.19547 ; found: 411.19575 [M<sup>+</sup>].

**(E)-methyl 2-(4-chlorobenzoyl)-5-phenylpent-4-enoate :**

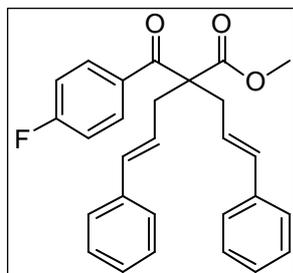
La solution est préparée avec 10 mL de méthanol et la 2-4'-chloroacétophénone (567 mg). Après purification, on obtient une huile jaunâtre (366 mg, 1.11 mmol). **Rdt isolé = 37 %**. **RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, δ ppm)** : 7.88 (d, J = 8.0 Hz, 2H, **H<sub>ortho</sub>**), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 2H, **H<sub>mé debate</sub>**), 7.22-7.14 (m, 5H, **H<sub>Ar</sub>**), 6.40 (d, J = 16.0 Hz, 1H, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-), 6.09 (dt, J = 16.0, 7.0 Hz, 1H, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-), 4.36 (dd, J = 7.2, 7.2 Hz, 1H, CH), 3.62 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 2.83 (ddd, J = 7.0, 7.2, 14.5 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.81 (ddd, J = 7.0, 7.2, 14.5 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>). **RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, δ ppm)** : 193.3 (Ar-C=O), 169.7 (O-C=O), 140.4 (C<sub>Ar</sub>), 137.0 (C<sub>Ar</sub>), 134.5 (C<sub>Ar</sub>), 133.0 (CH=CH-CH<sub>2</sub>), 130.2 (CH<sub>Ar</sub>), 129.3 (CH<sub>Ar</sub>), 128.6 (CH<sub>Ar</sub>), 127.6 (CH<sub>Ar</sub>), 126.3 (CH<sub>Ar</sub>), 125.8 (CH=CH-CH<sub>2</sub>), 54.2 (CH<sub>2</sub>-CH-C=O), 52.8 (O-CH<sub>3</sub>), 32.5 (CH<sub>2</sub>-CH=CH). **HRMS (EI)** : m/z : calcd for C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>ClO<sub>3</sub> : 329.09390 ; found : 329.09433 [M<sup>+</sup>].

**(E)-methyl 2-(4-chlorobenzoyl)-2-cinnamyl-5-phenylpent-4-enoate :**

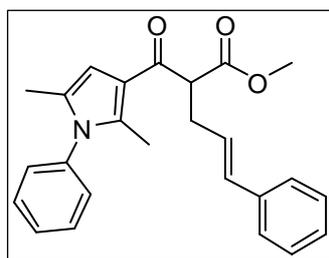
La solution est préparée avec 10 mL de méthanol et la 2-4'-chloroacétophénone (567 mg). Après purification, on obtient une huile jaunâtre (521 mg, 1.17 mmol). **Rdt isolé = 39 %**. **RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, δ ppm)** : 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 2H, **H<sub>ortho</sub>**), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 2H, **H<sub>mé debate</sub>**), 7.22-7.13 (m, 10H, **H<sub>Ar</sub>**), 6.29 (d, J = 16.0 Hz, 2H, (-CH=CH-CH<sub>2</sub>-)<sub>2</sub>), 5.89 (dt, J = 16.0, 7.5 Hz, 2H, (-CH=CH-CH<sub>2</sub>-)<sub>2</sub>), 3.60 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 2.95 (br dd, J = 7.5, 14.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.87 (br dd, J = 7.5, 14.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>). **RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, δ ppm)** : 195.0 (Ar-C=O), 173.2 (O-C=O), 139.6 (C<sub>Ar</sub>), 137.1 (C<sub>Ar</sub>), 134.6 (C<sub>Ar</sub>), 134.3 (CH=CH-CH<sub>2</sub>), 130.0 (CH<sub>Ar</sub>), 129.2 (CH<sub>Ar</sub>), 128.7 (CH<sub>Ar</sub>), 127.7 (CH<sub>Ar</sub>), 126.4 (CH<sub>Ar</sub>), 123.3 (CH=CH-CH<sub>2</sub>), 61.4 (O=C-C=O), 52.7 (O-CH<sub>3</sub>), 37.1 (CH<sub>2</sub>-CH=CH). **HRMS (EI)** : m/z : calcd for C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>ClO<sub>3</sub> : 445.15650 ; found : 445.15802 [M<sup>+</sup>].

**(E)-methyl 2-(4-fluorobenzoyl)-5-phénylpent-4-énoate :**

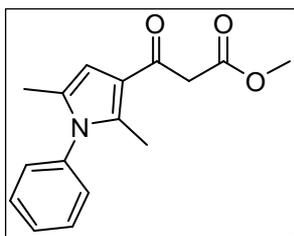
La solution est préparée avec 10 mL de méthanol et la 4'-fluoro-2-chloroacétophénone (518 mg). Après purification, on obtient une huile jaunâtre (502 mg, 1.61 mmol). **Rdt isolé = 54 %**. **RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, δ ppm)** : 8.07 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.38-7.14 (m, 7H, H<sub>Ar</sub>), 6.50 (d, J = 16.0 Hz, 2H, (-CH=CH-CH<sub>2</sub>-)<sub>2</sub>), 6.19 (dt, J = 16.0, 7.0 Hz, 2H, (-CH=CH-CH<sub>2</sub>-)<sub>2</sub>), 4.47 (dd, J = 7.2, 7.2 Hz, 1H, CH), 3.72 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 2.94 (ddd, J = 7.0, 7.2, 14.5 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.92 (ddd, J = 7.0, 7.2, 14.5 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>). **RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, δ ppm)** : 192.8 (Ar-C=O), 169.7 (O-C=O), 137.0 (C<sub>Ar</sub>), 132.9 (C<sub>Ar</sub>), 131.5 (C<sub>Ar</sub>), 131.4 (CH=CH-CH<sub>2</sub>), 128.5 (CH<sub>Ar</sub>), 127.4 (CH<sub>Ar</sub>), 126.2 (CH<sub>Ar</sub>), 125.8 (CH<sub>Ar</sub>), 116.2 (CH<sub>Ar</sub>), 115.9 (CH=CH-CH<sub>2</sub>), 54.1 (CH<sub>2</sub>-CH-C=O), 52.7 (O-CH<sub>3</sub>), 32.4 (CH<sub>2</sub>-CH=CH). **HRMS (EI)** : m/z : calcd for C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>FO<sub>3</sub> : 313.12345 ; found : 313.12385 [M<sup>+</sup>].

**(E)-methyl 2-cinnamyl-2-(4-fluorobenzoyl)-5-phénylpent-4-énoate :**

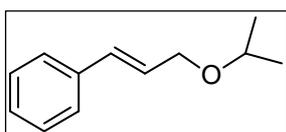
La solution est préparée avec 10 mL de méthanol et la -fluoro-2-chloroacétophénone (518 mg). Après purification, on obtient une huile jaunâtre (389 mg, 0.91 mmol). **Rdt isolé = 30 %**. **RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, δ ppm)** : 7.93 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.38-7.21 (m, 10H, H<sub>Ar</sub>), 7.15 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 6.39 (d, J = 16.0 Hz, 2H, (-CH=CH-CH<sub>2</sub>-)<sub>2</sub>), 5.99 (dt, J = 16.0, 7.5 Hz, 2H, (-CH=CH-CH<sub>2</sub>-)<sub>2</sub>), 3.69 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.05 (br dd, J = 7.5, 14.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.98 (br dd, J = 7.5, 14.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>). **RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, δ ppm)** : 194.6 (Ar-C=O), 173.3 (O-C=O), 137.1 (C<sub>Ar</sub>), 134.6 (C<sub>Ar</sub>), 131.4 (C<sub>Ar</sub>), 131.2 (CH=CH-CH<sub>2</sub>), 128.7 (CH<sub>Ar</sub>), 127.6 (CH<sub>Ar</sub>), 126.4 (CH<sub>Ar</sub>), 123.4 (CH<sub>Ar</sub>), 116.1 (CH<sub>Ar</sub>), 115.8 (CH=CH-CH<sub>2</sub>), 61.3 (O=C-C-C=O), 52.7 (O-CH<sub>3</sub>), 37.1 (CH<sub>2</sub>-CH=CH). **HRMS (EI)** : m/z : calcd for C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>FO<sub>3</sub> : 429.18605 ; found: 429.18749 [M<sup>+</sup>].

**(E)-methyl 2-(2,5-diméthyl-1-phényl-1H-pyrrole-3-carbonyl)-5-phénylpent-4-énoate :**

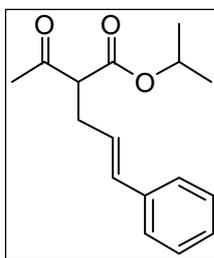
La solution est préparée avec 5 mL de MeOH et le 2-chloro-1-(2,5-diméthyl-1-phényl-1H-pyrrol-3-yl)-1-éthanone (412 mg, 1.5 mmol). Toutes les quantités sont divisées par deux pour cette synthèse catalytique. Après purification, on obtient une huile jaunâtre (379 mg, 0.98 mmol). **Rdt isolé = 65 %**. **RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, δ ppm)** : 7.52-7.46 (m, 3H, H<sub>Ar</sub>), 7.34-7.16 (m, 7H, H<sub>Ar</sub>), 6.49 (d, J = 16.0 Hz, 1H, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-), 6.40 (s, 1H, CH<sub>pyrrole</sub>), 6.23 (dt, J = 16.0, 6.0 Hz, 1H, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-), 4.20 (t, J = 7.2 Hz, 1H, CH), 3.74 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 2.90 (ddd, J = 7.0, 7.2, 14.5 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.88 (ddd, J = 7.0, 7.2, 14.5 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.32 (s, 3H, CH<sub>3pyrrole</sub>), 1.98 (s, 3H, CH<sub>3pyrrole</sub>), **RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, δ ppm)** : 190.3 (Pyr-C=O), 170.8 (O-C=O), 138.0 (C<sub>Ar</sub>), 137.4 (C<sub>Ar</sub>), 137.1 (C<sub>Ar</sub>), 132.1 (C<sub>Ar</sub>), 129.5 (C<sub>Ar</sub>), 129.2 (CH=CH-CH<sub>2</sub>), 128.8 (CH<sub>Ar</sub>), 128.5 (CH<sub>Ar</sub>), 128.0 (CH<sub>Ar</sub>), 127.2 (CH<sub>Ar</sub>), 127.1 (CH<sub>Ar</sub>), 126.2 (CH<sub>Ar</sub>), 119.3 (CH=CH-CH<sub>2</sub>), 107.6 (CH<sub>pyrrole</sub>), 56.0 (O=C-CH-), 52.3 (O-CH<sub>3</sub>), 32.7 (CH<sub>2</sub>), 13.2 (CH<sub>3pyrrole</sub>), 12.8 (CH<sub>3pyrrole</sub>).

**méthyl 3-(2,5-diméthyl-1-phenyl-1H-pyrrol-3-yl)-3-oxopropanoate :**

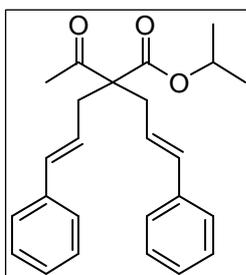
Après purification, on obtient une huile jaunâtre (127 mg, 0.47 mmol). **Rdt isolé = 31 %**. **RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, δ ppm)** : 7.47-7.43 (m, 3H, H<sub>Ar</sub>), 7.15-7.11 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 6.25 (s, 1H, CH<sub>pyrrole</sub>), 3.77 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.73 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 2.27 (s, 3H, CH<sub>3pyrrole</sub>), 1.93 (s, 3H, CH<sub>3pyrrole</sub>), **RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, δ ppm)** : 188.3 (C-C=O), 168.9 (O-C=O), 137.4 (C<sub>Ar</sub>), 137.0 (C<sub>Ar</sub>), 129.5 (C<sub>Ar</sub>), 129.2 (C<sub>Ar</sub>), 128.8 (C<sub>Ar</sub>), 127.9 (C<sub>Ar</sub>), 119.3 (C<sub>Ar</sub>), 107.6 (CH<sub>pyrrole</sub>), 52.1 (O-CH<sub>3</sub>), 47.5 (CH<sub>2</sub>), 12.9 (CH<sub>3pyrrole</sub>), 12.6 (CH<sub>3pyrrole</sub>). **HRMS (EI)** : m/z : calcd for C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub> : 388.19072 ; found : 388.19156 [M<sup>+</sup>].

**(E)-(3-isopropoxyprop-1-en-1-yl)benzene :**

Produit isolé sous forme d'une huile jaunâtre. **RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, δ ppm)** : 7.43-7.22 (m, 5H, H<sub>Ar</sub>), 6.63 (d, J = 16.0 Hz, 1H, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-), 6.32 (dt, J = 16.0, 6.0 Hz, 1H, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-), 4.16 (dd, J = 6.0, 1.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.71 (sept, J = 6.3 Hz, 1H, O-CH), 1.23 (d, J = 6.0 Hz, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). **RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, δ ppm)** : 131.8 (C<sub>sp</sub>), 131.0 (C<sub>sp2</sub>), 128.5 (C<sub>sp2</sub>), 127.5 (C<sub>sp2</sub>), 126.9 (C<sub>sp2</sub>), 126.5 (C<sub>sp2</sub>), 71.0 (O-CH), 68.7 (CH<sub>2</sub>), 22.16 (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

**(E)-isopropyl 2-acetyl-5-phenylpent-4-enoate :**

La solution est préparée avec 10 mL d'isopropanol et la chloroacétone (239 μL). Après purification, on obtient une huile jaunâtre (78 mg, 0.30 mmol). **Rdt isolé = 10 %**. **RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, δ ppm)** : 7.23-7.13 (m, 5H, H<sub>Ar</sub>), 6.38 (d, J = 16.0 Hz, 1H, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-), 6.04 (dt, J = 16.0, 6.0 Hz, 1H, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-), 5.00 (sept, J = 6.3 Hz, 1H, O-CH) 3.48 (t, J = 7.4 Hz, 1H, O=C-CH), 3.48 (t, J = 7.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.18 (s, 3H, O=C-CH<sub>3</sub>), 1.17 (d, J = 6.0 Hz, 3H, CH-CH<sub>3</sub>), 1.16 (d, J = 6.0 Hz, 3H, CH-CH<sub>3</sub>). **RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, δ ppm)** : 202.7 (CH<sub>3</sub>-C=O), 168.9 (O-C=O), 137.1 (C<sub>Ar</sub>), 132.8 (CH=CH-CH<sub>2</sub>), 128.6 (CH<sub>Ar</sub>), 127.5 (CH<sub>Ar</sub>), 126.3 (CH<sub>Ar</sub>), 125.9 (CH=CH-CH<sub>2</sub>), 69.3 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH), 59.9 (CH<sub>2</sub>-CH-C=O), 31.6 (CH<sub>2</sub>-CH=CH), 29.3 (O=C-CH<sub>3</sub>), 21.9 (CH-CH<sub>3</sub>), 21.8 (CH-CH<sub>3</sub>). **HRMS (EI)** : m/z : calcd for C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub> : 261.14852 ; found : 261.14857 [M<sup>+</sup>].

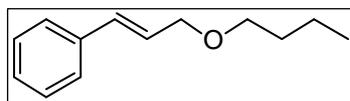
**(E)-isopropyl 2-acetyl-2-cinnamyl-5-phenylpent-4-enoate :**

La solution est préparée avec 10 mL d'isopropanol et la chloroacétone (239 μL). Après purification, on obtient une huile jaunâtre (827 mg, 2.20 mmol). **Rdt isolé = 73 %**. **RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, δ ppm)** : 7.24-7.15 (m, 10H, H<sub>Ar</sub>), 6.39 (d, 2H, J = 15.0 Hz, (-CH=CH-CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 5.95 (dt, 2H, J = 15.0, 7.5 Hz, (CH=CH-CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 5.02 (sept, J = 6.3 Hz, 1H, O-CH), 2.77 (br dd, J = 7.5, 14.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.70 (br dd, J = 7.5, 14.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.13 (s, 3H, O=C-CH<sub>3</sub>), 1.17 (d, J = 6.0 Hz, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). **RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, δ ppm)** : 204.3 (CH<sub>3</sub>-C=O), 171.0 (O-C=O), 137.0 (C<sub>Ar</sub>), 134.0 (CH=CH-CH<sub>2</sub>), 128.5 (CH<sub>Ar</sub>), 127.5 (CH<sub>Ar</sub>), 126.2 (CH<sub>Ar</sub>), 123.7 (CH=CH-

## Partie expérimentale

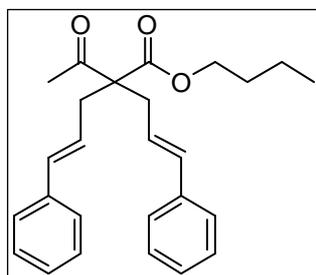
$\text{CH}_2$ ), 69.2 ( $(\text{CH}_3)_2\text{-CH}$ ), 63.8 ( $\text{O}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$ ), 35.7 ( $\text{CH}_2\text{-CH}=\text{CH}$ ), 27.1 ( $\text{O}=\text{C}-\text{CH}_3$ ), 21.7 ( $\text{CH}_3$ )<sub>2</sub>.  
**HRMS (EI)** : m/z : calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{O}_3$  : 377.21112 ; found: 377.21175 [ $\text{M}^+$ ].

### (E)-(3-butoxyprop-1-en-1-yl)benzène :



Produit isolé sous forme d'une huile jaunâtre. **RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz,  $\delta$  ppm)** : 7.43-7.23 (m, 5H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.63 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H, - $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2^-$ ), 6.32 (dt,  $J = 16.0, 6.0$  Hz, 1H, - $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2^-$ ), 4.16 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.51 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H,  $\text{O}-\text{CH}_2$ ) 1.62 (quint,  $J = 7.2$  Hz, 2H,  $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ ), 1.42 (sext,  $J = 7.2$  Hz, 2H,  $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ ), 0.96 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

### (E)-butyl 2-acétyl-2-cinnamyl-5-phénylpent-4-énoate :



La solution est préparée avec 10 mL de n-butanol et la chloroacétone (239  $\mu\text{L}$ ). Après purification, on obtient une huile jaunâtre (992 mg, 2.54 mmol). **Rdt isolé = 85 %**. **RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz,  $\delta$  ppm)** : 7.33-7.23 (m, 10H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.47 (d, 2H,  $J = 15.0$  Hz, (- $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2^-$ )<sub>2</sub>), 6.03 (dt, 2H,  $J = 15.0, 7.5$  Hz, ( $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2^-$ )<sub>2</sub>), 4.18 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ) 2.88 (br dd,  $J = 7.5, 14.5$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.80 (br dd,  $J = 7.5, 14.5$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.22 (s, 3H,  $\text{O}=\text{C}-\text{CH}_3$ ), 1.63 (quint,  $J = 7.2$  Hz, 2H,  $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ ), 1.37 (sext,  $J = 7.2$  Hz, 2H,  $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ ), 0.92 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ). **RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz,  $\delta$  ppm)** : 204.3 ( $\text{CH}_3-\text{C}=\text{O}$ ), 171.7 ( $\text{O}-\text{C}=\text{O}$ ), 137.0 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 134.2 ( $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2$ ), 128.6 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.6 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 126.3 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 123.8 ( $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2$ ), 65.5 ( $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ ), 64.0 ( $\text{O}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$ ), 35.9 ( $\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}$ ), 30.6 ( $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ ), 27.3 ( $\text{O}=\text{C}-\text{CH}_3$ ), 19.3 ( $\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 13.7 ( $\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ). **HRMS (EI)** : m/z : calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{O}_3$  : 391.22677 ; found : 391.22738 [ $\text{M}^+$ ].

## 4.2.2. A partir de chlorocétones secondaires

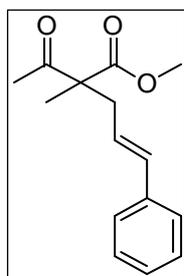
### 4.2.2.1. Protocole expérimental pour la réaction domino carbonylation/allylation de chlorocétones avec carbone tertiaire

Dans une cuve d'autoclave de 40 mL, sont introduits la 9,9-diméthyl-4,5-bis(diphénylphosphino)xanthène (34.7 mg, 0.06 mmol), et le phényl éther de cinnamyle (789 mg, 3.75 mmol), puis l'autoclave est mis sous atmosphère inerte. Dans un tube de Schlenk, une solution d'acétylacétonate de Palladium(II) (9.1 mg, 0.03 mmol), de tributylamine (2.323 mL, 9.75 mmol), et de chlorocétone (3.00 mmol) dans 10 mL de MeOH, est mise sous agitation jusqu'à parfaite homogénéité. Cette solution est alors transférée, sous atmosphère inerte, à l'aide d'une seringue, dans l'autoclave contenant la phosphine et l'éther de cinnamyle. Le réacteur est alors chargé à 15 bars de monoxyde de carbone. Puis le réacteur est mis sous agitation magnétique à une température de 90°C pendant 15 heures. Le réacteur est ensuite refroidi puis dégazé doucement. Le milieu réactionnel est alors repris dans l'éther diéthylique, lavé à l'HCl 1N, lavé avec NaOH 1N, séché sur  $\text{MgSO}_4$  anhydre puis concentré à l'évaporateur rotatif. Après purification par chromatographie flash sur gel de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 0 :100 à 90 :10), le produit d'attaque du MeOH sur le

phénate de cinnamyle ((E)-(3-methoxyprop-1-en-1-yl)benzene), le produit de méthoxycarbonylation du phénate de cinnamyle ((E)-methyl 4-phenylbut-3-enoate) et le produit allylé sont isolés

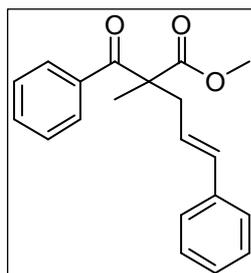
#### 4.2.2.2. Produits synthétisés

##### (E)-methyl 2-acetyl-2-methyl-5-phenylpent-4-enoate :



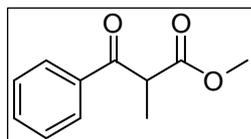
La solution est préparée avec la 3-chloro-2-butanone (303  $\mu$ L). Après purification, on obtient une huile jaunâtre (394 mg, 1.60 mmol). **Rdt isolé = 53 %**. **RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz,  $\delta$  ppm)** : 7.33-7.23 (m, 5H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.45 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ ), 6.06 (dt,  $J = 16.0, 6.0$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ ), 3.76 (s, 3H,  $\text{O}-\text{CH}_3$ ), 2.81 (br dd,  $J = 7.5, 14.5$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.67 (br dd,  $J = 7.5, 14.5$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.20 (s, 3H,  $\text{O}=\text{C}-\text{CH}_3$ ), 1.41 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ). **RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz,  $\delta$  ppm)** : 205.1 ( $\text{CH}_3-\text{C}=\text{O}$ ), 173.0 ( $\text{O}-\text{C}=\text{O}$ ), 137.0 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 134.0 ( $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2$ ), 128.5 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.4 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 126.2 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 124.2 ( $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2$ ), 59.9 ( $\text{O}=\text{C}-\text{C}-\text{O}$ ), 52.5 ( $\text{O}-\text{CH}_3$ ), 38.7 ( $\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}$ ), 26.4 ( $\text{O}=\text{C}-\text{CH}_3$ ), 19.2 ( $\text{CH}_3$ ). **HRMS (EI)** :  $m/z$  : calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_3$  : 247.13287 ; found : 247.13340 [ $\text{M}^+$ ].

##### (E)-methyl 2-benzoyl-2-methyl-5-phenylpent-4-enoate :

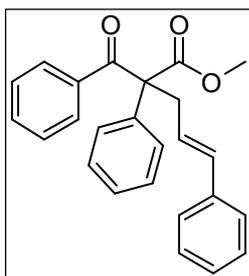


La solution est préparée avec la 2-chloro-1-phénylpropan-1-one (506 mg). Après purification, on obtient une huile jaunâtre (181 mg, 0.59 mmol). **Rdt isolé = 20 %**. **RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz,  $\delta$  ppm)** : 7.86 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{ortho}}$ ), 7.56 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{para}}$ ), 7.46 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{méta}}$ ), 7.31-7.22 (m, 5H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.39 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ ), 6.07 (dt,  $J = 16.0, 6.0$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ ), 3.67 (s, 3H,  $\text{O}-\text{CH}_3$ ), 2.98 (br dd,  $J = 7.5, 14.5$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.89 (br dd,  $J = 7.5, 14.5$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.59 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ). **RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz,  $\delta$  ppm)** : 197.0 ( $\text{Ph}-\text{C}=\text{O}$ ), 174.3 ( $\text{O}-\text{C}=\text{O}$ ), 137.1 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 135.4 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 134.0 ( $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2$ ), 132.8 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.7 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.6 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.5 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.4 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 126.3 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 124.1 ( $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2$ ), 57.3 ( $\text{O}=\text{C}-\text{C}-\text{O}$ ), 52.5 ( $\text{O}-\text{CH}_3$ ), 40.4 ( $\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}$ ), 21.3 ( $\text{CH}_3$ ). **HRMS (EI)** :  $m/z$  : calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_3$  : 309.14852 ; found : 309.14909 [ $\text{M}^+$ ].

##### methyl 2-methyl-3-oxo-3-phenylpropanoate :



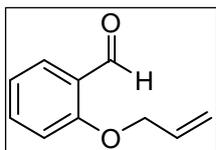
La solution est préparée avec la 2-chloro-1-phénylpropan-1-one (506 mg). Après purification, on obtient une huile jaunâtre (250 mg, 1.30 mmol). **Rdt isolé = 43 %**. **RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz,  $\delta$  ppm)** : 7.97 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{ortho}}$ ), 7.60 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{para}}$ ), 7.49 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{méta}}$ ), 4.43 (q,  $J = 7.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}$ ), 3.70 (s, 3H,  $\text{O}-\text{CH}_3$ ), 1.51 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ). **RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz,  $\delta$  ppm)** : 195.9 ( $\text{Ph}-\text{C}=\text{O}$ ), 171.4 ( $\text{O}-\text{C}=\text{O}$ ), 135.7 ( $\text{C}_{\text{sp}}$ ), 133.6 ( $\text{C}_{\text{sp}2}$ ), 128.8 ( $\text{C}_{\text{sp}2}$ ), 128.6 ( $\text{C}_{\text{sp}2}$ ), 52.5 ( $\text{O}-\text{CH}_3$ ), 48.0 ( $\text{O}=\text{C}-\text{C}-\text{O}$ ), 13.9 ( $\text{CH}_3$ ).

**(E)-methyl 2-benzoyl-2,5-diphenylpent-4-enoate :**

La solution est préparée avec la 2-chloro-1,2-diphényléthanone (500 mg, 2.17 mmol). Après purification, on obtient une huile jaunâtre (185 mg, 0.500 mmol).

**Rdt isolé = 23 %.** **RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, δ ppm) :** 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.33-7.11 (m, 11H, H<sub>Ar</sub>), 6.18 (d, J = 16.0 Hz, 1H, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-), 6.06 (dt, J = 16.0, 6.0 Hz, 1H, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-), 3.51 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3.25 (br dd, J = 7.5, 14.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.96 (br dd, J = 7.5, 14.5 Hz,

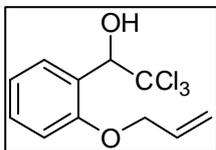
2H, CH<sub>2</sub>). **RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, δ ppm) :** 195.1 (Ph-C=O), 171.5 (O-C=O), 138.2 (C<sub>Ar</sub>), 137.4 (C<sub>Ar</sub>), 135.8 (C<sub>Ar</sub>), 133.8 (CH-CH-CH<sub>2</sub>), 132.7 (CH<sub>Ar</sub>), 129.7 (CH<sub>Ar</sub>), 128.7 (CH<sub>Ar</sub>), 128.6 (CH<sub>Ar</sub>), 128.3 (CH<sub>Ar</sub>), 128.0 (CH<sub>Ar</sub>), 127.6 (CH<sub>Ar</sub>), 127.4 (CH<sub>Ar</sub>), 126.3 (CH<sub>Ar</sub>), 124.9 (CH=CH-CH<sub>2</sub>), 66.3 (O=C-C-C=O), 52.5 (O-CH<sub>3</sub>), 43.6 (CH<sub>2</sub>-CH=CH). **HRMS (EI) :** m/z : calcd for C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub> : 371.16417 ; found : 371.16519 [M<sup>+</sup>].

**5. Synthèse de substrats pour réaction domino intramoléculaire****2-(allyloxy)benzaldéhyde (1b) :**

Dans un ballon monocol, on introduit 8.58 mL de salicylaldéhyde (0.082 mol), 9.81 g de carbonate de potassium (0.071 mol), 25 mL de THF, 25 mL de DMF et 4.45 mL de chlorure d'allyle (0.055 mol). On met le mélange sous agitation à 50°C pendant 48h. Le mélange est ensuite repris dans l'éther diéthylique, la phase

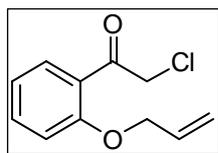
organique lavée à l'HCl 1N puis avec une solution de NaOH 1N. Après lavage à l'eau, séchage au MgSO<sub>4</sub> anhydre et concentration, on récupère une huile jaunâtre (7.23 g, 0.045 mol). **Rdt = 81 %.**

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, δ ppm) :** 7.69 (d, J = 7.5 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7.40 (t, J = 7.5 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>), 6.96 (t, J = 7.5 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>), 6.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>), 6.11-5.98 (m, 1H, CH<sub>2</sub>=CH-CH<sub>2</sub>-O), 5.39 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 5.28 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 6.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.60 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

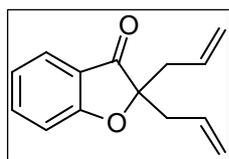
**1-(2-(allyloxy)phényl)-2,2,2-trichloroéthanol (1c) :**

Dans un ballon bicol, on introduit 500 mg de 1-(2-(allyloxy)phényl)éthanone (3.08 mmol) et on met le montage sous atmosphère inerte. On ajoute 496 µL de CHCl<sub>3</sub> (6.17 mmol) préalablement séché sur CaH<sub>2</sub> et distillé. Puis on additionne, goutte à goutte, 460 µL de DBU (3.08 mmol). On laisse sous agitation à température

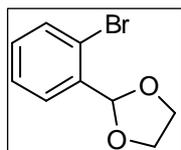
ambiante pendant 20 heures. Le mélange est repris dans le chloroforme, la phase organique lavée à l'HCl 1N, séchée sur MgSO<sub>4</sub> anhydre et concentrée à l'évaporateur rotatif. Après purification par chromatographie flash sur gel de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 0 :100 à 90 :10), on récupère une huile jaune (564 mg, 2.00 mmol). **Rdt = 65%.** **RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, δ ppm) :** 7.60 (d, J = 7.5 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7.27 (t, J = 7.5 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>), 6.94 (t, J = 7.5 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>), 6.85 (d, J = 8.4 Hz, H<sub>Ar</sub>), 6.03-5.94 (m, 1H, CH<sub>2</sub>=CH-CH<sub>2</sub>-O), 5.63 (s, 1H, -CH-OH), 5.37 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 5.23 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 6.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>).

**1-(2-(allyloxy)phényl)-2-chloroéthanone (1) :**

Dans un ballon monocol contenant 373 mg de 1-(2-(allyloxy)phényl)-2,2,2-trichloroéthanol (1.32 mmol), on ajoute 262 mg de CuCl (2.64 mmol) et on met le montage sous atmosphère inerte. On ajoute 5 mL de 1,2-DCE, préalablement séché sur CaH<sub>2</sub> et distillé. Dans un tube de Schlenk et sous atmosphère inerte, on prépare une solution de 2,2'-bipyridine (414 mg, 2.65 mmol) dans 1 mL de 1,2-DCE. On transfère alors cette solution à la solution contenant le CuCl puis on chauffe à reflux du 1,2-DCE pendant 15 heures. Le mélange est filtré sur Célite, lavé au dichlorométhane puis concentré à l'évaporateur rotatif. Après purification par chromatographie flash sur gel de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 0 :100 à 90 :10), on obtient une huile jaune (172.4 mg, 0.82 mmol). **Rdt = 62%**. **RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, δ ppm)** : 7.83 (d, J = 7.5 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7.46 (t, J = 7.5 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7.01 (t, J = 7.5 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>), 6.93 (d, J = 8.4 Hz, H<sub>Ar</sub>), 6.10-5.99 (m, 1H, CH<sub>2</sub>=CH-CH<sub>2</sub>-O), 5.38 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 5.33 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-Cl), 4.63 (d, J = 6.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>). **RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, δ ppm)** : 192.1 (C=O), 158.5 (C<sub>Ar</sub>-O), 134.7 (CH<sub>Ar</sub>), 132.1 (-CH=CH<sub>2</sub>), 131.4 (CH<sub>Ar</sub>), 125.1 (C<sub>Ar</sub>), 121.3 (CH<sub>Ar</sub>), 119.3 (=CH<sub>2</sub>), 112.7 (CH<sub>Ar</sub>), 69.7 (O-CH<sub>2</sub>), 51.1 (CH<sub>2</sub>-Cl).

**2,2-diallylbenzofuran-3(2H)-one (3) :**

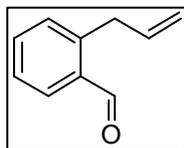
La 1-(2-(allyloxy)phényl)-2-chloroéthanone (210.7 mg, 1 mmol), le phénate d'allyle (174.6 mg, 1.1 mmol), l'acétylacétonate de palladium (3.0 mg, 0.01 mmol) et la xantphos (11.6 mg, 0.02 mmol) sont introduits dans ballon bicol de 50 mL équipé d'un réfrigérant. Le montage est mis sous atmosphère inerte puis, le méthanol (3.3 mL) et la tributylamine (0.59 mL, 2.5 mmol) sont ajoutés dans le ballon. Le mélange réactionnel est alors placé sous agitation et à reflux du méthanol pendant 4 heures. Puis, le milieu réactionnel est refroidi jusqu'à température ambiante, dilué dans l'éther diéthylique et lavé à l'HCl 1N. Après séchage sur MgSO<sub>4</sub> anhydre, filtration et concentration, le produit est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 0 :100 à 90 :10). Une huile jaunâtre est alors obtenue (203.6 mg, 0.95 mmol). **Rdt = 95%**. **RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, δ ppm)** : 7.64-7.51 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.05-6.96 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 6.63-5.49 (m, 2H, CH<sub>2</sub>=CH-CH<sub>2</sub>-), 5.06 (d, J = 16.0 Hz, 4H, =CH<sub>2</sub>), 4.96 (d, J = 10.6 Hz, 2H, C-CH-CH<sub>2</sub>). **RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, δ ppm)** : 203.5 (C=O), 171.8 (C<sub>Ar</sub>-O), 138.6 (CH<sub>Ar</sub>), 130.4 (-CH=CH<sub>2</sub>), 124.8 (CH<sub>Ar</sub>), 125.1 (C<sub>Ar</sub>), 121.3 (CH<sub>Ar</sub>), 120.3 (=CH<sub>2</sub>), 113.4 (CH<sub>Ar</sub>), 91.3 (-C-), 41.0 (C-CH<sub>2</sub>-CH=).

**2-(2-bromophényl)-1,3-dioxolane (4b) :**

Dans un ballon de 500 mL surmonté d'un Dean-Stark, l'APTS (368 mg, 1.93 mmol), l'ortho-bromobenzaldéhyde (21.9 g, 0.12 mol) et 300 mL de toluène sont introduits. Le milieu réactionnel est chauffé à reflux du toluène, et la réaction est arrêtée après 4h (plus de formation d'eau). Le milieu réactionnel est ensuite neutralisé avec une solution aqueuse de carbonate de potassium, la phase organique est lavée par une solution de saumure, séchée sur MgSO<sub>4</sub> anhydre, filtrée et concentrée. Le 2-(2-bromophényl)-1,3-dioxolane est alors purifié par distillation sous pression réduite (à 116°C sous 3.6 mbar). **Rdt = 96%**. **RMN <sup>1</sup>H**

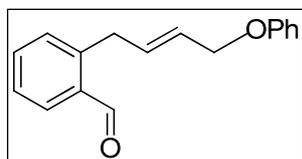
(CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, δ ppm) : 7.60 (t, J = 9.1 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.36 (t, J = 7.5 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7.27-7.22 (m, 1H, H<sub>Ar</sub>), 6.12 (s, 1H), 4.19-4.09 (m, 4H, O-CH<sub>2</sub>-). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, δ ppm) : 136.6 (C<sub>Ar</sub>), 133.0 (CH<sub>Ar</sub>), 130.7 (CH<sub>Ar</sub>), 127.9 (CH<sub>Ar</sub>), 127.5 (CH<sub>Ar</sub>), 123.0 (C<sub>Ar</sub>), 102.6 (O-CH-O), 65.5 (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-).

**2-allylbenzaldéhyde (4c) :**



Dans un ballon bicol de 100 mL, équipé d'un réfrigérant et d'une ampoule de coulée, 711 mg de magnésium (29.5 mmol) sont introduits et le montage est mis sous atmosphère inerte et sous agitation. Une solution de 2-(2-bromophényl)-1,3-dioxolane (5g, 19.5 mmol) dans 25 mL de THF sec, est introduite dans l'ampoule de coulée. 2 mL de cette solution sont ajoutés au Mg par l'ampoule de coulée et un cristal d'iode est ajouté au mélange pour démarrer la réaction. Dès que le milieu réactionnel se trouble, le reste de la solution est ajouté au goutte à goutte et le mélange est chauffé à reflux pendant 2 heures. Puis, à l'aide d'une canule, le milieu réactionnel est transféré dans un tube de Schlenk mis sous N<sub>2</sub>. Le bromure d'allyle (2.71 mL, 29.5 mmol) est alors ajouté, goutte à goutte, au milieu réactionnel à 0°C puis le milieu est laissé sous agitation pendant 30 min. Finalement, 5 mL d'une solution d'acide chlorhydrique à 10% sont ajoutés et le milieu est laissé sous agitation pendant 2 heures à température ambiante. Le milieu réactionnel est dilué dans l'éther diéthylique, la phase aqueuse extraite à l'éther 3 fois. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO<sub>4</sub> anhydre, filtrées et concentrées. Le 2-allylbenzaldéhyde est alors purifié par chromatographie flash sur gel de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 0 : 100 à 90 : 10). Une huile jaunâtre est obtenue (684 mg, 4.68 mmol). **Rdt = 24%**. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, δ ppm) : 10.27 (s, 1H, CHO), 7.87 (d, J = 7.8 Hz, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 7.56 (t, J = 7.5 Hz, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 7.42 (t, J = 7.5 Hz, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 7.32 (d, J = 8.1 Hz, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 6.05 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>), 5.14-5.08 (qd, J = 1.5, 10.2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>), 5.04-4.97 (qd, J = 1.5, 17.1 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>), 3.84 (d, J = 6.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>), RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, δ ppm) : 192.5 (C=O), 137.0 (C<sub>Ar</sub>), 134.5 (CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>), 134.0 (C<sub>Ar</sub>), 131.6 (CH<sub>Ar</sub>), 129.8 (CH<sub>Ar</sub>), 129.0 (CH<sub>Ar</sub>), 126.9 (CH<sub>Ar</sub>), 116.4 (=CH<sub>2</sub>), 31.0 (-CH<sub>2</sub>-CH).

**(E)-2-(pent-2-èn-1-yl)benzaldéhyde (4d) :**

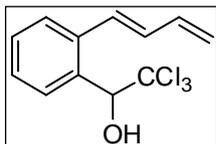


Dans un tube de Schlenk et sous atmosphère d'Argon, le catalyseur au rhuténium M1 (310.5 mg, 0.336 mmol) est introduit (boîte à gant). Une solution de 2-allylbenzaldéhyde (1.639 g, 11.2 mmol) dans 10 mL de dichlorométhane sec est ajoutée dans le tube de Schlenk. Puis, le phénate d'allyle (4.61 mL, 33.6 mmol) est ajouté et le milieu réactionnel est mis sous agitation à 40°C pendant 4h. Puis, le mélange est transféré, via une canule, dans un second Schlenk contenant 310.5 mg de M1. Le milieu est laissé sous agitation à 50°C pendant 4h. Le milieu est alors refroidi, concentré, filtré sur silice pour éliminer le catalyseur, reconcentré et purifié par chromatographie flash sur gel de silice (éther de pétrole/acétate d'éthyle 99 : 1 à 95 : 5). Une huile jaunâtre est obtenue (975 mg, 3.65 mmol). **Rdt = 33%**. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, δ ppm) : 10.25 (s, 1H, CHO), 7.85 (d, J = 7.8 Hz, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 7.53 (t, J = 7.5 Hz, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 7.40 (t, J = 7.5 Hz, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 7.30 (d, J = 8.1 Hz, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 7.25-7.10 (m, 2H, CH<sub>Ar</sub>), 6.92 (dt, J = 7.5 Hz, 3H, CH<sub>Ar</sub>), 6.34 (dt, J = 15.0, 7.5 Hz, 1H, CH-CH<sub>2</sub>-Ph), 5.64 (dt, J =

## Partie expérimentale

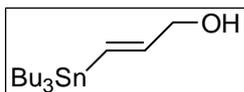
15.0, 7.5 Hz, 1H, CH-CH<sub>2</sub>-OPh), 4.68 (d, J = 7.5 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>-OPh), 3.30 (d, J = 7.5 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>-Ph), RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, δ ppm) : 192.5 (C=O), 157.2 (C<sub>Ar</sub>), 137.0 (C<sub>Ar</sub>), 134.5 (CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>), 134.0 (C<sub>Ar</sub>), 131.6 (CH<sub>Ar</sub>), 129.8 (CH<sub>Ar</sub>), 129.0 (CH<sub>Ar</sub>), 128.5 (CH<sub>Ar</sub>), 128.3 (CH<sub>Ar</sub>), 126.9 (CH<sub>Ar</sub>), 116.4 (=CH<sub>2</sub>), 114.3 (CH<sub>Ar</sub>), 112.6 (CH<sub>Ar</sub>), 112.2 (CH<sub>Ar</sub>), 65.2, (-CH<sub>2</sub>-OPh), 31.0 (Ph-CH<sub>2</sub>-CH).

### (E)-1-(2-(buta-1,3-diène-1-yl)phényl)-2,2,2-trichloroéthanol :



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, δ ppm) : 7.87 (d, J = 7.5 Hz, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 7.47 (d, J = 7.5 Hz, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 7.29 (t, J = 7.5 Hz, 2H, CH<sub>Ar</sub>), 6.96 (d, J = 15.0 Hz, 1H, Ar-CH=), 6.58 (dd, J = 15.0, 10.0 Hz, 1H, Ar-CH=CH-), 6.51 (ddd, J = 15.0, 8.9, 8.9 Hz, 1H, -CH=CH<sub>2</sub>), 5.58 (d, J = 3.9 Hz, 1H, -CH-OH), 5.30 (d, J = 16.0 Hz, 1H, -CH<sub>2</sub>), 5.17 (d, J = 8.9 Hz, 1H, -CH<sub>2</sub>), 3.19 (d, J = 4.3 Hz). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, δ ppm) : 137.7 (C<sub>Ar</sub>), 137.1 (-CH=CH<sub>2</sub>), 133.2 (Ar-CH=CH-), 132.7 (C<sub>Ar</sub>), 130.0 (Ar-CH=), 129.4 (CH<sub>Ar</sub>), 128.3 (CH<sub>Ar</sub>), 127.3 (CH<sub>Ar</sub>), 126.3 (CH<sub>Ar</sub>), 118.8 (=CH<sub>2</sub>), 103.2 (CCl<sub>3</sub>), 79.4 (-CH-OH).

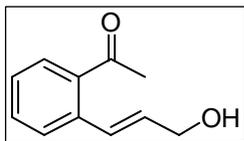
### (E)-3-(tributylstannyl)prop-2-èn-1-ol (7b) :



Dans un ballon de 250 mL et sous atmosphère inerte, on introduit 19.8 mL de (Bu<sub>3</sub>Sn)<sub>2</sub> (40 mmol) et 30 mL de THF sec. On ajoute ensuite, à -78°C, 18.2 mL de n-BuLi (39.6 mmol) en solution dans l'hexane (2.17 M). La solution est mise sous agitation à -40°C pendant 30 min. Dans un second ballon de 250 mL, on prépare une solution de CuCN (1.77 g, 19.8 mmol) dans 30 mL de THF sec. A l'aide d'une cannule, la solution contenant le composé stannylé est transférée dans le ballon contenant la solution de CuCN, à -78°C. La solution passe au jaune. On ajoute alors l'alcool propargylique (303 µL, 5.2 mmol), toujours à -78°C puis on laisse remonter la température à -10°C et on laisse sous agitation pendant 15 heures. On ajoute ensuite 10 mL de MeOH à -20°C, puis on laisse sous agitation pendant 15 minutes. On ajoute finalement 10 mL d'eau et on laisse sous agitation pendant 15 minutes à -20°C. La solution est extraite à l'ether diéthylique., La phase organique est lavée avec une solution de NH<sub>4</sub>Cl, puis avec une solution de saumure, séchée sur MgSO<sub>4</sub> anhydre et concentrée à l'évaporateur rotatif. Après purification par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle 0 :100 à 50 :50), on récupère une huile incolore (817 mg, 2.35 mmol). Rdt = 45%. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, δ ppm) : 6.23 (d, J = 19.7 Hz, J<sup>1</sup>H-<sup>117</sup>Sn = J<sup>1</sup>H-<sup>119</sup>Sn = 68.7 Hz, 1H), 6.17 (dt, J = 19.7, 4.5 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 1.73 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 1.55-1.47 (m, 6H), 1.35-1.28 (m, 6H), 0.97-0.89 (m, 15H).

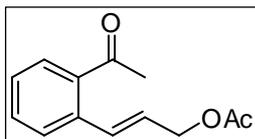
### (E)-1-(2-(3-hydroxyprop-1-èn-1-yl)phényl)éthanone (7d) :

Dans un ballon de 25 mL et sous atmosphère inerte, une solution de Pd(dba)<sub>2</sub> (0.068 mmol, 39 mg), de tétrafluoroborate de tri-*tert*-butylphosphonium (0.075 mmol, 22 mg) dans le toluène (5 mL) est mise sous agitation pendant 5 min à température ambiante. L'ortho-bromoacétophénone (0.711 mmol, 142 mg) dissoute dans 1 mL de toluène est ajoutée dans le ballon, puis la triéthylamine (0.081 mmol, 11 µL) est ajoutée au mélange. Finalement le vinnylstannane (0.677 mmol, 235 mg) est ajouté au mélange puis la solution est agitée à 80°C pendant 16h. Le mélange est ensuite ramené à température ambiante et du fluorure de potassium (2.708 mmol, 157 mg) est ajouté au mélange.



Après dilution à l'éther diéthylique, filtration sur silice, lavage à l'eau et concentration, le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle 70 :30 à 50 :50). Une huile rougeâtre est obtenue. **Rdt = 61%**. **RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, δ ppm)** : 7.54 (d, J = 7.5 Hz, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 7.52 (d, J = 7.5 Hz, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 7.49 (t, J = 7.5 Hz, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 7.36 (t, J = 7.5 Hz, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 7.15 (d, J = 15.8 Hz, 1H, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-), 6.28 (dt, J = 15.8 Hz, 5.6 Hz, 1H, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-), 4.37 (d, J = 5.6 Hz, 2H, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-), 2.62 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), **RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz, δ ppm)** : 202.1 (C=O), 137.2 (C<sub>Ar</sub>), 136.9 (C<sub>Ar</sub>), 131.7 (CH<sub>Ar</sub>), 129.2 (CH<sub>Ar</sub>) 128.8(-CH-CH=CH<sub>2</sub>), 127.9 (=CH-CH<sub>2</sub>), 127.8 (CH<sub>Ar</sub>), 127.3 (CH<sub>Ar</sub>), 63.7 (CH<sub>2</sub>), 29.8 (CH<sub>3</sub>).

**(E)-3-(2-acétylphényl)allyl acétate (7e) :**

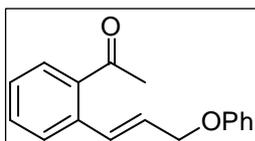


Dans un ballon de 25 mL et sous atmosphère inerte, une solution de (E)-1-(2-(3-hydroxyprop-1-èn-1-yl)phényl)éthanone (0.806 mmol, 142 mg) et de tributylamine (1.612 mmol, 224 µL) dans 2 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> est mise sous agitation à 0°C (bain de glace pendant 5 min. Le chlorure d'acétyle (0.886 mmol, 63 µL) est alors ajouté au goutte à goutte et la solution est laissée sous agitation pendant 1 heure. Puis, après extraction au dichlorométhane et lavage avec une solution saturée de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, le produit est concentré pour donner une huile rougeâtre. **Rdt = 80%**. **RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, δ ppm)** : 7.62 (d, J = 7.5 Hz, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 7.50 (d, J = 7.5 Hz, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 7.39 (t, J = 7.5 Hz, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 7.29 (t, J = 7.5 Hz, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 7.15 (d, J = 15.8 Hz, 1H, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-), 6.12 (dt, J = 15.8 Hz, 5.6 Hz, 1H, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-), 4.70 (d, J = 5.6 Hz, 2H, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-), 2.53 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.06 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**Tétrakis(triéthylphosphite) de Nickel(0) :**

Dans un ballon tricol de 100 mL, une solution vert émeraude de NiCl<sub>2</sub> (11 mmol, 1.426 g) dans 50 mL de MeOH est mise sous agitation à 0°C (bain de glace). La triéthylphosphite (55 mmol, 9.42 mL) est alors ajoutée au mélange en 2 min. La solution se colore alors en rouge-sang. La diéthylamine (24 mmol, 2.47 mL) est alors ajoutée au goutte à goutte. Après addition de 1.2 mL la solution commence à se décolorer. L'addition est alors stoppée et le mélange laissé sous agitation à froid jusqu'à précipitation de tétrakis(triéthylphosphite) de Nickel(0) sous forme d'un précipité blanc. Le précipité est alors filtré et lavé au MeOH à froid puis séché sous vide à l'abri de la lumière. **Rdt = 9%**

**(E)-1-(2-(3-phénoxyprop-1-èn-1-yl)phényl)éthanone (7f) :**



Dans un ballon de 25 mL, une solution de phénol (0.775 mmol, 73 mg) dans 0.65 mL de DMF est ajoutée à l'hydruure de sodium (0.775 mmol, 31 mg) et le mélange est mis sous agitation à température ambiante pendant 10 minutes. On ajoute alors le tétrakis(triéthylphosphite) de Nickel(0) (0.032 mmol, 23.4 mg) et une solution de (E)-3-(2-acétylphényl)allyl acétate (0.646 mmol, 141 mg) dissout dans 0.7 mL de DMF et laisse sous agitation à 50°C pendant 18h. Puis le milieu est ramené à température ambiante. Après lavage au KOH, extraction à l'éther diéthylique, séchage sur MgSO<sub>4</sub> anhydre et concentration, le mélange est purifié par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle 70 :30 à 50 :50). Une huile

*Partie expérimentale*

rougeatre est obtenue. **Rdt = 9%**. **RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz,  $\delta$  ppm)** : 7.54 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.52 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.49 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.22-7.37 (m, 3H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 6.92 (d,  $J = 7.5$  Hz, 3H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 6.84 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ ), 6.26 (dt,  $J = 15.8$  Hz, 5.6 Hz, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ ), 4.69 (d,  $J = 5.6$  Hz, 2H,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ ), 2.53 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ )



## Résumé :

Une nouvelle voie d'accès pour la synthèse d'esters alpha-allylés, à partir d'halogénures, a été mise au point par réaction domino alcoxycarbonylation/allylation, catalysée par des complexes de palladium.

Dans un premier temps, l'étude individuelle de chaque réaction mise en jeu dans la réaction domino a permis de mettre en avant l'incompatibilité des conditions réactionnelles lorsque le substrat de départ est un halogénure de benzyle alors que l'alkylation allylique de  $\beta$ -cétoesters s'est avérée être compatible avec l'alcoxycarbonylation d' $\alpha$ -halocétones. L'optimisation de la réaction d'alcoxycarbonylation d' $\alpha$ -chlorocétones et l'utilisation de Xantphos comme ligand phosphoré, a permis d'obtenir les  $\beta$ -cétoesters avec de très bons rendements en utilisant des charges catalytiques très faibles.

Dans un deuxième temps, l'alcoxycarbonylation d' $\alpha$ -chlorocétones et la réaction d'alkylation allylique ont pu être combinées de façon efficace dans une nouvelle réaction *pseudo*-domino de type I, impliquant un seul catalyseur au palladium capable de promouvoir les deux étapes, à des charges catalytiques tout à fait modérées. L'utilisation de phénate d'allyle, substrat allylique à la réactivité limitée, s'est avérée être le paramètre clé, avec l'utilisation de Xantphos, pour obtenir les  $\beta$ -cétoesters allylés avec de bons rendements et une bonne sélectivité.

Ces résultats laissent entrevoir des perspectives intéressantes d'application de la réaction domino en version intramoléculaire pour la synthèse d'hétérocycles hautement fonctionnalisés.

Mots clés : Catalyse homogène, Catalyseurs au palladium, Réaction domino, Carbonylation, Alkylation allylique

## Abstract :

A new access to  $\alpha$ -allylated esters from halocarbons was set up by palladium catalysed alcoxycarbonylation/allylation domino reaction.

First of all, each elementary reaction involved in the domino reaction was studied individually. When benzyl halide was used as the starting material, the incompatibility of the reactions conditions was clearly demonstrated whereas the compatibility of allylic alkylation of  $\beta$ -ketoesters and alcoxycarbonylation of  $\alpha$ -chloroketones was clearly established. Alcoxycarbonylation of  $\alpha$ -chloroketones was optimized and the use of Xantphos as an ancillary ligand allowed us to get  $\beta$ -ketoesters with very good yields, using a very low catalytic loading.

Then,  $\alpha$ -chloroketones alcoxycarbonylation and subsequent allylation could be efficiently combined to provide a new *pseudo*-domino *type I* sequence wherein the same catalytic system drives the two concatenated cycles at moderate catalyst loadings. The use of allylic phenyl ether, a less reactive allylic substrate, turned out to be the key factor, along with the use of Xantphos, to get allylated ketoesters with good yields and selectivity.

Further studies are aimed at applying this procedure to intramolecular domino reactions for the synthesis of highly functionalized cyclic structures.

Key words : Homogeneous catalysis, Palladium catalysts, Domino reaction, Carbonylation, Allylic alkylation.