

50376
1997
26

N° d'ordre :

THÈSE

présentée à

L'UNIVERSITÉ DES SCIENCES ET TECHNOLOGIES DE LILLE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN CHIMIE ORGANIQUE ET MACROMOLÉCULAIRE

par

Hervé BRICOUT

*ISOMÉRISATION ET SUBSTITUTION NUCLÉOPHILE
EN SÉRIE ALLYLIQUE CATALYSÉES PAR DES
COMPLEXES PHOSPHORÉS DU NICKEL*

Soutenue le 7 Janvier 1997 devant la commission d'examen :



MM.	A. MORTREUX	Président
	J.-C. FLAUD	Rapporteur
	D. SINOU	Rapporteur
	V. HENRYON	Examineur
	J.-F. CARPENTIER	Examineur



Au dragon chantant,

A sa source,

Aux miennes,

A mon double.

Ce travail a été effectué au Laboratoire de Catalyse Homogène (U.R.A 402) de l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Lille, sous la direction d'André Mortreux, Professeur à l'Université des Sciences et Technologies de Lille.

Je tiens à rendre hommage à la mémoire du Professeur Francis Petit [†] qui m'a accueilli dans son laboratoire et à témoigner du souvenir admiratif que j'en conserve.

Mes remerciements vont tout spécialement à Monsieur André Mortreux pour les précieux conseils qu'il m'a toujours prodigués. Il me fait l'honneur de présider ce jury.

Messieurs Jean-Claude Fiaud, Directeur de Recherches au C.N.R.S, et Denis Sinou, Professeur à l'Université Claude Bernard de Lyon, ont bien voulu juger ce travail. Je les en remercie vivement.

Monsieur Vivien Henryon, Ingénieur au Centre de Recherche, d'Ingénierie et de Technologie (C.R.I.T, Saint-Fons) chez Rhône-Poulenc, me fait l'honneur de siéger à ce jury. Je lui adresse mes plus vifs remerciements.

Je tiens également à exprimer toute ma reconnaissance à Monsieur Jean-François Carpentier, Chargé de Recherches au C.N.R.S, pour sa participation au jury et pour l'aide précieuse qu'il m'a fournie durant ma thèse.

Mes remerciements vont également à Monsieur Yves Castanet, Professeur à l'I.U.T A de Lille, Monsieur Eric Monflier, Professeur à l'Université d'Artois, Madame Francine Agbossou, Chargée de Recherches au C.N.R.S, Monsieur Sylvain Pellegrini, Maître de Conférences à l'U.S.T.L, Madame Isabelle Suisse, Maître de Conférences à l'I.U.T A de Lille et Monsieur Thomas Chenal, Maître de Conférences à l'I.U.T A de Lille, pour les longues et profitables discussions que nous avons eues ensemble.

Je remercie tout particulièrement Madame Méliet et Monsieur Ricart pour l'aide technique qu'ils m'ont apportée. J'adresse également mes remerciements les plus sincères à Madame Isabelle Suisse, Maître de Conférences à l'I.U.T A de Lille, à Monsieur Alain Roucoux, Maître de Conférences à l'Université de Rennes, à Monsieur Frédéric Hapiot, Maître de Conférences à l'Université d'Artois ainsi qu'à Monsieur Marc Devocelle, pour la synthèse des ligands aminophosphine-phosphinites et bis(aminophosphine)s testés en substitution nucléophile allylique asymétrique.

Je remercie tout le personnel de l'E.N.S.C.L et en particulier Messieurs Philippe Lambourg et Christian Poupaert qui m'ont permis d'effectuer mes travaux dans de bonnes conditions. Je tiens également à rendre hommage à la mémoire de Madame Martine Beaumarez[†] dont la gaieté nous manque toujours.

La bonne ambiance restera pour moi un souvenir de thèse inoubliable et mes voisins de paillasse y sont pour beaucoup.

J'adresse donc un Grand Merci à vous, "Docteur Lumbago" (Georges Frémy), "Streumon de Rosewell" (Eric Civade), "Chtipépère Helvétique" (Philippe Suisse), "Trémaboy" (Saïd Naïli) et autres "jeunes qui n'en veulent des résultats", comme le "Fromager Morel" (Sébastien Tilloy) ou "Yoyo le Sumo" (Franky Bertoux) ! Bon courage, et tous mes voeux de réussite !

SOMMAIRE

<u>INTRODUCTION</u>	11
<u>CHAPITRE I : ISOMÉRISATION D'OLÉFINES ET D'ALCOOLS ALLYLIQUES</u> CATALYSÉE PAR DES COMPLEXES DU NICKEL	13
I - Bibliographie	13
<u>I.1 - Isomérisation des oléfines</u>	13
I.1.1 - Généralités	13
I.1.2 - Catalyse par des complexes du nickel zérovalent en milieu acide	15
I.1.3 - Isomérisation du cycloocta-1,5-diène	17
<u>I.2 - Isomérisation des alcools allyliques</u>	19
I.2.1 - Généralités	19
I.2.2 - Catalyse par des complexes du nickel	22
II - Résultats expérimentaux	24
<u>II.1 - Isomérisation d'oléfines</u>	24
II.1.1 - Isomérisation du cycloocta-1,5-diène	24
II.1.1.1 - <i>Système Ni⁰ / DPPB / XH</i>	24
II.1.1.2 - <i>Système Ni⁰ / P(n-Bu)₃ / TFA</i>	29
II.1.2 - Isomérisation de l'allylbenzène	31
<u>II.2 - Isomérisation d'alcools allyliques</u>	34
II.2.1 - Isomérisation du géraniol	34
II.2.1.1 - <i>Sélectivité de la réaction</i>	34
II.2.1.2 - <i>Influence de la nature du cocatalyseur acide utilisé</i>	35
II.2.1.3 - <i>Désactivation du système catalytique</i>	37
II.2.1.4 - <i>Isomérisation du préinol</i>	42
II.2.1.5 - <i>Influence de la nature du ligand utilisé</i>	46
II.2.2 - Isomérisation du cyclohex-2-én-1-ol	47
II.2.3 - Réaction de l'alcool allylique	49
III - Conclusion	50

CHAPITRE II : ALLYLATION DE NUCLÉOPHILES "MOUS"	51
PAR DES DÉRIVÉS ALLYLIQUES OXYGÉNÉS, CATALYSÉE PAR DES COMPLEXES DU NICKEL ZÉROVALENT	
I - Substitution nucléophile allylique catalysée par les métaux de transition :	52
Bibliographie générale	
<u>I.1 - Généralités</u>	52
<u>I.2 - Catalyse par le palladium</u>	52
I.2.1 - Substrats et nucléophiles	53
I.2.2 - Cycle catalytique	53
I.2.3 - Stéréochimie de la réaction	54
<u>I.3 - Catalyse par le Nickel</u>	55
II - Résultats expérimentaux	58
<u>II.1 - Alkylation par l'alcool allylique</u>	58
II.1.1 - Alkylation de l'alcool allylique par lui même	58
<i>II.1.1.1 - Bibliographie</i>	58
<i>II.1.1.2 - Résultats expérimentaux</i>	59
II.1.2 - Alkylation d'amines secondaires et de composés β -dicarbonylés par l'alcool allylique	64
<i>II.1.2.1 - Bibliographie</i>	64
<i>II.1.2.2 - Alkylation de la diéthylamine par l'alcool allylique</i>	67
<i>II.1.2.3 - Alkylation de composés β-dicarbonylés par l'alcool allylique</i>	69
<i>II.1.2.4 - Interprétation des effets de solvant constaté dans les réactions d'alkylation par l'alcool allylique</i>	75
II.1.3 - Conclusion	77
<u>II.2 - Alkylation par des dérivés O-alkylés de l'alcool allylique</u>	78
II.2.1 - Bibliographie	78
II.2.2 - Résultats expérimentaux	80
<i>II.2.2.1 - Amination de l'éther d'allyle et d'éthyle</i>	80
<i>II.2.2.2 - Alkylation de l'éther diallylique</i>	80
<i>II.2.2.3 - Isomérisation du vinyloxirane</i>	82
II.2.3 - Conclusion	84

<u>II.3 - Alkylation par des dérivés <i>O</i>-acylés et <i>O</i>-phénylés d'alcools allyliques</u>	85
II.3.1 - Alkylation de la diéthylamine par l'acétate d'allyle et l'oxyde d'allyle et de phényle	85
II.3.1.1 - Bibliographie	85
II.3.1.2 - Résultats expérimentaux	85
II.3.1.3 - Interprétation des effets de sel et de solvant constatés	94
II.3.1.4 - Conclusion	107
II.3.2 - Alkylation de la diéthylamine par des dérivés substitués <i>O</i> -acylés et <i>O</i> -phénylés de l'alcool allylique	109
II.3.2.1 - Activité du système "Ni(COD) ₂ / DPPB"	109
II.3.2.2 - Sélectivité et transposition allylique	115
II.3.2.3 - Conclusion	122
II.3.3 - Alkylation du malonate de diméthyle par des dérivés <i>O</i> -acylés et <i>O</i> -phénylés d'alcools allyliques	123
II.3.3.1 - Bibliographie	123
II.3.3.2 - Acétate d'allyle et oxyde d'allyle et de phényle	124
II.3.3.3 - Dérivés substitués <i>O</i> -acylés et <i>O</i> -phénylés de l'alcool allylique	126
II.3.3.4 - Conclusion	141
II.3.4 - Substitution nucléophile allylique asymétrique	142
II.3.4.1 - Bibliographie	142
II.3.4.2 - Résultats expérimentaux	143
II.3.4.3 - Conclusion	146
II.3.5 - Conclusion	147
<u>II.4 - Alkylation par le carbonate d'allyle et de méthyle et réaction de l'acétoacétate d'allyle</u>	
II.4.1 - Alkylation par le carbonate d'allyle et de méthyle	148
II.4.1.1 - Bibliographie	148
II.4.1.2 - Résultats expérimentaux	150
II.4.2 - Réaction de l'acétoacétate d'allyle	155
II.4.2.1 - Bibliographie	155
II.4.2.2 - Résultats expérimentaux	158
II.4.3 - Conclusion	166
III - Conclusion	167

<u>CHAPITRE III : ALLYLATION DE NUCLÉOPHILES "MOUS" PAR DES AMINES</u>	
<u>N-ALLYLIQUES ET DES DIESTERS MALONIQUES 2-ALLYLIQUES</u>	
<u>CATALYSÉE PAR DES COMPLEXES DU NICKEL ZÉROVALENT</u>	169
I - Alkylation de nucléophiles "mous" par des amines N-allyliques	170
<u>I.1 - Bibliographie</u>	170
<u>I.2 - Résultats Expérimentaux</u>	172
<i>I.2.1 - Alkylation de la pipéridine par l'allyldiéthylamine</i>	172
<i>I.2.2 - Alkylation de composés β-dicarbonylés par l'allyldiéthylamine</i>	174
<u>I.3 - Conclusion</u>	179
II - Activation des diesters maloniques 2-allyliques	180
<u>II.1 - Bibliographie</u>	180
<u>II.2 - Résultats Expérimentaux</u>	182
II.2.1 - Mise en évidence de l'activation par réarrangement	182
<i>II.2.1.1 - Réarrangement de squelette</i>	182
<i>II.2.1.2 - Racémisation</i>	185
II.2.2 - Mise en évidence de l'activation par échange	187
<u>II.3 - Conclusion</u>	189
III - Conclusion	190
<u>CONCLUSION GÉNÉRALE</u>	191
<u>PARTIE EXPÉRIMENTALE</u>	193
<u>RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES</u>	203

ABRÉVIATIONS & SYMBOLES

TFA :	Acide trifluoroacétique
AcOH :	Acide acétique
PhOH :	Phénol
PhMe :	Toluène
THF :	Tétrahydrofurane
DMF :	Diméthylformamide
MeCN :	Acétonitrile
PPh ₃ :	Triphénylphosphine
DPPB :	1,4-bis(diphénylphosphino)butane
DPPP :	1,3-bis(diphénylphosphino)propane
DPPE :	1,2-bis(diphénylphosphino)éthane
DPPMAE :	1,2-bis(<i>N</i> -diphénylphosphino <i>N</i> -méthyl amino)éthane
COD-1,5 ou COD :	Cycloocta-1,5-diène
COD-1,4 :	Cycloocta-1,4-diène
COD-1,3 :	Cycloocta-1,3-diène
BCO :	Bicyclo[3.3.0]oct-2-ène
BSA :	<i>N,O</i> -bis(triméthylsilyl)acétamide
Méthallyle :	2-méthylallyle
Crotyle :	3-méthylallyle
Prényle :	3,3-diméthylallyle
AMPP :	Aminophosphine-phosphinite
BAMP :	Bis(aminophosphine)
= [^] X :	Dérivé allylique
ℳ :	Nucléophile
E [^] E' :	Composé à méthylène actif
TOF° :	Activité initiale de la réaction
C.P.V :	Chromatographie en phase vapeur
L :	Ligand donneur de 2 électrons
e.e :	Excès énantiomérique

INTRODUCTION

Un grand nombre de synthèses industrielles chimiques reposent sur des procédés catalytiques qui mettent en oeuvre essentiellement la catalyse hétérogène mais aussi les catalyses enzymatique et homogène.

La catalyse enzymatique s'est principalement développée dans l'industrie agroalimentaire mais ses applications restent limitées en raison de ses conditions d'utilisation : asepsie, pH, température.

En revanche, la catalyse en phase homogène par les métaux de transition est une alternative intéressante pour ces mêmes applications. En effet, celle-ci présente, outre l'avantage d'utiliser des conditions douces, la possibilité de contrôler la sélectivité d'une réaction en modifiant les paramètres qui sont associés au centre métallique.

Les complexes des métaux de transition ont ainsi trouvé de nombreuses applications industrielles telles que l'oxydation de l'éthylène en acétaldéhyde catalysée par le palladium (procédé Wacker), la carbonylation du méthanol en acide acétique par le rhodium (procédé Monsanto), la dimérisation du propène et des *n*-butènes par le nickel (procédé Dimersol)...

Une autre application de la catalyse homogène est l'utilisation de complexes solubles de métaux de transition associés à des ligands chiraux pour la synthèse de composés optiquement purs, d'un grand intérêt pour les industries pharmaceutiques et agrochimiques.

Les potentialités de certains systèmes énantiosélectifs ont été en particulier exploitées avec succès dans des réactions d'isomérisation et de substitution nucléophile en série allylique :

- une synthèse industrielle du *l*-menthol est en effet basée sur l'isomérisation asymétrique d'amines allyliques catalysée par le rhodium (procédé Takasago).

- l'allylation asymétrique de composés nucléophiles catalysée par le palladium (réaction de Tsuji-Trost) constitue d'autre part un outil performant pour l'obtention de synthons chiraux.

D'une manière générale et malgré l'attrait offert par le nickel par rapport au rhodium ou au palladium en termes de coût, les réactions d'isomérisation et de substitution nucléophile en série allylique n'ont essentiellement été abordées, par catalyse au nickel, que dans les cas suivants :

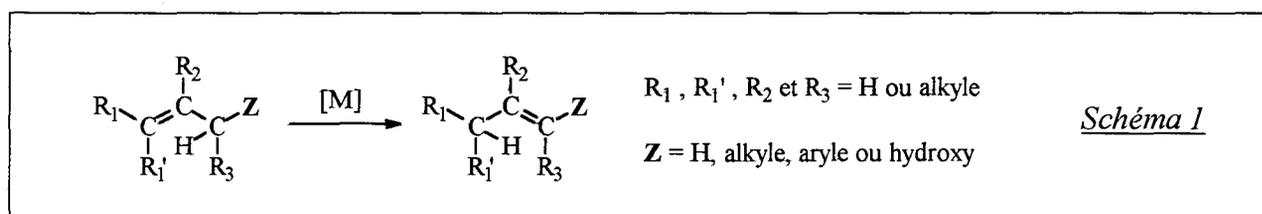
- avec des substrats oléfiniques non fonctionnalisés pour l'isomérisation
- avec des nucléophiles organomagnésiens dans le cas de la substitution.

Nous nous sommes, pour notre part, intéressés à l'étude des propriétés catalytiques de complexes du nickel dans des réactions d'isomérisation d'oléfines et d'alcools allyliques, ainsi qu'en allylation de nucléophiles non-organométalliques.

CHAPITRE I

ISOMÉRISATION D'OLÉFINES ET D'ALCOOLS ALLYLIQUES CATALYSÉE PAR DES COMPLEXES DU NICKEL

L'isomérisation d'un composé oléfinique par migration de sa double liaison carbone-carbone est une réaction classique de la catalyse homogène par les métaux de transition ⁽¹⁾. Nous nous sommes pour notre part limité au cas de la réaction présentée au schéma 1.



Suivant la nature du groupement **Z**, la réaction présentée consiste en l'isomérisation d'une oléfine (**Z** = H, alkyle ou, par extension, aryle) ou d'un alcool allylique (**Z** = OH). Dans ce dernier cas, l'énol obtenu par isomérisation se tautomérise ensuite dans le milieu en l'aldéhyde (**R**₃ = H) ou la cétone (**R**₃ = alkyle) correspondante.

I - BIBLIOGRAPHIE

I.1 - Isomérisation des oléfines

I.1.1 - Généralités

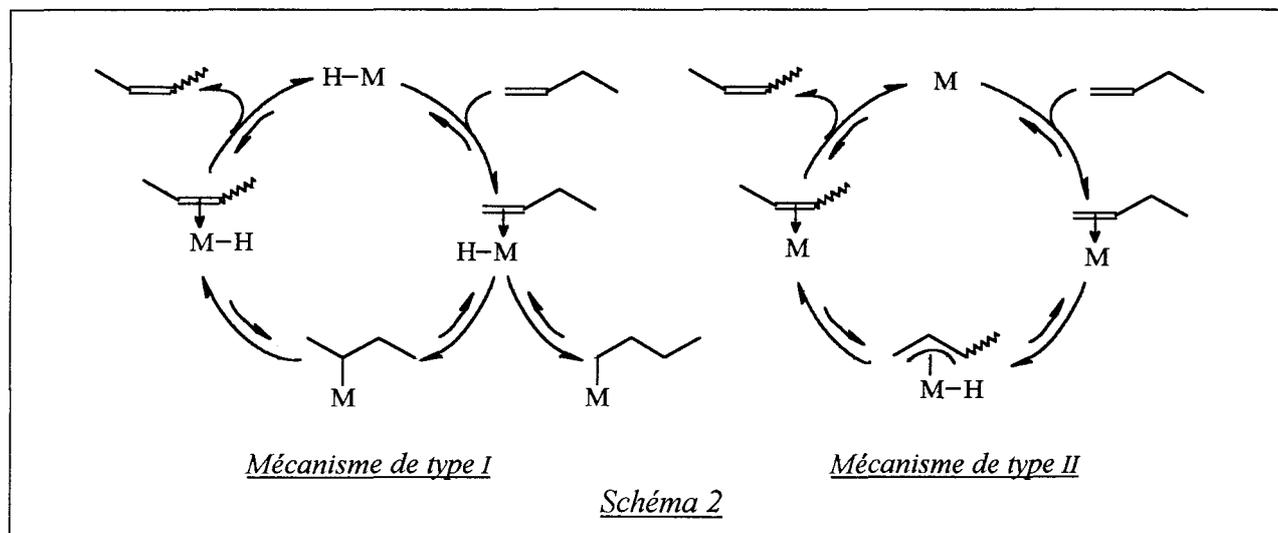
L'isomérisation des oléfines est catalysée en milieu homogène par de nombreux métaux de transition ^(1,2) : le titane ⁽³⁾, le fer ⁽⁴⁾, le ruthénium ⁽⁵⁾, l'osmium ⁽⁶⁾, le cobalt ⁽⁷⁾, le rhodium ⁽⁸⁾, l'iridium ⁽⁹⁾, le nickel ⁽¹⁰⁾, le palladium ⁽¹¹⁾, le platine ⁽¹²⁾...

Ces métaux sont actifs, soit sous la forme d'un complexe hydrure, soit sous la forme d'un complexe d'un autre type.

Dans le premier cas, le mécanisme d'isomérisation est de type "addition-élimination de l'espèce hydrure", avec passage par un complexe alkyle ^(1, 2, 3, 7, 8, 10, 11a, 12) (mécanisme de type I).

Dans le second cas, l'évolution du substrat vers le ou les produits d'isomérisation se fait par l'intermédiaire d'un complexe hydrido- π -allylique ^(1, 4, 5, 6, 9) (mécanisme de type II) ou, plus rarement, par un mécanisme avec carbocations coordinés ^(1, 11b).

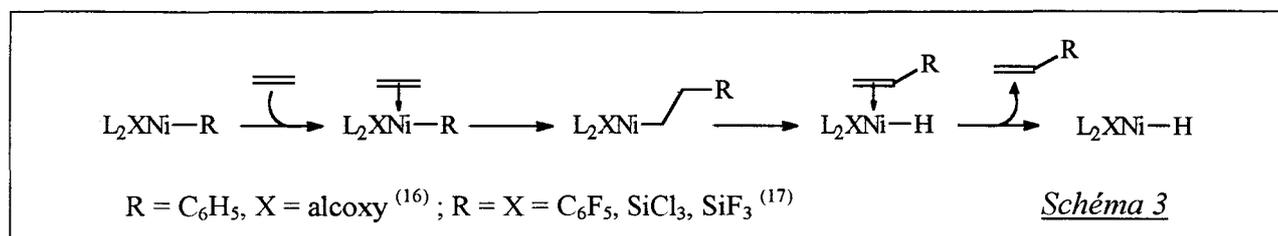
Le schéma 2 présente les mécanismes de type I et de type II dans le cas du but-1-ène.



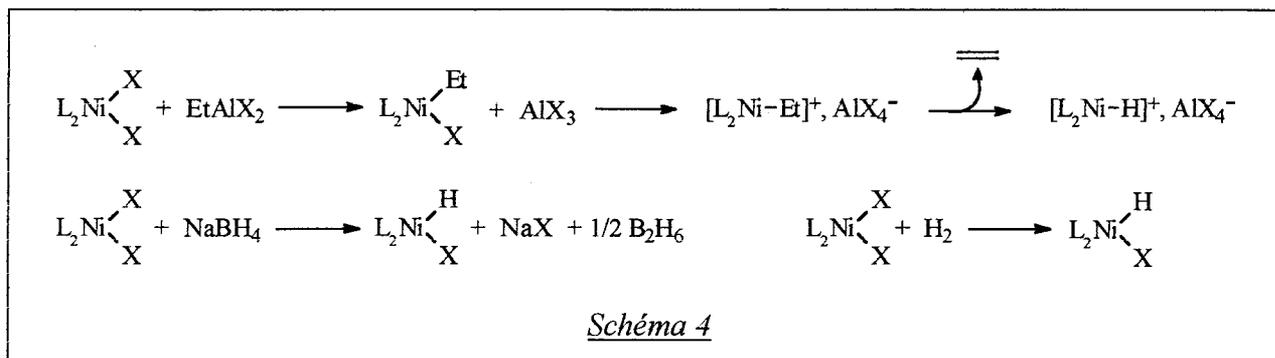
Si l'on excepte quelques cas où un mécanisme de type II a été proposé ^(13, 14, 15), la littérature montre que le nickel est actif dans l'isomérisation des oléfines essentiellement sous la forme de complexes hydrures ⁽¹⁰⁾. Ceux-ci peuvent être générés *in situ* par au moins trois méthodes :

- 1^{ère} méthode : Par une réaction d'initiation entre le substrat oléfinique à isomériser et un complexe du nickel(II) possédant un ligand de type aryle ou silyle.
- 2^{ème} méthode : Par action d'un agent réducteur sur un complexe du nickel(II).
- 3^{ème} méthode : Par action d'un composé acide sur un complexe de nickel zérovalent.

Peu décrite dans la littérature du fait de sa spécificité, la 1^{ère} méthode a notamment été utilisée par Keim ⁽¹⁶⁾ et par Klabunde ⁽¹⁷⁾, respectivement dans l'isomérisation du cycloocta-1,5-diène et du but-1-ène. L'hydruire est généré par β H-élimination, après insertion du substrat dans la liaison carbone-nickel ou silicium-nickel du complexe précurseur (schéma 3).



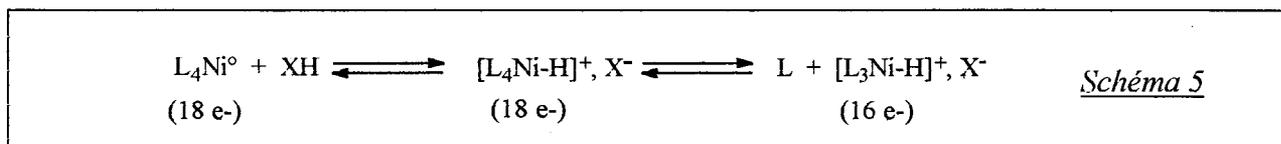
La 2^{ème} méthode a été notamment employée par Giacomelli ⁽¹⁸⁾ et par Sakakibara ⁽¹⁹⁾ avec un réducteur de type organoaluminique. Dans ce cas, le mécanisme de formation de l'espèce hydrure exploite à la fois les propriétés alkylantes et le caractère acide de Lewis du réducteur (schéma 4). La double alkylation qui conduirait à un nickel zérovalent doit être évitée. Des réducteurs de type hydrures (exemple : NaBH₄), qui sont également susceptibles de conduire à des hydrures de nickel par réaction avec des complexes de type L₂NiX₂ ⁽²⁰⁾ (schéma 4), ont aussi été utilisés dans des réactions d'isomérisation conduites selon la 2^{ème} méthode ⁽²¹⁾. Il en est de même pour l'hydrogène moléculaire ⁽²²⁾ (schéma 4) avec, dans ce cas, l'obtention de réactions d'hydrogénation compétitives à l'isomérisation.



La 3^{ème} méthode, qui est celle que nous avons utilisée dans notre étude expérimentale, va retenir davantage notre attention.

I.1.2 - Catalyse par des complexes du nickel zérovalent en milieu acide

La 3^{ème} méthode (cf. I.1.1) de génération de complexes hydrures du nickel consiste en la protonation d'un complexe tetrakis(phosphine) du nickel zérovalent par un composé acide ⁽²³⁾ (schéma 5). Le complexe hydrure ainsi formé conduit à l'espèce catalytique de la réaction d'isomérisation par dissociation de l'une des quatre phosphines coordonnées (schéma 5).

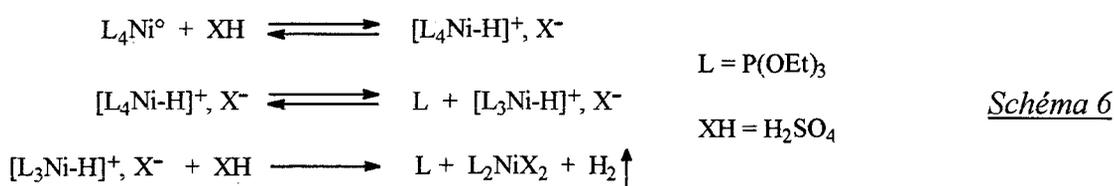


Initialement appliquée par Cramer et Lindsey à l'isomérisation du but-1-ène avec le système "Ni⁰[P(OEt)₃]₄ / H₂SO₄" ⁽²⁴⁾, cette méthode fut explicitée par Tolman qui caractérisa l'espèce hydrure {[P(OEt)₃]₄Ni-H}⁺, X⁻ impliquée dans cette réaction ^(23a, 25).

D'autres complexes tetrakis(phosphite) et tetrakis(phosphonite) du nickel associés à divers acides ont ensuite été utilisés comme catalyseurs d'isomérisation de substrats variés ⁽²⁶⁾. Des ligands triaryl- et trialkyl-phosphine ont également été employés ⁽²⁷⁾ ainsi que des diphosphines : l'activité du complexe Ni(DPPB)₂ (DPPB = 1,4-bis(diphénylphosphino)butane) dans l'isomérisation du pent-1-ène et de l'allylbenzène en présence d'acide trifluoroacétique a notamment été rapportée par Corain et Puosi ⁽²⁸⁾. Dans les mêmes conditions, l'homologue inférieur Ni(DPPP)₂ (DPPP = 1,3-bis(diphénylphosphino)propane) est totalement inactif ⁽²⁸⁾.

Lorsqu'il s'agit d'une oléfine terminale (but-1-ène, pent-1-ène, allylbenzène...), la réaction présente une activité initiale à température ambiante généralement supérieure à 1 mn⁻¹ (plus d'une mole de substrat convertie par minute et par mole de catalyseur). Néanmoins, ces bonnes performances sont à nuancer : la stabilité du catalyseur est souvent médiocre et sa décomposition dans le milieu entraîne un ralentissement ⁽²⁵⁾, voire même un arrêt de la réaction ⁽²⁹⁾.

La stabilité des complexes [L₄Ni-H]⁺, X⁻ dépend essentiellement de la nature du ligand utilisé. Tolman note une stabilité faible lorsque le ligand est P(OEt)₃ : le complexe hydrure correspondant est détruit par l'acide XH nécessaire à sa formation en une trentaine de minutes à température ambiante (conditions : [Ni{P(OEt)₃}₄] = 0,5.10⁻³ M ; [H₂SO₄] = 0,1 M ; solvant = méthanol) ^(23a). Ce processus de destruction du complexe [P(OEt)₃]₄Ni-H⁺ se ferait de façon indirecte par attaque acide de l'entité résultant de la dissociation d'une des phosphines coordonnées ^(23a) (schéma 6). Notons que cette entité n'est autre que l'espèce catalytique supposée pour la réaction d'isomérisation.

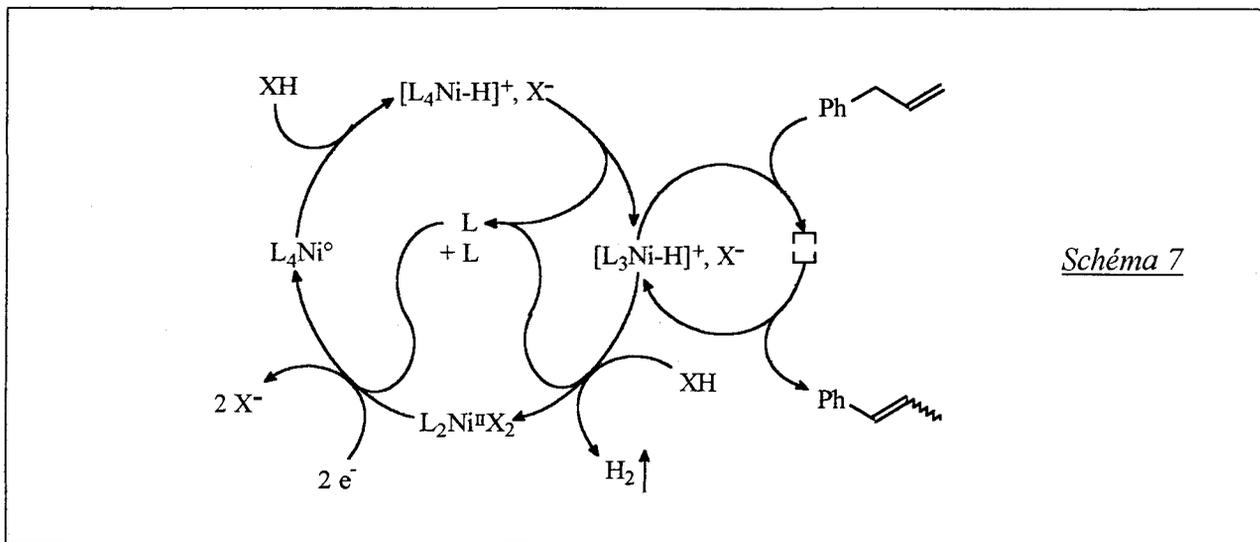


La faible stabilité des complexes hydrures à température ambiante lorsque le ligand est un phosphite ou la triphénylphosphine se traduit par une mauvaise performance des réactions d'isomérisation dans lesquelles ces ligands sont utilisés.

Les hydrures [P(OEt)₃]₄Ni-H⁺ et [(PPh₃)₄Ni-H]⁺ sont toutefois stables à -30°C mais peu actifs à cette température. Bontempelli et collaborateurs ont en effet montré qu'en les employant

dans l'isomérisation de l'allylbenzène à -30°C , on obtient une réaction stoechiométrique vis à vis du catalyseur ⁽³⁰⁾.

Ces auteurs ont pu toutefois rendre cette réaction catalytique en opérant à température ambiante avec une régénération électroassistée des espèces hydrures au fur et à mesure qu'elles se détruisent ⁽³⁰⁾ (schéma 7). Dans ces conditions, la réaction continue jusqu'à épuisement du cocatalyseur acide.



La substitution des ligands $\text{P}(\text{OEt})_3$ et PPh_3 par la diphosphine DPPE (1,2-bis(diphénylphosphino)éthane) conduit à la formation d'un hydrure stable à température ambiante ^(23-d, 30) mais inversement beaucoup moins réactif. Une réaction stoechiométrique par rapport au complexe $[(\text{DPPE})_2\text{Ni-H}]^+$ est en effet observée à 20°C dans l'isomérisation de l'allylbenzène ⁽³⁰⁾. Elle aurait pour cause la formation d'un complexe stable entre l'espèce catalytique et le β -méthylstyrene issu de la réaction ⁽³⁰⁾.

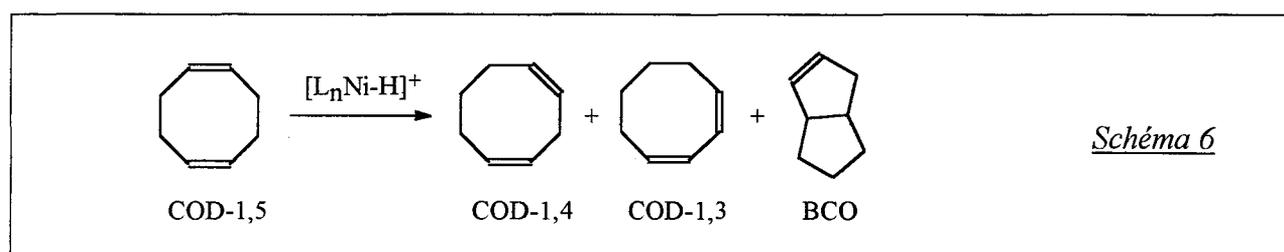
I.1.3 - Isomérisation du cycloocta-1,5-diène

L'isomérisation du COD-1,5 (cycloocta-1,5-diène) est catalysée par de nombreux métaux de transition ^(5, 6, 12, 13) dont le nickel. Ce dernier est actif sous la forme de complexes hydrures générés par les méthodes 2 ou 3 évoquées précédemment (cf. I.1.1).

La méthode 2 a été employée par Sakakibara et collaborateurs : le système " $\text{Ni}(\text{acac})_2$ / phosphite / $\text{Et}_3\text{Al}_2\text{Cl}_3$ " réalise ainsi l'isomérisation du COD-1,5 très rapidement et à basse température (activité initiale $\sim 25 \text{ mn}^{-1}$ à -30°C) ⁽¹⁹⁾.

C'est en utilisant la méthode 3 que l'isomérisation du COD-1,5 a été réalisée par Kiji, Miura et Furukawa ⁽²⁷⁾ : la génération de l'espèce catalytique est réalisée par combinaison du nickel[bis(cycloocta-1,5-diène)] ($\text{Ni}(\text{COD})_2$) avec des phosphines simples (PCy_3 , $\text{P}(n\text{-Bu})_3$, PPh_3 , $\text{P}(\text{OEt})_3$ et $\text{P}(\text{OPh})_3$), en présence d'acide acétique ou trifluoroacétique (TFA).

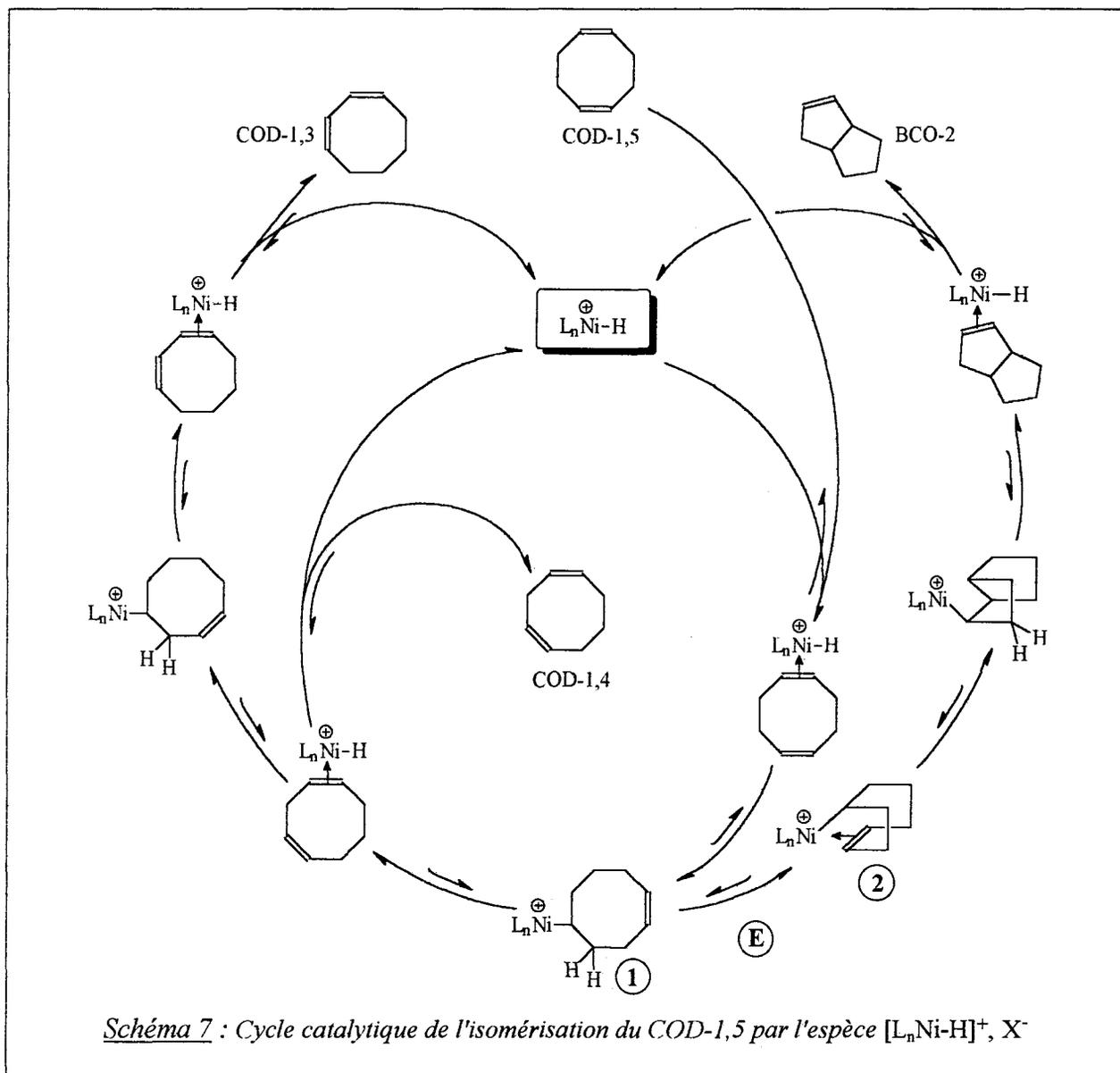
Suivant le couple "phosphine / acide" utilisé, une conversion allant de 3 à 100% est obtenue en 4h à 80°C avec un rapport initial "COD-1,5 / Ni" de 50. La réaction conduit avec une bonne sélectivité (jusqu'à 82%) au BCO (bicyclo[3.3.0]oct-2-ène) dont la formation à partir du COD-1,5 a lieu parallèlement à celle des isomères de position relative des deux doubles liaisons (schéma 6).



Le COD-1,3 (cycloocta-1,3-diène) est obtenu par isomérisation du COD-1,4 (cycloocta-1,4-diène) initialement formé. Le BCO provient quant à lui d'une évolution différente de l'espèce σ -alkylnickel (1) qui précède, dans le cycle catalytique proposé, l'étape de formation du COD-1,4 (schéma 7).

La sélectivité en BCO serait contrôlée par l'étape E conduisant à l'intermédiaire 2 (schéma 7) et dépendrait donc de la possibilité de coordination de la double liaison dans le complexe σ -alkylnickel 1. Les auteurs notent en effet une diminution de la sélectivité en BCO lorsqu'ils augmentent le rapport "phosphine / nickel" ⁽²⁷⁾. Cette observation est expliquée par le fait qu'un excès de ligand diminue la probabilité d'accès à l'intermédiaire 2 par augmentation du nombre "n" de ligands coordonnés dans le complexe 1 (schéma 7). Farona et collaborateurs ont obtenu une sélectivité de 99% en BCO en utilisant un système catalytique sans phosphine (système " Ni^{II} / AlEtCl_2 ") ⁽³¹⁾. Ce résultat confirme que l'accès au dérivé bicyclique est probablement favorisé par une espèce sous-coordinée.

L'obtention d'une sélectivité de 95% en cycloocta-1,4 et 1,3-diènes en employant le système " $\text{Ni}(\text{COD})_2$ / DPPE" ⁽²⁷⁾ (DPPE = 1,2-bis(diphénylphosphino)éthane) laisse supposer que la nature bidentate du ligand DPPE interdit la coordination de la double liaison dans le complexe 1.



I.2 - Isomérisation des alcools allyliques

I.2.1 - Généralités

D'une façon générale, l'isomérisation de dérivés allyliques fonctionnalisés par catalyse homogène avec des métaux de transition a fait l'objet de nombreux travaux.

Ces dérivés peuvent être classés en deux groupes principaux suivant la nature de l'hétéroatome porteur du radical allylique : atome d'oxygène (alcools, éthers, esters allyliques...) ou atome d'azote (amines, amides, imides, uréthanes allyliques...). Dans tous les cas, la réaction d'isomérisation est thermodynamiquement favorisée par le fait que le produit d'arrivée est stabilisé par résonance (schéma 8).

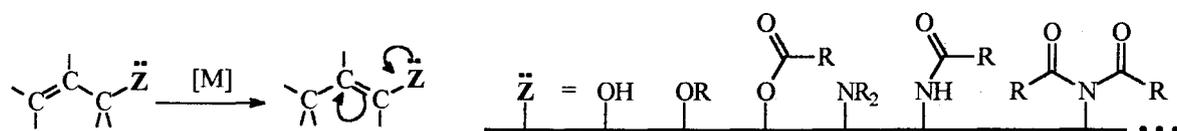


Schéma 8

Les métaux de transition actifs dans l'isomérisation des dérivés allyliques fonctionnalisés sont nombreux. La littérature reporte ainsi des exemples avec le molybdène (alcools⁽³²⁾, éthers et amines⁽³³⁾), le fer (alcools⁽³⁴⁾, éthers⁽³⁵⁾, esters⁽³⁶⁾, amides et imides⁽³⁷⁾), le ruthénium (alcools⁽³⁸⁾, éthers⁽³⁹⁾, amines, amides et imides⁽⁴⁰⁾), le cobalt (alcools⁽⁴¹⁾, éthers⁽⁴²⁾, amines⁽⁴³⁾), le rhodium (alcools⁽⁴⁴⁾, éthers⁽⁴⁵⁾, amines^(46, 47)), l'iridium (alcools⁽⁴⁸⁾, éthers⁽⁴⁹⁾), le palladium (éthers⁽⁵⁰⁾, amides et uréthanes *N*-allylés⁽⁵¹⁾), le platine (esters⁽⁵²⁾ et amides⁽⁵³⁾) et le nickel, métal auquel nous nous intéresserons plus en détail dans la partie suivante.

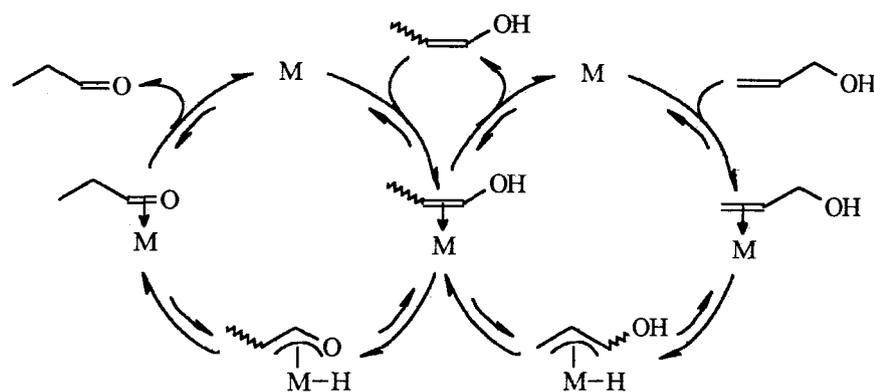
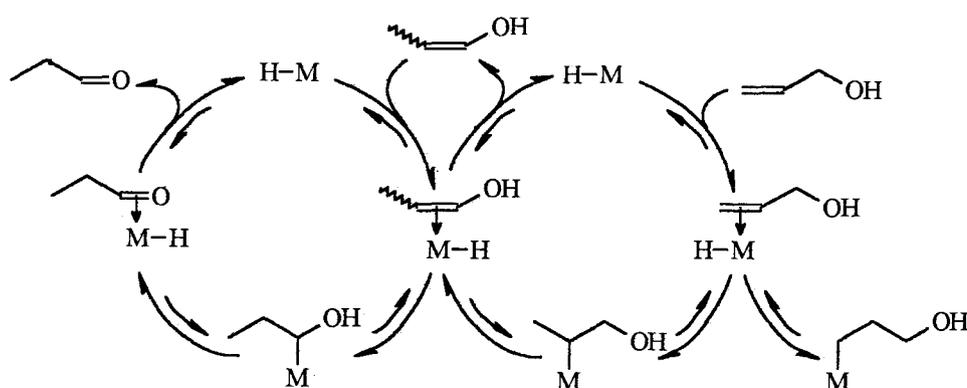


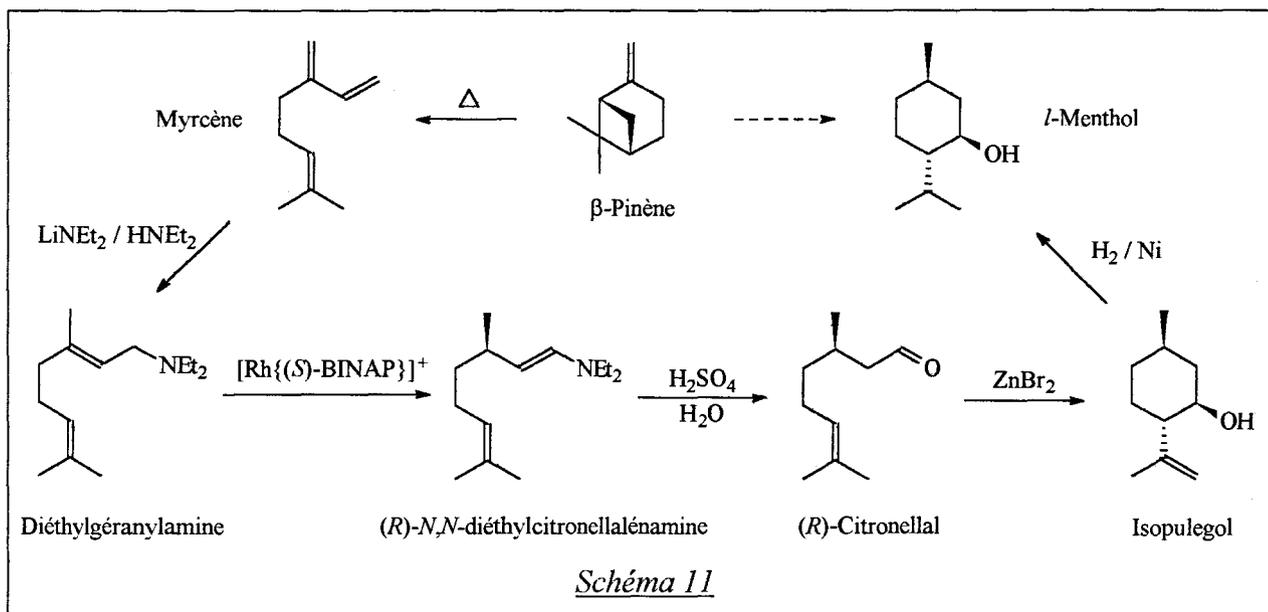
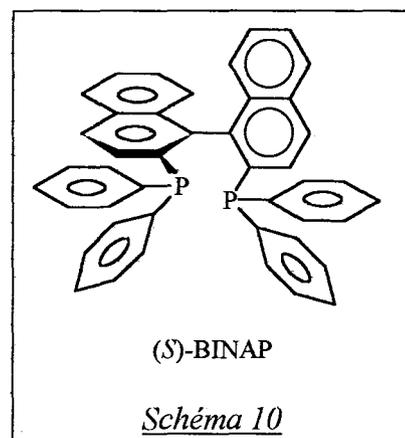
Schéma 9

En ce qui concerne l'isomérisation des alcools allyliques en composés carbonylés, on retrouve, à côté de mécanismes d'un autre type ^(38b, c et d), les deux principaux mécanismes évoqués pour l'isomérisation des oléfines (cf. I.1.1).

A titre d'exemples, l'isomérisation des alcools allyliques en présence du complexe $\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_6(\text{OTs})_2$ repose sur un mécanisme d'addition-élimination d'une espèce hydrure générée *in situ* ^(39a) (mécanisme de type I), alors que les complexes cationiques $[\text{RhL}_2\text{S}_2]^+$ (L_2 = diphosphine, S = solvant) catalysent cette réaction *via* un intermédiaire hydruro- π -allylique ^(44f) (mécanisme de type II) (schéma 9).

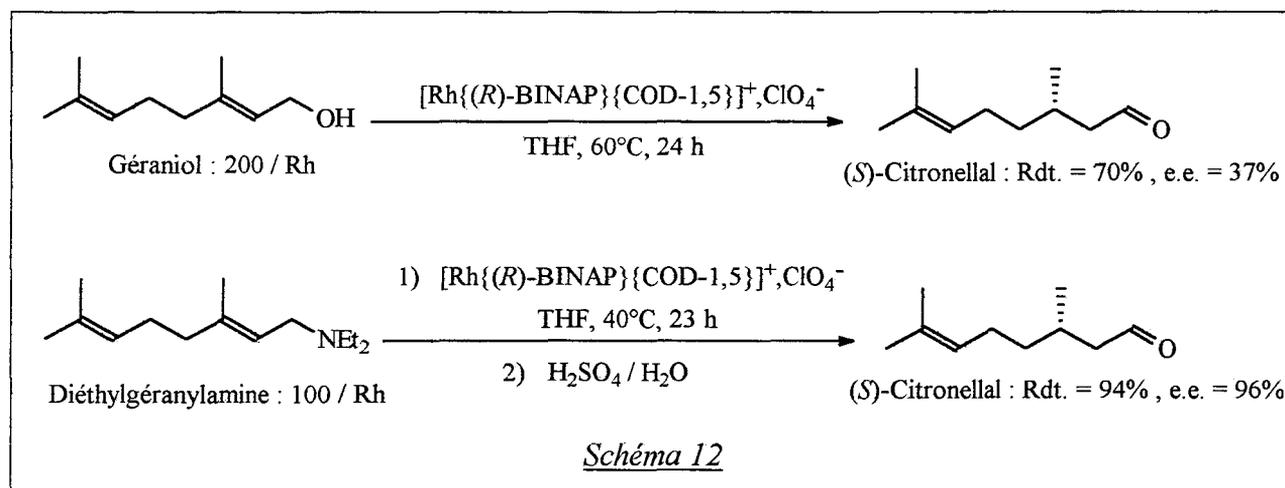
Dans ces deux types de mécanisme, le processus de tautomérisation de l'énol transitoirement formé peut faire intervenir le catalyseur (schéma 9) ou avoir lieu, selon la nature du milieu réactionnel, par catalyse acide ou basique.

L'application la plus sophistiquée de l'isomérisation d'un dérivé allylique par un métal de transition est sans aucun doute l'isomérisation asymétrique de la diéthylgéranylamine en *N,N*-diéthylcitronellalénamine. Catalysée par un complexe cationique du rhodium modifié par le ligand chiral BINAP (schéma 10), cette réaction énantiosélective à 96-99% ⁽⁴⁶⁾ constitue une étape clef du procédé industriel *Takasago* de production du *l*-menthol ⁽⁴⁷⁾.



Dans ce procédé (schéma 11), la diéthylgéranylamine est produite sélectivement par réaction de la diéthylamine avec le myrcène, en présence d'une quantité catalytique de diéthylamidure de lithium. Le myrcène est obtenu quant à lui par pyrolyse du β -pinène (constituant majoritaire de l'essence de térébenthine). Le citronnellal résultant de l'hydrolyse acide de l'énamine chirale est cyclisé en isopulegol par le bromure de zinc, avec 95% de stéréosélectivité. L'isopulegol est finalement converti en menthol par hydrogénation catalytique au nickel.

A partir du géraniol, le complexe $[\text{Rh}(\text{BINAP})]^+$ conduit directement au citronnellal mais avec un rendement et une énantiosélectivité très inférieure à ce qui est obtenu avec la diéthylgéranylamine ⁽⁵⁴⁾ (schéma 12). Cette voie d'accès au citronnellal n'est pas exploitée industriellement.



1.2.2 - Catalyse par des complexes du nickel

Bien que l'isomérisation des alcools allyliques en composés carbonylés soit catalysée en milieu hétérogène par le Nickel de Raney dans des conditions assez rudes ⁽⁵⁵⁾, on ne connaît que de rares exemples par catalyse en milieu homogène avec des complexes du nickel :

L'isomérisation de l'alcool allylique catalysée par le complexe $\text{Ni}^{\text{I}}_2(\text{CN})_2(\text{DPPB})_3$ a été réalisée par Corain et collaborateurs. Suggérant pour cette réaction un mécanisme de type II ^(15b) (schéma 12), ces auteurs font remarquer que ce complexe du nickel(I) peut être préparé préalablement par réduction de $\text{Ni}^{\text{II}}_2(\text{CN})_4(\text{DPPB})_3$ à l'aide de NaBH_4 , ou généré *in situ* par réaction de $\text{Ni}^0(\text{DPPB})_2$ avec l'acide cyanhydrique ^(15a, 56).

Bien qu'il soit actif dans l'isomérisation du pent-1-ène et de l'allylbenzène ⁽²⁸⁾, le système "Ni⁰(DPPB)₂ / TFA" est par contre totalement inopérant dans celle de l'alcool allylique ⁽²⁸⁾.

L'isomérisation d'alcools allyliques catalysée par la combinaison d'un complexe du nickel zérovalent avec un acide a toutefois été réalisée par Lochow et Miller avec le système "Ni⁰ / tri-*ortho*-tolylphosphite / HCl". Des rendements conséquents (20-100%) sont ainsi obtenus en un temps de réaction qui dépend de l'alcool utilisé (1h-11 jours à 25-50°C), mais dans des conditions souvent proches de la stoechiométrie (rapport "substrat / nickel" de 2) ⁽⁵⁷⁾. Un mécanisme de type I (schéma 9) a été suggéré pour cette réaction et on peut penser que c'est une espèce correspondant à la formule "L_nClNi-H" qui est responsable de l'activité catalytique observée.

Une espèce catalytique de ce type a également été pressentie plus récemment par Malanga et collaborateurs pour l'isomérisation de dérivés du *cis*-but-2-ène-1,4-diol catalysée par le système "Ni(DPPE)Cl₂ / RMgX / Me₃SiCl". Générée *in situ* par la suite d'étapes présentée au schéma 13, cette espèce serait responsable de la très bonne réactivité observée (réaction quantitative en quelques secondes à température ambiante avec un rapport "substrat / catalyseur" de 50) ⁽⁵⁸⁾.

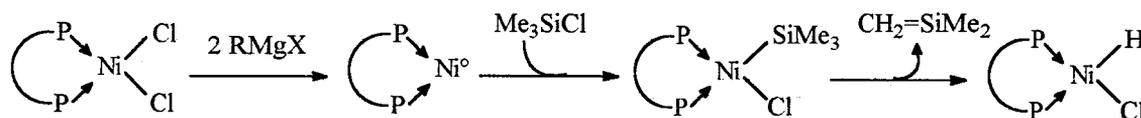


Schéma 13 (P — P = DPPE)

II - RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX

Nous nous sommes intéressés dans un premier temps à l'étude du système "Ni(COD)₂ / DPPB / XH" dans l'isomérisation du cycloocta-1,5-diène, XH étant un composé protique.

Le choix du ligand DPPB nous a été dicté par la bibliographie : contrairement à son homologue inférieur DPPP, ce ligand est actif dans l'isomérisation de l'allylbenzène⁽²⁸⁾ alors que la DPPE s'arrête quant à elle à la stoechiométrie⁽³⁰⁾. Testée dans l'isomérisation du COD-1,5 en système "Ni° / XH", la DPPE conduit d'autre part à une activité médiocre⁽²⁷⁾. En faisant le parallèle avec le substrat allylbenzène, on ne pouvait donc espérer que de meilleurs résultats en utilisant la DPPB avec le COD-1,5.

Nous avons ensuite étudié le comportement de quelques alcools allyliques vis à vis du même système catalytique "Ni° / DPPB / XH". Notre intérêt s'est principalement porté sur le géraniol, à cause de l'intérêt industriel potentiel que présente son aldéhyde isomère (cf. I.2.1).

II.1 - Isomérisation d'oléfines

II.1.1 - Isomérisation du cycloocta-1,5-diène

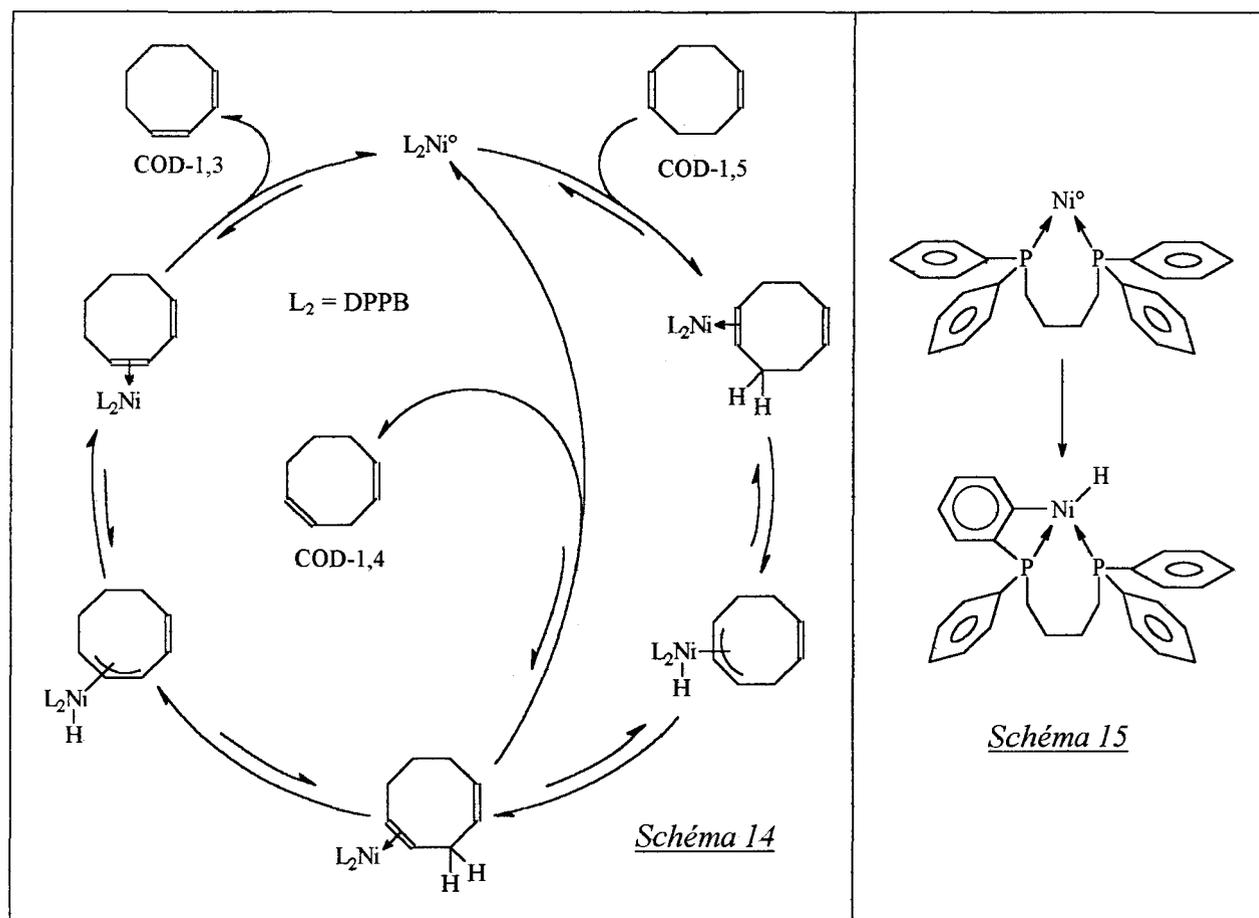
II.1.1.1 - Système Ni° / DPPB / XH

Comme indiqué au I.1.3, le système "Ni(COD)₂ / phosphine / acide" a été employé dans l'isomérisation du COD-1,5 par Kiji et collaborateurs⁽²⁷⁾. Les résultats que nous avons obtenus en utilisant le ligand DPPB dans cette réaction sont présentés dans le tableau 1.

Quel que soit le cocatalyseur acide utilisé, la réaction obtenue est particulièrement sélective en COD-1,4, isomérisé à son tour dans le milieu en COD-1,3 (entrées 2, 3 et 6) (sélectivité en COD-1,4 et -1,3 supérieure à 98%). La DPPB a donc sur ce point le même comportement que la DPPE (cf. I.1.3 ou⁽²⁷⁾ : sélectivité en COD-1,4 et -1,3 supérieure à 90%) mais semble toutefois beaucoup plus réactive (comparer l'entrée 4 avec les 3% de conversion obtenus avec la DPPE en 4 heures à 80°C dans les conditions suivantes : Ni(COD)₂ / DPPE / TFA / COD-1,5 : 1 / 1 / 4 / 50, Solvant = PhH : 0,7 ml pour 0,13 mmol de Ni⁽²⁷⁾).

Tableau 1 : Isomérisation du COD-1,5 par le système $Ni(COD)_2 / DPPB / XH$; Conditions initiales : $Ni(COD)_2 / DPPB / XH / COD-1,5 : 1 / 2 / r / 70$, Solvant = PhMe : 5 ml pour 0,13 mmol de Ni

Entrée	XH (r)	T(°C)	t(h)	Conversion (%) du COD-1,5	Sélectivités (%) en :		
					COD-1,4	COD-1,3	BCO
1	-	80	17	27	72	28	0
2	MeOH (50)	80	3,5	59	47	53	0
			25	95	9	91	0
3	AcOH (50)	80	3,5	80	20	78	2
			16	97	3	95	2
4	TFA (4)	- ambiante	<1mn	53	48	52	<1
		- puis 80	1	53	48	52	<1
5	TFA (1)	- ambiante	<1mn	48	53	47	<1
		"	1	52	47	53	<1
		- puis 80	1,5	93	8	92	<1
			16	99	1	99	<1
6	TFA (1)	- ambiante	<1mn	45	54	46	<1
		- puis 80	1,5	98	2	98	<1

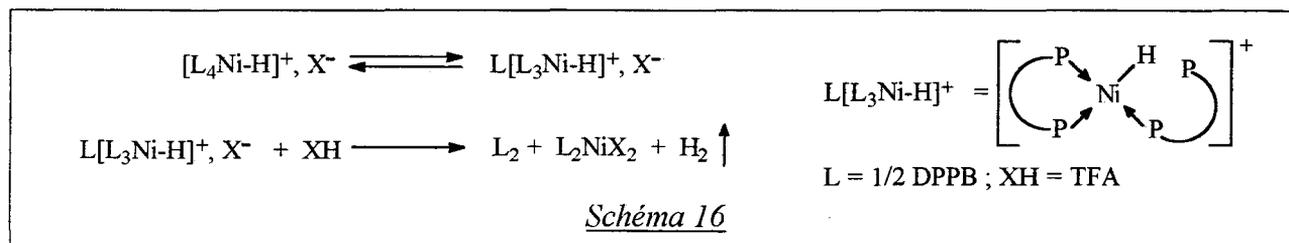


Bien que lente, la réaction a tout de même lieu en l'absence de cocatalyseur acide (entrée 1). Ceci serait propre au ligand DPPB puisqu'avec les systèmes "Ni(COD)₂ / phosphine" testés, Kiji n'observe pas d'isomérisation en l'absence d'acide⁽²⁷⁾. La solution ne contenant pas de composés protiques, on peut envisager un mécanisme d'isomérisation π -allylique (schéma 14). Une autre explication consisterait en un mécanisme d'addition-élimination d'une espèce hydrure générée par orthométtallation du ligand DPPB sur le nickel (schéma 15). La probabilité de cette réaction d'orthométtallation n'est pas négligeable : cette dernière a en effet été avancée comme un mécanisme possible de formation d'un produit de dégradation de la DPPB dans des conditions réactionnelles proches de celles utilisées ici (cf. chapitre II, II.1.1.2, schéma 56).

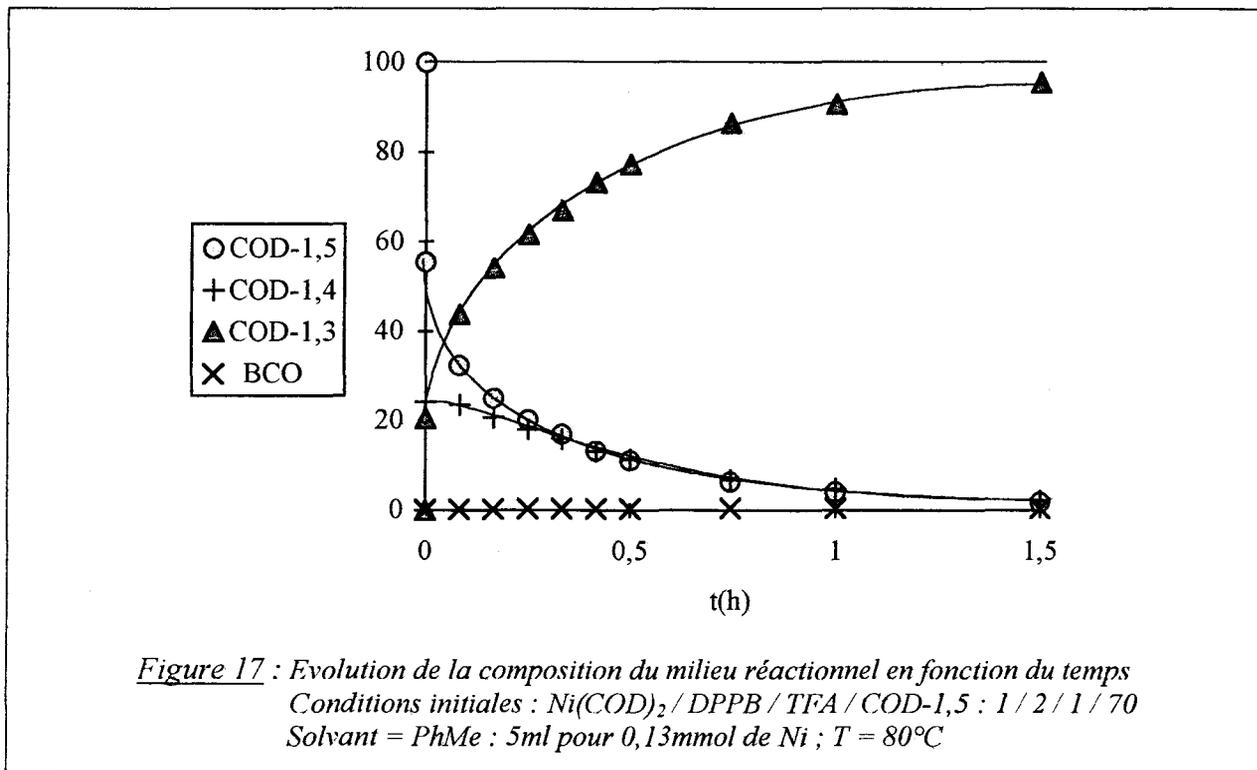
L'utilisation de méthanol (50 équivalents par rapport au nickel) augmente de façon importante la vitesse de la réaction (entrée 2).

Le choix d'un cocatalyseur plus acide que le méthanol (l'acide acétique) permet de gagner encore en rapidité (entrée 3).

Si on augmente encore la force de l'acide utilisé en prenant le TFA, on obtient, avec uniquement 4 équivalents, une vitesse initiale de réaction extrêmement rapide puisque la moitié du substrat est converti en moins d'une minute à température ambiante (entrée 4). Néanmoins, l'espèce catalytique très active est rapidement détruite puisque la composition du milieu reste ensuite inchangée et ceci, même après un chauffage de la solution à 80°C pendant une heure. Ceci peut être interprété par une réaction de dégradation de l'espèce hydrure initialement formée par l'excès d'acide. Par analogie au mécanisme proposé par Tolman avec le ligand triéthylphosphite (cf. I.1.2, schéma 6 ou^(23a)), on peut supposer que cette dégradation suit le processus décrit par le schéma 16 dans le cas de la DPPB.



En n'utilisant qu'un seul équivalent de TFA par rapport au nickel, on génère une espèce présentant une activité à température ambiante mais uniquement dans les premières secondes de la réaction (entrée 5). Un chauffage ultérieur du milieu permet une poursuite la réaction mais à vitesse plus réduite (entrée 5). Si maintenant on chauffe à 80°C dès le début de la réaction, on obtient une conversion quasiment totale au bout de 90 minutes (entrée 6). L'évolution de la composition du milieu au cours du temps correspondant à ce cas est reportée à la figure 17.

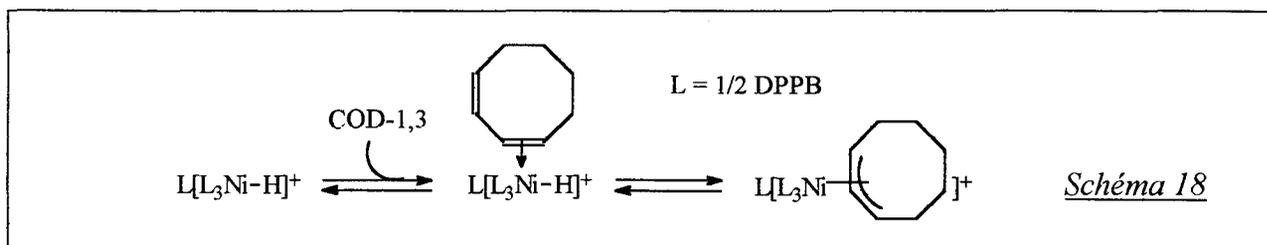


Comme dans le cas précédent, une diminution brusque de l'activité est observée dans les premières secondes de la réaction (figure 17, cf. courbe de disparition du COD-1,5). On peut avoir recours à deux interprétations de ce phénomène :

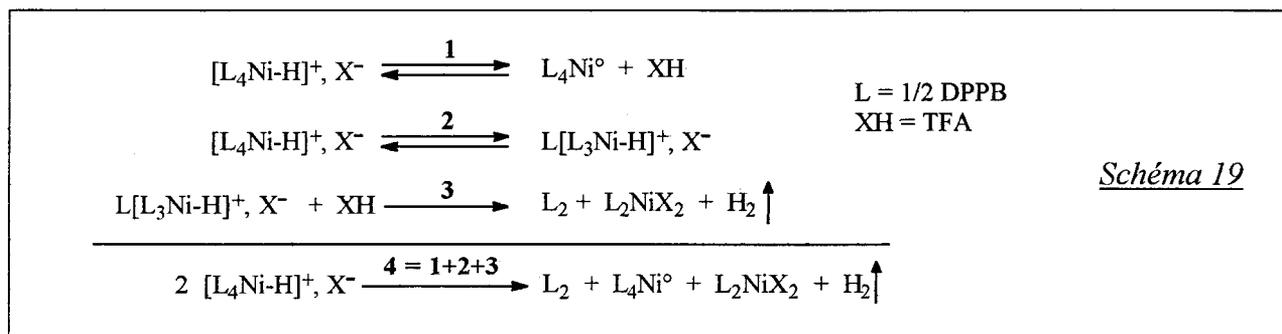
- la première consisterait à concevoir la formation successive ou conjointe de deux espèces catalytiques de nature différente, l'une beaucoup plus active que l'autre mais avec une durée de vie très faible.

- la seconde supposerait l'existence d'une seule espèce catalytique avec une chute spectaculaire de sa concentration après approximativement la demi-conversion.

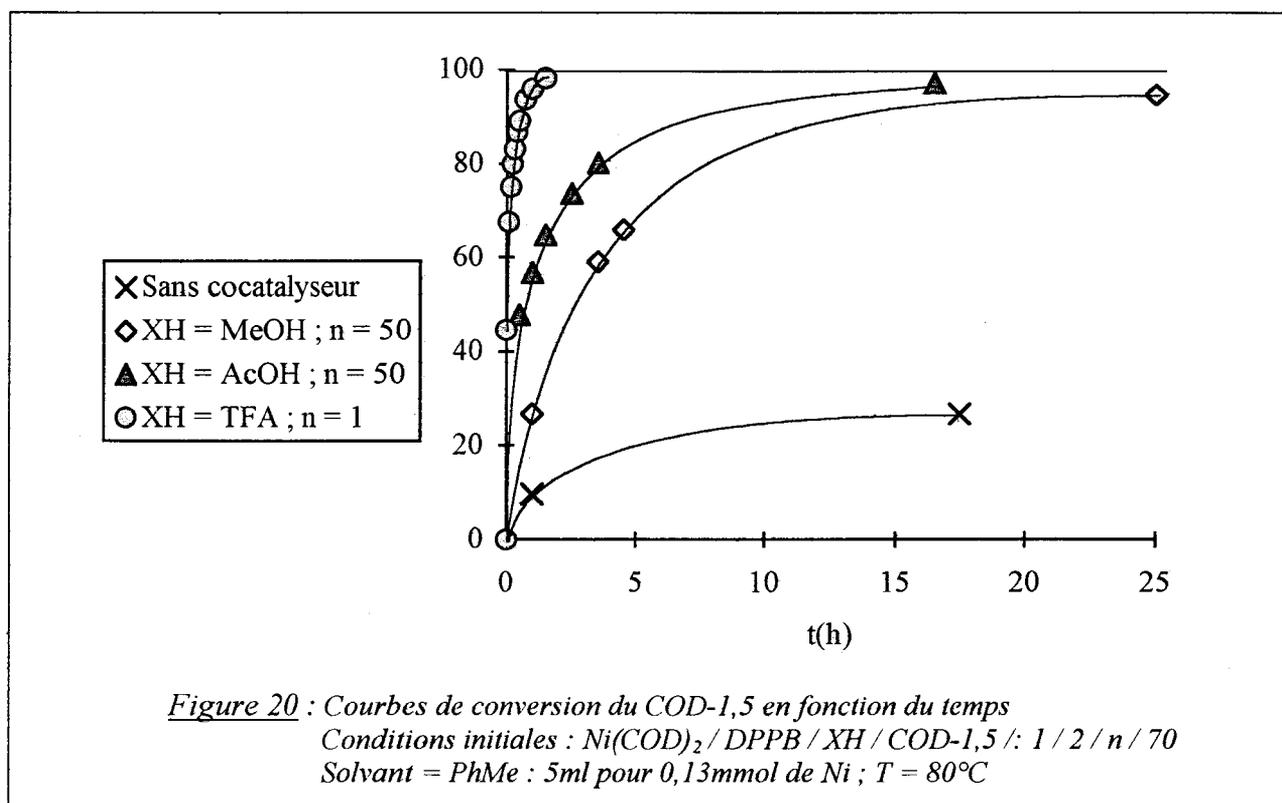
Cette chute pourrait provenir d'un empoisonnement de l'espèce active par le COD-1,3, avec formation d'un complexe π -allylique stable (schéma 18). Ce type d'empoisonnement des hydrures de nickel cationiques par les diènes conjugués a été noté par Tolman avec le butadiène dans l'isomérisation du but-1-ène ⁽²⁵⁾.



La brusque diminution d'activité observée pourrait plus vraisemblablement résulter d'une dégradation irréversible du précurseur catalytique $[(DPPB)_2Ni-H]^+$ par dismutation ^[↓] (schéma 19, réaction 4). La possibilité de dismutation provient du fait que cet hydrure peut libérer de l'acide dans le milieu par la réaction inverse de celle qui lui a donné naissance (schéma 19, étape 1). Cet acide, présent bien qu'on ait utilisé un seul équivalent de TFA par rapport au nickel, peut ensuite détruire l'espèce catalytique supposée pour la réaction d'isomérisation (schéma 19, étape 3).

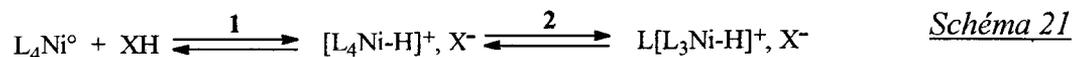


La figure 20 présente, à des fins de comparaison, les courbes de conversion du COD-1,5 correspondant aux tests catalytiques du tableau 1.



[↓] : au sens "organique" du terme, réaction du type $2 A \rightarrow A' + A$

On note une performance croissante du système avec l'acidité du cocatalyseur XH utilisé (MeOH, pKa= 16 < AcOH, pKa= 4,74 < TFA, pKa= 0,23). Pour expliquer ce phénomène, considérons le schéma 21.



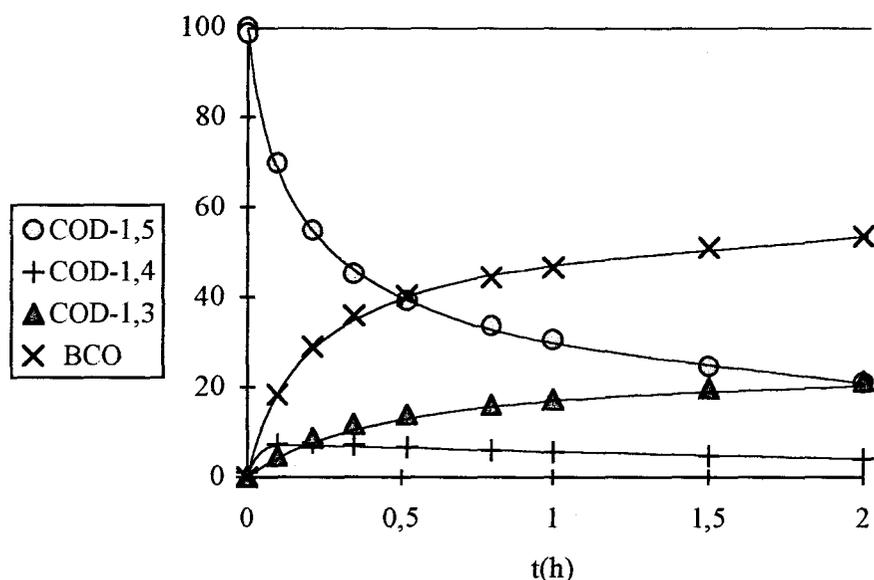
L'augmentation de l'acidité de XH provoque un déplacement vers la droite de l'équilibre 1 et, par action de masse sur l'équilibre 2, une augmentation de la concentration de l'espèce catalytique dans le milieu. Il en découle logiquement une vitesse de réaction plus importante. La nature de l'anion X⁻ peut également jouer un rôle dans l'activité intrinsèque de l'espèce catalytique. En particulier, on peut supposer qu'un anion coordinant altère ses performances par formation de l'espèce neutre L[L₃XNi-H] non réactive (18 e⁻). Le pouvoir coordinant des anions impliqués dans notre cas (MeO⁻ > AcO⁻ > CF₃CO₂⁻) semble confirmer cette hypothèse puisqu'on obtient des réactions plus rapides lorsque ce pouvoir diminue.

II.1.1.2 - Système Ni⁰ / P(*n*-Bu)₃ / TFA

Avec des ligands basiques tels que P(*n*-Bu)₃ et PCy₃ et avec le TFA comme cocatalyseur, Kiji et collaborateurs obtiennent des résultats plutôt médiocres dans l'isomérisation du COD-1,5⁽²⁷⁾. En effet, une conversion de 13% est obtenue après 4h à 80°C dans les conditions suivantes : " Ni(COD)₂ / L / TFA / COD-1,5 / PhH : 1 / 1 / 4 / 50 , Solvant = PhH : 0,7 ml pour 0,13 mmol de Ni) ".

Ces auteurs n'ayant pas effectué de suivi cinétique (tests réalisés en ampoule scellée), nous nous sommes demandés si ces faibles performances ne pouvaient pas être interprétées par une désactivation du catalyseur due à l'utilisation d'une quantité trop importante de TFA.

Nous avons dans cette optique testé la tri(*n*-butyl)phosphine en présence d'un seul équivalent de TFA par rapport au nickel. Ce test a été concluant : avec un rapport "substrat / catalyseur" de 70, nous avons obtenus 80% de conversion en 2 heures de réaction (99% en 16 heures) (figure 22).



*Figure 22 : Evolution de la composition du milieu réactionnel en fonction du temps
Conditions initiales : Ni(COD)₂ / P(n-Bu)₃ / TFA / COD-1,5 : 1 / 4 / 1 / 70
Solvant = PhMe : 5 ml pour 0,13 mmol de Ni ; T = 80°C*

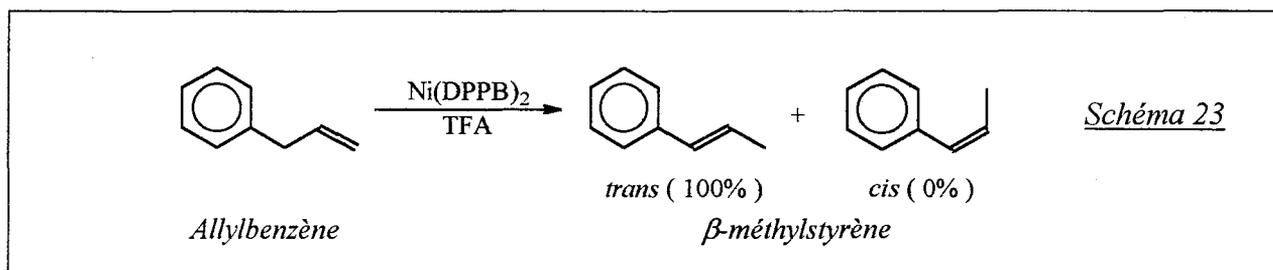
Le profil régulier de la courbe de disparition du COD-1,5 (figure 22) laisse présager une espèce catalytique "Ni-PBu₃-TFA" plus stable qu'avec la DPPB, la réaction étant toutefois beaucoup plus lente. Le système donne une sélectivité de 70% en BCO, identique à celle obtenue par Kiji et collaborateurs dans leurs conditions. Rappelons qu'avec la DPPB, ce composé bicyclique n'est formé qu'à l'état de traces.

II.1.2 - Isomérisation de l'allylbenzène

Comme indiqué au point I.1.2, l'activité catalytique du système "Ni(DPPB)₂ / TFA" dans l'isomérisation de l'allylbenzène a été rapportée par Corain et Puosi⁽²⁸⁾. Ces auteurs revendiquent la formation quantitative de *trans*-β-méthylstyrène (schéma 23) en moins de 40 minutes, dans les conditions suivantes :

$$\text{Ni(DPPB)}_2 / \text{TFA} / \text{Ph}^\wedge = : 1 / 4 / 120 ; T = 20^\circ\text{C}$$

$$\text{Solvant} = \text{PhH} : \text{volume tel que } [\text{Ni}]_{\text{milieu}} = 0,5 \cdot 10^{-3} \text{ M}$$



Nous avons pour notre part effectué deux tests catalytiques en préparant le complexe Ni(DPPB)₂ *in situ* par l'association "Ni(COD)₂ / DPPB : 1 / 2". Les résultats obtenus sont reportés dans le tableau 2.

Tableau 2 : Isomérisation de l'allylbenzène par le système Ni(COD)₂ / DPPB / TFA

Conditions initiales : Ni(COD)₂ / DPPB / TFA / Ph[^] = : 1 / 2 / 1 / S

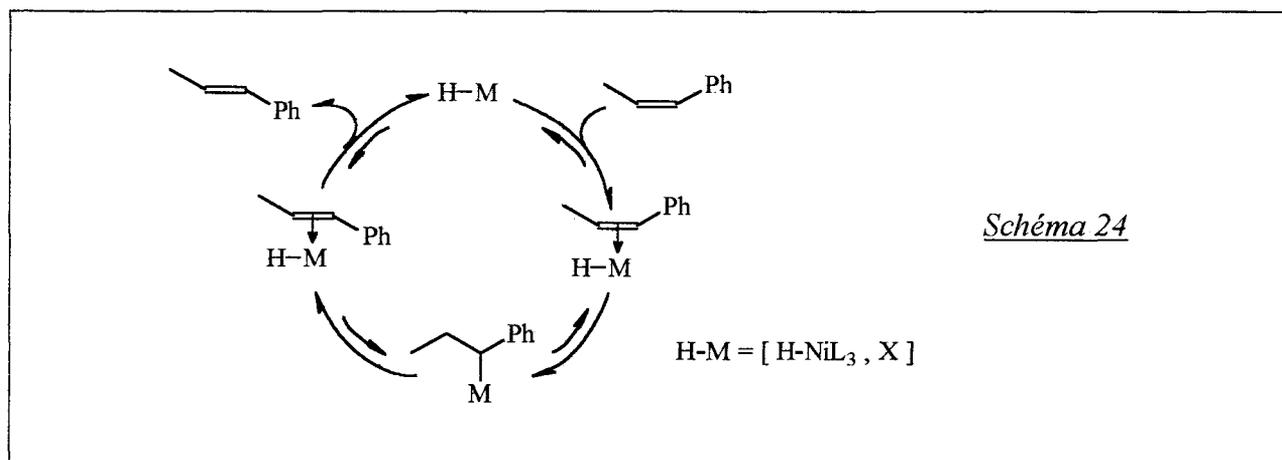
Solvant = PhMe : 5 ml pour 19 mmol de Ph[^] =

Entrée	S	[Ni](M)	T(°C)	t(mn)	Conversion de Ph [^] =	Stéréosélectivité du β-méthylstyrène		
						Cis	Trans	
1	150	~ 17.10 ⁻³	- ambiante	<1	58	53	47	
				5	99	42	58	
				30	99	42	58	
				- puis 80	20	100	17	83
				90	100	5	95	
2	300	~ 8,5.10 ⁻³	- ambiante	10	2	52	48	
				- puis 80	5	67	45	55
				30	94	40	60	

Avec un rapport "substrat / catalyseur" de 150, une conversion presque totale de l'allylbenzène est observée en 5 minutes à température ambiante (entrée 1). Ceci confirme la bonne activité obtenue par Corain et Puosi.

En ce qui concerne la sélectivité, on constate une formation initiale préférentielle de l'isomère *cis* qui s'isomérisé ensuite en l'isomère *trans* thermodynamiquement plus stable (entrées 1 et 2). Cette isomérisation *cis-trans*, également décrite dans l'isomérisation du but-1-ène⁽²⁵⁾, est catalysée par la même espèce que celle qui provoque la migration de la double liaison dans le substrat (schéma 24).

Des cinétiques favorisant la formation de l'isomère *cis* par rapport au *trans* sont très courantes dans l'isomérisation des oléfines catalysée par les métaux de transition. Le cas extrême d'une sélectivité de 98% en l'isomère *cis* a ainsi été rapporté par Kanai dans l'isomérisation du but-1-ène catalysée par le système "(PPh₃)₂NiX₂ / PPh₃ / SnCl₂ / Zn"⁽⁵⁹⁾.



Le premier test nous montre une probable désactivation rapide du catalyseur. En effet, malgré les 99% de conversion rapidement atteints, la composition du milieu à température ambiante est identique aux temps 5 et 30 minutes (entrée 1). De façon analogue à ce qui avait été observé dans l'isomérisation du cycloocta-1,5-diène par le même système catalytique (cf. II.1.1.1, tableau 1, entrée 5), un chauffage ultérieur du milieu à 80°C permet une reprise de la réaction (transformation de l'allylbenzène restant et poursuite de l'isomérisation *cis-trans* du β -méthylstyrène formé).

Dans le second test où les quantités de substrat et de solvant ont été doublées, un chauffage à 80°C est nécessaire à l'obtention d'une activité correcte car la réaction est très lente à température ambiante (entrée 2). Ce résultat surprenant vis à vis du premier test est néanmoins compatible avec les travaux de Tolman qui a montré que la désactivation des espèces [L₄Ni-H]⁺

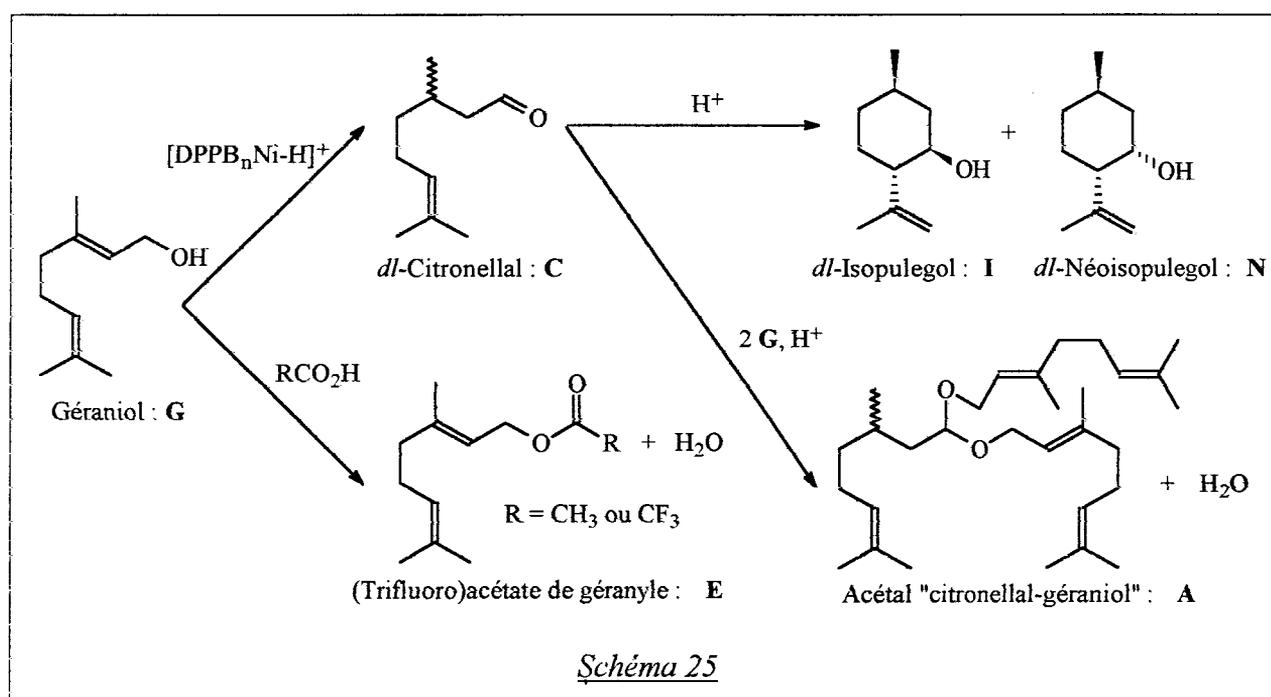
est favorisée en milieu dilué ^(23a). En favorisant la dissociation, la dilution aurait en effet pour conséquence d'augmenter la concentration de l'espèce $[L_3Ni-H]^+$ dans le milieu. Le processus de désactivation serait ainsi accéléré dans la mesure où c'est cette espèce qui est la cible de l'acidolyse irréversible évoquée précédemment (cf. I.1.2, schéma 6).

II.2 - Isomérisation d'alcools allyliques

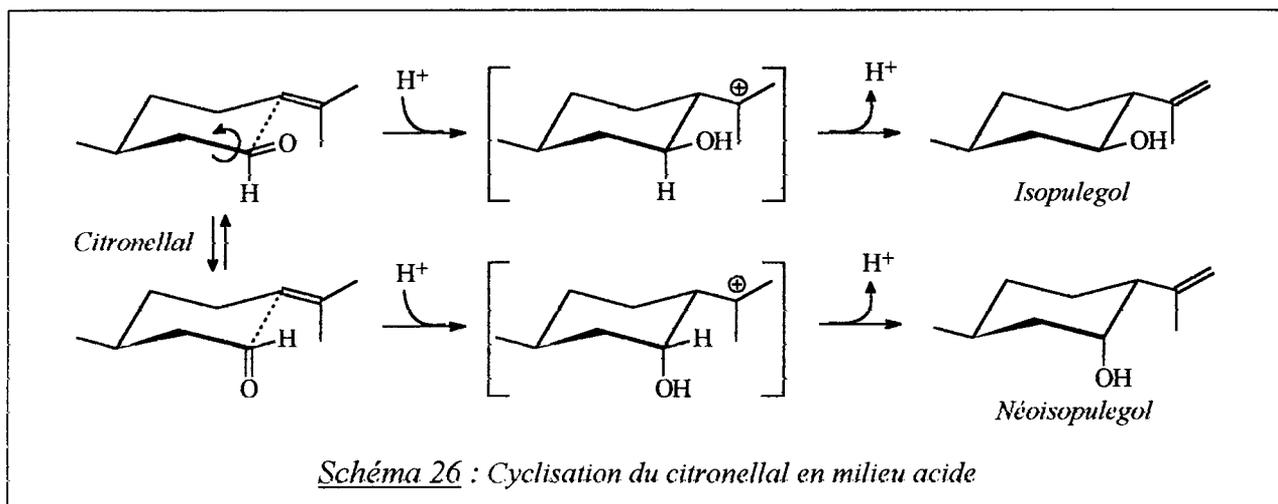
II.2.1 - Isomérisation du géraniol

II.2.1.1 - Sélectivité de la réaction

Le système " $\text{Ni}(\text{COD})_2 / \text{DPPB} / \text{XH}$ ", qui a fait ses preuves dans l'isomérisation du COD-1,5 et de l'allylbenzène, s'est également révélé actif dans l'isomérisation du géraniol en citronellal. Néanmoins, la réaction est moins sélective que dans les cas précédents et on observe, parallèlement et consécutivement à la production de citronellal, la formation d'un certain nombre de produits récapitulés par le schéma 25.



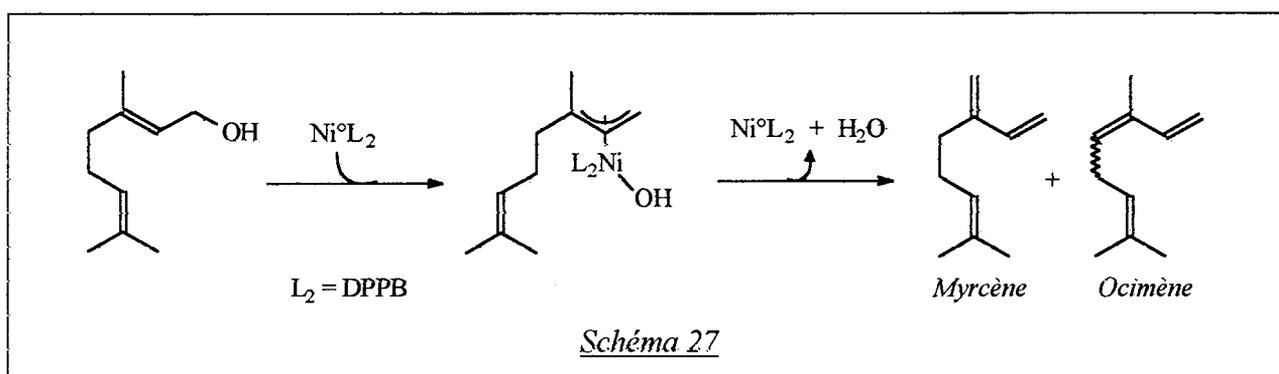
Comme dans le cas des oléfines, l'espèce catalytique supposée est l'hydrure de nickel cationique " $\text{L}[\text{L}_3\text{Ni-H}]^+$, X^- " ($\text{L} = 1/2 \text{ DPPB}$). Cette espèce provoque l'isomérisation du géraniol (G) en citronellal (C) via l'énol correspondant (schéma 25). Parallèlement, une partie du géraniol est estérifié en l'ester E par l'acide carboxylique utilisé comme cocatalyseur (schéma 25). De même, le citronellal formé conduit en partie à l'acétal A par réaction avec le géraniol, ainsi qu'aux alcools diastéréoisomères isopulegol (I) et néoisopulegol (N) par une réaction de cyclisation (schéma 25). Cette dernière est connue dans la littérature pour être catalysée par des catalyseurs hétérogènes⁽⁶⁰⁾ mais aussi en milieu homogène par des acides de Lewis⁽⁶¹⁾ ou de Brønsted⁽⁶²⁾ (schémas 25 et 26).



II.2.1.2 - Influence de la nature du cocatalyseur acide utilisé

Le tableau 3 présente les résultats obtenus dans l'isomérisation du géraniol par le système "Ni(COD)₂ / DPPB / XH".

En l'absence de cocatalyseur (entrée 1) ainsi qu'en présence de méthanol (entrée 2), l'isomérisation n'a pas lieu et on observe uniquement une formation lente de composés de déshydratation du géraniol. Ces composés n'étant pas obtenus en l'absence du système "Ni(COD)₂ / DPPB", on peut penser qu'ils résultent d'une addition oxydante du géraniol sur l'entité Ni⁰(DPPB) suivie d'une βH-élimination (schéma 27).



En présence de 4 équivalents d'acide acétique par rapport au nickel, la réaction d'isomérisation, bien que sélective, est très lente (entrée 3). Avec 50 équivalents de cet acide, la réaction est beaucoup plus rapide mais peu sélective à long terme, à cause de l'estérification importante du géraniol par l'acide acétique (entrée 4).

Tableau 3 : Isomérisation du Géraniol par le système Ni(COD)₂ / DPPB / XH

Conditions initiales : Ni(COD)₂ / DPPB / XH / Géraniol : 1 / 2 / *r* / 70

Solvant = PhMe : 5 ml pour 0,13 mmol de Ni ; T = 80°C

Entrée	XH (<i>r</i>)	t(h)	Conv. ^(a) (%)	C	I + N ^(c)	C + I + N ^(e)	E	Perte ^(f) (%)
				Sel./Rdt. (^(b))	Sel./Rdt.(%Cy. ^(d)) (^(b))	Sel./Rdt. (^(b))	Sel./Rdt. (^(b))	
1	-	16	2 ^(g)	0 / 0	0 / 0 (-)	0 / 0	-	0
2	MeOH (50)	18	3 ^(g)	0 / 0	0 / 0 (-)	0 / 0	-	0
3	AcOH (4)	2	2	>99 / 2	<1 / <1 (<1)	>99 / 2	<1 / <1	<1
4	AcOH (50)	0,5	19	98 / 18	<1 / <1 (<1)	98 / 18	2 / 1	<1
		2	25	94 / 24	<1 / <1 (<1)	94 / 24	6 / 2	~2
		16	41	75 / 31	5 / 2 (6)	80 / 33	20 / 8	~5
5	TFA (1)	0,5	25	>99 / 25	<1 / <1 (<1)	>99 / 25	<1 / <1	<1
		2	30	>99 / 30	<1 / <1 (<1)	>99 / 30	<1 / <1	<1
		16	30	>99 / 30	<1 / <1 (<1)	>99 / 30	<1 / <1	<1
6	TFA (2)	0,5	31	>99 / 31	<1 / <1 (<1)	>99 / 31	<1 / <1	<1
		2	46	>99 / 46	<1 / <1 (<1)	>99 / 46	<1 / <1	~3
		16	54	95 / 51	5 / 3 (5)	>99 / 54	<1 / <1	~5
7	TFA (4)	0,5	33	91 / 30	5 / 2 (6)	96 / 32	4 / 1	<1
		2	46	86 / 40	11 / 5 (11)	97 / 45	3 / 1	~5
		16	58	82 / 47	18 / 10 (18)	99 / 57	1 / 1	~10

(a) Conv. = Conversion du géraniol.

(b) Sel. (%) = Sélectivité, A exclu ; Rdt. (%) = Rendement = Sel. (%) x Conv. (%) / 100

(c) Sélectivités relatives de 60 et 40% pour I et N respectivement quel que soit l'essai.

(d) %Cy. = % de cyclisation du citronellal total (C + I + N) en I et N.

(e) Citronellal total formé à l'instant t (sans tenir compte de la cyclisation).

(f) Perte (%) = Diminution du bilan-matière attribuée à la formation de l'acétal A, non détecté dans nos conditions CPV.

(g) Produits formés = Myrcène et ocimène.

De la même manière que dans l'isomérisation du cycloocta-1,5-diène, l'acide trifluoroacétique s'est révélé être un cocatalyseur plus performant que l'acide acétique :

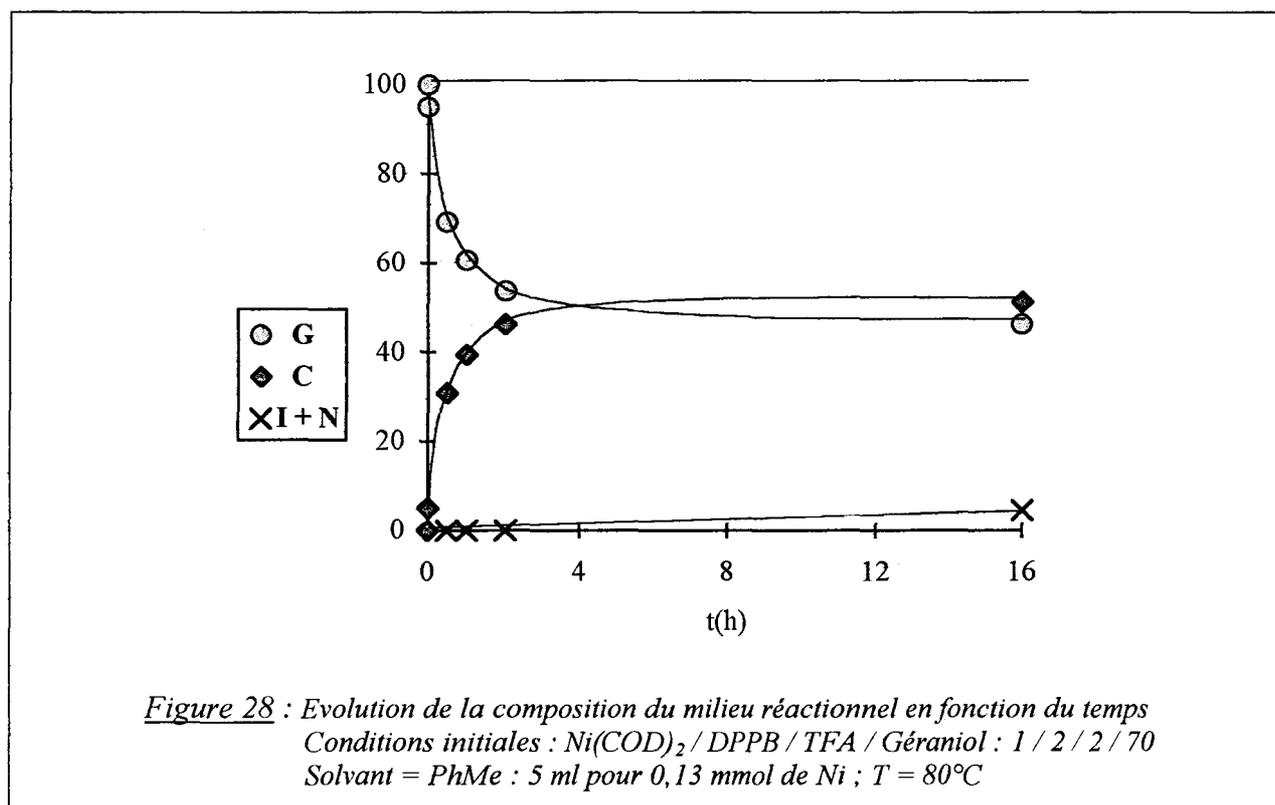
- avec un seul équivalent par rapport au nickel, la réaction est très sélective en citronellal mais s'arrête en moins de 2 heures sur un rendement en citronellal de 30% (entrée 5).

- avec 4 équivalents de TFA, on observe une activité catalytique pendant une durée plus longue mais au détriment de la sélectivité : 18% de cyclisation du citronellal formé ainsi qu'environ 10% de perte sur le bilan-matière sont constatés en 16 heures de réaction (entrée 7).

- en utilisant un rapport "TFA / nickel" égal à 2, on obtient un compromis acceptable : un rendement en citronellal de 50% est atteint, avec moins de 5% d'acétalisation, après 16 heures de réaction (entrée 6).

II.2.1.3 - Désactivation du système catalytique

Malgré une activité initiale importante obtenue dans les cas favorables (tableau 3, entrées 4, 5, 6 et 7), la courbe d'évolution de la composition du milieu réactionnel au cours du temps indique une désactivation relativement rapide du catalyseur. Sur l'exemple présenté à la figure 28 (correspondant à l'entrée 6 du tableau 3), on constate en effet qu'un palier est atteint aux alentours de la demi-conversion (figure 28). Toujours sur cet exemple, on remarque que si la simple mise en contact à température ambiante du système catalytique avec le géraniol provoque une isomérisation immédiate de 5% de celui-ci (avant arrêt de la réaction à cette température), un chauffage ultérieur du milieu à 80°C ne permet pas d'entretenir l'excellente activité initiale observée (figure 28).



La désactivation de l'espèce catalytique peut avoir lieu selon le processus d'acidolyse évoqué dans l'isomérisation du COD-1,5 (cf. II.1.1.1, schéma 19). On peut toutefois être surpris par le fait que le palier atteint par la conversion dépende de la température : 5% à température

ambiante, 13% à 50°C et 50% environ à 80°C dans les conditions indiquées à la figure 29 (figure 29). La rationalisation de ce résultat en considérant la réaction sous contrôle thermodynamique est impossible, celle-ci étant totalement irréversible (pas de géraniol formé lors d'un test catalytique réalisé avec le citronellal comme substrat).

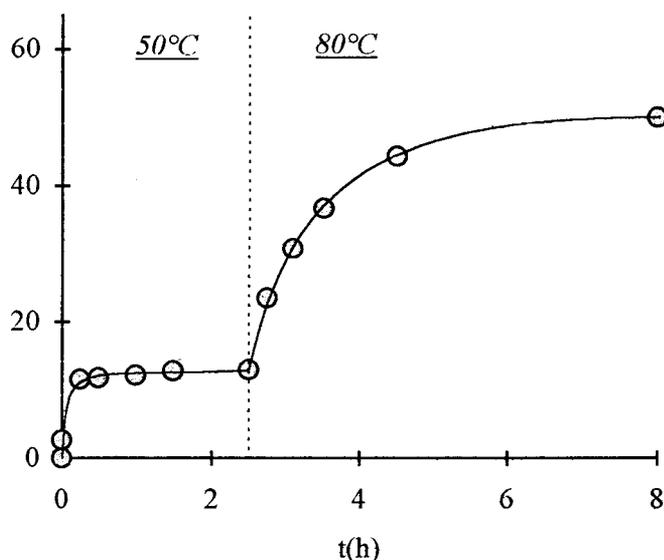


Figure 29 : Courbe de conversion du Géraniol en fonction du temps
 Conditions initiales : Ni(COD)₂ / DPPB / TFA / Géraniol : 1 / 2 / 2 / 70
 Solvant = PhMe : 5 ml pour 0,13 mmol de Ni

Une inhibition de l'espèce catalytique par le citronellal généré au cours du temps dans le milieu serait plus en mesure d'expliquer ce comportement de la réaction en fonction de la température. Les composés carbonylés sont en effet connus dans la littérature pour complexer le nickel ⁽⁶³⁾ et on peut concevoir que les complexes correspondants aient en solution une stabilité décroissante lorsque la température augmente. L'espèce catalytique piégée à 50°C par une faible quantité de citronellal (13% x 70 ~ 9 équivalents par rapport au nickel) serait ainsi libérée à 80°C par l'équilibre présenté au schéma 30, le temps d'isomériser un peu plus de géraniol. A 80°C, la situation de blocage apparaîtrait pour 50% de conversion, soit 35 équivalents de citronellal par rapport au nickel.

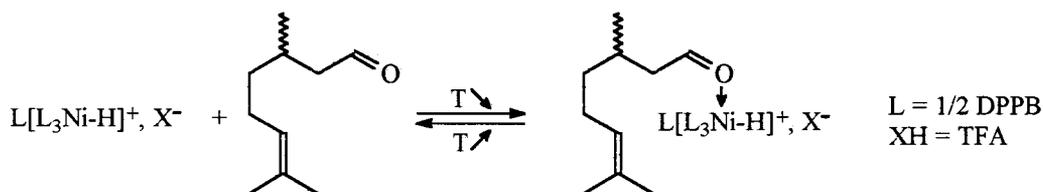
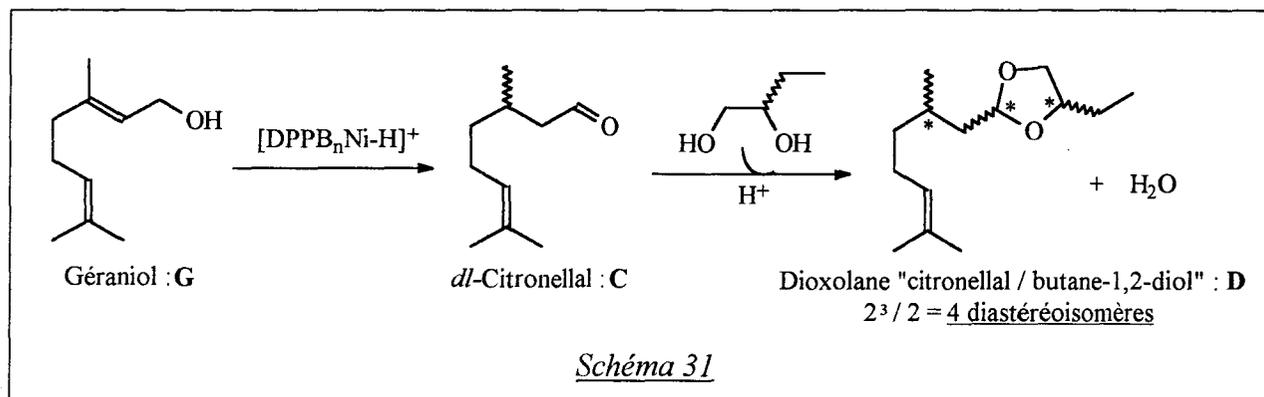


Schéma 30

**Tableau 4 : Isomérisation du Géraniol par le système Ni(COD)₂ / DPPB / TFA**

Conditions initiales : Ni(COD)₂ / DPPB / TFA / Géraniol / Butane-1,2-diol : 1 / 2 / 4 / 70 / **d**
 Solvant - PhMe : 5 ml pour 0,13 mmol de Ni ; T = 80°C

Entrée	d	t(h)	Conv. (%) (a)	C		D ^(c)		C + D ^(d)		I + N ^(e)		E	Perte (%) (g)
				Sel./Rdt. (b)	Sel./Rdt. (b)	Sel./Rdt. (b)	Sel./Rdt. (b)	Sel./Rdt.(%Cy. ^(f)) (b)	Sel./Rdt. (b)				
1	0	0,5	33	91 / 30	-	91 / 30	5 / 2 (6)	4 / 1	<1				
		2	46	86 / 40	-	86 / 40	11 / 5 (11)	3 / 1	~5				
		16	58	82 / 47	-	82 / 47	18 / 10 (18)	1 / 1	~10				
2	105 ^(h)	0,5	20	40 / 8	56 / 11	96 / 19	4 / 1 (4)	<1 / <1	<1				
		2	31	17 / 5	79 / 25	96 / 30	4 / 1 (4)	<1 / <1	<1				
		16	72	11 / 8	84 / 61	95 / 69	5 / 4 (5)	<1 / <1	<1				

(a) Conv. (%) = Conversion du géraniol.

(b) Sel. (%) = Sélectivité, A exclu ; Rdt. (%) = Rendement = Sel. (%) x Conv. (%) / 100

(c) Dioxolane D sous la forme de 4 diastéréoisomères dans les proportions relatives : 42 / 42 / 8 / 8

(d) C + D = Citronellal potentiellement accessible par hydrolyse du milieu réactionnel final (A exclu)

(e) Sélectivités relatives de 60 et 40%, pour I et N respectivement, quel que soit l'essai.

(f) %Cy. = % de cyclisation du citronellal total (C + D + I + N) formé à l'instant t en I et N.

(g) Perte (%) = Diminution du bilan-matière attribuée à la formation de l'acétal A (schéma 25), non détecté dans nos conditions C.P.V.

(h) Butane-1,2-diol / Géraniol : 1,5 / 1

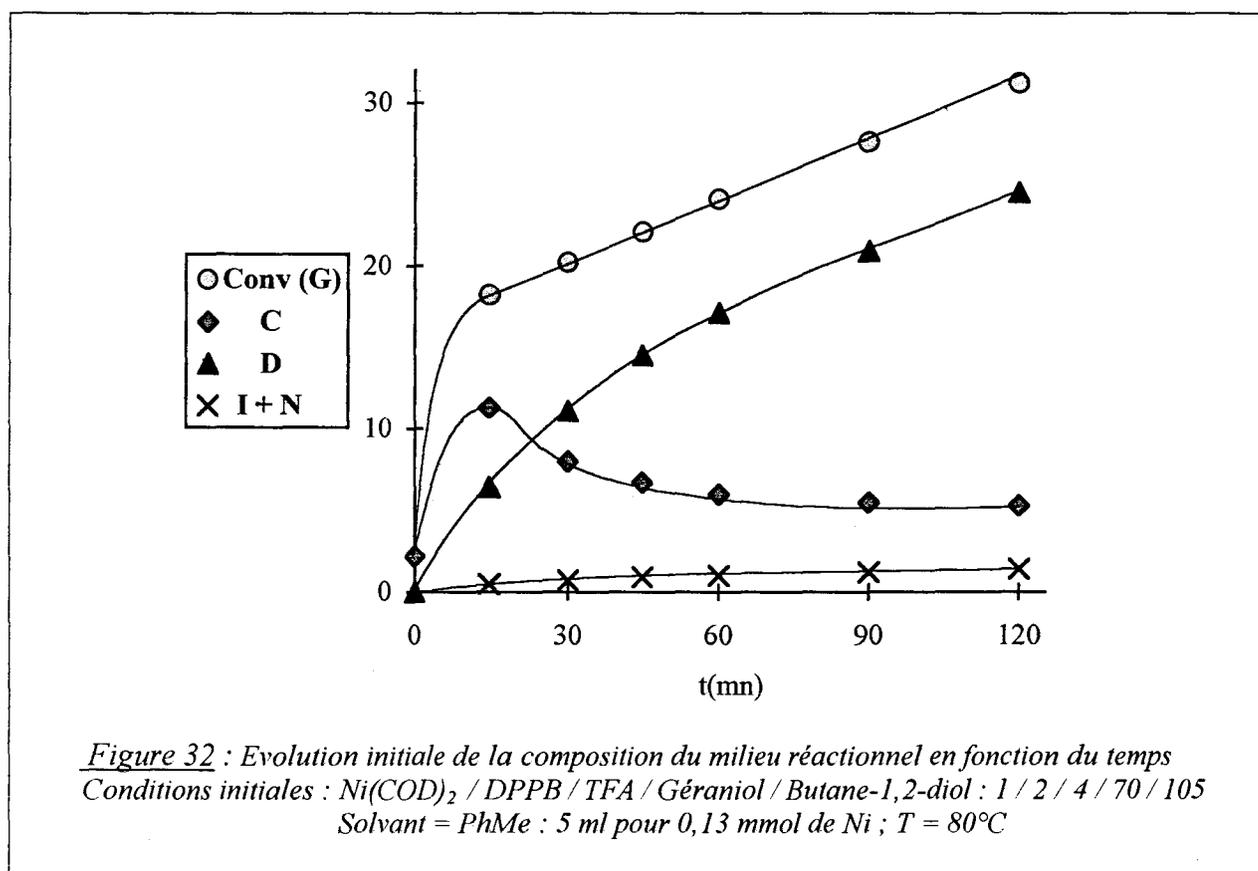
L'introduction de butane-1,2-diol lors de l'isomérisation du géraniol permet de piéger le citronellal, au fur et à mesure qu'il est produit par la réaction, sous la forme d'un dioxolane (D) (schéma 31). Comme le montre le tableau 4, cette opération apporte les améliorations suivantes :

- une limitation de la réaction de cyclisation du citronellal en isopulegol et néoisopulegol (réaction qui n'a lieu que sur le citronellal libre, cf. schéma 26) : seulement 5% de cyclisation du citronellal total sont observés en 16 heures de réaction (entrée 2) contre 18% en l'absence de butane-1,2-diol (entrée 1).

- une diminution voire une suppression totale de la réaction d'acétalisation du citronellal par le géraniol : la sélectivité en A au temps 16 heures est estimée à moins de 1% (entrée 2) contre 10% en l'absence de butane-1,2-diol (entrée 1).

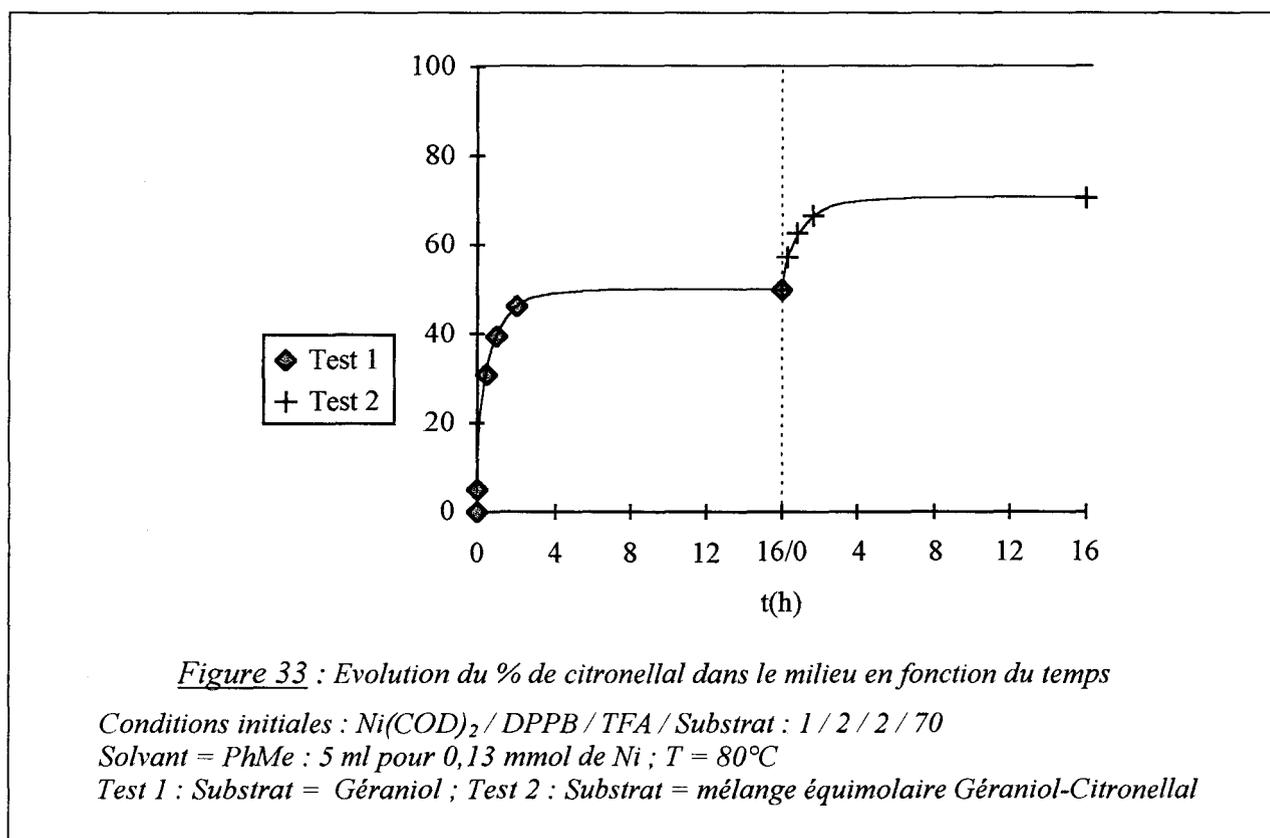
- une augmentation du rendement final en aldéhyde : 69% de rendement en citronellal total (libre + acétalisé) sont obtenus en 16 heures (entrée 2) contre 47% en l'absence de butane-1,2-diol (entrée 1). Cette augmentation ne découle pas uniquement des deux améliorations précédentes comme le montre la supériorité de la conversion finale du géraniol en présence du diol : 72% contre 58% (entrées 2 et 1). Elle serait due principalement au fait qu'une fois acétalisée, la fonction aldéhyde du citronellal ne peut plus coordiner l'espèce catalytique et diminuer ainsi ses performances.

Le profil réactionnel de l'isomérisation du géraniol conduite en présence de butane-1,2-diol (figure 32) semble indiquer que dans la seconde phase de la réaction, l'étape limitante est l'acétalisation du citronellal : après un début de réaction rapide, on note un brusque ralentissement attribuable au fait qu'une quantité suffisante de citronellal libre a été produite pour inhiber l'espèce catalytique. La réaction continue alors avec une vitesse qui reste constante pendant plusieurs heures avant de décroître régulièrement (figure 32).



Le fait qu'une conversion totale du géraniol ne puisse être atteinte dans nos conditions réactionnelles (avec ou sans diol) provient sans aucun doute d'une destruction irréversible du catalyseur au cours du temps.

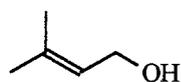
Celle-ci est mise en évidence par les tests catalytiques présentés à la figure 33. Dans le test 1, on constate un arrêt de l'isomérisation du géraniol à la demi-conversion (figure 33). Pourtant le test 2, réalisé au départ d'un mélange équimolaire de géraniol et de citronellal, permet la conversion de 40% du géraniol initialement présent avant l'arrêt de la réaction (figure 33). On en déduit que l'arrêt de la réaction à 50% de conversion dans le test 1 est dû à la destruction du système catalytique et ne correspond pas à un état d'équilibre atteint par la réaction.



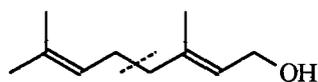
En conclusion, les limites de la réaction d'isomérisation du géraniol en citronellal résultent à la fois de l'inhibition par les fonctions aldéhydes de l'espèce catalytique (schéma 30) et de la décomposition irréversible de celle-ci, probablement par le processus de dismutation évoqué précédemment (cf. II.1.1.1, schéma 19).

II.2.1.4 - Isomérisation du prénol

De façon à confirmer les observations et interprétations réalisées dans l'étude de l'isomérisation du géraniol par le système "Ni(COD)₂ / DPPB / TFA", nous avons effectué quelques tests avec un alcool allylique de structure proche. Il s'agit du prénol qui possède une unité prényle de moins que le géraniol (schéma 34).



Prénol : P



Géraniol : G (= "prénylprénol")

Schéma 34

L'absence de cette unité prényle a deux conséquences directes dans l'isomérisation du prénol (P) par notre système :

- L'isovaléraldéhyde (Iv) formé ne subit pas de transformation comparable à la cyclisation du citronellal observée dans l'isomérisation du géraniol.

- D'autre part, son produit d'acétalisation par le substrat (Ap) étant beaucoup léger que l'acétal "citronellal-géraniol" (A), il est détecté en C.P.V et son rendement peut donc être chiffré plus précisément.

Le schéma 35 montre les produits obtenus dans la réaction du prénol avec le système catalytique "Ni(COD)₂ / DPPB / TFA", en opérant éventuellement en présence de butane-1,2-diol.

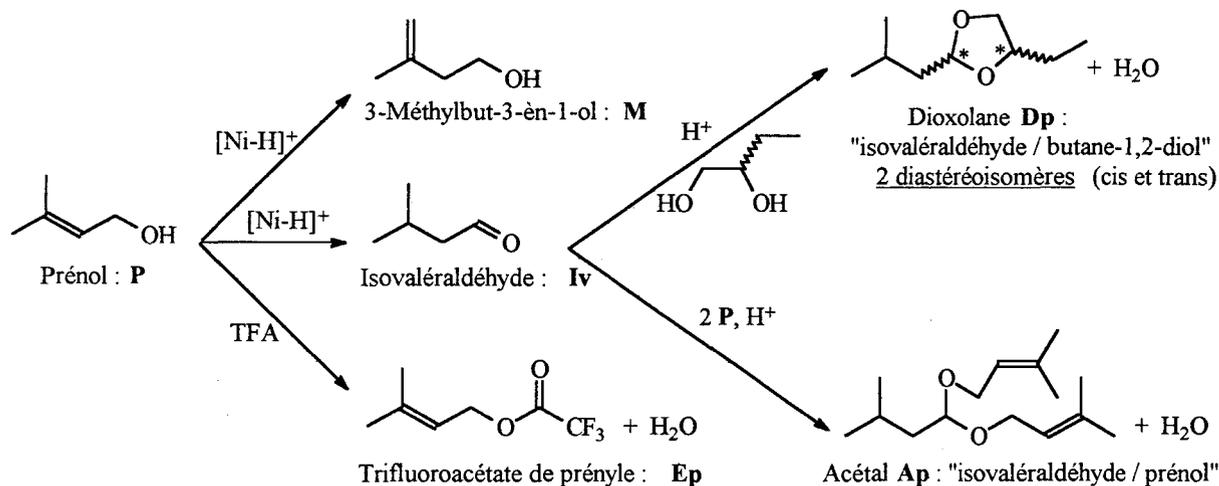
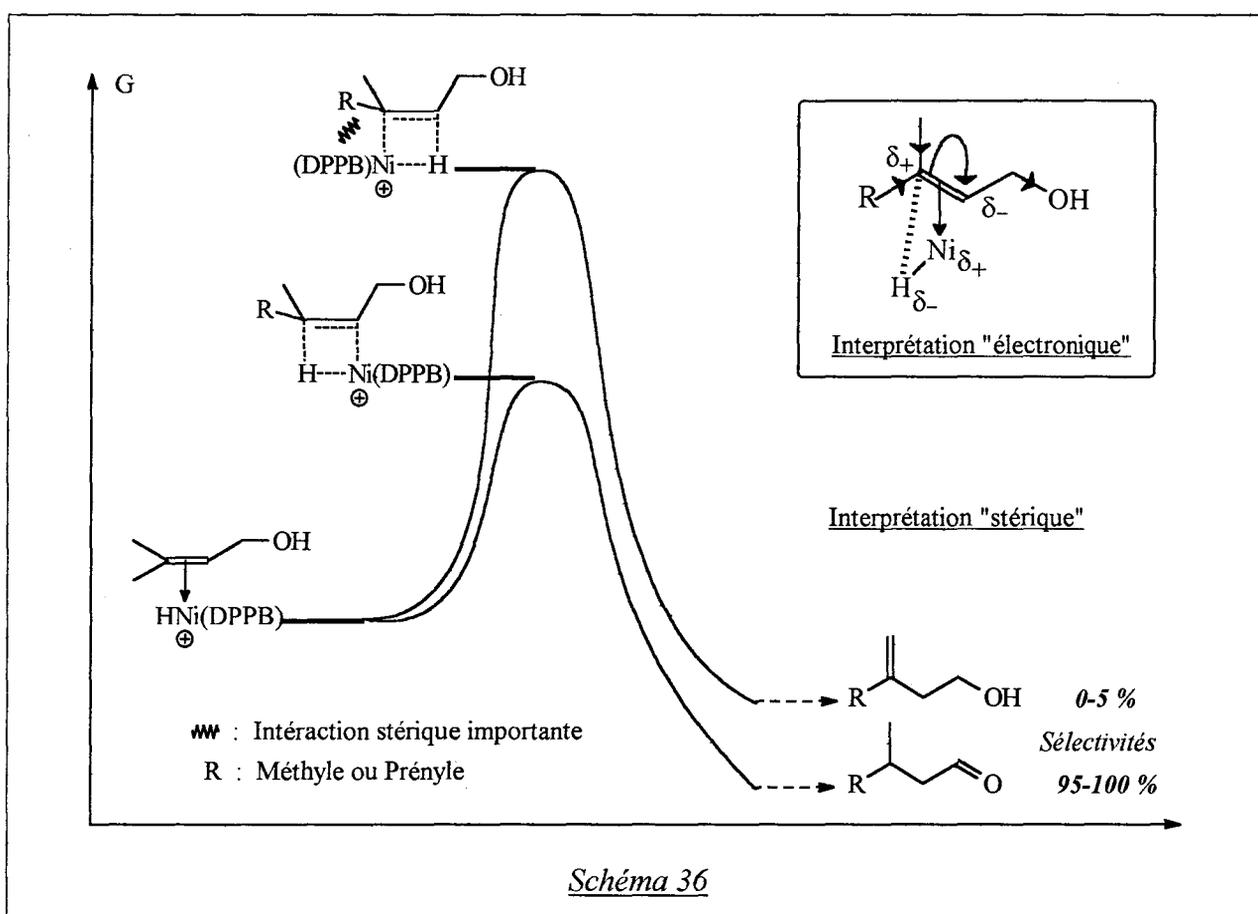


Schéma 35

Contrairement au cas du géraniol où le citronellal était le seul composé d'isomérisation, on observe dans l'isomérisation du prénol une migration de la double liaison également du côté opposé à la fonction alcool. Celle-ci conduit au 3-méthylbut-3-èn-1-ol (**M**), formé en quantité toutefois très inférieure à l'isovaléraldéhyde : rapport **Iv** / **M** ~ 95 / 5 (tableau 5).

Le schéma 36 présente deux approches permettant d'expliquer la migration préférentielle de la double liaison dans le sens favorable à la formation des aldéhydes pour le prénol et le géraniol. La première est basée sur la polarisation des liaisons dans le complexe d'association. La seconde compare les interactions stériques dans les états de transition possibles de l'étape d'insertion.



Les résultats obtenus avec le prénol (tableau 5) présentent beaucoup de points en commun avec ceux du géraniol (tableaux 3 et 4) :

- En l'absence de TFA, il se produit une déshydratation du prénol en isoprène (entrée 1). Cette déshydratation, analogue à celle qui transforme dans les mêmes conditions le géraniol en myrcène et ocimène (tableau 3), est catalysée par le complexe $\text{Ni}^0(\text{DPPB})$ (cf. mécanisme évoqué au schéma 27).

Tableau 5 ^(a) : Isomérisation du Prénol par le système Ni(COD)₂ / DPPB / TFA ;

Conditions initiales : Ni(COD)₂ / DPPB / TFA / Prénol / Butane-1,2-diol : 1 / 2 / **r** / 70 / **d**

Solvant = PhMe : 5 ml pour 0,13 mmol de Ni ; T = 80°C

Entrée	r	d	t(h)	Conv. (%) ^(b)	Iv Sel./Rdt. ^(c)	M Sel./Rdt. ^(c)	Ap Sel./Rdt. ^(c)	Dp ^(d) Sel./Rdt. ^(c)	Conv-H ₂ O (%) ^(e)	Iv-H₂O ^(f) Sel./Rdt.' ^(g)
1	0	0-105	18	25 ^(h)	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	-	0 / 0
2	1	0	0,5	28	92 / 26	7 / 2	1 / <1	-	28	93 / 26
			2	34	91 / 31	7 / 2	2 / 1	-	33	93 / 31
			16	35	90 / 31	8 / 3	3 / 1	-	34	92 / 31
3	2	0	0,5	40	85 / 34	6 / 2	9 / 4	-	37	94 / 35
			2	55	82 / 45	6 / 3	13 / 7	-	50	94 / 47
			16	65	72 / 47	6 / 3	23 / 15	-	55	94 / 52
4	4	0	0,5	46	66 / 30	3 / 1	31 / 14	-	37	96 / 35
			2	67	55 / 37	3 / 2	43 / 29	-	49	97 / 48
			16	82	52 / 43	2 / 2	45 / 37	-	57	97 / 55
5	4	105 ⁽ⁱ⁾	0,5	36	26 / 10	2 / 1	9 / 3	56 / 20 ⁽ⁱ⁾	33	98 / 32
			2	47	10 / 5	2 / 1	3 / 1	83 / 39 ⁽ⁱ⁾	45	98 / 44
			4	59	8 / 5	2 / 1	2 / 1	87 / 51 ⁽ⁱ⁾	58	98 / 57
			16	92	5 / 5	2 / 2	0 / 0	93 / 85 ⁽ⁱ⁾	92	98 / 90

^(a) Les rendements en l'ester **Ep** sont inférieurs à 1%, comme ceux de **E** dans l'isomérisation du géraniol avec le TFA comme cocatalyseur (tableau 3).

^(b) Conv. = Conversion du prénol.

^(c) Sel. (%) = Sélectivité relativement au prénol ; Rdt. (%) = Rendement = Sel. (%) x Conv. (%) / 100

^(d) Dioxolane **Dp** sous la forme de 2 diastéréoisomères dans les proportions relatives : 84 / 16.

^(e) Conv-H₂O = Conversion du prénol recalculée après hydrolyse imaginaire des acétals du milieu.

^(f) **Iv-H₂O** = Isovaléraldéhyde potentiellement accessible par hydrolyse du milieu réactionnel.

^(g) Sel.' (%) et Rdt.' (%) = Sélectivité et rendement en isovaléraldéhyde, recalculés après hydrolyse imaginaire des acétals du milieu ; Rdt.' (%) = Sel.' (%) x Conv-H₂O (%) / 100.

^(h) Produit formé = Isoprène

⁽ⁱ⁾ Butane-1,2-diol / Prénol : 1,5 / 1

^(j) Un autre composé que **Ap** est formé puis disparaît de même au cours du temps (probablement l'acétal mixte : "Isovaléraldéhyde - Prénol / Butane-1,2-diol ayant réagi par sa fonction alcool primaire") avec les valeurs suivantes : Sel. / Rdt. = 7 / 2 à 0,5h ; 2 / 1 à 2h ; 1 / 1 à 4h et 0 / 0 à 16h.

- Avec un seul équivalent de TFA par rapport au nickel, l'isomérisation du prénol s'arrête après environ 2 heures de réaction à un rendement d'environ 30% (entrée 2), comme ce qui avait été observé avec le géraniol (tableau 3).

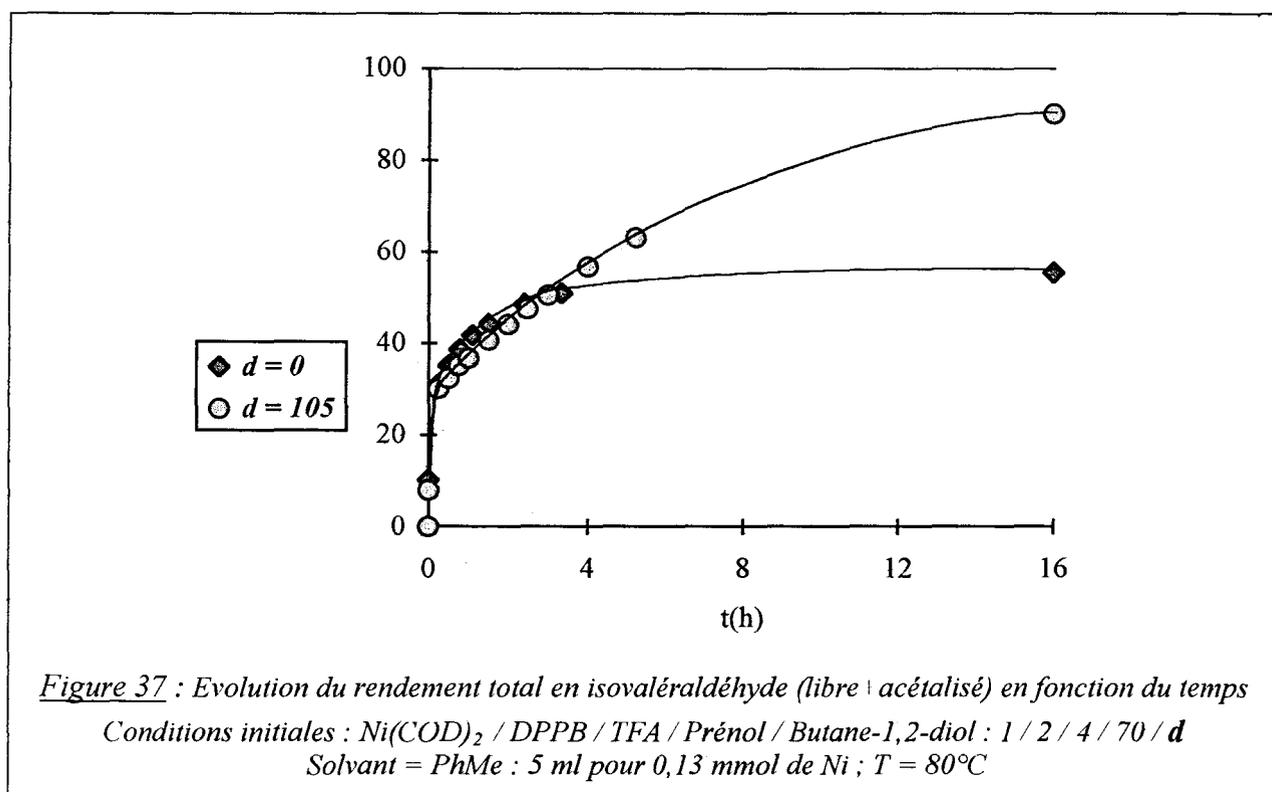
- Avec une quantité supérieure de TFA, on observe une acétalisation importante de l'isovaléraldéhyde par le prénol : 15 et 37% de rendement en l'acétal **Ap** sont obtenus en 16 heures avec 2 et 4 équivalents de TFA respectivement (entrées 3 et 4). Cette acétalisation

de l'aldéhyde par le substrat est environ trois fois moins importante dans l'isomérisation du géraniol (des pertes de 5 et 10% ont en effet été constatées dans le bilan-matière de cette réaction en 16 heures, avec un rapport "TFA / Ni" de 2 et 4 respectivement ; tableau 3). Cette différence peut partiellement s'expliquer par la compétitivité qui existe, dans le cas du citronellal, entre le processus d'acétalisation et la réaction intramoléculaire de cyclisation, transformations toutes deux catalysées par le TFA.

- Le passage de 2 à 4 équivalents de TFA n'apporte pas d'amélioration sensible dans l'isomérisation du prénol : on observe en effet une diminution de la sélectivité en isovaléraldéhyde libre (de 72% à 52%, à 16 heures) et une augmentation négligeable du rendement total en isovaléraldéhyde (libre + acétalisé) (de 52% à 55%, à 16 heures) (entrées 3 et 4).

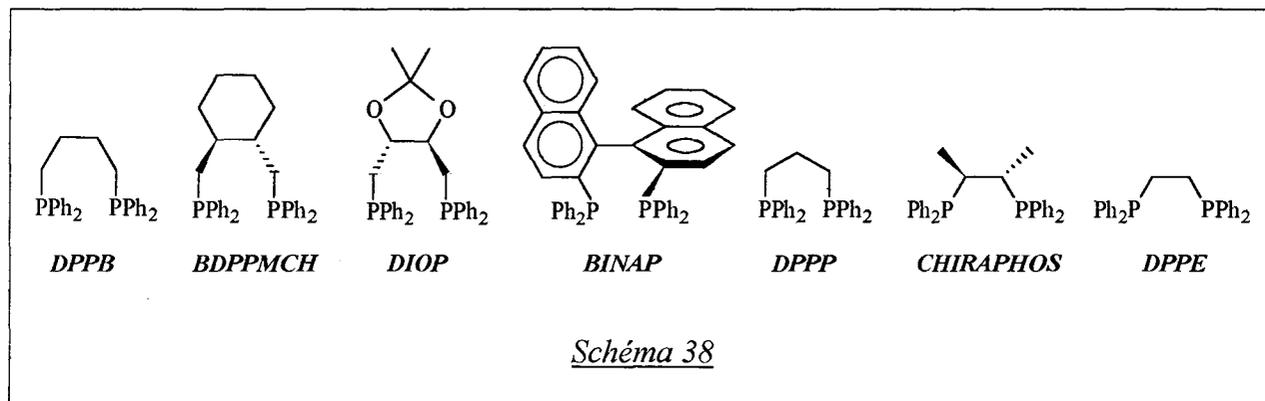
- Comme avec le géraniol, la présence de butane-1,2-diol conduit à une amélioration importante : après 16 heures de réaction, l'isovaléraldéhyde qui n'existe plus que sous les formes libre et dioxolane (**Dp**) est obtenu avec un rendement total de 90% (entrée 5) (ces 90% sont à comparer aux 55% obtenus en l'absence de butane-1,2-diol ; entrée 4).

Ce dernier résultat confirme l'inhibition supposée de l'espèce catalytique par les fonctions aldéhydes. La figure 37 met en évidence, avec une similitude parfaite par rapport au géraniol (figures 28 et 32), la différence qui existe entre les profils réactionnels obtenus selon que l'isomérisation du prénol est conduite en présence ou non de butane-1,2-diol.



II.2.1.5 - Influence de la nature du ligand utilisé

Nous avons testé quelques diphosphines de structure plus ou moins apparentée à celle de la DPPB (schéma 38) dans l'isomérisation du géraniol par le système "Ni(COD)₂ / L₂ / TFA".



Comme le montre le tableau 6, tous les ligands testés se sont avérés moins performants que la DPPB. Les diphosphines où les deux atomes de phosphore sont séparés par 4 atomes de carbone (entrées 1-4) donnent de bien meilleurs résultats que les autres (entrées 5-7). Dans tous les cas, une désactivation du système catalytique est constatée.

Tableau 6 : Isomérisation du Géraniol par le système Ni(COD)₂ / L₂ / TFA
Conditions initiales : Ni(COD)₂ / L₂ / TFA / Géraniol: 1 / 2 / 2 / 70
Solvant = PhMe : 5 ml pour 0,13 mmol de Ni ; T = 80°C

Entrée	1	2	3	4	5	6	7
L ₂	DPPB	BDPPMCH	DIOP	BINAP	DPPP	CHIRAPHOS	DPPE
Rdt. à 1 h ^(a)	39	22	9	7	1	1	3
Rdt. à 16 h ^(a)	51	22	17	8	1	2	3

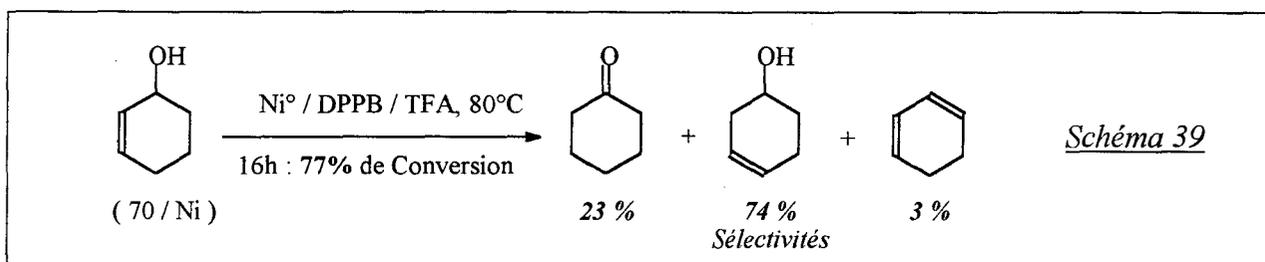
^(a) Rendement en citronellal après 1 heure et 16 heures de réaction.

En l'absence de phosphine et de cocatalyseur acide, le nickel[bis(cycloocta-1,5-diène)] se décompose rapidement dans le milieu avec précipitation de nickel métallique sans qu'aucune réaction ne soit observée. Un ajout de deux équivalents d'acide trifluoroacétique dans le milieu conduit à la disparition rapide du nickel métallique avec formation de trifluoroacétate de nickel(II) lui aussi inactif.

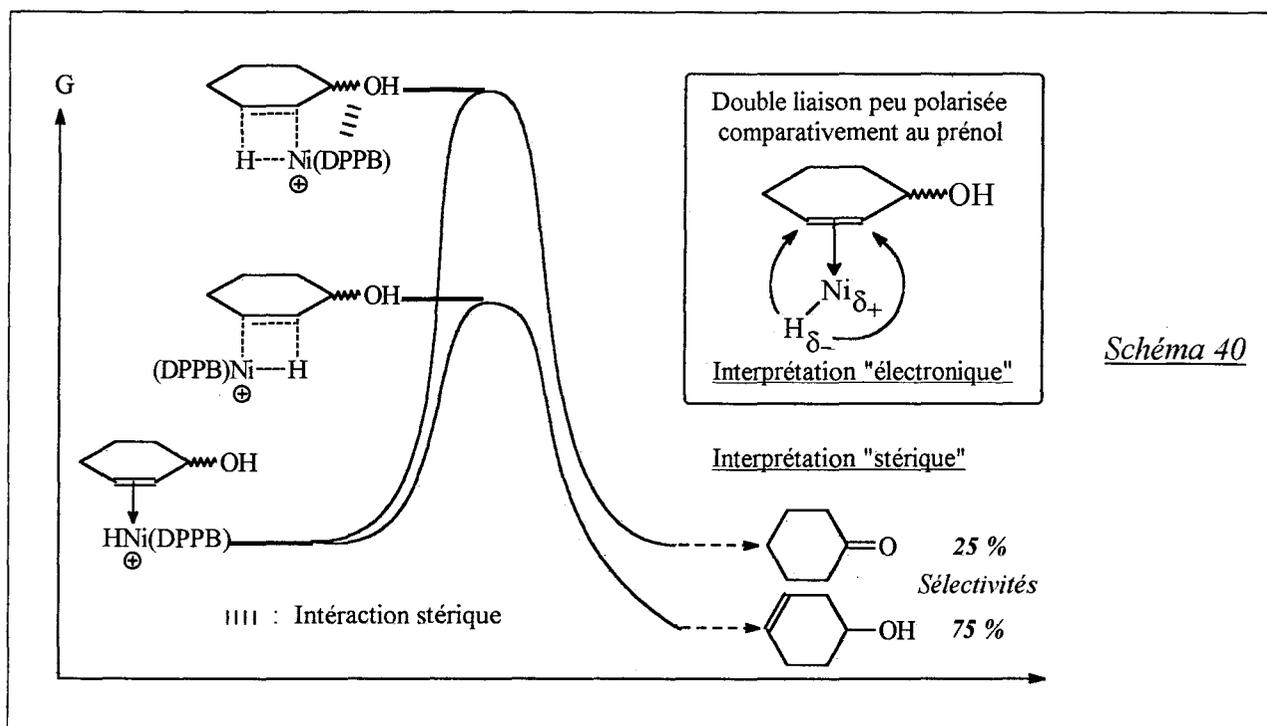
II.2.2 - Isomérisation du cyclohex-2-én-1-ol

L'isomérisation du cyclohex-2-én-1-ol en cyclohexanone catalysée par le système "Ni(COD)₂ / DPPB / TFA" apporte une extension de la réaction précédemment étudiée à la formation de cétones à partir d'alcools allyliques secondaires.

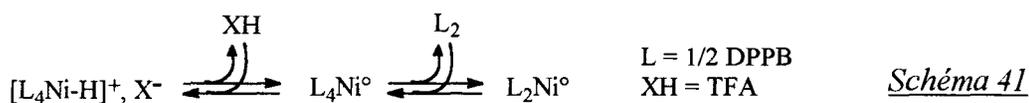
Dans cette réaction, la cyclohexanone n'est toutefois pas le composé majoritaire formé, la migration de la double liaison du substrat ayant lieu préférentiellement du côté opposé à la fonction alcool (schéma 39 ; conditions expérimentales exactes à la figure 43).



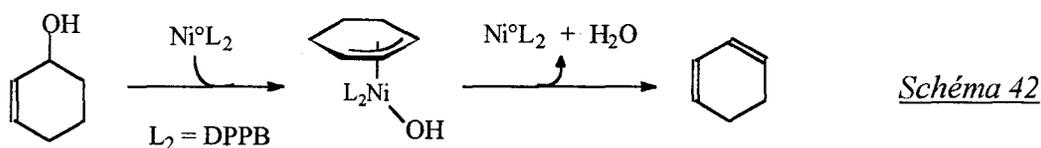
Cette sélectivité opposée par rapport à celle de l'isomérisation du prénil et du géraniol par le même système catalytique peut être rationalisée par une approche similaire à celle réalisée au schéma 36 (schéma 40).



La formation de cyclohexa-1,3-diène (également observée en l'absence de TFA) serait catalysée par le complexe Ni⁰(DPPB) issu des équilibres décrits au schéma 41.



Le mécanisme de cette catalyse est probablement identique à celui de la déshydratation du géraniol (schéma 27) ou du prénil (tableau 5) observée en présence du système "Ni(COD)₂ / DPPB" (schéma 42).



Comme dans l'isomérisation du géraniol, du prénil mais aussi du cycloocta-1,5-diène, l'excellente activité observée initialement (11% de conversion en moins d'une minute à température ambiante) cède rapidement le pas à une vitesse de réaction plus modeste (50% de conversion après une heure à 80°C) (figure 43). Là encore, une destruction rapide de l'espèce catalytique au cours du temps est fortement pressentie.

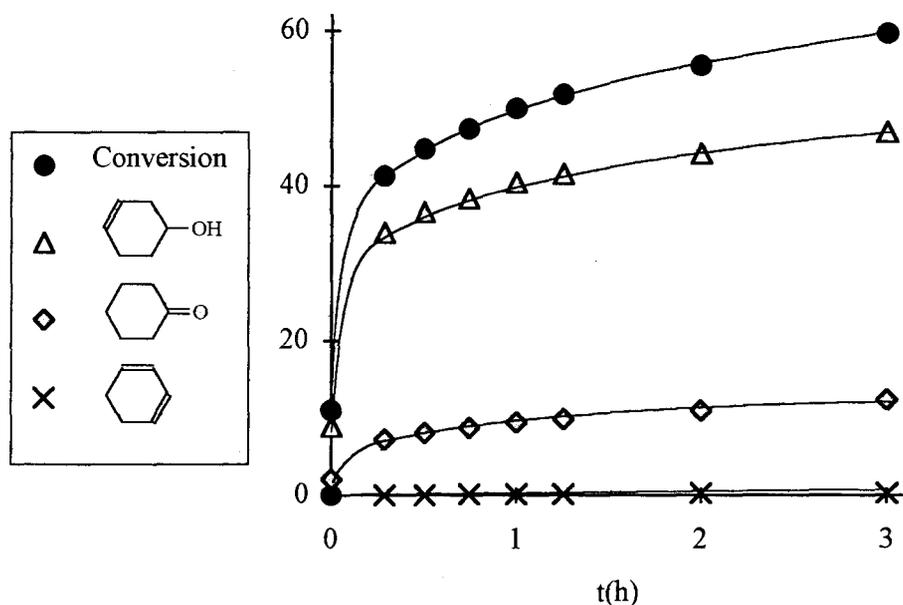


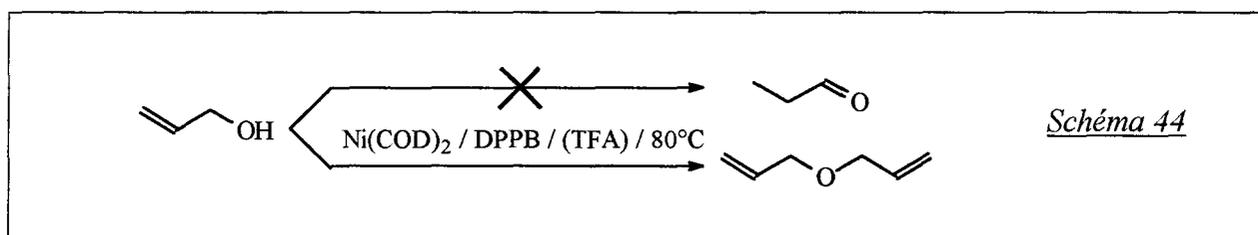
Figure 43 : Evolution initiale de la composition du milieu réactionnel en fonction du temps
Conditions initiales : Ni(COD)₂ / DPPB / TFA / Cyclohex-2-én-1-ol : 1 / 2 / 2 / 70
Solvant = PhMe : 5 ml pour 0,13 mmol de Ni ; T = 80°C

II.2.3 - Réaction de l'alcool allylique

Comme nous l'avons souligné dans la partie bibliographique (cf. I.2.2), le système " $\text{Ni}^\circ(\text{DPPB})_2$ / TFA" a été décrit par Corain et Puosi comme totalement inactif dans l'isomérisation de l'alcool allylique en propanal ⁽²⁸⁾. Ces auteurs ayant effectué les tests catalytiques à 20°C, nous avons voulu voir si le système était toujours inactif à une température supérieure.

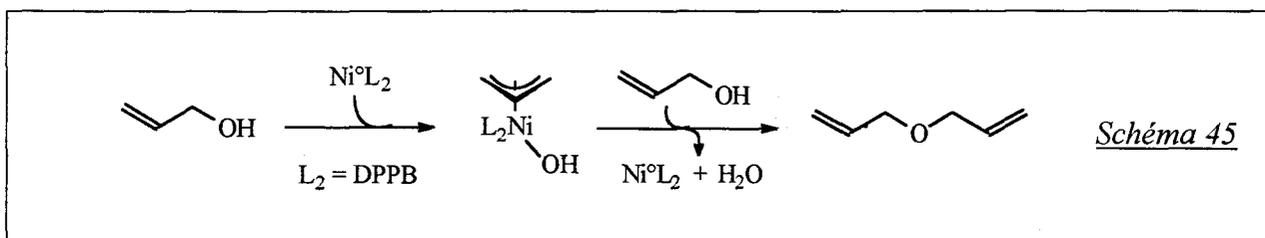
Quelques essais effectués à 80°C ont montré que la réaction conduit à la formation d'éther diallylique sans qu'une trace de propanal ne soit observée (schéma 44).

En l'absence de TFA, la réaction se déroule de la même manière ce qui indique qu'elle est vraisemblablement catalysée par le complexe $\text{Ni}^\circ(\text{DPPB})$.



Cette réaction sera étudiée aussi bien d'un point vue bibliographique qu'expérimental au cours du deuxième chapitre.

Son mécanisme est apparenté à la déshydratation que subissent le géraniol (schéma 27), le prénil (tableau 5) et le cyclohex-2-én-1-ol (schéma 42) en présence du système " $\text{Ni}(\text{COD})_2$ / DPPB". En fait, comme le complexe π -allylique formé par addition oxydante ne peut pas subir de βH -élimination, il réagit par couplage avec une molécule de substrat libre (schéma 45). Le bilan est une étherification (déshydratation intermoléculaire) de l'alcool allylique.



III - CONCLUSION

Le ligand 1,4-bis(diphénylphosphino)butane (DPPB) donne de bons résultats dans l'isomérisation du cycloocta-1,5-diène catalysée par le système de Kiji : "Ni(COD)₂ / phosphine / acide". En particulier, l'utilisation d'acide trifluoroacétique en quantité stoechiométrique par rapport au nickel permet d'accéder en 90 minutes et à 80°C, à un rendement de 96% en cycloocta-1,3-diène (substrat / Ni = 70). Cette bonne performance de la DPPB par rapport aux phosphines testées par Kiji est toutefois nuancée par l'observation d'une désactivation rapide du catalyseur qui se traduit par une brusque chute d'activité dans les premières secondes de la réaction. La désactivation constatée est d'autant plus importante que le rapport "TFA / nickel" utilisé est grand et, comme l'a montré un essai effectué avec le substrat allylbenzène, que la réaction est réalisée en milieu dilué. Ces observations sont compatibles avec les travaux de Tolman sur la formation et la stabilité des hydrures de nickel cationiques.

De façon originale par rapport à la littérature, le système catalytique "Ni(COD)₂ / DPPB / TFA" s'est également avéré actif dans la transformation du géranol en citronellal et du prénil en isovaléraldéhyde. Avec ces alcools allyliques, l'utilisation de deux équivalents de TFA par rapport au nickel est nécessaire à l'obtention d'un rendement en aldéhyde appréciable. L'utilisation d'un rapport "TFA / Ni" supérieur diminue la sélectivité de la réaction sans qu'une augmentation significative de la conversion ne soit observée. D'autre part, une inhibition de l'espèce catalytique par les fonctions aldéhydes formées au cours du temps a été mise en évidence par le taux d'isomérisation supérieur obtenu lorsque la réaction est réalisée en présence de butane-1,2-diol (1,5 équivalent par rapport au substrat). Parallèlement à cette inhibition et de la même façon que dans l'isomérisation du COD-1,5, une destruction irréversible de l'espèce catalytique semble inévitable et provoque dans tous les cas un arrêt du processus d'isomérisation avant qu'une conversion totale ne soit atteinte.

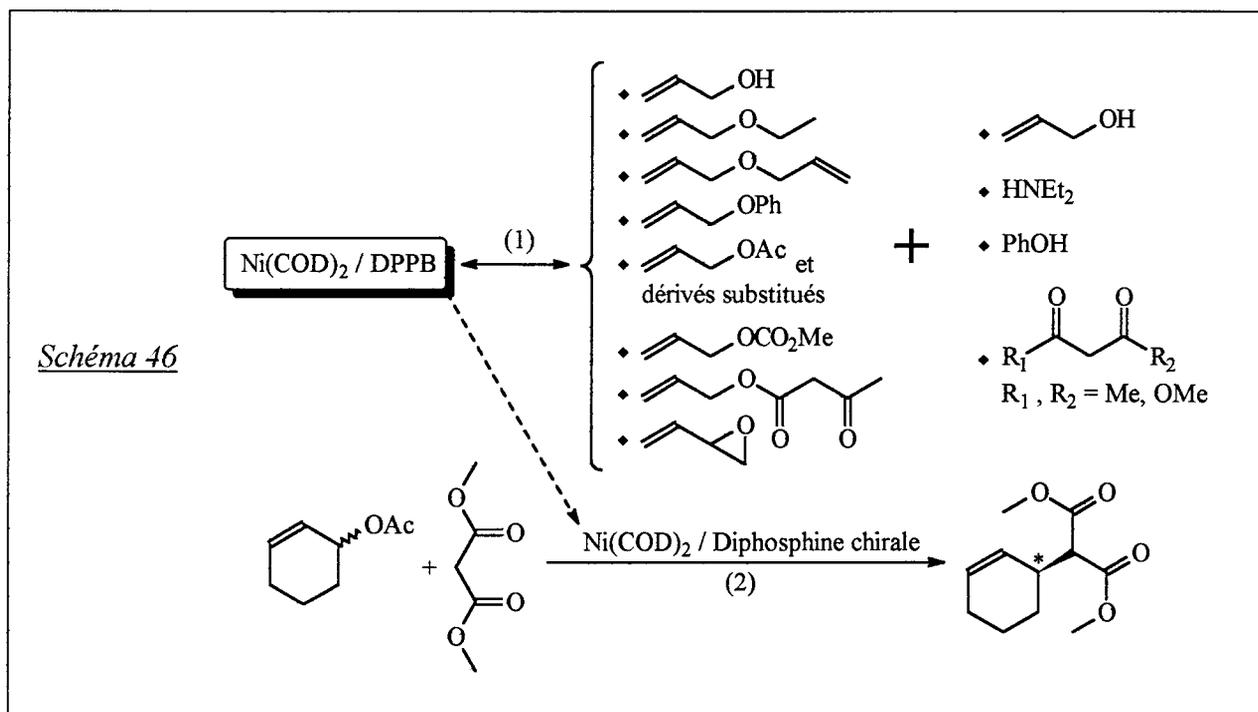
Egalement actif dans l'isomérisation du cyclohex-2-én-1-ol mais avec une sélectivité en composé carbonylé toutefois plus modeste qu'avec les alcools précédents, le système "Ni(COD)₂ / DPPB / TFA" est par contre inopérant dans la transformation de l'alcool allylique en propanal. L'échec de cette réaction, déjà souligné par Corain avec un système équivalent testé à 20°C, laisse place à 80°C à une transformation de l'alcool allylique en éther diallylique qui est aussi observée en absence de TFA. Cette étherification décrite dans la littérature comme un cas particulier de substitution nucléophile allylique va constituer le point de départ du chapitre suivant.

CHAPITRE II

ALLYLATION DE NUCLÉOPHILES "MOUS" PAR DES DÉRIVÉS ALLYLIQUES OXYGÉNÉS, CATALYSÉE PAR DES COMPLEXES DU NICKEL ZÉROVALENT

Ce chapitre porte principalement sur l'étude des propriétés catalytiques du système "Ni(COD)₂ / DPPB" dans des réactions d'allylation de nucléophiles "mous" (cf. définition dans les pages suivantes, point I.2.1) par des dérivés allyliques oxygénés (schéma 46, (1)).

La substitution de la DPPB par des diphosphines chirales permettra d'examiner les possibilités énantiosélectives du système dans la réaction d'alkylation de l'acétate de cyclohex-2-ényle par le malonate de diméthyle (schéma 46, (2)).



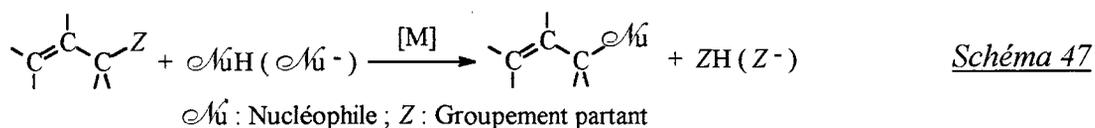
Toutes ces réactions étant essentiellement connues dans la littérature pour être catalysées par le palladium, des tests comparatifs utilisant des systèmes palladiés seront également réalisés ponctuellement.

I - SUBSTITUTION NUCLÉOPHILE ALLYLIQUE CATALYSÉE PAR LES MÉTAUX DE TRANSITION : BIBLIOGRAPHIE GÉNÉRALE

A la différence de celle du premier chapitre, cette partie bibliographique ne sera pas exhaustive. Par contre, chaque étude expérimentale qui suivra sera précédée d'un paragraphe traitant plus en détail des éléments de la littérature relatifs à la réaction abordée. En particulier, l'aspect énantiosélectif de la réaction sera traité ultérieurement.

I.1 - Généralités

Communément appelée "réaction de Tsuji-Trost", la substitution nucléophile allylique est une réaction classique de la catalyse homogène par les métaux de transition (schéma 47).



Bien que le palladium réunisse la quasi exclusivité des exemples reportés dans la littérature, on connaît également l'activité catalytique du nickel ainsi que celle d'un certain nombre d'autres métaux de transition : le molybdène ⁽⁶⁴⁾, le tungstène ⁽⁶⁵⁾, le fer ⁽⁶⁶⁾, le ruthénium ⁽⁶⁷⁾, le cobalt ⁽⁶⁸⁾, le rhodium ⁽⁶⁹⁾, le platine ⁽⁷⁰⁾, le cuivre ⁽⁷¹⁾...

Nous allons rappeler les caractéristiques de la substitution nucléophile allylique catalysée par le palladium (catalyse la mieux connue) avant d'aborder les résultats de la littérature qui concernent son analogue au nickel.

I.2 - Catalyse par le palladium

De nombreuses revues traitant de ce sujet ⁽⁷²⁾, y compris du point de vue asymétrique ⁽⁷³⁾, nous serons aussi bref que possible.

Historiquement, les premiers complexes π -allyliques, synthétisés par réaction entre un diène et un sel de palladium(II), ont été isolés et identifiés au début des années 60 ⁽⁷⁴⁾. Bien que des allylations stoechiométriques aient été réalisées dès 1965 par attaque nucléophile de complexes π -allyliques ⁽⁷⁵⁾, il faudra attendre 1970 avant que soient mises en oeuvre les premières substitutions nucléophiles allyliques catalytiques ⁽⁷⁶⁾.

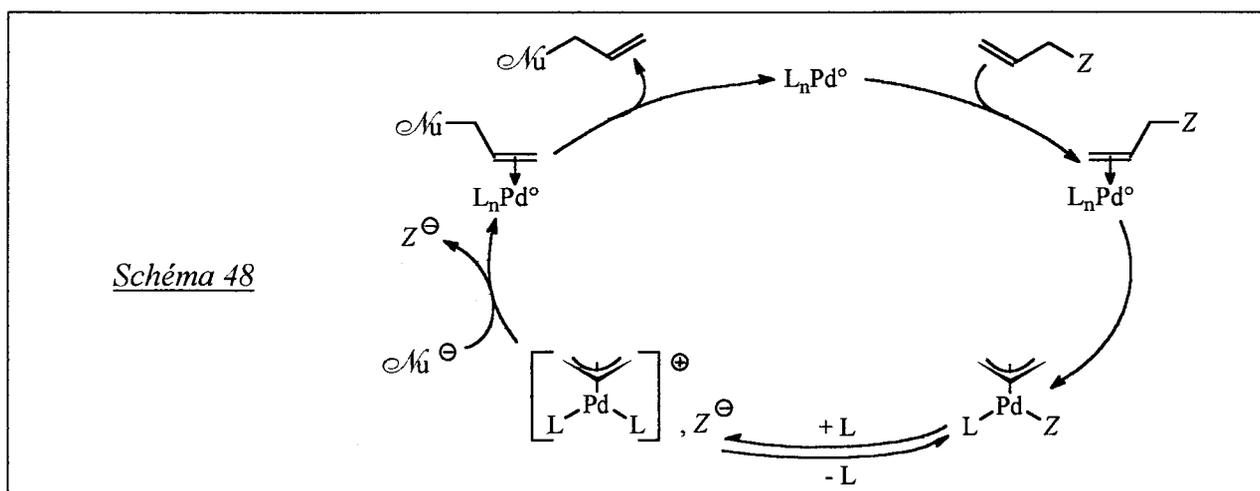
I.2.1 - Substrats et Nucléophiles

La réaction de substitution nucléophile allylique catalysée par le palladium (schéma 47) s'applique à des substrats très variés. Le groupement partant "Z" le plus utilisé dans la littérature est le groupement acétate mais un grand nombre d'autres groupements ont également été employés ^(72, 73) : halogènes, hydroxyde, phénates, carbonates, carbamates, sulfones, phosphates, époxydes...

Les nucléophiles intervenant dans la réaction sont tout aussi nombreux que les groupements partants ^(72h) : à côté du sel de sodium du malonate de diméthyle (le plus couramment utilisé) et des composés à méthylène actif en général, on trouve des nucléophiles oxygénés, azotés, soufrés, phosphorés, des boro- et aluminohydrures, des formiates d'ammoniums, ainsi que des réactifs organométalliques : organo-magnésiens, -zinciques, -aluminiques... Ces nucléophiles, neutres ou anioniques, peuvent être classés arbitrairement en deux familles selon que "leur forme acide correspondante" a un pKa supérieur ou inférieur à 25 ^(73e). Par analogie avec la théorie H.S.A.B de Pearson ^{[↓] (77)}, certains auteurs les nomment respectivement "durs" (pKa > 25) et "mous" (pKa < 25). Ainsi les amines (pKa d'un sel d'ammonium ~ 10-11), les alcools (pKa ~ 16-19), les phénols (pKa ~ 9-11), les thiols (pKa ~ 12) et les composés à méthylène actif (pKa ~ 9-15) sont des nucléophiles "mous" alors que les hydrures et réactifs organométalliques sont des nucléophiles "durs". Nous verrons que le caractère "dur" ou "mou" du nucléophile utilisé détermine la stéréochimie de la réaction.

I.2.2 - Cycle catalytique

De par les connaissances acquises sur la formation des complexes π -allyliques du palladium ⁽⁷⁸⁾ et leur attaque par des entités nucléophiles ⁽⁷²⁾, le cycle catalytique le plus souvent admis pour la réaction de substitution est celui du schéma 48 ^(73b).



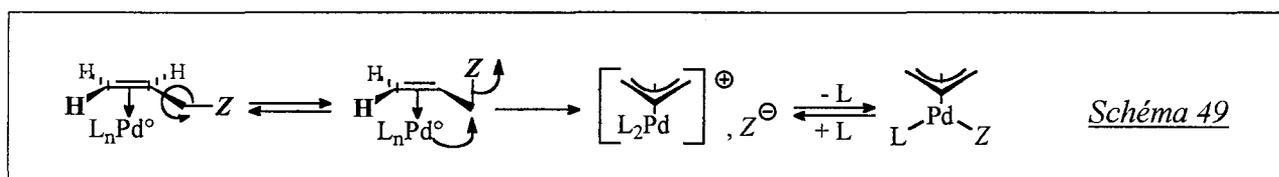
[↓] H.S.A.B : Hard and Soft Acids and Bases

L'espèce catalytique correspond à un complexe du palladium au degré d'oxydation zéro. Après association de la double liaison avec le palladium, une étape d'addition oxydante conduit à un complexe π -allylique à 16 électrons existant sous deux formes en équilibre (schéma 48). Le complexe π -allylique cationique étant plus électrophile que le complexe neutre, c'est lui qui subit préférentiellement l'attaque du nucléophile. Le produit de la réaction est ensuite libéré par dissociation en régénérant l'espèce catalytique.

I.2.3 - Stéréochimie de la réaction

La stéréochimie globale de la réaction ⁽⁷⁹⁾ résulte de celle de chacune des étapes :

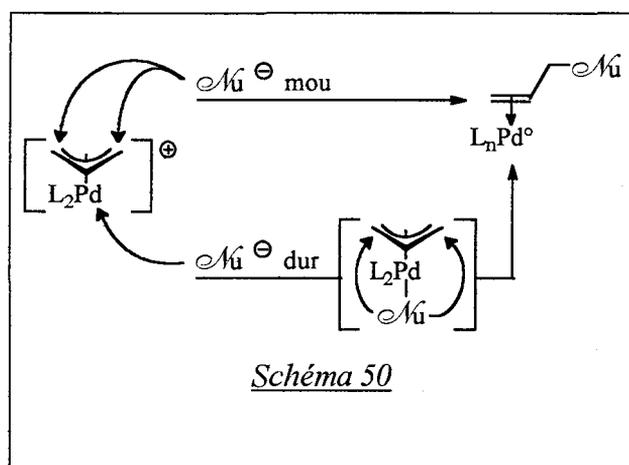
- L'addition oxydante se produit avec inversion de configuration du motif allylique par attaque interne du métal "en anti" par rapport au groupement partant ⁽⁷⁹¹⁾ (schéma 49).



- La stéréochimie de l'étape de couplage dépend de la nature "molle" ou "dure" du nucléophile utilisé :

Un nucléophile "mou" attaque le ligand π -allylique du côté opposé au métal en provoquant une nouvelle inversion de configuration (schéma 50) ; il en résulte globalement pour la réaction une rétention de configuration (double inversion).

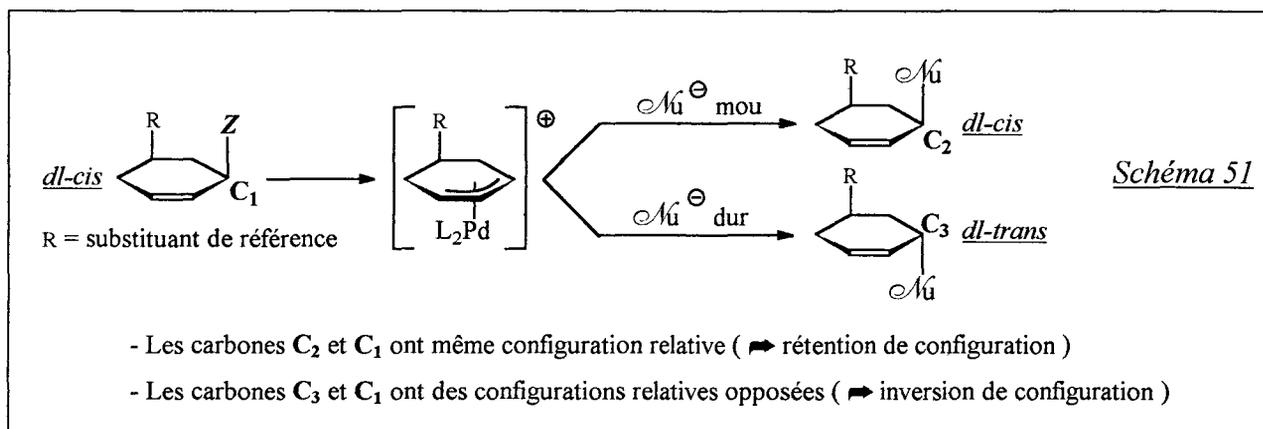
Un nucléophile "dur" attaque le ligand π -allylique de façon interne, après coordination préalable sur le centre métallique (schéma 50). Dans ce cas, la rétention de configuration qui en découle pour l'étape de couplage provoque, au total, une inversion de configuration pour la réaction de substitution.



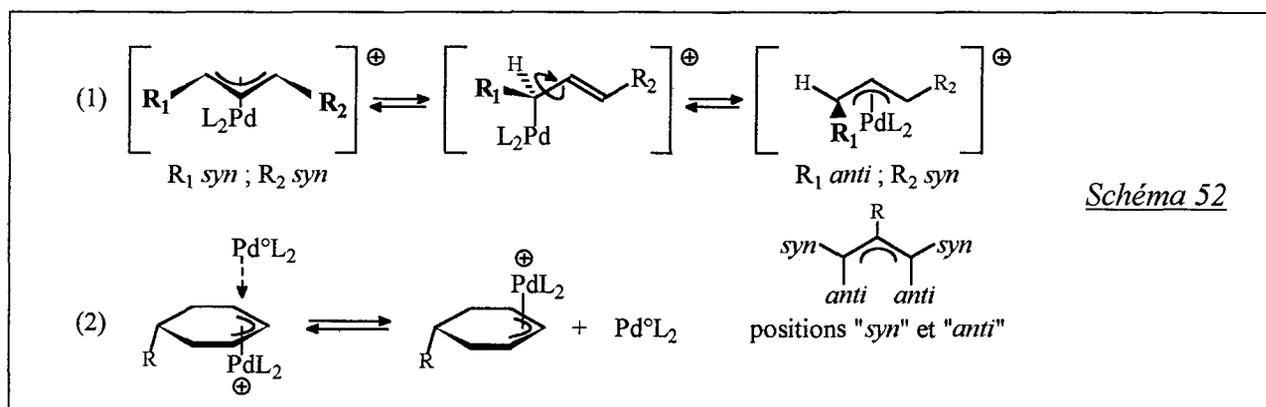
L'utilisation d'un substrat cyclique, porteur d'un substituant de référence (schéma 51), permet de mieux visualiser la stéréochimie globale de la réaction qui, à quelques exceptions près ^(79b, 79j, 79s), obéit donc à la règle suivante :

Nucléophile "mou" \Rightarrow **Rétention** de configuration.

Nucléophile "dur" \Rightarrow **Inversion** de configuration.



Cette stéréochimie est susceptible d'être modifiée par des réactions d'isomérisation du complexe π -allylique^(73b, 73e) : isomérisation "syn-anti" par un mécanisme η^3 - η^1 - η^3 (schéma 52, ligne (1)) et dans certaines conditions, isomérisation par attaque nucléophile du complexe par l'entité Pd⁰L₂ (schéma 52, ligne (2)).

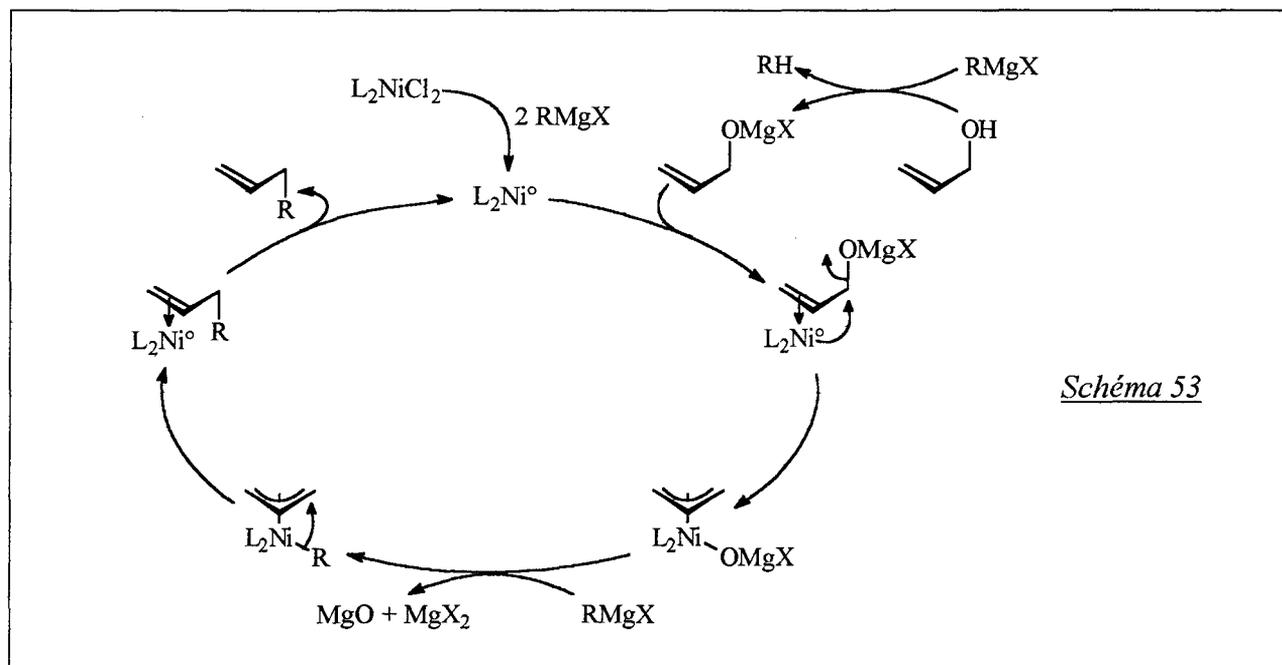


I.3 - Catalyse par le nickel

Dans la littérature, les exemples de substitutions nucléophiles allyliques catalysées par le palladium et impliquant des nucléophiles "durs"⁽⁸⁰⁾ sont beaucoup moins nombreux que ceux qui traitent de l'allylation de nucléophiles "mous". La situation est rigoureusement opposée pour la catalyse par le nickel qui a surtout fait l'objet d'études concernant les nucléophiles "durs".

La réaction la plus ancienne traite du couplage entre alcools allyliques et réactifs de Grignard⁽⁸¹⁾. Le précurseur catalytique utilisé est un complexe du nickel(II) du type L₂NiCl₂

qui est réduit *in situ* par l'organomagnésien en l'espèce active Ni^0L_2 . Une autre partie du nucléophile réagit avec l'alcool allylique qui entre alors dans le cycle catalytique sous la forme "alcoolate" (schéma 53). Après addition oxydante selon la même stéréochimie que celle observée avec le palladium, l'attaque nucléophile a lieu de façon analogue au mécanisme d'allylation des nucléophiles "durs" précédemment évoqué c'est à dire *via* un complexe alkyle (l'utilisation de réactifs organomagnésiens du type " PhMgX ", " PhCH_2MgX " ou " MeMgX " permet d'éviter à ce stade une βH -élimination). Le dérivé alkylé obtenu par élimination réductrice a une configuration relative opposée à celle de l'alcool allylique de départ ^(81e, 81f).

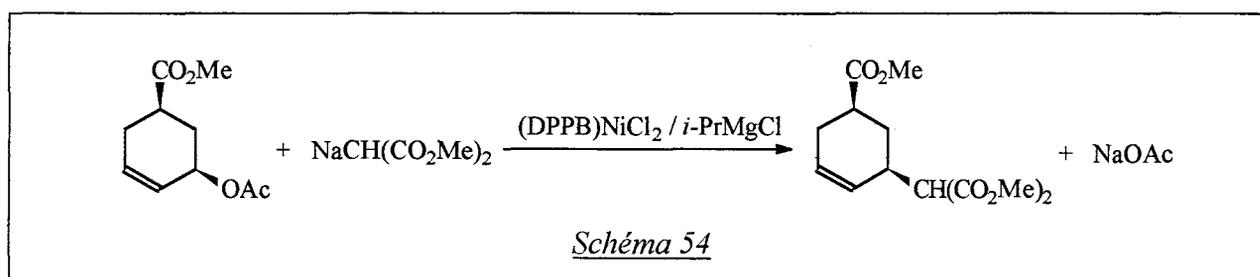


Des substrats allyliques aprotiques (économie de 50% du réactif de Grignard) présentant de bons groupements partants (éthers ⁽⁸²⁾, acétals ⁽⁸³⁾, thioacétals ⁽⁸⁴⁾, carbonates ⁽⁸⁵⁾, phosphates ⁽⁸⁶⁾...) ont ensuite été utilisés avec succès dans la réaction, y compris avec des nucléophiles "durs" autres que les organomagnésiens (réactifs organométalliques du zinc ⁽⁸⁷⁾, de l'étain ⁽⁸⁸⁾, du bore ⁽⁸⁹⁾...). Les catalyses au nickel et au palladium ont alors été étudiées parallèlement ⁽⁹⁰⁾ et s'accompagnent toutes deux d'une inversion de configuration ^(89a, 90b). Les développements asymétriques de cette réaction seront évoqués ultérieurement.

Les propriétés nucléophiles des ligands π -allyliques dans certains complexes du nickel ⁽⁹¹⁾ pourraient suggérer que les seules possibilités d'allylation *via* ces complexes sont la réaction avec des entités électrophiles ou, comme dans le cas précédent, l'élimination réductrice. Ceci est peut-être une des raisons pour laquelle la substitution nucléophile allylique catalysée par le nickel et impliquant des nucléophiles "mous" n'a été que très peu étudiée.

Le premier exemple dans ce domaine est dû à Furukawa et collaborateurs et traite principalement de l'allylation de la morpholine par divers alcools allyliques ⁽⁹²⁾. Cette réaction n'a pas fait l'objet de travaux ultérieurs si ce n'est dans l'étude de Yamamoto et collaborateurs sur l'interaction de composés allyliques avec des complexes du nickel zérovalent ⁽⁹³⁾.

Mis à part quelques essais ponctuels de Tsuji ⁽⁹⁴⁾, les seuls travaux sur la formation de liaisons carbone-carbone par allylation catalysée au nickel de nucléophiles mous ont été réalisés par Julia et collaborateurs ⁽⁹⁵⁾. Ces auteurs ont montré en particulier que la réaction s'accompagne très majoritairement d'une rétention de configuration (exemple au schéma 54) ce qui permet d'envisager une extension des caractéristiques stéréochimiques et mécanistiques de la réaction catalysée par le palladium à celle catalysée par le nickel.



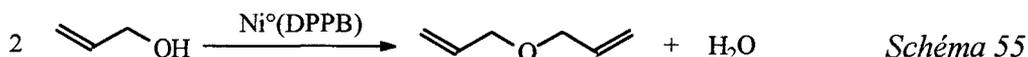
Dans la partie suivante, nous reviendrons sur ces exemples de la littérature concernant l'allylation de nucléophiles "mous" catalysée par le nickel.

II - RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX

II.1 - Allylation par l'alcool allylique

II.1.1 - Allylation de l'alcool allylique par lui même

Cette réaction qui conduit à l'éther diallylique à partir de l'alcool allylique a été mise en évidence fortuitement dans le premier chapitre avec le système catalytique "Ni(COD)₂ / DPPB" (schéma 55).

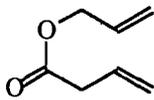
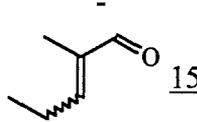


Dans cette partie, nous nous sommes attachés à l'étude de ce système ainsi qu'à l'amélioration des systèmes catalytiques (au nickel et au palladium) reportés dans la littérature.

II.1.1.1 - Bibliographie

L'éthérisation de l'alcool allylique, réalisable sur zéolite à 250°C⁽⁹⁶⁾, a également fait l'objet d'études en catalyse homogène par les métaux de transition comme le montre le tableau 8.

Tableau 8 : Résultats bibliographiques sur l'éthérisation de l'alcool allylique en éther diallylique catalysée en milieu homogène par des métaux de transition

Entrée	Système catalytique	S / C ^(a)	Conditions	t(h)	$\text{Rdt. } (\%)^{(b)}$	Autres produits $\text{Rdt. } (\%)^{(b)}$	Réf. ^(c)
1	CuCl / NH ₄ Cl (1 / 0,5)	9	180°C	24	<u>93</u>	-	(97)
2	PdCl ₂	44	130°C ; CO(150b)	22	<u>30</u>	 <u>39</u>	(98)
3	Pd(PCy ₃) ₂	100	30°C	96	<u>12</u>	-	(78, 99)
4	Ni(acac) ₂ / P(n-Bu) ₃ / NaBH ₄ (1 / 3 / 1)	77	40°C	^(d)	<u>89</u>	-	(92)
			80°C	^(d)	<u>37</u>	 <u>15</u>	

^(a) S / C = Rapport molaire "substrat / catalyseur" (alcool allylique / métal de transition).

^(b) Rdt. (%) = Rendement calculé par rapport à l'alcool allylique.

^(c) Réf. = Références bibliographiques.

^(d) Temps de réaction non précisé par les auteurs.

A côté de systèmes catalytiques nécessitant l'utilisation de conditions assez rudes (entrées 1 et 2), on trouve deux exemples où l'éthérification est réalisée dans des conditions beaucoup plus douces :

- le premier exemple (entrée 3) utilise un complexe du palladium zérovalent comme catalyseur.

- dans le second exemple, il s'agit d'un complexe du nickel zérovalent généré *in situ* par réduction. Selon les auteurs (Furukawa et collaborateurs), on observerait, par augmentation de la température et compétitivement à la formation d'éther diallylique, une isomérisation de l'alcool allylique en propanal, lequel subirait dans le milieu une aldolisation-crotonisation rapide (entrée 4).

Dans les deux systèmes décrits, un mécanisme de formation de l'éther diallylique par l'intermédiaire d'un complexe π -allylique est proposé (cf. schéma 45, chapitre I).

II.1.1.2 - Résultats expérimentaux

Les résultats que nous avons obtenus sont reportés dans le tableau 9.

Nous avons tenté de reproduire le test décrit par Furukawa et conduisant à 80°C au produit d'aldolisation-crotonisation du propanal avec 29% de sélectivité (tableau 8, entrée 4). Paradoxalement, la formation exclusive d'éther diallylique a été observée (tableau 9, entrée 1). Ce résultat peut être imputé à une différence entre le mode opératoire suivi par les auteurs et le nôtre : dans le test de la littérature, tous les réactifs sont mis en présence simultanément avant chauffage, alors que dans notre cas, le nickel[bis(acétylacétonate)] est préalablement chauffé à 80°C dans le solvant de la réaction en présence de NaBH₄ et pendant une heure, avant l'ajout du substrat. Cette opération doit permettre d'éviter la présence dans le milieu d'espèces hydrures, formées transitoirement dans la réduction du Ni(II) en Ni(0) (cf. chapitre I, I.1.1, schéma 4) et susceptibles d'isomériser l'alcool allylique en propanal par un mécanisme d'addition-élimination. Le fait que les auteurs n'observent pas de formation de propanal (ou du produit d'aldolisation-crotonisation qui en découle) en opérant à 40°C (tableau 8, entrée 4) provient probablement d'une réactivité moindre des espèces hydrures à cette température.

Lorsqu'on utilise le nickel[bis(cycloocta-1,5-diène)] associé à la tri(*n*-butyl)phosphine, l'alcool allylique peut être mis en présence du système catalytique avant chauffage sans qu'une isomérisation de celui-ci ne soit observée. Ce système catalytique, qui utilise un nickel zérovalent préformé, conduit à un meilleur résultat que le précédent : 73% de rendement en éther diallylique contre 56% après 15 heures de réaction (entrées 2 et 1).

Tableau 9 : Éthérisation de l'alcool allylique catalysée par le nickel et le palladium
Conditions : T = 80°C ; Solvant = PhMe : 5 ml pour 0,13 mmol de Ni ou de Pd

Entrée	Système catalytique	S / C ^(a)	t(h)	Conv. ^(b)	$\overset{=}{\text{O}}\overset{=}$ Sel. / Rdt. ^(c)	Allylbenzène Sel. / Rdt. ^(c) (Rdt. / Ni) ^(d)
1	Ni(acac) ₂ / P(n-Bu) ₃ / NaBH ₄ (1 / 3 / 1)	77	1	26 ^(e)	100 / <u>26</u>	-
			15	56 ^(e)	100 / <u>56</u>	-
2	Ni(COD) ₂ / P(n-Bu) ₃ (1 / 3)	77	1	45	100 / <u>45</u>	-
			15	73	100 / <u>73</u>	-
3	Ni(acac) ₂ / DPPB / NaBH ₄ (1 / 1,5 / 1)	77	1	26 ^(e)	99,4 / <u>25,8</u>	0,6 / <u>0,2</u> (12)
			15	50 ^(e)	99,0 / <u>49,5</u>	1,0 / <u>0,5</u> (38)
4	Ni(COD) ₂ / DPPB (1 / 2)	70	1	46	98,8 / <u>45,4</u>	1,2 / <u>0,6</u> (40)
			15	52	97,3 / <u>50,6</u>	2,7 / <u>1,4</u> (100)
5	idem à 4 sauf solvant = THF	70	1	13	96,0 / <u>12,5</u>	4,0 / <u>0,5</u> (36)
			15	22	93,8 / <u>20,6</u>	6,2 / <u>1,4</u> (96)
6	Ni(COD) ₂ / DPPB (1 / 4)	70	1	60	99,0 / <u>59,4</u>	1,0 / <u>0,6</u> (40)
			15	66	96,1 / <u>63,4</u>	3,9 / <u>2,6</u> (180)
7	Ni(COD) ₂ / PPh ₃ (1 / 4)	70	1	~1 ^(f)	0 / <u>0</u>	-
			15	~1 ^(f)	0 / <u>0</u>	-
8	Pd(OAc) ₂ / PPh ₃ (1 / 5)	70	1	51	100 / <u>51</u>	-
			15	92	100 / <u>92</u>	-
9	Pd(OAc) ₂ / DPPB (1 / 3)	70	1	29	100 / <u>29</u>	-
			15	93	100 / <u>93</u>	-

^(a) S / C = Rapport molaire "substrat / catalyseur" (alcool allylique / métal de transition).

^(b) Conv. (%) = Conversion de l'alcool allylique au temps t.

^(c) Sel.(%)= Sélectivité, relativement à l'alcool allylique ; Rdt.(%)= Rendement= Sel.(%)xConv.(%) / 100

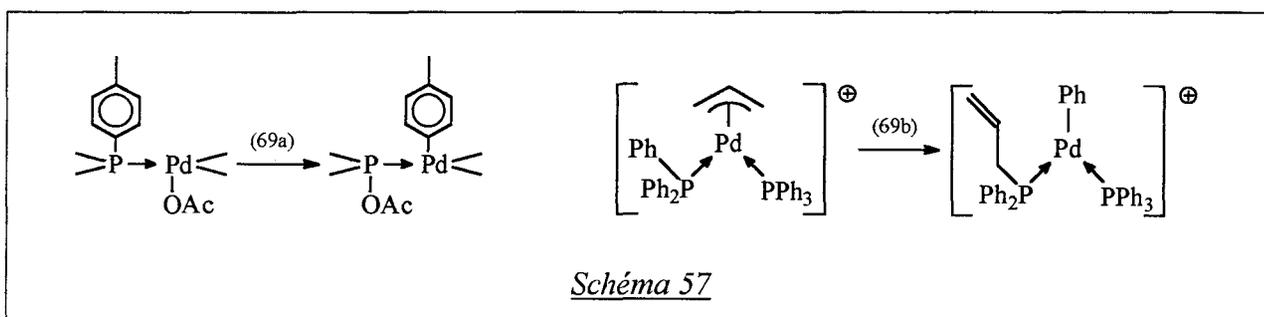
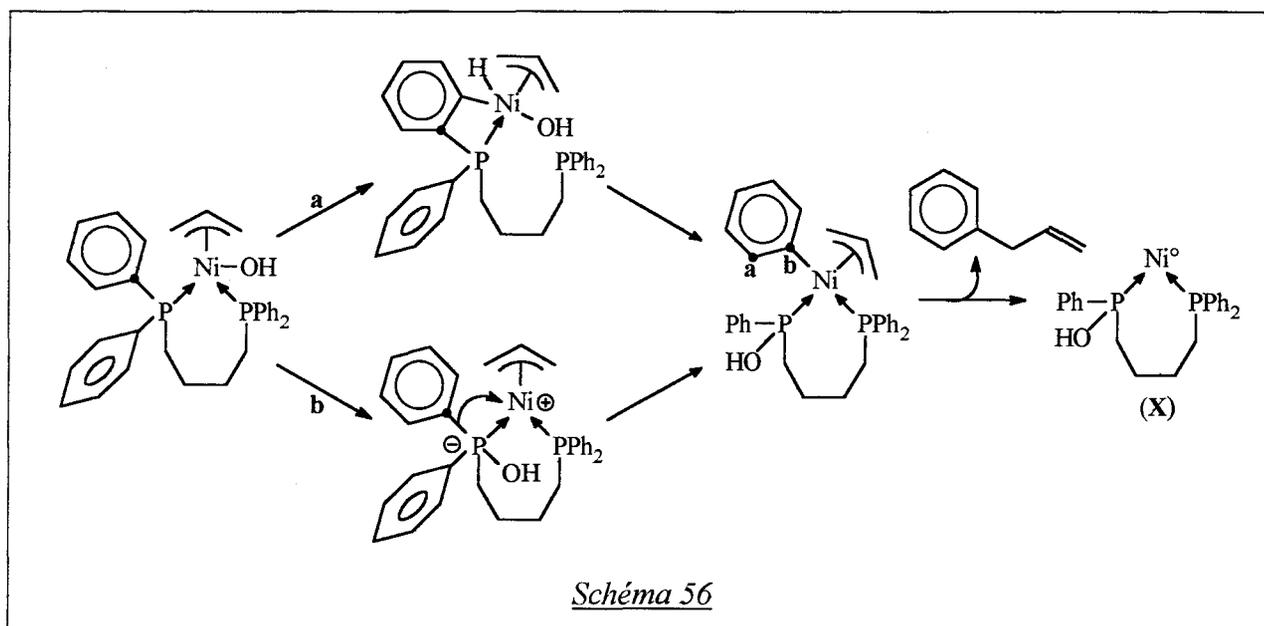
^(d) Rdt. / Ni (%)= Rendement en allylbenzène par rapport au nickel (100 = formation stoechiométrique).

^(e) Formation en très faible quantité (non chiffrée) de 3-allylpentane-2,4-dione, attribuée à l'attaque nucléophile du complexe π -allylique (résultant de $\overset{=}{\text{O}}\text{H} + \text{Ni}^\circ\text{L}_2$) par l'acétylacétonate de sodium formé lors de la réduction de Ni(acac)₂ par NaBH₄.

^(f) Une faible quantité d'acroléine et de propène est observée.

En utilisant la DPPB à la place de P(n-Bu)₃ dans le système "Ni(acac)₂ / phosphine / NaBH₄" (mode opératoire et rapport "P/Ni" identiques), on observe, parallèlement à la réaction d'éthérisation de l'alcool allylique, une formation d'allylbenzène en faible quantité (entrée 3). Ce produit est également obtenu en présence du système "Ni(COD)₂ / DPPB" (entrées 4-6) et

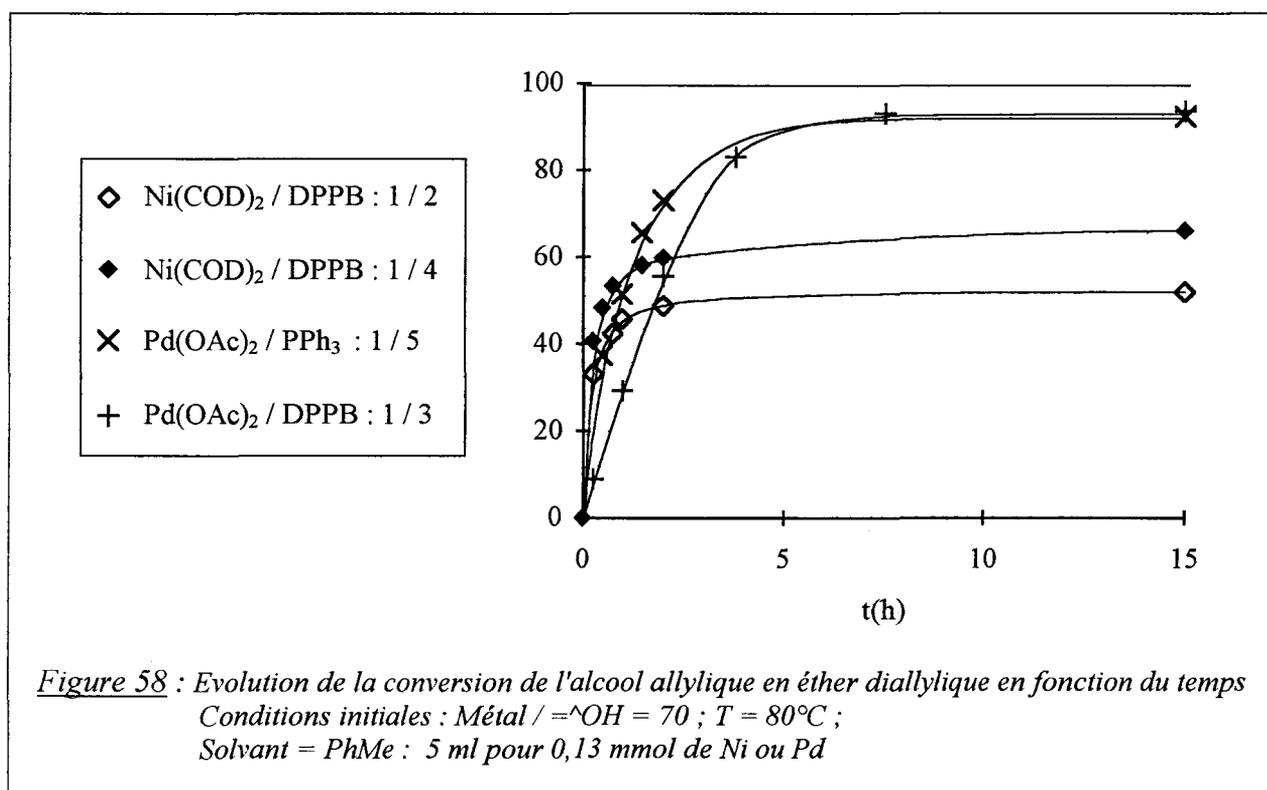
provient très probablement d'une réaction du ligand DPPB avec l'alcool allylique catalysée par le nickel. En effet, le toluène (solvant de la réaction) ne peut pas être la source du motif benzénique car la formation d'allylbenzène est également observée, malgré une vitesse d'allylation beaucoup plus lente, en utilisant le THF comme solvant (entrée 5). Le mécanisme de dégradation de la DPPB en allylbenzène résulte probablement d'une évolution "anormale" du complexe π -allylique impliqué dans l'éthérisation de l'alcool allylique. Cette évolution pourrait consister en une réaction d'orthométtation (schéma 56, voie a) ou en un processus de transposition (schéma 56, voie b) analogue à ceux décrits par Goel dans les réactions présentées au schéma 57⁽¹⁰⁰⁾.



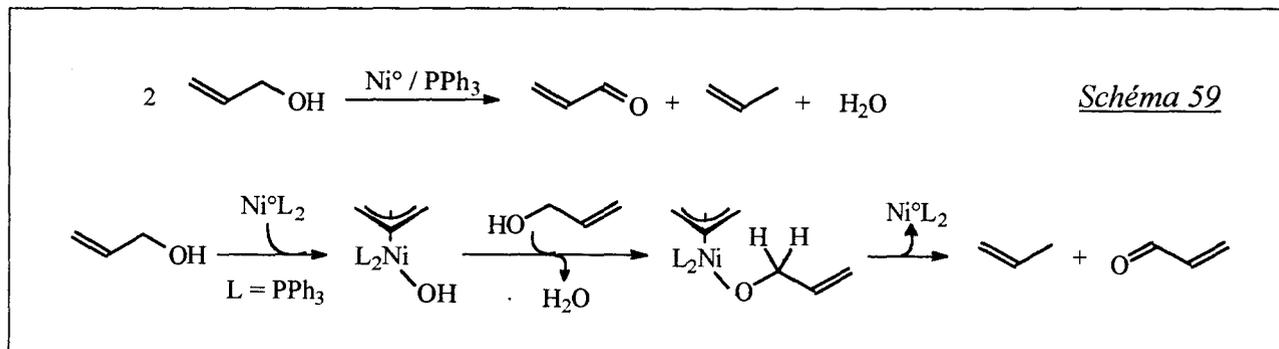
L'orthométtation semble moins vraisemblable car elle conduirait, après décooordination préalable d'un atome de phosphore (complexe de départ à 18 électrons), à un complexe inhabituel du nickel(IV) (schéma 56, voie a). La réaction d'échange "ligand X \leftrightarrow substituant aryle du phosphore" pourrait quant à elle s'effectuer par une migration initiale du ligand hydroxyle vers une orbitale d vide du phosphore, suivie par une transposition en sens inverse du substituant phényle vers le nickel (schéma 56, voie b).

Quel que soit son mécanisme, cette dégradation de la DPPB conduirait au complexe **X** (schéma 56) qui pourrait correspondre aux deux doublets observés à 88 ppm ("hydroxyphosphine" coordonnée, $J^2_{\text{P-Ni-P}} = 42,5$ Hz) et 26 ppm (phosphine coordonnée, $J^2_{\text{P-Ni-P}} = 42,5$ Hz) dans le spectre $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ du milieu réactionnel final (pour les tests correspondant aux entrées 5 et 6) (cf. partie expérimentale).

Lorsque l'on double le rapport "DPPB / Ni" (de 2 à 4) dans le système "Ni(COD)₂ / DPPB", on observe une augmentation des rendements finaux en allylbenzène et en éther diallylique (de 1,4 à 2,6 et de 50,6 à 63,4% respectivement : entrées 4 et 6). Ceci confirme que la DPPB est bien la source de l'allylbenzène et laisse penser que le complexe **X** est beaucoup moins actif que l'espèce Ni⁰(DPPB) dans l'éthérification de l'alcool allylique. La dégradation du ligand DPPB au cours du temps serait ainsi responsable, au moins partiellement, de la stagnation de la conversion constatée après plusieurs heures de réaction dans les tests utilisant le système catalytique "Ni⁰ / DPPB" (figure 58).



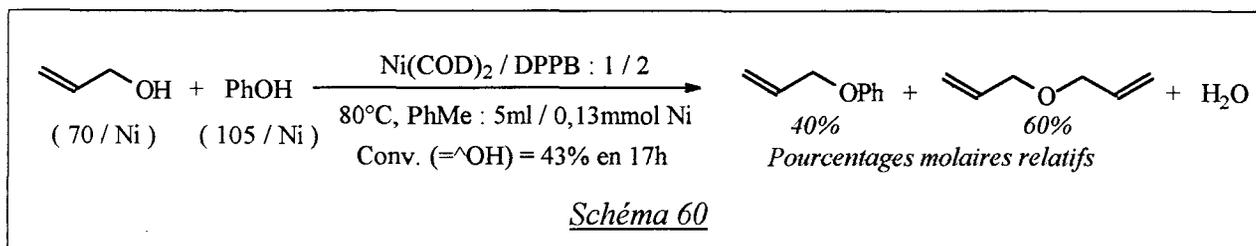
La triphénylphosphine associée au Ni⁰ est totalement inefficace dans la réaction étudiée puisqu'elle conduit, conformément aux travaux de Yamamoto et collaborateurs ⁽⁹³⁾, à une dismutation de l'alcool allylique en acroléine et propène (entrée 7 ; schéma 59). Celle-ci se déroulerait selon le mécanisme indiqué au schéma 59.



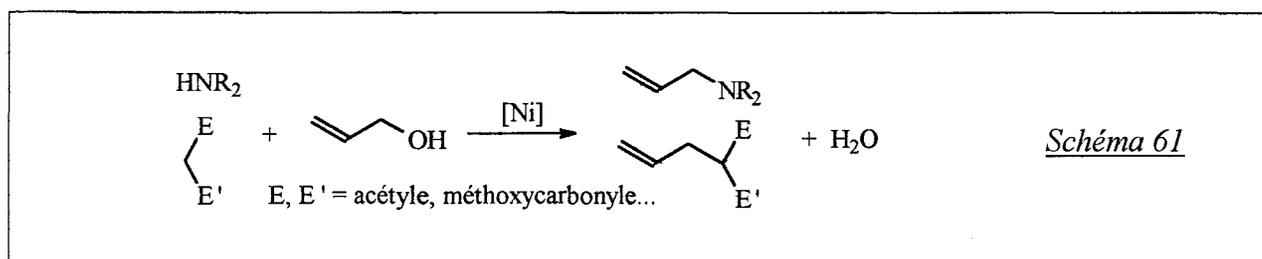
Inversement, le système "Pd(OAc)₂ / PPh₃", connu pour conduire *in situ* à un complexe du palladium zérovalent⁽¹⁰¹⁾, apparaît comme très performant puisqu'il permet l'obtention d'un rendement final en éther diallylique de 92% (entrée 8) et ce, sans formation d'allylbenzène. Un résultat similaire est obtenu, malgré une vitesse initiale plus lente (figure 58), en associant la DPPB à l'acétate de palladium (93% de conversion après 15 heures de réaction ; entrée 9).

II.1.2 - Allylation d'amines secondaires et de composés β -dicarbonylés par l'alcool allylique

Réalisée en présence de phénol, la réaction de l'alcool allylique avec le système "Ni(COD)₂ / DPPB" conduit à la formation d'éther d'allyle et de phényle (schéma 60), ce qui montre qu'un nucléophile autre que l'alcool allylique lui-même peut être utilisé dans la réaction.



Ce résultat, associé à l'observation de traces de 3-allylpentane-2,4-dione dans les tests catalytiques basé sur le système "Ni(acac)₂ / NaBH₄" (cf. tableau 9, entrées 1 et 3, note (e)), nous a incité à examiner les possibilités d'allylation d'amines secondaires et de composés β -dicarbonylés par l'alcool allylique (schéma 61).



II.1.2.1 - Bibliographie

Comparés aux acétates et aux carbonates allyliques, les alcools allyliques sont de mauvais substrats dans la réaction de Tsuji-Trost catalysée par le palladium. La non-stabilisation de l'anion hydroxyde, qui fait de celui-ci un très mauvais groupement partant, est sans doute la cause de cette différence de réactivité. Malgré cela, on trouve quelques exemples, y compris au nickel, de réactions d'allylation d'amines secondaires et de composés β -dicarbonylés en milieu neutre (tableau 10).

Les systèmes catalytiques utilisés sont basés sur un complexe du métal au degré d'oxydation zéro préformé (entrées 2 et 4) ou généré *in situ* par réduction (réduction du palladium(II) par la phosphine associée (entrée 1) et du nickel(II) par un réducteur ajouté dans le milieu (entrée 3)). Ils conduisent à des résultats relativement médiocres sauf pour le système

"Pd(acac)₂ / PPh₃" utilisé par Atkins et collaborateurs (entrée 1). Nous verrons que le résultat obtenu avec ce dernier système dans l'allylation de la diéthylamine est à mettre en doute (nous avons en effet été dans l'incapacité de le reproduire).

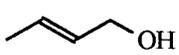
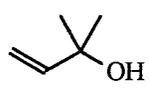
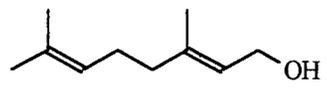
Tableau 10 : Résultats bibliographiques sur l'allylation d'amines et de composés β-dicarbonylés par des alcools allyliques, catalysée par le palladium et le nickel, en milieu neutre et homogène

Entrée	Système catalytique	Substrat (s) ^(a)	Nucléophile (n) ^(b)	T (°C)	τ(h)	Produits formés Rdt. (%) ^(c)	Réf. ^(d)
1	Pd(acac) ₂ / PPh ₃ (1 / 1)	= [^] OH (200)	HNEt ₂ (200)	50	0,5	= [^] NEt ₂ : 95	(76b)
	<i>idem</i> (1 / 3)	= [^] OH (170)	CH ₂ (COMe) ₂ (200)	85	3	= [^] CH(COMe) ₂ : <u>70</u> (= [^]) ₂ C(COMe) ₂ : <u>26</u>	"
2	Pd(PPh ₃) ₄	= [^] OH (20)	MeCO [^] CO ₂ Et (20)	100	4	= [^] CH(COMe)(CO ₂ Me) : <u>96</u>	(102)
3	(PBU ₃) ₂ NiBr ₂ / <i>t</i> -BuOK (1 / 1)	= [^] OH (60)	Morpholine (60)	80	(e)	<i>N</i> -allylmorpholine : <u>98</u>	(92)
	<i>idem</i>	≡ [^] OH (50)	Morpholine (50)	80	(e)	<i>N</i> -crotylmorpholine : <u>58</u>	"
	<i>idem</i>	= [^] OH (50)	<i>idem</i>	80	(e)	<i>N</i> -méthallylmorpholine : <u>37</u>	"
4	Ni(COD) ₂ / PPh ₃ (1 / 2)	= [^] OH (20)	Morpholine (11)	15	15	<i>N</i> -allylmorpholine : 30% / à la morpholine	(93)

(a) s = Rapport molaire "substrat / catalyseur" (alcool allylique / métal de transition).
 (b) n = Rapport molaire "nucléophile / catalyseur".
 (c) Rdt. (%) = Rendement calculé par rapport à l'alcool allylique (sauf précision).
 (d) Réf. = Références bibliographiques.
 (e) Temps de réaction non précisé par les auteurs.

En utilisant la base conjuguée de composés "à méthylène actif" sous la forme du sel de sodium, Julia et collaborateurs ont réalisé l'alkylation d'alcools allyliques relativement encombrés^(95c). Contrairement aux tests du tableau 10, le coproduit de la réaction n'est plus l'eau mais la soude. Le système catalytique utilisé est un nickel zérovalent généré par réduction de complexes du type L₂NiCl₂ par le chlorure d'isopropylmagnésium. Quelques résultats significatifs présentés au tableau 11 montrent que l'alcool crotylique est réactif à température ambiante (entrée 1) alors que le diméthylvinylcarbinol (entrée 2) et le géraniol (entrée 3) exigent une température de réaction plus importante. Dans tous les cas, le ligand DPPB conduit à de bons rendements mais avec une activité modeste, si l'on tient compte des faibles rapports "substrat / catalyseur" utilisés (10-20) et des temps de réaction relativement longs (24-36h).

Tableau 11 : Résultats de Julia et collaborateurs dans l'allylation du malonate de diéthyle (préalablement sodé par NaH) par des alcools allyliques ; Conditions : $L_2NiCl_2 / i-PrMgCl /$ alcool allylique / malonate de diéthyle / NaH : 1 / 2 / **S** / 2 **S** / 1,8 **S**

Entrée	Alcool allylique	L ou L ₂	S	T(°C)	t(h)	Rendement total (%) en produits d'allylation
1		PPh ₃	10	20	36	75
		<i>n</i> -Bu ₃	20			49
		DPPE	10			98
		DPPB	20			72
		DPPF ^(a)	10			85
2		PPh ₃	10	65	36	20
		<i>n</i> -Bu ₃	20			90
		DPPE	10			86
		DPPB	20			80
		DPPF ^(a)	10			91
3		DPPE	20	120	24	25
		DPPB	10			100

^(a) DPPF = bis(diphénylphosphino)-1,1'-ferrocène

En ce qui concerne le palladium, des articles récents relatent l'obtention de bons résultats en améliorant le caractère partant du groupement hydroxyde par l'emploi d'un coréactif en quantité stoechiométrique vis à vis du substrat. Le schéma 62 présente les différentes stratégies possibles :

- Utilisée en carbonylation d'alcools allyliques ⁽¹⁰³⁾, la première transforme l'alcool allylique en allyltitanate plus à même de subir l'addition oxydante (schéma 62, ligne (1)).

- La deuxième permet l'allylation de sels de composés "à méthylène actif" après réaction de l'alcoolate correspondant au substrat (généralisé en présence de butyllithium) avec l'acide de Lewis "triphénylborane" ⁽¹⁰⁴⁾ (schéma 62, ligne (2)).

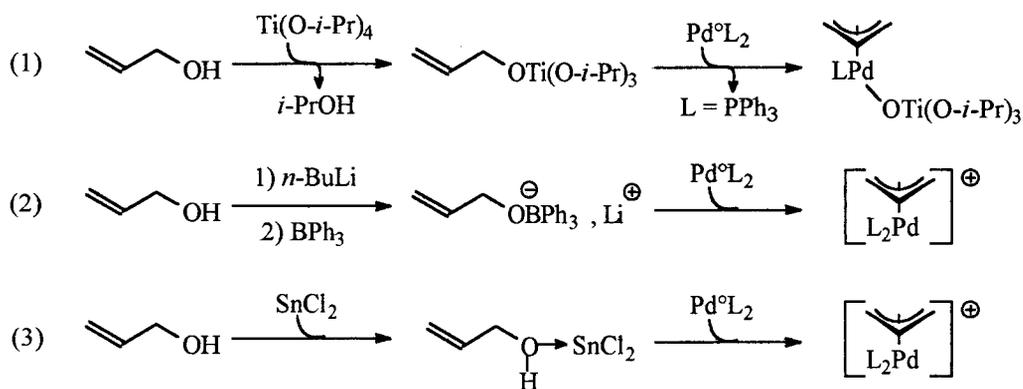


Schéma 62

- La troisième stratégie, qui utilise aussi un acide de Lewis (schéma 62, ligne (3)), permet l'allylation de la dibenzylamine par l'alcool allylique en 45 heures à 50°C avec un rendement de 78% pour un rapport " $\text{=^OH} / \text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ " de 100⁽¹⁰⁵⁾. En absence de chlorure d'étain, les auteurs soulignent qu'aucune réaction n'est observée.

II.1.2.2 - Allylation de la diéthylamine par l'alcool allylique

Les résultats que nous avons obtenus dans l'allylation de la diéthylamine par l'alcool allylique (schéma 63) sont reportés dans le tableau 12.

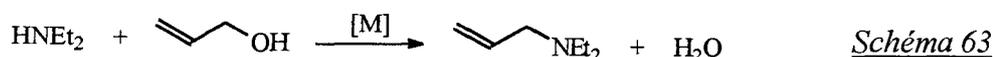


Tableau 12 : Allylation de la diéthylamine par l'alcool allylique ; Conditions initiales : Métal / $\text{=^OH} / \text{HNEt}_2$: 1 / 200 / 300 ; T = 80°C ; Solvant : 5 ml pour 0,13 mmol de Ni ou Pd

Entrée	Précurseur catalytique	Ligand (n ^(a))	Solvant	t(h)	Conv.(%) ^(b)	TOF°(h ⁻¹) ^(c)
1	Ni(COD) ₂	DPPB (2)	PhMe	2	41	50
				15	83	
2	Ni(COD) ₂	DPPB (2)	DMF	2	57	80
				15	94	
3	Ni(COD) ₂	DPPB (2)	MeCN	2	67	110
				15	96	
4	Pd(acac) ₂	PPh ₃ (1)	sans ^(d)	2	0,5	0,5
				15	5	
5	Pd(OAc) ₂	PPh ₃ (5)	PhMe	5	1	0,4
6	Pd(OAc) ₂	PPh ₃ (5)	MeCN	2	1,5	1,5
				15	8	
7	Pd(OAc) ₂	DPPB (3)	PhMe	2	9	9
				15	46	

^(a) n = Rapport molaire "ligand / métal".

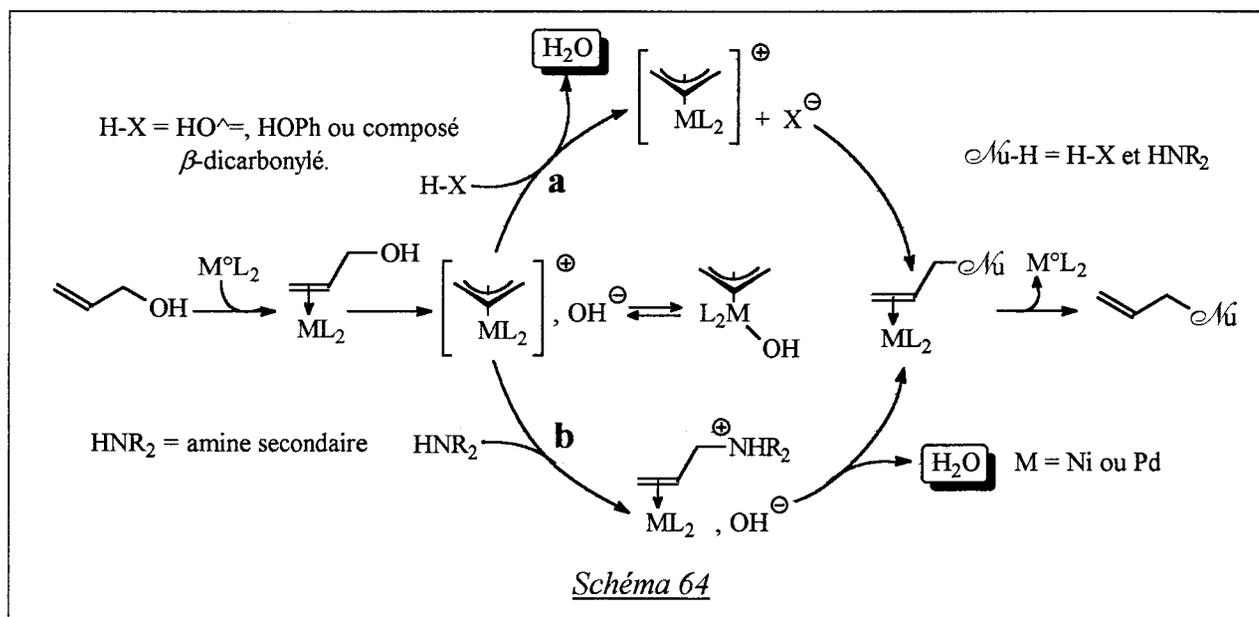
^(b) Conv. (%) = Conversion de l'alcool allylique = Rendement en allyldiéthylamine au temps t ; l'allylbenzène, qui se forme en très faible quantité (Rdt < 0,1%) dans les tests au nickel avec le ligand DPPB, est négligé. Aucune trace d'éther diallylique n'est décelée quel que soit le test.

^(c) TOF° = Activité initiale de la réaction estimée à partir de la courbe "Conversion = f (temps)".

^(d) Conditions d'Atkins et collaborateurs (Pd / $\text{=^OH} / \text{HNEt}_2$: 1 / 200 / 200) sauf la température de réaction : 80°C au lieu de 50°C (une activité encore plus mauvaise est obtenue à 50°C).

Quel que soit le système catalytique utilisé, la réaction apparaît comme totalement sélective en allyldiéthylamine ; en particulier, aucune trace d'éther diallylique n'est formée.

Ceci est probablement dû au fait que l'alcool allylique et la diéthylamine sont nucléophiles sous une forme différente dans la réaction de substitution : de par leur caractère respectivement acide et basique, on peut penser que l'élimination d'eau se fait, dans le cycle catalytique, respectivement avant et après l'attaque nucléophile du complexe π -allylique (schéma 64). Cette hypothèse revient à considérer l'alcool allylique comme nucléophile sous la forme de l'alcoolate correspondant (de même le phénol et les composés β -dicarboxylés sous la forme de leur base conjuguée). Pour expliquer l'allylation exclusive de la diéthylamine, il faut admettre que dans le schéma 64, le processus **b** est privilégié par rapport au processus **a** lorsque le nucléophile concurrent est l'alcool allylique (nucléophile peu acide : $pK_a \sim 16$).



Dans les tests au nickel effectués avec le ligand DPPB, la formation de traces d'allylbenzène est observée mais en quantité plus faible que dans l'éthérisation de l'alcool allylique catalysée par le même système : le rendement final en allylbenzène par rapport au substrat est inférieur à 0,1% ce qui représente moins de 20% de rendement par rapport au nickel (ces 20% sont à comparer aux 100% obtenus, dans des conditions similaires, en éthérisation (cf. tableau 9, entrée 4)). Cette différence implique une dégradation moins importante du ligand DPPB et donc un vieillissement moins rapide du catalyseur. L'obtention de rendements finaux meilleurs pourrait en être la conséquence.

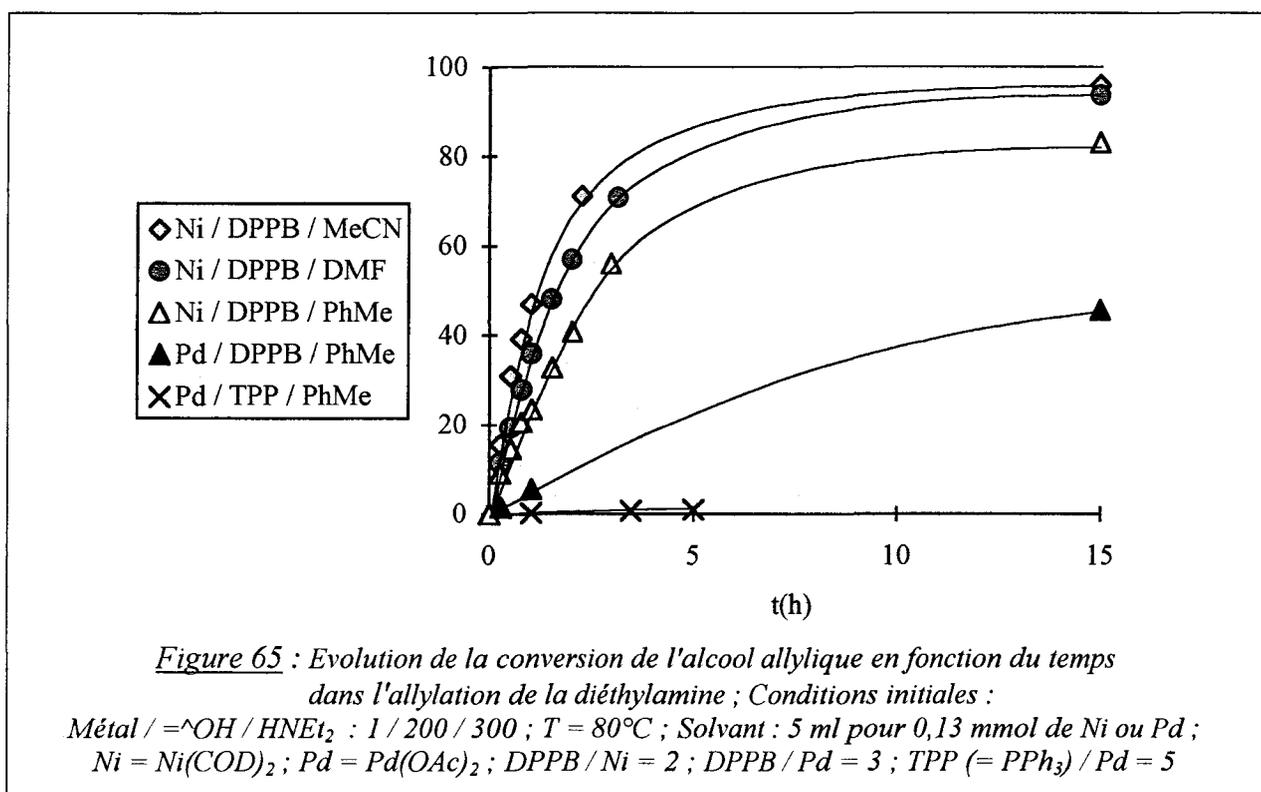
La réaction d'allylation de la diéthylamine catalysée par le complexe $Ni^\circ(DPPB)$ est plus rapide lorsque la polarité du solvant augmente (entrées 1-3). Une interprétation de cet effet de solvant sera faite au point II.1.2.4.

Contrairement à ce qui est observé dans l'éthérisation de l'alcool allylique, les systèmes palladiés sont ici nettement moins performants que le système "Ni(COD)₂ / DPPB" :

- Comme précisé dans la partie bibliographique, le résultat d'Atkins et collaborateurs pose problème dans la mesure où nous avons été dans l'incapacité de le reproduire : le système "Pd(acac)₂ / PPh₃ : 1 / 1", sensé donner une conversion de 95% en 30 minutes à 50°C (cf. tableau 10, entrée 1), a tout juste conduit à 5% de conversion en 15 heures à 80°C (tableau 12, entrée 4). On peut raisonnablement se demander si, dans la publication correspondante, il ne s'agit pas en fait de l'acétate d'allyle plutôt que de l'alcool allylique.

- Le système "Pd(OAc)₂ / PPh₃", qui conduisait à de bons résultats dans l'éthérisation de l'alcool allylique, s'avère aussi peu performant que le précédent dans la réaction étudiée (entrées 5 et 6). Lorsque la DPPPB est utilisée en place de la triphénylphosphine, l'allylation de la diéthylamine se déroule environ 20 fois plus rapidement (entrée 7) mais reste bien plus lente qu'avec le complexe Ni⁰(DPPB) (entrée 1).

La figure 65 permet de faire le point sur l'effet de solvant et l'effet de ligand constatés respectivement dans les tests au nickel et au palladium.



II.1.2.3 - Allylation de composés β-dicarbonylés par l'alcool allylique

Les résultats que nous avons obtenus dans l'allylation de composés β-dicarbonylés par l'alcool allylique (schéma 66) sont reportés dans le tableau 13.

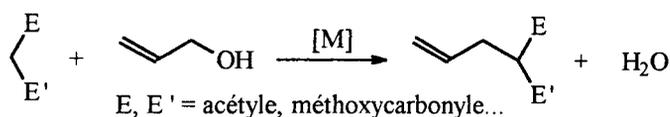
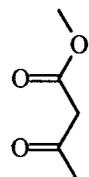
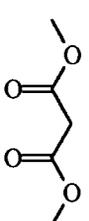
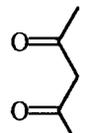


Schéma 66

Tableau 13 : Allylation de composés β-dicarbonylés par l'alcool allylique ; Conditions : Métal / α -OH / E'E' : 1 / 50 / 75 ; Solvant = PhMe : 12,5 ml pour 0,13 mmol de Ni ou Pd

Entrée	E'E' (a)	Système catalytique ^(b)	T(°C)	Conv. (c)	t(h) (c)	Sel. / Rdt. (%mol) ^(d)		TOF ^o (e) (h ⁻¹)
						Monoall.	Diall.	
1		Pd ^{II} / PPh ₃ (1 / 5)	80	90	5	81 / <u>73</u> (89)	19 / <u>17</u> (11)	50
2		Pd ^{II} / DPPB (1 / 3)	80	90	1,5	73 / <u>65</u> (84)	27 / <u>25</u> (16)	100
3		Ni ^o / DPPB (1 / 2)	80	100	<10mn	74 / <u>74</u> (85)	26 / <u>26</u> (15)	>>300
4		idem	50°C	100	50mn	74 / <u>74</u> (85)	26 / <u>26</u> (15)	100
5		idem avec solvant = DMF	80	90	16	76 / <u>69</u> (87)	24 / <u>21</u> (13)	40
6		Pd ^{II} / DPPB (1 / 3)	80	75 90	2 3	91 / <u>68</u> (95) 90 / <u>81</u> (95)	9 / <u>7</u> (5) 10 / <u>9</u> (5)	60
7		Ni ^o / DPPB (1 / 2)	50°C	50	20	92 / <u>46</u> (96)	8 / <u>4</u> (4)	2
8		idem	80	75 100	4 <12	90 / <u>68</u> (95) 89 / <u>89</u> (94)	10 / <u>8</u> (5) 11 / <u>11</u> (6)	17
9		Pd ^{II} / DPPB (1 / 3)	80	75 100	0,5 1,5	76 / <u>58</u> (86) 69 / <u>69</u> (82)	24 / <u>18</u> (14) 31 / <u>31</u> (18)	125
10		Ni ^o / DPPB (1 / 2)	80	75 100	3,75 <12	83 / <u>62</u> (91) 77 / <u>77</u> (87)	17 / <u>13</u> (9) 23 / <u>23</u> (13)	35

(a) E'E' = Composé β-dicarbonylé.

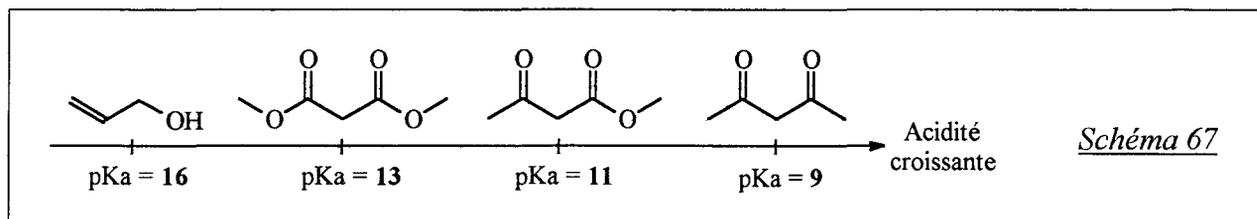
(b) Pd^{II} = Pd(OAc)₂ ; Ni^o = Ni(COD)₂

(c) t(h) = temps requis pour atteindre la conversion (Conv. (%)) en alcool allylique indiquée.

(d) Sel. (%) = Sélectivité en composé mono- (Monoall.) et di-allylé (Diall.) calculée par rapport à l'alcool allylique ; Rdt. (%) = Rendement = Sel. (%) x Conv. (%) / 100 ; %mol = % molaire relatif en les composés mono- et di-allylé ; allylbenzène formé en très faible quantité (rdt < 0,1%).

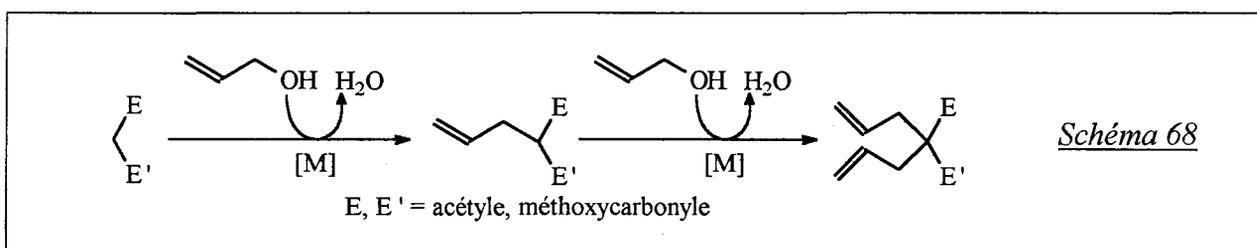
(e) TOF^o = Activité initiale de la réaction estimée à partir de la courbe "Conversion = f (temps)".

Comme dans l'allylation de la diéthylamine par l'alcool allylique, les tests catalytiques effectués ne conduisent pas à la formation, même en très faible quantité, d'éther diallylique. Ceci est imputable à l'acidité supérieure des composés β -dicarbonylés utilisés vis à vis de l'alcool allylique (cf. leur pK_a dans l'eau à 25°C au schéma 67).



En raison de cette différence d'acidité, la formation d'eau dans le cycle catalytique (probable) d'allylation de ce type de nucléophile (schéma 64, voie a) doit se faire préférentiellement par génération de la base $[E-CH-E']^-$, stabilisée par résonance, plutôt que par celle de l'alcoolate $[=^{\wedge}O]^-$.

Dès qu'il apparaît dans le milieu, le produit d'allylation, qui possède lui aussi un hydrogène acide, rentre en compétition avec le nucléophile dont il est issu. Il en découle, dans tous les tests effectués, la formation d'un composé de diallylation (schéma 68).

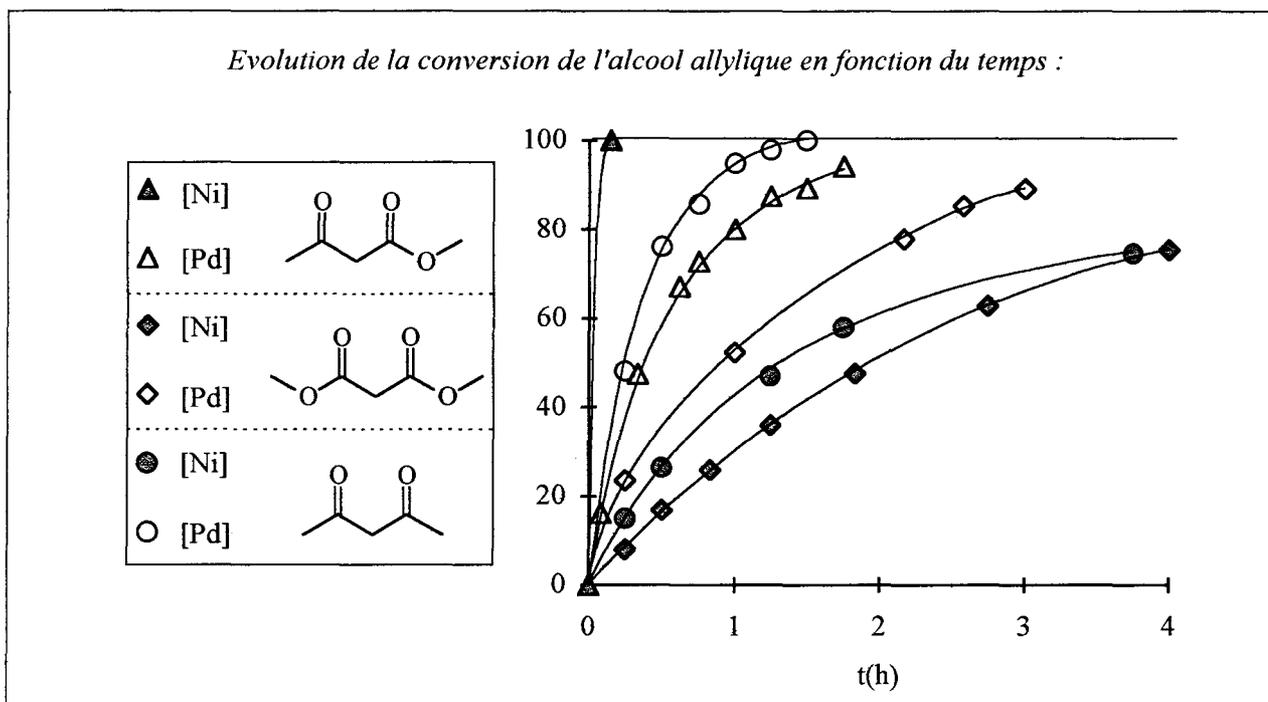


Avec l'acétoacétate de méthyle et l'acétate de palladium comme précurseur catalytique, on note, comme dans l'allylation de la diéthylamine, un effet de ligand important : la DPPB conduit à une activité initiale double de celle obtenue avec la triphénylphosphine (entrées 1 et 2).

Associée au nickel[bis(cycloocta-1,5-diène)], la DPPB donne dans les mêmes conditions un résultat bien meilleur : la réaction est terminée en moins de 10 minutes alors qu'il faut avec le palladium 1,5 heure pour atteindre 90% de conversion (entrées 3 et 2). Le même essai effectué dans le *N,N*-diméthylformamide donne une réaction beaucoup plus lente (entrées 5 et 3). Une interprétation de cet effet de solvant sera donné au point suivant (cf. II.1.2.4).

Avec le malonate de diméthyle, le système "Ni(COD)₂ / DPPB" s'avère nettement moins performant que dans le cas de l'acétoacétate de méthyle (activité initiale cinquante fois plus faible à 50°C) (entrées 7 et 4). Le système "Pd(OAc)₂ / DPPB" est cette fois meilleur que le précédent : à 80°C, il faut 2 heures pour atteindre 75% de conversion contre 4 heures pour le

nickel (entrées 6 et 8). Le même phénomène est observé dans le cas de l'acétylacétone : 30 minutes avec le palladium pour atteindre 75% de conversion à 80°C contre presque 4 heures avec le nickel (entrées 9 et 10).



Activité initiale en fonction de l'acidité du composé β -dicarbonylé et du système catalytique :

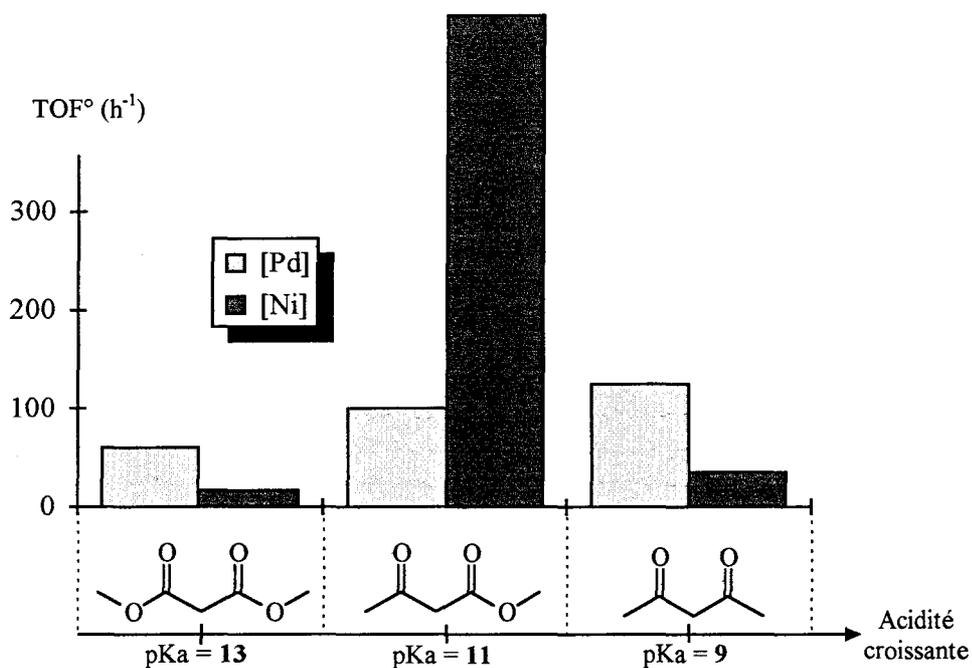
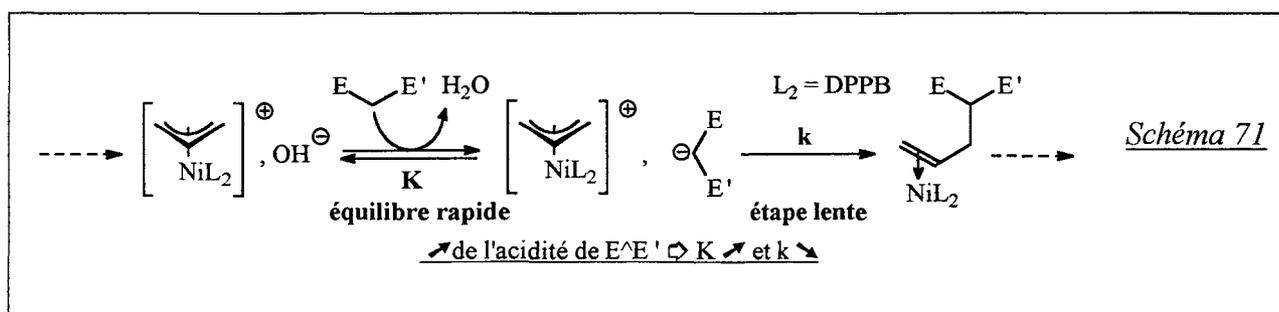


Figure 69 : Allylation de composés β -dicarbonylés par l'alcool allylique ; Conditions initiales : Métal / $\text{=}\overset{\wedge}{\text{O}}\text{H} / \text{E}^{\wedge}\text{E}'$: 1 / 50 / 75 ; $T = 80^\circ\text{C}$; Solvant = PhMe : 12,5 ml pour 0,13 mmol de Ni ou Pd ; [Ni] = Ni(COD)₂/DPPB : 1 / 2 ; [Pd] = Pd(OAc)₂/DPPB : 1 / 3

♦ **Influence du composé β -dicarboxylé sur la vitesse de la réaction :**

Avec le système "Pd(OAc)₂ / DPPB", la réaction est d'autant plus rapide que le composé β -dicarboxylé est acide (figure 69).

En ce qui concerne le système "Ni(COD)₂ / DPPB", il semblerait qu'il faille également prendre en compte la nucléophilie respective des espèces [E-CH-E']⁻ qui diminue lorsque le pKa du composé β -dicarboxylé augmente (dans l'hypothèse où basicité et nucléophilie évolueraient de pair). En effet, une intervention simultanée de la constante d'équilibre K de l'étape de déprotonation (rapide et réversible) et de la constante de vitesse k de l'étape d'attaque nucléophile (lente et irréversible) dans l'équation de vitesse permettrait d'expliquer l'optimum observé dans le cas de l'acétoacétate de méthyle : composé suffisamment acide pour conduire à une valeur de K appréciable et dont la base conjuguée reste suffisamment basique pour être un bon nucléophile (attaque rapide du complexe π -allylique) (schéma 71).



Cette cinétique peut également s'appliquer au cas du palladium à condition de considérer dans ce cas une influence de la nature du composé β -dicarboxylé sur la constante de vitesse k plus faible que sur la constante d'équilibre K (schéma 71). Cette différence par rapport au nickel serait due au fait que les complexes π -allyliques du palladium sont (de réputation) plus électrophiles que ceux du nickel ⁽⁹¹⁾.

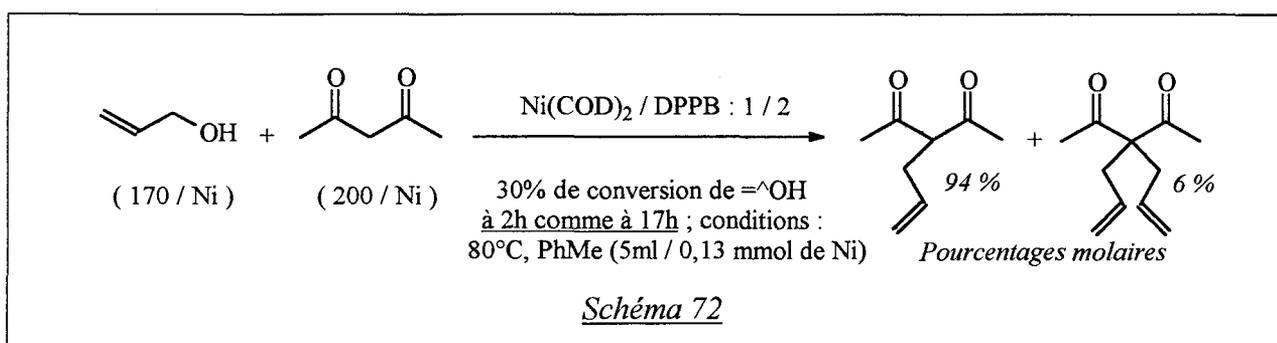
Comme le montre le point suivant, le résultat inférieur de l'acétylacétone par rapport à l'acétoacétate de méthyle dans le cas du nickel est toutefois à considérer avec précaution à cause d'un processus sous-jacent de destruction de l'espèce catalytique.

♦ **Acidolyse probable du nickel zérovalent :**

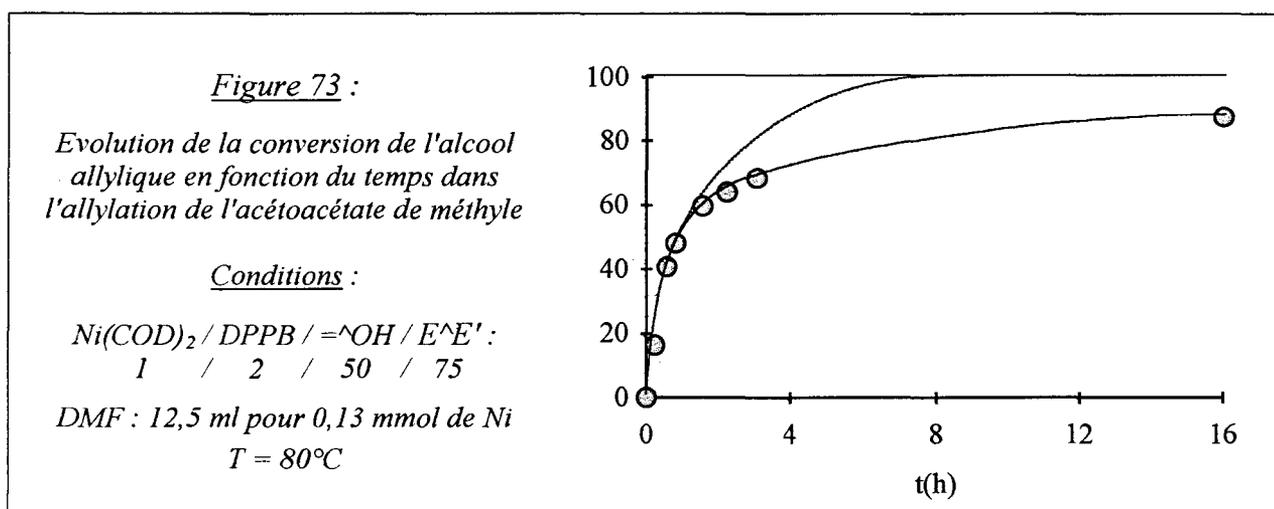
De façon "originale" par rapport aux autres tests catalysés par le système "Ni(COD)₂ / DPPB", on observe lors des allylations de l'acétylacétone dans le toluène et de l'acétoacétate de

méthyle dans le DMF une évolution lente de la coloration du milieu au cours du temps : d'un jaune orangé prononcé (couleur caractéristique du complexe $\text{Ni}^0(\text{DPPB})_2$) à un vert très discret.

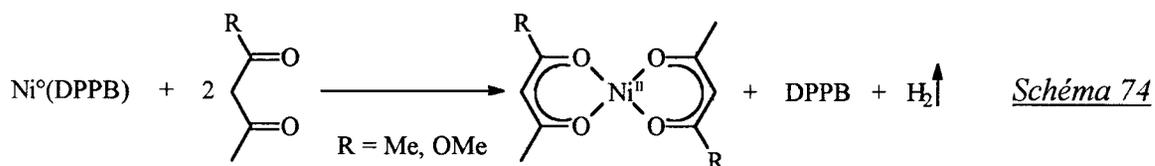
Dans le cas de l'acétylacétone, cette évolution s'accompagne d'une diminution plus rapide de la vitesse de réaction que dans les autres tests catalytiques (schéma 69). Ceci indique une destruction probable de l'espèce catalytique parallèlement à la consommation des réactifs. Cette destruction n'est que partielle puisqu'elle n'empêche pas la réaction de se terminer au bout de 12 heures (tableau 13, entrée 10). Elle devient toutefois totale lorsqu'on augmente le rapport "nucléophile / catalyseur" : avec un rapport "acétylacétone / nickel" de 200, la réaction s'arrête au bout de 2 heures à 30 % de conversion (schéma 72).



En ce qui concerne l'allylation de l'acétoacétate de méthyle effectuée dans le DMF, la courbe de conversion de l'alcool allylique rend bien compte de la désactivation de l'espèce catalytique au cours du temps (figure 73).



Le mécanisme de cette désactivation serait une acidolyse irréversible du nickel zérovalent par l'acétylacétone ($\text{pK}_a = 9$) et par l'acétoacétate de méthyle ($\text{pK}_a = 11$), dont l'acidité est sans doute beaucoup plus importante dans le DMF que dans le toluène (schéma 74).



Cette acidolyse probable de l'espèce catalytique étant vraisemblablement lente dans nos conditions réactionnelles, il est peu probable qu'il faille remettre en cause les activités initiales mesurées pour chacun des tests. Néanmoins, on doit rester prudent quant à l'interprétation effectuée précédemment au sujet de la cinétique d'allylation.

II.1.2.4 - Interprétation des effets de solvant constatés dans les réactions d'allylation par l'alcool allylique

Le tableau 14 résume les effets de solvant constatés dans les réactions de substitution catalysées par le système "Ni(COD)₂ / DPPB", suivant la nature du nucléophile opposé à l'alcool allylique :

Tableau 14 : Récapitulatif des effets de solvant observés dans l'allylation de nucléophiles par l'alcool allylique, catalysée par le système "Ni(COD)₂ / DPPB"

Entrée	Nucléophile opposé à = [^] OH	Observation ^(a)	Réf. ^(b) tab.(ent.)	Réaction plus rapide en solvant ^(c) :	
				<u>Polaire</u>	<u>Peu polaire</u>
1	HNEt ₂	MeCN ~ DMF > PhMe	12 (1-3)	✓	
2		PhMe > THF	9 (4-5)		✓
3		PhMe > DMF	13 (3, 5)		✓

^(a) S₁ > S₂ = Le solvant 1 a donné une réaction plus rapide que le solvant 2.

^(b) Réf. = Référence de l'observation effectuée ; tab. (ent.) = Tableau et entrées correspondantes.

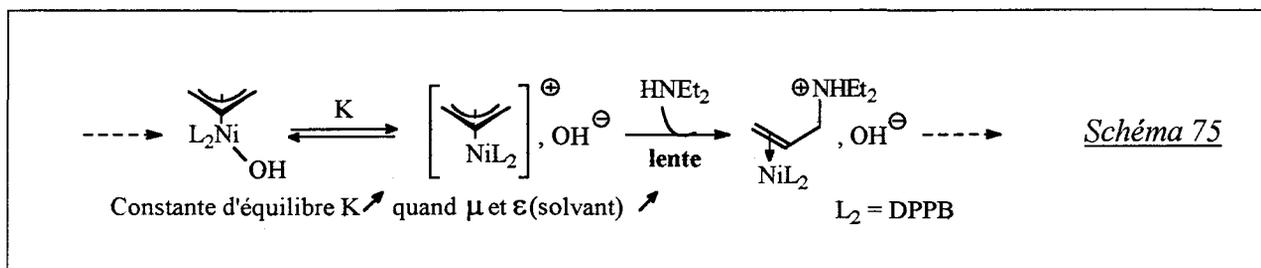
^(c) Le sigle ✓ indique la conclusion de l'observation effectuée ; moment dipolaire μ (en Debye ; mesuré à 20-30°C dans le benzène) et constante diélectrique ε (à 25°C pour le solvant pur) des solvants cités :

Solvant	PhMe	THF	DMF	MeCN
μ	0,4	1,7	3,8	3,5
ε	2,4	7,4	36,7	37,5

Les nucléophiles impliqués dans l'éthérification de l'alcool allylique et dans l'allylation des composés β -dicarbonylés sont probablement, comme nous l'avons souligné précédemment, les espèces chargées $[=^{\wedge}O]^{-}$ et $[E-CH-E]^{-}$ (cf. schéma 64, voie a). On peut donc concevoir que l'utilisation d'un solvant polaire diminue leur pouvoir nucléophile par augmentation du processus de solvation. Cette hypothèse permet de justifier les résultats obtenus pour les entrées 2 et 3 (tableau 14) à condition toutefois d'admettre que l'étape d'attaque nucléophile du complexe π -allylique est l'étape lente du cycle catalytique (hypothèse déjà réalisée pour l'allylation des composés β -dicarbonylés catalysée par le complexe $Ni^{\circ}(DPPB)$ (schéma 71)).

Contrairement aux nucléophiles précédents, la diéthylamine interviendrait sous une forme neutre dans son mécanisme d'allylation par l'alcool allylique (cf. schéma 64, voie b). Moins solvatée que les anions $[=^{\wedge}O]^{-}$ et $[E-CH-E]^{-}$, son pouvoir nucléophile serait comparativement peu sensible à la polarité du solvant.

Le fait que l'allylation de la diéthylamine soit plus rapide lorsque la polarité du solvant augmente (entrée 1) pourrait ici être expliqué par une augmentation parallèle du rapport des concentrations "[complexe π -allylique ionique] / [complexe π -allylique neutre]" dans le milieu. Cette augmentation serait en effet susceptible d'engendrer une réaction d'allylation plus rapide, à condition encore une fois que l'attaque nucléophile soit l'étape cinétiquement déterminante (schéma 75).



II.1.3 - Conclusion

Le système "Ni(COD)₂ / DPPB" catalyse avec une activité appréciable les réactions d'allylation de nucléophiles "mous" par l'alcool allylique :

- Utilisé pour l'éthérification de l'alcool allylique, il conduit à des résultats proches de ceux décrits dans la littérature avec le système "Ni(II) / NaBH₄ / P(*n*-Bu)₃". Toutefois, une dégradation de l'espèce catalytique Ni⁰(DPPB) supposée pour la réaction est mise en évidence par la formation d'allylbenzène au cours du temps. Cette dégradation, imputable à une double transposition au niveau du complexe π -allylique formé intermédiairement, serait responsable de la stagnation observée dans le rendement en éther diallylique après plusieurs heures de réaction. Bien que conduisant à une vitesse initiale de réaction inférieure, les systèmes classiques "Pd(OAc)₂ / PPh₃" et "Pd(OAc)₂ / DPPB" se sont avérés à long terme plus performants que le système au nickel, probablement à cause d'une stabilité supérieure des espèces catalytiques correspondantes.

- L'allylation de la diéthylamine par l'alcool allylique, qui conduit conformément à la littérature à de mauvais résultats avec le palladium, s'effectue avec le système "Ni(COD)₂ / DPPB" de façon satisfaisante : en utilisant 0,5% de nickel et l'acétonitrile comme solvant, l'allyldiéthylamine est obtenue sélectivement avec un rendement de 67% en 2 heures à 80°C (96% en 15 heures).

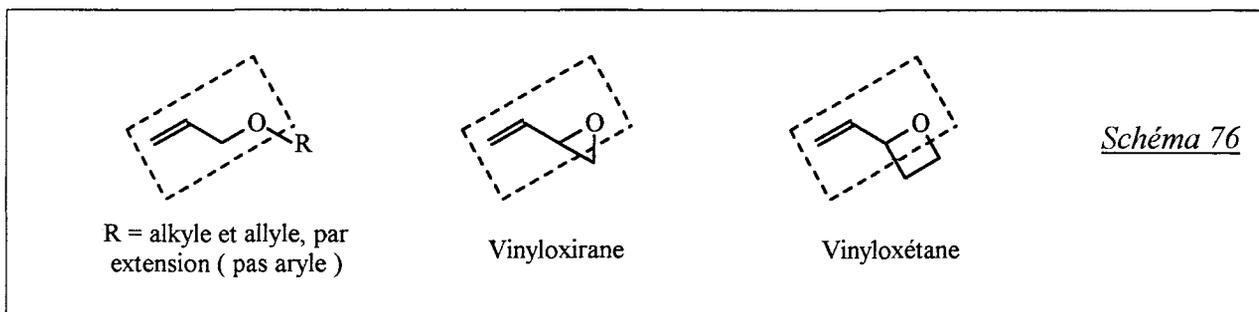
- Dans l'alkylation de l'alcool allylique par des composés β -dicarbonylés, le système au nickel apparaît en général moins performant que l'équivalent palladié sauf dans le cas de l'acétoacétate de méthyle où la réaction est environ 20 fois plus rapide. Une interprétation d'ordre cinétique a été réalisée pour tenter d'expliquer ces résultats.

Contrairement au cas de la diéthylamine, l'utilisation d'un solvant polaire diminue d'autre part considérablement l'activité observée. Ces effets antagonistes du solvant seraient dus à la nature exacte de la forme sous laquelle le nucléophile intervient dans le cycle catalytique de la réaction.

La partie suivante présente quelques résultats obtenus avec le système "Ni(COD)₂ / DPPB" dans l'allylation de nucléophiles "mous" par des dérivés *O*-alkylés de l'alcool allylique.

II.2 - Allylation par des dérivés O-alkylés de l'alcool allylique

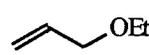
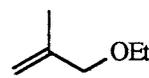
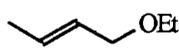
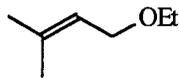
Nous considérerons par extension, et bien que cela soit discutable, l'éther diallylique ainsi que les vinyloxiranes et vinyloxétanes comme des dérivés O-alkylés d'alcools allyliques (schéma 76).



II.2.1 - Bibliographie

Les dérivés O-alkylés (au sens strict du terme) des alcools allyliques sont de mauvais substrats dans la réaction de Tsuji-Trost catalysée par le palladium⁽¹⁰⁶⁾, probablement à cause du très médiocre caractère partant du groupement alcoolate qui défavorise le processus d'addition oxydante.

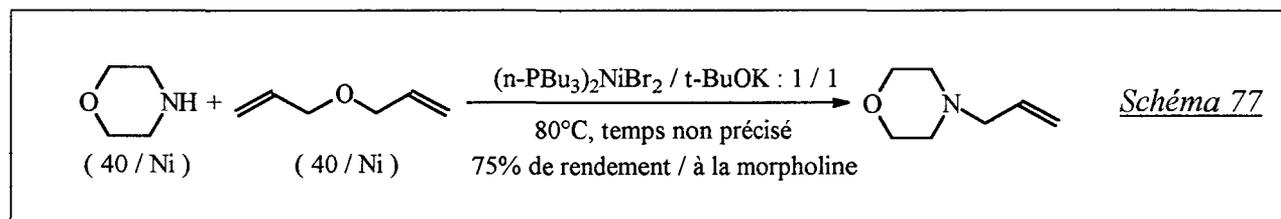
Tableau 15 : Résultats de Julia et collaborateurs dans l'allylation du malonate de diéthyle (préalablement sodé par NaH) par des dérivés O-éthylés d'alcools allyliques ; Conditions : (DPPB)NiCl₂ / i-PrMgCl / éther allylique / malonate de diéthyle / NaH : 1 / 2 / S / 2 S / 1,8 S Solvant = THF : 8ml / mmol d'éther allylique

Entrée	Ether allylique	s	T(°C)	t(h)	Rendement total (%) en produits d'allylation
1		20	65	36	85
2		20	65	36	51
3		20	65	36	97
4		10	65	36	66
5		5	65	36	83

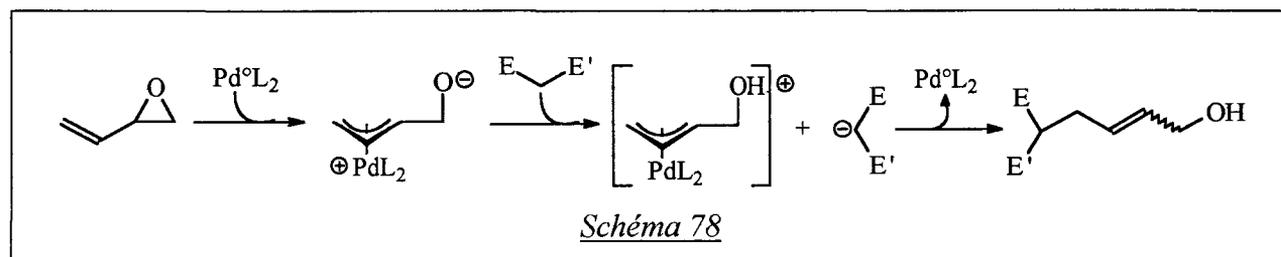
L'allylation de ces dérivés par des nucléophiles mous a été étudiée par Julia et collaborateurs avec leur système catalytique au nickel employé dans l'allylation des alcools allyliques^(95c) et évoqué précédemment (cf. II.1.2.1, tableau 11). Le tableau 15 présente quelques résultats significatifs obtenus par ces auteurs avec le ligand DPPB et le sel de sodium du malonate de diéthyle.

Comme avec les alcools allyliques correspondants, de bons rendements sont obtenus mais avec des rapports "substrat / catalyseur" modestes (de 5 à 20). Les auteurs notent l'inefficacité du palladium par rapport au nickel dans ce type de réactions en réalisant un test témoin : avec le système " $\{Pd(\pi\text{-allyl})Cl\}_2 / PPh_3 : 1 / 1$ ", une conversion nulle est observée en 36 heures et à 65°C comme à 120°C dans l'allylation du sel de sodium du malonate de diéthyle par l'oxyde d'éthyle et de méthallyle (10 / au Pd).

L'éther diallylique, que nous avons considéré comme un dérivé *O*-alkylé de l'alcool allylique, a été utilisé par Furukawa et collaborateurs dans l'allylation de la morpholine catalysée par un système au nickel⁽⁹²⁾ (schéma 77). L'alcool allylique formé par la réaction est susceptible de réagir à son tour (catalytiquement) avec la morpholine pour donner un second équivalent d'allylmorpholine et de l'eau.



Contrairement aux dérivés *O*-alkylés (au sens strict du terme) des alcools allyliques, les vinyloxiranes et vinyloxétanes sont de très bons substrats dans la réaction de Tsuji-Trost catalysée par le palladium ; ceci est sans doute dû au fait que l'addition oxydante de ceux-ci s'accompagne de l'ouverture exothermique d'un cycle tendu. Ces dérivés permettent l'allylation de composés à méthylène actif en milieu neutre et dans des conditions douces (température ambiante la plupart du temps) selon le mécanisme présenté au schéma 78⁽¹⁰⁷⁾.

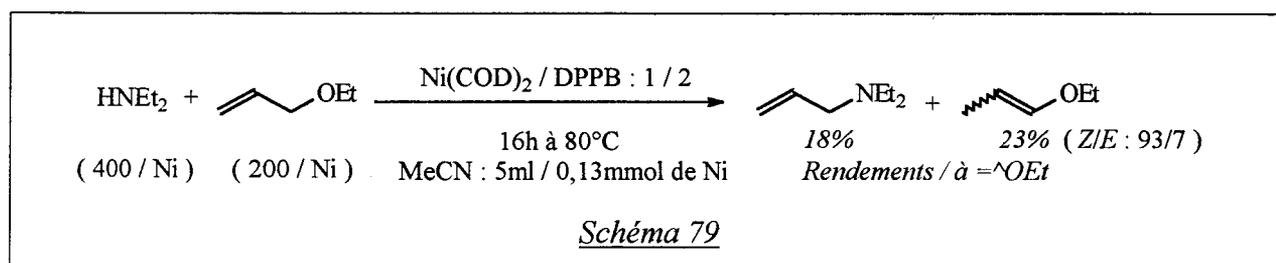


II.2.2 - Résultats expérimentaux

Nous avons étudié le comportement du système catalytique "Ni(COD)₂ / DPPB" dans des réactions d'allylation impliquant l'oxyde d'allyle et d'éthyle, l'éther diallylique ainsi qu'en présence de vinyloxirane.

II.2.2.1 - Amination de l'oxyde d'allyle et d'éthyle

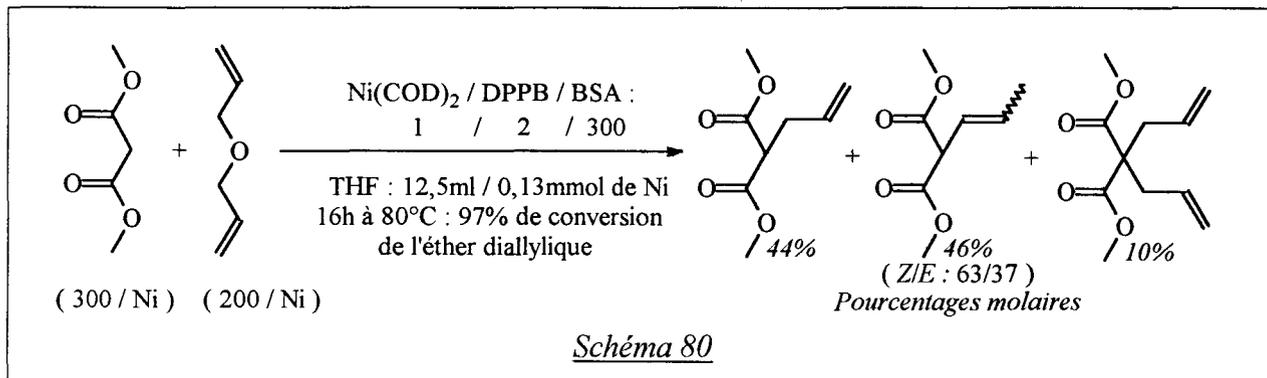
La réaction de l'oxyde d'allyle et d'éthyle avec la diéthylamine en présence du système "Ni(COD)₂ / DPPB" est beaucoup plus lente que celle de l'alcool allylique : 41% de conversion du substrat allylé sont obtenus en 16 heures à 80°C (schéma 79) contre 96% dans des conditions similaires avec l'alcool allylique (cf. II.1.2.2, tableau 12, entrée 3). De plus, la réaction n'est que très peu sélective en allyldiéthylamine car une réaction d'isomérisation du substrat en éther d'énol se déroule préférentiellement à l'allylation (schéma 79). Il est probable que l'espèce isomérisante soit un hydrure de nickel généré par addition oxydante de la diéthylamine (ou de l'éthanol produit par la réaction) sur le complexe Ni⁰(DPPB). En effet, l'oxyde d'allyle et d'éthyle n'est pas isomérisé en absence de diéthylamine ou, toutes conditions égales par ailleurs, si l'on remplace la diéthylamine par la triéthylamine.



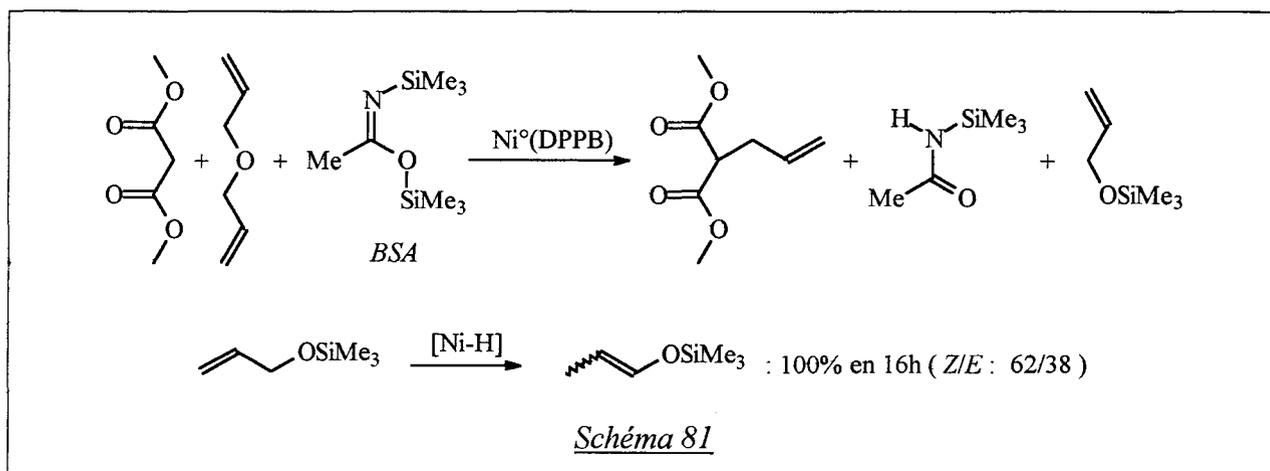
Le fait que dans l'allylation de la diéthylamine par l'alcool allylique, une isomérisation compétitive de l'alcool allylique ne soit pas observée est imputable à une formation plus rapide du complexe π-allylique que dans le cas de l'oxyde d'allyle et d'éthyle.

II.2.2.2 - Alkylation de l'éther diallylique

L'allylation du malonate de diméthyle par l'éther diallylique a été réalisée en présence de BSA (*N,O*-bis(triméthylsilyl)acétamide). Cette base permet notamment que le coproduit de la réaction ne soit pas l'alcool allylique (celui-ci réagissant également avec le malonate de diméthyle en présence du système "Ni(COD)₂ / DPPB" ; cf. II.1.2.3, tableau 13, entrées 7 et 8).



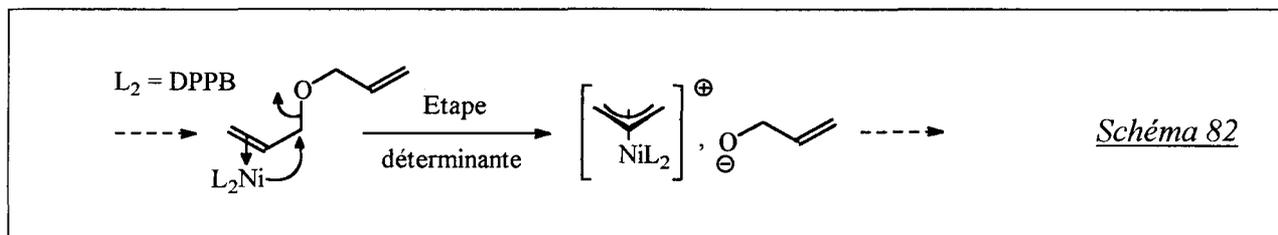
On observe, en plus de la formation des produits attendus, une isomérisation du composé monoallylé (schéma 80) et de l'oxyde d'allyle et de triméthylsilyle produit par la réaction (schéma 81).



La création de complexes hydrures du nickel par combinaison d'un nickel zérovalent avec un composé silylé ayant été envisagée récemment dans la littérature⁽⁵⁸⁾ (cf. chapitre I, I.2.2, schéma 13), il n'est pas impossible qu'une telle réaction soit responsable, dans notre cas, des réactions d'isomérisation constatées.

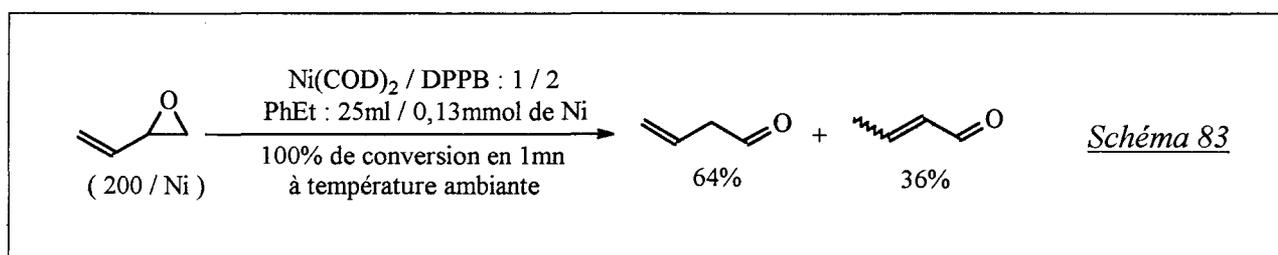
Totalement isomérisé au bout de 16 heures de réaction (schéma 81), l'oxyde d'allyle et de triméthylsilyle ne semble pas être intervenu en tant qu'agent allylant du malonate de diméthyle et ceci, bien que la réactivité d'éthers allyliques silylés soit connue avec des nucléophiles "durs" en substitution nucléophile allylique catalysée par le nickel et le palladium^(80c, 90b).

Le profil linéaire de la courbe d'évolution de la conversion de l'éther diallylique en fonction du temps indique un ordre partiel nul aussi bien pour l'éther diallylique que pour le malonate de diméthyle. Ce résultat peut être rationalisé en considérant l'addition oxydante de l'éther diallylique comme l'étape lente du cycle catalytique (schéma 82).

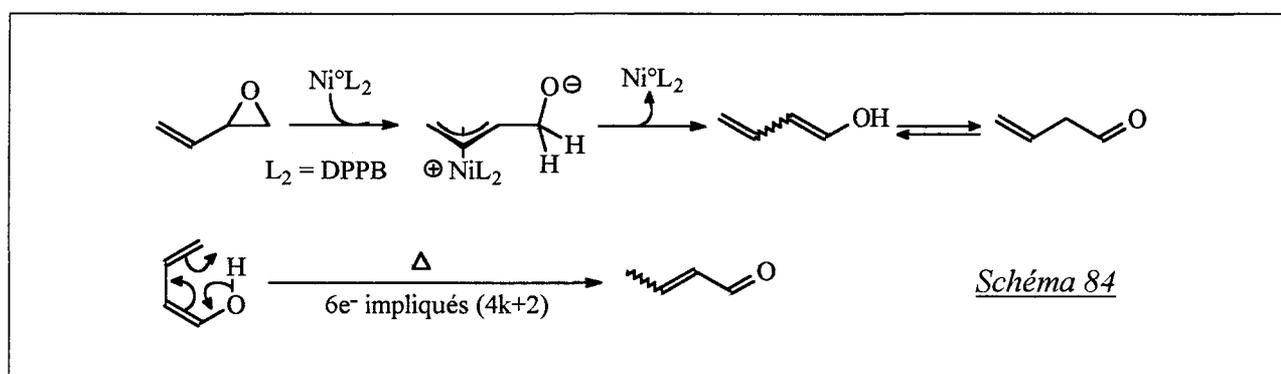


II.2.2.3 - Isomérisation du vinyloxirane

Le vinyloxirane s'isomérisse très rapidement en but-3-én-1-al en présence du système "Ni⁰(COD)₂ / DPPB" et à température ambiante (schéma 83). La réaction aurait lieu selon un mécanisme de βH-élimination au niveau du complexe π-allylique formé intermédiairement (schéma 84).



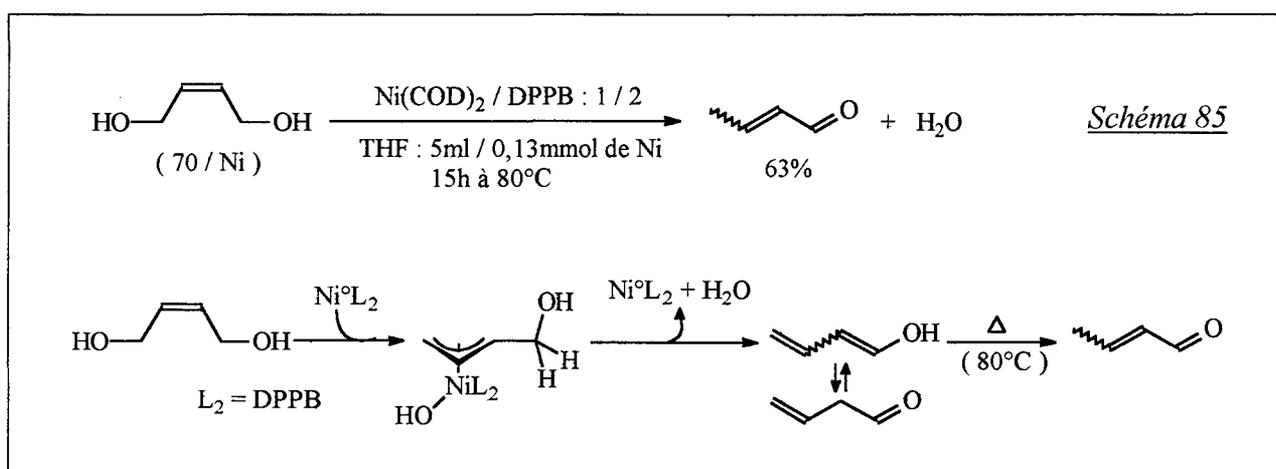
Stabilisé par résonance sous la forme de son énol, l'aldéhyde produit est ensuite lentement converti en crotonaldéhyde, probablement par transposition sigmatropique thermique (schéma 84) (la destruction du catalyseur n'empêche pas cette réaction d'avoir lieu et la chaleur l'accélère).



D'après la littérature, ce type d'isomérisation d'époxydes vinyliques est catalysé par le palladium⁽¹⁰⁸⁾ mais n'a pas lieu si la réaction est effectuée en présence d'un composé à méthylène actif : dans ce cas, la réaction conduit en effet uniquement au couplage précédemment évoqué^(80a) (schéma 78).

Pour notre part, et probablement à cause d'une β H-élimination trop rapide, un test catalytique réalisé dans les conditions du schéma 83 et en présence d'acétoacétate de méthyle (300 équivalents par rapport au nickel) n'a conduit à aucun autre produit que ceux résultant de l'isomérisation du vinyloxirane.

Le mécanisme supposé de formation du crotonaldéhyde à partir du vinyloxirane est conforté par la réaction similaire que suit le (*Z*)-but-2-ène-1,4-diol en présence du même système catalytique (schéma 85).



Dans ce cas, la température de 80°C nécessaire à l'obtention d'une bonne activité ne permet pas de détecter le but-3-én-1-al formé intermédiairement et tout se passe comme si le substrat était transformé directement en crotonaldéhyde.

II.2.3 - Conclusion

Les exemples réalisés dans cette dernière partie montrent que, conformément aux résultats obtenus par Julia avec son système "Ni(II) / réducteur / ligand", des réactions de substitution nucléophile faisant intervenir des dérivés O-alkylés de l'alcool allylique peuvent être réalisées de façon relativement satisfaisante par catalyse au nickel.

Dans les cas examinés et parallèlement à la réaction attendue, on observe avec le système "Ni(COD)₂ / DPPB" une isomérisation lente du motif allyle en motif prop-1-ényle, aussi bien dans le substrat que dans les produits de la réaction.

Cette isomérisation serait imputable à une étape d'addition oxydante cinétiquement déterminante : le nickel se trouverait alors en solution majoritairement sous une forme zérovalente susceptible de former des espèces hydrures isomérisantes par réaction avec les donneurs de protons du milieu (espèces protiques, BSA). Cette hypothèse sur l'étape lente du cycle catalytique est confirmée par le profil cinétique linéaire observé dans l'allylation du malonate de diméthyle par l'éther diallylique.

L'isomérisation du vinyloxirane catalysée par le système "Ni(COD)₂ / DPPB" est si rapide que, contrairement à ce qui est observé avec les systèmes palladiés décrits dans la littérature, la substitution nucléophile attendue en présence d'un composé β -dicarboxylé n'a pas lieu. Il serait intéressant de voir si le 2,2-diméthyl-3-vinyloxirane, dont la constitution rend impossible toute réaction d'isomérisation, conduit ou non au couplage désiré.

Les acétates et phénates allyliques étant, d'après la littérature, des substrats de choix dans la réaction de Tsuji-Trost catalysée par le palladium, la partie suivante sera consacrée à l'étude de la réactivité de ces dérivés en catalyse par le nickel.

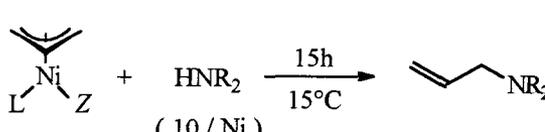
II.3 - Allylation par des dérivés O-acylés et O-phénylés d'alcools allyliques

II.3.1 - Allylation de la diéthylamine par l'acétate d'allyle et l'oxyde d'allyle et de phényle

II.3.1.1 - Bibliographie

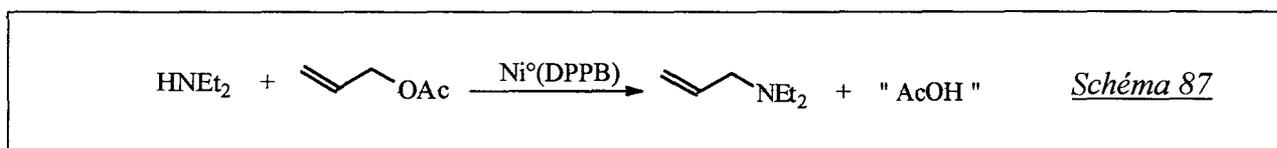
L'allylation de la diéthylamine par l'acétate d'allyle ^(76b) ou l'oxyde d'allyle et de phényle ^(76c) est connue depuis le début des années 70 pour être catalysée par le palladium.

En ce qui concerne le nickel, cette réaction a seulement été abordée de façon stoechiométrique par Yamamoto et collaborateurs à l'aide des complexes π -allyliques obtenus en combinant les substrats évoqués avec le système "Ni(COD)₂ / phosphine simple" ⁽⁹³⁾. Les auteurs notent une attaque nucléophile non quantitative de ces complexes par les amines secondaires (schéma 86), ce qui laisse peu d'espoir pour une réaction catalytique.

<i>Schéma 86</i>		Z	L	HNR ₂	Rdt. / Ni ^(a)
 <p>(^a) Rendement en amine allylée calculé par rapport au complexe π-allylique</p>	OAc	PPh ₂ Et	Morpholine	65%	
			PCy ₃	"	72%
			"	HNEt ₂	14%
OPh	PPh ₃	Morpholine	82%		

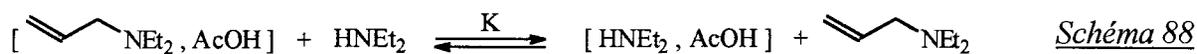
II.3.1.2 - Résultats expérimentaux

Nous nous sommes tout d'abord intéressés à l'allylation de la diéthylamine par l'acétate d'allyle en présence du système catalytique "Ni(COD)₂ / DPPB" (schéma 87). Quelles que soient les conditions employées, la réaction s'est avérée totalement sélective en allyldiéthylamine (en particulier, aucune amidification de la fonction ester n'a été observée).



L'utilisation d'un seul équivalent de diéthylamine par rapport à l'acétate d'allyle conduit à une décroissance importante de la vitesse de réaction après approximativement la demi-conversion (figure 89, $r = 1$). A ce stade, l'attribution du ralentissement observé à une concentration en diéthylamine libre devenue trop faible (étape d'attaque nucléophile

cinétiquement déterminante), tendrait à prouver que la diéthylamine est plus basique de l'allyldiéthylamine. En effet, lorsque la moitié de la diéthylamine a été allylée, l'équivalent d'acide acétique qui a été produit parallèlement (schéma 87) se répartit sous les formes acétates de diéthylammonium et d'allyldiéthylammonium dans des proportions qui dépendent de la position de l'équilibre présenté au schéma 88, donc de la basicité des amines correspondantes.



En utilisant plus de 2 équivalents de diéthylamine par rapport à l'acétate d'allyle, une conversion totale est atteinte dans un délai raisonnable (figure 89, $r = 2$ et 3).

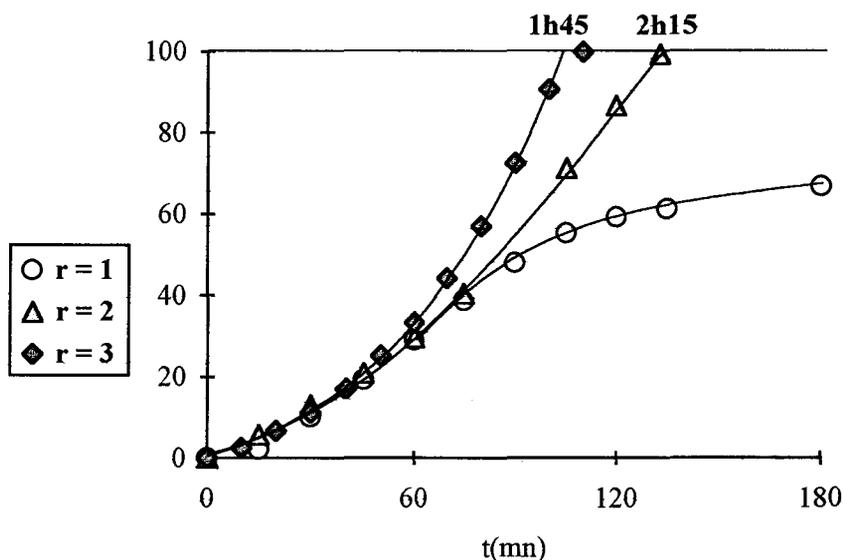
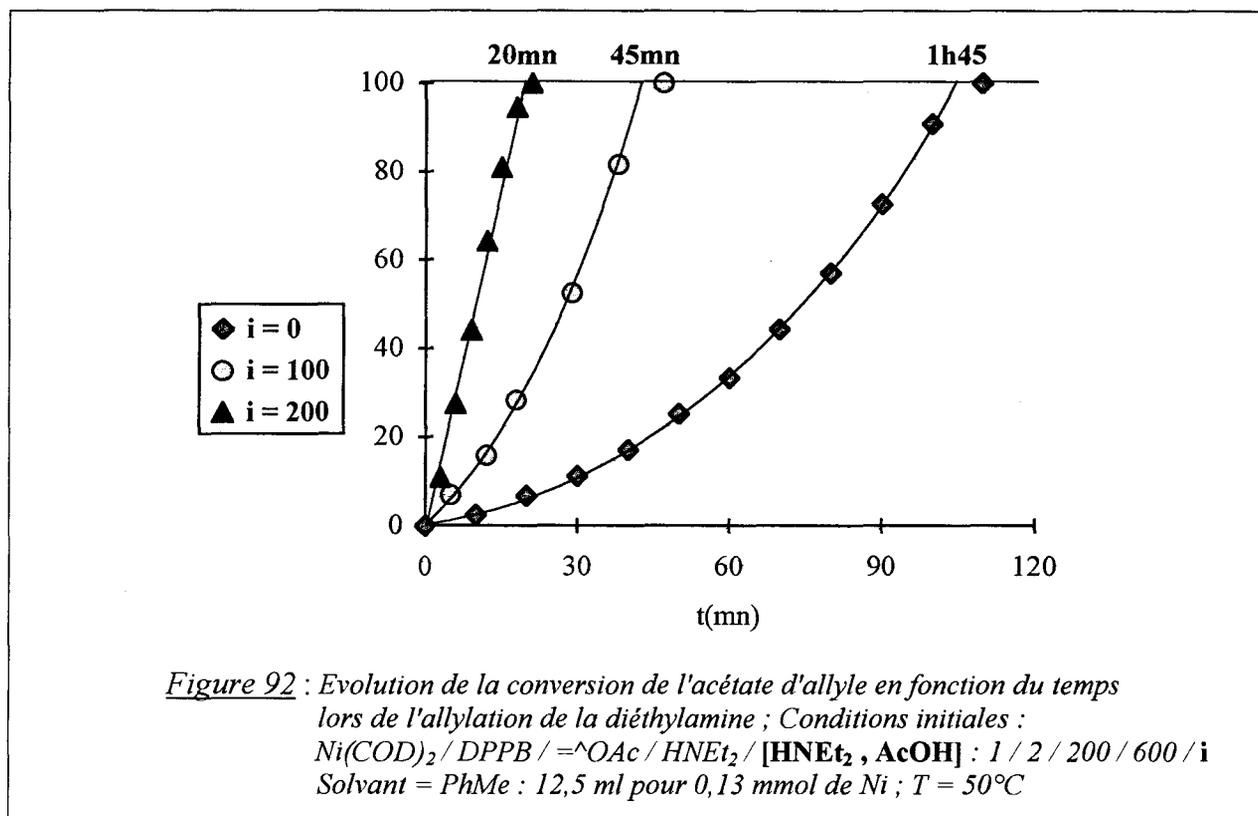


Figure 89 : Evolution de la conversion de l'acétate d'allyle en fonction du temps lors de l'allylation de la diéthylamine ; Conditions initiales : $\text{Ni}(\text{COD})_2 / \text{DPPB} / \text{Ac} / \text{HNEt}_2 : 1 / 2 / 200 / r \times 200$
Solvant = PhMe : 12,5 ml pour 0,13 mmol de Ni ; $T = 50^\circ\text{C}$

Le groupement acétate étant un bien meilleur groupement partant que le groupement hydroxyde, il n'est pas étonnant d'obtenir une réactivité bien supérieure à celle qui avait été notée avec l'alcool allylique : un test comparatif montre qu'il faut 19 heures à 80°C pour atteindre 60% de conversion dans l'allylation de la diéthylamine par l'alcool allylique (600 et 200 équivalents par rapport au nickel, respectivement) alors qu'1 heure et 45 minutes à 50°C suffisent pour atteindre une conversion totale dans le cas de l'acétate d'allyle, toutes conditions égales par ailleurs (figure 89, $r = 3$).



L'utilisation de solvants plus polaires que toluène contribue elle aussi à une augmentation de la vitesse de la réaction (figure 93). Avec le tétrahydrofurane, le temps de réaction est diminué de 20 minutes par rapport au toluène et l'effet de sel est toujours visible (figure 93). Dans le *N,N*-diméthylformamide, beaucoup plus polaire que les deux solvants précédents (tableau 16), la réaction est terminée en 6 minutes et la courbe d'évolution de la conversion en fonction du temps est une droite (figure 93). Ceci indique, conformément à ce qui est observé en saturant la solution initiale d'acétate de diéthylammonium (figure 92, $i = 200$), que l'effet de sel n'a plus lieu. Dans l'acétonitrile, dont les caractéristiques sont proches de celle du DMF (tableau 16), la réaction est terminée en moins de 2 minutes (figure 93) bien que le complexe $Ni^\circ(DPPB)_2$ ne soit que partiellement soluble dans ce solvant (dans nos conditions réactionnelles).

Tableau 16 : Moment dipolaire (μ) et constante diélectrique (ϵ) des solvants utilisés

Solvant	PhMe	THF	DMF	MeCN
$\mu^{(a)}$	0,4	1,7	3,8	3,5
$\epsilon^{(b)}$	2,4	7,4	36,7	37,5

^(a) en Debye, mesuré à 20-30°C dans le benzène ; ^(b) à 25°C pour le solvant pur.

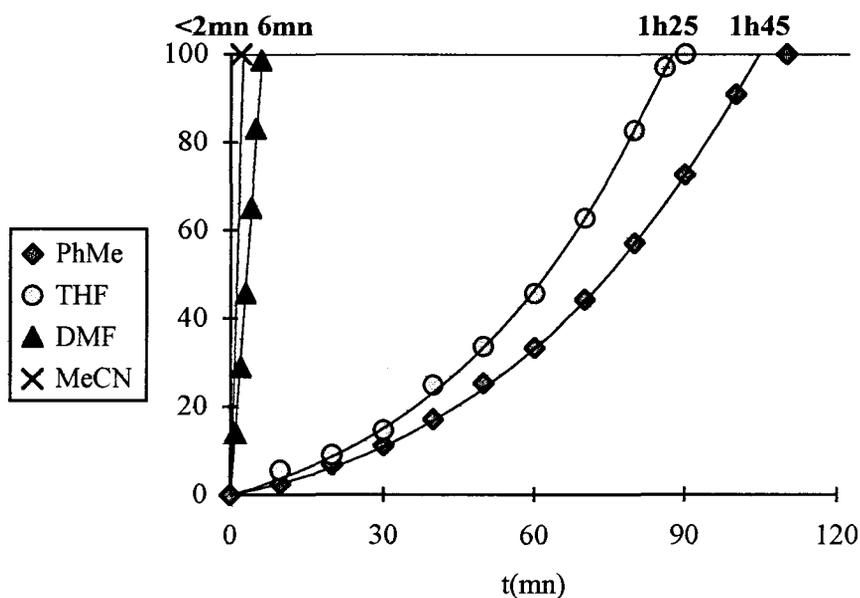


Figure 93 : Evolution de la conversion de l'acétate d'allyle en fonction du temps lors de l'allylation de la diéthylamine ; Conditions initiales : $Ni(COD)_2 / DPPB / \text{AcOAc} / HNEt_2 : 1 / 2 / 200 / 600$
Solvant indiqué : 12,5 ml pour 0,13 mmol de Ni ; $T = 50^\circ C$

Cet effet de solvant est aussi constaté avec le système catalytique " $Pd(OAc)_2 / PPh_3 : 1/5$ " : dans les conditions de la figure 93, la réaction dure 20 minutes dans le toluène alors qu'elle est achevée en moins d'une minute dans l'acétonitrile. Néanmoins, la courbe de conversion obtenue pour le test effectué dans le toluène a cette fois une forme logarithmique, ce qui semble indiquer que la production d'acétate de diéthylammonium dans le milieu n'a, avec ce système, pas d'influence sur la vitesse de la réaction.

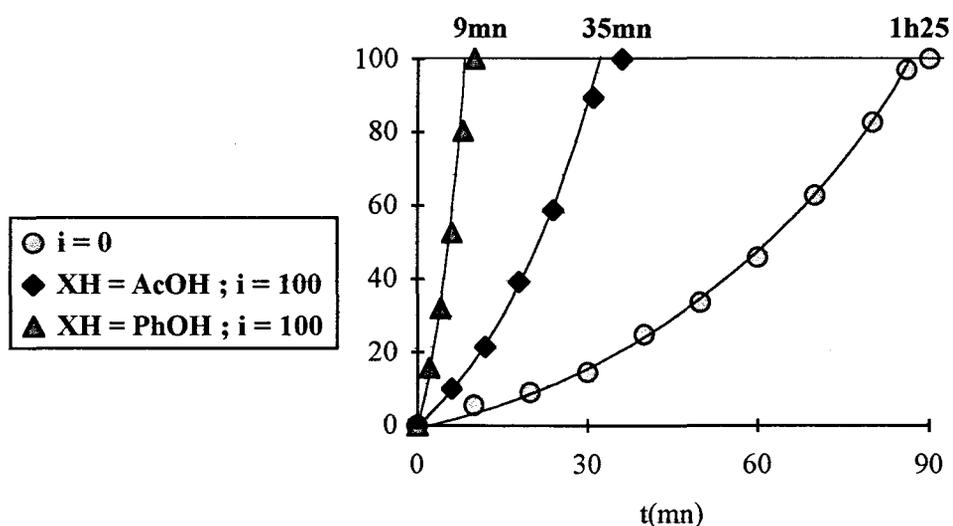
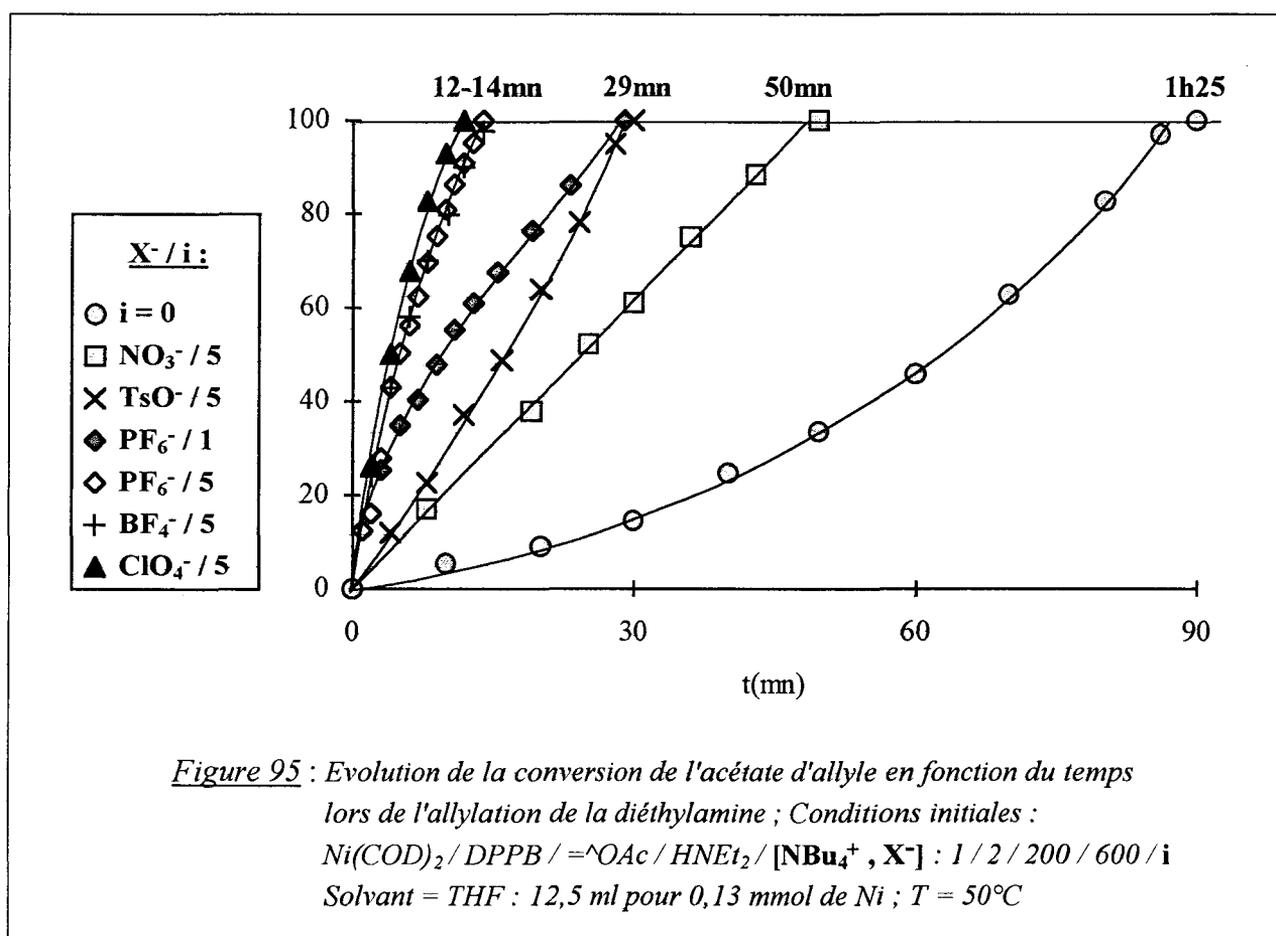


Figure 94 : Evolution de la conversion de l'acétate d'allyle en fonction du temps lors de l'allylation de la diéthylamine ; Conditions initiales : $Ni(COD)_2 / DPPB / \text{AcOAc} / HNEt_2 / [HNEt_2, XH] : 1 / 2 / 200 / 600 / i$
Solvant = THF : 12,5 ml pour 0,13 mmol de Ni ; $T = 50^\circ C$

L'effet de sel observé dans la réaction catalysée par le système "Ni(COD)₂ / DPPB" dépend de la nature du sel utilisé : comme le montre la figure 94, le phénate de diéthylammonium conduit à un meilleur résultat que l'acétate de diéthylammonium.

En opérant en présence d'une quantité catalytique d'un sel d'ammonium quaternaire (1 à 5 équivalents par rapport au nickel), on obtient en fonction de la nature de l'anion associé une réaction plus rapide (figure 95 ; anions peu coordinants) ou plus lente (figure 96 ; anions coordinants) que la réaction de référence (réalisée sans adjonction initiale de sel).

Dans le cas où la réaction est accélérée, les courbes de conversion obtenues offrent divers profils : courbe logarithmique avec l'hexafluorophosphate, le tétrafluoroborate et le perchlorate de tétrabutylammonium, linéaire avec le nitrate et exponentielle avec le tosylate (figure 95).

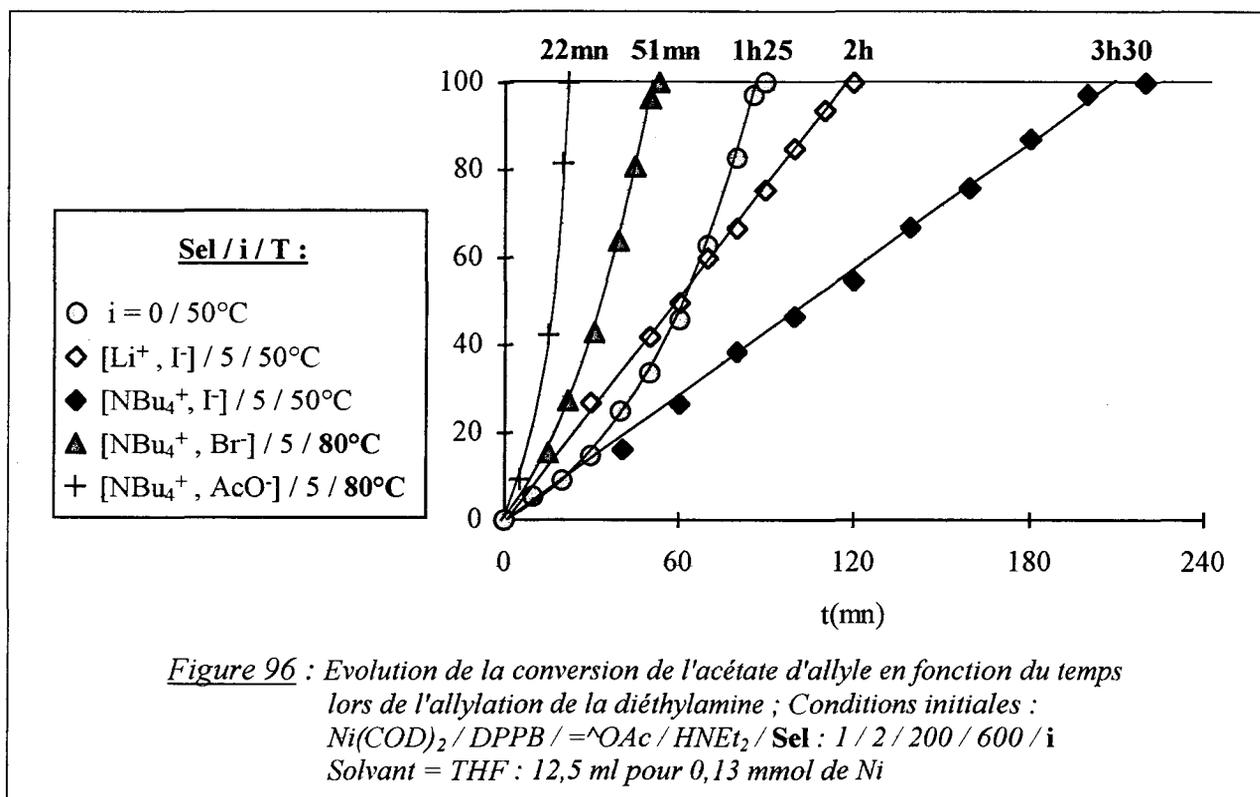


La réaction est ralentie par les halogénures de façon croissante dans le sens : I⁻ < Br⁻ < Cl⁻ :

- avec l'iodure de tétrabutylammonium, la réaction dure 3 heures et demi et présente un profil cinétique linéaire (figure 96). Avec l'iodure de lithium, l'allure de la courbe est identique mais le ralentissement produit est inférieur (figure 96).

- avec le bromure de tétrabutylammonium, la réaction est très lente à 50°C. A 80°C, elle a lieu avec un profil exponentiel qui montre la persistance de l'effet du sel produit par la réaction (figure 96).

- avec le chlorure de tétrabutylammonium, la vitesse de réaction est nulle à 50°C.



Alors que la présence d'acétate de diéthylammonium accélère de façon notable la réaction (figures 92 et 94), une quantité catalytique d'acétate de tétrabutylammonium la ralentit considérablement : extrêmement poussive à 50°C, la réaction a lieu en 22 minutes à 80°C avec un profil exponentiel (figure 96).

Les diphosphines DPPP et DPPE fournissent avec le nickel[bis(cycloocta-1,5-diène)] des systèmes catalytiques beaucoup moins performants que celui obtenu avec la DPPB. En plus du fait qu'ils nécessitent une température plus élevée pour que la réaction ait lieu à une vitesse convenable, ces ligands conduisent à des profils cinétiques totalement différents de celui observé avec la DPPB : les courbes obtenues ne sont pas des exponentielles mais des droites se terminant par une évolution logarithmique (figure 98). Bien que les ligands bidentates DPPE, DPPP et DPPB (schéma 97) aient des basicités probablement très proches⁽¹⁰⁹⁾, on leur connaît des comportements parfois très différents en chimie organométallique et en catalyse par les métaux de transition^(28, 110). Ceux-ci sont souvent attribués aux conformations dissemblables que prend la chaîne polyméthylénique dans leurs complexes^(110b, 111).

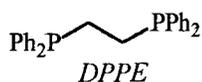
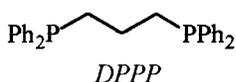
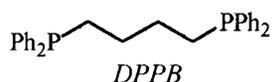


Schéma 97

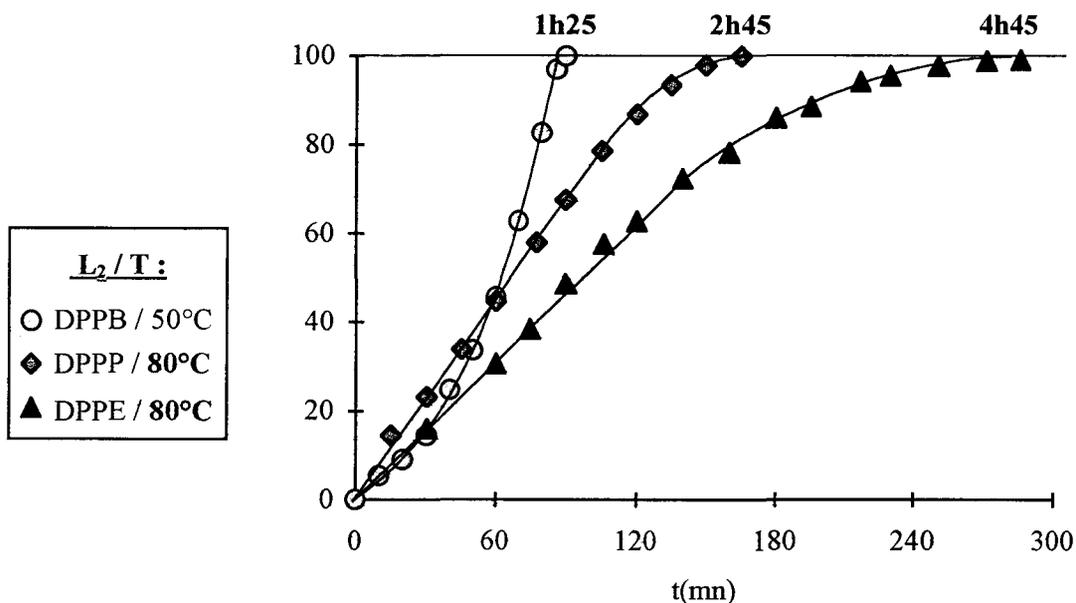


Figure 98 : Evolution de la conversion de l'acétate d'allyle en fonction du temps lors de l'allylation de la diéthylamine ; Conditions initiales :
 $\text{Ni}(\text{COD})_2 / \text{L}_2 / \text{AcOAc} / \text{HNEt}_2 : 1 / 2 / 200 / 600$
 Solvant = THF : 12,5 ml pour 0,13 mmol de Ni

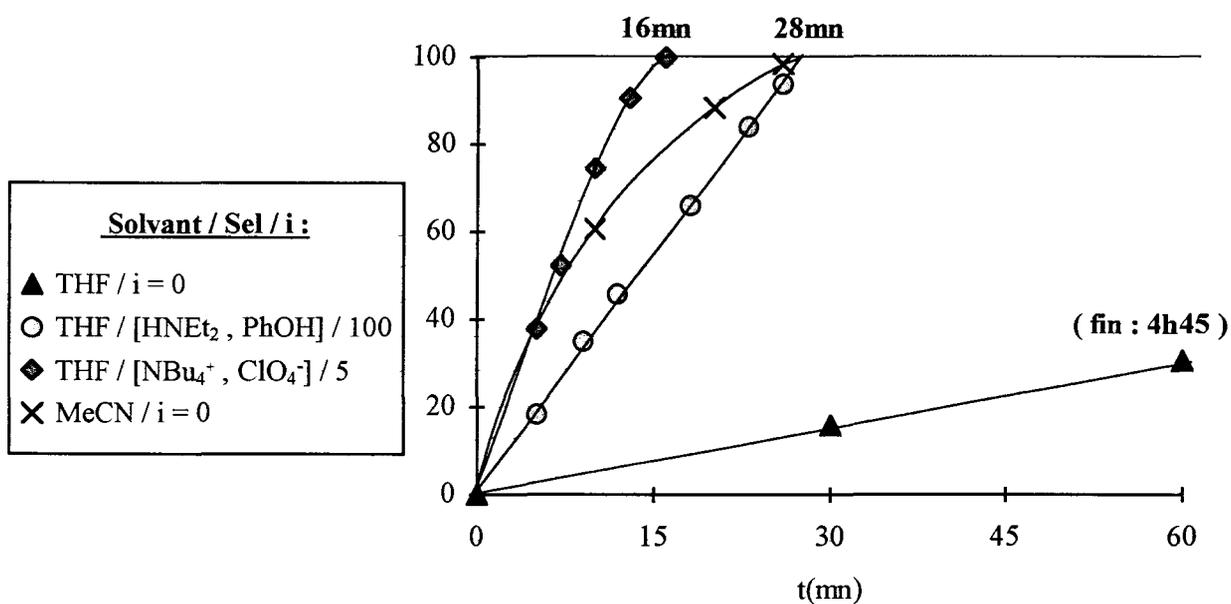


Figure 99 : Evolution de la conversion de l'acétate d'allyle en fonction du temps lors de l'allylation de la diéthylamine ; Conditions initiales :
 $\text{Ni}(\text{COD})_2 / \text{DPPE} / \text{AcOAc} / \text{HNEt}_2 / \text{Sel} : 1 / 2 / 200 / 600 / i$
 Solvant indiqué : 12,5 ml pour 0,13 mmol de Ni ; T = 80°C

La forme non-exponentielle des courbes relatives aux ligands DPPE et DPPP indique que la libération d'acétate de diéthylammonium dans le milieu n'a pas pour effet d'augmenter la vitesse de la réaction, contrairement à ce qui est observé avec la DPPB. Pourtant, l'adjonction dans le milieu initial de phénate de diéthylammonium (100 équivalents / Ni), de perchlorate de tétrabutylammonium (5 équivalents / Ni) ou la réalisation de la réaction en solvant polaire (acétonitrile) conduit comme dans le cas de la DPPB à une diminution spectaculaire du temps nécessaire à l'obtention de la conversion totale de l'acétate d'allyle (figure 99).

♦ Allylation de la diéthylamine par le benzoate d'allyle

Malgré une cinétique un peu plus lente, le benzoate d'allyle réagit avec la diéthylamine de la même manière que l'acétate d'allyle (figure 100 : profil exponentiel avec la DPPB et courbe linéaire avec évolution finale logarithmique dans le cas de la DPPP).

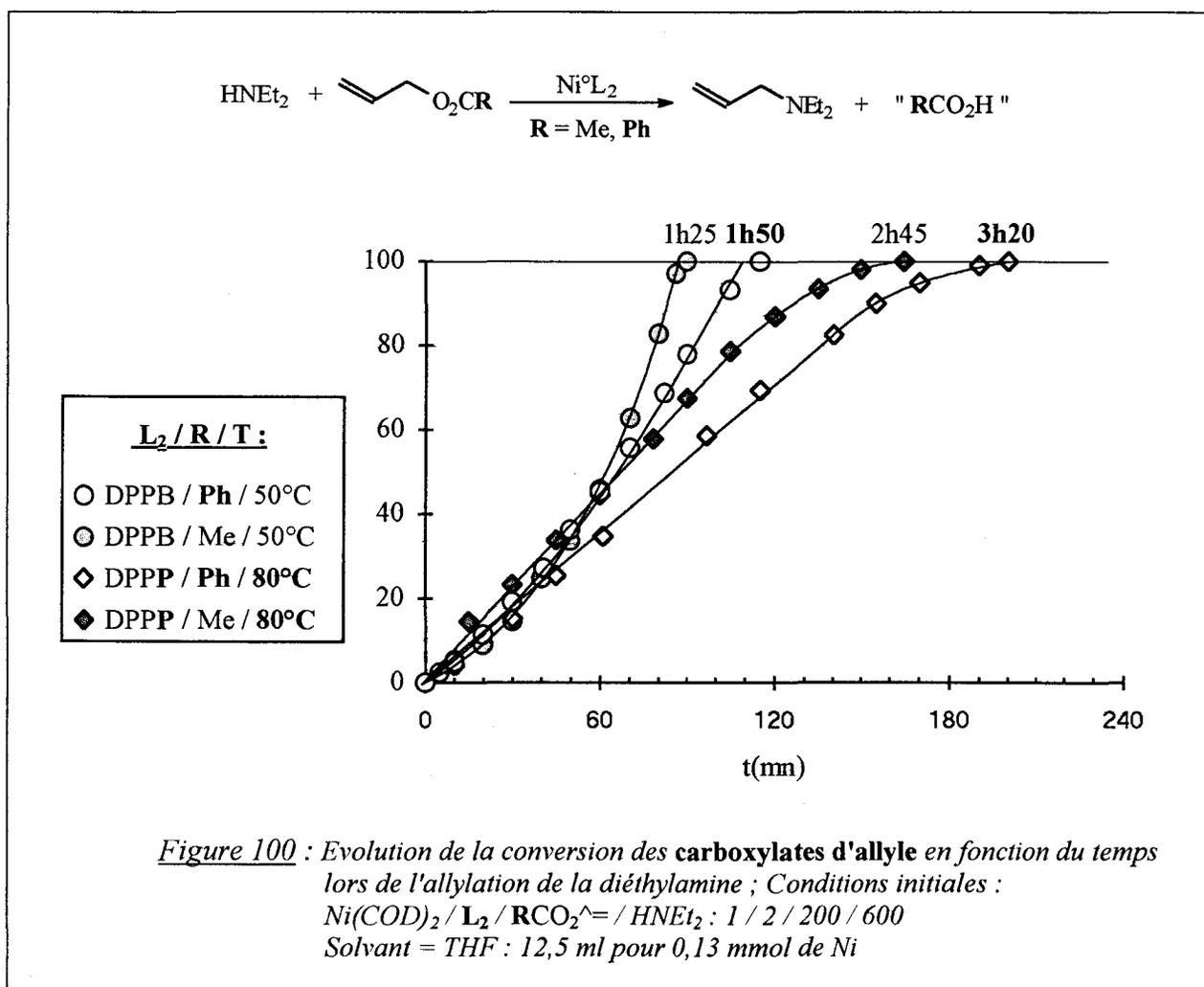
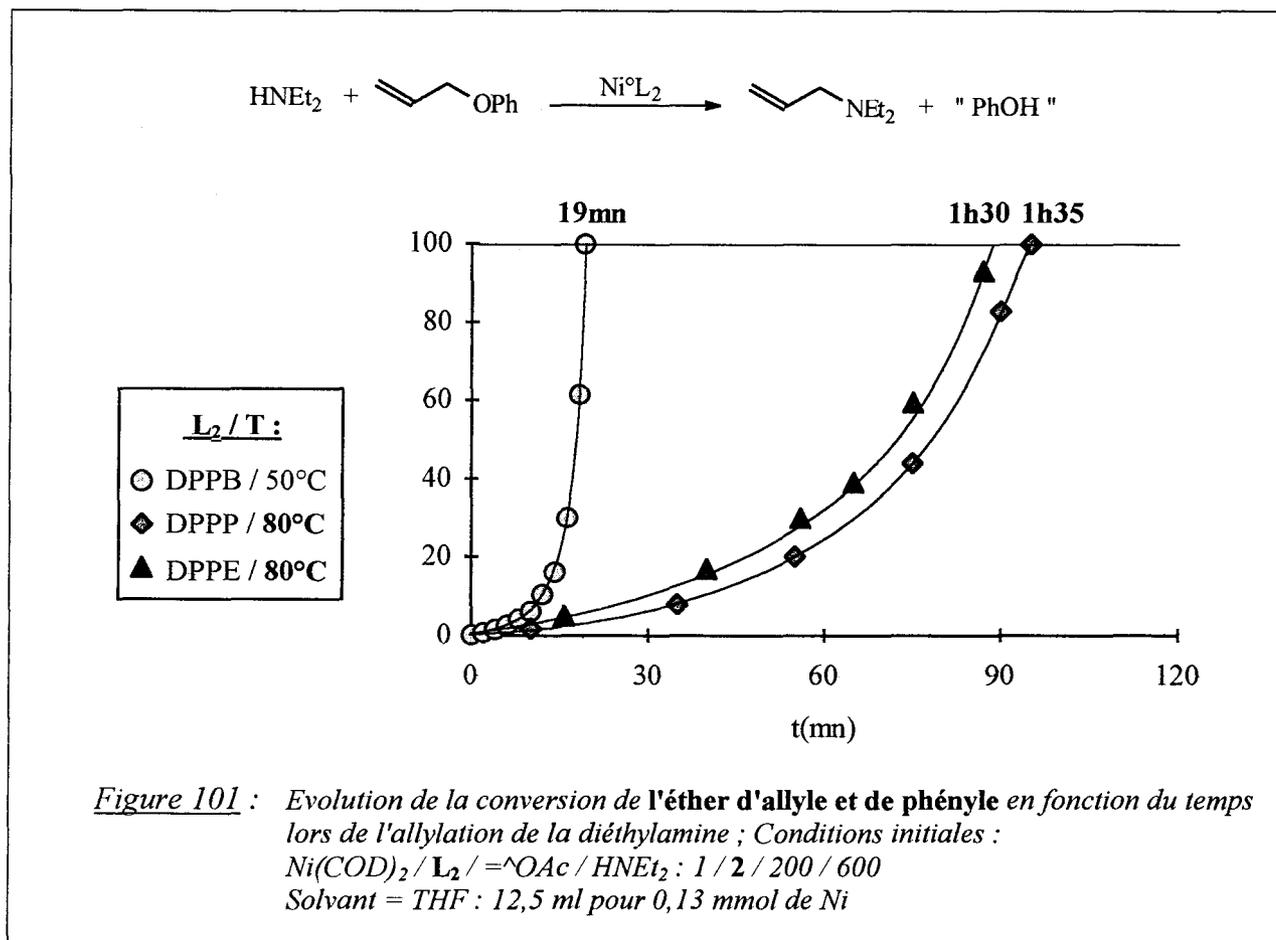


Figure 100 : Evolution de la conversion des carboxylates d'allyle en fonction du temps lors de l'allylation de la diéthylamine ; Conditions initiales : Ni(COD)₂ / L₂ / RCO₂⁻ / HNEt₂ : 1 / 2 / 200 / 600 Solvant = THF : 12,5 ml pour 0,13 mmol de Ni

♦ Allylation de la diéthylamine par l'oxyde d'allyle et de phényle

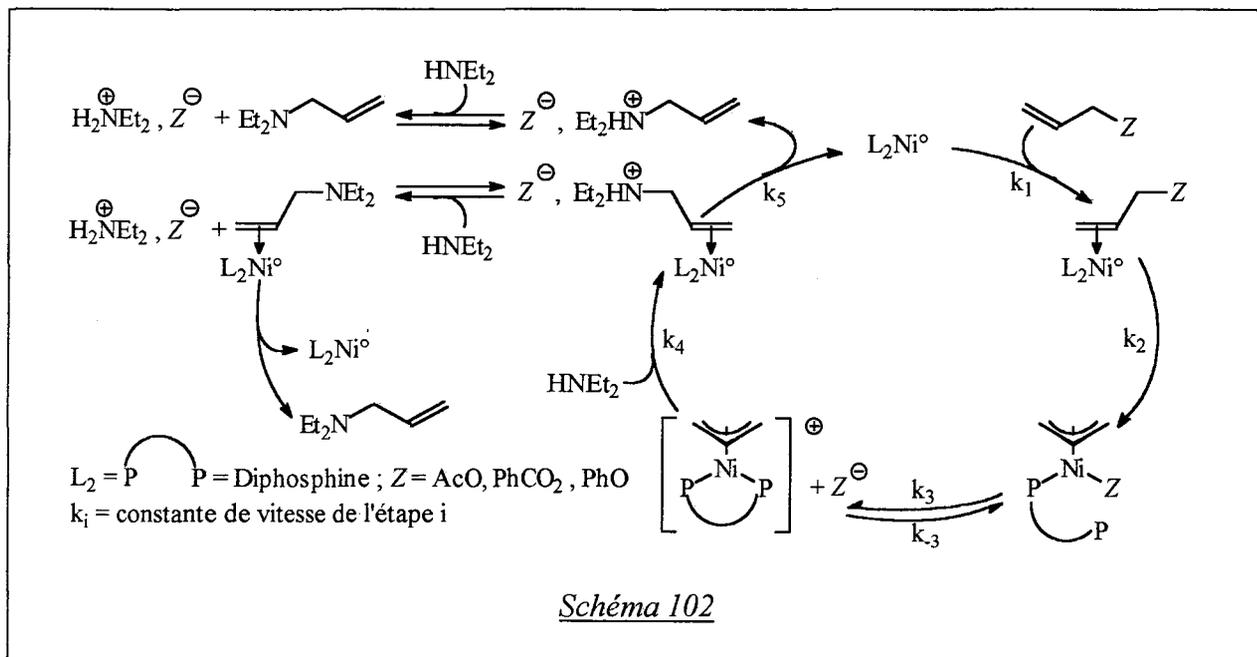
Le comportement de l'oxyde d'allyle et de phényle est différent de ceux des carboxylates d'allyle testés : comme le montre la figure 101, les profils cinétiques obtenus sont exponentiels quelle que soit la diphosphine utilisée. La même différence de réactivité entre DPPB, DPPP et DPPE est néanmoins constatée : la DPPP et la DPPE donnent toutes deux, à 80°C, une réaction beaucoup plus lente que la DPPB à 50°C (figure 101).



II.3.1.3 - Interprétation des effets de sel et de solvant constatés

Avant de proposer des explications concernant les effets de solvant et de sel observés au point précédent, nous allons d'abord examiner quelles sont les étapes du cycle catalytique d'allylation de la diéthylamine qui sont susceptibles d'être influencées par la polarité du milieu réactionnel.

Si l'on considère une parfaite analogie entre le cycle catalytique généralement admis pour la catalyse par le palladium (cf. I.2.2, schéma 48) et celui relatif à la catalyse par le nickel, le mécanisme d'allylation de la diéthylamine catalysée par le système "Ni(COD)₂ / diphosphine" doit être proche de ce qui est présenté au schéma 102.

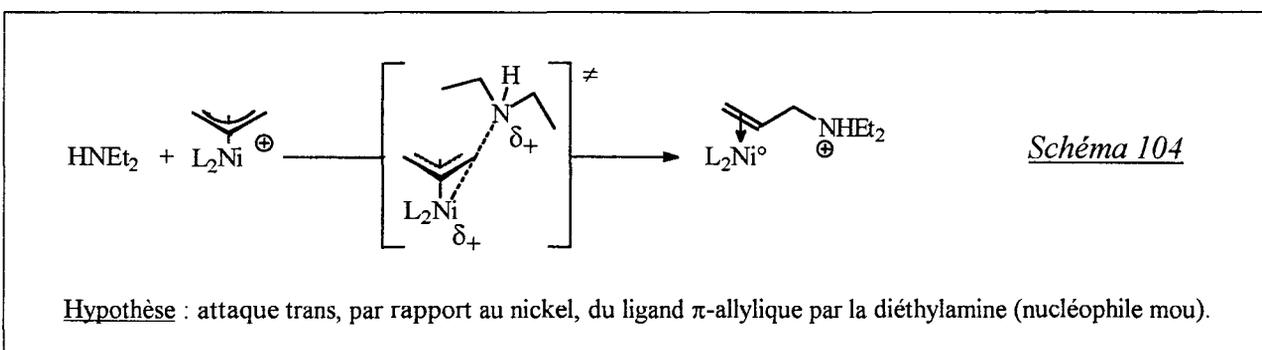
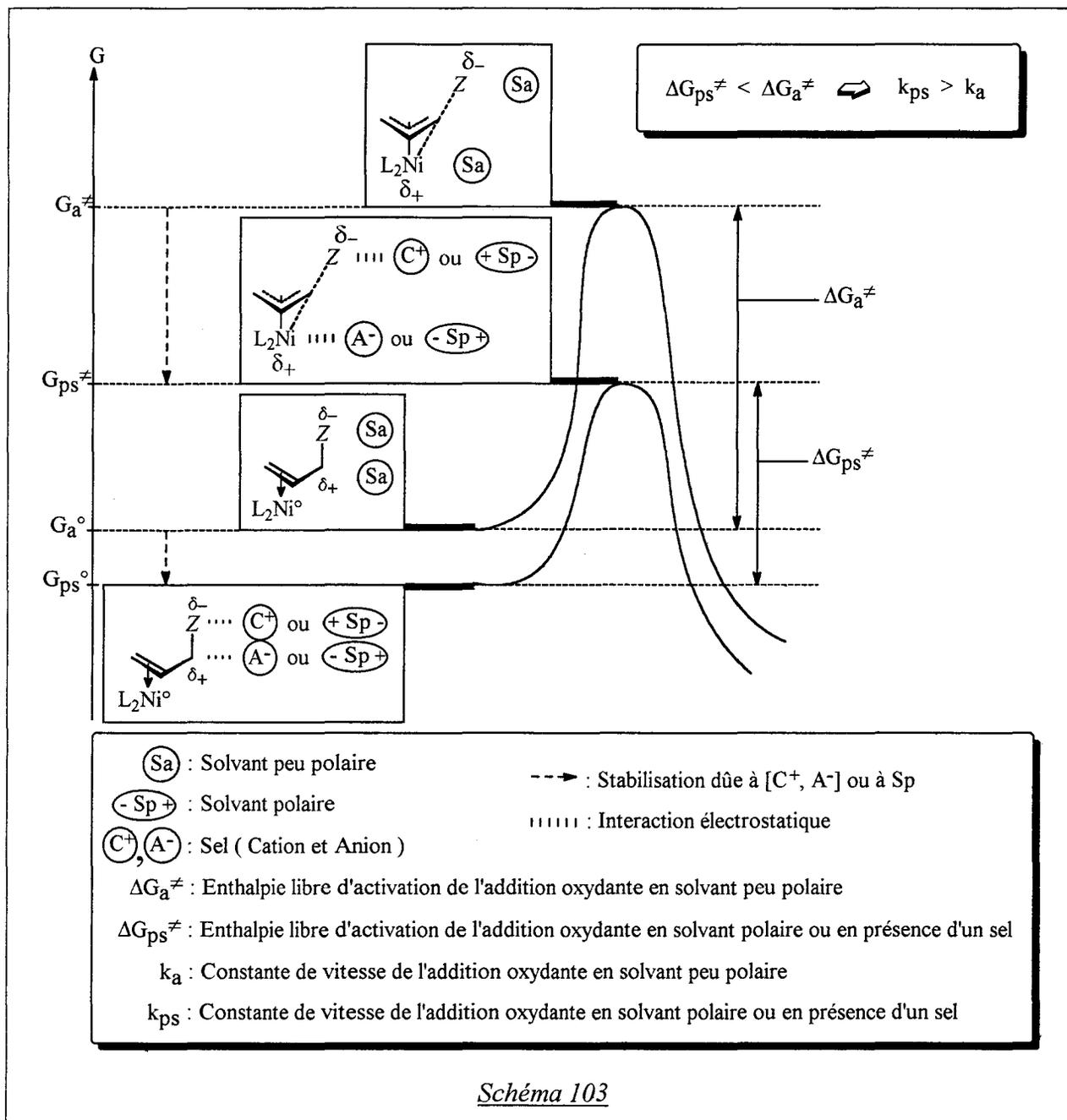


Les principales étapes du cycle catalytique sont l'association du dérivé allylique, son addition oxydante, l'attaque nucléophile par la diéthylamine de la forme cationique du complexe π -allylique (en équilibre avec une forme neutre moins électrophile) et enfin la dissociation de l'allyldiéthylamine sous forme libre ou protonée (schéma 102).

Les étapes d'association et de dissociation sont, d'après la théorie qualitative d'Hugues et Ingold ⁽¹¹²⁾, peu sensibles à la polarité du milieu réactionnel car leur déroulement ne s'accompagne ni d'une dispersion de charge, ni d'une séparation ou d'une neutralisation de charges contraires (schéma 102).

Il en va autrement pour l'étape d'addition oxydante dont le mécanisme probable est apparenté à une S_N2 intramoléculaire (cf. I.2.3, schéma 49) : son état de transition présente une séparation de charges contraires et est donc stabilisé en "milieu polaire" (solvant polaire ou sel dissout en solvant peu polaire) de façon plus marquée que l'espèce π -oléfinique de départ qui est comparativement peu polarisée (schéma 103).

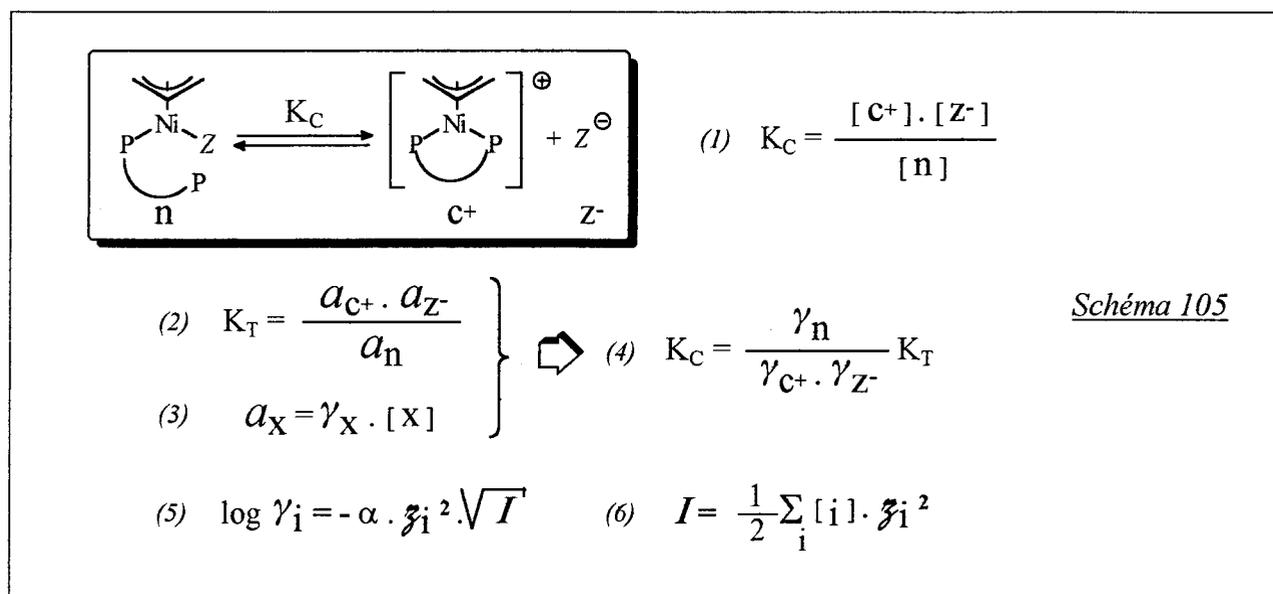
L'addition oxydante est par conséquent accélérée par l'utilisation d'un solvant polaire ou par l'adjonction d'un sel en solvant peu polaire (cf. schéma 103 : $k_{ps} > k_a$).



La constante de vitesse k_4 du processus de formation de la liaison carbone-azote ne suit pas la même évolution que la constante de vitesse k_2 de l'addition oxydante (schéma 102) car l'état de transition de l'étape correspondante présente une dispersion de la charge positive initiale ⁽¹¹²⁾

(schéma 104). Lors d'une augmentation de la polarité du milieu, cet état de transition est donc moins stabilisé que les réactifs ; il en résulte une diminution de la valeur de k_4 et donc de la vitesse d'attaque nucléophile qui lui est proportionnelle (schéma 108).

La vitesse d'attaque nucléophile est également proportionnelle au produit des concentrations en diéthylamine et en complexe π -allylique cationique (schéma 108). Elle dépend donc de l'équilibre présenté au schéma 105.

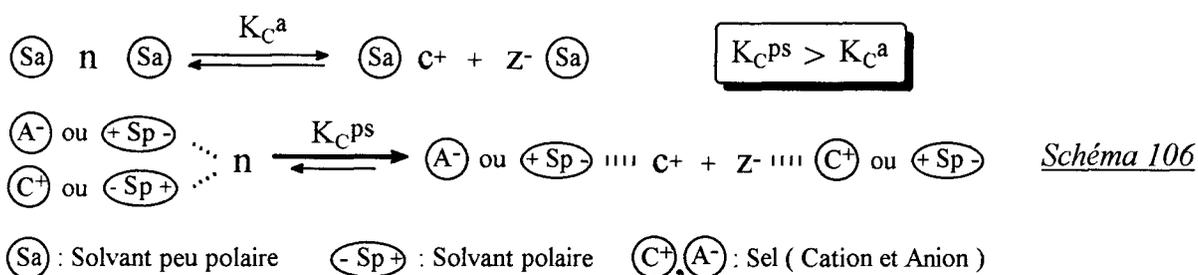


Soit K_C , la "constante des concentrations" de cet équilibre. Son expression est donnée par la relation (1) (schéma 105).

A partir des relations (2) et (3), on peut exprimer K_C en fonction de la constante d'équilibre K_T et des coefficients d'activité des espèces en solution (schéma 105, relation (4)).

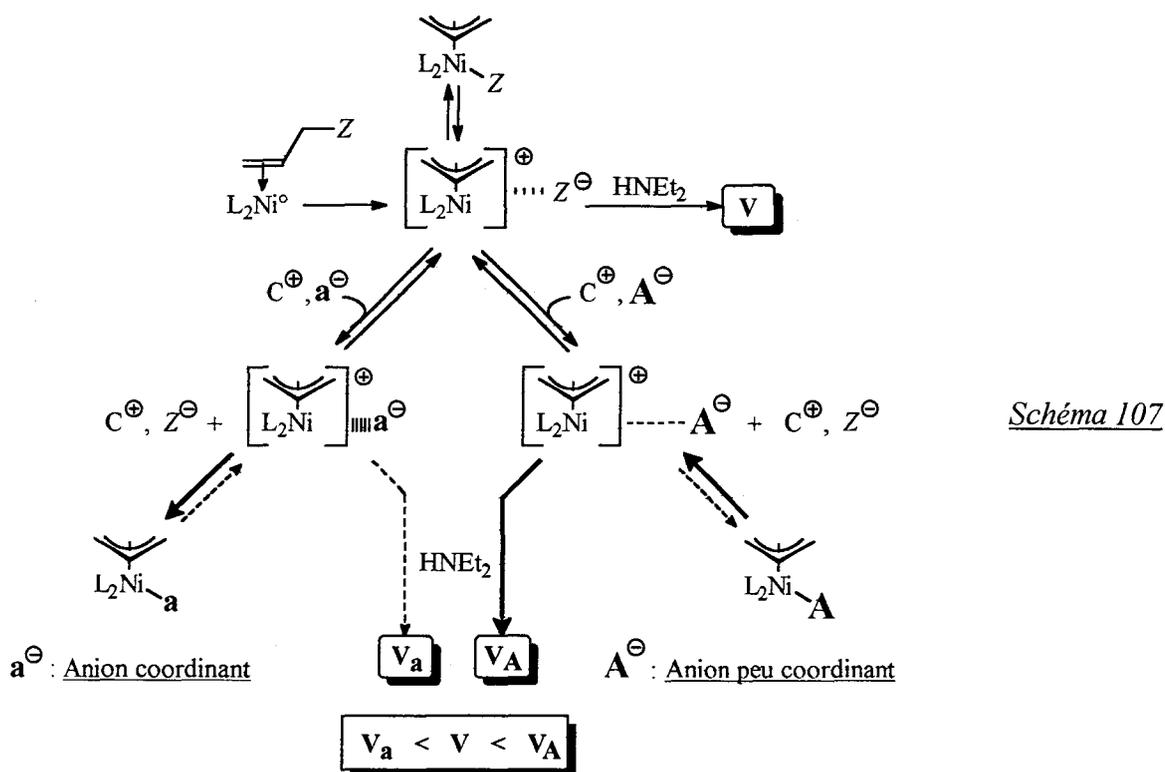
La constante d'équilibre K_T n'est fonction que de la température. Le coefficient d'activité γ_X de chaque espèce x en solution dépend par contre à la fois de la polarité du solvant utilisé et de la présence éventuelle de sels dissous : il diminue d'autant plus que les interactions entre l'espèce x et le milieu (solvant, sels) augmentent et de façon beaucoup plus forte pour une espèce chargée que pour une espèce neutre ^{[a] (113)}. On en déduit, d'après la relation (4), que K_C augmente avec la polarité du milieu, ce qui correspond à un déplacement de l'équilibre étudié vers le complexe cationique (schéma 106).

^[a] Pour des ions i de charge $\pm z_i$ en milieu très dilué, la diminution du coefficient d'activité par augmentation de la "polarité du milieu" est quantifiée par la loi de Debye et Hückel (schéma 104, relation (5)) : le paramètre α dépend de la constante diélectrique du solvant et I est la force ionique de la solution définie par la relation (6) (schéma 104).



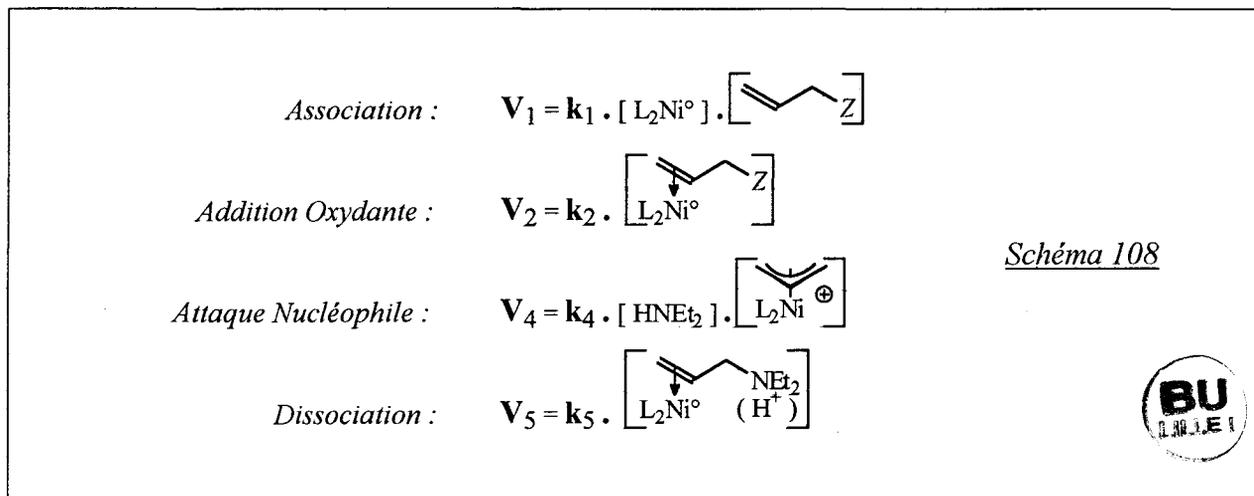
Sous réserve d'avoir une influence de la polarité du milieu sur l'équilibre "complexe π -allylique neutre \leftrightarrow complexe π -allylique cationique" plus importante que sur la constante de vitesse k_4 , on peut supposer que l'attaque nucléophile est accélérée par l'utilisation d'un solvant polaire ou par l'adjonction d'un sel en solvant peu polaire.

Tout en ayant une influence sur la valeur de K_C , l'effet de sel peut aussi jouer sur la vitesse de l'attaque nucléophile par un mécanisme d'échange de paires d'ions : en fonction de la nature peu coordinante ou coordinante de l'anion du sel ajouté dans le milieu réactionnel, il est concevable de générer des complexes π -allyliques plus électrophiles ou moins électrophiles que celui produit par addition oxydante du substrat ; la vitesse de l'étape d'attaque nucléophile s'en trouve alors respectivement augmentée ou diminuée (schéma 107).



Rapport des vitesses d'attaque nucléophile

Dans le cycle catalytique d'allylation de la diéthylamine (schéma 102), nous supposons que l'équilibre "complexe π -allylique neutre \leftrightarrow complexe π -allylique cationique" et l'échange de proton entre diéthylamine et allyldiéthylamine sont rapides. L'expression de la vitesse des autres étapes est donnée au schéma 108.



Nous nous proposons, après ces considérations générales, d'utiliser ces relations de vitesse pour tenter de justifier l'allure des courbes obtenues lors des diverses expériences d'allylation présentées plus haut.

♦ **Allylation de la diéthylamine par l'acétate d'allyle, catalysée par le système "Ni(COD)₂ / DPPB"**

Il a été établi, pour cette réaction, que la forme exponentielle de la courbe d'évolution de la conversion en fonction du temps obtenue en solvant peu polaire (toluène, THF) (figure 93) était due à la production parallèle d'acétate de diéthylammonium : la vitesse de la réaction croît en effet proportionnellement à la concentration de ce sel dans le milieu (figure 92).

Quelle est l'étape cinétiquement déterminante de la réaction ?

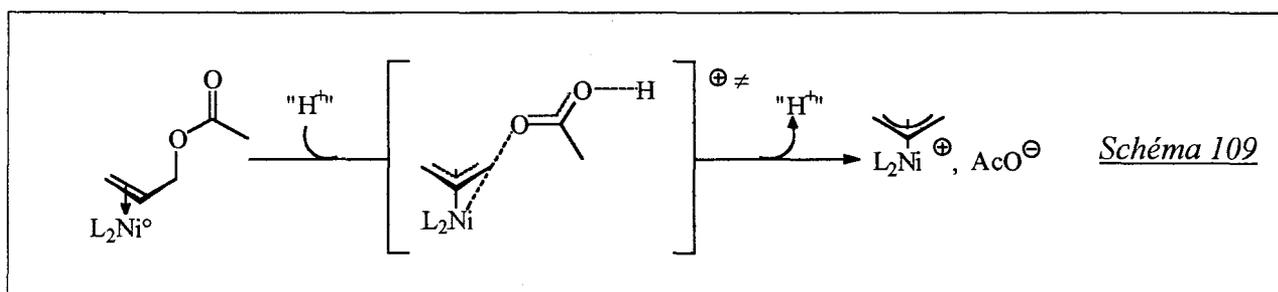
On peut éliminer l'association de l'acétate d'allyle et la dissociation de l'allyldiéthylamine qui, comme on l'a vu précédemment, sont *a priori* peu dépendantes de la polarité du milieu. Il reste donc potentiellement l'addition oxydante et l'attaque nucléophile, toutes deux accélérées en milieu polaire (schémas 103 et 106).

En saturant initialement la solution avec de l'acétate de diéthylammonium ou en opérant en solvant polaire, on obtient un profil cinétique linéaire indiquant un ordre global apparemment nul pour la réaction (figures 92 et 93). Ce résultat privilégie l'addition oxydante comme étape lente dans ces conditions réactionnelles car elle ne dépend pas des concentrations en acétate d'allyle et en diéthylamine (au contraire de l'attaque nucléophile qui est fonction de la concentration en diéthylamine) (schéma 108).

Néanmoins, on ne peut pas exclure la possibilité d'une différence de sensibilité des étapes d'addition oxydante et d'attaque nucléophile à l'augmentation de la polarité du milieu : lente en milieu peu polaire, l'attaque nucléophile pourrait ainsi devenir plus rapide que l'addition oxydante en milieu polaire ce qui resterait cohérent avec l'observation précédente (milieu peu polaire = solvant peu polaire seul ou en présence d'une faible quantité de sel ; milieu polaire = solvant polaire ou solvant peu polaire en présence d'une grande quantité de sel). En fonction de la nature peu polaire ou polaire du milieu, l'étape cinétiquement déterminante serait alors respectivement l'attaque nucléophile ou l'addition oxydante.

Même si les éléments dont nous disposons ne nous permettent pas d'être catégoriques, nous allons voir que cette dernière hypothèse explique une partie importante des observations expérimentales précédemment décrites :

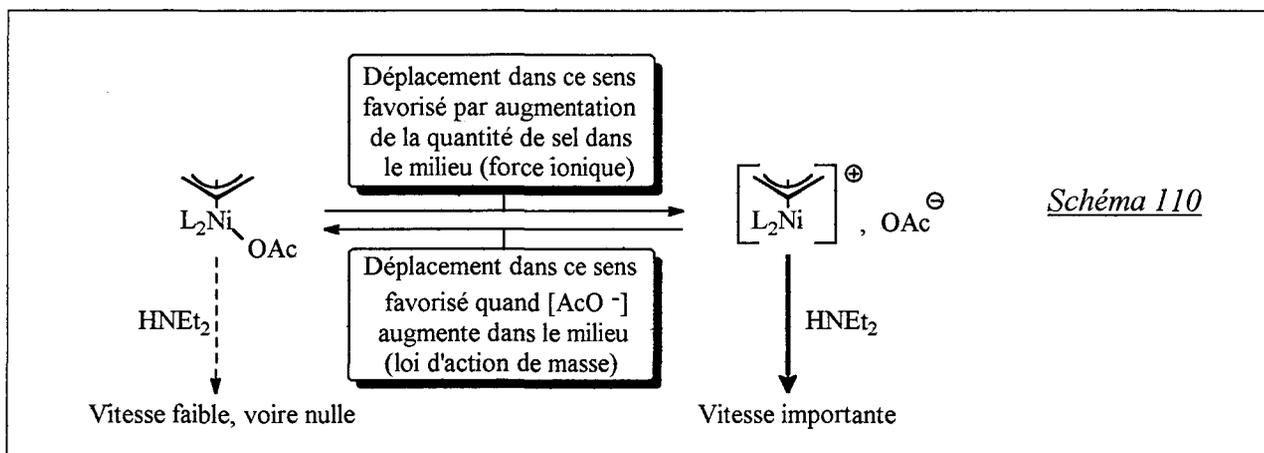
➤ Lorsque la réaction est réalisée dans le toluène ou le THF (figure 93) (solvants peu polaires), l'influence des sels de diéthylammonium sur la vitesse de la réaction peut être rationalisée en terme d'assistance acide à l'addition oxydante (hypothèse d'une addition oxydante cinétiquement déterminante) (schéma 109).



Cette influence peut également être expliquée par un déplacement vers la droite de l'équilibre "complexe π -allylique neutre \leftrightarrow complexe π -allylique cationique" sous l'effet d'une augmentation de la force ionique du milieu (hypothèse d'une attaque nucléophile déterminante) (schémas 105 et 106).

Dans la première hypothèse, l'efficacité moindre de l'acide acétique par rapport au phénol (figure 94) apparaît paradoxale étant donné l'acidité supérieure de l'acide acétique ($pK_a(\text{AcOH}) = 4,74$ et $pK_a(\text{PhOH}) = 10$, dans l'eau à 25°C).

Dans la seconde hypothèse, cette efficacité inférieure peut être expliquée par un "effet d'anion commun" : l'utilisation d'acide acétique augmentant la quantité d'ions acétates en solution, l'effet bénéfique de la croissance de la force ionique sur le déplacement vers la droite de l'équilibre "complexe π -allylique neutre \leftrightarrow complexe π -allylique cationique" serait amoindri par une influence de la loi d'action de masse en sens inverse (schéma 110).



Lorsque la réaction est réalisée dans le toluène ou le THF, il apparaîtrait donc plus probable que l'étape cinétiquement déterminante soit l'attaque nucléophile.

➤ Dans cette hypothèse, l'influence des sels de tétrabutylammonium sur la vitesse de la réaction est en faveur d'un mécanisme par échange de paires d'ions (schéma 107). Un tel mécanisme a notamment été proposé par Bäckvall pour expliquer l'influence de chlorure de lithium sur la stéréochimie globale d'une réaction de substitution nucléophile allylique catalysée par le palladium⁽¹¹⁴⁾.

Comme nous l'avons souligné précédemment (figures 95 et 96), l'allylation de la diéthylamine dans le THF est accélérée en présence d'anions peu coordinants tels que PF_6^- , BF_4^- , ClO_4^- , NO_3^- , tosylate (anions de type "A") et ralentie en présence d'anions coordinants tels que les halogénures et l'acétate (anions de type "a") (schéma 107).

La forme des courbes de conversion obtenue dans chaque cas dépendrait de l'importance et de la nature de l'effet que continue à avoir la production d'acétate de diéthylammonium dans le milieu sur la vitesse de la réaction :

1) Des courbes exponentielles ont été obtenues avec l'acétate, le bromure et le tosylate de tétrabutylammonium (figures 96 et 95) :

La réaction est considérablement ralentie en présence d'acétate de tétrabutylammonium (figure 96). Ceci peut paraître paradoxal étant donné que celle-ci est accélérée par la formation ou l'ajout d'acétate de diéthylammonium dans le milieu (figure 92). L'explication proviendrait de la différence notable qui existe entre ces deux sels : comme l'anion acétate est beaucoup plus libre dans l'acétate de tétrabutylammonium que dans l'acétate de diéthylammonium (schéma 111), une faible quantité de celui-ci (5 équivalents par rapport au nickel) suffirait à piéger une grande partie des complexes π -allyliques cationiques du milieu sous la forme neutre. Au fur et à mesure que la réaction avance, elle produit de l'acétate de diéthylammonium. Par action de la force ionique, il y aurait donc augmentation de la proportion de complexes cationiques dans le milieu ce qui justifierait globalement la courbe exponentielle obtenue dans ce cas.

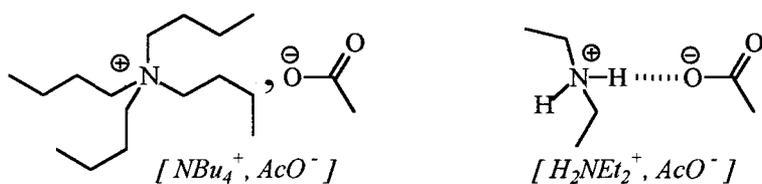
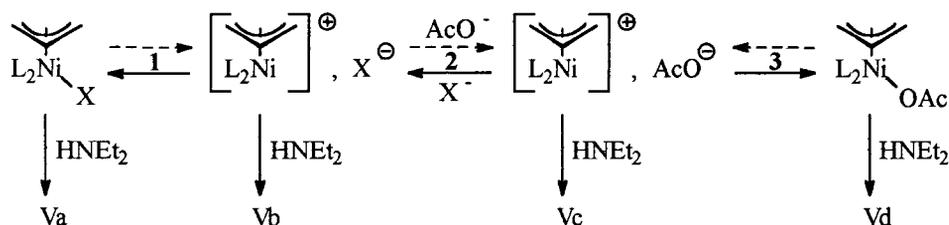


Schéma 111

Avec le bromure de tétrabutylammonium, en présence duquel une inhibition de la réaction est également observée (figure 96), l'augmentation de la vitesse de la réaction au cours du temps peut être attribuée à des échanges entre les anions bromures (ajoutés) et acétates (produits par la réaction) au niveau des complexes π -allyliques cationiques (schéma 112, X = Br, équilibre 2) ainsi qu'à une influence de la force ionique sur les équilibres entre complexes π -allyliques neutres et cationiques (schéma 112, X = Br, équilibres 1 et 3).

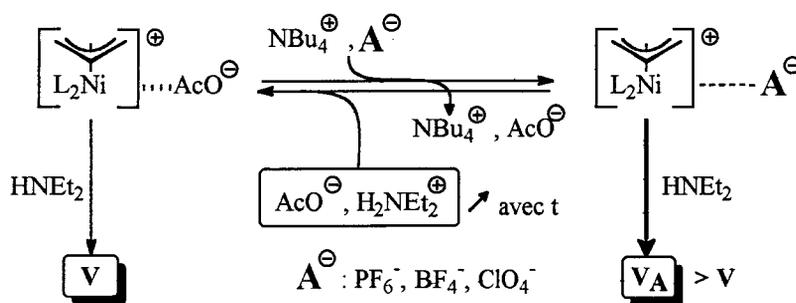
Avec le tosylate de tétrabutylammonium, une courbe exponentielle est obtenue bien que la présence de ce sel conduise à une diminution importante du temps de réaction (figure 95). En se reportant au schéma 112, l'influence de la production d'acétate de diéthylammonium dans le milieu aurait donc lieu davantage par un effet de la force ionique sur l'équilibre 1 que par un déplacement de l'équilibre 2 imposé par la loi d'action de masse (schéma 112, X = OTs). En effet, ces deux processus conduisent respectivement, dans le cas du tosylate, à une augmentation et à une diminution de la vitesse globale d'attaque nucléophile (schéma 112, X = OTs).



Rapport présumé pour les **Pour X = Br : Va < Vd << Vb < Vc**
 vitesses d'attaque nucléophile : **Pour X = OTs : Vd < Va << Vc < Vb**

- Influence de la force ionique sur les équilibres 1 et 3 dans le sens des pointillés
- Influence de la loi d'action de masse sur l'équilibre 2 dans le sens des pointillés parallèlement à l'augmentation de la concentration en anions acétates dans le milieu

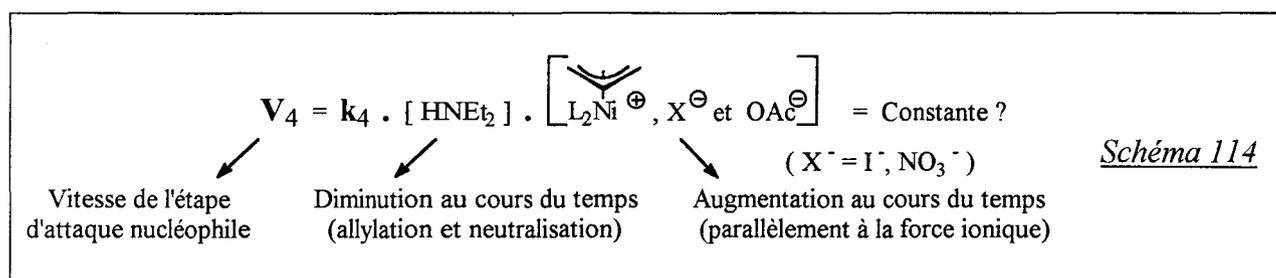
2) Des courbes de profil logarithmique ont été obtenues avec les anions PF_6^- , BF_4^- et ClO_4^- qui conduisent tous à une diminution très importante du temps de réaction (figure 95). Ces profils peuvent être expliqués par l'équilibre présenté au schéma 113 : au cours du temps, il y a accumulation d'ions acétates en solution donc déplacement de cet équilibre (analogue à l'équilibre 2 du schéma 112) vers le complexe le moins réactif ; ceci provoque une diminution progressive de la vitesse instantanée de la réaction. La forme logarithmique des courbes peut également être attribuée, de par l'expression de la vitesse d'attaque nucléophile supposée cinétiquement déterminante (schéma 108), à la diminution au cours du temps de la concentration en diéthylamine dans le milieu. Il est probable que les deux effets aient lieu conjointement.



Contrairement au cas du tosylate de tétrabutylammonium, qui conduit lui aussi à une diminution du temps total de réaction, l'augmentation de la force ionique dans le milieu est ici sans influence apparente sur la vitesse de la réaction. Cette différence peut se justifier par le fait que les complexes π -allyliques obtenus avec les anions PF_6^- , BF_4^- et ClO_4^- sont purement cationiques : le complexe "covalent" n'existant pas, l'influence de la force ionique sur un équilibre qui serait analogue à l'équilibre 1 du schéma 112 est par conséquent inopérante.

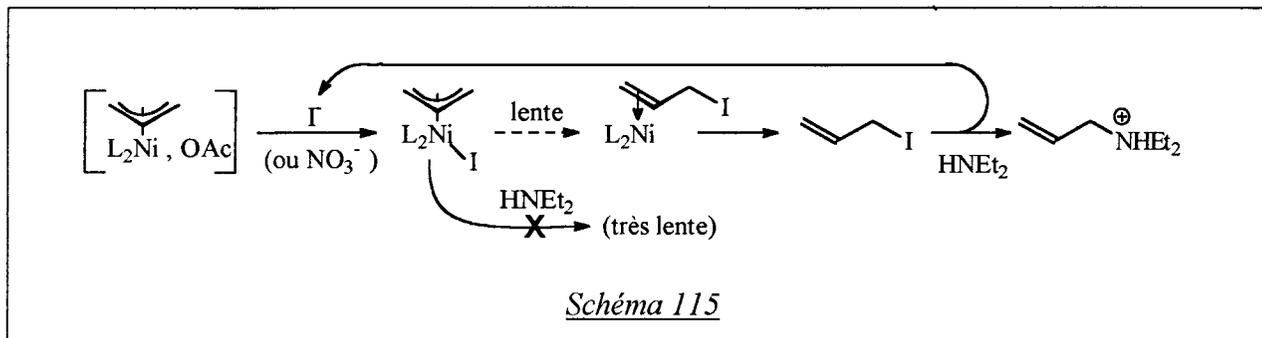
3) Les courbes linéaires obtenues avec le nitrate et l'iodure de tétrabutylammonium (figures 95 et 96) posent, dans leur interprétation, plus de problèmes que les cas précédents :

Dans l'hypothèse d'une attaque nucléophile cinétiquement déterminante, ces droites pourraient être la résultante d'une accélération (due à l'augmentation au cours du temps de la force ionique de la solution et de la concentration en anions acétates ; schéma 112 en considérant I^- et NO_3^- analogues à Br^-) parfaitement compensée par une décélération provoquée par la diminution de la concentration en diéthylamine dans le milieu. La vitesse d'attaque nucléophile apparaîtrait alors comme indépendante du temps (schéma 114). Etant donné que cette cinétique linéaire a été observée avec trois sels différents ($[NBu_4^+, NO_3^-]$, $[NBu_4^+, I^-]$ et $[Li^+, I^-]$; figures 95 et 96), cette explication faisant appel à un concours de circonstance fortuit semble toutefois peu crédible.



Les profils linéaires observés pourraient résulter d'une addition oxydante cinétiquement déterminante (schéma 108) à condition que l'acétate de diéthylammonium libéré au cours du temps dans le milieu n'ait aucune influence sur la vitesse de cette étape. Mais même dans ce cas, ce changement d'étape déterminante causé par la présence des anions I^- et NO_3^- n'est pas facilement explicable.

Un autre interprétation possible serait la transformation quantitative, par échange avec les sels ajoutés dans le milieu, des complexes π -allyliques formés par addition oxydante de l'acétate d'allyle en complexes π -allyliques neutres (schéma 115). Ces complexes neutres étant présumés peu électrophiles, la diéthylamine pourrait être allylée à ce stade de façon "non catalytique", après élimination réductrice d'iodure ou de nitrate d'allyle (schéma 115). La cinétique linéaire observée serait alors expliquée si cette étape d'élimination réductrice était cinétiquement déterminante (schéma 115). Dans ce mécanisme peut être plus discutable encore que les interprétations précédentes, le catalyseur se limiterait à un rôle de remplacement du groupement acétate par un meilleur groupement partant : contrairement à ce qui est observé avec l'acétate d'allyle, les amines secondaires sont en pratique rapidement allylées par l'iodure d'allyle en l'absence de catalyseur.



De façon globale, l'interprétation qui a été faite des résultats obtenus en présence des sels de tétrabutylammonium est confortée par un travail de Taube et Gehrke qui montrent, à partir d'une étude conductimétrique et RMN ^{13}C des complexes de formule $[\text{C}_3\text{H}_5\text{Ni}(\text{P}(\text{OPh})_3)_2]\text{X}$, une coordination croissante de l'anion X^- dans le sens " PF_6^- , BF_4^- , TsO^- et halogénures" ⁽¹¹⁵⁾. Nous avons observé, pour notre part, une décroissance de la vitesse de la réaction étudiée en utilisant les anions cités dans ce sens (figures 95 et 96).

♦ **Allylation de la diéthylamine par l'acétate d'allyle, catalysée par les systèmes " $\text{Ni}(\text{COD})_2$ / DPPP" et " $\text{Ni}(\text{COD})_2$ / DPPE"**

Dans l'allylation de la diéthylamine par l'acétate d'allyle, les systèmes " $\text{Ni}(\text{COD})_2$ / DPPP" et " $\text{Ni}(\text{COD})_2$ / DPPE" conduisent à l'obtention de profils cinétiques identiques et non-exponentiels, contrairement à ce qui est observé avec la DPPB (figure 98). L'acétate de diéthylammonium produit par la réaction n'aurait donc cette fois pas la capacité d'accélérer celle-ci (à moins de faire appel à un processus de compensation comme au schéma 114). Dans les deux premiers tiers du temps total de réaction, on observe une courbe linéaire (figure 98) qui pourrait correspondre à une addition oxydante cinétiquement déterminante pendant cette période (schéma 108). Le profil logarithmique que présente la fin de la courbe (figure 98) serait quant à lui dû à l'épuisement de l'acétate d'allyle dans le milieu : l'étape d'association serait devenue, à ce stade, plus lente que l'addition oxydante.

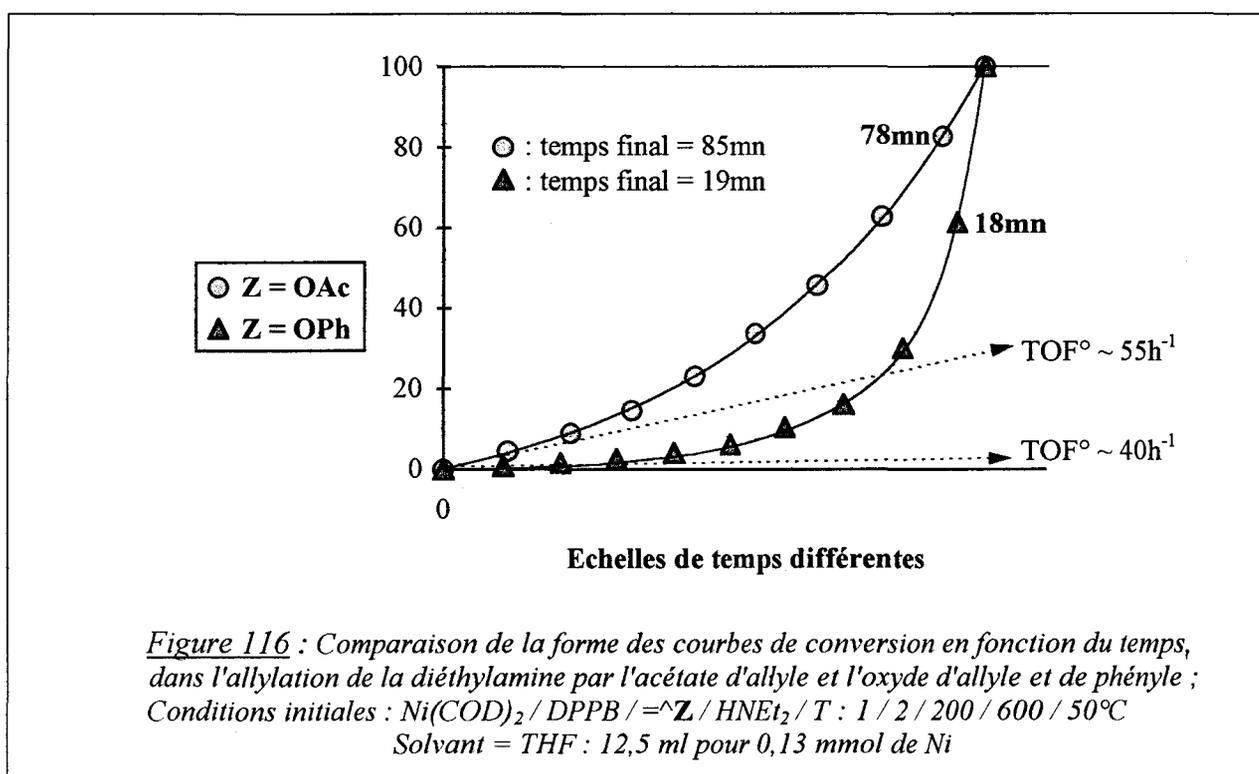
Bien que l'acétate de diéthylammonium formé n'ait apparemment pas d'influence sur la vitesse d'allylation, on obtient néanmoins une réaction beaucoup plus rapide par adjonction initiale de phénate de diéthylammonium (déjà meilleur que l'acétate avec la DPPB : cf. figure 94), de perchlorate de tétrabutylammonium ou en opérant en solvant polaire (figure 99). Bien qu'elles n'expliquent pas l'inefficacité de l'acétate de diéthylammonium dans la réaction, ces dernières observations restent toutefois cohérentes avec une addition oxydante accélérée par augmentation de la polarité du milieu (schéma 103).

D'après le schéma 100, les interprétations réalisées avec l'acétate d'allyle restent valables avec le benzoate d'allyle.

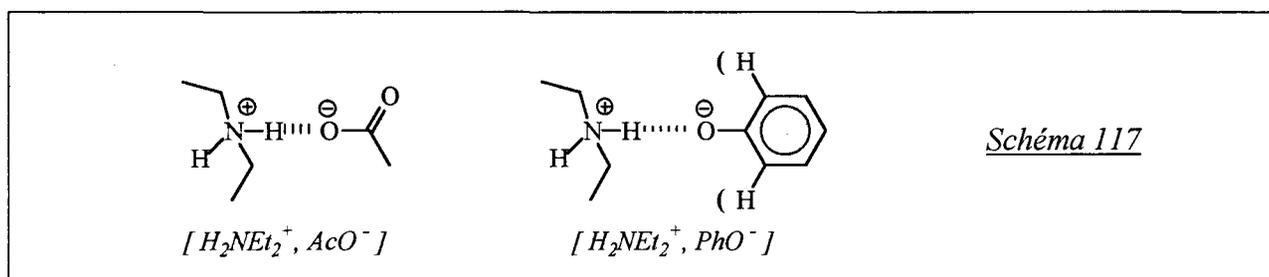
♦ **Allylation de la diéthylamine par l'oxyde d'allyle et de phényle, catalysée par le système "Ni(COD)₂ / diphosphine"**

Contrairement aux carboxylates d'allyle, l'oxyde d'allyle et de phényle conduit à un profil cinétique exponentiel quelle que soit la diphosphine utilisée (DPPB, DPPP ou DPPE, figure 101). Ceci peut être attribué à la nature différente du sel libéré par la réaction : il s'agit cette fois du phénate de diéthylammonium qui s'est avéré déjà plusieurs fois comme ayant un effet supérieur à celui de l'acétate de diéthylammonium (figures 94 et 99).

Avec le système "Ni(COD)₂ / DPPB", la réaction est terminée en 19 minutes alors qu'elle dure 85 minutes avec l'acétate d'allyle (à 50°C dans le THF, cf. figures 101 et 93). Ce meilleur résultat ne serait pas dû à une plus grande réactivité intrinsèque de l'oxyde d'allyle et de phényle car la réaction correspondante présente une activité initiale plus faible que celle réalisée avec l'acétate d'allyle : 40h⁻¹ contre 55h⁻¹. La supériorité de l'oxyde d'allyle et de phényle proviendrait uniquement de la nature plus performante du sel qu'il libère sur la vitesse de la réaction : cela se traduit par une forme exponentielle "plus accentuée" de la courbe de conversion en fonction du temps (figure 116).



Cette supériorité du phénate de diéthylammonium comparativement à l'acétate de diéthylammonium (supériorité qui, dans la réaction de la diéthylamine avec l'acétate d'allyle catalysée par le système "Ni(COD)₂ / DPPB" avait été justifiée par un effet d'anion commun) semble relativement paradoxale si on prend en compte l'acidité respective de l'acide acétique (pKa = 4,74) et du phénol (pKa ~ 10) : la diéthylamine (pKa(H₂NEt₂⁺) ~ 11) conduit en effet, par réaction avec l'acide acétique, à un équilibre beaucoup plus déplacé vers le sel d'ammonium que lorsqu'elle réagit avec le phénol. Il est toutefois possible que cet "avantage thermodynamique" en faveur de l'acide acétique soit minimisé par une structure plus lâche de la paire d'ions obtenue avec le phénol, notamment pour une raison stérique (schéma 117).



II.3.1.4 - Conclusion

De façon originale par rapport à la littérature, nous avons mis en évidence les propriétés catalytiques du système "Ni(COD)₂ / DPPB" dans l'allylation de la diéthylamine par l'acétate d'allyle.

Réalisée dans le THF ou le toluène, cette réaction est autoaccélérée par la formation d'acétate de diéthylammonium dans le milieu. D'autre part, le temps de réaction peut être considérablement diminué par l'utilisation d'un solvant polaire (DMF, acétonitrile) ou par l'ajout d'un sel de tétrabutylammonium dont l'anion est peu coordinant. Inversement, un sel de tétrabutylammonium possédant un anion coordinant ralentit la réaction.

Ces phénomènes ont été interprétés sur la base d'un cycle catalytique identique à celui adopté dans la littérature pour la catalyse au palladium et en considérant l'attaque nucléophile comme étape cinétiquement déterminante. Selon les cas, les effets de sel observés interviendraient soit par influence de la force ionique du milieu réactionnel sur l'équilibre "complexe π -allylique neutre \leftrightarrow complexe π -allylique cationique", soit par un mécanisme d'échange de paires d'ions.

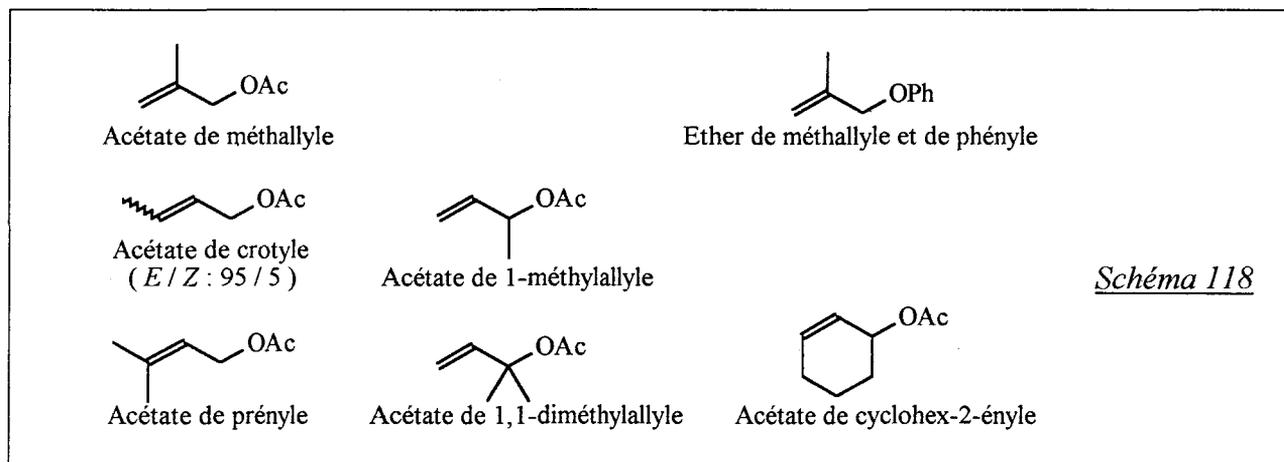
Les diphosphines DPPP et DPPE exigent des conditions réactionnelles plus sévères que celles employées avec la DPPB et conduisent, en solvant peu polaire, à un profil cinétique différent. En revanche, l'utilisation d'un solvant polaire ou de perchlorate de tétrabutylammonium provoque, comme avec la DPPB, une augmentation importante de la réactivité.

La réaction d'allylation de la diéthylamine par l'acétate d'allyle a été étendue avec succès au benzoate d'allyle ainsi qu'à l'oxyde d'allyle et de phényle. Dans les deux cas, la DPPB s'est avérée bien meilleure que ses homologues inférieurs DPPP et DPPE.

Le système "Ni(COD)₂ / DPPB" sera employé dans la partie suivante pour examiner les possibilités de couplage entre la diéthylamine et des acétates allyliques substitués.

II.3.2 - Allylation de la diéthylamine par des dérivés substitués O-acylés et O-phénylés de l'alcool allylique

Nous avons étudié les propriétés catalytiques du système "Ni(COD)₂ / DPPB : 1 / 2" dans l'allylation de la diéthylamine par les dérivés allyliques présentés ci-dessous au schéma 118.



Les résultats que nous avons obtenus vont être successivement analysés en terme d'activité puis de sélectivité.

II.3.2.1 - Activité du système "Ni(COD)₂ / DPPB"

Dans les conditions où la réaction est achevée en moins de 90 minutes à 50°C avec l'acétate d'allyle (figure 93, solvant = THF, 0,5% de Ni), les acétates de méthallyle et de 1-méthylallyle ne conduisent qu'à une conversion de 10% en 90 minutes et à 80°C. Pour ces deux substrats, on constate d'autre part un empoisonnement du système catalytique au cours du temps : la conversion après 16 heures de réaction à 80°C n'est que de 13 et 28% respectivement. Cet empoisonnement se manifeste visuellement par un changement progressif de coloration du milieu réactionnel : du jaune orangé caractéristique du complexe Ni⁰(DPPB)₂ au vert pâle.

Le même phénomène d'empoisonnement est observé lors de la réaction de l'acétate de méthallyle dans le DMF (figure 119, r = 3)). Dans ce solvant, le système catalytique conduit toutefois à une activité initiale bien meilleure que dans le THF : 30h⁻¹ à 50°C dans le DMF contre 15h⁻¹ à 80°C dans le THF. L'effet bénéfique de la polarité du solvant sur la vitesse d'allylation de la diéthylamine initialement observé avec l'acétate d'allyle (réaction terminée en 6mn à 50°C dans le DMF avec 0,5% de Ni : cf. figure 93) serait donc maintenu avec des acétates allyliques plus encombrés.

En gardant le DMF comme solvant et en portant le rapport initial "diéthylamine / acétate de méthallyle" à une valeur de 10, l'empoisonnement n'est plus constaté et une conversion totale de l'acétate de méthallyle est atteinte en 1 heure (figure 119, $r = 10$).

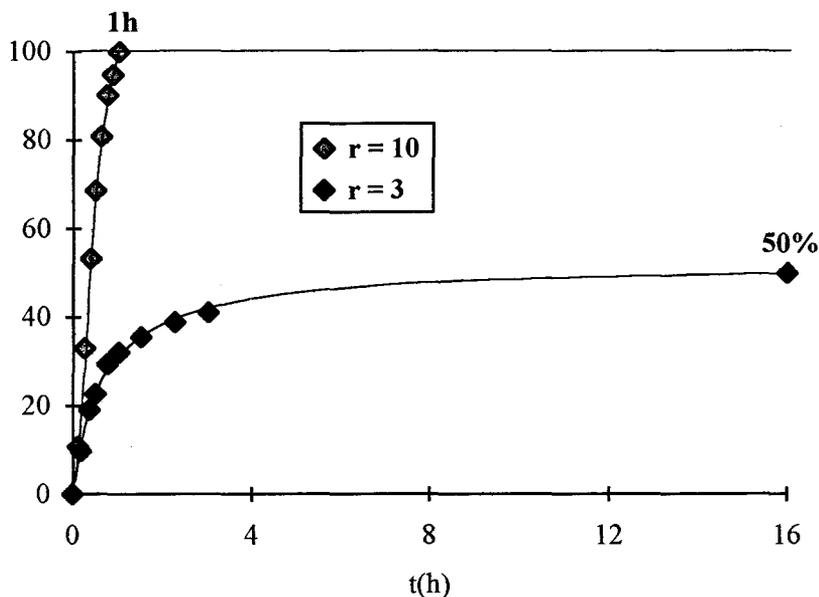
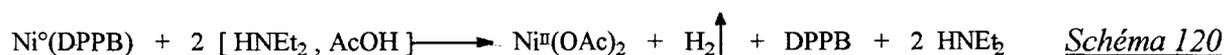


Figure 119 : Evolution de la conversion de l'acétate de méthallyle en fonction du temps lors de l'allylation de la diéthylamine ; Conditions initiales : $Ni(COD)_2 / DPPB /$ acétate de méthallyle / $HNEt_2$: 1 / 2 / 50 / $r \times 50$ $T = 50^\circ C$, Solvant = DMF: 12,5 ml pour 0,13 mmol de Ni

Cette observation est en accord avec un mécanisme d'empoisonnement de l'espèce catalytique par acidolyse (schéma 120). En effet, l'utilisation d'une quantité supérieure de diéthylamine par rapport à l'acide acétique produit lors de l'allylation pourrait jouer un rôle protecteur vis à vis de l'espèce catalytique.

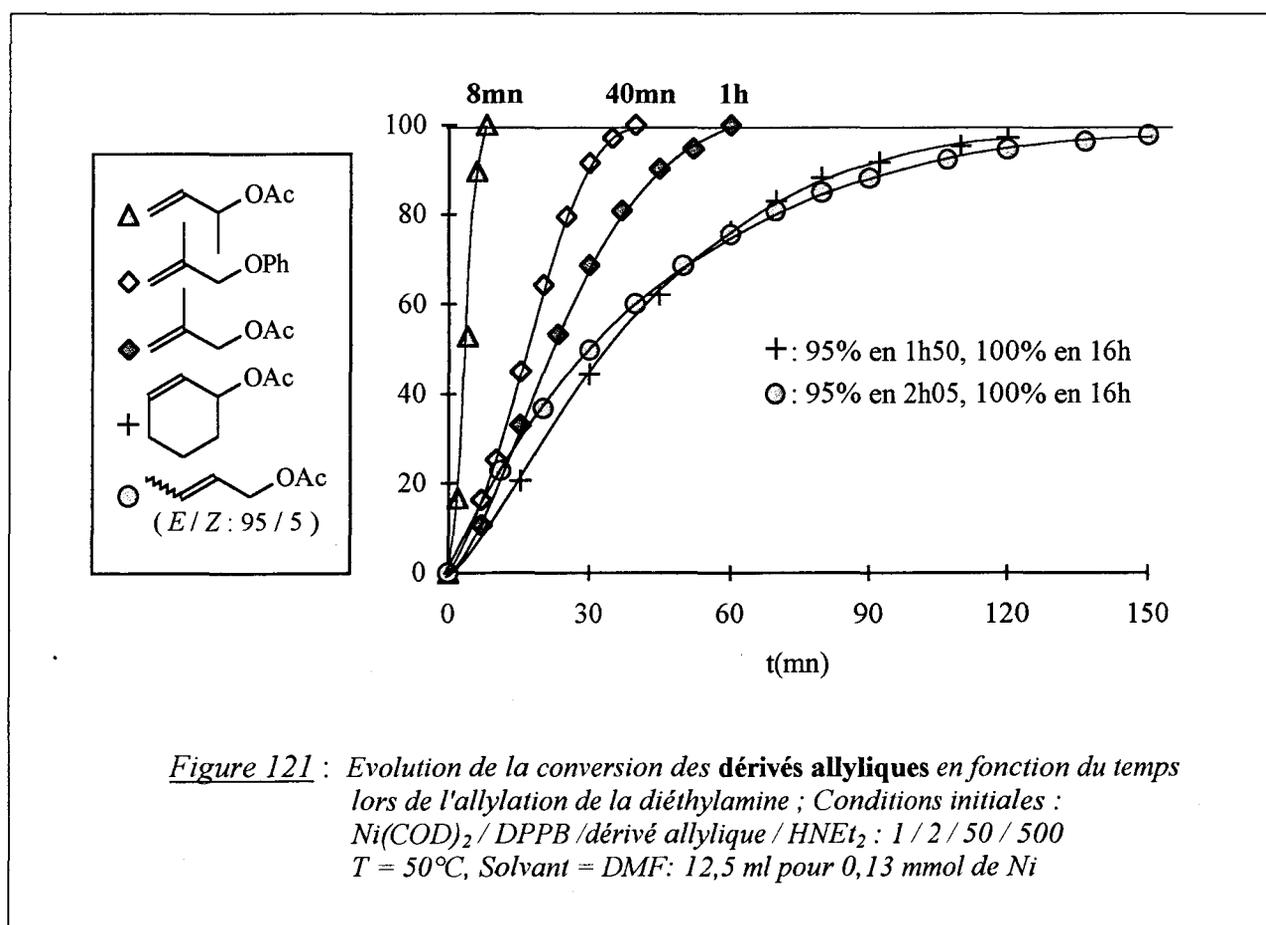


Paradoxalement, ce type d'empoisonnement n'est pas observé dans l'allylation de la diéthylamine par l'acétate d'allyle (cf. figure 93). Dans cette réaction, la stabilité apparente du système catalytique pourrait provenir d'une vitesse des étapes d'association et d'addition oxydante supérieure à celle de l'attaque nucléophile. En effet, le nickel présent en solution serait

alors majoritairement sous la forme du complexe π -allylique, *a priori* insensible à l'acidolyse (complexe du nickel(II)). Cette hypothèse revient à considérer l'étape d'attaque nucléophile comme cinétiquement déterminante, ce qui est en accord avec les interprétations précédemment réalisées au sujet de l'influence de sels de tétrabutylammonium sur la vitesse de la réaction (cf. II.3.1.3).

Avec des substrats plus encombrés que l'acétate d'allyle, il est possible que les étapes d'association et d'addition oxydante soient au contraire plus lentes que l'attaque nucléophile. Le nickel serait alors majoritairement sous une forme zérovalente directement oxydable par l'acide acétique (schéma 120).

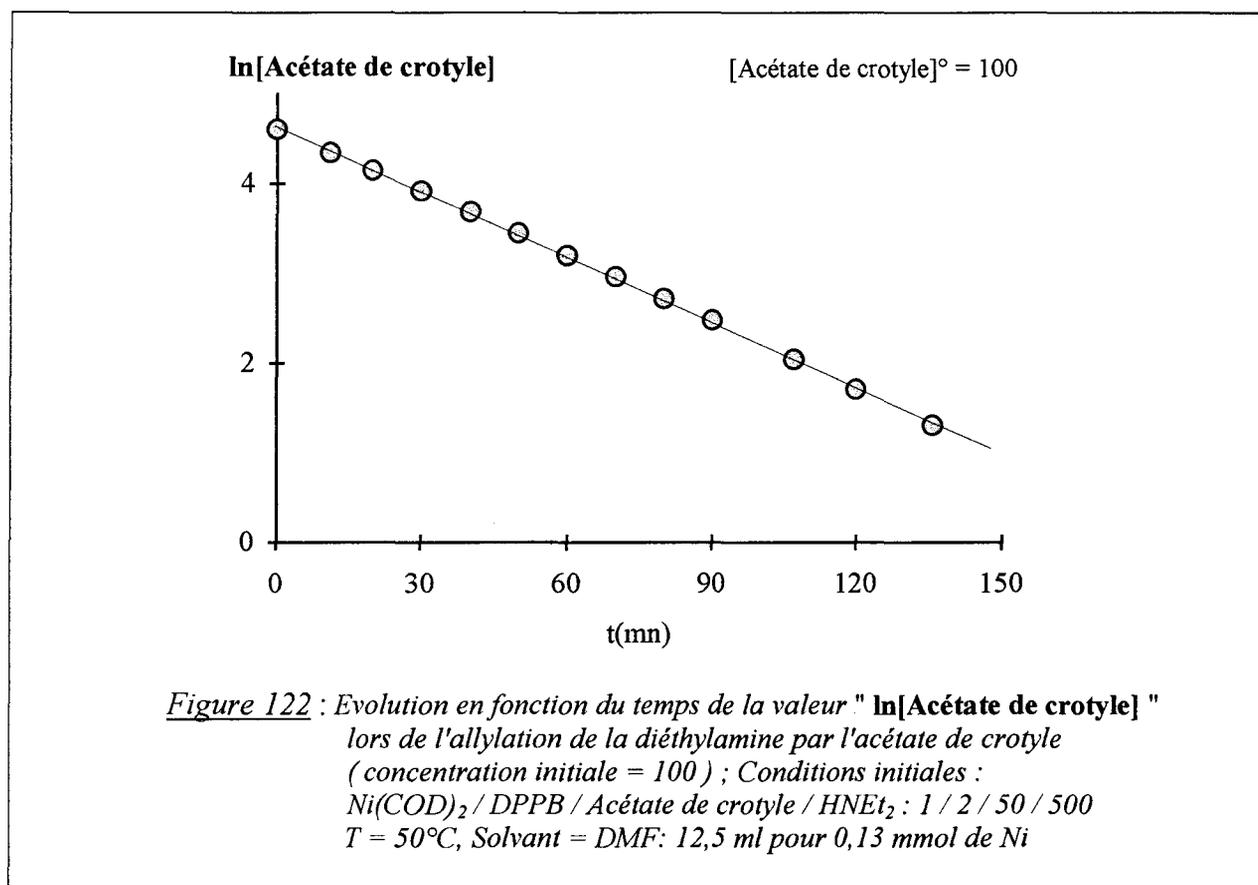
La transposition des conditions réactionnelles "optimales" établies avec l'acétate de méthallyle (figure 119, $r = 10$) aux acétates d'allyle monosubstitués ainsi qu'à l'acétate de cyclohex-2-ényle permet une conversion totale pour chacun des substrats (figure 121).



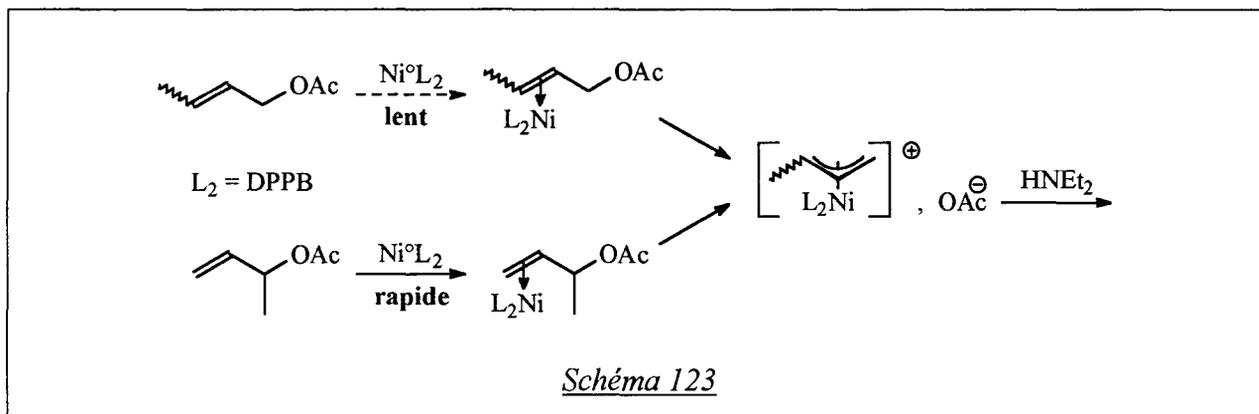
Pour l'acétate de 1-méthylallyle, l'acétate de méthallyle et l'oxyde de phényle et de méthallyle, on observe une courbe ayant un début exponentiel et une fin logarithmique.

D'après ce qui a été dit pour l'acétate d'allyle au point II.3.1.3, la croissance exponentielle dans la première partie de la réaction pourrait correspondre à un effet bénéfique du sel formé sur l'étape cinétiquement déterminante pendant cette période (attaque nucléophile ou addition oxydante, toutes deux accélérées par une augmentation de la polarité du milieu, cf. II.3.1.3).

Dès lors que la concentration en dérivé allylique devient plus faible dans le milieu, ce serait l'étape d'association qui deviendrait limitante, ce qui se traduirait par l'allure logarithmique finale des courbes (étant donné le rapport "diéthylamine / acétate allylique" de 10 utilisé, il est peu probable que l'attaque nucléophile, d'ordre 1 par rapport à la diéthylamine (schéma 108), soit à ce stade responsable de la décroissance de la vitesse de la réaction). Ces hypothèses cinétiques sont en accord avec le mécanisme de dégradation de l'espèce catalytique proposé précédemment.

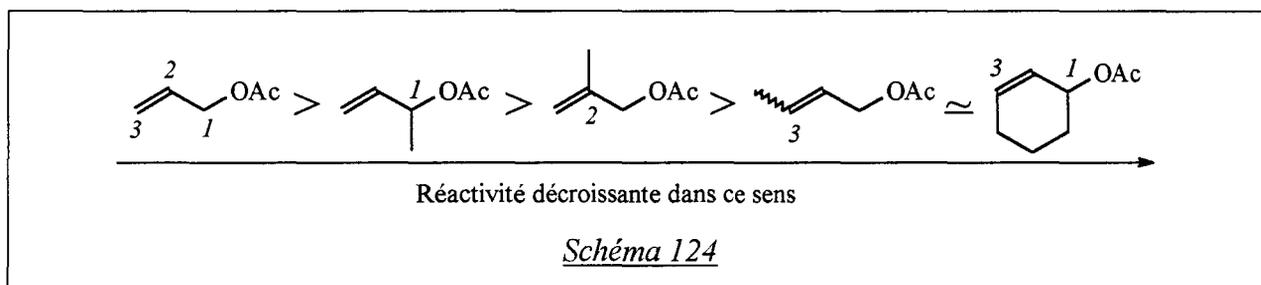


Avec l'acétate de crotyle, la courbe obtenue est parfaitement logarithmique (figure 121) comme le montre le figure 122. La réaction aurait donc un ordre partiel de 1 par rapport au dérivé allylique, ce qui est cohérent avec une étape d'association cinétiquement déterminante (schéma 108). Ceci expliquerait pourquoi les acétates de 1-méthylallyle et de crotyle conduisent à des temps de réaction aussi différents (figure 121) alors que les complexes π -allyliques formés à partir des deux substrats sont identiques (schéma 123).



L'acétate de cyclohex-2-ényle présente une courbe de conversion relativement proche de celle de l'acétate de crotyle mais avec une très faible croissance exponentielle initiale, beaucoup plus brève que l'évolution logarithmique qui suit. Après une petite période d'induction, l'étape lente de l'allylation de la diéthylamine par ce dérivé serait donc également l'association.

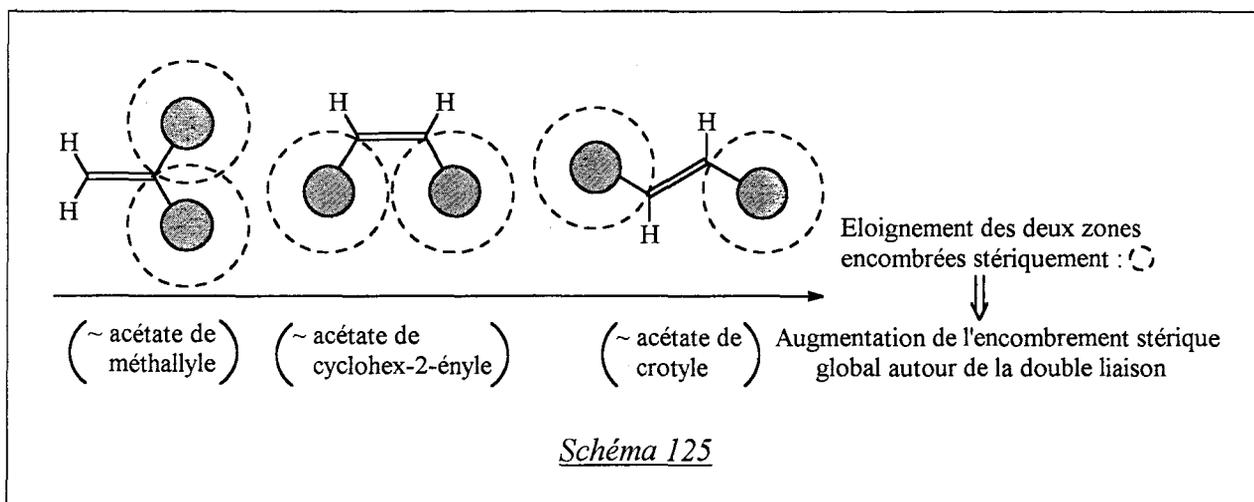
Comme l'illustre le schéma 124, on observe globalement une décroissance de la réactivité en fonction de l'éloignement du substituant méthyle de la fonction acétate :



- La supériorité de l'acétate de 1-méthylallyle par rapport aux autres dérivés testés provient probablement du fait que sa double liaison n'est pas plus substituée que dans l'acétate d'allyle. Ceci permettrait de conserver une constante de vitesse relativement importante pour l'étape d'association.

- La réactivité plus importante de l'acétate de méthallyle par rapport celle de l'acétate de crotyle peut également être imputée à une différence de vitesse d'association pour les deux dérivés. Cette différence pourrait provenir du fait que dans l'acétate de méthallyle et dans l'acétate de crotyle, les deux substituants de la double liaison sont positionnés respectivement sur le même carbone (carbone 2, schéma 124) et sur les deux carbones de la double liaison (carbones 2 et 3 de la fonction allyle, schéma 124) : lors de l'association de l'espèce $\text{Ni}^\circ(\text{DPPB})$ avec le dérivé allylique, l'encombrement stérique serait pour cette raison plus important avec l'acétate de crotyle (schéma 125).

- La réactivité similaire des acétates de crotyle et de cyclohex-2-ényle pourrait paraître paradoxale dans la mesure où deux carbones de la fonction allyle sont porteurs de substituants dans l'acétate de cyclohex-2-ényle contre un seul dans l'acétate de crotyle. Dans le dérivé cyclique, cette substitution supplémentaire, qui intervient loin de la double liaison, serait en fait compensée par la configuration *Z* de l'oléfine : lors de la formation du complexe d'association, il est en effet probable que la double liaison *Z* de l'acétate de cyclohex-2-ényle conduise à un encombrement stérique inférieur à celui produit par la double liaison *E* (à 95%) de l'acétate de crotyle (schéma 125).



Dans les conditions de la figure 121, les acétates de prényle et de 1,1-diméthylallyle, qui présentent un motif allylique disubstitué, ne conduisent à l'obtention d'aucun produit d'allylation de la diéthylamine :

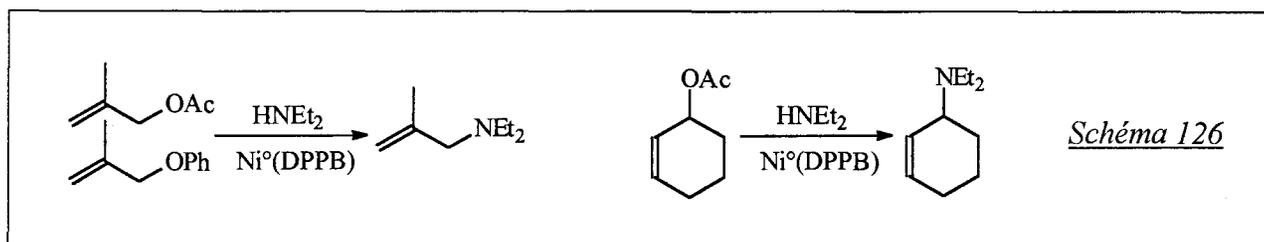
- Avec l'acétate de prényle, le résultat peut être interprété par un ralentissement considérable de l'étape d'association dû au fait que la double liaison de ce substrat est trisubstituée. En opérant à une température plus importante que 50°C (80, puis 120°C), il se produit une dégradation lente du système catalytique (changement de coloration progressif du milieu réactionnel : du jaune-orangé au vert pâle).

- Avec l'acétate de 1,1-diméthylallyle, on observe une désactivation analogue à la précédente mais beaucoup plus rapide : en quelques minutes à 50°C, la solution initialement jaune-orangée présente une discrète coloration verte. Cette désactivation se produit également en l'absence de diéthylamine et s'accompagne de la formation d'isoprène en quantité quasi stoechiométrique par rapport au nickel. Elle fera l'objet d'une discussion au point II.3.3.3.

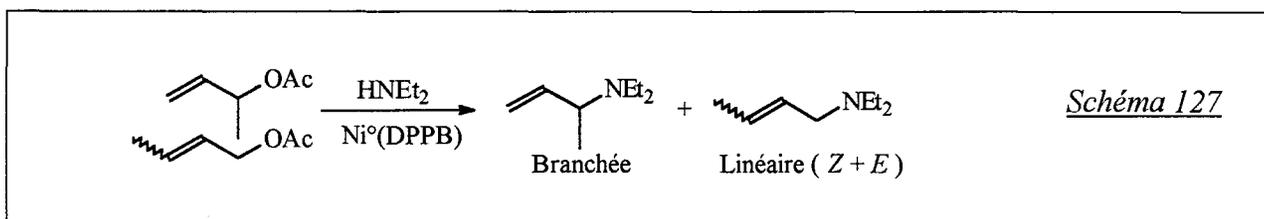
II.3.2.2 - Sélectivité et transposition allylique

Toutes les réactions de la figure 121 sont totalement sélectives en les produits d'allylation de la diéthylamine : en particulier, aucun produit d'élimination (butadiène ou cyclohexa-1,3-diène) n'est formé parallèlement.

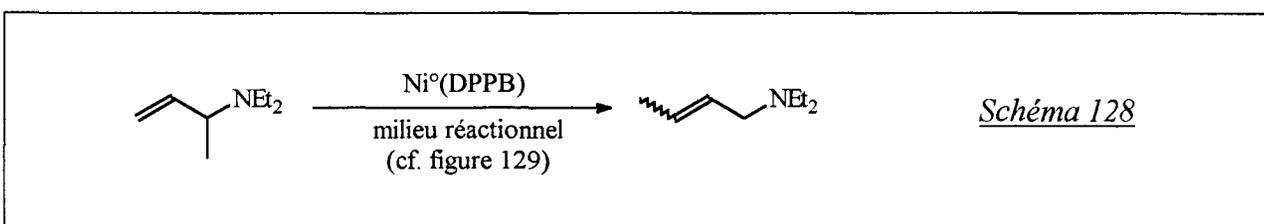
Les acétates de méthallyle, de cyclohex-2-ényle, ainsi que l'oxyde de phényle et de méthallyle, qui conduisent à un complexe π -allylique symétrique, ne donnent lieu qu'à la formation d'un seul produit de substitution (schéma 126).



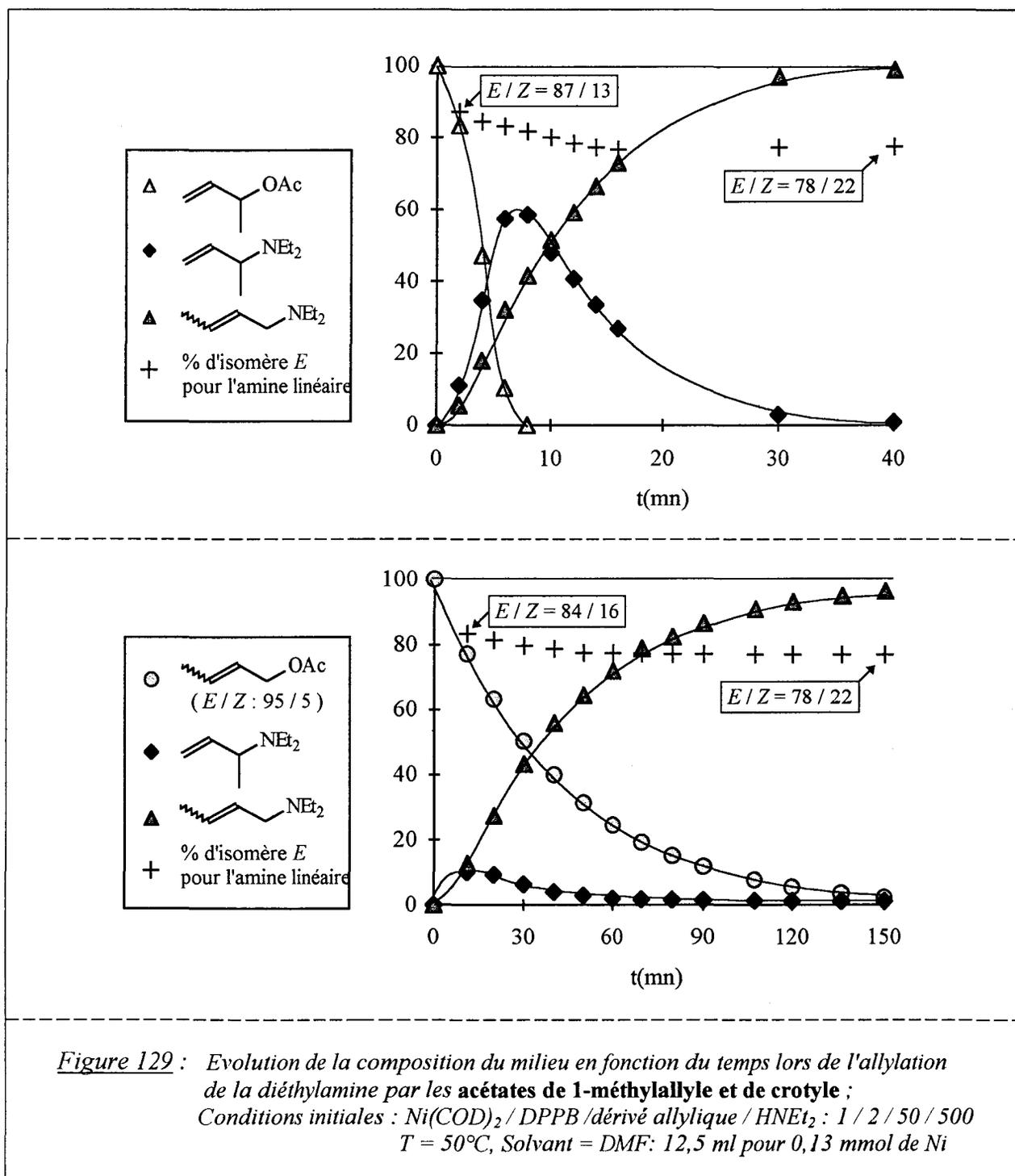
Pour les acétates de crotyle et de 1-méthylallyle, la réaction conduit à un mélange d'une amine branchée et d'une amine linéaire. L'amine linéaire présente deux isomères *Z* et *E* (schéma 127).



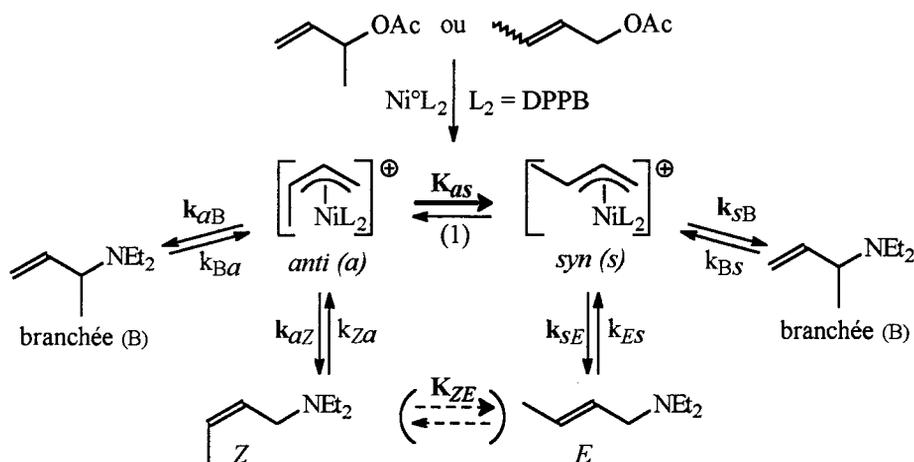
L'amine branchée est cinétiquement favorisée : dans les dix premières minutes de la réaction et quel que soit le substrat allylique utilisé, il s'agit du produit majoritairement formé (figure 129). Après cette période, on observe sa disparition lente au profit de l'amine linéaire, thermodynamiquement plus stable. La transposition allylique qui rend compte de cette observation (schéma 128) n'a lieu qu'en présence du catalyseur : l'introduction d'oxygène dans le réacteur en cours de réaction conduit en effet à un arrêt immédiat des processus d'allylation de la diéthylamine et d'isomérisation de la diéthyl(1-méthylallyl)amine suite à une oxydation du nickel zérovalent.



Pour les acétates de 1-méthylallyle et de crotyle, le rendement maximal obtenu en amine branchée pendant le déroulement de la réaction est respectivement de 60 et de 10% (figure 129). La vitesse d'isomérisation de l'amine branchée étant *a priori* indépendante de l'acétate allylique utilisé, cette différence provient vraisemblablement des vitesses d'allylation de la diéthylamine par chacun des deux substrats : alors qu'avec l'acétate de 1-méthylallyle, l'amine branchée s'isomérisé nettement moins vite qu'elle est produite, celle-ci est par contre isomérisée presque aussi vite qu'elle est formée avec l'acétate de crotyle.



Quel que soit le substrat allylique utilisé, on observe en fonction du temps une légère diminution puis une stabilisation du rapport "E / Z" de l'amine linéaire à la valeur "78 / 22" (figure 129). Supposons que l'on ait un équilibre rapide entre les complexes π -allyliques intermédiaires *anti* et *syn* et que l'attaque nucléophile de la diéthylamine ait lieu, pour une régiosélectivité donnée, à une vitesse peu dépendante de la configuration (*syn* ou *anti*) du ligand π -allylique. La diminution puis la stabilisation du rapport "E / Z" en fonction du temps peuvent alors être attribuées à une différence d'enthalpie libre entre les complexes *syn* et *anti* plus importante que celle qui sépare les amines linéaires E et Z (schéma 130) : dans cette situation, la réaction conduit initialement à l'amine linéaire E de façon préférentielle et au delà des proportions thermodynamiques (régime cinétique). Les étapes d'attaque nucléophile étant réversibles (condition nécessaire à expliquer la transposition allylique de l'amine branchée), la réaction est donc thermodynamiquement contrôlée et le rapport "E / Z" de l'amine linéaire atteindra les proportions thermodynamiques après un temps "infini". En pratique, la stabilisation observée dans la décroissance du rapport "E / Z" à la valeur "78 / 22" (quel que soit le substrat utilisé) indiquerait que l'équilibre thermodynamique est pratiquement atteint à ce stade (figure 129).



Les équilibres acido-basiques au niveau des amines formées ont été omis par souci de clarté.

k, k = constantes de vitesse ; K = constante thermodynamique ; G = enthalpie libre

Hypothèses : équilibre (1) rapide + $k_{aB} \sim k_{sB}$ et $k_{aZ} \sim k_{sE}$

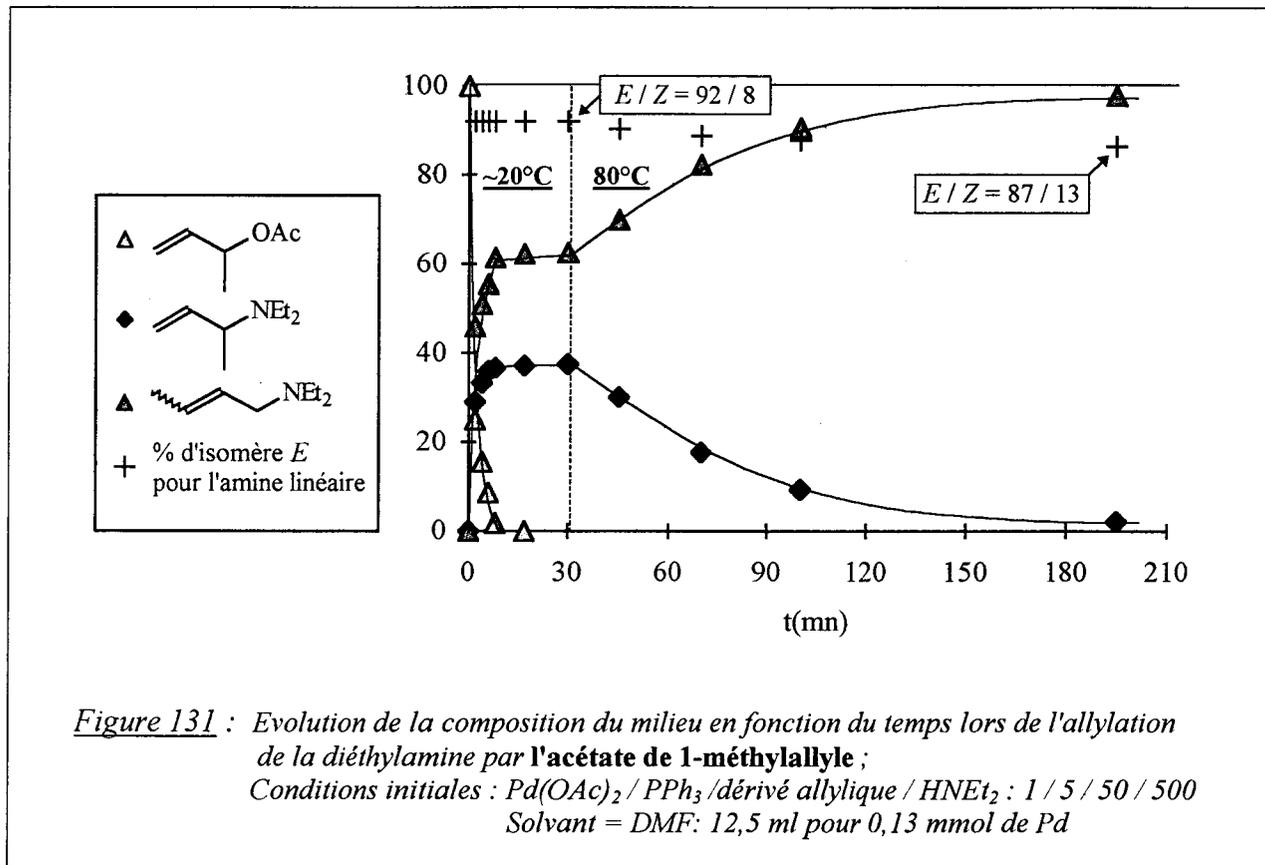
($k_{Ba} < k_{aB}$; $k_{Bs} < k_{sB}$; $k_{Za} < k_{aZ}$ et $k_{Es} < k_{sE}$)

$k_{aB(sB)} > k_{aZ(sE)} \Leftrightarrow$ l'amine branchée est le produit cinétique.

$0 < G_E - G_Z < G_{syn} - G_{anti} \Leftrightarrow$ on observe une diminution puis une stabilisation du rapport "E / Z" de l'amine linéaire en fonction du temps ($K_{ZE} \sim 78 / 22$).
(soit $K_{ZE} < K_{as}$)

Schéma 130

La transposition allylique des allylamine branchées en allylamine linéaires est connue pour être catalysée par le palladium ⁽¹¹⁶⁾. Dans le but d'établir une comparaison avec ce qui est observé avec le nickel, nous avons réalisé l'allylation de la diéthylamine par l'acétate de 1-méthylallyle en présence du système catalytique classique "Pd(OAc)₂ / PPh₃" (figure 131).



Avec ce système, la réaction d'allylation est beaucoup plus rapide qu'avec le nickel puisqu'elle est achevée au bout de la même durée (8 minutes) mais à température ambiante au lieu de 50°C (cette performance supérieure du palladium a précédemment été notée dans l'allylation de la diéthylamine par l'acétate d'allyle, cf. II.3.1.2).

Le processus d'isomérisation de l'amine allylique branchée est par contre beaucoup plus lent : alors qu'avec le nickel, environ 90% de la quantité maximale d'amine branchée accumulée dans le milieu est isomérisée en moins de 30 minutes à 50°C (figure 129), il faut plus de 2 heures à 80°C pour réaliser la même opération avec le système palladié (figure 131).

Ces différences observées entre les systèmes catalytiques au nickel et au palladium nous amènent à poser les questions suivantes : dans les réactions de substitution nucléophile allylique catalysée par les métaux de transition...

- a) ...les acétates allyliques conduiraient-ils systématiquement à de meilleurs résultats avec le palladium qu'avec le nickel ?
- b) ...le nickel serait-il inversement toujours plus efficace que le palladium lorsque le substrat est une amine allylique ?

Le point a) a déjà fait l'objet de deux exemples (allylation de la diéthylamine par les acétates d'allyle et de 1-méthylallyle) qui sembleraient indiquer qu'il faille répondre à cette question par l'affirmative. D'autres exemples conduisant à la même conclusion seront réalisés dans la suite de ce chapitre.

Le point b) sera examiné dans le troisième chapitre (y compris au niveau de l'influence du ligand, que nous n'avons pas abordée dans ce chapitre).

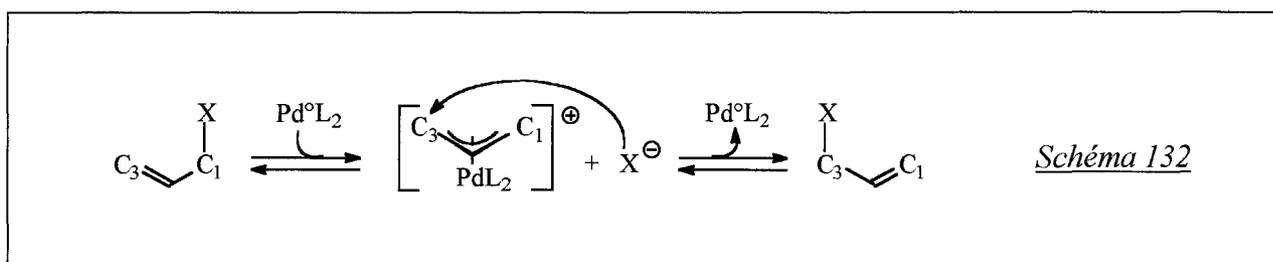
♦ Transposition allylique :

Etant donné la petite taille de cette partie, nous avons choisi d'inclure celle-ci dans le point précédent où une transposition allylique d'amines a été observée.

→ Bibliographie

Bien que la transposition des amines allyliques soit connue (comme nous l'avons souligné précédemment) pour être catalysée par le palladium zérovalent⁽¹¹⁶⁾, les exemples de la littérature concernant ce type de réaction sont toutefois plus nombreux avec des substrats allyliques de type acétates⁽¹¹⁷⁾, phénates⁽¹¹⁸⁾ et de façon générale porteurs de groupements partants stabilisés⁽¹¹⁹⁾.

Le mécanisme de la réaction de transposition repose sur le fait que le groupement partant créé lors de l'addition oxydante joue un rôle de nucléophile dans la suite du cycle catalytique⁽¹¹⁷⁻¹¹⁹⁾ (schéma 132)^[↓]. Si le système catalytique est suffisamment stable, la réaction aboutit à l'équilibre thermodynamique.



↓ La transposition des esters allyliques catalysée par les complexes du Pd(II) (typiquement PdCl₂(MeCN)₂) obéit à un mécanisme totalement différent⁽¹²⁰⁾.

→ Résultats Expérimentaux

Le schéma 133 présente quelques tests catalytiques que nous avons effectués en présence du système "Pd(OAc)₂ / PPh₃". On constate la formation parallèle de diènes qui résultent probablement d'une réaction de βH-élimination sur le complexe π-allylique intermédiaire. Cette réaction compétitive bien connue ⁽¹²¹⁾ est particulièrement importante dans le cas de l'acétate de 1,1-diméthylallyle qui conduit à la formation de 80% d'isoprène alors que pour les autres acétates testés, la βH-élimination n'excède pas 6% (schéma 133).

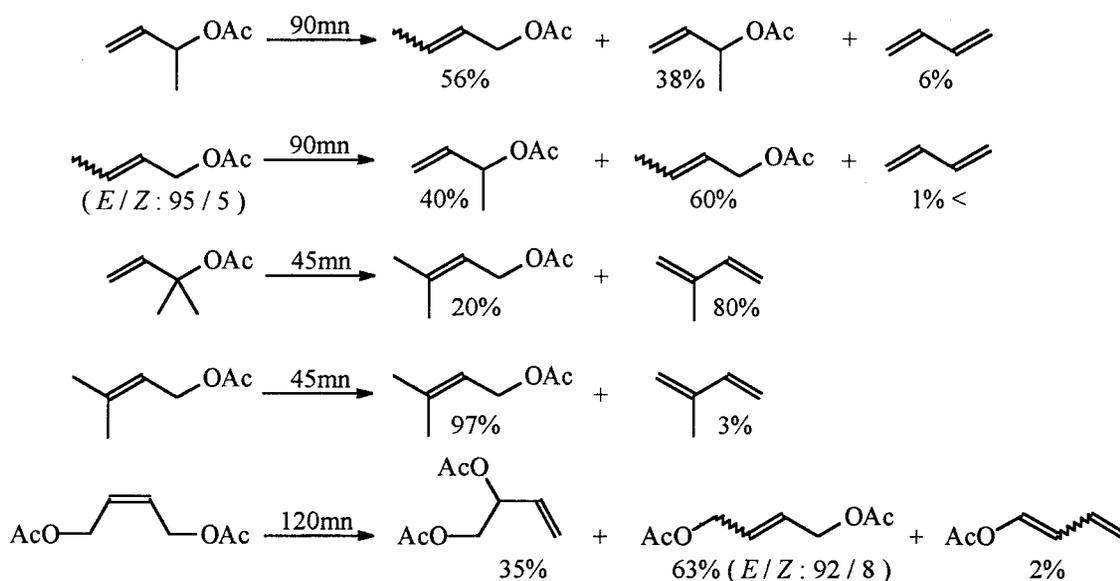
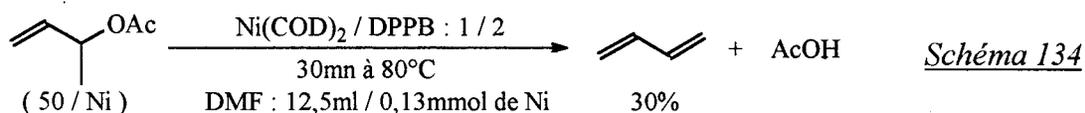


Schéma 133 : Réarrangements d'acétates allyliques catalysés par le palladium

Conditions initiales : Pd(OAc)₂ / PPh₃ / dérivé allylique : 1 / 5 / 200

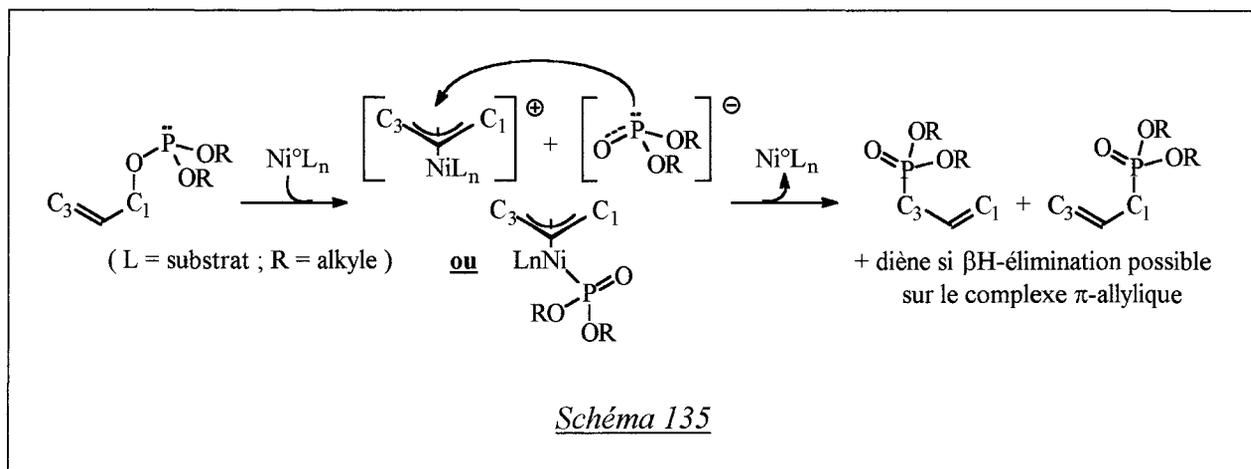
T = 50°C ; Solvant = THF : 12,5 ml pour 0,13 mmol de Pd

Le système catalytique "Ni(COD)₂ / DPPB" apparaît par contre totalement inefficace dans l'isomérisation de l'acétate de 1-méthylallyle puisque son utilisation conduit uniquement à la formation de butadiène (schéma 134). La libération parallèle d'acide acétique dans le milieu donne lieu, d'autre part, à une dégradation de l'espèce catalytique au cours du temps.



Cette différence entre le palladium et le nickel peut être attribuée à l'électrophilie inférieure du ligand π -allylique des complexes du nickel qui sont plutôt considérés dans la littérature comme des nucléophiles ⁽⁹¹⁾ : en absence d'un bon nucléophile (comme la diéthylamine), les complexes π -allyliques du nickel conduiraient donc préférentiellement, lorsque cela est possible, à une réaction de β H-élimination.

Cette β H-élimination compétitive a également été observée par Lu et collaborateurs dans le réarrangement de phosphites allyliques en phosphonates allyliques catalysée par le nickel zérovalent ($\text{Ni}(\text{COD})_2$ ^(122a) ou NiCl_2 réduit in situ par le substrat ^(122b)). Dans cette réaction analogue au réarrangement thermique d'Arbuzov ⁽¹²³⁾, le groupement partant (probablement beaucoup plus nucléophile que l'anion acétate) viendrait attaquer le ligand π -allylique par l'atome de phosphore, directement ou après coordination sur le centre métallique ⁽¹²²⁾ (schéma 135).



II.3.2.3 - Conclusion

La réaction d'allylation de la diéthylamine par des acétates et phénates allyliques substitués et catalysée par le système " $\text{Ni}(\text{COD})_2 / \text{DPPB}$ " nécessite l'emploi de DMF pour l'obtention d'une activité correcte.

D'autre part, l'utilisation d'un excès important de diéthylamine (10 / au dérivé allylique) est indispensable : dans le cas contraire, un empoisonnement du système catalytique est observé.

Une diminution de la réactivité a lieu lorsque l'encombrement stérique autour de la double liaison du dérivé allylique augmente.

De plus, les profils cinétiques obtenus indiquent que c'est l'étape d'association qui est vraisemblablement la plus sensible à cette augmentation. Lorsque le substrat est l'acétate de crotyle, l'étape d'association serait ainsi limitante pendant toute la durée de la réaction comme le montre l'ordre 1 déterminé dans ce cas.

Lors de l'allylation de la diéthylamine par l'acétate de 1-méthylallyle ou l'acétate de crotyle, l'amine branchée formée dans le début de la réaction s'isomérisise ensuite totalement en amine linéaire ce qui montre que les amines allyliques peuvent être activées par le système catalytique utilisé.

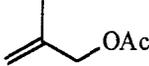
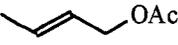
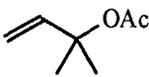
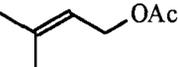
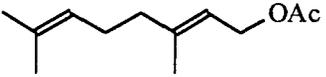
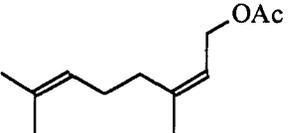
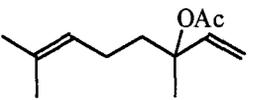
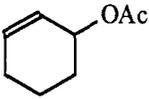
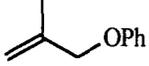
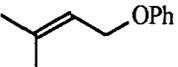
En revanche, un essai de transposition de l'acétate de 1-méthylallyle conduit exclusivement à la formation de butadiène et d'acide acétique. Comme indiqué dans la littérature, cette transposition est par contre catalysée par le palladium.

La partie suivante sera consacrée à la formation de liaisons carbone-carbone par substitution nucléophile allylique et en utilisant le système catalytique " $\text{Ni}(\text{COD})_2 / \text{DPPB}$ ". La diéthylamine sera dans cette optique remplacée par le malonate de diméthyle.

II.3.3 - Allylation du malonate de diméthyle par des dérivés *O*-acylés et *O*-phénylés d'alcools allyliques

II.3.3.1 - Bibliographie

Tableau 16 : Résultats de Julia et collaborateurs dans l'allylation d'esters maloniques (préalablement sodé par NaH) par des acétates et phénates allyliques ; Conditions : $L_2NiCl_2 / i-PrMgCl /$ Dérivé allylique / Ester malonique / NaH : 1 / 2 / S / 2 S / 1,8 S Solvant = THF : 8ml / mmol de dérivé allylique

Entrée	Dérivé allylique	$R_1O-C(=O)-CH_2-C(=O)-OR_2$	L_2	S	T(°C)	t(h)	Rdt. ^(a) (%)
1		Me / Et	DPPE	5	65	24	75
2		Et / Et	DPPE	20	55	18	77
3		Et / Et	DPPB	20	75	24	95
4		Et / Et	DPPB	20	45	36	87
5		Et / Et	DPPE	20	55	18	41
6		Et / Et	DPPB	5	^(b)	36	81
7		Et / Et	DPPB	10	^(b)	36	100
8		Et / Et	DPPB	20	^(b)	36	84
9		Me / Me	DPPE	10	^(b)	15-24	90
10		Et / Et	DPPB	20	65	36	97
11		Et / Et	DPPE	10	65	36	94
12		Et / Et	DPPB	10	65	36	84

^(a) Rdt. = rendement total en produits d'allylation. ; ^(b) à reflux de la solution réactionnelle.

L'alkylation d'acétates et de phénates allyliques par le sel de sodium de composés à méthylène actif et catalysée par le nickel a été étudiée par Julia et collaborateurs ⁽⁹⁵⁾. Le tableau 16 présente quelques résultats significatifs obtenus par ces auteurs en utilisant le système catalytique précédemment évoqué (cf. II.1.2.1, tableau 11 et II.2.1, tableau 15). La réaction d'alkylation a lieu de manière satisfaisante avec des substrats allyliques et des nucléophiles variés (substrats = acétates allyliques du tableau 16 mais aussi sulfones allyliques ^(95a, 95b) ; nucléophiles = esters maloniques du tableau 16 et composés à méthylène actif en général : $\text{CH}_2(\text{CN})_2$, $\text{CH}_2(\text{SO}_2\text{Ph})_2$, $\text{CH}_2(\text{CN})(\text{CO}_2\text{Me})\dots$ ⁽⁹⁵⁾). Dans la plupart des cas, de très bons rendements sont obtenus en utilisant un rapport "substrat / catalyseur" relativement modeste (de 5 à 20) et dans des conditions réactionnelles plutôt sévères : température de 45 à 75°C pendant 15 à 36h (tableau 16). Les tests catalytiques étant réalisés dans une optique synthétique, les différences de réactivité éventuellement présentées par les substrats allyliques sont peu chiffrables.

De façon analogue à ce qui est observé avec le palladium et comme indiqué dans la partie bibliographique générale (cf. I.3, schéma 54), les mêmes auteurs ont également montré que la réaction d'alkylation catalysée par leur système au nickel s'accompagne très majoritairement d'une rétention de configuration ^(95b) ; avec la triphénylphosphine, on note toutefois presque 30% d'inversion ^(95b).

II.3.3.2 - Réaction modèle : allylation du malonate de diméthyle par l'acétate d'allyle et l'oxyde d'allyle et de phényle

Cette partie présente les résultats que nous avons obtenus dans l'allylation du malonate de diméthyle par l'acétate d'allyle et l'oxyde d'allyle et de phényle en utilisant le système catalytique "Ni(COD)₂ / DPPB : 1 / 2".

Dans les conditions du schéma 136, l'allylation du malonate de diméthyle par l'acétate d'allyle en présence de BSA (*N,O*-bis(triméthylsilyl)acétamide) est extrêmement rapide puisqu'achevée en 1 minute à température ambiante (activité moyenne $\sim 3,5 \text{ s}^{-1}$) (schéma 136).

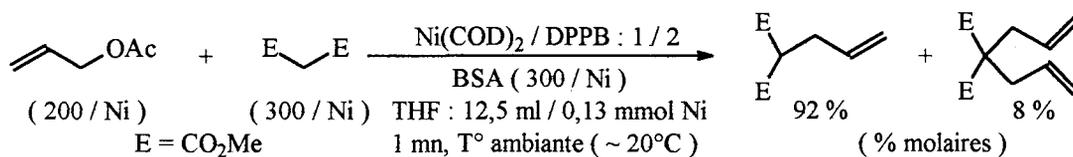
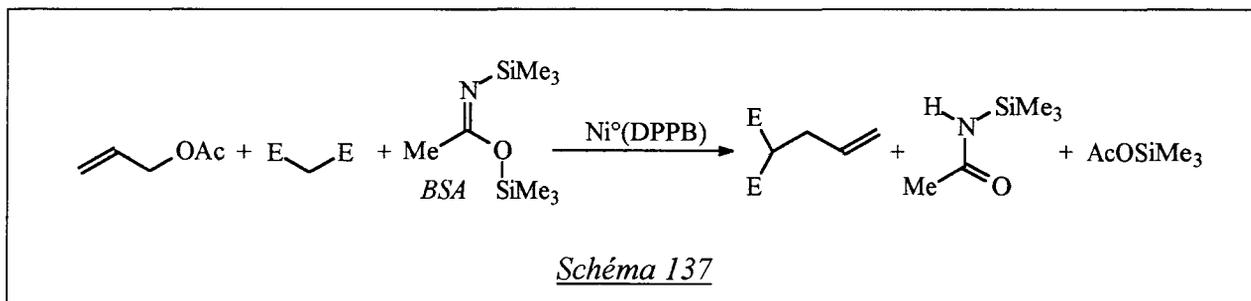
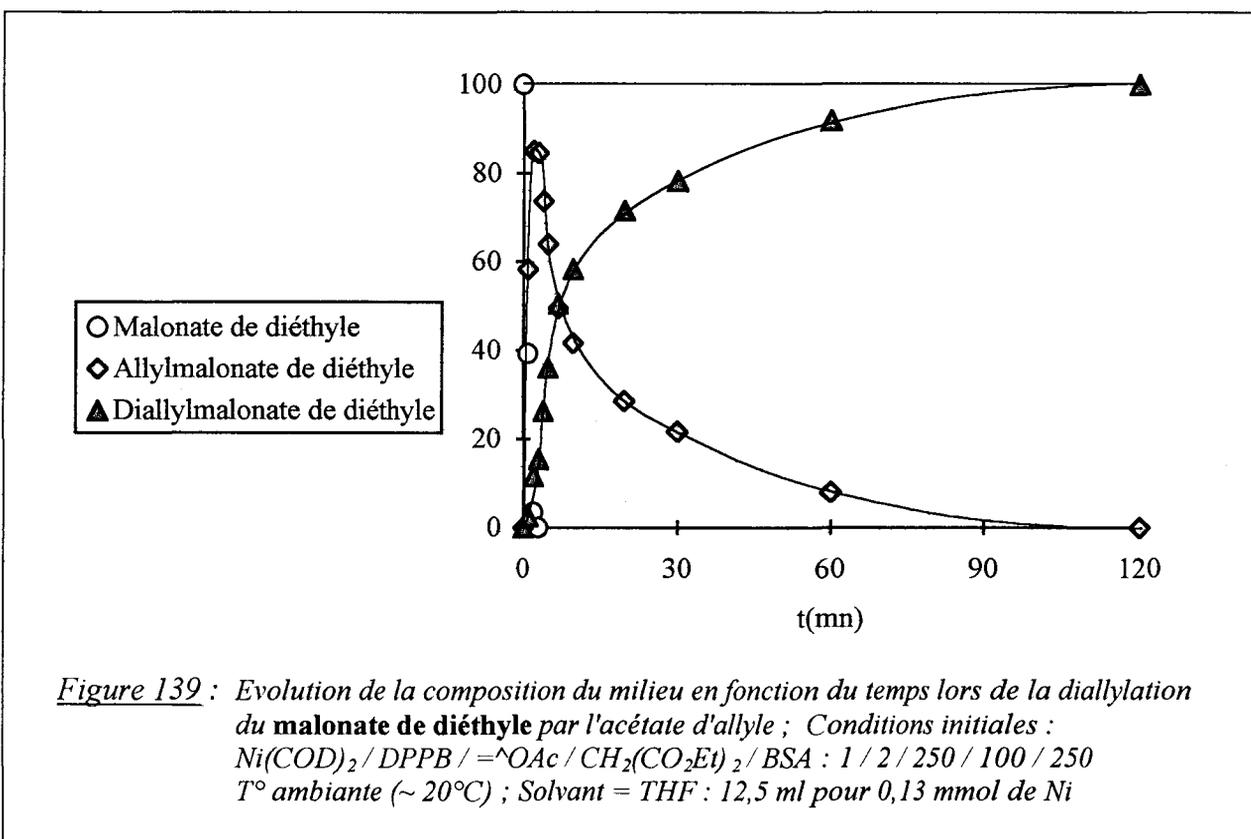
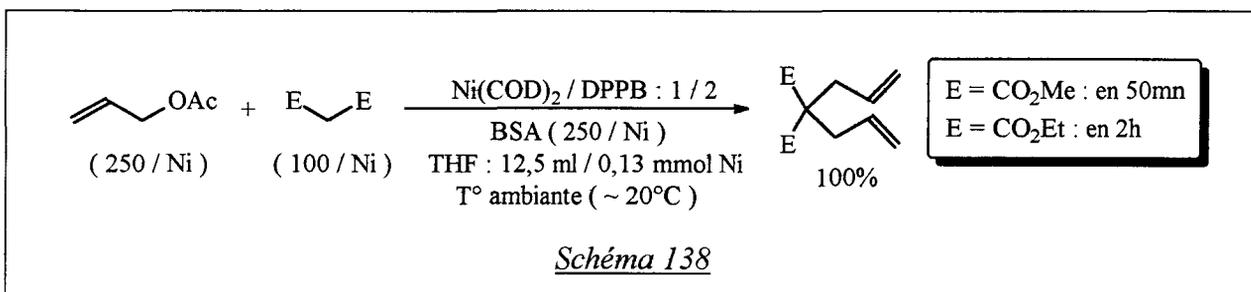


Schéma 136

L'équation bilan de la réaction (schéma 137) indique le mode de consommation du BSA, dont l'emploi comme base est courant en substitution nucléophile allylique catalysée par le palladium⁽¹²⁴⁾.

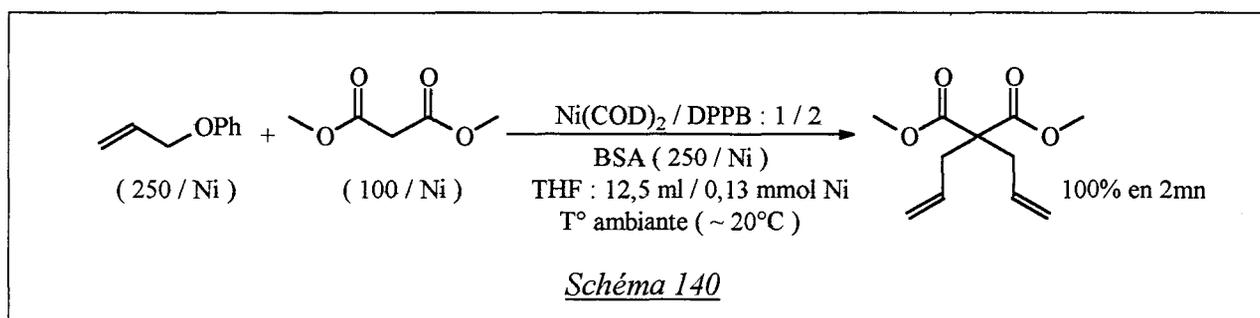


En opérant avec un excès d'acétate d'allyle, il est possible de diallyler totalement les diesters maloniques (schéma 138).



Comme le montre la figure 139 relative au malonate de diéthyle, la seconde allylation est beaucoup plus lente que la première. Ceci pourrait indiquer que l'étape d'attaque nucléophile est cinétiquement déterminante, comme ce que nous avons supposé avec la diéthylamine (cf. II.3.1.3). Dans cette hypothèse, on comprendrait en effet pourquoi l'allylation du composé monoallylé, plus encombré que l'ester malonique de départ, se fasse à vitesse plus réduite. La diallylation plus lente du malonate de diéthyle comparativement à celle du malonate de diméthyle (schéma 138) se justifierait de la même façon.

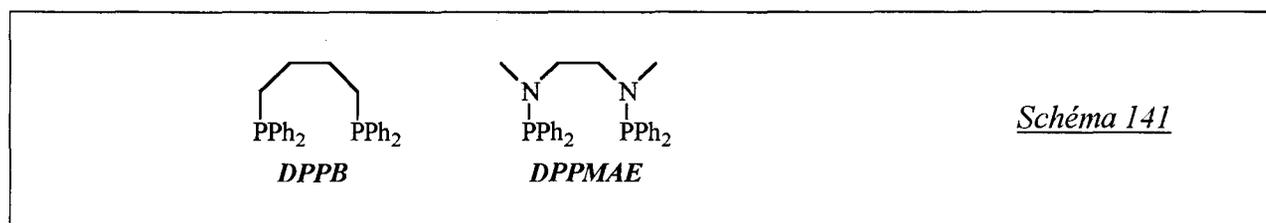
L'oxyde d'allyle et de phényle conduit à une diallylation du malonate de diméthyle beaucoup plus rapide qu'avec l'acétate d'allyle (schéma 140) : dans les conditions du schéma 138, la réaction est achevée en 2 minutes (temps à comparer aux 50 minutes nécessaires à réaliser la même opération avec l'acétate d'allyle, schéma 138).



II.3.3.3 - Généralisation : allylation du malonate de diméthyle par des dérivés substitués O-acylés et O-phénylés de l'alcool allylique

Nous avons étudié l'allylation du malonate de diméthyle par les dérivés allyliques précédemment testés avec la diéthylamine (schéma 118). Les résultats que nous avons obtenus en utilisant la diphosphine DPPB et la bis(aminophosphine) DPPMAE ⁽¹²⁵⁾ (schéma 141) (DPPMAE= 1,2-bis(*N*-DiPhénylPhosphino-*N*-MéthylAmino)Ethane) dans le système catalytique "Ni(COD)₂ / L₂ : 1 / 2" ont été reportés dans les tableaux 17 et 18. Les figures 142 et 143 présentent quant à elles les profils cinétiques observés dans chaque cas.

Ces résultats vont être analysés successivement en terme d'activité puis de sélectivité.



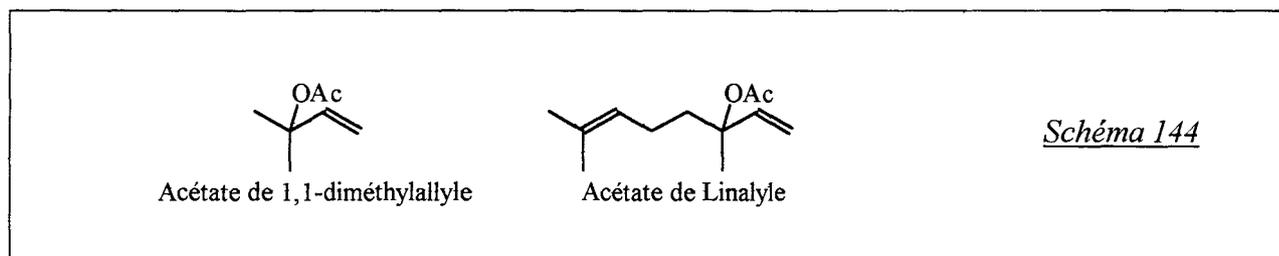
♦ Activités

Avec le système "Ni(COD)₂ / DPPB" (tableau 17), les dérivés allyliques présentent un ordre de réactivité similaire à celui observé dans la réaction avec la diéthylamine :

- L'acétate de 1-méthylallyle est beaucoup plus réactif que les autres dérivés : on observe ici une réaction totale en 8mn à température ambiante avec un profil cinétique linéaire (tableau 17, entrée 1).

- Les dérivés méthallyliques (acétate et phénate) sont plus réactifs que les acétates allyliques porteurs d'un substituant sur le carbone 3 de la fonction allyle (acétates de crotyle et de cyclohex-2-ényle) (tableau 17, entrées 2-5).

- L'acétate de 1,1-diméthylallyle conduit, comme dans l'allylation de la diéthylamine, à une désactivation très rapide du catalyseur (en quelques minutes à 50°C) se manifestant par un éclaircissement de la coloration du milieu réactionnel et s'accompagnant de la formation d'isoprène en faible quantité. Une désactivation analogue est constatée avec l'acétate de linalyle (schéma 144) sans que la formation de produits d'élimination ne soit observée.



- L'acétate de prényle que nous n'étions pas parvenu à faire réagir avec la diéthylamine est par contre alkylé lentement par le malonate de diméthyle en opérant à une température de 80°C (tableau 17, entrée 6). Les acétates de géranyle et de néryle qui présentent, par rapport à l'acétate de prényle, un substituant prényle supplémentaire sont moins réactifs que celui-ci (tableau 17, entrées 7-8).

Avec de nombreux dérivés allyliques, le système "Ni(COD)₂ / DPPMAE" conduit à une activité très supérieure à celle obtenue avec le système "Ni(COD)₂ / DPPB" (tableau 18) :

- L'acétate de 1-méthylallyle est alkylé deux fois plus rapidement qu'en utilisant la DPPB et avec une vitesse instantanée de réaction également indépendante du temps (tableau 18, entrée 1').

- L'acétate de méthallyle est alkylé à température ambiante et donne une courbe de conversion rectiligne (tableau 18, entrée 3') alors qu'avec la DPPB, une température de 50°C est nécessaire à l'obtention d'une activité comparable (tableau 17, entrée 3).

Tableau 17 : Alkylation de dérivés allyliques par le malonate de diméthyle ; Conditions initiales :
 $Ni(COD)_2$ / **DPPB** / Dérivé allylique / $CH_2(CO_2Me)_2$ / BSA : 1 / 2 / 50 / 75 / 75
 Solvant = THF : 12,5 ml pour 0,13 mmol de Ni

Entrée	Dérivé allylique	T(°C)	Conv. (%) ^(a)	t(mn) ^(a)	P.C. ^(b)	Produits formés et sélectivités ^(c)	
1		~20	100	(8)	lin.		 35% (E/Z : 78/22)
2	 (E à 95%)	50	100	(75)	log.		 61% 37% (E/Z : 78/22) 2%
3		50	100	(10)	log.		 98% 2%
4		50	100	(17)	log.		 97% 3%
5		50	100	(45)	log.		100%
6		80	96	(20h)	log.		 49% 51%
7		80	94	(70h)	log.		 13% 87% (E/Z : 86/14)
8		80	80	(38h)	log.		 15% 85% (E/Z : 81/19)

^(a) t = temps nécessaire à l'obtention de la conversion indiquée du dérivé allylique (Conv.).

^(b) P.C. = Profil cinétique observé : **lin.** = linéaire ; **log.** = allure logarithmique (cf. figure 142)

^(c) Sélectivités finales relativement à la partie malonique, E = CO₂Me. Rapports " isomère branché / isomère linéaire " et " E / Z " constants au cours du temps (réaction irréversible).

Tableau 18 : Alkylation de dérivés allyliques par le malonate de diméthyle ; Conditions initiales :
 $Ni(COD)_2$ / **DPPMAE** / Dérivé allylique / $CH_2(CO_2Me)_2$ / BSA : 1 / 2 / 50 / 75 / 75
 Solvant = THF : 12,5 ml pour 0,13 mmol de Ni

Entrée	Dérivé allylique	T(°C)	Conv. (%) ^(a)	t(mn) ^(a)	P.C. ^(b)	Produits formés et sélectivités ^(c)	
1'		~20	100	(3,5)	lin.		 30% (E/Z : 78/22)
						70%	
2'	 (E à 95%)	~20	100	(45)	log.		 34% (E/Z : 82/18)
						66%	
3'		~20	100	(19)	lin.		 1%
						99%	
4'		50	100	(25)	lin.		 3%
						97%	
5'		~20	100	(50)	log.		100%
6'		80	84	(15h)	log.		 43%
						56%	
7'		80	44	(68h)	log.		 87% (E/Z : 89/11)
						13%	
8'		~20	100	(2h)	lin.		 31%
						69%	

^(a) t = temps nécessaire à l'obtention de la conversion indiquée du dérivé allylique (Conv.).

^(b) P.C. = Profil cinétique observé : lin. = linéaire ; log. = allure logarithmique (cf. figure 143)

^(c) Sélectivités finales relativement à la partie malonique, E = CO_2Me . Rapports " isomère branché / isomère linéaire " et " E / Z " constants au cours du temps (réaction irréversible).

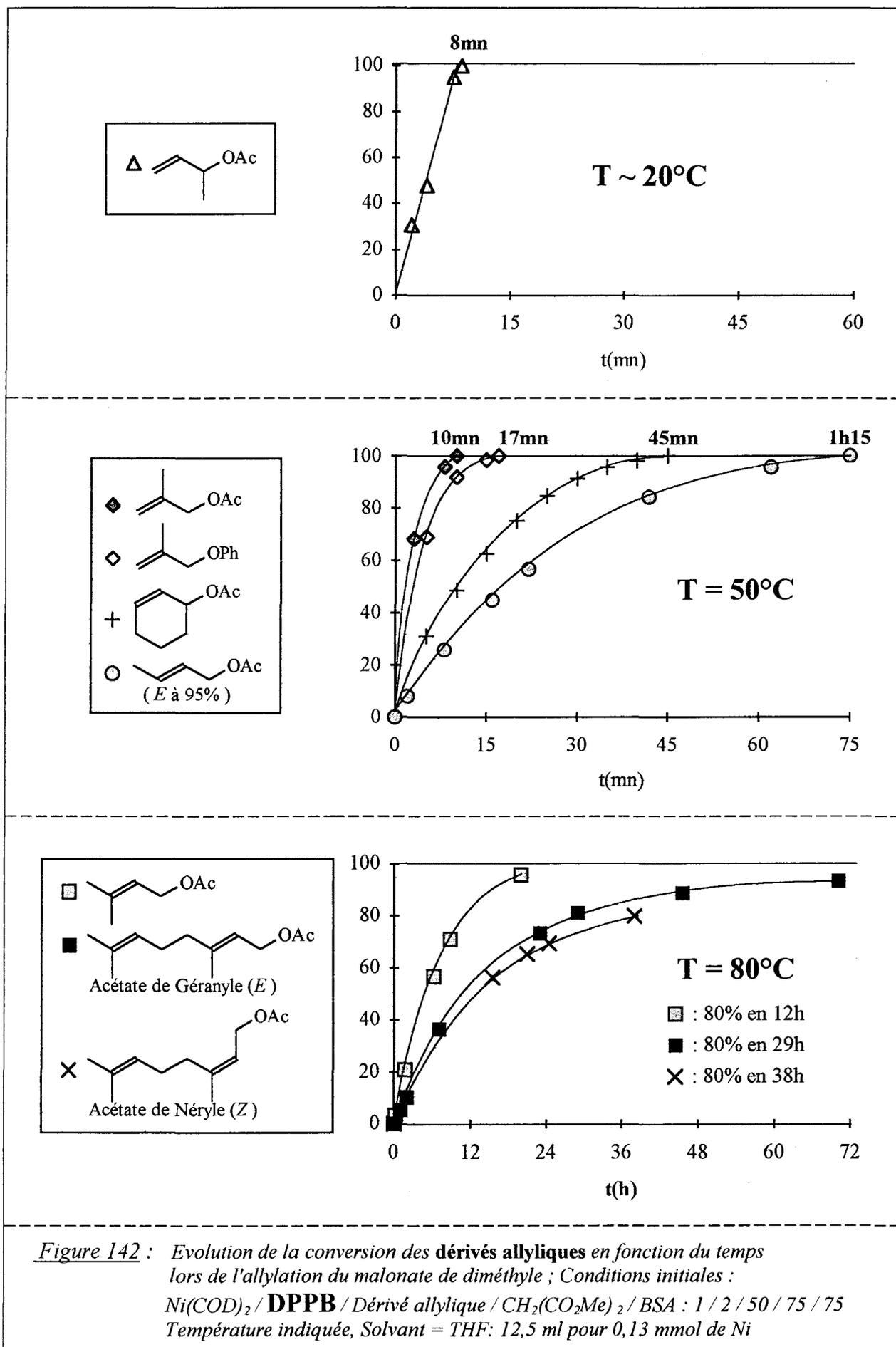


Figure 142 : Evolution de la conversion des **dérivés allyliques** en fonction du temps lors de l'allylation du malonate de diméthyle ; Conditions initiales : $Ni(COD)_2$ / **DPPB** / Dérivé allylique / $CH_2(CO_2Me)_2$ / BSA : 1 / 2 / 50 / 75 / 75
Température indiquée, Solvant = THF: 12,5 ml pour 0,13 mmol de Ni

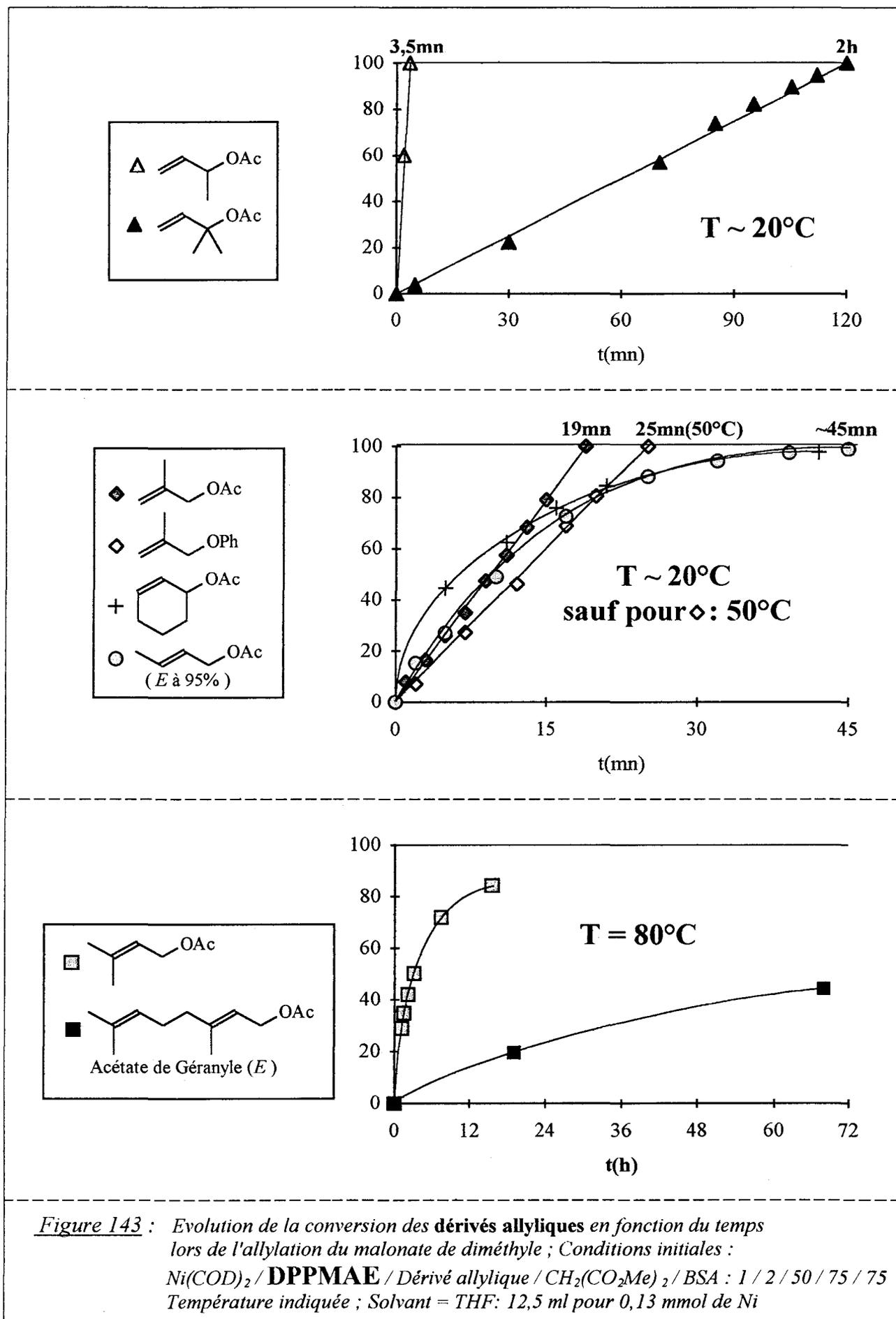


Figure 143 : Evolution de la conversion des **dérivés allyliques** en fonction du temps lors de l'allylation du malonate de diméthyle ; Conditions initiales : $Ni(COD)_2 / DPPMAE /$ Dérivé allylique / $CH_2(CO_2Me)_2 / BSA : 1 / 2 / 50 / 75 / 75$ Température indiquée ; Solvant = THF: 12,5 ml pour 0,13 mmol de Ni

- Avec la DPPMAE, les acétates de crotyle et de cyclohex-2-ényle sont alkylés à température ambiante (tableau 18, entrées 2' et 5') aussi rapidement qu'à 50°C avec la DPPB (tableau 17, entrées 2 et 5).

- Alors qu'un empoisonnement rapide du système catalytique "Ni(COD)₂ / DPPB" est constaté en présence de l'acétate de 1,1-diméthylallyle, ce dérivé allylique est alkylé dans des conditions douces en utilisant la DPPMAE : la réaction dure 2 heures à température ambiante et présente un profil cinétique linéaire (tableau 18, entrée 8').

Avec les autres dérivés allyliques testés, la DPPMAE fournit des résultats identiques ou moins bons que ceux obtenus avec la DPPB :

- L'allylation du malonate de diméthyle par l'acétate de linalyle, dont la structure est pourtant proche de celle de l'acétate de 1,1-diméthylallyle (schéma 144), n'a pu être réalisée même en opérant à 80°C : à cette température, on observe un éclaircissement de la solution réactionnelle parallèlement à une désactivation du système catalytique. La présence d'un substituant prényle sur l'un des deux groupements méthyles de l'acétate de 1,1-diméthylallyle provoquerait donc une diminution considérable de la réactivité. Ce substituant prényle supplémentaire peut *a priori* jouer un rôle inhibiteur par son encombrement stérique et/ou par la coordination potentielle de sa double liaison sur le centre métallique ⁽¹¹⁶⁾.

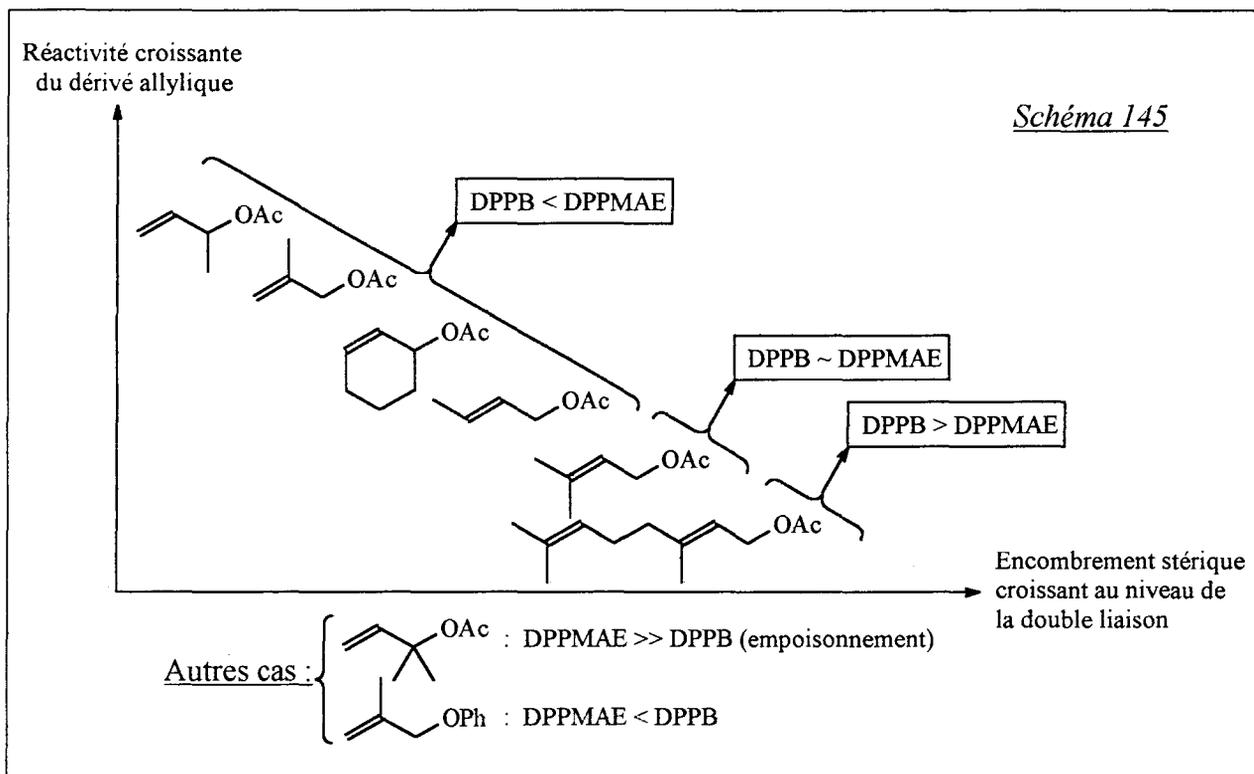
- Les acétates de prényle et de géranyle conduisent à un résultat respectivement comparable et nettement moins bon qu'avec la DPPB (tableau 18, entrées 6' et 7').

- Alors que l'allylation du malonate de diméthyle par l'acétate de méthallyle s'effectue à température ambiante en utilisant la DPPMAE (tableau 18, entrée 3'), l'oxyde de phényle et de méthallyle nécessite une température de 50°C pour l'obtention d'une vitesse appréciable : dans ces conditions, la réaction est même plus lente qu'avec la DPPB et présente un profil cinétique linéaire (tableau 18, entrée 4').

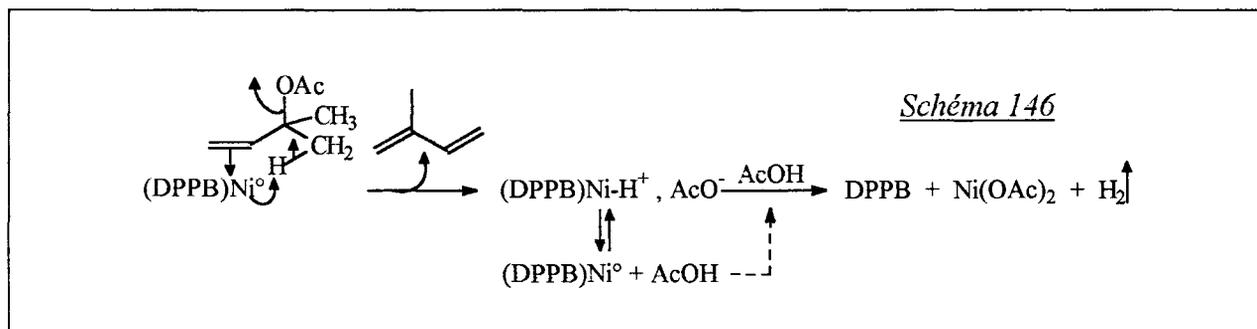
Le schéma 145 résume les réactivités comparées des dérivés allyliques testés dans leur réaction d'alkylation par le malonate de diméthyle :

- En ce qui concerne les acétates allyliques (acétate de 1,1-diméthylallyle mis à part), on constate que le classement par réactivité croissante est indépendant du ligand utilisé (DPPMAE ou DPPB) et qu'en appliquant les critères du schéma 125, la vitesse de la réaction diminue quand l'encombrement stérique autour de la double liaison augmente (schéma 145).

- La supériorité de la DPPMAE sur la DPPB est constatée dans tous les cas sauf avec les acétates allyliques très encombrés (acétate de prényle et de géranyle) et l'oxyde de phényle et de méthallyle.



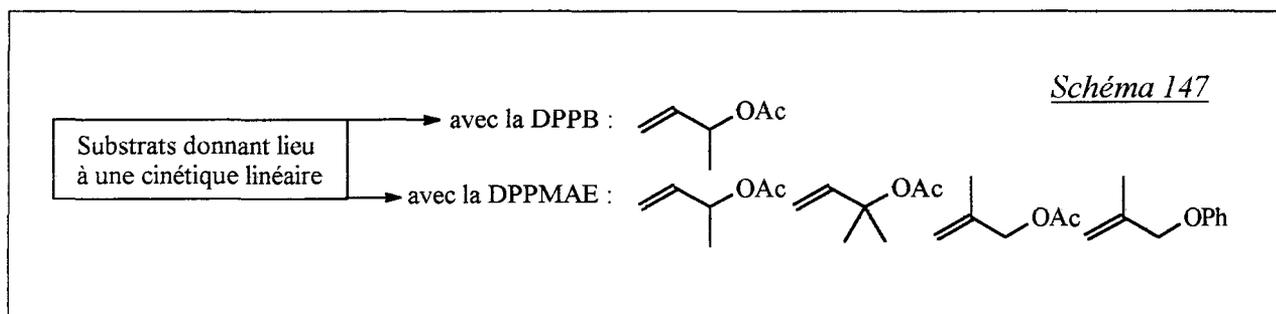
L'empoisonnement du système catalytique "Ni(COD)₂ / DPPB" lorsque le substrat est l'acétate de 1,1-diméthylallyle s'accompagne de la formation d'isoprène en quantité quasi stoechiométrique vis à vis du nickel. On pourrait donc penser que cet empoisonnement est provoqué par une réaction d'élimination sur le complexe π -allylique intermédiaire. Pourtant, l'acétate de prényle, qui conduit au même complexe π -allylique, ne donne lieu ni à la formation d'isoprène, ni à une désactivation du système catalytique même après plusieurs dizaines d'heures à 80°C. Cette différence de comportement entre les acétates de prényle et de 1,1-diméthylallyle, que l'on retrouve dans leur réaction de transposition catalysée par le palladium (schéma 133), proviendrait donc *a priori* d'un processus précédant l'addition oxydante du dérivé allylique.



Le schéma 146 présente un processus d'oxydation irréversible du nickel qui répond à cette condition. Néanmoins, en plus du fait qu'il soit peu crédible, ce processus n'explique pas

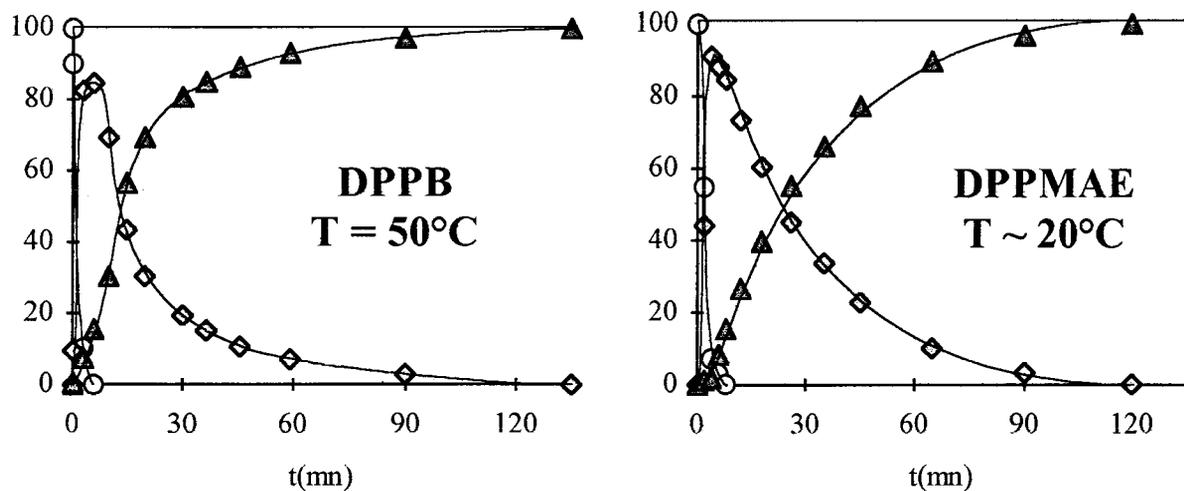
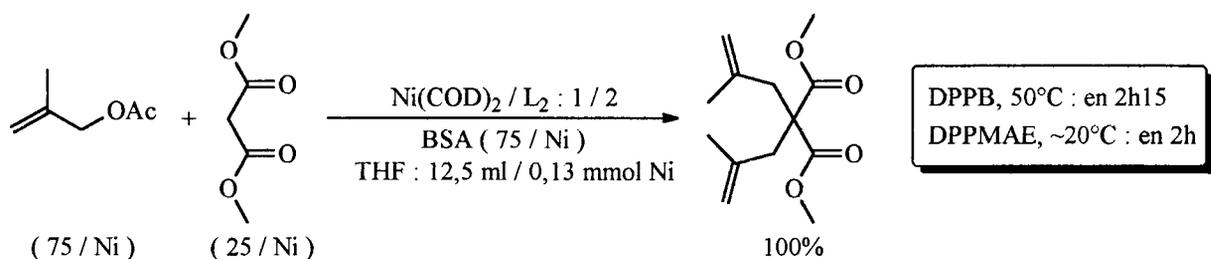
pourquoi la désactivation analogue de l'espèce catalytique provoquée par l'acétate de linalyle ne conduit pas à la formation, même en faible quantité, de produits d'élimination (myrcène et ocimène). D'autre part, le fait que cette désactivation n'ait pas été observée par Julia (cf. tableau 16, entrées 4 et 8) pourrait indiquer que les systèmes "(DPPB)NiCl₂ / *i*-PrMgCl" et "Ni(COD)₂ / DPPB" ne génèrent pas rigoureusement la même espèce active.

Les profils cinétiques linéaires ne sont observés que pour les substrats les moins encombrés et concernent une gamme de dérivés allyliques plus étendue avec la DPPMAE qu'avec la DPPB (schéma 147). L'ordre global nul qui en découle pour les réactions correspondantes est imputable à une étape d'addition oxydante cinétiquement déterminante (schéma 108).

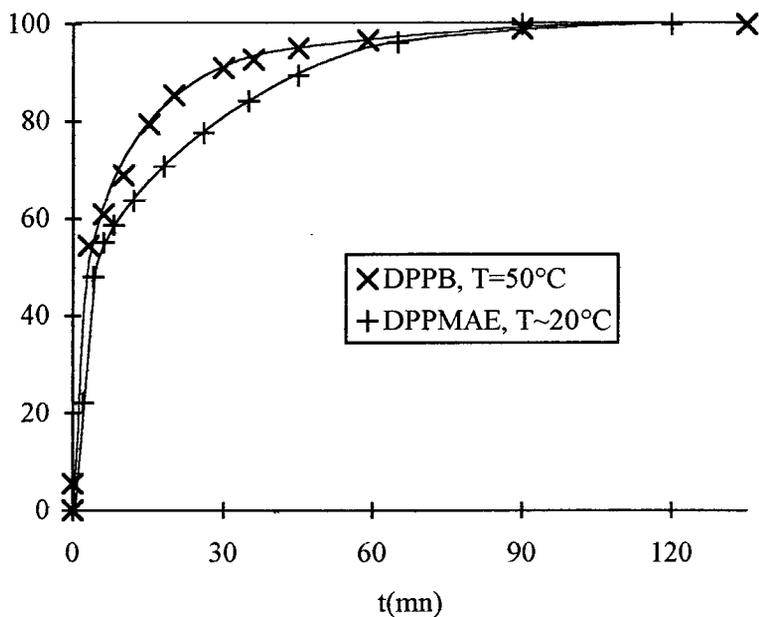
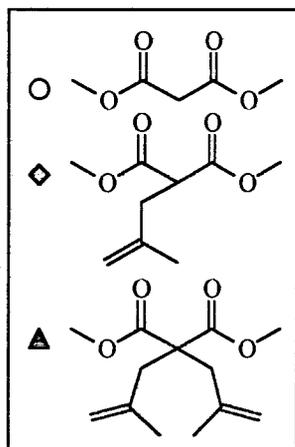


Dans les autres cas, les courbes de conversion présentent une allure logarithmique que l'on peut à la fois attribuer à une étape d'association ou d'attaque nucléophile lente (schéma 108). Au minimum, l'étape d'association est déterminante dans la dernière partie des réactions correspondantes : à ce stade, la vitesse d'allylation tend en effet vers une valeur nulle malgré l'excès de nucléophile utilisé (figures 142 et 143). Cette affirmation, qui corrobore les résultats obtenus avec la diéthylamine (cf. II.3.2.1), n'exclut pas pour autant la possibilité d'un changement d'étape lente au cours du temps : cette possibilité pourrait en effet justifier qu'à la différence de la figure 122, les courbes de conversion des réactions évoquées ne sont pas linéarisables en considérant un ordre global égal à l'unité.

La courbe de conversion de l'acétate de méthallyle obtenue avec la DPPMAE dans des conditions de diallylation n'est plus rectiligne que dans les premières secondes de la réaction (figure 148). Lors de l'allylation du méthallylmalonate de diméthyle qui succède à cette période, l'étape d'attaque nucléophile deviendrait plus lente que l'addition oxydante ce qui conduirait au profil cinétique logarithmique final observé (figure 148). Comme en "monométhallylation", la DPPB donne une activité nettement inférieure à celle obtenue avec la DPPMAE (figure 148).



Evolution de la composition du milieu en fonction du temps (légende ci-dessous, à gauche).



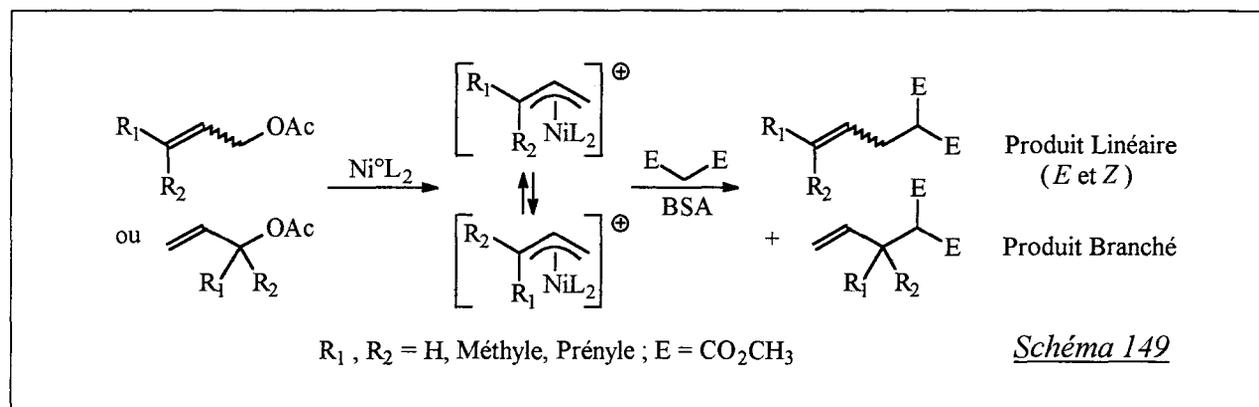
Conversion de l'acétate de méthallyle en fonction du temps.

Figure 148 : Diallylation du malonate de diméthyle par l'acétate de méthallyle ;
 Conditions initiales : Solvant = THF : 12,5 ml pour 0,13 mmol de Ni
 $\text{Ni(COD)}_2 / L_2 / \text{Acétate de méthallyle} / \text{CH}_2(\text{CO}_2\text{Me})_2 / \text{BSA} : 1 / 2 / 75 / 25 / 75$

♦ Sélectivité

Les sélectivités finales obtenues dans les réactions de monoalkylation effectuées ont été reportées dans les tableaux 17 et 18 (système catalytique : "Ni(COD)₂ / DPPB" et "Ni(COD)₂ / DPPMAE" respectivement).

Dans les conditions réactionnelles employées et quel que soit le ligand utilisé, les produits de diallylation ne sont formés qu'en très faible quantité (3% au maximum : entrées 4 et 4', tableaux 17 et 18).

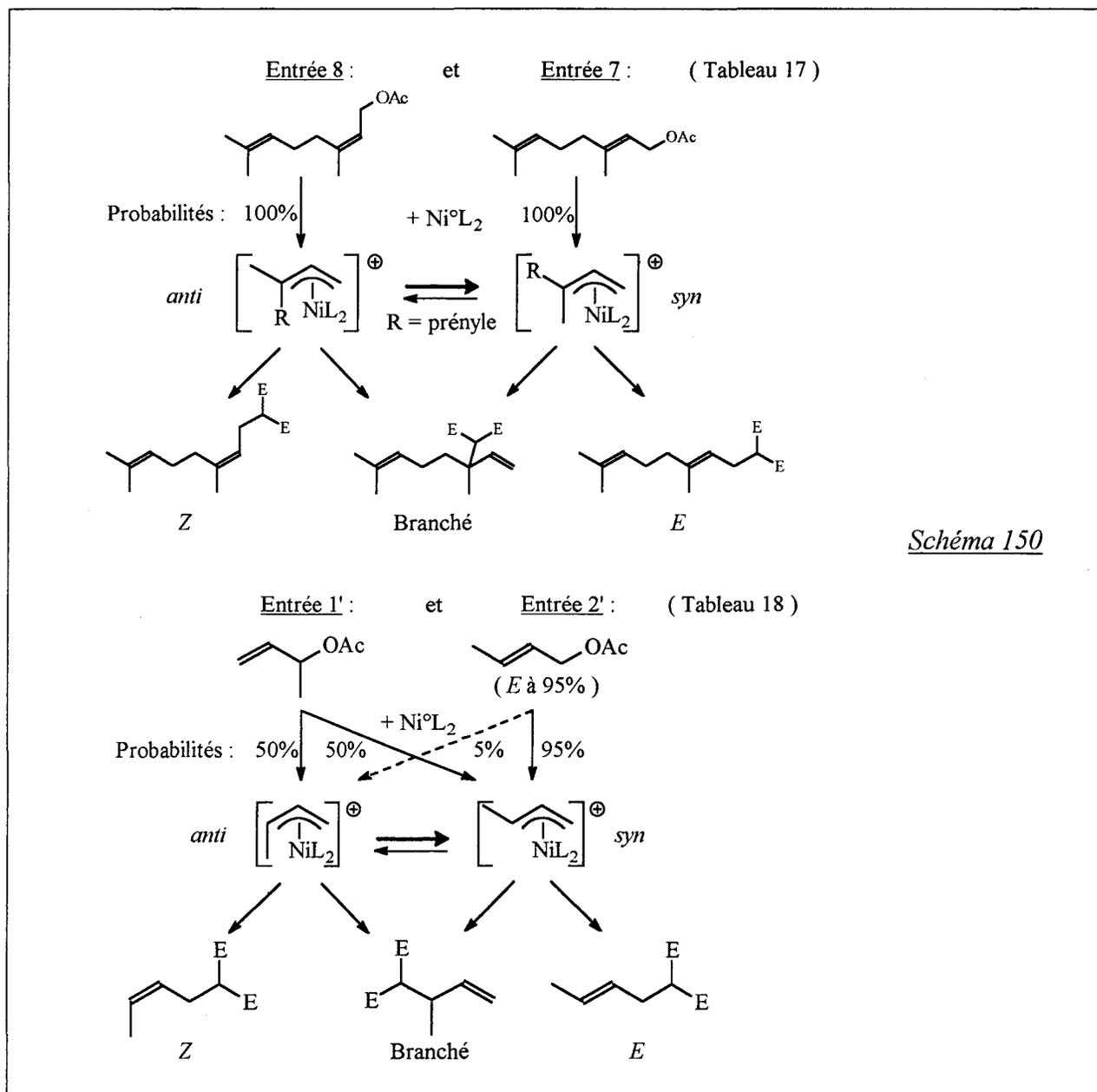


Pour les dérivés allyliques conduisant à un complexe π -allylique dissymétrique (schéma 149), le produit branché est souvent majoritaire (entrées 1, 2, 1', 2', 6', 8') ou en proportion identique au produit linéaire (entrée 6), sauf dans le cas des acétates de géranyle et de néryle (entrées 7, 8 et 7').

La formation du produit branché est d'autre part favorisée à basse température (comparer les entrées 6' et 8') ainsi que par l'utilisation de la DPPMAE à la place de la DPPB (comparer les entrées 1 et 1' et les entrées 6 et 6'). Avec l'acétate de géranyle, une sélectivité identique est observée quel que soit le ligand (entrées 7 et 7').

Il semblerait également que l'équilibre *syn-anti* relatif au complexe π -allylique intermédiairement formé soit suffisamment lent pour qu'on puisse en déceler les conséquences sur la sélectivité : à température de réaction égale, la proportion de produit branché ainsi que le pourcentage d'isomère *Z* dans le produit linéaire augmentent en effet légèrement avec la probabilité de formation du complexe π -allylique *anti* lors de l'addition oxydante du substrat (entrées 7 et 8, entrées 1' et 2' et schéma 150).

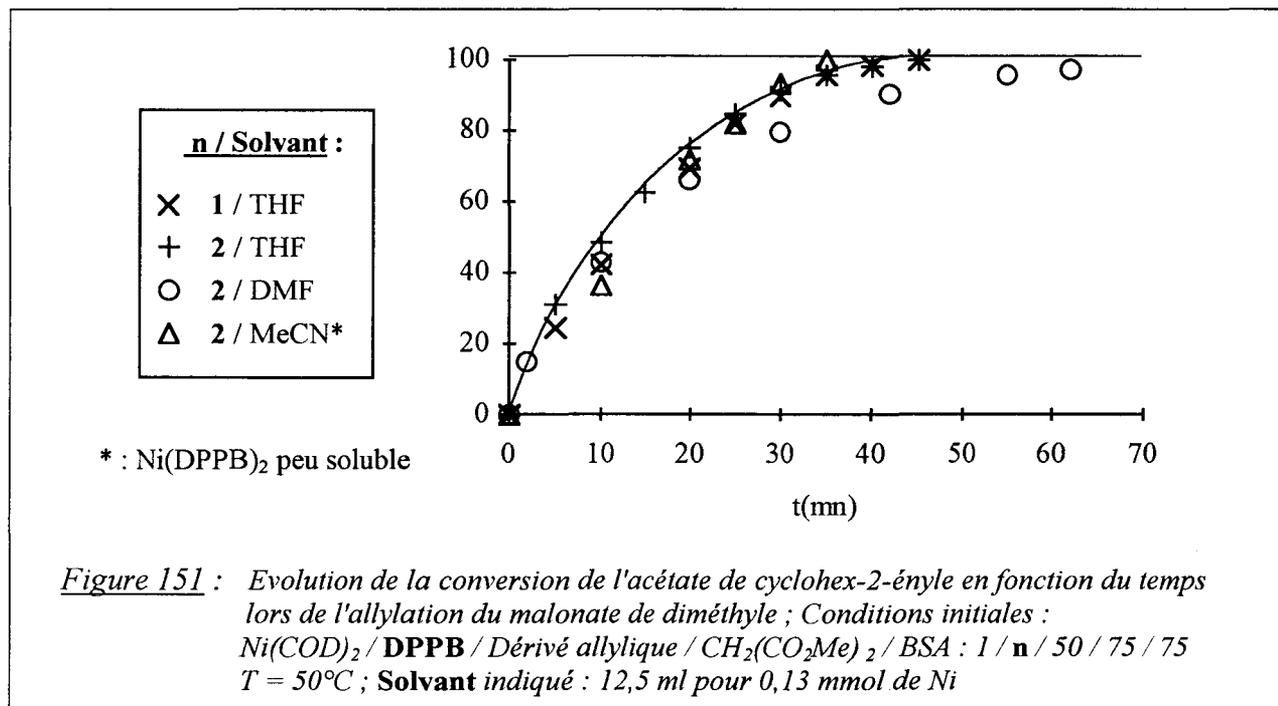
Malgré quelques différences dont l'origine peut être multiple (nature du nucléophile, méthode de génération du nickel zérovalent...), les sélectivités présentées aux tableaux 17 et 18 sont dans l'ensemble compatibles avec celles obtenues par Julia et collaborateurs dans les conditions du tableau 16 ^(95b).



♦ Influence du rapport "Ligand / Ni", du solvant et de la base utilisée

La modification du rapport stoechiométrique "DPPB / Ni" et de la nature du solvant n'affecte que très peu le profil cinétique de la réaction d'allylation du malonate de diméthyle par l'acétate de cyclohex-2-ényle (figure 151).

De même, la réaction d'alkylation de l'acétate de 1,1-diméthylallyle catalysée par le système "Ni(COD)₂ / DPPMAE" et réalisée dans le DMF donne un résultat identique à celui obtenu avec le THF comme solvant (cinétique et sélectivités très voisines ; figure 143 et entrée 8', tableau 18).



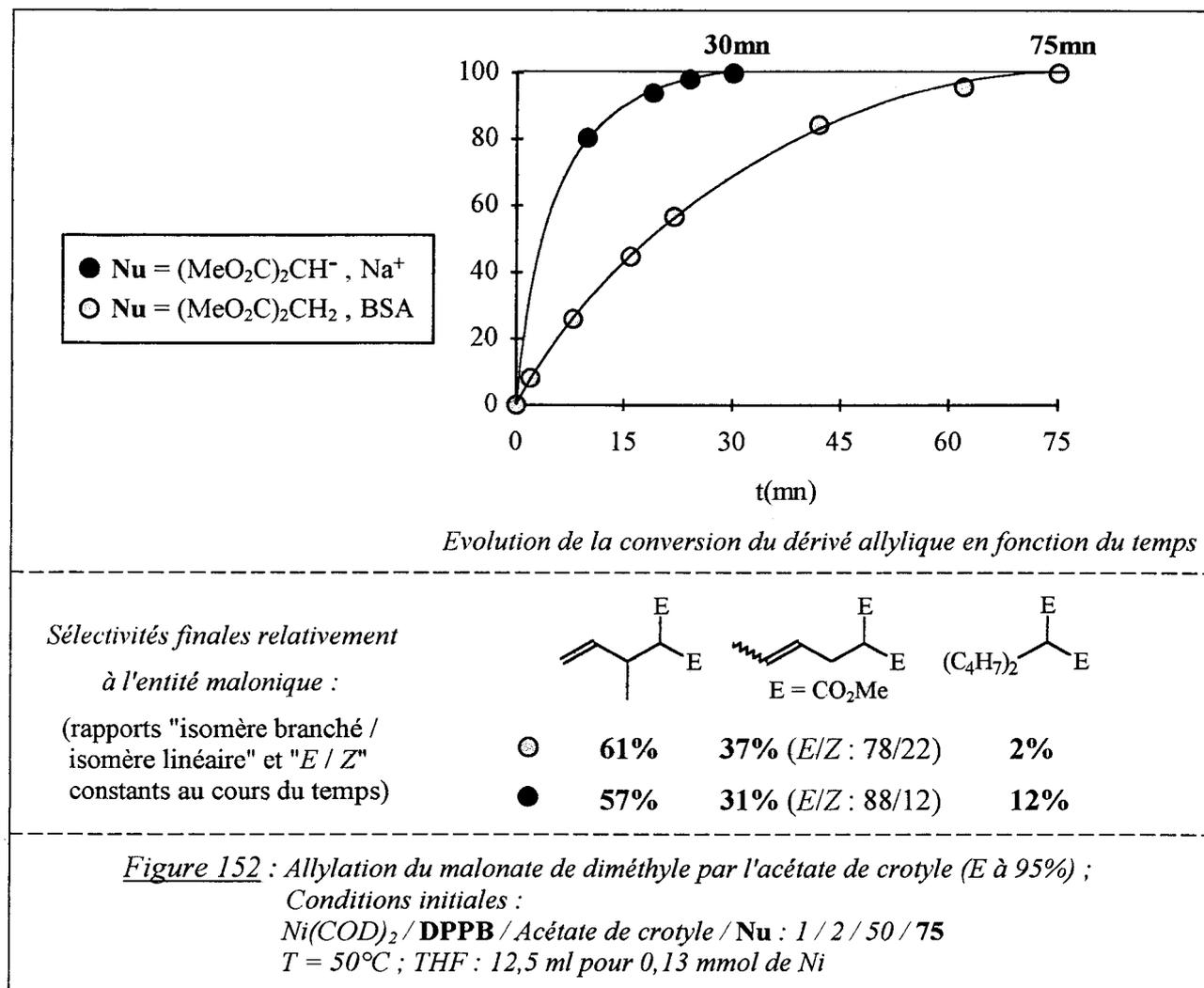
En revanche, la forme nucléophile sous laquelle le malonate de diméthyle intervient dans la réaction semble jouer un rôle beaucoup plus important :

L'acétate de crotyle est ainsi alkylé 2,5 fois plus rapidement par le malonate de diméthyle sodé (préformé par réaction avec l'hydruure de sodium) que par le système "malonate de diméthyle / BSA" (figure 152). Cette constatation laisse entendre que l'étape d'attaque nucléophile serait déterminante, au moins pendant une période de la réaction.

De plus, l'utilisation de malonate de diméthyle sodé a au moins deux conséquences sur la sélectivité de la réaction ; en effet, par rapport au test effectué en présence de BSA, on note :

- une augmentation de la proportion en produits diallylés (figure 152). Celle-ci est imputable à une différence de nucléophilie plus faible entre le malonate de diméthyle sodé et le sel de sodium du composé monoallylé (produit par échange) que celle qui sépare les espèces nucléophiles correspondantes générées par le BSA.

- une augmentation du rapport "E / Z" du produit linéaire que l'on peut expliquer de la façon suivante : le malonate de sodium donnant une attaque nucléophile plus rapide qu'avec le système "malonate de diméthyle / BSA", l'équilibre *syn-anti* relatif au complexe π -allylique intermédiaire a moins le temps de s'établir (cf. entrée 2', schéma 150). Il en découle une conservation plus importante de la configuration du produit de départ (acétate de crotyle : E à 95%) (figure 152).



Le malonate de diméthyle sodé s'avère également meilleur que le système "malonate de diméthyle / BSA" dans l'alkylation de l'acétate de prényle : l'obtention d'une conversion de 96% ne nécessite que 4,5h à 80°C alors qu'il faut 20h en opérant avec la base silylée dans les mêmes conditions (figure 153 et entrée 6, tableau 17).

De plus, si on laisse le mélange final dans les conditions de la réaction une fois le dérivé allylique totalement converti, on observe un réarrangement du produit branché en produit linéaire, parallèlement à une augmentation de la proportion des composés diallylés (figure 153). Ce phénomène n'a lieu qu'en présence de malonate de sodium :

- en effet, dans toutes les réactions réalisées avec le système "malonate de diméthyle / BSA", le rapport "produit branché / produit linéaire" n'évolue pas au cours du temps (cf. note (b), tableaux 17 et 18).

- d'autre part, l'adjonction d'hydruure de sodium au cours d'une réaction menée en présence de BSA provoque un démarrage du réarrangement (figure 154).

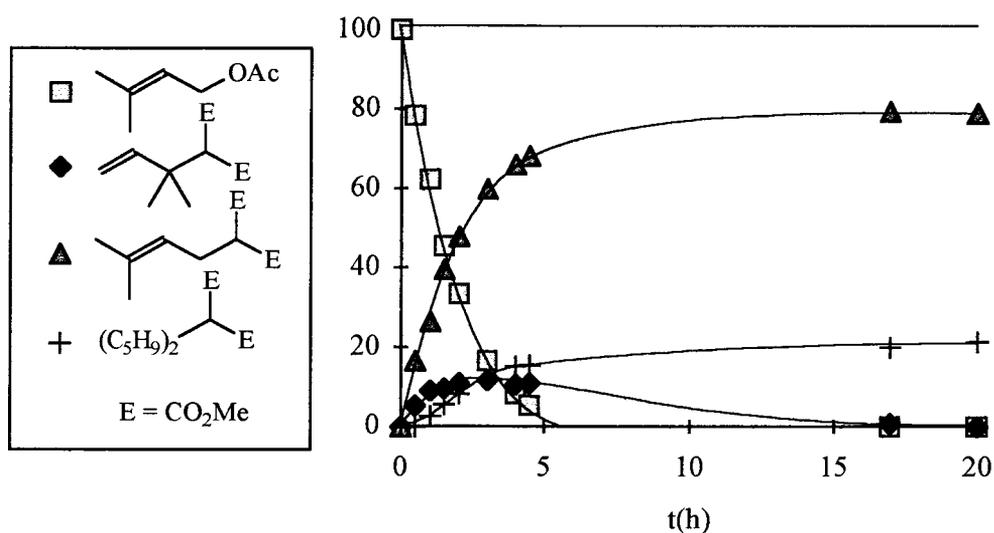


Figure 153 : Répartition des groupements allyliques en fonction du temps lors de l'allylation du malonate de diméthyle par l'acétate de prényle ;
Conditions initiales :
 $Ni(COD)_2$ / DPPB / Acétate de prényle / $(MeO_2C)_2CH$, Na^+ : 1 / 2 / 50 / 75
 $T = 80^\circ C$; THF : 12,5 ml pour 0,13 mmol de Ni

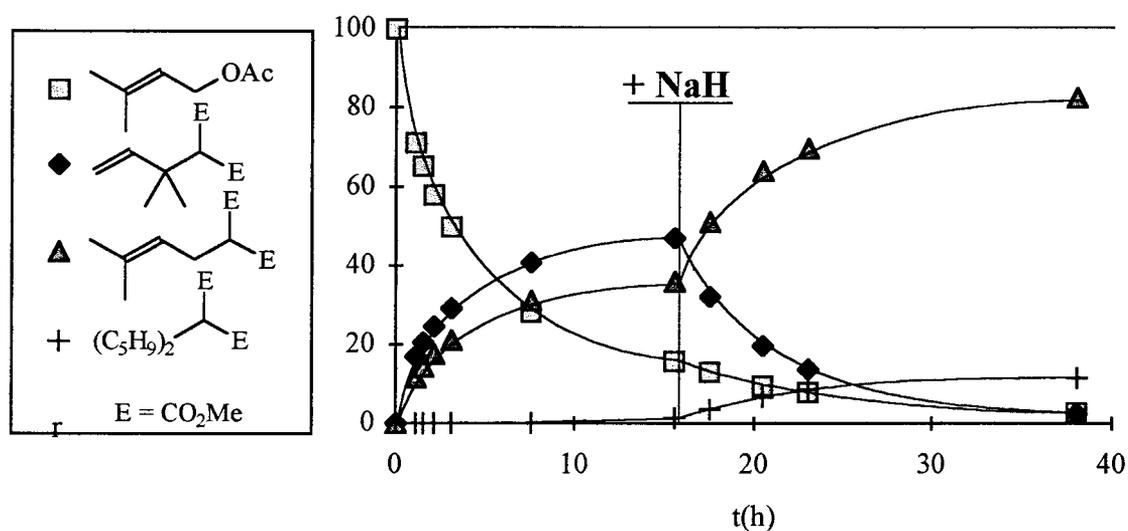
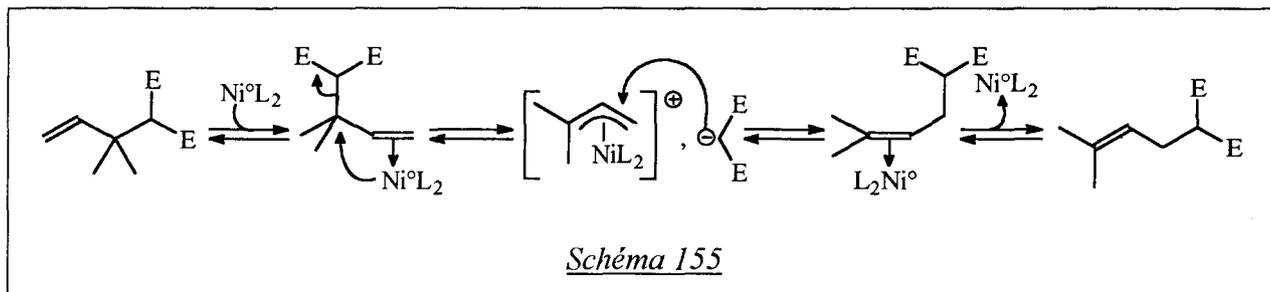


Figure 154 : Répartition des groupements allyliques en fonction du temps lors de l'allylation du malonate de diméthyle par l'acétate de prényle ;
Conditions initiales :
 $Ni(COD)_2$ / DPPMAE / Acétate de prényle / $(MeO_2C)CH_2$ / BSA : 1 / 2 / 50 / 75 / 75
 $T = 80^\circ C$; THF : 12,5 ml pour 0,13 mmol de Ni

Connu depuis peu pour être catalysé par le palladium⁽¹²⁶⁾, ce type de réarrangement implique la rupture en position allylique de la liaison carbone-carbone activée par les deux groupements méthoxycarbonyles électroattracteurs (schéma 155). Nous y reviendrons plus en détail au troisième chapitre.



II.3.3.4 - Conclusion

L'utilisation du système "Ni(COD)₂ / DPPB" dans l'alkylation d'acétates et phénates allyliques par le malonate de diméthyle en présence de BSA conduit à de meilleurs résultats que le système "Ni(II) / réducteur / diphosphine" décrit dans la littérature par Julia et collaborateurs.

L'ordre de réactivité des dérivés allyliques testés est comparable à celui que nous avons établi lorsque le nucléophile était la diéthylamine : alors que l'acétate d'allyle est très réactif à température ambiante, l'acétate de prényle conduit par exemple à une réaction très lente à 80°C. Dans les cas intermédiaires, la diphosphine DPPB peut avantageusement être remplacée par la bis(aminophosphine) DPPMAE, cette dernière permettant l'obtention d'une réactivité à température ambiante comparable à celle fournie par la DPPB à 50°C. D'autre part, la DPPMAE permet l'allylation du malonate de diméthyle par l'acétate de 1,1-diméthylallyle à température ambiante alors que la DPPB conduit dans les mêmes conditions à un empoisonnement du système catalytique.

Avec des dérivés allyliques peu encombrés et quel que soit le ligand, la réaction présente un profil cinétique linéaire qui pourrait correspondre à une étape d'addition oxydante cinétiquement déterminante. Dans les autres cas, l'étape d'association deviendrait limitante, au moins en fin de réaction.

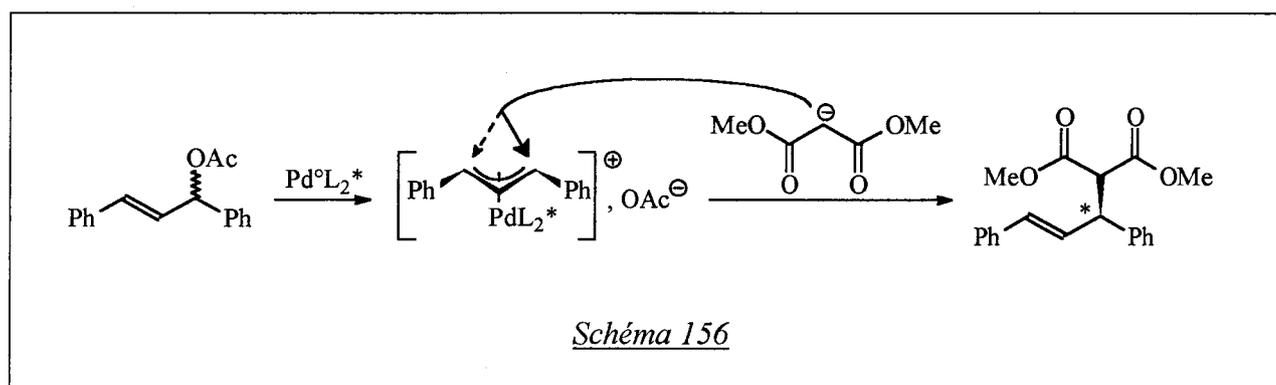
L'utilisation de malonate de diméthyle sodé à la place du système "CH₂(CO₂Me)₂ / BSA" augmente la vitesse de la réaction et provoque, dans le cas de l'acétate de prényle, une transposition allylique du produit branché en son isomère linéaire. Cette transposition, qui indique une réversibilité de la réaction d'alkylation, sera étudiée lors du 3ème chapitre.

II.3.4 - Substitution nucléophile allylique asymétrique

II.3.4.1 - Bibliographie

La substitution nucléophile allylique asymétrique catalysée par le palladium et impliquant des nucléophiles "mous" (cf. I.2.1) a fait l'objet de très nombreuses recherches ⁽⁷³⁾.

La réaction la plus étudiée dans ce domaine est sans aucun doute l'alkylation de l'acétate de 1,3-diphénylallyle par le malonate de diméthyle (schéma 156).



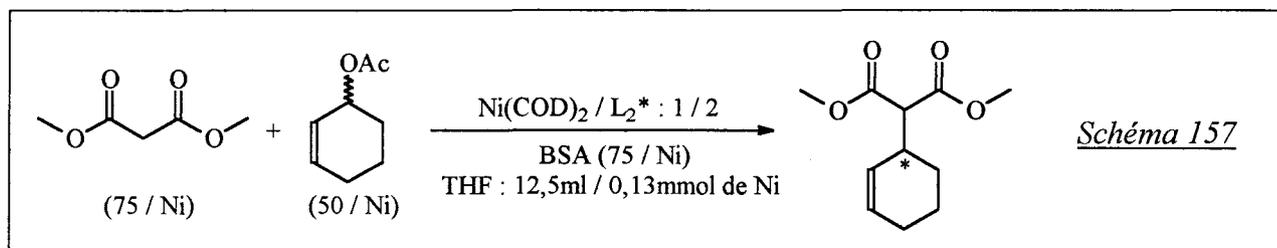
Selon la nature du ligand chiral et les conditions réactionnelles utilisées, le produit de cette réaction peut être obtenu avec un excès énantiomérique proche de 100% ^(73e).

D'après la littérature, les dérivés allyliques cycliques tels que l'acétate de cyclohex-2-ényle conduisent à des excès énantiomériques généralement plus faibles ^(73e, 127) et ce n'est que récemment que des énantiosélectivités proches de 100% ont pu être atteintes avec ces dérivés ^(127c, 127i).

Les seuls exemples de réaction de Tsuji-Trost asymétrique catalysée par le nickel concernent des nucléophiles "durs" (cf. I.2.1) tels que les organomagnésiens ^(73a, 73d, 128). Le mécanisme d'induction asymétrique est alors différent de celui du schéma 156 : dans le cycle catalytique correspondant, l'attaque nucléophile a lieu en effet préalablement sur le centre métallique avant élimination réductrice du produit de couplage ^(89a, 90b) (cf. schéma 50). De très bons excès ont également été obtenus dans ce type de réaction ^(128g, 128h) comparativement peu étudié avec le palladium comme catalyseur ⁽¹²⁹⁾.

II.3.4.2 - Résultats expérimentaux

Nous nous sommes essentiellement intéressés à la réaction d'allylation asymétrique du malonate de diméthyle par l'acétate de cyclohex-2-ényle (schéma 157).



Les résultats que nous avons obtenus en utilisant les ligands chiraux présentés au schéma 158 sont rassemblés dans le tableau 19. Ces résultats vont être successivement analysés en termes d'activité puis d'énantiosélectivité.

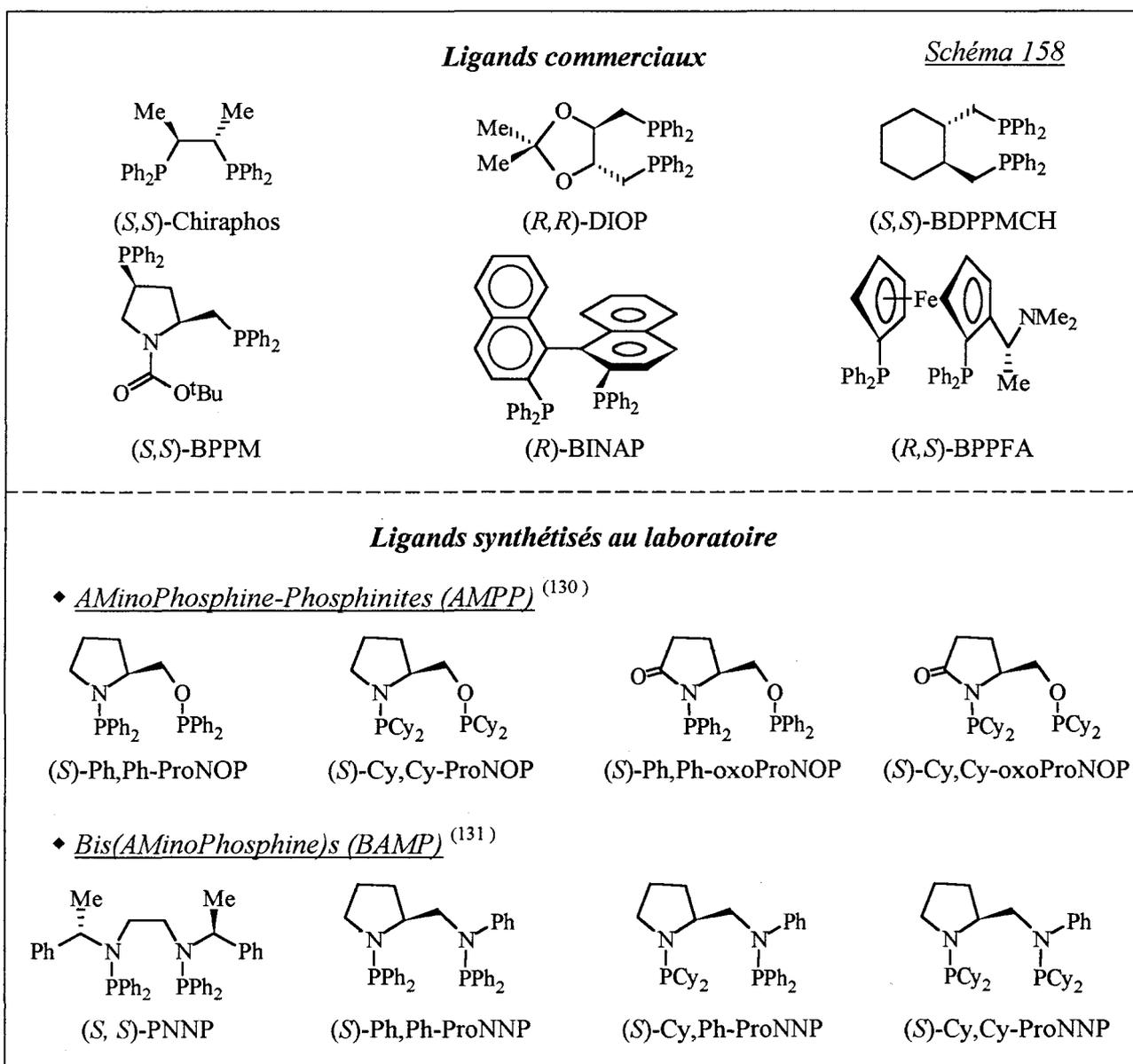


Tableau 19 : Allylation asymétrique du malonate de diméthyle par l'acétate de cyclohex-2-ényle ;
 Conditions initiales : Solvant = THF : 12,5 ml pour 0,13 mmol de Ni
 Ni(COD)₂ / L₂* / CH₂(CO₂Me)₂ / Acétate de cyclohex-2-ényle / BSA : 1 / 2 / 75 / 50 / 75

Entrée	Ligand L ₂ *	T (°C)	Conv. ^(a) (%)	t ^(a) (h)	TOF ^o ^(b) (h ⁻¹)	ee (%) ^(c) (config.)
1	DPPB ^(d)	50	100	0,75	231	-
2	DPPMAE ^(d)	~20	100	0,85	353	-
3	(S,S)-Chiraphos	80	0	16	0	-
4	(R,R)-DIOP	50	100	25	3,6	5 (R)
5	(S,S)-BDPPMCH	50	100	4,5	33	7 (R)
6	(S,S)-BPPM	50	100	7	17	15 (S)
7	(R)-BINAP	50	97	21	17	11 (R)
8	(R,S)-BPPFA	50	100	2	50	12 (S)
9	(S)-Ph,Ph-ProNOP	50	83	188	0,6	29 (R)
10	(S)-Cy,Cy-ProNOP	50	100	2	110	14 (R)
11	(S)-Ph,Ph-oxoProNOP	50	100	14	10	40 (R)
12	(S)-Cy,Cy-oxoProNOP	50	100	4,5	45	5 (R)
13	(S)-Ph,Ph-ProNNP	50	100	< 0,1	> 1500	17 (S)
14	(S)-Ph,Ph-ProNNP	0	100	.7	17	31 (S)
15	(S)-Cy,Ph-ProNNP	0	100	65	1	21 (R)
16	(S)-Cy,Cy-ProNNP	0	100	35	7,5	15 (R)
17	(S,S)-PNNP	0	100	11	11	8 (S)
18	(S)-Ph,Ph-oxoProNOP / [Pd] ^(e)	50	100 ^(f)	4,5	38	18 (R)
19	(S)-Ph,Ph-ProNNP / [Pd] ^(e)	0	97	21	10	23 (S)

^(a) t = temps optimisé requis pour atteindre la conversion indiquée (réaction totalement sélective en cyclohex-2-énylmalonate de diméthyle sauf pour l'entrée 18 : cf. note (f)).

^(b) TOF^o = Activité initiale de la réaction estimée à partir de la courbe "Conversion = f(temps)".

^(c) Excès énantiomérique du produit obtenu et configuration absolue de l'énantiomère prépondérant.

^(d) Cf. schéma 141.

^(e) Système catalytique utilisé : "Pd(OAc)₂ / L₂* : 1 / 3" à la place de "Ni(COD)₂ / L₂* : 1 / 2".

^(f) Sélectivités : 85% en cyclohex-2-énylmalonate de diméthyle et 15% en cyclohexa-1,3-diène.

♦ Activité

Tous les ligands du schéma 158 présentent une activité notable dans la réaction étudiée, exceptée la chiraphos qui conduit à un système catalytique totalement inactif même à 80°C (entrée 3). Ceci proviendrait du fait que la chiraphos est le seul ligand, parmi ceux testés, dont les atomes de phosphores sont séparés par 2 atomes au lieu de 4 (BPPFA non comprise).

Dans la partie précédente, nous avons noté l'activité supérieure de la DPPMAE par rapport à la DPPB dans la version "achirale" de la réaction (entrées 1 et 2). Cette bonne activité se retrouve avec tous les ligands bis(aminophosphine) (BAMP) que nous avons utilisés : ceux-ci sont en effet actifs dès 0°C (entrées 14-17) alors les diphosphines classiques ainsi que les ligands aminophosphine-phosphinite (AMPP) ne fournissent une activité correcte qu'à partir de 50°C (entrées 4-12).

D'autre part, alors que les AMPP donnent une réaction plus rapide lorsque leurs atomes de phosphores portent des groupements cyclohexyles électrodonneurs (entrées 9-12), les BAMP conduisent à des systèmes plus actifs avec des groupements phényles électroattracteurs (entrées 14-17). Cette observation, conjuguée au fait qu'un résidu aminophosphine (PN) est logiquement plus basique qu'un résidu phosphinite (PO) (étant donné les électronégativités respectives de N et O), indique que l'activité des complexes du nickel est probablement contrôlée par des effets électroniques.

♦ Enantiosélectivité

Les excès énantiomériques sont dans l'ensemble très modestes. Le meilleur résultat est obtenu avec la (*S*)-Ph,Ph-oxoProNOP à 50°C (ee = 40%, entrée 11). Associé au palladium, ce ligand conduit à un excès moins bon (ee = 18%, entrée 18) ; d'autre part, la réaction est plus rapide mais moins sélective qu'avec le nickel puisqu'elle s'accompagne de la formation de 15% de cyclohexa-1,3-diène (cf. entrée 18, note (f)).

La (*S*)-Ph,Ph-ProNNP donne un meilleur résultat à 0°C qu'à 50°C (entrées 13 et 14) et comme dans le cas précédent, il y a diminution de l'excès énantiomérique lorsqu'on passe du nickel au palladium (entrées 14 et 19 : de 31 à 23%).

La configuration absolue de l'énantiomère formé préférentiellement avec la (*S*)-Ph,Ph-oxoProNOP (entrées 11 et 18) comme avec la (*S*)-Ph,Ph-ProNNP (entrées 14 et 19) est indépendante de la nature du métal utilisé. La contribution du centre métallique à l'induction asymétrique serait donc relativement faible.

On note que les ligands (*S*)-AMPP testés conduisent tous à l'énantiomère *R* quels que soient les substituants des atomes de phosphore (entrées 9-12). En revanche, les ligands

(*S*)-ProNNP donnent respectivement l'énantiomère *S* ou *R* selon que l'atome de phosphore lié au motif pyrrolidinique porte des radicaux phényles ou cyclohexyles (entrées 13-16). Une telle influence du résidu aminophosphine pyrrolidinique sur la configuration absolue du produit catalytique a déjà été observée en hydrogénation asymétrique de dérivés carbonyles par des complexes Rh-AMPP et Rh-BAMP⁽¹³¹⁾.

Dans les AMPP comme dans les ProNNP, le remplacement des groupements diarylphosphino par des groupements dicyclohexylphosphino s'accompagne d'une diminution de l'excès énantiomérique (entrées 9-12 et 14-16).

♦ Acétate de 1,3-diphényllallyle

L'alkylation de ce substrat par le malonate de diméthyle dans les conditions du tableau 19 a échoué aussi bien avec la DPPB qu'avec la DPPMAE : seules des traces du produit attendu sont formées après 16h à 80°C. De plus, un empoisonnement du catalyseur semble se produire avec le système "Ni(COD)₂ / DPPB", comme l'indique la décoloration du milieu réactionnel observée dans ce cas. La réaction n'a donc pas été tentée de façon asymétrique avec le nickel.

Un essai unique réalisé à 20°C dans les conditions du tableau 19 et en utilisant le système "Pd(OAc)₂ / (*S*)-Ph,Ph-ProNNP : 1 / 3" n'a conduit qu'à un excès énantiomérique de 15% (réaction achevée en 5mn).

II.3.4.3 - Conclusion

Le champ d'application de la réaction d'allylation de nucléophiles "mous" par catalyse au nickel peut être étendu à la synthèse énantiosélective du cyclohex-2-énylmalonate de diméthyle. Les tests effectués montrent que les ligands bis(aminophosphine) conduisent à une activité bien supérieure à celle obtenue avec les aminophosphine-phosphinites et les diphosphines chirales commerciales apparentées à la DPPB. Dans tous les cas, l'excès énantiomérique ne dépasse pas 40%, ce qui tendrait à prouver que les ligands utilisés ne sont pas adaptés au type d'induction asymétrique à réaliser.

Néanmoins, ces premiers exemples de substitution nucléophile allylique asymétrique impliquant des nucléophiles "mous" et catalysée par le nickel sont encourageants. En effet, la transposition des meilleurs ligands testés avec le nickel au palladium conduit à des excès énantiomériques inférieurs. Pour la réaction étudiée, on peut donc présager que des ligands donnant une bonne énantiosélectivité avec le palladium pourraient s'avérer tout aussi performants dans une catalyse par le nickel.

II.3.5 - Conclusion

Le système "Ni(COD)₂ / DPPB" est actif dans l'allylation de nucléophiles "mous" par des dérivés *O*-acylés et *O*-phénylés d'alcools allyliques et conduit la plupart du temps à des réactions quantitatives et totalement sélectives en le ou les produits allylés attendus.

Que le nucléophile soit la diéthylamine ou le malonate de diméthyle, on observe une diminution de la réactivité en fonction de l'encombrement stérique autour de la double liaison du dérivé allylique.

Des effets de sels et de solvants ont été notés dans la réaction de la diéthylamine avec l'acétate d'allyle. L'allylation de la diéthylamine par des acétates allyliques substitués nécessite d'autre part l'emploi du DMF comme solvant ainsi que l'utilisation d'un excès important de diéthylamine.

Dans de nombreux cas, l'alkylation d'acétates allyliques par le malonate de diméthyle est plus rapide si dans le système catalytique, on remplace la DPPB par la DPPMAE.

Cette tendance se retrouve dans l'allylation asymétrique du malonate de diméthyle par l'acétate de cyclohex-2-ényle : les ligands bis(aminophosphine) y apparaissent en effet comme les plus actifs. Cette réaction jamais abordée par catalyse au nickel a conduit à des excès énantiomériques encourageants (40% au maximum).

II.4 - Allylation par le carbonate d'allyle et de méthyle et réaction de l'acétoacétate d'allyle

Le point commun entre le carbonate d'allyle et de méthyle et l'acétoacétate d'allyle est que les réactions d'allylation où ces dérivés sont utilisés s'accompagnent de la formation de dioxyde de carbone parallèlement à la libération d'une base forte dans le milieu réactionnel.

II.4.1 - Allylation par le carbonate d'allyle et de méthyle

II.4.1.1 - Bibliographie

Découverte par Tsuji en 1982 suite à ses travaux sur les dérivés du vinyloxirane ⁽¹³²⁾, l'allylation de composés à méthylène actif par les carbonates allyliques est une réaction désormais très utilisée en substitution nucléophile allylique catalysée par le palladium ⁽¹³³⁾.

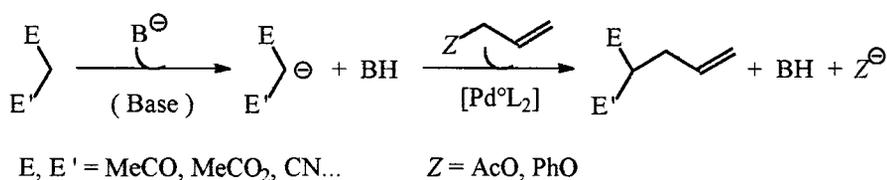


Schéma 159

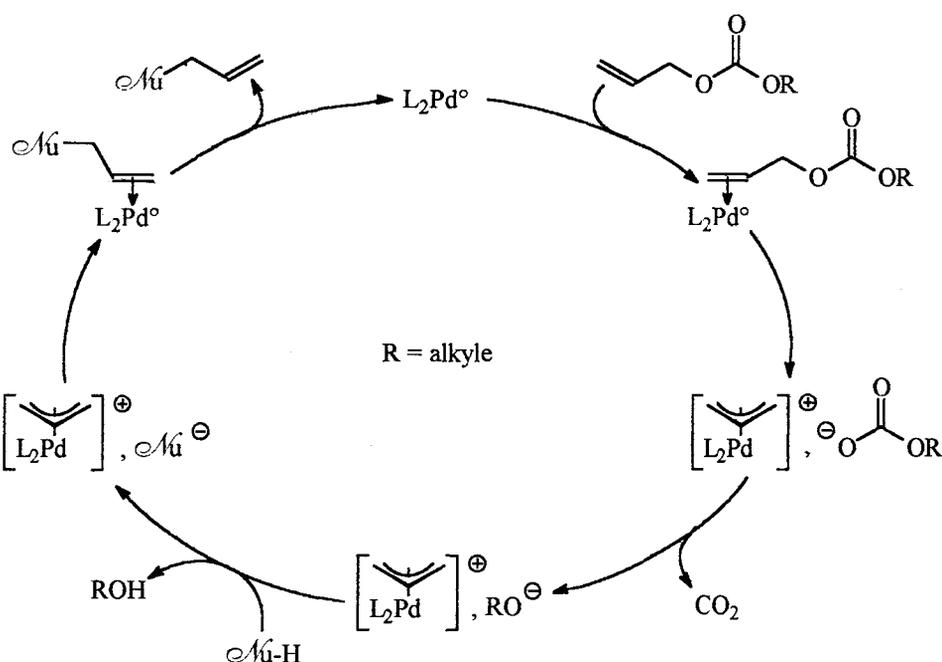
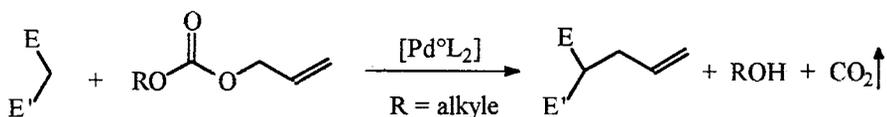


Schéma 160

Le principal intérêt des carbonates allyliques est que, contrairement aux acétates et aux phénates allyliques, ils permettent l'allylation de la forme acide de nombreux nucléophiles sans nécessiter l'emploi d'une base (schéma 159). Comme le montre le cycle catalytique présenté au schéma 160, cette particularité provient du fait que la décarboxylation qui succède à l'addition oxydante du carbonate allylique génère dans le milieu un anion alcoolate jouant le rôle de base (dans le cycle, les équilibres entre complexes π -allyliques neutres et cationiques ont été omis par souci de clarté).

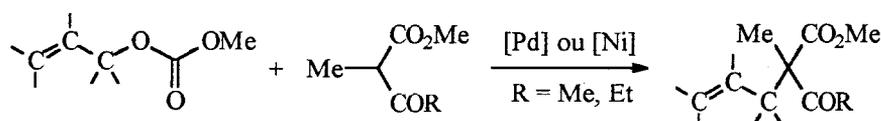


Tableau 20 : Résultats de Tsuji et collaborateurs dans la réaction ci-dessus ^(94b)
Solvant = THF : 2ml / mmol de dérivé allylique

Entrée	Carbonate (Carbo. / M.) ^(a)	Nucléophile (Nu. / M.) ^(b)	Système catalytique :			
			Pd ₂ (dba) ₃ . CHCl ₃ / PPh ₃ (1/4)		Ni[P(OEt) ₃] ₄ / PPh ₃ (1/4)	
			Conditions ^(c) (t / T)	Rdt. ^(c) (%)	Conditions ^(c) (t / T)	Rdt. ^(c) (%)
1	(20)	(10)	0,5h / 20-25°C	97	2h / 65°C	94
2	(30)	(20)	0,5h / 20-25°C	89	3h / 100°C ^(d)	64
3	(30)	(20)	0,5h / 20-25°C	93	3h / 100°C ^(d)	<1

^(a) Carbo. / M. = Rapport molaire "Carbonate allylique / Métal de transition"

^(b) Nu. / M. = Rapport molaire "Nucléophile / Métal de transition"

^(c) Rdt. : Rendement en produit allylé (calculé par rapport au nucléophile) obtenu après le temps t à la température T.

^(d) Solvant = 1,4-Dioxane

Tsuji a également montré que d'autres métaux de transition que le palladium présentent une activité plus ou moins importante dans ce type de réaction (rhodium, ruthénium, molybdène, nickel) ^(94b). De façon analogue à ce que nous avons observé lors de l'alkylation d'acétates allyliques par le malonate de diméthyle en utilisant le système "Ni(COD)₂ / DPPB" (schéma 145), le tableau 20 montre que le nickel conduit à une activité décroissante dans le sens : allyle > 1-méthylallyle > crotyle (tableau 20). Inversement, le palladium donne des résultats visiblement peu dépendants de la structure du squelette allylique et permet l'utilisation de conditions réactionnelles beaucoup plus douces (tableau 20).

II.4.1.2 - Résultats expérimentaux

♦ Diallylation de composés β-dicarbonylés par le carbonate d'allyle et de méthyle

Tableau 21: Diallylation de composés β-dicarbonylés par le carbonate d'allyle et de méthyle ; Conditions initiales : Ni(COD)₂ / L₂ / E[^]E' / =[^]OCO₂Me : 1 / 2 / 100 / 250 ; Solvant : 12,5 ml pour 0,13 mmol de Ni

Entrée	E [^] E' ^(a)	L ₂	Solvant	Base (Base/Ni) ^(b)	Sel (Sel/Ni) ^(b)	T(°C)	Rdt. ^(c) (%)	t(h) ^(c)
1		DPPB	THF	-	-	50°C	100	1,25
2		DPPB	THF	-	-	80°C	100	0,25
3		DPPB	THF	-	-	80°C	100	2,5
4		DPPB	DMF	-	-	80°C	100	0,75
5		DPPB	THF	-	[NBu ₄ ⁺ , ClO ₄ ⁻] (5)	80°C	100	1,75
6		DPPB	THF	BSA ^(d) (250)	-	~20°C	100	7
7		DPPMAE ^(e)	THF	-	-	80°C	100	4,5

^(a) E[^]E' = Composé β-dicarbonylé. ^(b) Rapport molaire.

^(c) t(h) = temps optimisé requis pour atteindre le rendement (Rdt. (%)) en composé diallylé indiqué (calculé par rapport au composé β-dicarbonylé).

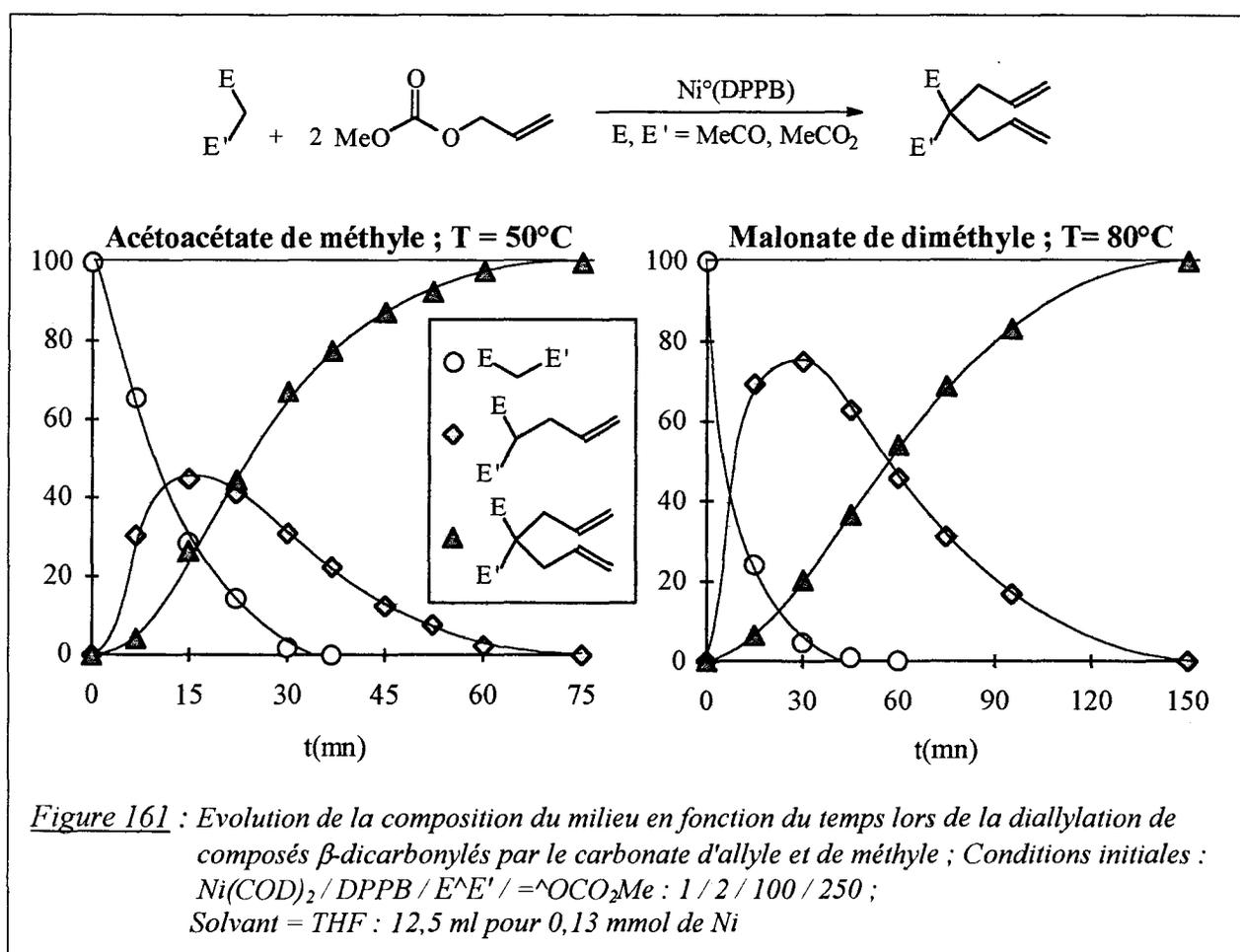
^(d) BSA = N,O-bis(triméthylsilyl)acétamide.

^(e) DPPMAE = 1,2-bis(N-diphénylphosphino-N-méthylamino)éthane (cf. schéma 141)

Le tableau 21 présente les résultats que nous avons obtenus lors de l'étude de la diallylation de l'acétoacétate de méthyle et du malonate de diméthyle par le carbonate d'allyle et de méthyle en utilisant le système "Ni(COD)₂ / DPPB".

Comme ce qui avait été observé pour l'allylation des composés β -dicarbonylés par l'alcool allylique (figure 69), l'acétoacétate de méthyle conduit à une réaction beaucoup plus rapide que le malonate de diméthyle (environ 10 fois plus : entrées 1, 2 et 3). Les courbes de la figure 161 montrent d'autre part que le dérivé monoallylé obtenu transitoirement passe par un maximum de concentration plus élevé pour le malonate de diméthyle que pour l'acétoacétate de méthyle (figure 161). Ceci indique une différence de réactivité entre l'espèce non allylée et l'espèce monoallylée plus faible dans le cas de l'acétoacétate de méthyle que dans le cas du malonate de diméthyle.

Avec l'acétylacétone et dans les conditions du tableau 21 (entrée 1 ou 3), la réaction ne conduit qu'à la formation de traces d'allylacétylacétone à cause d'une désactivation très rapide du système catalytique. Cette désactivation que nous avons également notée lors de l'allylation de l'acétylacétone par l'alcool allylique (schéma 72) serait due au processus d'acidolyse précédemment évoqué (schéma 74).



Avec le malonate de diméthyle, la réaction est plus rapide en solvant polaire (entrée 4) ainsi qu'en présence d'une faible quantité de perchlorate de tétrabutylammonium (entrée 5).

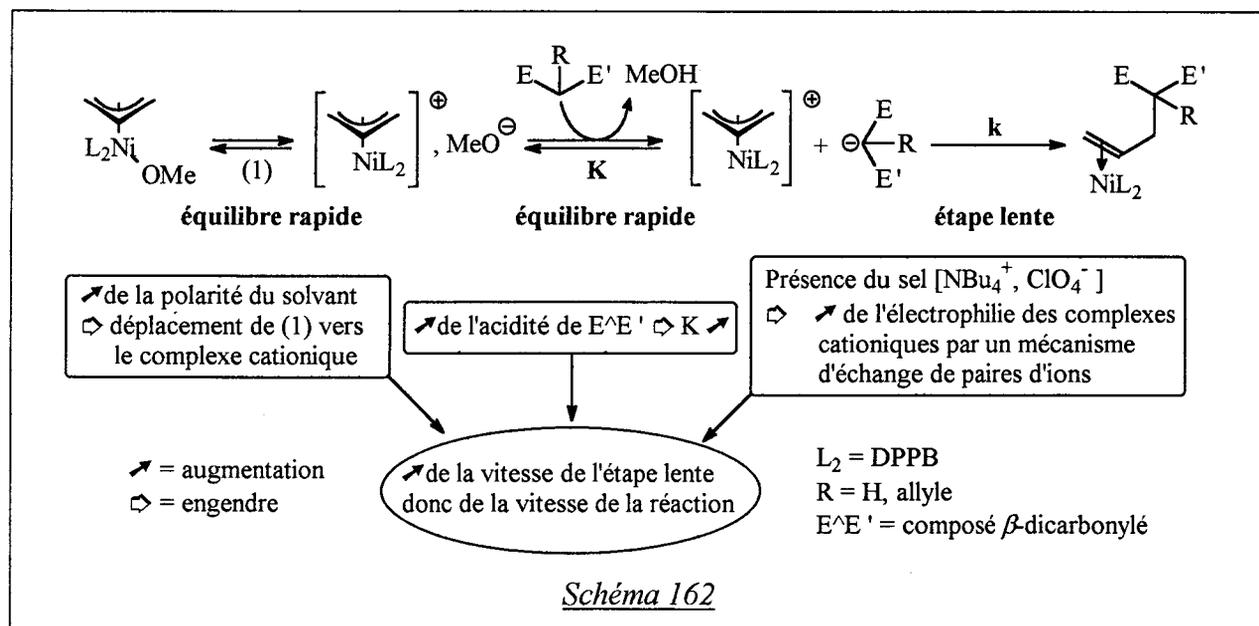
D'autre part, l'utilisation de BSA permet la mise en oeuvre de la réaction dans des conditions beaucoup plus douces (entrée 6).

Ce dernier point montre qu'en absence de BSA, les étapes d'association et d'addition oxydante du carbonate d'allyle et de méthyle ne peuvent pas être cinétiquement déterminantes : dans le cas contraire, des activités comparables seraient en effet observées pour les tests effectués avec et sans BSA (le BSA ne jouant un rôle que dans la génération de l'espèce nucléophile).

Les courbes de conversion du carbonate allylique dans tous les exemples du tableau 21 ont une forme logarithmique ce qui élimine également l'étape de décarboxylation qui, si elle était déterminante, conduirait à un ordre nul pour la réaction.

D'autre part, si l'on considère comme rapides les équilibres entre complexes π -allyliques neutres et cationiques ainsi que les étapes de déprotonation du composé β -dicarboxylé et de dissociation du produit d'allylation, il ne reste alors que l'attaque nucléophile du complexe π -allylique comme étape limitante possible.

Dans cette hypothèse, le fait d'obtenir une réaction plus rapide dans le DMF ou en présence de perchlorate de tétrabutylammonium ou lorsque l'acidité du composé β -dicarboxylé augmente peut être expliqué par le schéma 162.

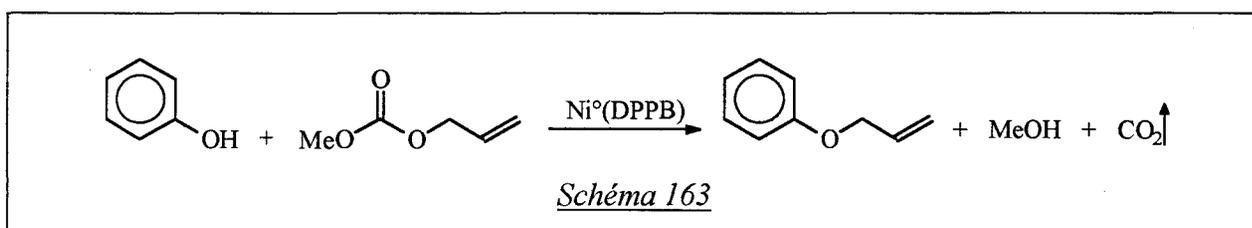


Avec le malonate de diméthyle, la bis(aminophosphine) DPPMAE conduit à une réaction plus lente que celle obtenue en utilisant la DPPB (entrées 7 et 3). Ce résultat n'est pas

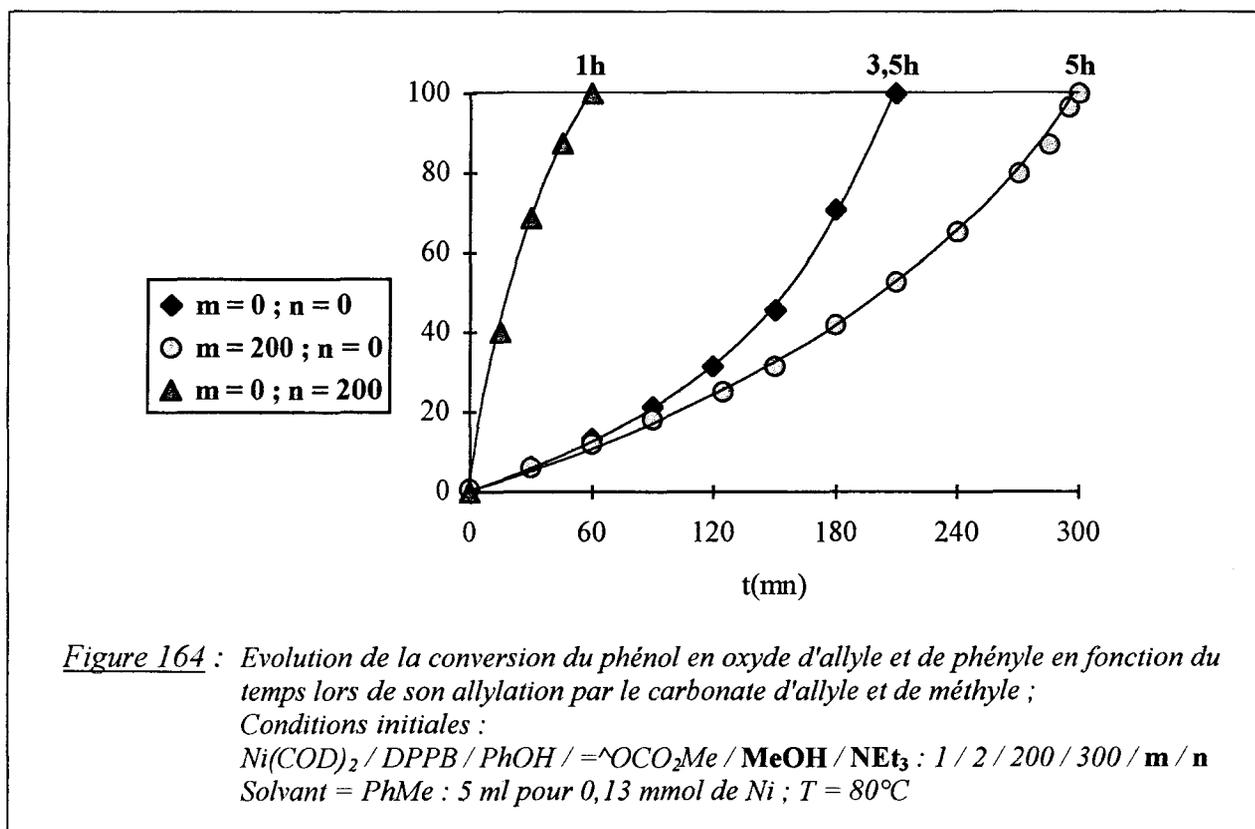
incompatible avec une attaque nucléophile déterminante : en effet, la supériorité de la DPPMAE sur la DPPB observée précédemment ne concerne que des réactions où nous avons suggéré l'association ou l'addition oxydante du dérivé allylique comme étape lente (cf. II.3.3.3).

♦ Allylation du phénol par le carbonate d'allyle et de méthyle

Au même titre que les composés β -dicarbonylés, le phénol a pu être allylé par le carbonate d'allyle et de méthyle en utilisant le système "Ni(COD)₂ / DPPB" (schéma 163).



Les résultats que nous avons obtenus pour cette réaction sont présentés à la figure 164.



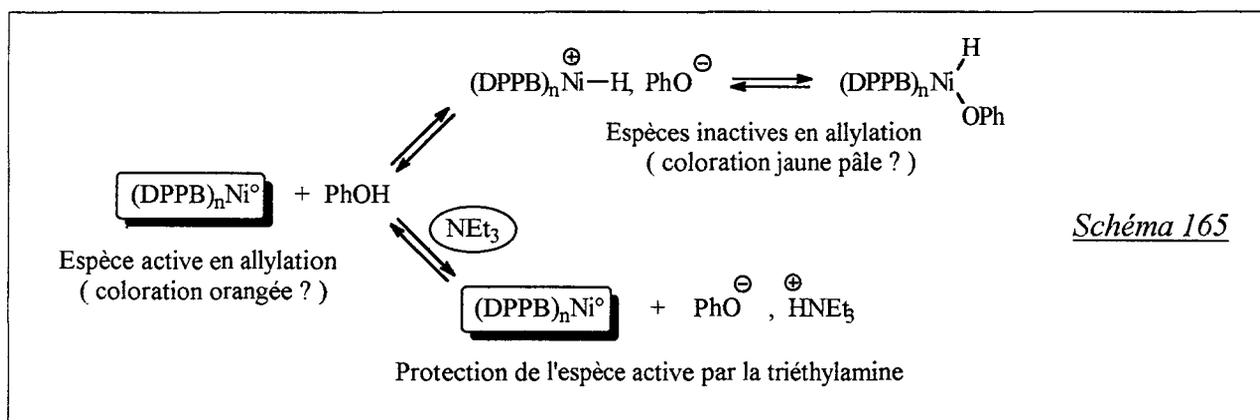
En absence de coréactifs (méthanol ou triéthylamine), le phénol est allylé dans les conditions de la figure 164 en 3,5 heures selon une courbe de conversion exponentielle.

Le coproduit de la réaction n'est pas responsable de l'accélération constatée : la réaction est en effet plus lente lorsqu'elle est effectuée en présence de méthanol (figure 164).

Par contre, l'utilisation de triéthylamine conduit à une activité supérieure à celle du test de référence ainsi qu'à une disparition du profil cinétique exponentiel au profit d'une courbe logarithmique (figure 164).

Ces résultats peuvent être imputés à une inhibition de l'espèce catalytique par le phénol. Dans cette hypothèse, la réaction serait en effet de plus en plus rapide au fur et à mesure que le phénol est consommé par celle-ci (courbe de conversion exponentielle).

D'autre part, l'obtention d'un profil cinétique logarithmique en présence de triéthylamine indique que le phénol interviendrait par son acidité dans le processus d'inhibition supposé (schéma 165).



Cette interprétation est renforcée par les changements de coloration observés lors des tests catalytiques :

- en absence de triéthylamine, le milieu réactionnel initialement orangé (couleur caractéristique du complexe $Ni(DPPB)_2$) devient instantanément jaune pâle lors de l'introduction du phénol dans le réacteur ; il reprend ensuite progressivement une coloration orangée en fonction de l'avancement de la réaction.

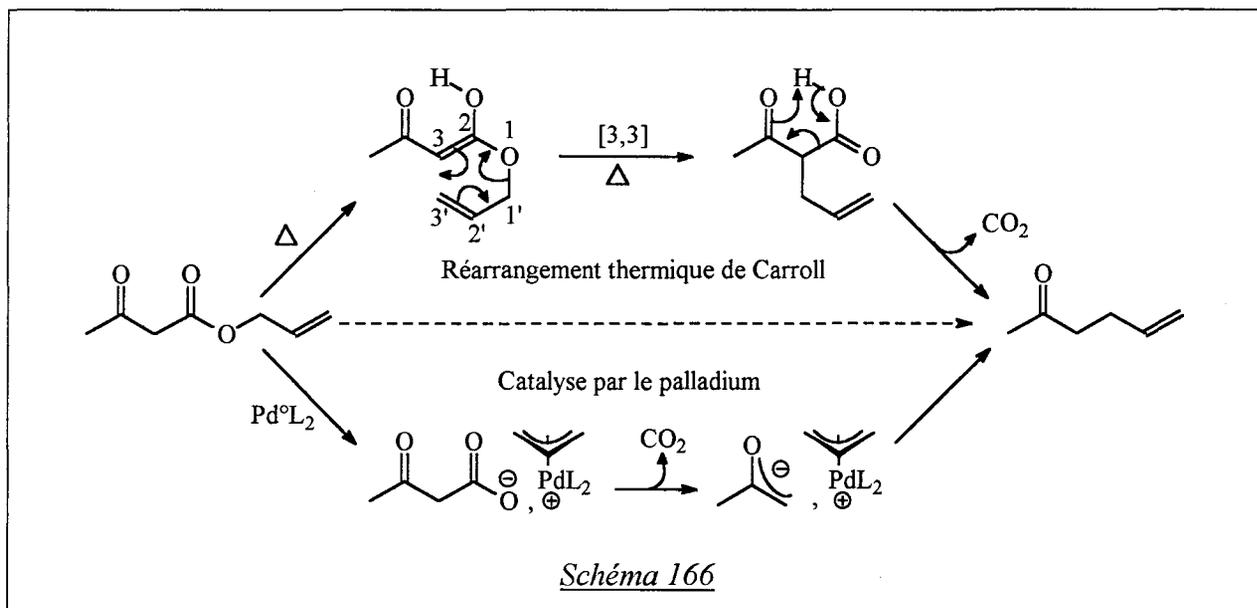
- en présence de triéthylamine, la solution initiale reste orangée même après l'addition du phénol.

L'irréversibilité de l'empoisonnement de l'espèce catalytique par l'acétylacétone ($pK_a=9$) comparée à la réversibilité de l'inhibition de celle-ci par le phénol ($pK_a=10$) est probablement due à l'acidité supérieure de l'acétylacétone ainsi qu'au pouvoir chélatant de sa base conjuguée.

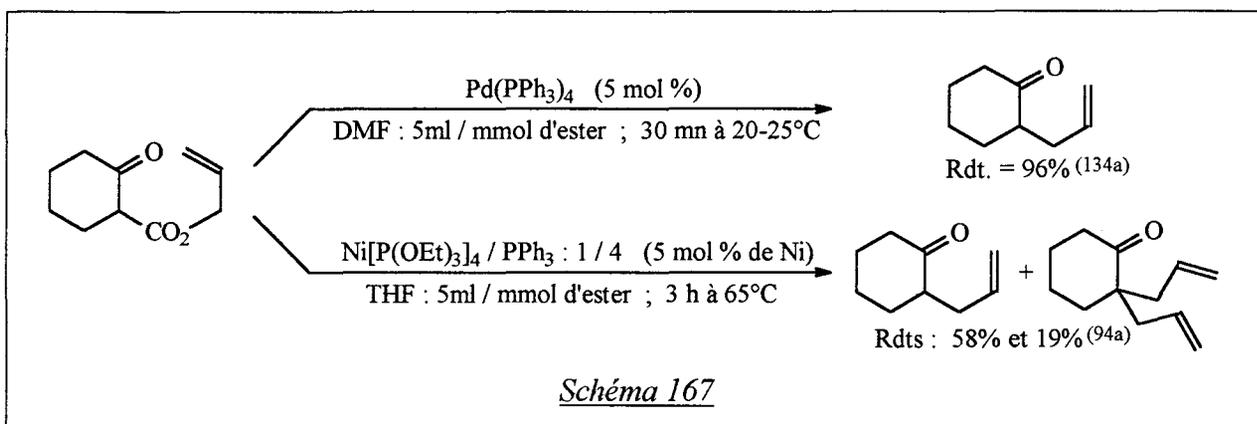
II.4.2 - Réaction de l'acétoacétate d'allyle

II.4.2.1 - Bibliographie

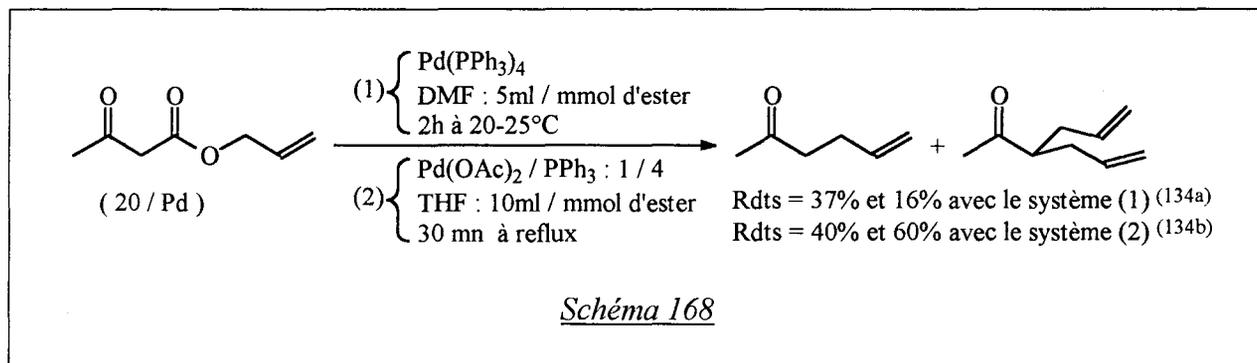
La décarboxylation des β -cétocesters allyliques catalysée dans des conditions douces par le palladium a été beaucoup étudiée depuis sa découverte en 1980^(134, 133b). Le bilan de cette réaction est analogue au réarrangement thermique de Carroll qui s'effectue à 170-200°C selon un mécanisme totalement différent⁽¹³⁵⁾ (schéma 166).



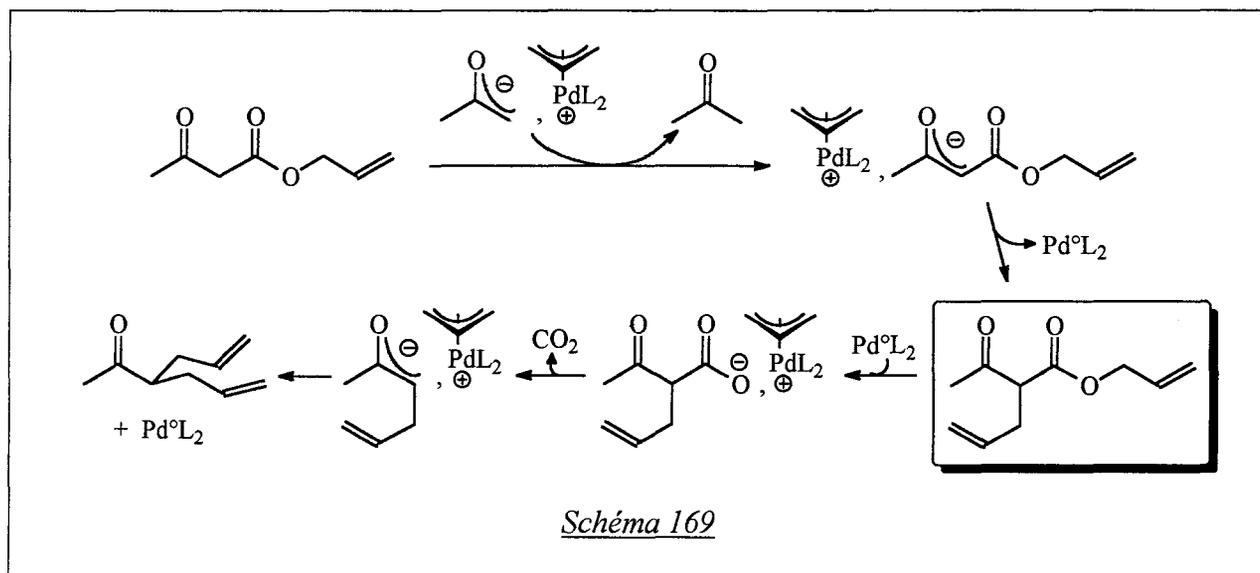
Tsuji a montré que cette réaction était aussi catalysée par le nickel^(94a) dans des conditions réactionnelles toutefois plus dures qu'avec le palladium (schéma 167)



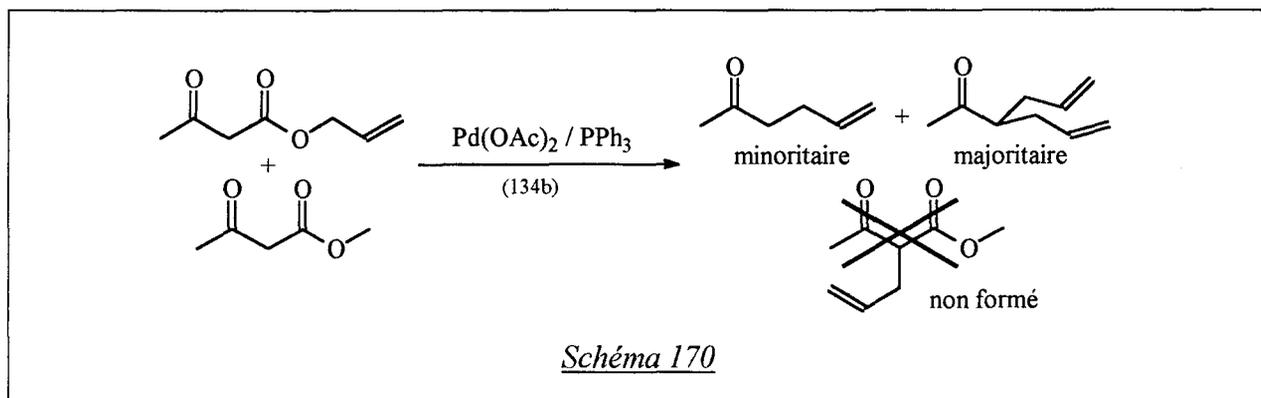
Quelque soit le métal employé, la formation d'un composé diallylé parallèlement au produit attendu est parfois observée (cf. schéma 167). Ainsi, la réaction de l'acétoacétate d'allyle avec des systèmes palladiés conduit à un mélange d'allylacétone et de 1,1-diallylacétone^(134a, 134b) (schéma 168).



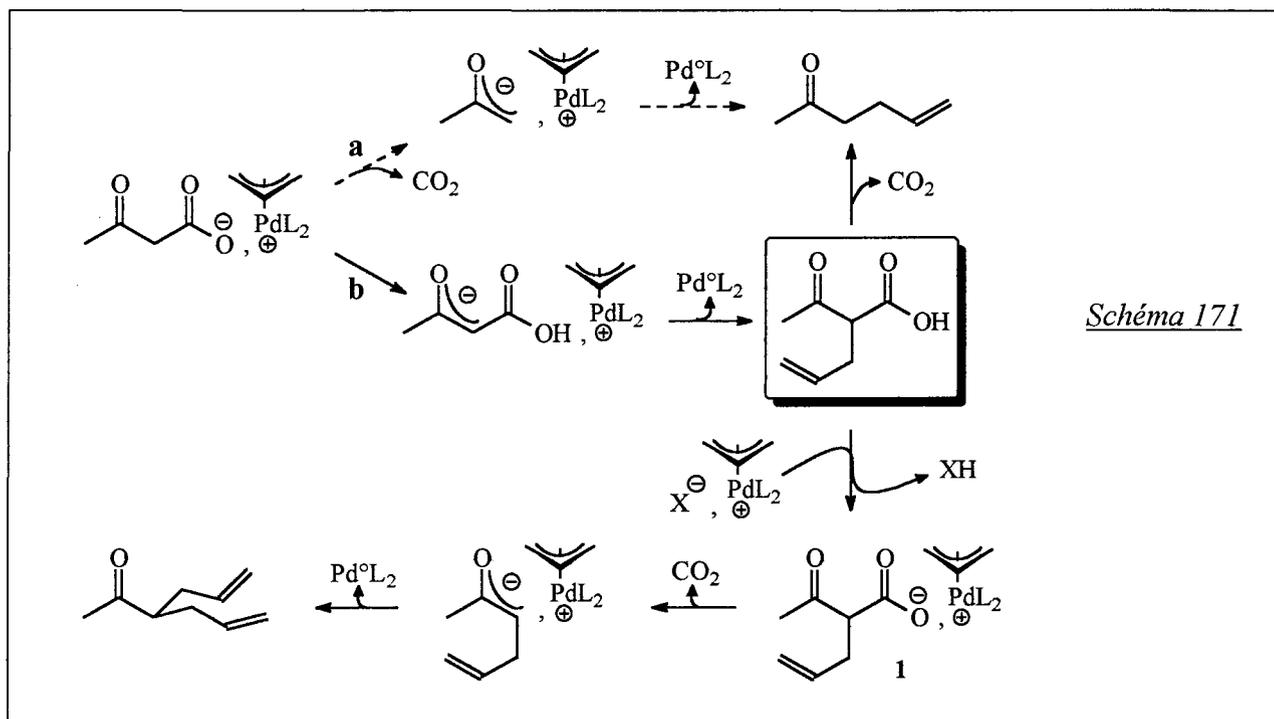
La formation du produit diallylé pourrait facilement être expliquée en considérant qu'il peut y avoir déprotonation du substrat par le complexe π -allylique intermédiaire de la réaction (schéma 169) ; la 1,1-diallylacétone serait ainsi obtenue à partir du 2-allyl acétoacétate d'allyle formé transitoirement (schéma 169).



Pourtant, la réaction réalisée en présence d'acétoacétate de méthyle ne conduit pas à la formation de 2-allyl acétoacétate de méthyle, même en faible quantité^(134b) (schéma 170).

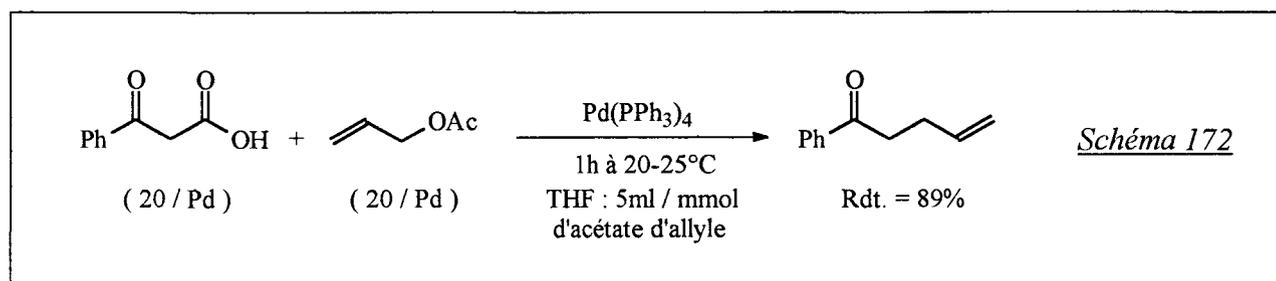


Pour tenter d'expliquer ce résultat, Tsuji a proposé le mécanisme suivant ^(134e) (schéma 171) : plutôt que par la voie a classiquement admise, l'allylacétone serait en fait obtenue par décarboxylation d'un β -cétoacide formé selon la voie b (schéma 171) ; cette décarboxylation serait suffisamment lente pour que le β -cétoacide intermédiaire puisse être compétitivement déprotoné par l'anion d'un complexe π -allylique du milieu et conduire ainsi à la 1,1-diallylacétone (schéma 171).



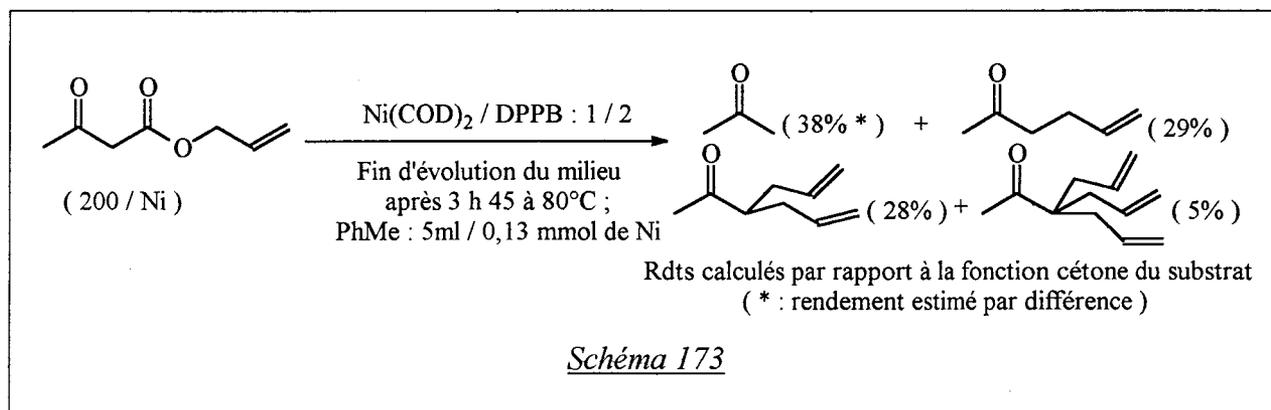
Notons qu'à la différence du processus précédemment envisagé (schéma 169), ce mécanisme ne nécessite pas la formation intermédiaire de 2-allylacétoacétate d'allyle dans le milieu, même si cette formation est tout à fait concevable à partir du complexe intermédiaire 1 (schéma 171).

Les travaux de Tsuda et Saegusa sur la décarboxylation-allylation des β -cétoacides ⁽¹³⁶⁾ (schéma 172) montrent la vraisemblance du mécanisme proposé par Tsuji.



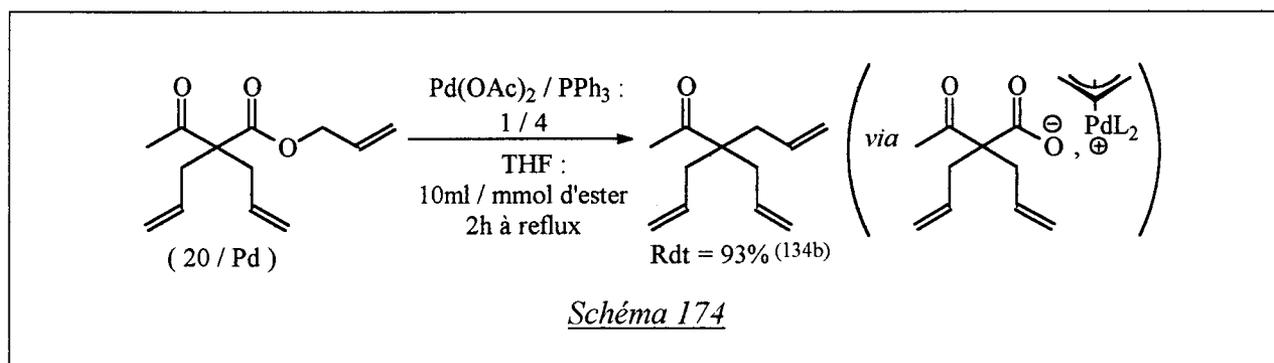
II.4.2.2 - Résultats expérimentaux

La réaction de l'acétoacétate d'allyle en présence du système catalytique "Ni(COD)₂ / DPPB" conduit aux mêmes produits que ceux obtenus par catalyse au palladium (schéma 168) mais aussi à la 1,1,1-triallylacétone, formée toutefois en faible quantité (schéma 173).



D'autre part, un suivi de la réaction par CPV montre qu'il se forme de façon transitoire le 2-allylacétatoacétate d'allyle et le 2,2-diallylacétoacétate d'allyle (figure 175). L'observation de ces composés intermédiaires, non signalés dans la réaction au palladium, serait plutôt en faveur d'un mécanisme d'allylation selon le schéma 169 (cf. II.4.2.1). Pourtant, l'analyse des courbes d'évolution de la composition du milieu réactionnel en fonction du temps va nous conduire à admettre pour la réaction le mécanisme proposé par Tsuji (schéma 171).

Considérons la figure 175 : après 30 mn de réaction, le seul composé *O*-allylé qui n'a pas été consommé est le 2,2-diallylacétoacétate d'allyle (Δ) (figure 175). Il est donc tout à fait paradoxal d'observer après 30mn, une concentration en 1,1-diallylacétone (\blacklozenge) qui continue à augmenter jusqu'au terme de la réaction (figure 175) : en effet, le 2,2-diallylacétoacétate d'allyle devrait ne conduire qu'à la formation de 1,1,1-triallylacétone (\blacktriangle) de façon analogue à la réaction effectuée par Tsuji avec un système catalytique au palladium^(134b) (schéma 174).



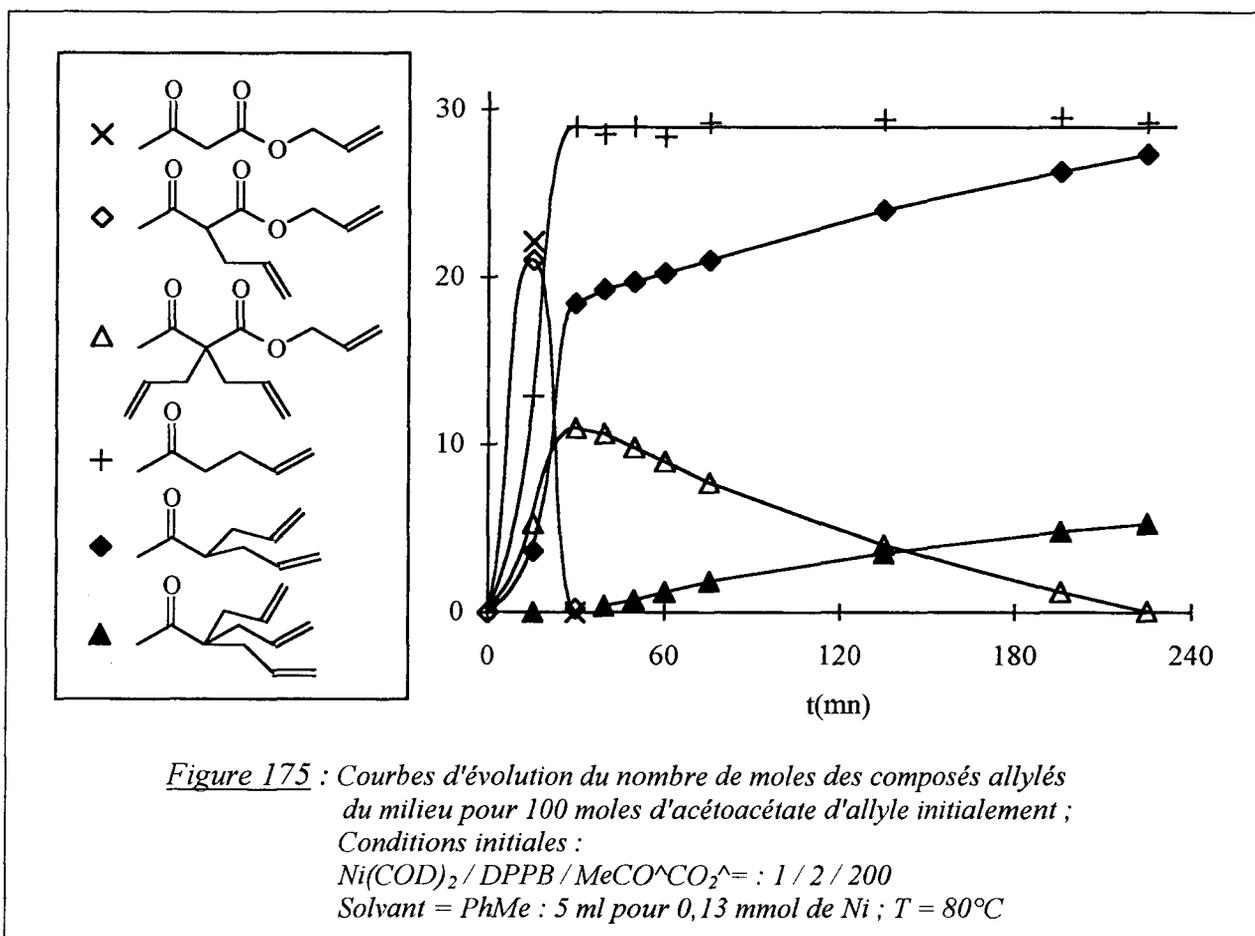
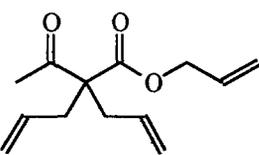
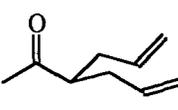


Tableau 22	 (Z = 3 ^(a))	 (Z = 2 ^(a))	 (Z = 3 ^(a))
n(0,5) ^(b)	11	18	0
n(3,75) ^(c)	0	27	5
n(3,75) - n(0,5) ^(d)	- 11	+ 9	+ 5
Z x [n(3,75) - n(0,5)] ^(e)	- 33	+ 18	+ 15
Bilan :	33 motifs allyles consommés... ^(f)	18 + 15 = 33 motifs allyles formés... ^(f)	

^(a) Z = nombre de groupements allyle dans la molécule considérée.

^(b) n(0,5) = nombre de moles à t = 0,5h pour 100 moles d'acétoacétate d'allyle à t = 0.

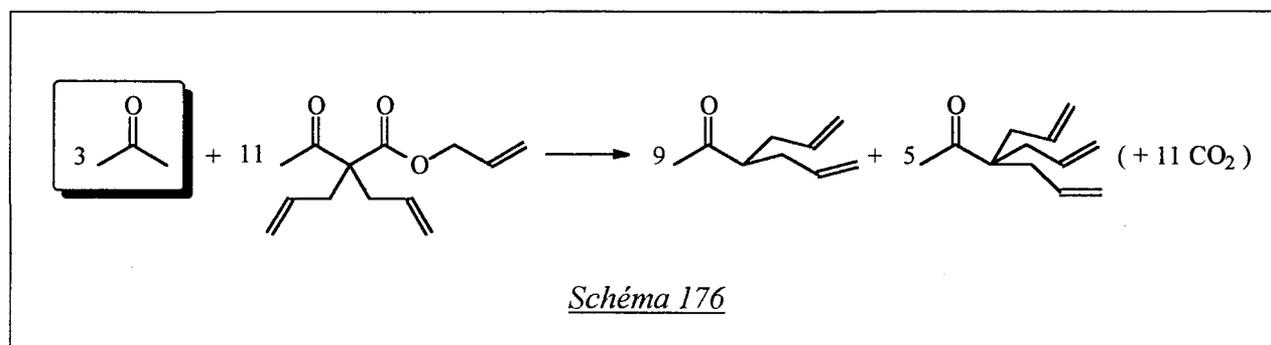
^(c) n(3,75) = nombre de moles à t = 3,75h pour 100 moles d'acétoacétate d'allyle à t = 0.

^(d) n(3,75) - n(0,5) = nombre de moles consommées (-) ou formées (+) entre t = 0,5h et t = 3,75h.

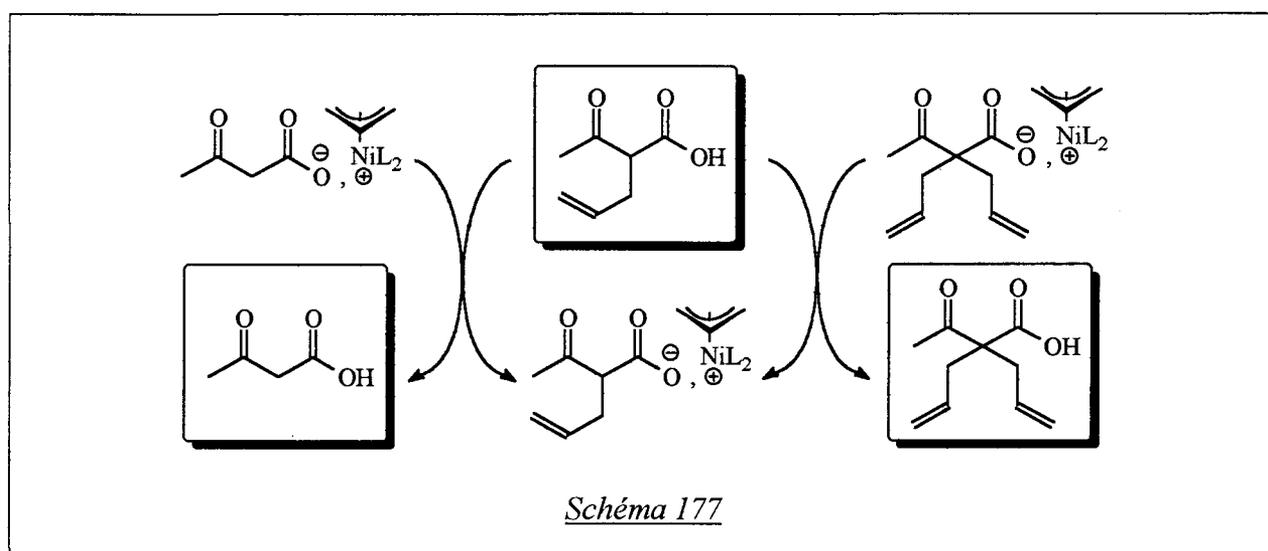
^(e) Z x [n(3,75) - n(0,5)] = nombre de moles de motif allyle consommées (-) ou formées (+) entre t = 0,5h et t = 3,75h.

^(f) ... entre t = 0,5h et t = 3,75h, pour 100 acétoacétate d'allyle initialement.

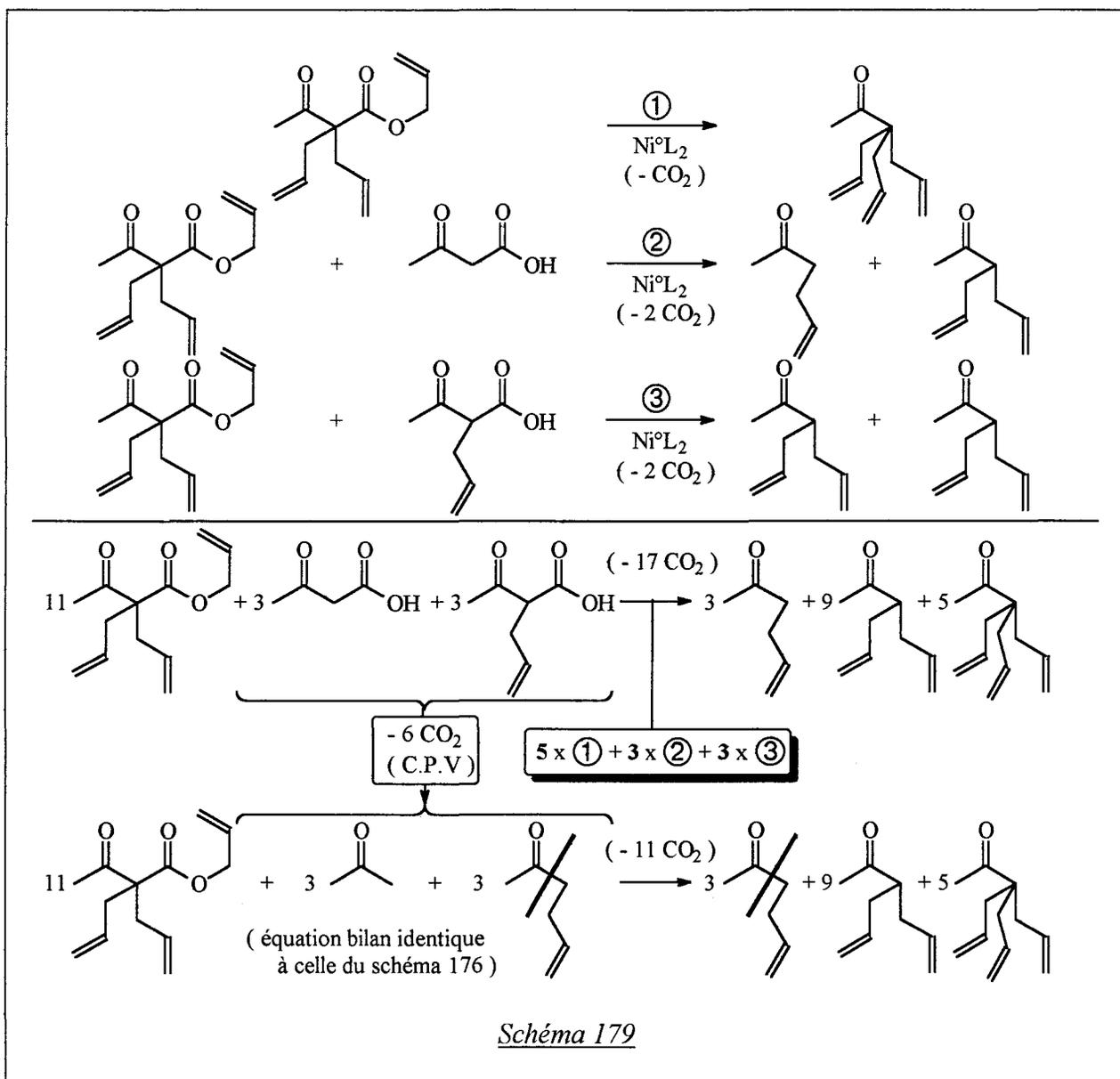
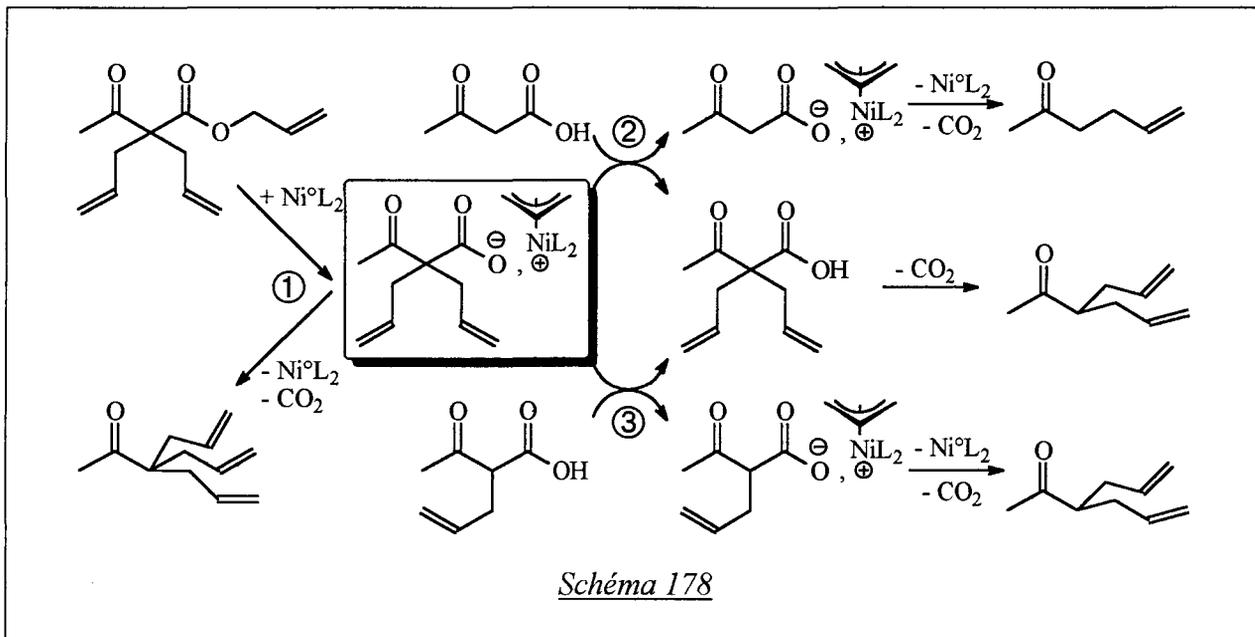
Un calcul simple effectué à partir de la figure 175 montre que les fonctions allyles de la 1,1-diallylacétone (◆) et de la 1,1,1-triallylacétone (▲) produites entre 30mn et 3h45 de réaction ne proviennent apparemment que du 2,2-diallylacétoacétate d'allyle (Δ) consommé pendant cette période (tableau 22). Pourtant, l'équation bilan résultant de ce calcul nécessite l'intervention d'acétone pour être équilibrée (schéma 176). Comment est-il possible d'arriver à ce bilan ?



Supposons que notre réaction se déroule selon le mécanisme proposé par Tsuji (schéma 171). Dans ce cas, l'acide 2-allylacétoacétique est produit dans le milieu (schéma 171) ainsi que, potentiellement, deux autres β -acétoacides générés par échange (schéma 177).



Comme le montre le schéma 178, la présence de ces β -cétacides en solution permet d'expliquer la formation de 1,1-diallylacétone à partir du 2,2-diallylacétoacétate d'allyle après la première demi-heure de réaction (schéma 178). Pour cela, il faut toutefois admettre une décarboxylation relativement lente de ces β -cétacides dans nos conditions réactionnelles (hypothèse analogue à celle de Tsuji pour expliquer la formation de 1,1-diallylacétone à partir d'acétoacétate d'allyle, cf. II.4.2.1).



Au niveau de l'analyse CPV, les β -cétoacides seraient en fait intégrés avec les cétones correspondantes par suite d'une décarboxylation dans l'injecteur du chromatographe (250°C).

Dans cette hypothèse, le fait d'observer une concentration apparente en allylacétone (= somme des concentrations en allylacétone et en acide 2-allylacétoacétique) relativement constante entre 30mn et 3h45 (figure 175) indique que dans le schéma 178, le processus ② serait parfaitement compensé par le processus ③.

En réalisant une combinaison linéaire adéquate (schéma 179) des réactions possibles du schéma 178, on retrouve l'équation bilan établie au schéma 176. Les coefficients de cette combinaison linéaire traduisent les poids relatifs avec lesquels les processus ①, ② et ③ interviennent dans la réaction considérée : sur 11 molécules de 2,2-diallylacétoacétate d'allyle formées après la première demi-heure de réaction, 5 conduiraient à la 1,1,1-triallylacétone selon le processus ① ; les 6 autres molécules réagiraient pour la moitié selon le processus ② et pour l'autre moitié selon le processus ③.

L'équation bilan du schéma 179 implique une consommation apparente d'acétone lors de la transformation du 2,2-diallylacétoacétate d'allyle en 1,1-diallylacétone et 1,1,1-triallylacétone. En pratique, une diminution au cours du temps de la surface du pic chromatographique de l'acétone (en fait : acétone + acide acétoacétique décarboxylé) à partir d'un maximum atteint dans les premières minutes de la réaction a en effet été observée : celle-ci est toutefois relativement irrégulière, probablement à cause d'une évaporation partielle de l'acétone lors des prélèvements du milieu réactionnel effectués pour l'analyse CPV. En fait, on obtient une courbe de diminution beaucoup plus harmonieuse en opérant par différence à partir des courbes de la figure 175 : la courbe d'évolution du mélange "acétone + acide acétoacétique" est le complément à 100 de la somme de toutes les autres courbes.

♦ Influence de la présence d'un sel et de l'emploi d'un solvant polaire

La figure 180 présente l'évolution au cours du temps du taux de transformation des liaisons "oxygène-allyle" en liaisons "carbone-allyle" dans la réaction de l'acétoacétate d'allyle catalysée par le système "Ni(COD)₂ / DPPB".

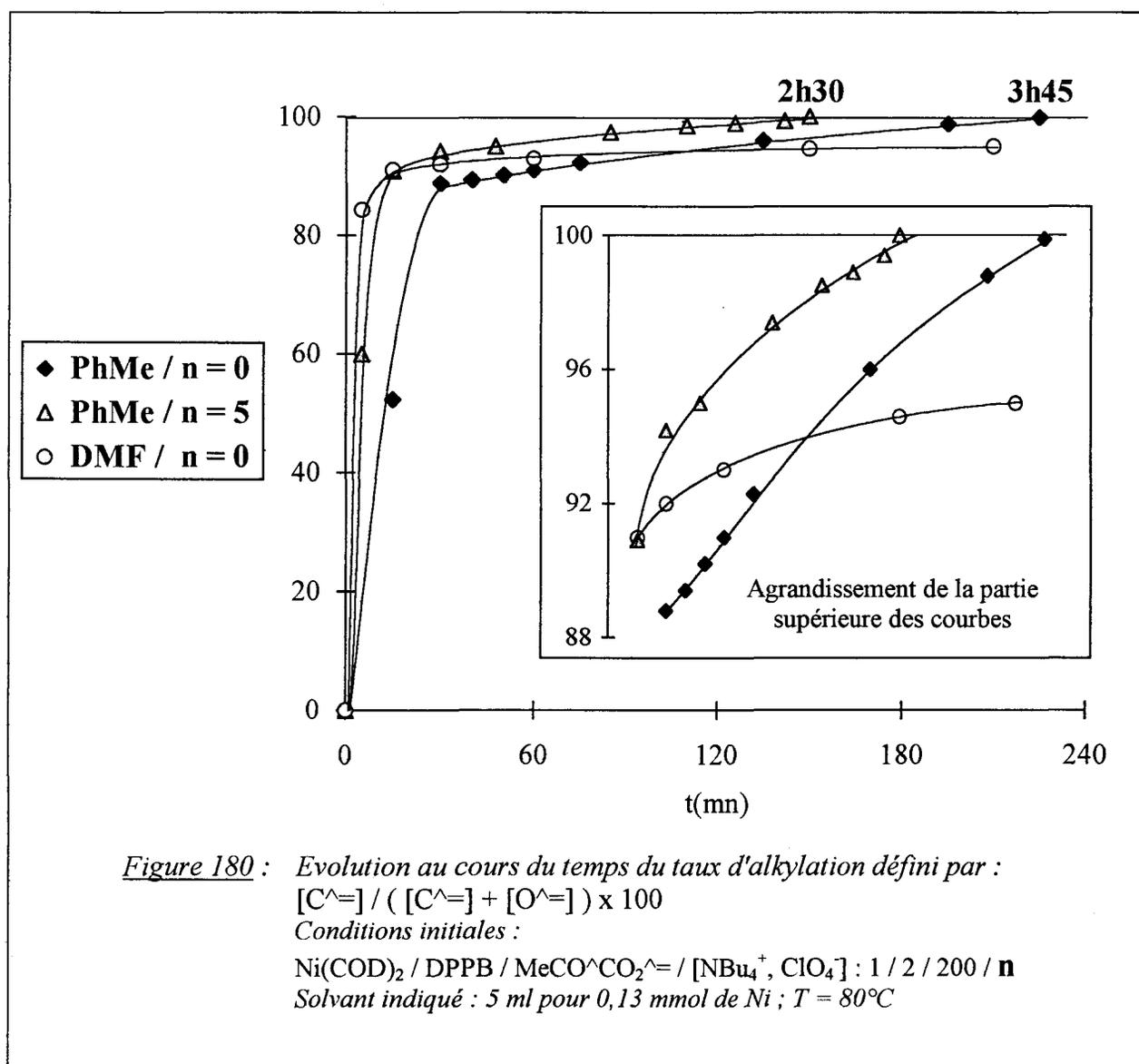
Quelles que soient les conditions réactionnelles utilisées, le suivi de la réaction par CPV conduit aux mêmes observations :

- formation de 2-allylacétoacétate d'allyle et de 2,2-diallylacétoacétate d'allyle dans la première phase de la réaction parallèlement à l'obtention d'acétone, d'allylacétone et de 1,1-diallylacétone.

- transformation du 2,2-diallylacétoacétate d'allyle en 1,1-diallylacétone et 1,1,1-triallylacétone dans une seconde phase de la réaction, parallèlement à une diminution de la surface du pic chromatographique correspondant à l'acétone.

- selectivités finales très peu dépendantes des conditions employées sauf dans le cas du DMF qui conduit à un empoisonnement du catalyseur avant que la réaction ne soit achevée (figure 180).

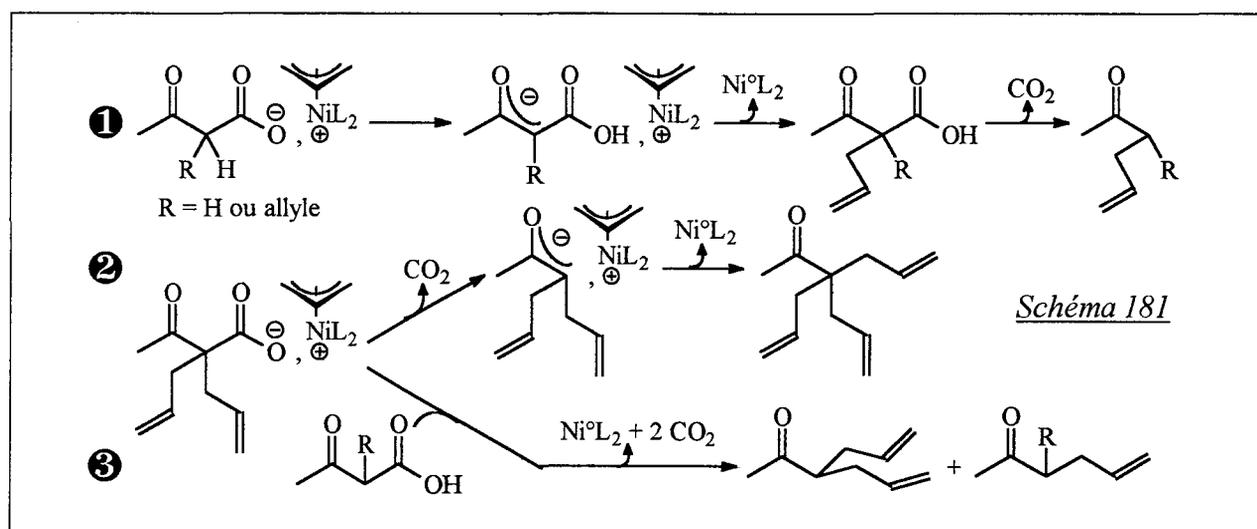
- d'autre part, on observe dans tous les cas une diminution brutale de la vitesse d'alkylation dans les trente premières minutes de la réaction (figure 180). Cette diminution correspond au stade où le 2,2-diallylacétoacétate d'allyle formé transitoirement est le seul composé *O*-allylé qui subsiste dans le milieu. Elle indique donc une réactivité de ce β -cétoester allylique beaucoup plus faible que celles de ses homologues monoallylé et non allylé. Quelle peut en être la raison ?



Dans l'hypothèse du mécanisme de Tsuji, la consommation de l'acétoacétate d'allyle et du 2-allylacétoacétate d'allyle est régie par un transfert intramoléculaire de proton au niveau des complexes π -allyliques correspondants (schéma 181, ligne ①).

Par contre, la transformation du 2,2-diallylacétoacétate d'allyle est impossible par ce type de mécanisme car celui-ci ne possède pas d'hydrogène labile. Comme nous l'avons vu précédemment, les seules possibilités d'évolution du complexe π -allylique correspondant sont la décarboxylation directe (schéma 181, ligne ②) et l'échange intermoléculaire de proton (schéma 181, ligne ③).

En admettant que les processus ② et ③ soient beaucoup plus lents que le processus ①, on explique la réactivité beaucoup plus faible du 2,2-diallylacétoacétate d'allyle.



Pour la réaction effectuée dans le toluène, l'utilisation de perchlorate de tétrabutylammonium permet l'obtention d'une vitesse d'alkylation plus rapide mais uniquement dans le premier stade de la réaction (figure 180) : en effet, la transformation ultérieure du 2,2-diallylacétoacétate d'allyle se fait à une vitesse indépendante de la présence du sel dans le milieu (cf. courbes parallèles, figure 180).

De même, en effectuant la réaction dans le DMF, on observe une activité initiale beaucoup plus importante que dans le toluène (figure 180). Dans ce cas, une désactivation du système catalytique est observée dans la seconde phase de la réaction (décoloration progressive du milieu réactionnel parallèlement à un plafonnement de la conversion (figure 180)). Cette désactivation est imputable à une acidolyse de l'espèce catalytique Ni^0L_2 par les β -cétoacides potentiellement présents dans le milieu et probablement beaucoup plus acides dans le DMF que dans le toluène.

L'augmentation de la vitesse de la première phase de la réaction constatée lors de l'utilisation d'un solvant polaire ou de perchlorate de tétrabutylammonium signifierait que les transferts intramoléculaires de proton qui, selon le mécanisme de Tsuji, ont lieu durant cette phase sont accélérés. La cause de ce phénomène pourrait respectivement être une augmentation du rapport "complexe π -allylique cationique / complexe π -allylique neutre" (influence du solvant polaire) et un échange d'anion au niveau des complexes cationiques (influence de $[\text{NBu}_4^+, \text{ClO}_4^-]$). A cause des mécanismes différents qui interviennent dans la seconde phase de la réaction, celle-ci ne serait pas directement affectée par la présence d'un sel ou par l'utilisation d'un solvant polaire.

II.4.3 - Conclusion

Le système catalytique "Ni(COD)₂ / DPPB" présente une bonne activité dans la diallylation de l'acétoacétate de méthyle et du malonate de diméthyle par le carbonate d'allyle et de méthyle. La vitesse de la réaction augmente avec l'acidité du composé β -dicarbonylé, la polarité du solvant ainsi qu'en présence de perchlorate de tétrabutylammonium ou de BSA. Toutes ces observations sont compatibles avec une étape d'attaque nucléophile cinétiquement déterminante. Avec l'acétylacétone, on observe une désactivation très rapide du système catalytique, probablement par un processus d'acidolyse.

Le phénol peut également être allylé par le carbonate d'allyle et de méthyle en utilisant le même système. La réaction conduit alors à un profil cinétique exponentiel imputable à une inhibition de l'espèce catalytique par le phénol.

De façon analogue aux catalyseurs palladiés rapportés dans la littérature, le système "Ni(COD)₂ / DPPB" transforme l'acétoacétate d'allyle en allylacétone et en 1,1-diallylacétone ; non décrites dans la littérature, la production de 1,1,1-triallylacétone et la formation intermédiaire de 2-allylacétoacétate d'allyle et de 2,2-diallylacétoacétate d'allyle sont également observées.

D'autre part, l'analyse de la composition du milieu réactionnel en fonction du temps est en faveur d'un mécanisme analogue à celui proposé par Tsuji pour la décarboxylation des β -cétoesters allyliques catalysée par le palladium.

III- CONCLUSION

L'utilisation du nickel en allylation de nucléophiles "mous" par des dérivés allyliques oxygénés constitue une alternative intéressante à la catalyse traditionnelle par le palladium. Dans ce domaine où la littérature est peu abondante et ne présente que des catalyseurs relativement peu performants, l'emploi du système "Ni(COD)₂ / DPPB" conduit à l'obtention de bons résultats dans un éventail de réactions relativement large :

- En présence du système "Ni(COD)₂ / DPPB", l'alcool allylique intervient comme agent allylant par réaction avec lui même, le phénol, la diéthylamine et les composés β -dicarboxylés.

- Comme avec le palladium, les dérivés *O*-alkylés de l'alcool allylique conduisent à des réactions d'allylation lentes et souvent peu sélectives. Le vinyloxirane qui s'isomérisse très rapidement en présence du système catalytique est un cas particulier.

- Les acétates et phénates allyliques réagissent avec la diéthylamine et le malonate de diméthyle en donnant la plupart du temps de très bons rendements en produit de couplage. L'extension de ces réactions à la formation énantiosélective de liaisons carbone-carbone a conduit à des résultats intéressants au niveau de l'énantiosélectivité (40% d'ee) mais aussi de l'activité : l'utilisation de ligands bis(aminophosphine) donnent en effet des complexes beaucoup plus actifs que la DPPB et que d'autres diphosphines apparentées.

- Le carbonate d'allyle et de méthyle permet l'allylation de composés β -dicarboxylés et du phénol en absence de base.

- L'acétoacétate d'allyle conduit à la formation d'acétone mono-, di- et tri-allylée selon un mécanisme vraisemblablement identique à celui proposé par Tsuji pour la catalyse au palladium.

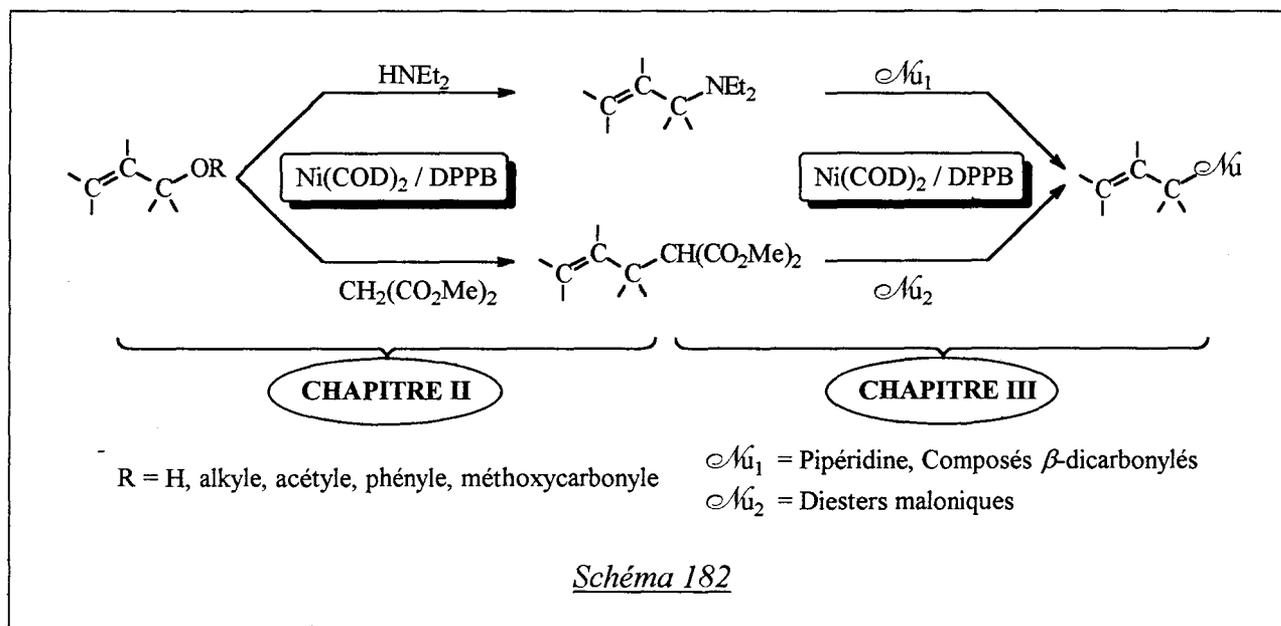
Lors des réactions d'allylation de la diéthylamine et du malonate de diméthyle faisant intervenir des complexes π -allyliques dissymétriques, nous avons observé dans certaines conditions une transposition allylique des produits formés. Ces observations mettent en évidence une activation des amines allyliques ainsi que des diesters maloniques 2-allyliques par le système "Ni(COD)₂ / DPPB". Cette activation, connue par ailleurs avec des complexes du palladium, fera l'objet du chapitre suivant.

CHAPITRE III

ALLYLATION DE NUCLÉOPHILES "MOUS" PAR DES AMINES N-ALLYLIQUES ET DES DIESTERS MALONIQUES 2-ALLYLIQUES CATALYSÉE PAR DES COMPLEXES DU NICKEL ZÉROVALENT

Le chapitre II était principalement consacré à l'étude des propriétés catalytiques du système "Ni(COD)₂ / DPPB" dans des réactions d'allylation de nucléophiles "mous", typiquement la diéthylamine et le malonate de diméthyle, par des dérivés allyliques oxygénés (schéma 182).

Dans ce chapitre, nous allons montrer que le même système catalytique est capable d'activer les produits issus des réactions précédentes, c'est à dire les amines *N*-allyliques et les diesters maloniques 2-allyliques (schéma 182).



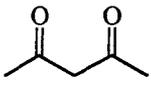
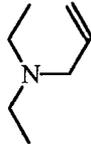
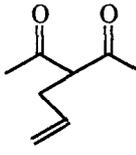
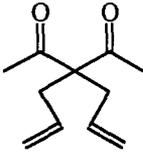
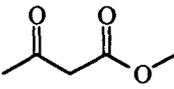
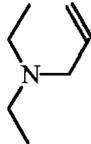
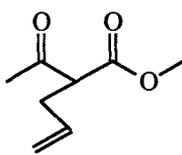
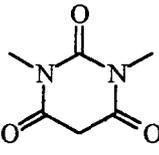
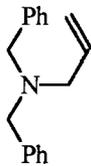
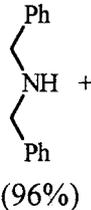
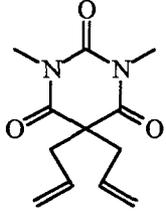
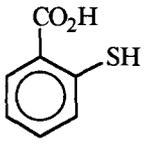
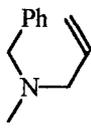
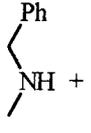
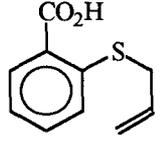
Ce type d'activation étant connu dans la littérature pour être catalysé par le palladium, des tests comparatifs utilisant des systèmes palladiés ont également été réalisés ponctuellement.

I - ALLYLATION DE NUCLÉOPHILES "MOUS" PAR DES AMINES N-ALLYLIQUES

I.1 - Bibliographie

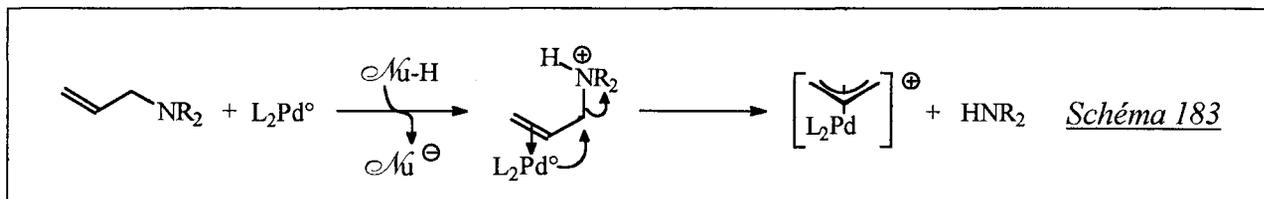
L'allylation de nucléophiles "mous" par des amines *N*-allyliques est essentiellement connue pour être catalysée par le palladium ⁽¹³⁷⁾. Le tableau 23 présente quelques exemples de la littérature relatifs à cette réaction (tableau 23).

Tableau 23 : Résultats bibliographiques relatifs à l'allylation de nucléophiles "mous" par des amines allyliques et catalysée par le palladium

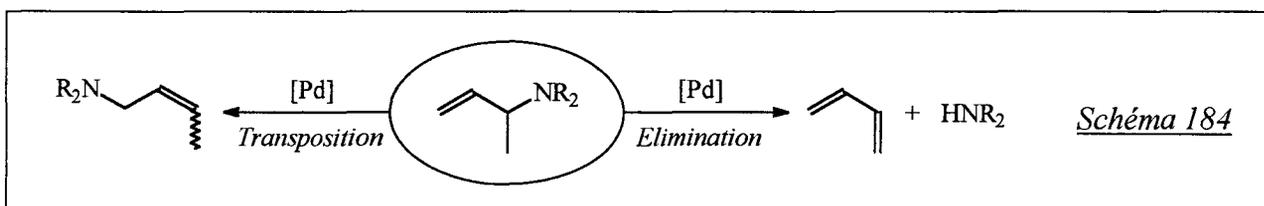
Entrée	Système catalytique	Nucléophile (Nu. / Pd)	Amine allylique (N / Pd)	T (°C)	t	Produits (Rendements)	Réf.
1	Pd(acac) ₂ / PPh ₃ (1 / 3)	 (250)	 (200)	85	20h	 (70%)  (20%)	(76b)
2	Pd(PPh ₃) ₄	 (50)	 (25)	100	5h	 (43%)	(137b)
3	Pd(PPh ₃) ₄	 (150)	 (100)	30	1,5h	 (96%) + 	(137a)
4	Pd(dba) ₂ / DPPB (1 / 1)	 (22)	 (20)	20	25mn	 (100%) + 	(137c)

L'allylation de l'acétylacétone et de l'acétoacétate de méthyle par l'allyldiéthylamine exige l'emploi de conditions réactionnelles relativement sévères (entrées 1 et 2).

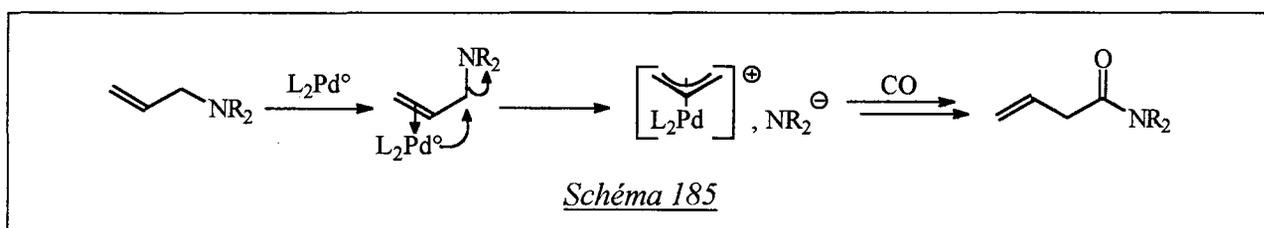
En revanche, les acides *N,N'*-diméthylbarbiturique et 2-mercaptobenzoïque sont allylés dans des conditions particulièrement douces (entrées 3 et 4), notamment parce qu'ils facilitent l'addition oxydante de l'amine allylique en protonant préalablement celle-ci ^(137a,c) (schéma 183).



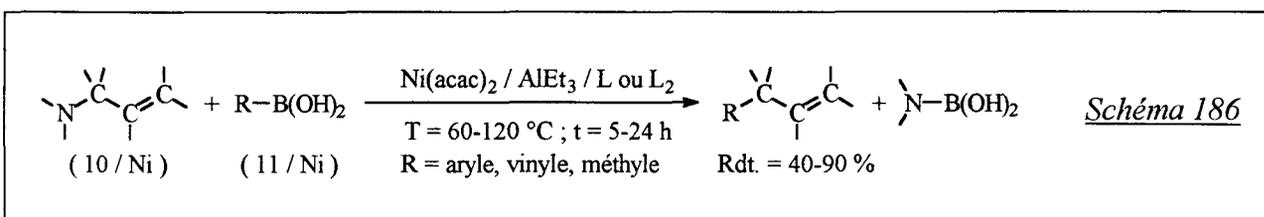
En présence de catalyseurs palladiés, les amines allyliques sont également connues pour donner lieu à des réactions de transposition ^(116, 138) et d'élimination ⁽¹³⁹⁾ (schéma 184). Pour les mêmes raisons que ci-dessus, ces réactions sont favorisées en milieu acide ^(116, 138, 139).



La carbonylation des amines allyliques a été décrite par Murahashi et collaborateurs par catalyse au palladium dans des conditions neutres ⁽¹⁴⁰⁾. Elle aurait lieu *via* un complexe ionique "π-allylpalladium / amidure" (schéma 185).



Des réactions de substitution nucléophile utilisant des amines *N*-allyliques et catalysées par le nickel ont été réalisées par Trost, mais uniquement avec des nucléophiles durs ⁽¹⁴¹⁾ (schéma 186).



I.2 - Résultats Expérimentaux

I.2.1 - Allylation de la pipéridine par l'allyldiéthylamine

Le tableau 24 présente les résultats que nous avons obtenus dans l'étude de l'allylation de la pipéridine par l'allyldiéthylamine (schéma 187).

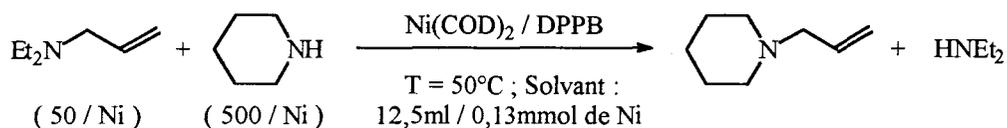


Schéma 187

*Tableau 24 : Allylation de la pipéridine par l'allyldiéthylamine ; Conditions initiales :
Ni(COD)₂ / DPPB / Allyldiéthylamine / Pipéridine : 1 / 2 / 50 / 500
T = 50°C ; Solvant : 12,5 ml pour 0,13 mmol de Ni (ou Pd)*

Entrée	Solvant	Coréactif (n ^(a))	Conv. ^(b) (%)	t ^(b)	TOF ^o ^(c) (h ⁻¹)
1	DMF	-	100	6h	35
2	DMF	[NBu ₄ ⁺ , ClO ₄ ⁻] (5)	100	2,5h	60
3	DMF	AcOH (5)	100	40mn	400
4	THF	AcOH (5)	45	17h	4
5	DMF	AcOH (50)	100	5mn	>> 600
6	DMF / [Pd] ^(d)	AcOH (50)	92	2h	60

^(a) n = rapport molaire du coréactif par rapport au nickel (ou au palladium).

^(b) t = temps optimisé requis pour atteindre la conversion indiquée de l'allyldiéthylamine (conv.) (réaction totalement sélective en N-allylpipéridine).

^(c) TOF^o = Activité initiale de la réaction estimée à partir des courbes "conversion = f(temps)" (profils cinétiques de type logarithmique).

^(d) Système catalytique utilisé : "Pd(OAc)₂ / DPPB : 1 / 3" à la place de "Ni(COD)₂ / DPPB : 1 / 2".

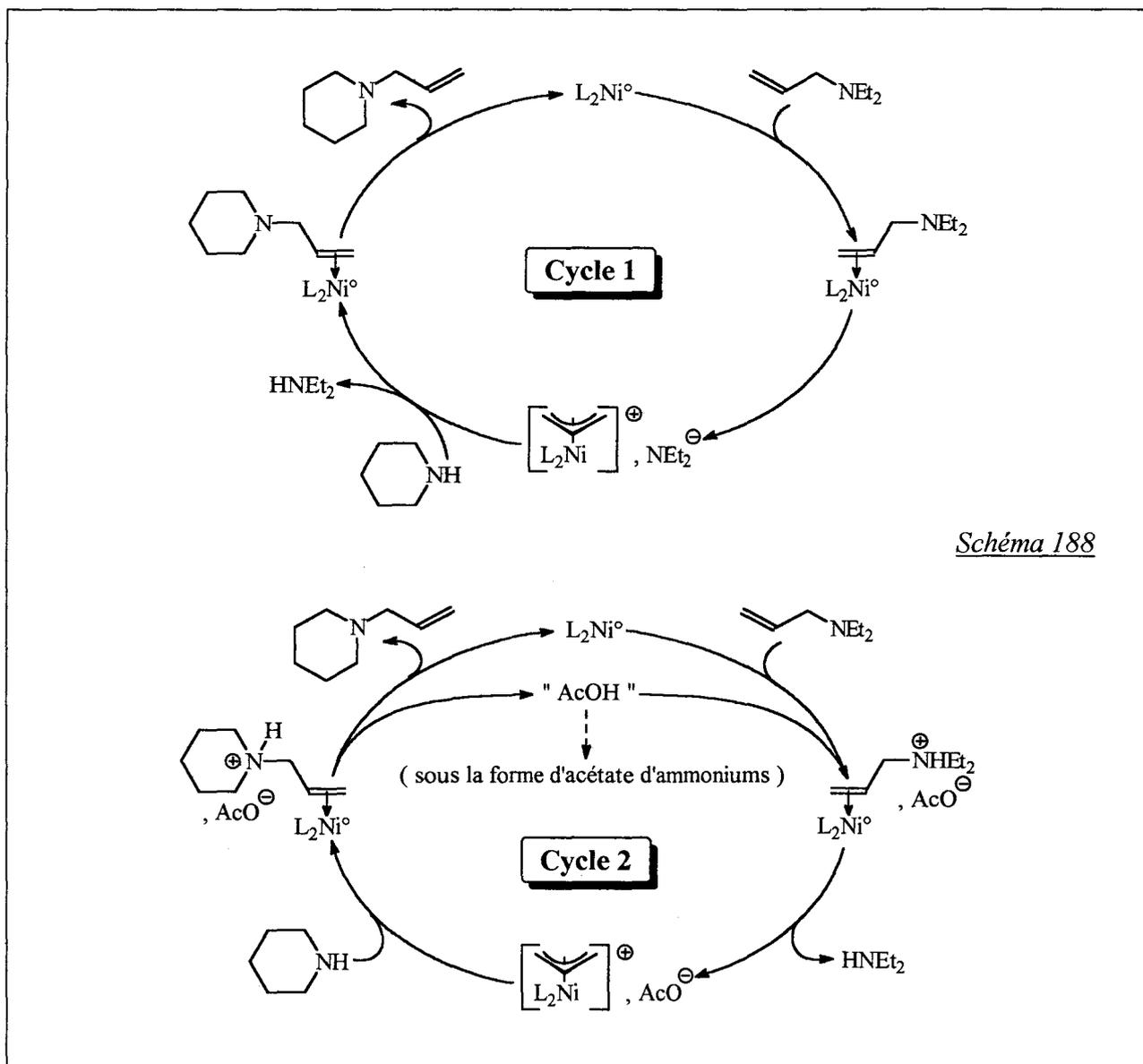
Réalisée dans le DMF, la réaction est achevée en 6h à 50°C (entrée 1). L'utilisation d'acide acétique comme coréactif est plus efficace que celle du perchlorate de tétrabutylammonium ; tous deux conduisent à une augmentation importante de la vitesse de réaction (entrées 3 et 2).

L'emploi du THF à la place du DMF fournit une activité initiale 100 fois plus faible (entrées 4 et 3).

Dans le DMF, l'allyldiéthylamine réagit totalement en 5mn si on ajoute initialement l'acétique acétique en quantité stoechiométrique par rapport à celle-ci (entrée 5). Dans ces conditions "optimales", le système "Pd(OAc)₂ / DPPB" donne un résultat très inférieur à celui obtenu avec le nickel (entrées 6 et 5).

♦ Discussion

- En absence de coréactif, la réaction se déroulerait *via* le complexe ionique " π -allylnickel / diéthylamidure" (schéma 188, cycle 1). L'effet de sel observé avec le perchlorate de tétrabutylammonium serait dû à un mécanisme d'échange de paire d'ions au niveau de ce complexe (cf. chapitre II, schéma 107 : influence sur la vitesse de l'attaque nucléophile).



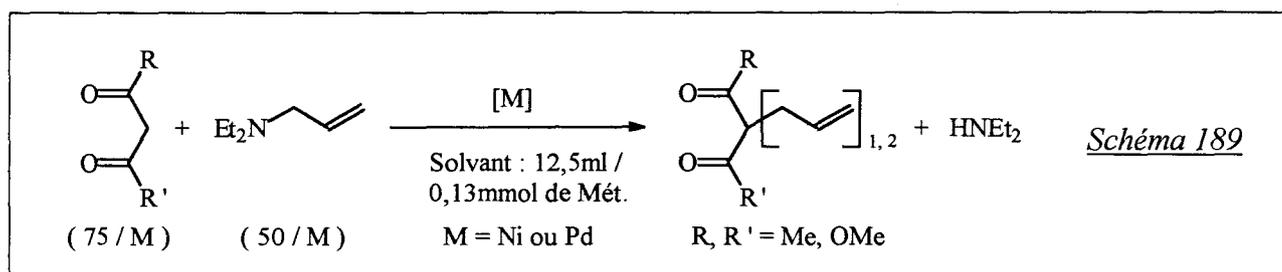
- En présence d'acide acétique (schéma 188, cycle 2), l'addition oxydante de la diéthylamine serait facilitée (cf. partie bibliographique) et la réaction aurait lieu par l'intermédiaire du complexe " π -allylnickel-acétate" plus électrophile (équilibre "complexe ionique \leftrightarrow complexe neutre" plus déplacé vers la forme ionique avec l'anion acétate qu'avec l'anion diéthylamidure). Cette double influence serait à l'origine du gain spectaculaire d'activité causée par l'emploi d'acide acétique (tableau 24, entrées 1 et 5).

- La supériorité du DMF par rapport au THF repose probablement sur le fait que les vitesses d'addition oxydante et d'attaque nucléophile sont accélérées en milieu polaire : par influence sur l'état de transition pour la première (cf. chapitre II, schéma 103) et par effet sur la position de l'équilibre "complexe π -allyle neutre \leftrightarrow complexe π -allylique cationique" pour la seconde (cf. chapitre II, schéma 106).

- Enfin, la meilleure performance du système " $\text{Ni}(\text{COD})_2 / \text{DPPB}$ " par rapport au système " $\text{Pd}(\text{OAc})_2 / \text{DPPB}$ " confirme (à ligand identique) les résultats obtenus au chapitre II lors de l'étude du réarrangement de la diéthyl(1-méthylallyl)amine en diéthylcrotylamine. Observé en milieu "DMF / acétate de diéthylammonium", cette transposition allylique de l'amine branchée en amine linéaire était en effet beaucoup plus rapide par catalyse au nickel qu'en utilisant le système " $\text{Pd}(\text{OAc})_2 / \text{PPh}_3$ " (cf. chapitre II, II.3.2.2).

I.2.2 - Allylation de composés β -dicarbonylés par l'allyldiéthylamine

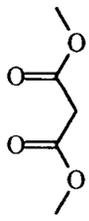
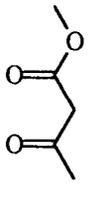
Le tableau 25 présente les résultats que nous avons obtenus dans l'étude de l'allylation de composés β -dicarbonylés par l'allyldiéthylamine (schéma 189).



- L'allylation du malonate de diméthyle par l'allyldiéthylamine réalisée dans le THF en utilisant le système " $\text{Ni}(\text{COD})_2 / \text{DPPB}$ " est achevée en 12h à 80°C (entrée 1). La réaction n'est pas accélérée en présence d'une base (entrée 2). Le perchlorate de tétrabutylammonium permet en revanche d'atteindre une conversion totale 6 fois plus rapidement (entrées 3 et 1).

Tableau 25 : Allylation de composés β -dicarboxylés par l'allyldiéthylamineConditions initiales : Métal / Allyldiéthylamine / Composé β -dicarboxylé : 1 / 50 / 75

Solvant : 12,5 ml pour 0,13 mmol de Ni (ou Pd)

Entrée	E [^] E' (a)	Système utilisé (b)	Solvant	Coréactif (n) (c)	T(°C)	Conv. (%) (d)	t(h) (d)	Mono / Di (%) (e)	TOF ^o (h ⁻¹) (f)	
1		Ni ^o /DPPB	THF	-	80	100	12	87 / 13	35	
2		Ni ^o /DPPB	THF	BSA (75)	80	100	12	88 / 12	10	
3		Ni ^o /DPPB	THF	[NBu ₄ ⁺ , ClO ₄ ⁻] (5)	80	100	2	90 / 10	200	
4		Ni ^o /DPPB	DMF	-	80	100	0,3	87 / 13	>>170	
5		Ni ^o /DPPB	DMF	AcOH (10)	80	100	3	88 / 12	40	
6		Ni ^o /DPPB	DMF	-	50	95	3,5	87 / 13	85	
7		Ni ^o /DPPB	DMF	[NBu ₄ ⁺ , ClO ₄ ⁻] (5)	50	95	2,8	88 / 12	100	
8		Pd ^{II} /PPh ₃	THF	BSA (75)	80	0	15	-	0	
9		Pd ^{II} /PPh ₃	DMF	-	80	54	17	90 / 10	6	
10		Pd ^{II} /PPh ₃	DMF	AcOH (10)	80	64	15	94 / 6	8	
11		Pd ^{II} /DPPB	DMF	-	80	100	5	90 / 10	45	
12		Ni ^o /DPPB	DMF	-	80	100	<5mn	73 / 27	>>600	
13		Ni ^o /DPPB	DMF	-	50	100	0,5	72 / 28	350	
14		Pd ^{II} /PPh ₃	DMF	-	80	93	9	77 / 23	25	
15		Pd ^{II} /DPPB	DMF	-	80	100	1	75 / 25	215	
16		Pd ^o /DPPB	DMF	-	80	95	1,5	81 / 19	110	
17		Pd ^o /DPPB	THF	-	80	80	15	76 / 24	5	
18			Ni ^o /DPPB	DMF	-	80	10	0,25 (g)	97 / 3	20
19			Pd ^{II} /DPPB	DMF	-	80	100	1	78 / 22	150

(a) E[^]E' = Composé β -dicarboxylé.(b) Ni^o / DPPB = Ni(COD)₂ / DPPB : 1 / 2 ; Pd^{II} / PPh₃ = Pd(OAc)₂ / PPh₃ : 1 / 5 ;
Pd^{II} / DPPB = Pd(OAc)₂ / DPPB : 1 / 3 ; Pd^o / DPPB = Pd₂dba₃ / DPPB : 0,5 / 1.

(c) n = nombre d'équivalents de coréactif par rapport au métal (Ni ou Pd).

(d) t = temps optimisé requis pour atteindre la conversion indiquée de l'allyldiéthylamine (conv.).

(e) Mono / Di = % molaires respectifs finaux en composés mono- (Mono) et di-allylé (Di).

(f) TOF^o = Activité initiale de la réaction estimée à partir des courbes "conversion = f (temps)"
(profils cinétiques de type logarithmique).

(g) Empoisonnement du catalyseur : conv. = 10% à 15mn comme à 16h à 80°C.

Le DMF conduit à une réaction 40 fois plus rapide que le THF (entrées 4 et 1), ce qui permet de réaliser celle-ci dans des conditions plus douces de température (entrée 6). Avec ce solvant, l'influence du perchlorate de tétrabutylammonium est très inférieure à celle observée dans le THF (entrées 7 et 6). Contrairement à ce que nous avons observé lors de l'allylation de la pipéridine, la présence d'acide acétique ralentit ici la réaction (entrées 5 et 4).

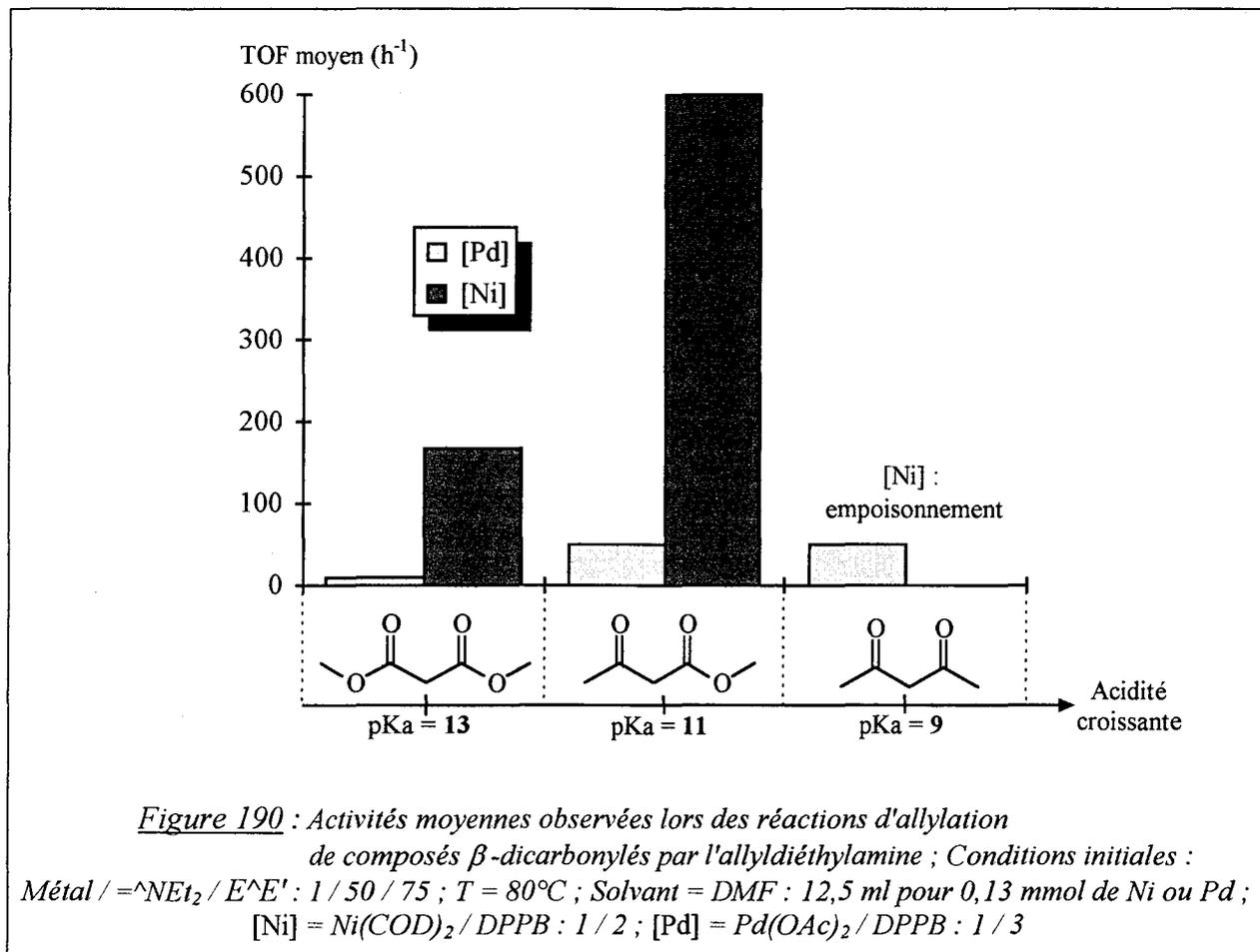
Le système " $\text{Pd}(\text{OAc})_2 / \text{PPh}_3$ " est totalement inactif dans le THF en présence de BSA (entrée 8). Dans le DMF, il conduit à une réaction poussive à peine améliorée par la présence d'acide acétique (entrées 9 et 10). En remplaçant la triphénylphosphine par la DPPB, l'activité initiale est multipliée par 7 (entrées 11 et 9) mais la réaction reste 17 fois plus lente qu'avec le nickel (entrées 11 et 4).

- En utilisant le système " $\text{Ni}(\text{COD})_2 / \text{DPPB}$ " dans le DMF, la réaction d'allylation de l'acétoacétate de méthyle est terminée en 30mn à 50°C (entrée 13) et présente une activité initiale 4 fois plus importante que celle mesurée avec le malonate de diméthyle (entrée 6). A 80°C, il faut moins de 5mn pour atteindre une conversion totale (entrée 12).

Les réactions obtenues en utilisant divers systèmes au palladium sont toutes beaucoup plus lentes (entrées 14-16 et 12). Comme dans le cas du malonate de diméthyle, la DPPB conduit avec l'acétate de palladium à un système plus efficace que la triphénylphosphine (entrées 14 et 15). Le système catalytique " $\text{Pd}^\circ / \text{DPPB}$ " utilisé par Genêt et collaborateurs dans la désallylation des amines allyliques par l'acide 2-mercaptobenzoïque ^(137c) (cf. tableau 23, entrée 4) donne un résultat comparable (entrées 16 et 15). L'influence bénéfique de la polarité du solvant a été vérifiée avec ce système : l'activité initiale mesurée dans le DMF est 22 fois plus importante que dans le THF (entrées 16 et 17).

- L'utilisation du système " $\text{Ni}(\text{COD})_2 / \text{DPPB}$ " dans l'allylation de l'acétylacétone par l'allyldiéthylamine conduit à un empoisonnement de l'espèce catalytique (entrée 18 et note (g)) comme ce que nous avons observé avec l'alcool allylique et le carbonate d'allyle et de méthyle (cf. chapitre II, II.1.2.3 et II.4.1.2 respectivement). Le système " $\text{Pd}(\text{OAc})_2 / \text{DPPB}$ " permet en revanche d'obtenir une réaction aussi rapide qu'avec l'acétoacétate de méthyle (entrées 19 et 15).

La figure 190 présente les activités moyennes obtenues lors des réactions d'allylation catalysées par les systèmes " $\text{Ni}(\text{COD})_2 / \text{DPPB}$ " et " $\text{Pd}(\text{OAc})_2 / \text{DPPB}$ ". Le nickel apparaît bien meilleur que le palladium sauf dans le cas de l'acétylacétone. Quel que soit le métal utilisé, l'acétoacétate de méthyle est plus réactif que le malonate de diméthyle ; le même phénomène a été observé précédemment avec l'alcool allylique et le carbonate d'allyle et de méthyle (cf. chapitre II, figure 69 et tableau 21, respectivement).



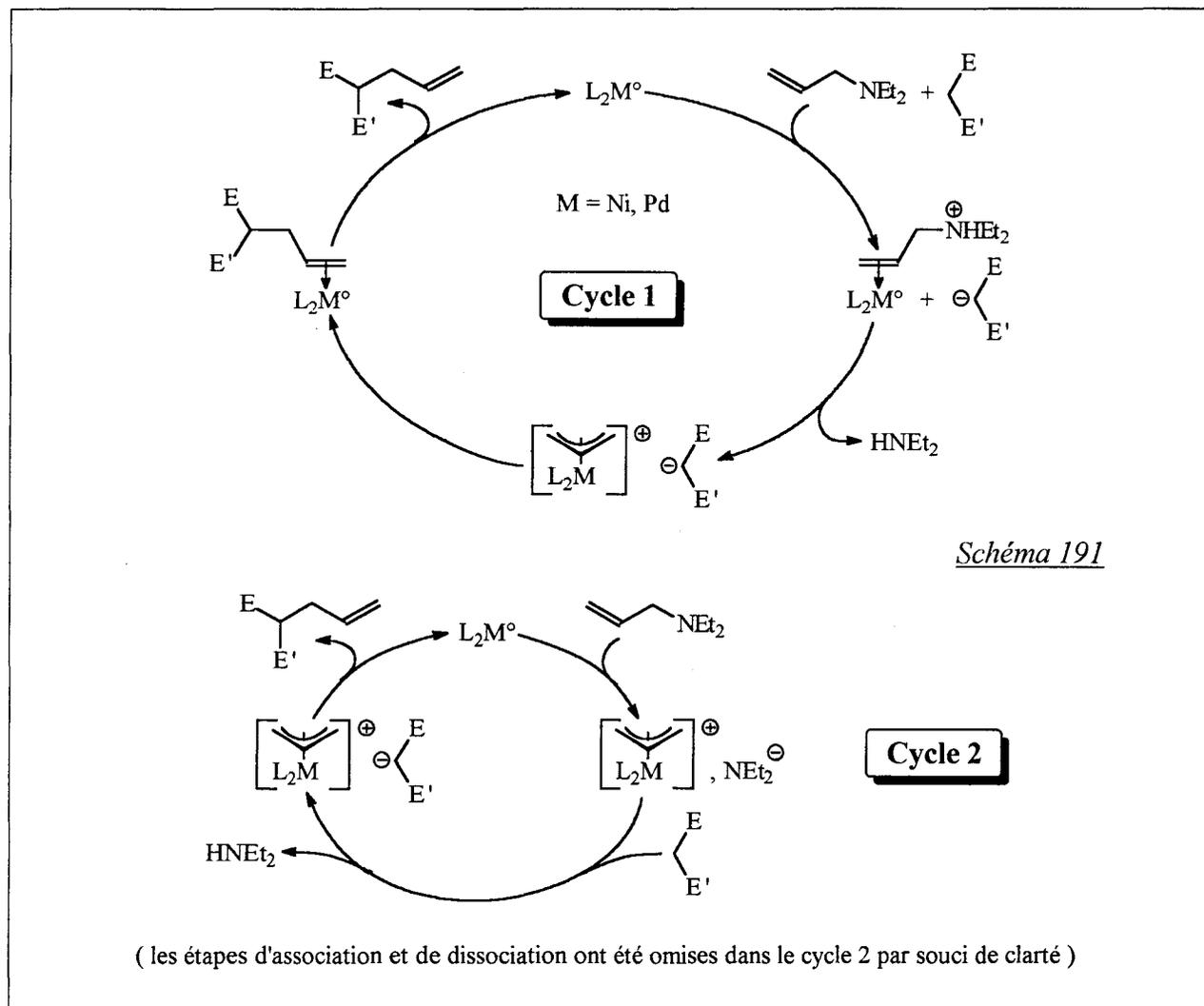
◆ Discussion

On peut proposer au moins deux cycles catalytiques pour la réaction étudiée (schéma 191): le premier suppose une participation du composé β -dicarboxylé à l'étape d'addition oxydante de l'allyldiéthylamine (schéma 191, cycle 1) ; le second ne fait intervenir ce composé qu'après génération du complexe " π -allylnickel / diéthylamidure" (schéma 191, cycle 2).

Etant donné la basicité de l'allyldiéthylamine ($\text{pKa}(\text{R}_3\text{N-H}^+) \sim 10-11$) et l'acidité des composés à méthylène actif utilisés (cf. figure 190), le cycle 1 est plus probable dans le cas de l'acétylacétone et de l'acétoacétate de méthyle.

Avec le malonate de diméthyle qui n'est pas suffisamment acide pour être déprotoné par l'amine allylique, la réaction aurait lieu préférentiellement selon le cycle 2 (pour des raisons cinétiques, le cycle 1 ne peut évidemment pas être totalement exclu, même dans ce cas).

Ce mécanisme différent pourrait être à l'origine du fait que les plus faibles activités catalytiques du palladium et du nickel (hormis l'empoisonnement) sont observées avec le malonate de diméthyle (figure 190).



- Les effets de solvant et de sel observés peuvent être justifiés de la même façon que dans l'allylation de la pipéridine par l'allyldiéthylamine : assistance à l'addition oxydante, influence sur la position des équilibres "complexe π -allyle neutre \leftrightarrow complexe π -allylique cationique" et mécanisme d'échange de paires d'ions, respectivement.

- Les réactions ne sont pas accélérées par l'utilisation de BSA ou d'acide acétique, probablement pour les raisons suivantes : un milieu basique empêche l'assistance acide à l'addition oxydante d'avoir lieu et un milieu acide neutralise l'anion nucléophile correspondant au composé β -dicarbonylé.

- En combinaison avec l'acétate de palladium, la supériorité de la DPPB par rapport à la triphénylphosphine peut être imputée à une densité électronique du centre métallique supérieure de l'espèce catalytique L_2Pd° correspondante (addition oxydante plus rapide) mais également à une stabilisation plus importante des complexes π -allyliques cationiques en raison du caractère bidentate de ce ligand^(73b) (attaque nucléophile plus rapide).

I.3 - Conclusion

De façon originale par rapport à la littérature, le système catalytique "Ni(COD)₂ / DPPB" présente une bonne activité dans des réactions d'allylation de nucléophiles "mous" par l'allyldiéthylamine.

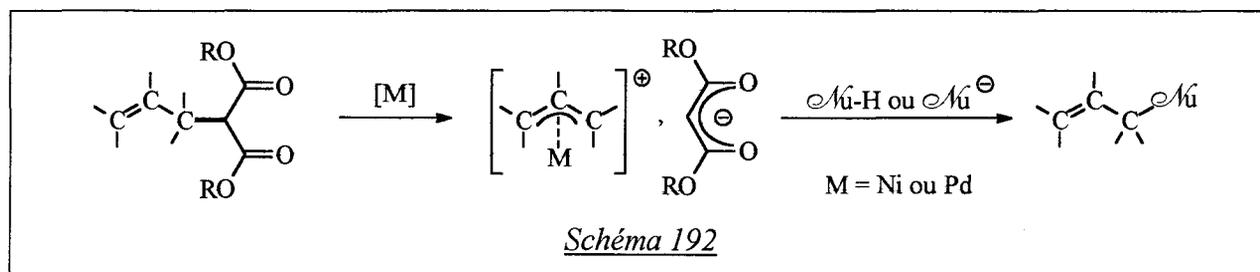
Avec la pipéridine comme nucléophile, la réaction présente une activité maximale dans le DMF et en présence d'acide acétique. Une interprétation faisant intervenir une assistance à l'addition oxydante et à l'attaque nucléophile a été réalisée pour expliquer ce résultat.

La réaction de l'acétoacétate de méthyle est plus rapide que celle du malonate de diméthyle. Comme avec la pipéridine, l'emploi du DMF comme solvant est bénéfique mais l'utilisation d'acide acétique diminue au contraire l'activité observée. Cette différence est imputable à une destruction des espèces nucléophiles anioniques impliquées dans ces réactions par neutralisation.

A part le cas de l'acétylacétone où un empoisonnement probable de l'espèce catalytique a lieu, le système "Ni(COD)₂ / DPPB" est apparu, quel que soit le nucléophile utilisé, plus performant que les catalyseurs au palladium à base de triphénylphosphine et de DPPB.

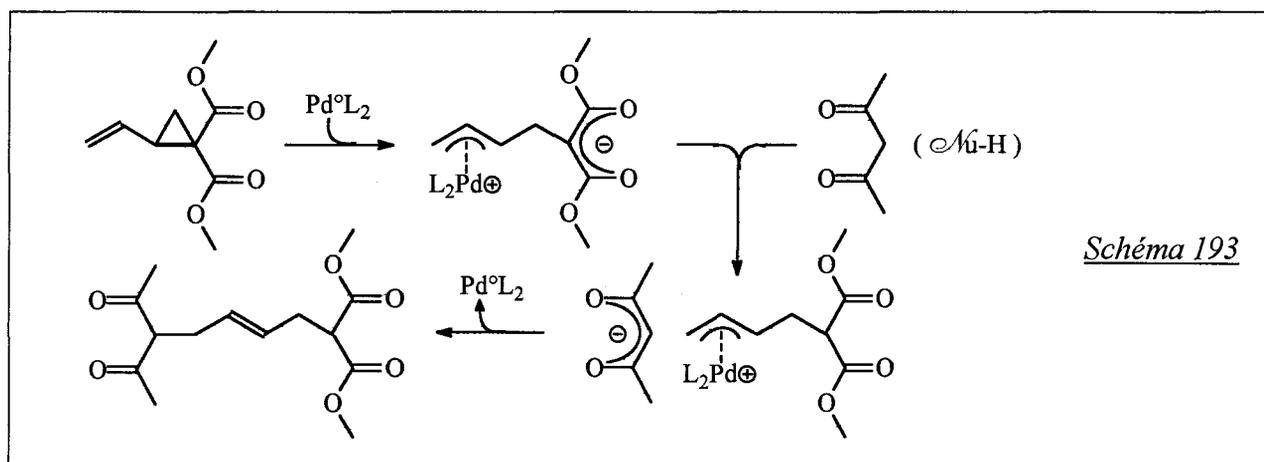
II - ACTIVATION DES DIESTERS MALONIQUES 2-ALLYLIQUES

Nous allons voir que la liaison carbone-carbone située en position allylique dans les diesters maloniques 2-allyliques peut être rompue par le nickel ou le palladium (schéma 192). Le complexe π -allylique qui résulte de cette activation est mis en évidence par réaction *in situ* avec un nucléophile. L'ensemble des deux étapes constitue un cas de substitution nucléophile allylique catalytique dans lequel le groupement partant est un anion malonique (schéma 192).

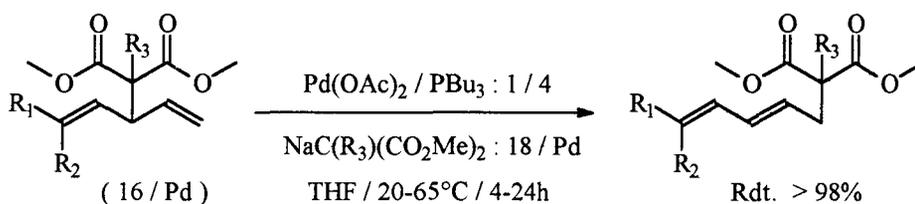


II.1 - Bibliographie

Ce type de réaction a été décrit par Burgess avec des dérivés du vinylcyclopropane et en utilisant le palladium[tétrakis(triphénylphosphine)] dans des conditions douces ⁽¹⁴²⁾ (schéma 193). Il s'agit toutefois d'un cas très particulier dans la mesure où l'étape d'addition oxydante est considérablement facilitée par l'ouverture simultanée d'un cycle tendu.

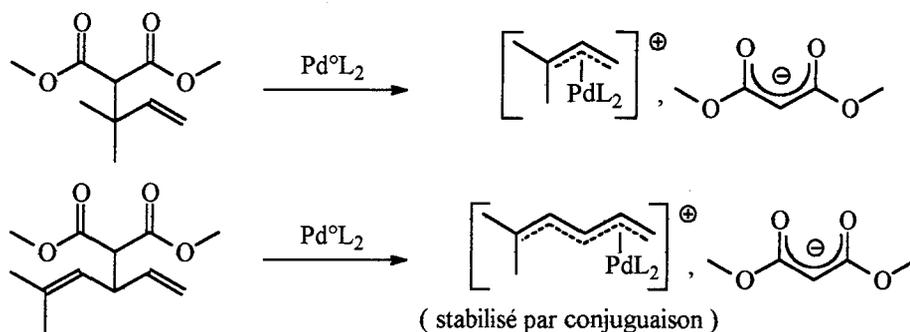
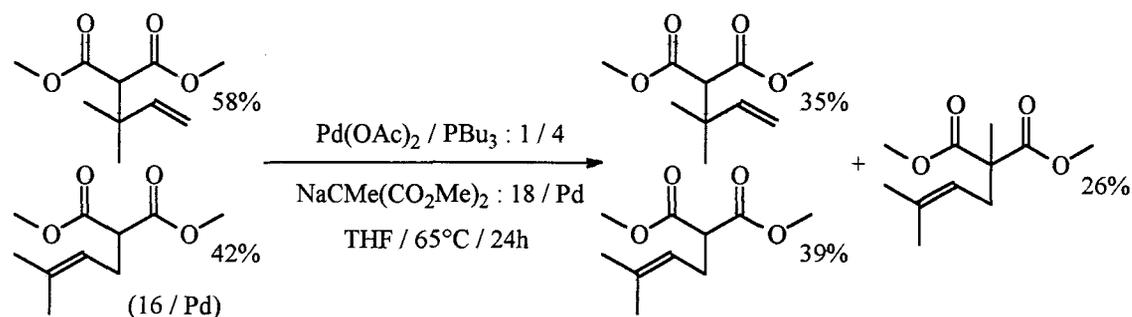


La transposition allylique des dérivés du 2-(divinylméthyl)malonate de diméthyle constitue un cas plus général. Catalysée par le palladium, cette réaction découverte par Bäckvall et collaborateurs est réalisée en présence d'un léger excès du sel de sodium correspondant au groupement malonique partant ⁽¹²⁶⁾ (schéma 194).



$\{R_1, R_2, R_3\} = \{Me, Me, Me\}; \{Me, H, Me\}; \{Me, H, H\}; \{H, H, Me\}; \{Ph, H, H\}$

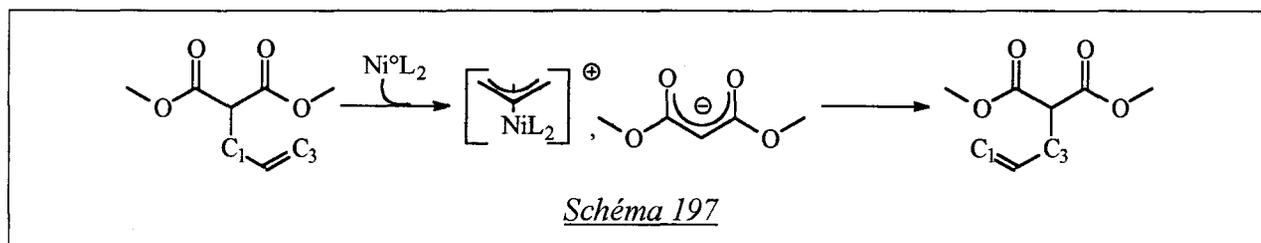
L'emploi de diesters maloniques monoallyliques conduit à une réaction plus lente ⁽¹²⁶⁾ (schéma 195), peut-être à cause de la stabilité inférieure du complexe π -allylique formé intermédiairement (schéma 196).



Ces travaux récents montrent que dans des conditions réactionnelles plus dures que celles utilisées dans l'alkylation d'acétates allyliques catalysée par le palladium, les anions dialkylmalonates peuvent se comporter comme des groupements partants. Jusque là considérée comme un processus irréversible, la réaction de Tsuji-Trost appliquée à des nucléophiles carbonés stabilisés peut donc dans certaines conditions être soumise à un contrôle thermodynamique.

II.2 - Résultats Expérimentaux

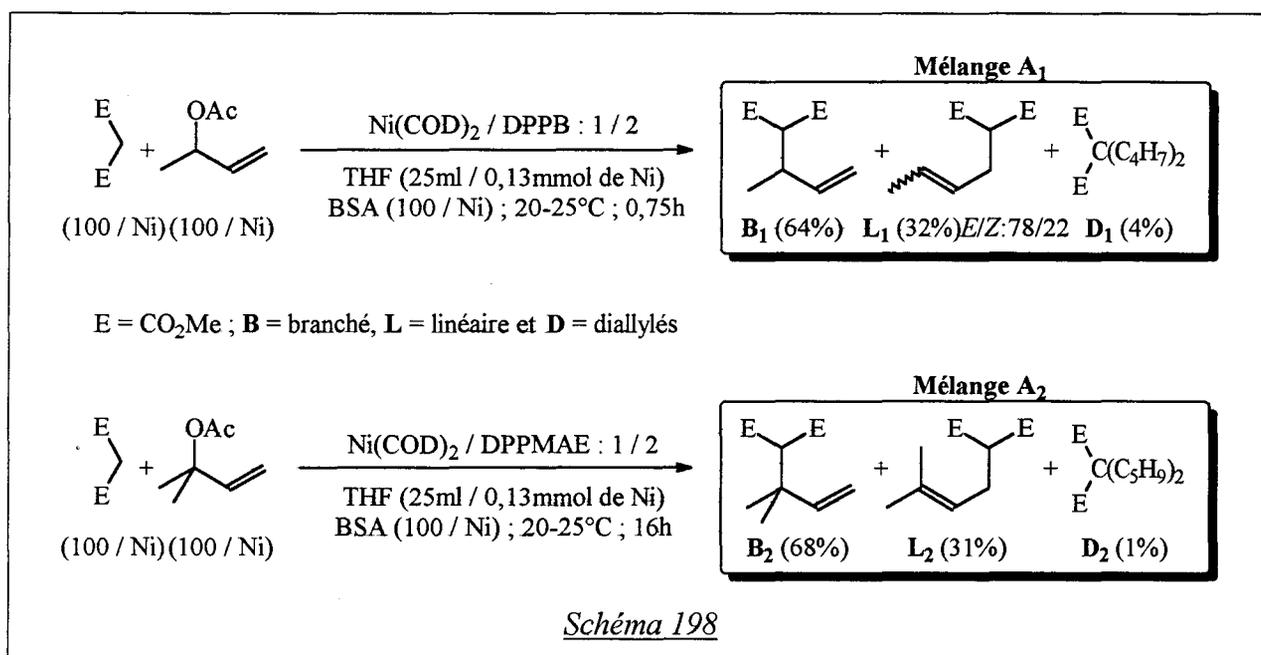
L'activité du système "Ni(COD)₂ / DPPB" dans l'activation de diesters maloniques 2-allyliques a été mise en évidence par réarrangement allylique (schéma 197) et par échange (schéma 192).



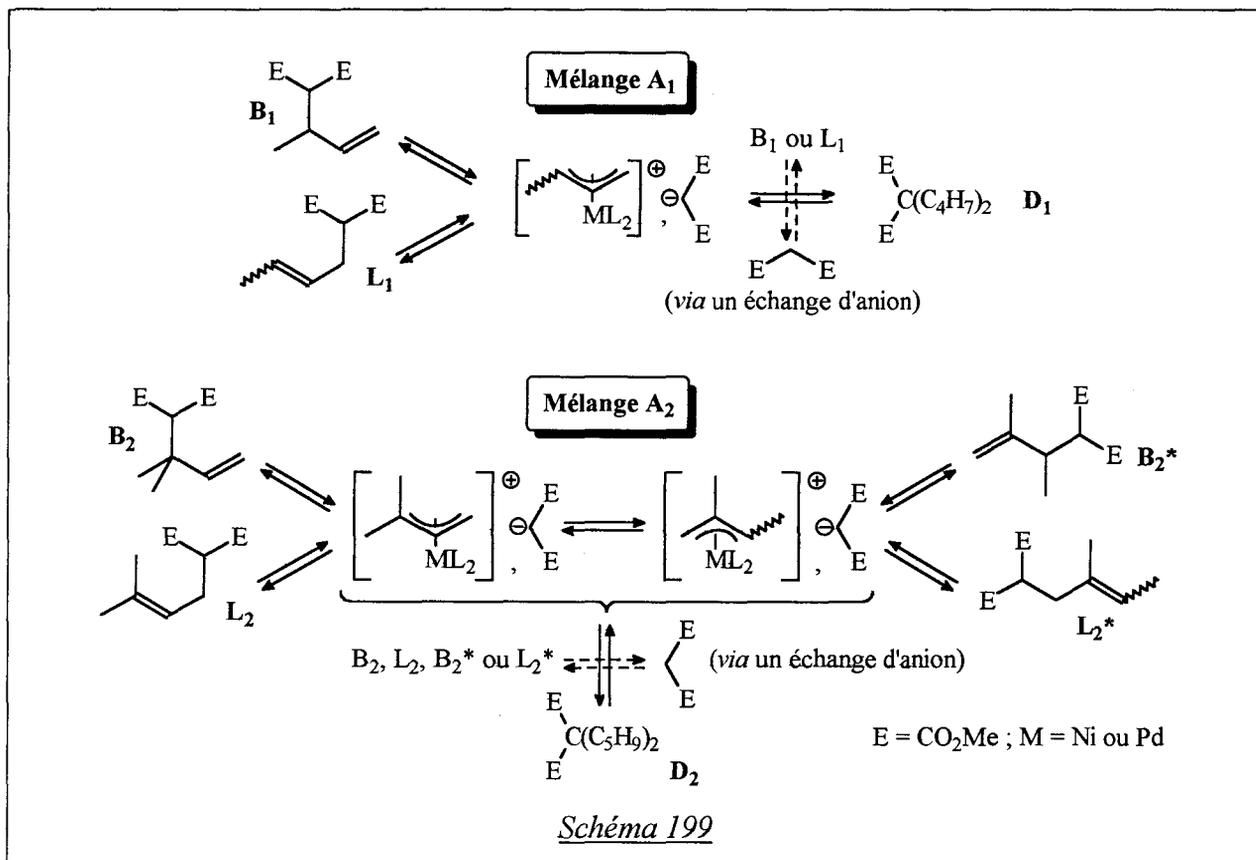
II.2.1 - Mise en évidence par réarrangement

II.2.1.1 - Réarrangement de squelette

Préparés sur la base de réactions étudiées lors du second chapitre (cf. tableaux 17 et 18) (schéma 198), les mélanges de diesters maloniques allyliques A₁ et A₂ ont permis d'évaluer les capacités relatives de quelques systèmes catalytiques à provoquer un réarrangement allylique.



Le schéma 199 indique les processus d'isomérisation possibles en fonction de la nature du mélange utilisé et le tableau 26 présente les résultats obtenus.



Quel que soit le mélange utilisé (A₁ ou A₂), on observe une isomérisation du produit branché (B₁ ou B₂) en le produit linéaire (L₁ ou L₂) thermodynamiquement plus stable (tableau 26).

Avec le mélange A₂, deux autres produits (B₂* et L₂*) sont formés à cause d'un réarrangement possible du complexe π-allylique intermédiaire par transfert d'hydrogène^(95b) (schéma 199).

L'isomérisation du composé branché s'accompagne dans tous les cas d'une croissance de la proportion des produits diallylés (D₁ ou D₂) que l'on peut expliquer par l'intervention de processus d'échange d'anion au niveau des complexes π-allyliques (schéma 199).

La vitesse de la réaction dépend du système catalytique employé :

♦ Mélange A₁

Associée au nickel[bis(cycloocta-1,5-diène)], la DPPB conduit à une isomérisation du produit branché (B₁) environ 10 fois plus rapide que lorsque l'on utilise la DPPMAE (entrées 2 et 1). A ligand identique, une activité initiale 170 fois plus faible est observée, dans les mêmes conditions réactionnelles, avec l'acétate de palladium (entrées 3 et 2).

Tableau 26 : Réarrangement allylique des mélanges **A**₁ et **A**₂ catalysé par le nickel et le palladium ; Conditions initiales :
Métal / fonctions allyliques : 1 / 25 ; T = 100°C ; Solvant = 12,5ml / 0,13 mmol de Ni ou de Pd

Entrée	Substrat (25 / métal)	Système catalytique ^(a)	Solvant	Coréactif ^(b) (50 / métal)	t(h) ^(c)	Conv. de B (%) ^(c)	Sélectivités ^(d)					TOF ^o ^(e) (h ⁻¹)
							B	L	D	B*	L*	
							B ₁	L ₁ (E/Z)	D ₁			
<i>Composition du mélange initial (A₁) :</i>							64	32 (78/22)	4			
1	A ₁	Ni ^o / DPPMAE	THF	NaCHE ₂	15	93	5	82 (61/39)	13	-	-	9
2	A ₁	Ni ^o / DPPB	THF	NaCHE ₂	1	96	3	84 (68/32)	13	-	-	85
3	A ₁	Pd ^{II} / DPPB	THF	NaCHE ₂	66	82	12	77 (68/32)	11	-	-	0,5
4	A ₁	Ni ^o / DPPB	DMF	-	20	92	6	66 (76/24)	28	-	-	5
							B ₂	L ₂	D ₂ ^(f)	B ₂ *	L ₂ *	
<i>Composition du mélange initial (A₂) :</i>							68	31	1	0	0	
5	A ₂	Ni ^o / DPPB	THF	-	55	44	39	44	3	10	3	0,5
6	A ₂	Ni ^o / DPPB	THF	NaBF ₄	20	99	<1	74	4	16	6	7
7	A ₂	Ni ^o / DPPB	DMF	-	8	100	0	64	6	21	9	13
					51	100	0	73	7	8	12	-
8	A ₂	Ni ^o / DPPB	THF	NaCHE ₂	0,33	100	0	91	9	0	0	250
9	A ₂	Ni ^o / DPPB	DMF	NaCHE ₂	1,5	98	1	88	8	2	1	55
10	A ₂	Pd ^{II} / DPPB	THF	NaCHE ₂	17,5	98	2	91	7	0	0	5
11	A ₂	Pd ^{II} / PPh ₃	THF	NaCHE ₂	52	15	59	37	4	0	0	0,1
12	A ₂	Pd ^{II} / DPPB	DMF	-	22	8	63	34	1	1	1	0,1

(a) Ni^o / DPPB = Ni(COD)₂ / DPPB : 1 / 2 ; Pd^{II} / DPPB = Pd(OAc)₂ / DPPB : 1 / 3 ; Pd^{II} / PPh₃ = Pd(OAc)₂ / PPh₃ : 1 / 5. (b) NaCHE₂ = Malonate de diméthyle préalablement sodé par 1 équivalent d'hydrure de sodium (E = CO₂Me). (c) t = temps optimisé requis pour atteindre la conversion indiquée de l'isomère branché. (d) Sélectivités = % molaires relatifs des composés allylés du mélange : **B** (branché), **L** (linéaire), **D** (diallylés), **B*** et **L*** (pour le mélange **A**₂) (cf. schéma 199). (e) TOF^o = Activité initiale de la réaction estimée à partir des courbes "conv. de **B** = f (temps)" (profils cinétiques de type logarithmique). (f) Dans tous les cas, le 2,2-bis(3,3-diméthylallyl)malonate de diméthyle représente au moins 90% des composés allylés **D**₂.

En plus du fait qu'elle soit plus lente, la réaction conduit à une quantité supérieure de produits diallylés (D_1) lorsqu'elle est réalisée en absence de coréactif nucléophile (entrées 4 et 2). Ceci peut être attribué au fait que les processus d'échange d'anion évoqués au schéma 199 prennent plus d'importance lorsque le milieu réactionnel est exempt de malonate de diméthyle sodé.

♦ Mélange A_2

Très lente en absence de nucléophile externe (entrée 5), la réaction du mélange A_2 avec le système "Ni(COD)₂ / DPPB" est accélérée par la présence de tétrafluoroborate de sodium (entrée 6) ou par l'utilisation du DMF comme solvant (entrée 7) (activité initiale multipliée par un facteur 14 et 26, respectivement). Ces effets de sel et de solvant précédemment observés avec l'allyldiéthylamine peuvent être justifiés de la même manière (cf. I.2.1).

Comme avec le mélange A_1 , le maximum d'activité est obtenu en présence de malonate de diméthyle sodé et la réaction est alors plus rapide dans le THF que dans le DMF (entrées 8 et 9). Dans ces conditions réactionnelles, les composés B_2^* et L_2^* sont d'autre part formés en quantité beaucoup plus faible que dans les cas précédents (comparer les entrées 8-9 avec 5-7). En présence de nucléophile externe, la durée de vie du complexe π -allylique issu de l'addition oxydante de B_2 et de L_2 serait suffisamment faible pour que celui-ci n'ait pas le temps de se réarranger.

Dans les conditions optimales établies avec le nickel, le système "Pd(OAc)₂ / DPPB" conduit à une réaction 50 fois plus lente (entrées 10 et 8) et comme dans l'allylation du malonate de diméthyle par l'allyldiéthylamine (cf. tableau 25, entrées 9 et 11), la triphénylphosphine donne un résultat très inférieur à celui de la DPPB (entrées 11 et 10). Utilisé dans le DMF en absence de malonate de diméthyle sodé, le système palladié est 130 fois moins efficace que le système au nickel, si on en juge par les activités initiales obtenues dans chaque cas (entrées 12 et 7).

II.2.1.2 - Racémisation

La racémisation d'un diester malonique allylique chiral, selon un processus de transposition allylique catalysé par le nickel ou le palladium, est une conséquence directe de l'activation carbone-carbone évoquée précédemment (schéma 200).

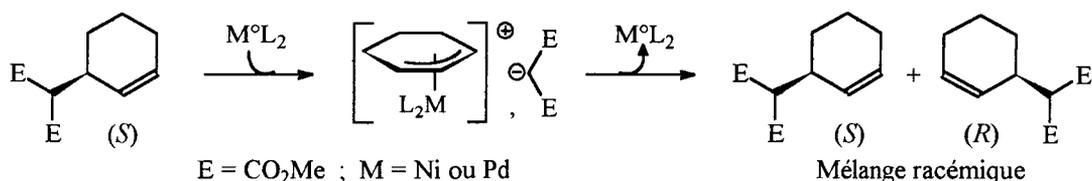


Schéma 200

Dans l'optique de réaliser ce type de racémisation, nous avons préparé du (*S*)-2-(cyclohex-2-ényle)malonate de diméthyle avec un excès énantiomérique de 40%, en utilisant une réaction décrite dans le chapitre précédent (cf. chapitre II, II.3.4.2, tableau 19, entrée 11 et en utilisant le ligand énantiomère, soit la (*R*)-Ph,Ph-oxoProNOP).

En présence du système "Ni(COD)₂ / DPPB", ce composé est pratiquement racémisé au bout de 85h à 100°C dans les conditions de la figure 202 (figure 202, ligne ❶).

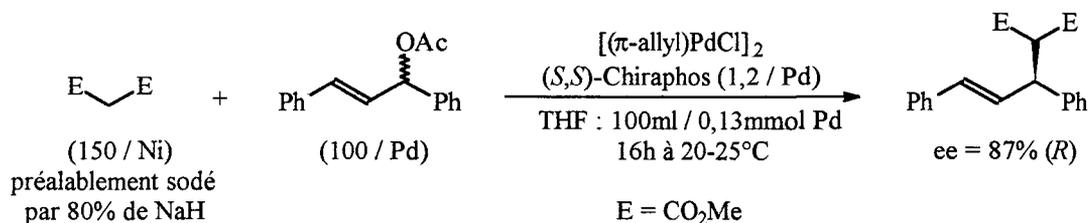


Schéma 201

Synthétisé selon une réaction de Tsuji-Trost asymétrique rapportée dans la littérature ⁽¹⁴³⁾ (schéma 201), le (*R*)-*trans*-2-(1,3-diphénylallyl)malonate de diméthyle à 87% d'ee n'a pu être racémisé par le nickel. En effet, un empoisonnement rapide du système catalytique se produit dans ce cas, comme ce qui avait été observé avec l'acétate correspondant (cf. chapitre II, II.3.4.2).

La racémisation de ce composé est en revanche obtenue à l'aide du système "Pd(OAc)₂ / DPPB" après environ une semaine à 100°C (figure 202, ligne ❷).

La figure 202 montre la décroissance des excès énantiomériques observée lors des deux expériences de racémisation effectuées. Il a été vérifié qu'en absence des systèmes catalytiques, les produits ne s'isomérisent pas dans les conditions réactionnelles employées.

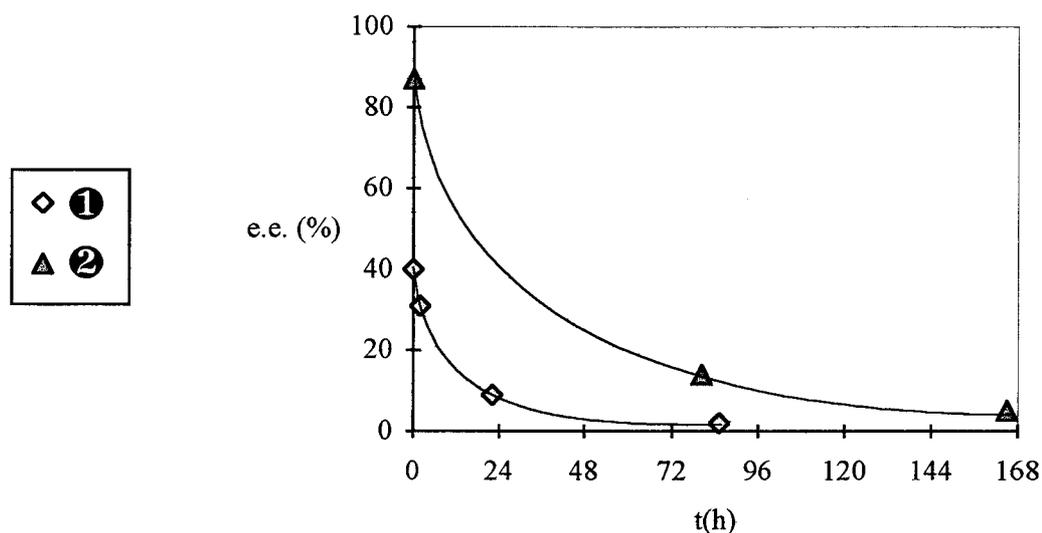
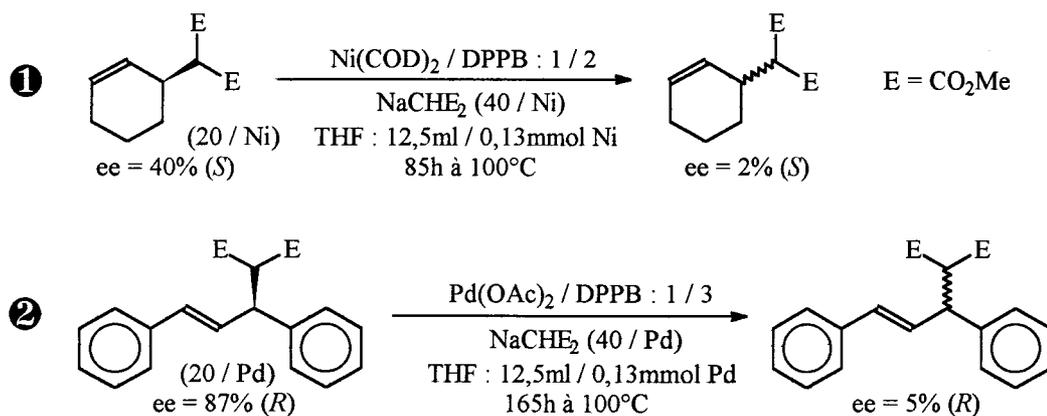


Figure 202 : Evolution au cours du temps de l'excès énantiomérique des malonates de diméthyle 2-allyliques chiraux utilisés dans les expériences de racémisation ci-dessus

II.2.2 - Mise en évidence par échange

La capacité du système "Ni(COD)₂ / DPPB" à couper la liaison carbone-carbone en position allylique dans les diesters maloniques 2-allyliques a été mise en évidence sans équivoque par une réaction de redistribution des groupements allyles entre le 2,2-diallylmalonate de diméthyle et le malonate de diméthyle (schéma 203).

Réalisée à 100°C dans le DMF et en absence de base, la réaction conduit sélectivement à la formation d'allylmalonate de diméthyle selon le cycle catalytique représenté au schéma 204. Avec 4% de nickel par rapport au substrat diallylique, on obtient une conversion de 55% en 43h (85% en 165h) et une activité initiale de 0,7 h⁻¹ (schéma 203).

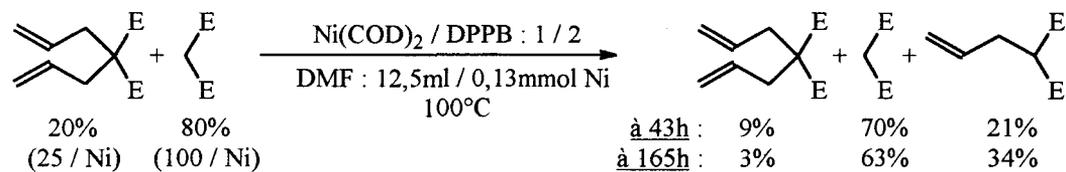
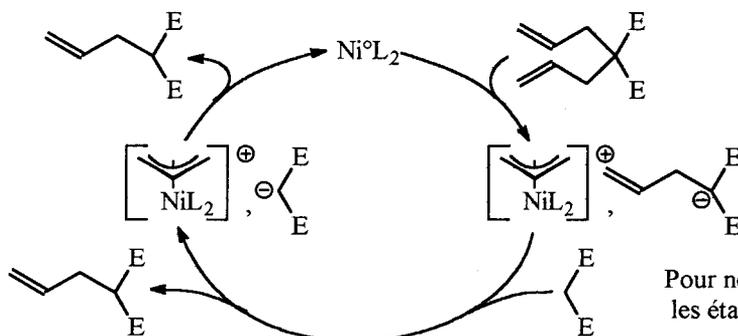


Schéma 203



Pour ne pas surcharger le cycle catalytique, les étapes d'association et de dissociation n'ont pas été représentées.

Schéma 204

II.3 - Conclusion

Connue depuis peu pour être catalysée par le palladium, l'activation des diesters maloniques 2-allyliques par coupure de la liaison carbone-carbone située en position allylique peut également être réalisée en utilisant le système au nickel : "Ni(COD)₂ / DPPB".

L'étude de la transposition allylique du 2-(1-méthylallyl)malonate de diméthyle et du 2-(1,1-diméthylallyl)malonate de diméthyle a permis de montrer que quel que soit le catalyseur employé, la réaction est facilitée en présence de malonate de diméthyle sodé. Avec le système "Ni(COD)₂ / DPPB", la réaction peut également être réalisée en absence de nucléophile externe et une activité correcte est alors maintenue si l'on opère en présence d'un sel ou dans le DMF. A ligand identique, l'acétate de palladium conduit à des vitesses d'isomérisation beaucoup plus faibles que le nickel (activités initiales 50 à 170 fois plus petites).

Catalysée par le système "Ni(COD)₂ / DPPB" et en absence de base, l'allylation du malonate de diméthyle par le diallylmalonate de diméthyle constitue un autre exemple de ce type d'activation carbone-carbone.

Des diesters maloniques allyliques chiraux ont été racémisés par les complexes Ni⁰(DPPB) et Pd⁰(DPPB) générés *in situ* à partir du nickel[bis(cycloocta-1,5-diène)] ou de l'acétate de palladium. Ces résultats permettent d'affirmer qu'un contrôle thermodynamique est susceptible de s'exercer sur les réactions de substitution nucléophile allylique asymétrique dans lesquelles des nucléophiles carbonés stabilisés sont utilisés ; dans cette situation et en dépit de l'induction asymétrique réalisée par le catalyseur, un mélange racémique serait obtenu au bout d'un temps infini.

III - CONCLUSION

Le nickel est capable d'activer des amines et des diesters maloniques, respectivement *N*- et 2-allyliques, de la même manière que certains complexes du palladium décrits dans la littérature.

La pipéridine, le malonate de diméthyle et l'acétoacétate de méthyle peuvent ainsi être allylés par l'allyldiéthylamine en utilisant le système "Ni(COD)₂ / DPPB". Les meilleurs résultats sont obtenus dans le DMF et l'ajout de perchlorate de tétrabutylammonium dans le milieu réactionnel est bénéfique dans tous les cas. Les tests comparatifs effectués avec l'acétate de palladium associé à la triphénylphosphine ou la DPPB conduisent à des activités nettement plus faibles que celles obtenues avec le nickel.

L'étape d'attaque nucléophile des complexes π -allylnickel par l'anion du malonate de diméthyle est réversible ; ce fait est mis en évidence par les bonnes performances catalytiques du système "Ni(COD)₂ / DPPB" dans les réactions suivantes :

- transposition de diesters maloniques allyliques ramifiés en leur isomère linéaire
- racémisation du 2-(cyclohex-2-ényl)malonate de diméthyle optiquement actif
- désallylation du 2,2-diallylmalonate de diméthyle par le malonate de diméthyle

Une étude systématique réalisée dans le cadre de la première réaction montre que les activités les plus importantes sont obtenues en présence de malonate de diméthyle sodé. Il est toutefois possible de conserver une vitesse de transposition appréciable en absence de nucléophile externe, à condition d'opérer dans le DMF. Comparativement au nickel, les systèmes palladiés testés fournissent d'autre part des réactivités très modestes.

Dans les réactions de type Tsuji-Trost où sont impliqués des dérivés allyliques possédant de mauvais groupements partants tels qu'une amine (voire un amidure) ou un anion malonique, le nickel donne donc, en combinaison avec le ligand DPPB, de meilleurs résultats que le palladium. Dans l'hypothèse d'une étape d'addition oxydante cinétiquement déterminante pour ces réactions, la supériorité du nickel pourrait être justifiée par son électronégativité inférieure à celle du palladium ($E_N=1,8$ pour Ni et 2,2 pour Pd). En effet, le complexe Ni⁰L₂ serait pour cette raison plus polarisable (plus nucléophile) que son analogue palladié ce qui augmenterait la vitesse de la réaction par influence sur l'addition oxydante du dérivé allylique (S_N2 intramoléculaire).

CONCLUSION GÉNÉRALE

Le complexe $\text{Ni}^\circ(\text{DPPB})_2$ formé en solution par combinaison du nickel[bis(cycloocta-1,5-diène)] avec le ligand 1,4-bis(diphénylphosphino)butane présente des propriétés catalytiques intéressantes dans la chimie des dérivés allyliques.

En présence de 2 équivalents d'acide trifluoroacétique, ce complexe génère *in situ* un hydrure de nickel cationique qui catalyse l'isomérisation d'alcools allyliques tels que le géraniol et prénil en leur aldéhyde correspondant, le citronellal et l'isovaléraldéhyde respectivement. Les meilleurs rendements sont obtenus en présence de butane-1,2-diol, dont le rôle principal est d'acétaliser les fonctions aldéhydes produites pour éviter une inhibition de l'espèce catalytique par celles-ci.

Utilisé sans cocatalyseur acide, le complexe $\text{Ni}^\circ(\text{DPPB})_2$ est actif dans l'allylation de nucléophiles "mous" par des dérivés allyliques oxygénés et constitue à ce titre une alternative possible à la catalyse traditionnelle par le palladium (réaction de Tsuji-Trost).

Pour un même nucléophile (amine secondaire ou composé β -dicarbonylé), les activités obtenues dépendent principalement de la nature du groupement partant oxygéné. L'acétate d'allyle conduit ainsi à de meilleurs résultats que l'alcool allylique. Une réactivité appréciable est de ce fait maintenue avec les acétates allyliques substitués et peut être augmentée, dans la plupart des cas, par l'utilisation de la bis(aminophosphine) DPPMAE à la place de la DPPB.

Réalisée en présence de ligands chiraux dérivés d'aminoalcools associés au nickel zérovalent, l'alkylation de l'acétate de cyclohex-2-ényle par le malonate de diméthyle constitue une application asymétrique de ce type de réaction. Un excès énantiomérique de 40% est obtenu avec l'aminophosphine-phosphinite "Ph,Ph-oxoProNOP".

Le carbonate d'allyle et de méthyle et l'acétoacétate d'allyle conduisent, en présence du système " $\text{Ni}(\text{COD})_2 / \text{DPPB}$ ", à des processus de décarboxylation-allylation semblables à ceux de la catalyse par le palladium.

Dans la mesure où les réactions précédentes font intervenir dans leur mécanisme des entités chargées (complexes π -allyliques cationiques, anions nucléophiles), certaines d'entre elles sont particulièrement sensibles à la nature du solvant utilisé ainsi qu'à la présence d'un sel dans le milieu réactionnel. Une étude de ces phénomènes effectuée dans le cadre de la réaction

d'allylation de la diéthylamine par l'acétate d'allyle montre que l'influence du sel a probablement lieu par modification de la force ionique de la solution mais aussi par un mécanisme d'échange de paire d'ions.

Le complexe $\text{Ni}^\circ(\text{DPPB})_2$ est actif dans des réactions de Tsuji-Trost où sont impliqués des amines allyliques ou des diesters maloniques 2-allyliques, c'est à dire des dérivés allyliques respectivement azotés et carbonés. Cette propriété est mise en évidence dans l'allylation de nucléophiles "mous" par l'allyldiéthylamine ainsi que par des réactions de transposition (réarrangement de squelette ou racémisation) et de désallylation de dérivés de l'allylmalonate de diméthyle.

Pour l'ensemble des réactions de substitution nucléophile allylique effectuées, il apparaît que si les complexes du palladium présentent une activité catalytique vraisemblablement supérieure à celle des complexes du nickel dans le cas des acétates allyliques, ce principe n'est pas généralisable aux dérivés allyliques possédant un groupement partant médiocre.

Ainsi, l'allylation de l'acétoacétate de méthyle par l'alcool allylique ou l'allyldiéthylamine est environ 12 fois plus rapide lorsque le système catalytique " $\text{Ni}(\text{COD})_2 / \text{DPPB}$ " est utilisé à la place du système " $\text{Pd}(\text{OAc})_2 / \text{DPPB}$ ". De même, le nickel provoque une isomérisation du 2-(1,1-diméthylallyl)malonate de diméthyle en 2-(3,3-diméthylallyl)malonate de diméthyle, 50 fois plus rapide que le palladium.

Ces résultats, qui peuvent être interprétés par le fait que le nickel est un métal plus "mou" que le palladium, mériteraient d'être complétés par une étude s'attachant également à l'influence de la nature du ligand utilisé sur la vitesse des réactions.

La substitution possible de catalyseurs à base de métaux précieux tels que le rhodium (procédé Takasago) ou le palladium (réaction de Tsuji-Trost) par des catalyseurs au nickel, comparativement peu onéreux, peut présenter un intérêt important d'un point de vue industriel. Même si des considérations environnementales interviennent parallèlement au coût et aux performances d'un métal dans le choix d'un procédé industriel de catalyse homogène et que, de ce point de vue, le nickel n'est peut-être pas un bon candidat, il est toujours bon d'avoir à sa disposition plusieurs systèmes susceptibles de catalyser une réaction donnée. La viabilité d'un procédé performant dans le présent peut en effet être remise en question avec le temps.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

I - ANALYSES

La structure des produits issus des réactions effectuées a été établie par RMN ^1H et $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ à l'aide d'un appareil Brüker AC-300.

Les pouvoirs rotatoires des produits d'allylation asymétrique ont été déterminés à l'aide d'un polarimètre Perkin-Elmer 141.

Les analyses CPV ont été effectuées sur un chromatographe Chrompack CP-9001 à ionisation de flamme couplé à un intégrateur Spectra Physics et équipé d'une colonne CPSil5CB (25m x 0,12mm). Les conditions adoptées sont les suivantes : T° injecteur = T° détecteur = 250°C , gaz vecteur = azote, pression en tête de colonne = 0,3bar ; le programme de température choisi dépend du test effectué (cf. tests représentatifs).

II - RAMPE ET RÉACTEUR

Tous les tests catalytiques ont été réalisés sous atmosphère inerte à l'aide d'une rampe composée d'une ligne à vide et d'une ligne à azote.

Le réacteur utilisé est un tube de verre pouvant supporter une pression de quelques bars. L'étanchéité est assurée par un joint torique en téflon. Une tubulure latérale permet le dégazage et la mise sous atmosphère inerte pendant la charge du réacteur et les prises d'échantillons.

III - SOLVANTS

Le toluène et le THF sont séchés sur CaCl_2 puis déperoxydés par passage sur alumine WOELM superactivée. Ils sont ensuite distillés en présence de benzophénone et sous azote, sur sodium et sur potassium respectivement.

Toutefois, l'utilisation de toluène ou de THF non distillés n'affecte pas la reproductibilité des essais, à condition que ces solvants soient correctement dégazés avant utilisation. L'acétonitrile, le DMF et les étalons internes (heptane, éthylbenzène, décane) sont utilisés sans purification préalable.

VI - SUBSTRATS ALLYLIQUES

Les dérivés allyliques d'origine commerciale sont utilisés sans purification préalable : cycloocta-1,5-diène, géraniol, prénil, cyclohex-2-én-1-ol, alcool allylique, éther diallylique, oxyde d'allyle et d'éthyle, vinyloxirane, acétate d'allyle, acétate de géranyle, acétate de néryle, acétate de linalyle, oxyde d'allyle et de phényle, oxyde de méthallyle et de phényle, carbonate d'allyle et de méthyle, acétoacétate d'allyle et allyldiéthylamine.

Les acétates de 1-méthylallyle, de méthallyle, de crotyle, de prényle, de 1,1-diméthylallyle et de cyclohex-2-ényle ont été préparés à partir des alcools correspondants (commerciaux) par estérification dans la pyridine (3 équivalents / à l'alcool) et à l'aide d'anhydride acétique (1,1 équivalents / à l'alcool). La réaction est achevée en une nuit à température ambiante, sauf dans le cas de l'alcool tertiaire 2-méthylbut-3-én-2-ol qui nécessite un reflux pendant 24h. Après élimination de la pyridine par un lavage acide (HCl aqueux), l'ester est dilué dans l'éther diéthylique, lavé par une solution aqueuse de carbonate de potassium jusqu'à neutralité, puis séché sur sulfate de magnésium. Après évaporation sous vide de l'éther diéthylique, l'ester est distillé puis caractérisé par RMN.

Le benzoate d'allyle est préparé de la même façon à partir de l'alcool allylique et de l'anhydride benzoïque.

L'acétate de 1,1-diméthylallyle conduit à un empoisonnement du système catalytique "Ni(COD)₂ / DPPB". Ce substrat a été redistillé puis testé à nouveau mais sans succès. Il est donc très peu probable qu'une impureté présente dans ce composé soit responsable de la dégradation du catalyseur. Cette affirmation est confirmée par le fait que ce même substrat peut être alkylé, sans qu'un problème d'empoisonnement ne soit observé, en utilisant le système "Ni(COD)₂ / DPPMAE" *a priori* plus sensible (rupture envisageable des liaisons P-N).

L'acétate de 1,3-diphénylallyle est obtenu par estérification de l'alcool correspondant, synthétisé à partir du *trans*-cinnamaldéhyde et du bromure de phénylmagnésium, selon une méthode décrite dans la littérature ⁽¹⁴⁴⁾.

V - NUCLÉOPHILES

Distillé ou pas, le phénol conduit à des résultats rigoureusement identiques lors de son allylation par le carbonate d'allyle et de méthyle.

La diéthylamine et les composés β -dicarbonylés (malonate de diméthyle, acétoacétate de méthyle et acétylacétone) sont utilisés sans purification préalable.

VI - ACIDES ET BASES

L'acide acétique et le méthanol (absolu) sont utilisés sans purification préalable. L'acide trifluoroacétique est conservé sous azote dans un tube de Schlenk muni d'un bouchon torique en téflon.

Le *N,O*-bis(triméthylsilyl)acétamide (BSA) et la triéthylamine sont utilisés sans purification préalable. L'hydruure de sodium est stocké sous azote en tube de Schlenk.

VII - SYSTÈMES CATALYTIQUES

L'acétate de palladium et le nickel[bis(acétylacétonate)] sont utilisés sans précaution particulière. Très sensible à l'air, le nickel[bis(cycloocta-1,5-diène)] (Strem) doit être manipulé sous courant d'azote.

La DPPB et la triphénylphosphine sont pesées à l'air. En revanche, la tributylphosphine, les aminophosphine-phosphinites ainsi que les bis(aminophosphine)s doivent être manipulées sous azote. Les ligands AMPP et BAMP ont été synthétisés par phosphinylation d'aminoalcools et de diamines, selon des méthodes développées au laboratoire^(130, 131).

VIII - TESTS CATALYTIQUES REPRÉSENTATIFS

a) Isomérisation du géraniol effectuée en présence de butane-1,2-diol :

Le nickel[bis(cycloocta-1,5-diène)] (36mg, 0,13mmol) est transféré sous courant d'azote dans un réacteur en verre muni d'un barreau aimanté et équipé d'un bouchon torique en téflon.

La DPPB (111mg, 0,26mmol, 2 équivalents) est dissoute dans 5ml de toluène puis transférée après dégazage dans le réacteur. On obtient alors une solution orangée qu'on laisse sous agitation quelques minutes.

Dans un tube de Schlenk sont ensuite pesés successivement le géraniol (1,4g, 9,1mmol, 70 équivalents / Ni), le décane (étalon interne, 0,5g) et le butane-1,2-diol (1,23g, 13,7mmol, 1,5 équivalents / géraniol). Après dégazage, ce mélange est à son tour transféré dans le réacteur.

A l'aide d'une seringue graduée de 1ml, on ajoute ensuite dans le milieu maintenu sous agitation 0,85ml d'une solution toluénique de TFA à 0,6 mmol.ml⁻¹ préalablement préparée sous azote (soit 0,51mmol de TFA, 4 équivalents / Ni). Un changement instantané de coloration, de l'orange au rouge-orangé, est alors observé. On effectue un prélèvement pour une analyse du milieu initial par CPV (programme de température du four optimisé pour la séparation de tous les constituants du mélange initial et en cours de réaction : isotherme à 40°C pendant 10mn, puis croissance affine jusque 210°C à une vitesse de 20°C/mn).

Le réacteur est ensuite plongé dans un bain d'huile thermostaté à 80°C (une évolution lente de la coloration est alors constatée : du rouge à l'orangé puis au jaune). L'évolution de la composition du milieu réactionnel est suivie par analyse en CPV d'échantillons prélevés au cours du temps. La conversion du géraniol est calculée à partir de la diminution de son pic chromatographique par rapport à l'étalon. De même, les rendements et les sélectivités sont calculés en tenant compte du coefficient de réponse des produits par rapport au décane. Pour chaque analyse, on vérifie que le bilan matière est respecté. En fin de réaction, le dioxolane "citronellal + butane-1,2-diol" (cf. schéma 31) est isolé et caractérisé par RMN ¹H, ¹³C{¹H} et spectrométrie de masse :

- RMN ¹H (CDCl₃, /TMS) δ(ppm) = 5,06(t, J 7Hz, 1H) • 4,9(t, J 5Hz, 1H) • 3,89(m, 2H) • 3,48(m, 1H) • 1,94(m, 2H) • 1,63(s, 3H) • 1,56(s, 3H) • 1,5-1(m, 7H) • 0,92(d, J 10Hz, 3H) • 0,91(d, J 9Hz, 3H).

- RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃, /TMS) δ(ppm) = 131,1 • 124,7 • 103,7 • 77,7 • 69,1 • 41,2 • 37,4 • 28,9 • 26,6 • 25,7 • 25,3 • 19,8 • 17,6 • 9,8.

- Masse, m/z (intensité relative) = 226(2){M⁺} • 141(24) • 121(35) • 101(61) • 95(24) • 81(20) • 69(31) • 55(100).

b) Allylation du malonate de diméthyle par l'alcool allylique

La préparation du complexe Ni(DPPB)₂ en solution se déroule de la même manière que pour le test précédent (sauf que 12,5ml de toluène sont utilisés au lieu de 5ml).

Dans un tube de Schlenk sont ensuite pesés successivement l'alcool allylique (0,37g, 6,5mmol, 50 équivalents / Ni), le malonate de diméthyle (1,29g, 9,8mmol, 1,5 équivalents / alcool allylique) et l'heptane (étalon interne, 0,5g). Après dégazage, le mélange obtenu est

transféré dans le réacteur puis un prélèvement est effectué pour une analyse CPV du milieu initial (programme de température du four : croissance de 60 à 210°C, à raison de 10°C/mn).

Le réacteur est alors plongé dans un bain d'huile thermostaté à 80°C. La réaction est suivie par des analyses régulières de la composition du milieu réactionnel par CPV. La conversion de l'alcool allylique au cours du temps est calculée à partir de la diminution de son pic chromatographique par rapport à l'étalon heptane et vérifiée par la diminution du pic du malonate de diméthyle. Les sélectivités en 2-allyl- et 2,2-diallyl-malonate de diméthyle sont calculées à partir des coefficients de réponse respectifs de ces composés par rapport à l'heptane. Les produits formés sont identifiés par leur temps de rétention en CPV (produits commerciaux) et leur structure est confirmée par RMN après isolement.

La façon de procéder est semblable quel que soit le nucléophile utilisé (diéthylamine, autre composé β -dicarboxylé que le malonate de diméthyle ou alcool allylique lui même dans le cas de l'éthérisation), moyennant quelques changements dans les rapports entre réactifs et catalyseur et en adaptant au cas par cas le programme de température pour la CPV.

L'allylation du malonate de diméthyle par l'allyldiéthylamine ou le carbonate d'allyle et de méthyle est basée sur un mode opératoire équivalent.

Pour les essais réalisés avec le système "Pd(OAc)₂ / DPPB", la solution catalytique est préparée de la façon suivante. L'acétate de palladium (29mg, 0,13mmol) est pesé dans le réacteur muni d'un barreau aimanté et placé sous azote. La DPPB (166mg, 0,39mmol, 3 équivalents / Pd) est dissoute dans le solvant puis transférée après dégazage dans le réacteur. On obtient alors une solution jaune qu'on laisse sous agitation 15mn avant utilisation.

c) Allylation de la diéthylamine par l'acétate d'allyle en présence d'hexafluorophosphate de tétrabutylammonium

L'hexafluorophosphate de tétrabutylammonium (0,25g, 0,65mmol, 5 équivalents / Ni) est pesé dans un réacteur en verre muni d'un barreau aimanté. La solution catalytique (0,13mmol de Ni(DPPB)₂) est préparée dans un tube de Schlenk en utilisant 12,5ml de THF, puis transférée sous azote dans le réacteur.

L'acétate d'allyle (2,60g, 26mmol, 200 équivalents / Ni), la diéthylamine (5,7g, 78mmol, 3 équivalents / acétate d'allyle) et l'heptane (0,5g) sont dégazés ensemble dans un tube de Schlenk puis ajoutés à leur tour dans le réacteur. Après avoir prélevé un échantillon du milieu initial (programme de température du four pour la CPV : 60°C isotherme), le réacteur est plongé dans un bain d'huile à 50°C.

Pour cette expérience, le col du réacteur est équipé d'un septum traversé par un tube de transfert et un courant d'azote arrivant par la tubulure latérale est maintenu en permanence. Ce dispositif permet d'effectuer un prélèvement toutes les minutes et d'obtenir ainsi la forme précise de la courbe de conversion de l'acétate d'allyle (conversion calculée à partir de la diminution du pic chromatographique de l'acétate d'allyle par rapport à celui de l'heptane et vérifiée en examinant l'évolution du pic de l'allyldiéthylamine).

La réaction est achevée en 14mn (cf. figure 95) et le milieu réactionnel reste homogène du début à la fin du test catalytique.

L'allyldiéthylamine formée est identifiée par son temps de rétention en CPV (produit commercial) et sa structure est confirmée par RMN après isolement.

d) Diallylation du malonate de diméthyle par l'acétate de méthallyle

Le nickel[bis(cycloocta-1,5-diène)] (36mg, 0,13mmol) est transféré sous courant d'azote dans un réacteur en verre muni d'un barreau aimanté et équipé d'un bouchon torique en téflon.

La DPPMAE (119mg, 0,26mmol, 2 équivalents) est pesée sous azote puis dissoute dans 12,5ml de THF préalablement dégazé. La solution obtenue est transférée dans le réacteur. Cette opération conduit à l'obtention d'un complexe rouge vif.

On pèse ensuite successivement dans un tube de Schlenk, le malonate de diméthyle (430mg, 3,3mmol, 25 équivalents / Ni), l'acétate de méthallyle (1,13g, 9,9mmol, 3 équivalents / malonate de diméthyle), le BSA (2,01g, 9,9mmol, 3 équivalents / malonate de diméthyle) et l'éthylbenzène (étalon interne, 0,5g). Après dégazage, le mélange obtenu est transféré dans le réacteur. La réaction est alors suivie à température ambiante par des analyses régulières de la composition du milieu réactionnel par CPV (programme de température du four utilisé : croissance de 60 à 210°C, à raison de 10°C/mn).

Lorsque la totalité du malonate de diméthyle a été diallylé (en ~2h, cf. figure 148), le 2,2-bis(2-méthylallyl)malonate de diméthyle est isolé et sa structure vérifiée par RMN :

- RMN ^1H (CDCl_3 , /TMS) $\delta(\text{ppm}) = 4,81(\text{s}, 2\text{H}) \bullet 4,68(\text{s}, 2\text{H}) \bullet 3,66(\text{s}, 6\text{H}) \bullet 2,70(\text{s}, 4\text{H}) \bullet 1,63(\text{s}, 6\text{H})$.

- RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , /TMS) $\delta(\text{ppm}) = 171,8 \bullet 140,8 \bullet 115,2 \bullet 57,0 \bullet 52,2 \bullet 40,7 \bullet 23,4$.

Le produit de monoallylation est isolé à partir des échantillons prélevés en début de réaction. Les spectres RMN du 2-(2-méthylallyl)malonate de diméthyle sont les suivants :

- RMN ^1H (CDCl_3 , /TMS) $\delta(\text{ppm}) = 4,71(\text{s}, 1\text{H}) \bullet 4,65(\text{s}, 1\text{H}) \bullet 3,66(\text{s}, 6\text{H}) \bullet 3,55(\text{t}, J 8\text{Hz}, 1\text{H}) \bullet 2,54(\text{d}, J 8\text{Hz}, 2\text{H}) \bullet 1,67(\text{s}, 3\text{H})$.

- RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , /TMS) $\delta(\text{ppm}) = 169,4 \bullet 141,5 \bullet 112,3 \bullet 52,4 \bullet 50,2 \bullet 36,5 \bullet 22,1$.

e) Réarrangement allylique du mélange A₁ (cf. schéma 198) en présence de malonate de diméthyle sodé

L'hydrure de sodium (156mg, 6,5mmol, 50 équivalents / Ni) est pesé dans un réacteur en verre muni d'un barreau aimanté, puis mis en suspension dans environ 5ml de THF. Le malonate de diméthyle (859mg, 6,5mmol) est dilué dans environ 5ml de THF dans un tube de Schlenk. Le contenu du tube de Schlenk est transféré lentement et à froid (bain de glace) dans le réacteur. Quand le dégagement d'hydrogène a cessé, le THF est évaporé sous vide. Le malonate de diméthyle sodé se présente, après broyage à la spatule, sous la forme d'une poudre blanche.



La solution du complexe Ni(DPPB)₂ (0,13mmol dans 7,5ml de THF) est préparée dans un tube de Schlenk comme précédemment. Dans un autre tube de Schlenk, le mélange A₁ (cf. schéma 198) (588mg, 3,25mmol de fonctions allyliques, 25 équivalents / Ni) et l'éthylbenzène (étalon, 0,2g) sont dilués dans 5ml de THF puis dégazés. Les deux solutions sont rassemblées et on prélève un échantillon pour une analyse initiale de la composition du milieu réactionnel par CPV (programme de température utilisé : croissance de 60 à 210°C, à raison de 10°C/mn).

Le mélange des réactifs est transféré sur le malonate de diméthyle sodé et le réacteur est alors plongé dans un bain d'huile thermostaté à 100°C. Le malonate de diméthyle sodé se dissout alors totalement dans la solution. Des échantillons sont prélevés régulièrement (refroidir le réacteur avant ouverture) et injectés en CPV après acidification par l'acide chlorhydrique aqueux. Le réarrangement du composé branché en son isomère linéaire et la croissance des dérivés diallyliques sont quantifiés à partir des pics chromatographiques correspondants. L'étalon permet de vérifier qu'il n'y a pas de perte significative dans le bilan matière (par formation de butadiène, par exemple).

Les composés branché et linéaire (*E* et *Z*) ont été caractérisés à partir des spectres RMN ¹H et ¹³C{¹H} de mélanges "branché + linéaire" pour lesquels les deux isomères sont dans différentes proportions. Ces spectres sont en accord avec les données de la littérature ^(95b). Les composés diallylés (6 possibles) ont été identifiés par CPV-SM (M⁺ = 240).

V - ÉTHÉRIFICATION DE L'ALCOOL ALLYLIQUE

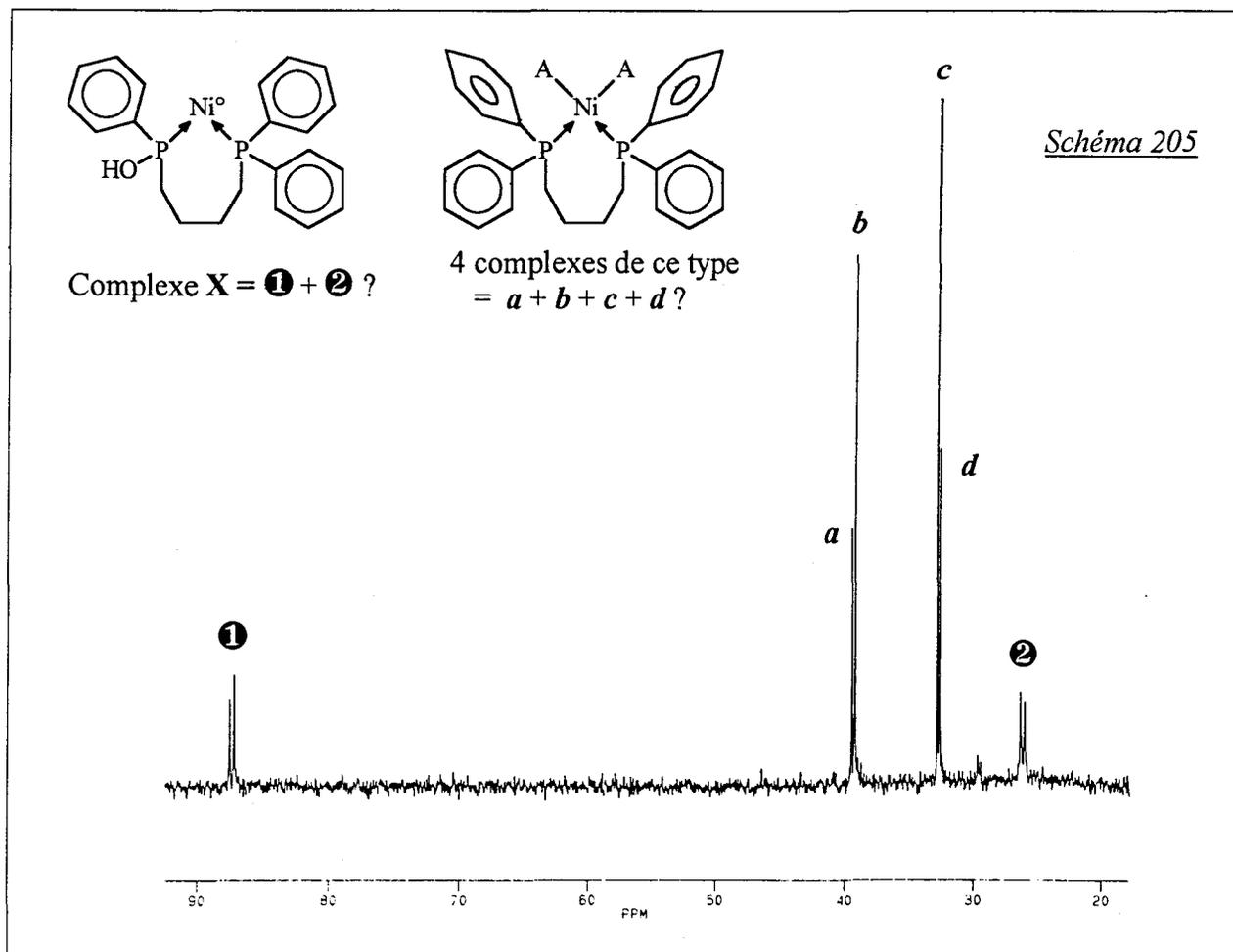
Lors de l'éthérification de l'alcool allylique catalysée par le système "Ni(COD)₂ / DPPB", une dégradation du ligand DPPB s'accompagnant de la formation d'allylbenzène est observée.

Nous avons vu que cette dégradation peut être interprétée par une réaction d'orthoméallation ou de double transposition subie par le complexe π -allylique intermédiaire et que dans les deux cas, un complexe dissymétrique du nickel (X) est susceptible de se former (schéma 56).

Le schéma 205 présente le spectre $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ du milieu réactionnel final pour une réaction d'éthérification où la formation d'allylbenzène a été constatée. On note la présence de deux doublets couplés qui pourraient correspondre au complexe X (schéma 205) :

- RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (THF, / H₃PO₄ externe) $\delta(\text{ppm}) = \underline{87,43(\text{d}, J 43\text{Hz})} \cdot 39,44(\text{s}) \cdot 39,18(\text{s}) \cdot 32,70(\text{s}) \cdot 32,50(\text{s}) \cdot \underline{26,21(\text{d}, J 43\text{Hz})}$

Les 4 autres pics du spectre seraient dus à des complexes symétriques de type "(DPPB)Ni(A)₂", avec A = solvant, alcool allylique, éther diallylique, alcoolate...



Remarques :

- Les spectres RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de la DPPB et du mélange " $\text{Ni}(\text{COD})_2 + 2 \text{ DPPB}$ " dans le toluène se présentent sous la forme d'1 pic unique, respectivement à -15,3ppm et +18,1ppm.
- Le ligand libre correspondant au complexe **X** s'isomériserait en l'oxyde correspondant.

VI - DÉTERMINATION DES EXCÈS ÉNANTIOMÉRIQUES

Les excès énantiomériques présentés par les produits issus des réactions d'allylation asymétrique ou de racémisation ont été déterminés par RMN ^1H en présence du complexe $\text{Eu}(\text{hfc})_3$ (= tris[3-(heptafluoropropylhydroxyméthylène)-d(+)-camphorato]europium(III)).

En pratique, le complexe de l'euporium est ajouté par petites fractions dans le tube RMN contenant le produit (dissout dans CDCl_3) jusqu'à ce que le dédoublement d'un massif du spectre soit observé.

Spectres RMN ^1H de départ :

→ 2-(cyclohex-2-ényl)malonate de diméthyle : RMN ^1H (CDCl_3 , /TMS) $\delta(\text{ppm}) = 5,74(\text{m}, 1\text{H}) \bullet 5,48(\text{dd}, J 2\text{Hz}, J 8\text{Hz}, 1\text{H}) \bullet 3,71(\text{s}, 3\text{H}) \bullet 3,70(\text{s}, 3\text{H}) \bullet \underline{3,25(\text{d}, J 9,5\text{Hz}, 1\text{H})} \bullet 2,87(\text{m}, 1\text{H}) \bullet 1,93(\text{m}, 2\text{H}) \bullet 1,70(\text{m}, 2\text{H}) \bullet 1,55(\text{m}, 1\text{H}) \bullet 1,32(\text{m}, 1\text{H})$.

→ 2-(1,3-diphénylallyl)malonate de diméthyle : RMN ^1H (CDCl_3 , /TMS) $\delta(\text{ppm}) = 7,25(\text{m}, 10\text{H}) \bullet 6,48(\text{d}, J 16\text{Hz}, 1\text{H}) \bullet 6,32(\text{dd}, J 9\text{Hz}, J 16\text{Hz}, 1\text{H}) \bullet 4,26(\text{dd}, J 9\text{Hz}, J 11\text{Hz}, 1\text{H}) \bullet \underline{3,70(\text{s}, 3\text{H})} \bullet 3,52(\text{s}, 3\text{H})$.

Avec le 2-(cyclohex-2-ényl)malonate de diméthyle, le massif utilisé est le doublet situé à 3,25 ppm ($J 10\text{Hz}$) dans le spectre de départ (groupement méthyne situé entre les deux fonctions ester du produit). Le schéma 206 présente les dédoublements observés dans le cadre d'un mélange racémique et d'un excès énantiomérique de 31% en faveur de l'énantiomère *S* (schéma 206). Une mesure du pouvoir rotatoire du produit permet de vérifier (avec une précision plus faible) l'excès énantiomérique évalué par RMN et de déterminer la configuration absolue de l'énantiomère prépondérant ($[\alpha^{\circ}]_{\text{D}}^{23} = + 31,2$ ($c 2,6 \text{ CHCl}_3$)^(127b, 145, 127) pour l'énantiomère *R*).

Avec le 2-(1,3-diphénylallyl)malonate de diméthyle, le massif utilisé est le singulet situé à 3,70 ppm dans le spectre RMN ^1H de départ (motif méthyle le plus déblindé). La configuration absolue de l'énantiomère prépondérant est déterminée par polarimétrie ($[\alpha^{\circ}]_{\text{D}}^{20} = - 22,4$ ($c 1,8 \text{ CHCl}_3$)⁽¹⁴⁶⁾ pour l'énantiomère *S*).

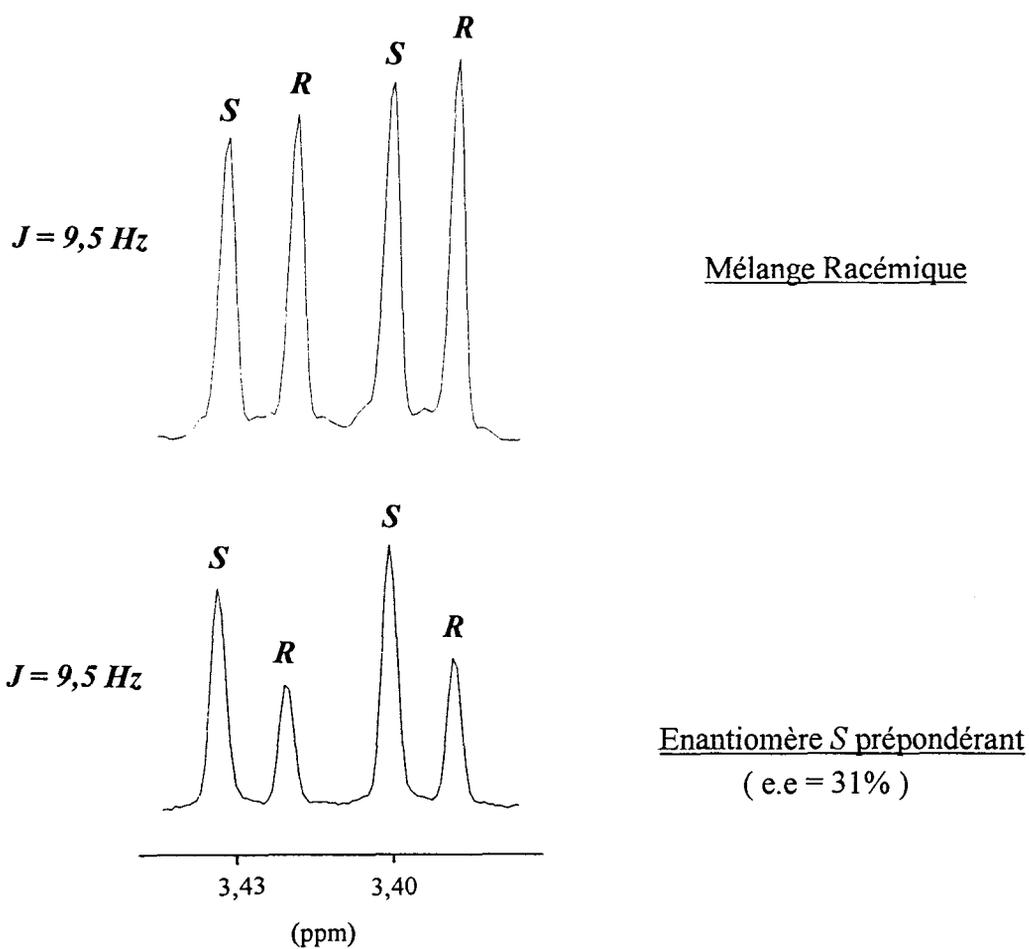


Schéma 206 : Séparation du doublet à 3,25 ppm dans le spectre RMN ^1H du 2-(cyclohex-2-ényl)malonate de diméthyle par le complexe $\text{Eu}(\text{hfc})_3$ ($\text{Eu}(\text{hfc})_3$ a une action déblindante mais est sans influence sur J)

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1 - J. M. Brégeault, *Catalyse homogène par les métaux de transition*, Ed. Masson, 1992
- 2 - R. Cramer, R. V. Lindsey, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 3534.
- 3 - a) W. Holtrup, R. Streck, W. Zarr, D. Zerpner, *J. Mol. Catal.* **1986**, 36, 127.
b) Q. Yanlong, L., J. et X. Weihua, *J. Mol. Catal.* **1986**, 34, 31.
- 4 - C. Perthuisot, W. D. Jones, *N. J. Chem.* **1994**, 18, 621.
- 5 - a) M. O. Albers, E. Singleton, *J. Mol. Catal.* **1985**, 31, 211.
b) P. Pertici, G. U. Baretta, F. Burzagli, P. Salvadori, M. A. Bennett, *J. Organomet. Chem.* **1991**, 413, 303.
- 6 - J. Kaspar, M. Graziani, G. Dolcetti, A. Trovarelli, R. Ganzerla, *J. Mol. Catal.* **1988**, 48, 29.
- 7 - a) M. V. McCabe, J. F. Terapane, M. Orchin, *Ind. Eng. Chem.* **1975**, 14, 281.
b) W. T. Hendrix, J. L. von Rosenberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 4850.
c) M. L. Aimar, R. H. De Rossi, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 4255.
- 8 - a) R. Cramer, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 2272.
b) A. M. Trzeciak, L. Szterenber, E. Wolszczak, J. J. Ziolkowski, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1995**, 99, 23.
c) H. K. A. C. Coolen, R. J. M. Nolte, P. W. N. M. Van Leeuwen, *J. Organomet. Chem.* **1995**, 496, 159.
- 9 - J. K. Nicholson, B. L. Shaw, *Tetrahedron Lett.* **1965**, 39, 3533.
- 10 - P. W. Jolly, G. Wilke, in *The Organic Chemistry of Nickel*, Academic Press : Orlando, FL (New York), **1975**, Vol. II, 54.
- 11 - a) B. I. Cruikshank, N. R. Davies, *Aust. J. Chem.* **1973**, 26, 2635.
b) A. Sen, T.-W. Lai, *Inorg. Chem.* **1984**, 23, 3257.
- 12 - a) H. A. Tayim, J. C. Bailar, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 3420.
b) H. A. Tayim, M. Kharboush, *Inorg. Chem.* **1971**, 10, 1827.
c) A. Vassilian, J. Bailar, *J. Catal.* **1980**, 62, 389.
- 13 - T. Nishiguchi, H. Imai, K. Fukuzumi, *J. Catal.* **1975**, 39, 375.
- 14 - Y. Chauvin, G. Levebvre, *C. R. Acad. Sci. Ser. C* **1964**, 259, 2105.
- 15 - a) B. Corain, *Chem. Ind. (London)* **1971**, 1465.
b) B. Corain, *Gazz. Chim. Ital.* **1972**, 102, 687.
- 16 - A. Behr, U. Freudenberg, W. Keim, *J. Mol. Catal.* **1986**, 35, 9.
- 17 - H. Kanai, S. B. Choe, K. J. Klabunde, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 2019.

- 18 - a) G. Giacomelli, R. Menicagli, L. Lardicci, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1976**, 1904.
b) G. Giacomelli, L. Bertero, L. Lardicci, R. Menicagli, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3707.
- 19 - Y. Sakakibara, I. Yamamoto, K. Sasaki, M. Sakai, N. Uchino, *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1991**, *64*, 2236.
- 20 - a) M. L. H. Green, T. Saito, *Chem. Commun.* **1969**, 208.
b) L. W. Gosser, G. W. Parshall, *Tetrahedron Lett.* **1971**, *27*, 2555.
- 21 - H. Samejima, T. Mizuta, H. Yamamoto, T. Kwan, *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1969**, *42*, 2722.
- 22 - H. Itatani, J. C. Bailar, *Ind. Eng. Chem.* **1972**, *11*, 146.
- 23 - a) C. A. Tolman, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 4217.
b) W. C. Drinkard, D. R. Eaton, J. P. Jesson, R. V. Lindsey, *Inorg. Chem.* **1970**, *9*, 392.
c) R. A. Schunn, *Inorg. Chem.* **1970**, *9*, 394.
d) C. A. Tolman, *Inorg. Chem.* **1972**, *11*, 3128.
- 24 - R. Cramer, R. V. Lindsey, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3534.
- 25 - C. A. Tolman, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 2994.
- 26 - a) D. Bingham, D. E. Webster, P. B. Wells, *J. Chem. Soc. Dalton Trans* **1972**, 1928.
b) G. Strukul, M. Bonivento, R. Ros, M. Graziani, *Tetrahedron Lett.* **1974**, *19*, 1791.
- 27 - Y. Miura, J. Kiji, J. Furukawa, *J. Mol. Catal.* **1975/1976**, *1*, 447.
- 28 - B. Corain, G. Puosi, *J. Catal.* **1973**, *30*, 403.
- 29 - R. J. Mc Kinney, *Organometallics* **1985**, *4*, 1142.
- 30 - G. Bontempelli, M. Fiorani, S. Daniele, G. Schiavon, *J. Mol. Catal.* **1987**, *40*, 9.
- 31 - N. A. Maly, H. Menapace, M. F. Farona, *J. Catal.* **1973**, *29*, 182.
- 32 - Y. Lin, X. Lu, *J. Organomet. Chem.* **1983**, *251*, 321.
- 33 - T. Tatsumi, K. Hashimoto, H. Tominaga, Y. Mizuta, K. Hata, M. Hidai, Y. Uchida, *J. Organomet. Chem.* **1983**, *252*, 105.
- 34 - a) G. F. Emerson, R. Pettit, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 4591.
b) R. Damico, T. J. Logan, *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 2356.
c) W. T. Hendrix, F. G. Cowherd, J. L. von Rosenberg, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1968**, 97.
d) F. G. Cowherd, J. L. von Rosenberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 2157.
- 35 - R. Damico, *J. Org. Chem.*, **1968**, *33*, 1550.
- 36 - N. Iranpoor, H. Imanieh, E. J. Forbes, *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 2955.
- 37 - J. K. Stille, Y. Becker, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2139.
- 38 - a) Y. Sasson, G. L. Rempel, *Tetrahedron Lett.* **1974**, *47*, 4133.
b) M. Langenbahn, K. Bernauer, G. Süß-Fink, *J. Organomet. Chem.* **1989**, *379*, 165.
c) B. M. Trost, R. J. Kulawiec, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3039.

- d) B. M. Trost, R. J. Kulawiec, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2027.
e) J.-E. Bäckvall, U. Andreasson, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5459.
- 39 - a) D. V. McGrath, R. H. Grubbs, *Organometallics* **1994**, *13*, 224.
b) H. Frauenrath, M. Kaulard, *Synlett* **1994**, *7*, 517.
- 40 - S. Krompiec, J. Suwinski, R. Grobelny, *J. Mol. Catal.* **1994**, *89*, 303.
- 41 - R. W. Goetz, M. Orchin, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *83*, 1549.
- 42 - B.-H. Chang, *J. Organomet. Chem.* **1995**, *492*, 31.
- 43 - H. Kumobayashi, S. Akutagawa, S. Otsuka, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3949.
- 44 - a) W. Strohmeier, L. Weigelt, *J. Organomet. Chem.* **1975**, *86*, C17.
b) C. Botteghi, G. Giacomelli, *Gazz. Chim. Ital.* **1976**, *106*, 1131.
c) M. Kitamura, K. Manabe, R. Noyori, H. Takaya, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4719.
d) H. Alper, K. Hachem, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2269.
e) J. Park, C. S. Chin, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 1213.
f) S. H. Bergens, B. Bosnich, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 958.
g) A. M. Trzeciak, J. J. Ziolkowski, *Gazz. Chim. Ital.* **1994**, *124*, 403.
- 45 - a) E. J. Corey, J. W. Suggs, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 3224.
b) J. Andrieux, D. H. R. Barton, H. Patin, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1977**, 359.
- 46 - a) K. Tani, T. Yamagata, S. Otsuka, S. Akutagawa, H. Kumobayashi, T. Taketomi, H. Takaya, A. Miyashita, R. Noyori, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 600.
b) K. Tani, T. Yamagata, S. Akutagawa, H. Kumobayashi, T. Taketomi, H. Takaya, A. Miyashita, R. Noyori et S. Otsuka, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5208.
c) K. Tani, T. Yamagata, Y. Tatsuno, Y. Yamagata, K.-I. Tomita, S. Akutagawa, H. Kumobayashi, S. Otsuka, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 217.
d) S.-I. Inoue, H. Takaya, K. Tani, S. Otsuka, T. Sato, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4897.
- 47 - a) S. Akutagawa, T. Sakaguchi, H. Kumobayashi, *Developments in Food Science* **1988**, *18*, 761.
b) R. Noyori, *Chem. Soc. Rev.* **1989**, *18*, 187.
c) J. W. Scott, *Top. Stereochem.* **1989**, *19*, 209.
d) S. Akutagawa dans *Chirality in Industry*, Eds. A. N. Collins, G. N. Shelldrake, J. Crosby, *Wiley* **1992**, *Chap. 16*, 313.
e) S. Akutagawa, K. Tani dans *Catalytic Asymmetric Synthesis*, Ed. I. Ojima, *VCH* **1993**, *Chap. 2*, 41.
f) R. Noyori, *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley **1994**, *Chap. 3*, 95.
g) R. Noyori, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4259.
- 48 - a) D. Baudry, M. Ephritikhine, H. Felkin, *N. J. Chem.* **1978**, *2*, 355.
b) C. S. Chin, J. Park, C. Kim, S. Y. Lee, J. H. Shin, J. B. Kim, *Catal. Lett.* **1988**, *1*, 203.
- 49 - D. Baudry, M. Ephritikhine, H. Felkin, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1978**, 694.
- 50 - P. Golborn, F. Scheinmann, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1973**, 2870.
- 51 - C. Sonesson, A. Hallberg, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4505.

- 52 - H. C. Clark, H. Kurosawa, *Inorg. Chem.* **1973**, *12*, 1566.
- 53 - H. C. Clark, H. Kurosawa, *Inorg. Chem.* **1973**, *12*, 357.
- 54 - K. Tani, *Pure Appl. Chem.* **1985**, *57*, 1845.
- 55 - a) J. V. N. Vara Prasad, A. G. Samuelson, C. N. Pillai, *J. Catal.* **1982**, *75*, 1.
b) J. V. N. Vara Prasad, C. N. Pillai, *J. Catal.* **1984**, *88*, 418.
- 56 - C. Corain, P. Rigo, G. Favero, *Inorg. Chem.* **1971**, *10*, 2329.
- 57 - C. F. Lochow, R. G. Miller, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3020.
- 58 - C. Malanga, A. Urso, L. Lardicci, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1133.
- 59 - H. Kanai, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972**, 203.
- 60 - a) K. Kogami, J. Kumatotani, *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1968**, *41*, 2530.
b) M. Fuentes, J. Magraner, C. De Las Pozas, R. Roque-Malherbe, J. Perez Pariente, A. Corma, *Appl. Catal.* **1989**, *47*, 367.
c) K. Arata, C. Matsuura, *Chem. Lett.* **1989**, 1797.
- 61 - Y. Nakatani, K. Kawashima, *Synthesis* **1978**, *2*, 147.
- 62 - a) C. C. Price, M. L. Dickman, *Ind. Eng. Chem.* **1948**, *40*, 257.
b) Y.-R. Naves, P. Ochsner, *Helv. Chim. Acta* **1964**, *47*, 51.
c) C. Dean, D. Whittaker, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II* **1990**, *2*, 1275.
- 63 - Y.-J. Kim, K. Osakada, A. Yamamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1989**, *62*, 964.
- 64 - a) B. M. Trost, M. Lautens : *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5543 ; *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 3343 ; *Organometallics* **1983**, *2*, 1687 ; *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1469.
b) J. W. Faller, K.-H. Chao, *Organometallics* **1984**, *3*, 927.
c) J. W. Faller, K. H. Chao, H. H. Murray, *Organometallics* **1984**, *3*, 1231.
d) D. Dvorák, I. Starý, P. Kocovský, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6130.
e) H. Dvoráková, D. Dvorák, J. Šrogl, P. Kocovský, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6351.
- 65 - a) B. M. Trost, M.-H. Hung, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7757.
b) H. Frisell, B. Åkermark, *Organometallics* **1995**, *14*, 561.
c) J. Lehmann, G. C. Lloyd-Jones, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 8863.
- 66 - a) S. J. Ladoulis, K. M. Nicholas, *J. Organomet. Chem.* **1985**, *285*, C13.
b) Y. Xu, B. Zhou, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 974.
- 67 - a) S. Komiya, T. Kabasawa, K. Yamashita, M. Hirano, A. Fukuoka, *J. Organomet. Chem.* **1994**, *471*, C6.
b) T. Kondo, H. Ono, N. Satake, T.-A. Mitsudo, Y. Watanabe, *Organometallics* **1995**, *14*, 1945.
- 68 - a) J. L. Roustan, J. Y. Merour, F. Houlihan, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *39*, 3721.
b) G. C. Maikap, M. Madhava Reddy, M. Mukhopadhyay, B. Bhatia, J. Iqbal, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 9145.
c) M. Mukhopadhyay, J. Iqbal, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6761.
- 69 - J. Tsuji, I. Minami, I. Shimizu, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5157.

- 70 - J. M. Brown, J. E. MacIntyre, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II* **1985**, 961.
- 71 - a) J.-E. Bäckvall, M. Sellen, B. Grant, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6615.
b) J.-E. Bäckvall, E. S. M. Persson, A. Bombrun, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4126.
c) M. van Klaveren, E. S. M. Persson, D. M. Grove, J.-E. Bäckvall, G. van Koten, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5931.
d) J. B. Baruah, A. G. Samuelson, *N. J. Chem.* **1994**, *18*, 961.
e) M. Van Klaveren, E. S. M. Persson, A. del Villar, D. M. Grove, J.-E. Bäckvall, G. Van Koten, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3059.
- 72 - a) B. M. Trost, *Tetrahedron*, **1977**, *33*, 2615.
b) B. M. Trost, *Acc. Chem. Res.*, **1980**, *13*, 385.
c) B. M. Trost, T. R. Verhoeven dans *Comprehensive Organometallic Chemistry*, Eds. G. Wilkinson, FGA-Stone, E. W. Abel, Pergamon Press, Oxford, **1982**, *8*, p 799.
d) B. M. Trost, *J. Organomet. Chem.* **1986**, *300*, 263.
e) J. Tsuji, *J. Organomet. Chem.* **1986**, *300*, 281.
f) J. Tsuji, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 4361.
g) B. M. Trost, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 1173.
h) S. A. Godleski dans *Comprehensive Organic Synthesis*, Ed. B. M. Trost, Pergamon Press, Oxford, **1991**, *Vol. 4*, p 585.
i) A. Heumann, M. Reglier, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 975.
- 73 - a) G. Consiglio, R. M. Waymouth, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 257.
b) C. G. Frost, J. Howarth, J. M. J. Williams, *Tetrahedron : Asymmetry* **1992**, *3*, 1089.
c) O. Reiser, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 547.
d) T. Hayashi dans *Catalytic Asymmetric Synthesis*, Ed. I. Ojima, VCH, **1993**, p 325.
e) B. M. Trost, D. L. Van Vranken, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395.
- 74 - a) B. L. Shaw, N. Sheppard, *Chem. Ind. (London)* **1961**, 517.
b) B. L. Shaw, *Chem. Ind. (London)* **1962**, 1190.
- 75 - a) J. Tsuji, H. Takashashi, M. Morikawa, *Tetrahedron Lett.* **1965**, 4387.
b) J. Tsuji, *Acc. Chem. Res.* **1969**, *2*, 144.
- 76 - a) G. Hata, K. Takahashi, A. Miyake, *Chem. Commun.*, **1970**, 1392.
b) K. E. Atkins, W. E. Walker, R. M. Manyik, *Tetrahedron Lett.* **1970**, *43*, 3821.
c) K. Takahashi, A. Miyake, G. Hata, *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1972**, *45*, 230.
- 77 - a) R. G. Pearson, *Science* **1966**, *151*, 172 ; *Chemistry in Britain* **1967**, *3*, 103.
b) F. Basolo, R. G. Pearson, *Mechanisms of Inorganic Reactions- A Study of Metal Complexes in Solution*, J. Wiley, New York, **1967**, 113.
c) R. G. Parr, R. G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7512.
- 78 - T. Yamamoto, M. Akimoto, O. Saito, A. Yamamoto, *Organometallics* **1986**, *5*, 1559.
- 79 - a) B. M. Trost, T. R. Verhoeven, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3215.
b) B. M. Trost, E. Keinan, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 7779.
c) B. M. Trost, T. R. Verhoeven, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4730.
d) J. C. Fiaud, J. L. Malleron, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4437.
e) B. M. Trost, E. Keinan, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 2591.
f) J. C. Fiaud, J. L. Malleron, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 1159
g) Y. Hayashi, M. Riediker, J. S. Temple, J. Schwartz, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 2629.
h) H. Matsushita, E. Negishi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 160.
i) E. Keinan, N. Greenspoon, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 241.

- j) J.-E. Bäckvall, R. E. Nordberg, K. Zetterberg, B. Akermark, *Organometallics* **1983**, *2*, 1625.
- k) E. Keinan, Z. Roth, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1769.
- l) T. Hayashi, T. Hagihara, M. Konishi, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7767.
- m) T. Hayashi, M. Konishi, M. Kumada, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 107.
- n) S. E. Bystrom, R. Aslanian, J.-E. Bäckvall, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1749.
- o) T. Hayashi, A. Yamamoto, T. Hagihara, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 723.
- p) J.-C. Fiaud, J.-Y. Legros, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1907.
- q) R. Tanikaga, T. X. Jun, A. Kaji, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1990**, 1185.
- r) H. Urabe, H. Inami, F. Sato, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 1595.
- s) C. Moineau, V. Bolitt, D. Sinou, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 1103.
- 80 - a) F. K. Sheffy, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7173.
b) D. R. Tueting, A. M. Echavarren, J. K. Stille, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 979.
c) Y. Takuma, N. Imaki, *J. Mol. Catal.* **1993**, *79*, 1.
- 81 - a) C. Chuit, H. Felkin, C. Frajerman, G. Roussi, G. Swierczewski, *Chem. Commun.* **1968**, 1604.
b) H. Felkin, G. Swierczewski, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 1433.
c) C. Chuit, H. Felkin, C. Frajerman, G. Roussi, G. Swierczewski, *J. Organomet. Chem.* **1977**, *127*, 371.
d) H. Felkin, E. Jampel-Costa, G. Swierczewski, *J. Organomet. Chem.* **1977**, *134*, 265.
e) G. Consiglio, F. Morandini, O. Piccolo, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1846.
f) H. Felkin, M. Joly-Goudket, S. G. Davies, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 1157.
- 82 - a) H. Sugimura, H. Takei, *Chem. Lett.* **1985**, 351.
b) M. T. Didiuk, J. P. Morken, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7273.
- 83 - a) R. Menicagli, C. Malanga, B. Finato, L. Lardicci, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3373.
b) R. Menicagli, C. Malanga, B. Finato, L. Lardicci, *Gazz. Chim. Ital.* **1989**, *119*, 69.
- 84 - a) P.-F. Yang, Z.-J. Ni, T.-Y. Luh, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2261.
b) T.-M. Yuan, T.-Y. Luh, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4550.
- 85 - S.-K. Kang, D.-G. Cho, C.-H. Park, E.-Y. Namkoong, J.-S. Shin, *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 1659.
- 86 - A. Yanagisawa, N. Nomura, H. Yamamoto, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 6017.
- 87 - K. Sekiya, E. Nakamura, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5155.
- 88 - D.-M. Cui, N. Hashimoto, S.-I. Ikeda, Y. Sato, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5752.
- 89 - a) Y. Kobayashi, E. Ikeda, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 1789.
b) Y. Kobayashi, R. Mizojiri, E. Ikeda, *Synlett* **1995**, 571.
c) R. Mizojiri, Y. Kobayashi, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1995**, 2073.
- 90 - a) T. Hayashi, M. Konishi, K.-I. Yokota, M. Kumada, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 313.
b) T. Hayashi, M. Konishi, K.-I. Yokota, M. Kumada, *J. Organomet. Chem.* **1985**, *285*, 359.
c) J.-C. Fiaud, L. Aribi-Zouiouche, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 390.

- 91 - D. C. Billington, *Chem. Soc. Rev.* **1985**, *14*, 93.
- 92 - J. Furukawa, J. Kiji, K. Yamamoto, T. Tojo, *Tetrahedron* **1973**, *29*, 3149.
- 93 - T. Yamamoto, J. Ishizu, A. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6863.
- 94 - a) J. Tsuji, I. Minami, I. Shimizu, *Chem. Lett.* **1984**, 1721.
b) I. Minami, I. Shimizu, J. Tsuji, *J. Organomet. Chem.* **1985**, *296*, 269.
- 95 - a) T. Cuvigny, M. Julia, *J. Organomet. Chem.* **1983**, *250*, C21.
b) F. Cuvigny, M. Julia, *J. Organomet. Chem.* **1986**, *317*, 383.
c) E. Alvarez, T. Cuvigny, M. Julia, *J. Organomet. Chem.* **1988**, *339*, 199.
- 96 - G. J. Hutchings, D. F. Lee, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 2503.
- 97 - T. Ogura, N. Furuno, S. Kawaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1969**, *42*, 643.
- 98 - J. Tsuji, J. Kiji, S. Imamura, M. Morikawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 4350.
- 99 - T. Yamamoto, M. Akimoto, A. Yamamoto, *Chem. Lett.* **1983**, 1725.
- 100 - a) A. B. Goel, H. J. Richards, J. H. Kyung, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 391.
b) A. B. Goel, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4599.
- 101 - C. Amatore, A. Jutand, M. A. M'Barki, *Organometallics* **1992**, *11*, 3009.
- 102 - D. E. Bergbreiter, D. A. Weatherford, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 883.
- 103 - K. Itoh, N. Hamaguchi, M. Miura, M. Nomura, *J. Mol. Catal.* **1992**, *75*, 117.
- 104 - a) I. Starý, I. G. Stará, P. Kocovský, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 179.
b) I. Starý, I. G. Stará, P. Kocovský, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 529.
- 105 - Y. Masuyama, M. Kagawa, Y. Kurusu, *Chem. Lett.* **1995**, 1121.
- 106 - a) K. Takahashi, A. Miyake, G. Hata, *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1972**, *45*, 230.
b) J. Tsuji, I. Shimizu, I. Minami, Y. Ohashi, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 4809.
- 107 - a) B. M. Trost, G. A. Molander, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5969.
b) J. Tsuji, H. Kataoka, Y. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 2575.
c) D. R. Deardorff, D. C. Myles, K. D. Macferrin, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5615.
d) D. R. Deardorff, R. G. Linde II, A. M. Martin, M. J. Shulman, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2759.
e) R. C. Larock, S. K. Stoltz-Dunn, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3487.
f) T. Suzuki, O. Sato, M. Hirama, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4747.
g) M. Zucco, F. Le Bideau, M. Malacria, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2487.
- 108 - a) M. Suzuki, Y. Oda, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1623.
b) F. Le Bideau, F. Gilloir, Y. Nilsson, C. Aubert, M. Malacria, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1641.
- 109 - C. A. Tolman, *Chem. Rev.* **1977**, *77*, 313.
- 110 - a) K. Tamao, K. Sumitani, Y. Kiso, M. Zembayashi, A. Fujioka, S. Kodama, I. Nakajima, A. Minato, M. Kumada, *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1976**, *49*, 1958.

- b) T. Kohara, T. Yamamoto, A. Yamamoto, *J. Organomet. Chem.* **1980**, *192*, 265.
- 111 - G. R. Van Hecke, W. D. Horrocks, *Inorg. Chem.* **1966**, *5*, 1968.
- 112 - C. Reichardt, "*Effets de Solvant en Chimie Organique*", Ed. Flammarion Sciences, **1971**.
- 113 - A. Loupy, B. Tchoubar, "*Effets de sels en Chimie Organique et Organométallique*", Ed. Bordas, Paris, **1988**.
- 114 - R. E. Nordberg, J.-E. Bäckvall, *J. Organomet. Chem.* **1985**, *285*, C24.
- 115 - R. Taube, J.-P. Gehrke, *J. Organomet. Chem.* **1987**, *327*, 419.
- 116 - B. Åkermark, A. Vitagliano, *Organometallics* **1985**, *4*, 1275-1283
- 117 - a) E. Curzon, B. T. Golding, C. Pierpoint, B. W. Waters, *J. Organomet. Chem.* **1984**, *262*, 263.
b) M. M. L. Crilley, B. T. Golding, C. Pierpoint, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* **1988**, 2061.
- 118 - C. Goux, M. Massacret, P. Lhoste, D. Sinou, *Organometallics* **1995**, *14*, 4585.
- 119 - a) Y. Tamaru, Z.-I. Yoshida, Y. Yamada, K. Mukai, H. Yoshioka, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1293.
b) P. R. Auburn, J. Whelan, B. Bosnich, *Organometallics* **1986**, *5*, 1533.
c) S. G. Pyne, Z. Dong, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3029.
- 120 - a) P. M. Henry, *Chem. Commun.* **1971**, 328. et *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 5200.
b) L. E. Overman, F. M. Knoll, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *4*, 321.
c) K. Ogura, T. Aizawa, K. Uchiyama, H. Iida, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, *56*, 953.
d) A. C. Oehlschlager, P. Mishra, S. Dhami, *Can. J. Chem.* **1984**, *62*, 791.
- 121 - a) J. Tsuji, T. Yamakawa, M. Kaito, T. Mandai, *Tetrahedron. Lett.* **1978**, *24*, 2075.
b) H. Matsushita, E.-I. Negishi, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4161.
c) P. G. Andersson, S. Schab, *Organometallics* **1995**, *14*, 1.
- 122 - a) X. Lu, J. Huang, J. Zhu, *Acta Chimica Sinica*, **1985**, *43*, 702.
b) X. Lu, J. Zhu, *J. Organometal. Chem.* **1986**, *304*, 239.
- 123 - A. N. Pudovik, J.M. Aladzhyeva, *Zh. Obshch. Khim.* **1963**, *33*, 3096.
- 124 - B. M. Trost, D. J. Murphy, *Organometallics* **1985**, *4*, 1143.
- 125 - J. Grimblot, J.-P. Bonnelle, C. Vaccher, A. Mortreux, F. Petit, G. Peiffer, *J. Mol. Catal.* **1980**, *9*, 357.
- 126 - Y. L. M. Nilsson, P. G. Andersson, J.-E. Bäckvall, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6609.
- 127 - a) Y. Okada, T. Minami, Y. Sasaki, Y. Umezu, M. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3905.
b) A. Togni, *Tetrahedron : Asymmetry* **1991**, *2*, 683.
c) B. M. Trost, R. C. Bunt, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4089.
d) P. Sennhenn, B. Gabler, G. Helmchen, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8595.
e) J. M. Brown, D. I. Hulmes, P. J. Guiry, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4493.
f) J. Kang, W. Oh Cho, H. Geun Cho, *Tetrahedron : Asymmetry* **1994**, *5*, 1347.

- g) T. Minami, Y. Okada, T. Otaguro, S. Tawaraya, T. Furuichi, T. Okauchi, *Tetrahedron : Asymmetry* **1995**, *6*, 2469.
- h) P. Gamez, B. Dunjic, F. Fache, M. Lemaire, *Tetrahedron : Asymmetry* **1995**, *6*, 1109.
- i) G. Knühl, P. Sennhenn, G. Helmchen, *J. Chem. Soc. Chem. Commun* **1995**, 1845.
- 128** - a) G. Consiglio, F. Morandini, O. Piccolo, *Helv. Chim. Acta* **1980**, *63*, 987.
b) M. Cherest, H. Felkin, J. D. Umpleby, S. G. Davies, *J. Chem. Soc. Chem. Commun* **1981**, 681.
c) G. Consiglio, F. Morandini, O. Piccolo, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 112.
d) T. Hiyama, N. Wakasa, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3259.
e) G. Consiglio, O. Piccolo, L. Roncetti, F. Morandini, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 2043.
f) A. Iida, M. Yamashita, *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1988**, *61*, 2365.
g) G. Consiglio, A. Indolese, *Organometallics* **1991**, *10*, 3425.
h) A. F. Indolese, G. Consiglio, *Organometallics* **1994**, *13*, 2230.
- 129** - a) J.-C. Fiaud, J. Legros, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5089.
b) J.-C. Fiaud, L. Aribi-Zouiouche, *J. Organomet. Chem.* **1985**, *295*, 383.
c) F. Fotiadu, P. Cros, B. Faure, G. Buono, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 77.
- 130** - a) F. Agbossou, J.-F. Carpentier, C. Hatat, N. Kokel, A. Mortreux, P. Betz, R. Goddard, C. Krüger, *Organometallics* **1995**, *14*, 2480.
b) A. Roucoux, L. Thieffry, J.-F. Carpentier, M. Devocelle, C. Méliet, F. Agbossou, A. Mortreux, A. J. Welch, *Organometallics* **1996**, *15*, 2440.
- 131** - A. Roucoux, I. Suisse, M. Devocelle, J.-F. Carpentier, F. Agbossou, A. Mortreux, *Tetrahedron : Asymmetry* **1996**, *7*, 379.
- 132** - J. Tsuji, I. Shimizu, I. Minami, Y. Ohashi, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 4809.
- 133** - a) J. Tsuji, I. Shimizu, I. Minami, Y. Ohashi, T. Sugiura, K. Takahashi, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1523.
b) J. Tsuji, I. Minami, *Acc. Chem. Res.* **1987**, *20*, 140.
c) A. Arcadi, E. Bernocchi, S. Cacchi, L. Caglioti, F. Marinelli, *Gazz. Chim. Ital.* **1991**, *121*, 369.
- 134** - a) T. Tsuda, Y. Chujo, S.-I. Nishi, K. Tawara, T. Saegusa, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6381.
b) I. Shimizu, T. Yamada, J. Tsuji, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3199.
c) J.-C. Fiaud, L. Aribi-Zouiouche, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 5279.
d) J. Tsuji, *Pure and Appl. Chem.* **1986**, *58*, 869.
e) J. Tsuji, T. Yamada, I. Minami, M. Yuhara, M. Nisar, I. Shimizu, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2988.
f) I. Shimizu, H. Ishii, A. Tasaka, *Chem. Lett.* **1989**, 1127.
g) I. Shimizu, H. Ishii, *Chem. Lett.* **1989**, 577.
h) J. Nokami, H. Watanabe, T. Mandai, M. Kawada, J. Tsuji, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4829.
i) I. Shimizu, H. Ishii, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 487.
- 135** - M. F. Carroll, *J. Chem. Soc.* **1940**, 704. et 1266. ; **1941**, 507.
- 136** - T. Tsuda, M. Okada, S.-I. Nishi, T. Saegusa, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 421.
- 137** - a) F. Garro-Helion, A. Merzouk, F. Guibé, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6109.

- b) S.-W. Zhang, T.-A. Mitsudo, T. Kondo, Y. Watanabe,
J. Organomet. Chem. **1995**, 485, 55.
- c) S. Lemaire-Audoire, M. Savignac, J.-P. Genêt, J.-M. Bernard,
Tetrahedron Lett. **1995**, 36, 1267.
S. Lemaire-Audoire, M. Savignac, C. Dupuis, J.-P. Genêt,
Bull. Soc. Chim. Fr. **1995**, 132, 1157.
- 138 - S.-I. Murahashi, Y. Makabe, K. Kunita, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 4489.
- 139 - A. J. Chalk, V. Wertheimer, S. A. Magennis, *J. Mol. Catal.* **1983**, 19, 189.
- 140 - S.-I. Murahashi, Y. Imada, K. Nishimura, *Tetrahedron* **1994**, 50, 453.
- 141 - B. M. Trost, M. D. Spagnol, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1995**, 2083.
- 142 - a) K. Burgess, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 3049.
b) K. Burgess, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2046.
- 143 - M. Yamagashi, T. Shima, T. Yamagishi, M. Hida, *Tetrahedron Asymmetry* **1991**, 2, 663
- 144 - P. B. Mackenzie, J. Whelan, B. Bosnich, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 2033.
- 145 - J.-C. Fiaud, J.-L. Malleron, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 1399.
- 146 - J. Sprinz, G. Helmchen, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 1769.

