

UNIVERSITÉ DE REIMS CHAMPAGNE-ARDENNE

THÈSE DE DOCTORAT

Présentée par

Carole CHEVRIN

En vue d'obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE REIMS CHAMPAGNE-ARDENNE

Spécialité : Chimie Organique

Sujet :

**« Réactions de substitution et d'oxydation palladocatalysées en
milieux aqueux ; étude par ESI-MS »**

Soutenue le 25 novembre 2005 devant le jury :

Mme. Anny JUTAND, Directrice de Recherche CNRS, Ecole Normale Supérieure de Paris

M. Denis SINOU, Professeur, Université Claude Bernard de Lyon I

M. Norbert HOFFMANN, Directeur de Recherche CNRS, Université de Reims

Mme. Françoise HENIN, Professeur, Université de Reims

M. Jacques MUZART, Directeur de Recherche CNRS, Université de Reims

M. Jean LE BRAS, Chargé de recherche CNRS, Université de Reims

Ce mémoire est le résultat d'un travail réalisé au sein de l'équipe Catalyse de l'UMR 6519 sous la direction de Mme le Professeur Françoise Hénin et de M. le Docteur Jacques Muzart. Je tiens à leur exprimer ma reconnaissance pour m'avoir accueillie dans leur laboratoire ainsi que pour leurs conseils, leur disponibilité et la liberté avec laquelle ils m'ont laissé développer mes idées. Je tiens également à remercier M. le Docteur Jean Le Bras pour ses conseils, son soutien ainsi que les discussions scientifiques et techniques concernant ce travail.

Par ailleurs, je suis reconnaissante envers le Professeur Anna Roglans de m'avoir accueillie dans son laboratoire lors des stages effectués à l'université de Girona. Je remercie à cette occasion toute son équipe pour leur accueil et leur amitié.

Je remercie également le Docteur Anny Jutand et le Professeur Denis Sinou pour avoir accepté d'être les rapporteurs de cette thèse. Je suis également reconnaissant envers M. le Docteur Norbert Hoffmann pour avoir accepté de participer à ce jury.

Mes remerciements s'adressent aussi à ma famille ainsi qu'à mes amis Céline D., Céline S., Ariane, Jacqueline, Caroline et les autres.

Mes remerciements s'adressent également au personnel technique et administratif de l'unité notamment Henry Bailla pour la RMN et Dominique Harakat pour la spectrométrie de masse.

Enfin, je remercie la région Champagne Ardenne pour le soutien financier dont elle m'a fait bénéficier.

SOMMAIRE

<i>SOMMAIRE</i> -----	1
<i>LISTE DES ABBRÉVIATIONS</i> -----	6
<i>INTRODUCTION</i> -----	7
<i>CHAPITRE I : RÉACTION DE SUBSTITUTION ALLYLIQUE NUCLÉOPHILE EN MILIEU AQUEUX ; BIBLIOGRAPHIE ET ÉTUDE PRÉLIMINAIRE</i> -----	10
1. Bibliographie – Substitution allylique nucléophile-----	11
1.1. La réaction de Tsuji-Trost-----	11
1.2. Les réactions de substitutions allyliques dans l'eau-----	13
1.3. Les ligands de type amine – le ligand L _H -----	15
2. Etudes préliminaires de réactions de substitutions nucléophiles-----	17
<i>CHAPITRE II : RÉACTION DE SUBSTITUTION ALLYLIQUE NUCLÉOPHILE CATALYSÉE PAR LE DICHLOROBIS-(π-ALLYL)-DIPALLADIUM EN MILIEU AQUEUX</i> -----	21
1. Etude de la réaction de substitution allylique nucléophile catalysée par le dichlorobis-(π -allyl)-dipalladium (II)-----	22
1.1. Régiochimie de l'attaque nucléophile par <i>p</i> -TolSO ₂ Na-----	22
1.2. Optimisation des conditions réactionnelles-----	22
1.2.a. Quantité de catalyseur-----	22
1.2.b. Influence du co-solvant organique-----	23
1.3. Autres substrats-----	24
1.4. Autres nucléophiles-----	25
1.5. Etude du recyclage de la phase aqueuse-----	28
1.6. Conclusion-----	28
2. Etude mécanistique de la réaction par spectrométrie de masse ESI-MS-----	29

2.1.	Rappels bibliographiques - Principes de la spectrométrie de masse -----	29
2.1.a.	Les sources -----	29
2.1.b.	Les analyseurs -----	32
2.1.c.	Détection et Interprétation -----	33
2.1.d.	Exemples d'études de cycles catalytiques par ESI-MS-----	34
2.2.	Etude de la réaction de substitution allylique par ESI-MS-----	36
2.2.a.	Etude des différents composants par ESI-MS -----	36
2.2.b.	Etude de la réaction de substitution par le <i>p</i> -toluènesulfinate de sodium ---	38
2.2.c.	Etude de la réaction de substitution par l'acétylacétone-----	41
2.3.	Hypothèses de mécanisme -----	43
3.	Conclusion -----	48
	<i>Références</i> : -----	49
	CHAPITRE III : RÉACTION DE SUBSTITUTION ALLYLIQUE NUCLÉOPHILE CATALYSÉE PAR LE DICHLOROBIS-(ACETONITRILE)-PALLADIUM ET L'EAU COMME INDUCTEUR-----	51
1.	Réaction de substitution allylique nucléophile catalysée par le dichlorobis- (acétonitrile)-palladium-----	52
1.1.	Optimisation des conditions de réaction-----	52
1.1.a.	Influence de la base -----	52
1.1.b.	Influence du co-solvant organique -----	55
1.1.c.	Etude de la réduction du sel de palladium -----	56
1.2.	Etude de la réaction en conditions optimisées -----	57
1.2.a.	Variation du nucléophile -----	57
1.2.b.	Etude d'un substrat dissymétrique -----	61
1.3.	Etude du recyclage de la phase aqueuse-----	63
2.	Etude mécanistique de la réaction de substitution allylique par spectrométrie de masse ESI-MS -----	65
2.1.	Etude des différents composants par ESI-MS -----	65

2.2.	Etude de la réaction de substitution allylique avec une quantité stoechiométrique de catalyseur I-1 / L_H -----	68
2.3.	Etude de la réaction de substitution allylique en quantité catalytique-----	71
2.4.	Bibliographie – les acétylacétonates de palladium-----	72
2.5.	Hypothèse de mécanisme -----	73
3.	Conclusion -----	74
4.	Réaction de substitution allylique en l'absence de métal, importance de l'eau -----	75
4.1.	Bibliographie-----	75
4.1.a.	Généralités sur la découverte de réactions de type métallocatalysé s'effectuant en absence de métal -----	75
4.1.b.	Propriétés de l'eau-----	77
4.2.	Etude de la réaction de substitution nucléophile allylique sans métal-----	78
4.2.a.	Influence du co-solvant organique -----	78
4.2.b.	Influence de la nature de la base-----	79
4.2.c.	Réaction de différents substrats et nucléophiles en absence de métal -----	80
4.3.	Etude du mécanisme - rôle de l'eau-----	83
4.3.a.	Exemples de la littérature -----	83
4.3.b.	Rôle de l'eau dans le mécanisme-----	84
4.4.	Extension du système -----	88
4.4.a.	Variation du substrat-----	88
4.4.b.	Variation de la température -----	88
4.4.c.	Variation des nucléophiles -----	89
4.4.d.	Variation du groupement partant - Autres substrats -----	90
5.	Conclusion -----	91
	<i>Références</i> : -----	92
	<i>PARTIE EXPERIMENTALE</i> : SUBSTITUTION ALLYLIQUE -----	94
1.	Instrumentation -----	94

2.	Synthèse des produits de départ -----	95
3.	Réaction de substitution allylique nucléophile catalysée par $[\text{PdCl}(\text{C}_3\text{H}_5)]_2$ -----	107
4.	Etude ESI-MS de la réaction de substitution allylique catalysée par $[\text{PdCl}(\text{C}_3\text{H}_5)]_2$ -----	111
5.	Réaction de substitution allylique nucléophile catalysée ou non par $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$ -----	118
6.	Etude ESI-MS de la réaction de substitution allylique catalysée par $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$ -----	128
	<i>Références</i> : -----	138
<i>CHAPITRE IV : RÉACTIONS D'OXYDATIONS PALLADOCATALYSÉES EN MILIEU</i>		
<i>AQUEUX</i> -----		
140		
1.	Bibliographie – catalyse par le palladium (II) et oxydation -----	141
2.	Les différents essais d'oxydation-----	144
2.1.	Oxydation du styrène -----	144
2.2.	Découverte d'une nouvelle réactivité-----	146
3.	Réaction avec l'allylphénol -----	147
3.1.	Optimisation de la réaction-----	147
3.1.a.	Choix de l'oxydant -----	147
3.1.b.	Les sources de palladium-----	149
3.2.	Développement de la réaction -----	150
3.2.a.	Variation des alcools-----	150
3.2.b.	Recyclages -----	152
3.2.c.	Extension de la réaction à différents allylphénols-----	153
3.2.d.	Substrats non phénoliques– limites du système -----	155
3.3.	Etude du mécanisme par voie chimique-----	156
3.3.a.	Hypothèse -----	156
3.3.b.	Analyse de l'étape d'isomérisation -----	157
3.3.c.	Bishydroxylation ou époxydation ? -----	158

3.3.d.	Etude du substrat protégé-----	160
3.3.e.	Conclusion -----	162
3.4.	Etude du mécanisme par ESI-MS -----	162
4.	Conclusion -----	166
5.	Partie expérimentale - oxydation-----	167
5.1.	Préparation des sources de palladium-----	167
5.2.	Synthèse des substrats de départ -----	167
5.3.	Réaction d'oxydation du styrène -----	170
5.4.	Réaction de l'allylphénol en présence de benzoquinone -----	171
5.5.	Réaction de l'allylphénol en présence d'iode-----	172
5.6.	Réaction de l'allylphénol et ses dérivés en présence d'eau oxygénée-----	174
5.7.	Etude du mécanisme de la réaction de l'allylphénol-----	181
	<i>Références :</i> -----	187
	<i>CONCLUSION GÉNÉRALE</i> -----	190
	<i>ANNEXE</i> -----	191

LISTE DES ABBRÉVIATIONS

acacH : acétylacétone

Ar : aryle

BAC : coupure basique de l'acyle

BAL : coupure basique de l'alkyle

BQ : benzoquinone

CCM : chromatographie sur couche mince

dba : dibenzylidèneacétone

DBU : diazabicyclo-(5,4,0)-undec-7-ène

DIPT : diisopropyltartrate

DMF : diméthylformamide

DMSO : diméthylsulfoxyde

DPPBTS : 1,4-bis[di(*m*-sulfophényl)phosphino]-butane

DPPETS : 1,2-bis[di(*m*-sulfophényl)phosphino]-éthane

EDTA : acide tétraacétique de l'éthylène diamine

ee : excès énantiomérique

ESI-MS : spectrométrie de masse électrospray

HMPA : hexaméthylphosphoramide

m-CPBA : acide *m*-chloroperbenzoïque

MeCN : acétonitrile

MeOH : méthanol

Nu : nucléophile

PDC : dichromate de pyridinium

Pyr : pyridine

SN : substitution nucléophile

TBHP : hydroperoxyde de *t*-butyle

THF : tétrahydrofurane

TPPTS : triphénylphosphine trisulfoné

INTRODUCTION

L'utilisation de la chimie organométallique en synthèse organique a connu un intérêt croissant depuis les années 70. Cet intérêt peut s'expliquer par la découverte de nouvelles réactions performantes en terme d'économie d'atomes et de chimie verte.¹

Le monde de la chimie se heurte à des contraintes environnementales qui exigent le développement de réactions plus propres. L'emploi de métaux de transition peut apporter une solution ; en effet, ils présentent un double avantage : de nouvelles possibilités synthétiques car ils permettent la formation de liaisons de différentes natures (C-C, C-N, C-O, C-S) ainsi que de nouvelles voies réactionnelles évitant des étapes de protection et déprotection.

Le palladium est l'un des métaux les plus utilisés en catalyse, surtout au degré d'oxydation (0), comme par exemple pour les réactions de couplage de Heck, Suzuki, Sonogashira et de Tsuji-Trost. Au degré d'oxydation (II), le palladium reste moins utilisé et la réactivité repose sur les propriétés oxydantes du palladium (II) et de coordination des oléfines avec pour exemples les réactions de Wacker, d'oxydations de Saegusa (formation d'énones) ou d'oxydations d'alcools.

Pendant longtemps, la majorité des réactions organiques a été mise en œuvre uniquement en milieu anhydre, le développement de cette chimie s'étant basé sur le postulat qu'une réaction organique doit se faire en milieu organique. En effet, l'eau avait la « réputation » de contaminant et ce n'est qu'à partir de 1980 que furent développées des réactions en milieu aqueux, notamment la réaction de Diels-Alder par Breslow et Grieco.² Leurs travaux, premières illustrations d'une chimie plus verte, ont montré un effet positif de l'eau sur les

¹ Cornils B. ; Herrmann W. *Aqueous-Phase Organometallic Catalysis*, Wiley, New-York, 1998.

² (a) Rideout D. C. ; Breslow R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7816-7817. (b) Grieco P. A. ; Garner P. ; He Z. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1897-1900. (c) Breslow R. ; Maitra U. ; Rideout D. C. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1901-1904. (d) Breslow R. ; Maitra U. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1239-1240. (e) Grieco P. A. ; Yoshida K. ; Garner P. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3137-3139.

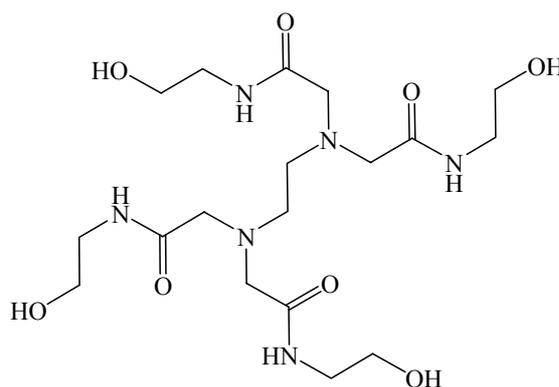
vitesse de réaction ainsi que sur la sélectivité. Depuis, l'eau fut introduite dans de nombreuses réactions de synthèse organique et organométallique.³

L'eau en tant que solvant présente trois avantages importants :

- L'eau est un solvant naturel et bon marché.
- C'est un solvant non dangereux (non inflammable, non explosif, non cancérigène).
- Il permet de faire une chimie plus verte (l'eau est non toxique, non polluante)

L'eau se présente comme une alternative aux solvants organiques pour le développement de réactions catalytiques vertes et dans cette optique, depuis plusieurs années, sont développés des catalyseurs hydrosolubles⁴ qui combinent les avantages de la catalyse hétérogène et homogène : une séparation simple et totale avec de bonnes activités et sélectivités. La majorité des ligands hydrosolubles utilisés en catalyse sont des phosphines possédant des groupements polaires de type sulfonate, carboxylate, ammonium, phosphonate ou encore hydroxyle.

En 2002, dans notre laboratoire a été synthétisée une diamine fonctionnalisée hydrosoluble **L_H**.



L_H

³ (a) Sinou D. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 221-237 ; (b) Lindström U.M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2751-2772 ; Manabe K. ; Kobayashi S. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 4094-4101 ; Genet J.P. ; Savignac M. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 305-317 ; (c) Li C.J. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3095-3165.

⁴ Herrmann W.A. ; Kohlpainter C.W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, *32*, 1524-1544.

Cette diamine, de synthèse aisée, s'est révélée un ligand efficace dans des réactions d'oxydations cuprocatalysées en milieu biphasique.⁵ Nous avons voulu l'utiliser dans des réactions catalysées par des complexes de palladium en milieu aqueux, ce qui a fait l'objet de ce travail de thèse.

Celui-ci s'articulera en deux grandes parties : les réactions de substitution allylique nucléophile d'une part (chapitres I, II et III) et les oxydations d'autre part (chapitre IV).

Le premier chapitre sera l'occasion de quelques rappels bibliographiques et une étude préliminaire mettra en évidence l'importance du catalyseur.

Le deuxième chapitre sera alors consacré à la réaction de substitution allylique nucléophile de type Tsuji-Trost en milieu aqueux. Le mécanisme réactionnel, s'appuyant sur les observations effectuées en spectrométrie de masse ESI-MS, sera discuté et deux hypothèses seront proposées.

Le troisième chapitre exposera une autre réaction de substitution allylique nucléophile où le catalyseur joue un rôle différent de celui de la réaction de Tsuji-Trost, rôle mis en évidence grâce à la spectrométrie de masse ESI-MS. Nous verrons de plus, qu'à l'occasion de cette étude, une réaction de substitution allylique sans métal mais induite par l'eau a été découverte. Le rôle de l'eau sera particulièrement examiné.

Enfin, le quatrième chapitre sera dédié aux réactions catalysées par des complexes de palladium (II) et notamment les oxydations palladocatalysées, ayant conduit à la découverte d'une nouvelle réaction « one-pot » en trois étapes successives de l'allylphénol et dont le mécanisme sera étudié.

⁵ Le Bras J. ; Muzart J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 431-433.

**CHAPITRE I : RÉACTION DE SUBSTITUTION
ALLYLIQUE NUCLÉOPHILE EN MILIEU
AQUEUX ; BIBLIOGRAPHIE ET ÉTUDE
PRÉLIMINAIRE**

1. Bibliographie – Substitution allylique nucléophile

1.1. La réaction de Tsuji-Trost¹

Depuis la découverte de la réactivité des complexes π -allylpalladium avec des carbonucléophiles par Tsuji et coll.,² cette chimie a connu un vif intérêt du fait de ses caractéristiques : grande régio et stéréosélectivité ainsi que des conditions expérimentales douces. Cette réaction peut être considérée comme une réaction de type SN_2 ou SN_2' où le complexe π -allylique va réagir avec des nucléophiles (carbonés, aminés ou oxygénés...) pour conduire aux produits de couplage.

Le schéma I-1 présente un modèle général de cette réaction :

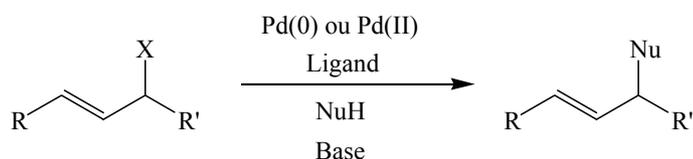


Schéma I-1

Les substrats couramment utilisés possèdent en position allylique un groupement X partant, celui-ci peut être un halogène, un acétate, un carbonate, un phosphate, un ammonium ou un hydroxyle.

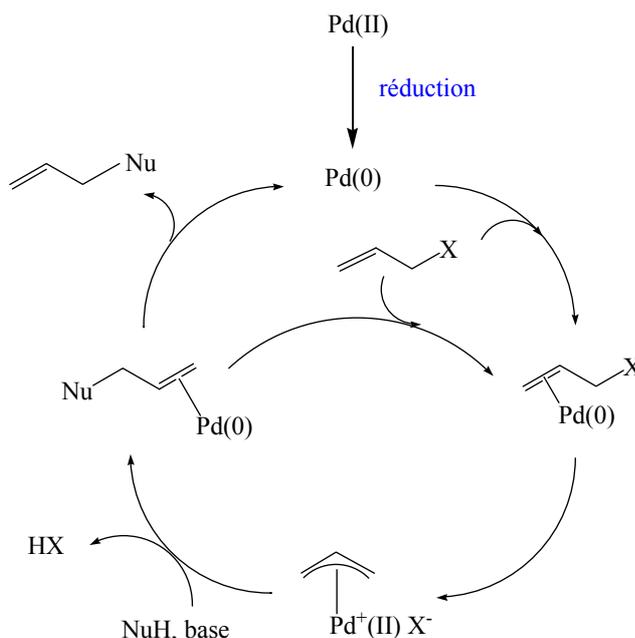


Schéma I-2

Le cycle catalytique admis pour la réaction de Tsuji-Trost est représenté sur le schéma I-2, le pré-catalyseur est un palladium au degré d'oxydation 0 ou II. Le palladium (II) est réduit en palladium (0), le plus souvent en présence de phosphines. Le cycle comprend au moins trois étapes clés : la coordination, la formation du complexe π -allyle cationique et l'addition nucléophile.

La réaction des complexes π -allyliques de palladium avec des nucléophiles constitue l'essentiel de leur réactivité. L'attaque est différente selon le caractère dur ou mou du nucléophile.³ Dans le cas de nucléophiles mous (pKa de NuH < 20), l'attaque se fait sur le complexe π -allylique en anti du palladium ; l'attaque des nucléophiles durs (pKa de NuH > 20) quant à elle, résulte d'une coordination préalable au palladium suivie d'une attaque syn par rapport au palladium.

Les complexes π -allyliques, électrophiles relativement mous, réagissent plus facilement avec des nucléophiles mous de type carbonés ou azotés qu'avec les composés durs oxygénés ou les amides.

Lors des réactions de substitution des substrats dissymétriques, les catalyseurs au palladium sont usuellement choisis pour favoriser l'alkylation dans la position la moins encombrée. Toutefois, le site d'attachement du groupement partant peut jouer un rôle significatif dans la détermination de la régiochimie du produit (schéma I-3). Lorsque l'attaque nucléophile devient plus lente que l'équilibration des systèmes allyliques, elle permet de favoriser la formation d'un des deux produits. Ce phénomène est appelé effet mémoire.⁴

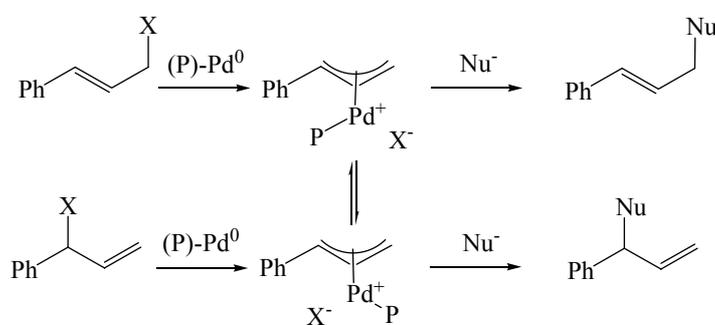


Schéma I-3

1.2. Les réactions de substitutions allyliques dans l'eau

Le premier exemple de substitution allylique en milieu aqueux est la formation d'azides allyliques dans un mélange THF /eau en présence de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$,⁵ l'eau est ici introduite dans le but de dissoudre le nucléophile NaN_3 . Cette réaction, décrite en 1989 et étudiée avec différents types de systèmes allyliques : acycliques et cycliques et différents groupements partants : acétate, phosphate, trifluoroacétate et benzoate, a conduit aux produits de substitution avec des rendements de 60 à 97 % (Schéma I-4).

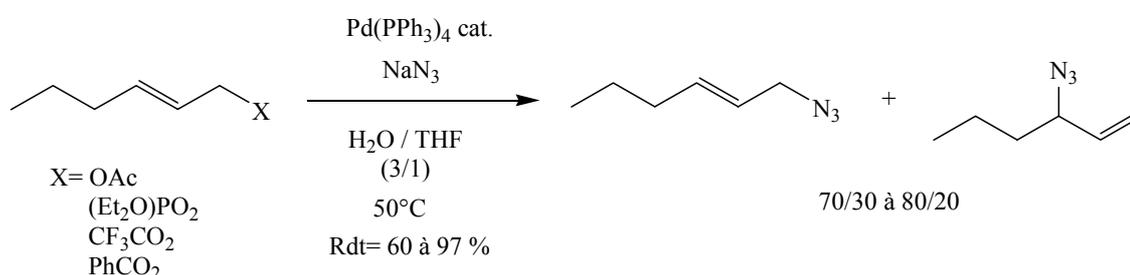


Schéma I-4

En 1991, D. Sinou et coll. ont montré la possibilité d'alkylation en système biphasique en présence d'un complexe palladié hydrosoluble.⁶ La nature du co-solvant, la quantité de ligand et le recyclage de la phase aqueuse ont été étudiés (schéma I-5).

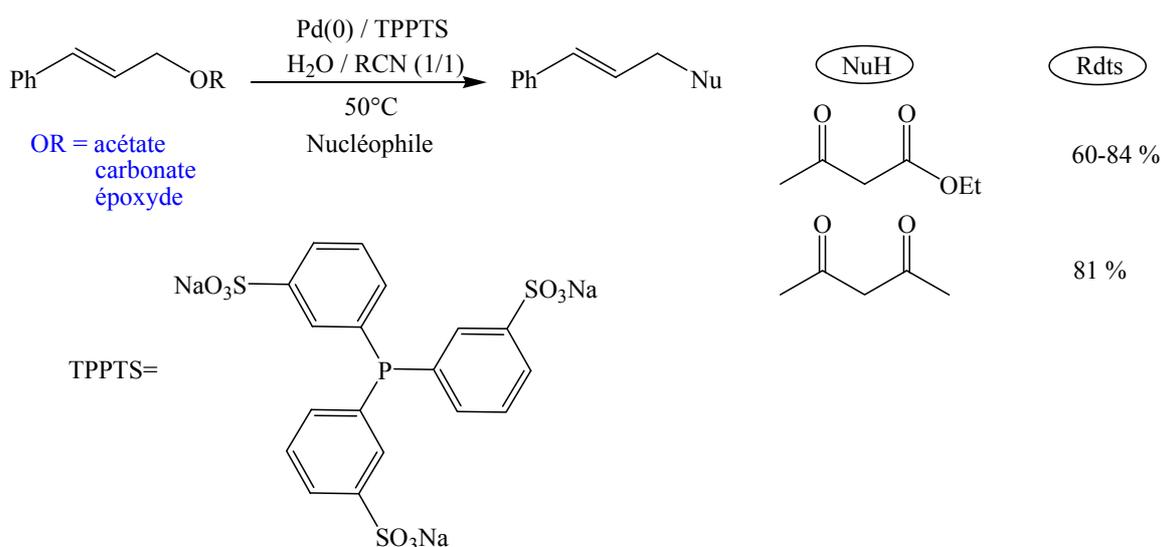


Schéma I-5

Cette réaction, étudiée dans un premier temps avec des carbonucléophiles, fut étendue par la suite à des hétéronucléophiles par les équipes de Sinou et Genêt.⁷ Des amines primaires comme secondaires ainsi que des nucléophiles soufrés ont conduit aux produits recherchés avec de bons rendements (schéma I-6).

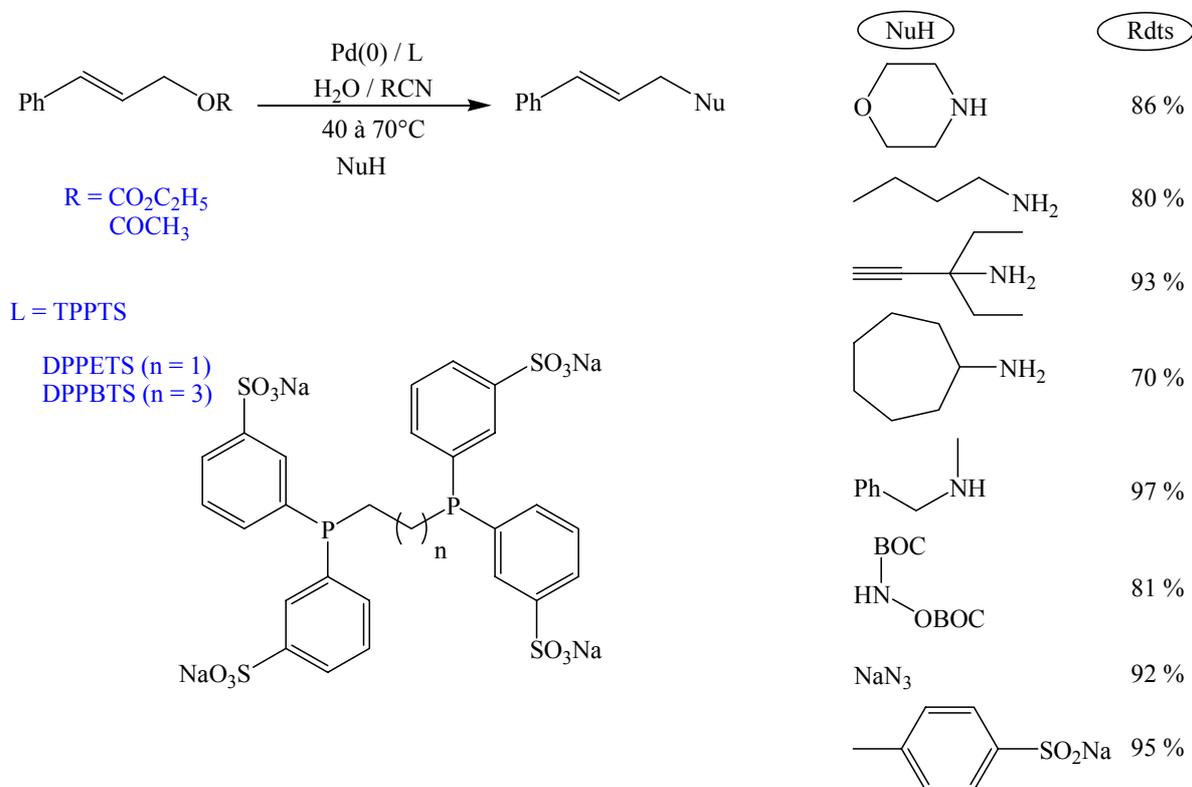
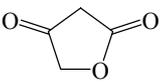
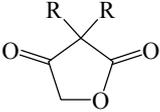
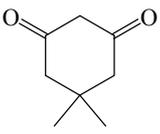
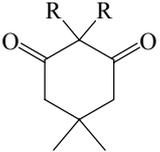
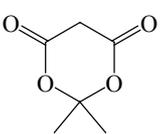
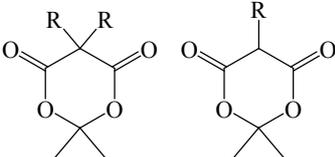


Schéma I-6

Alors que les nucléophiles acycliques conduisent préférentiellement aux produits monoalkylés, les nucléophiles cycliques conduisent à la formation d'espèces doublement substituées⁸ (tableau I-1).

Tableau I-1 : Mono et disubstitution allylique avec des nucléophiles cycliques^a

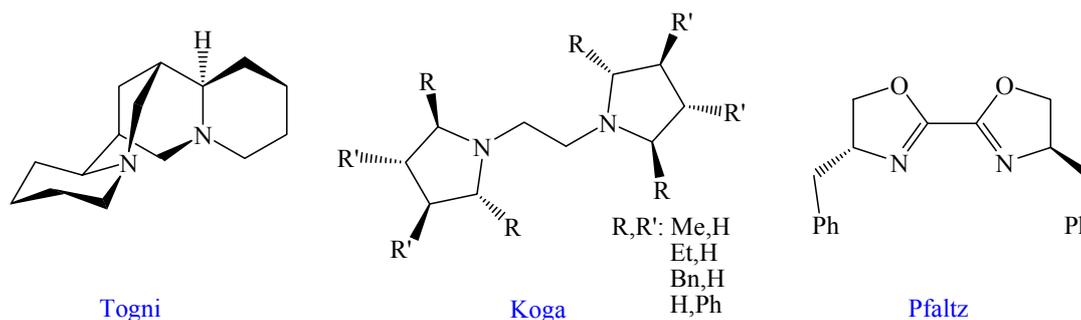
Entrée	Nucléophiles	Produits	Rendements
1			32-34 %
2			30-40 %
3			25-32 et 17-21 %

^a Conditions : Pd(OAc)₂ / TPPTS / R = C₆H₅CH=CHCH₂- / NuH : 1 / 6 / 35 / 25 ; H₂O (5 mL) / MeCN (5mL) ; 50°C ; 24 h

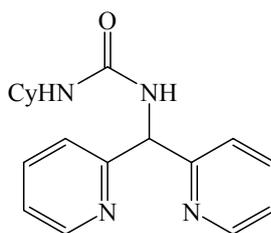
1.3. Les ligands de type amine – le ligand L_H

Les ligands les plus communément utilisés pour les réactions de couplage métallocatalysées sont les phosphines ; toutefois leur utilisation requiert une atmosphère inerte à cause de leur oxydation facile et elles sont généralement introduites en excès par rapport au métal. L'emploi de ligands azotés est resté peu développé jusqu'aux années 90.

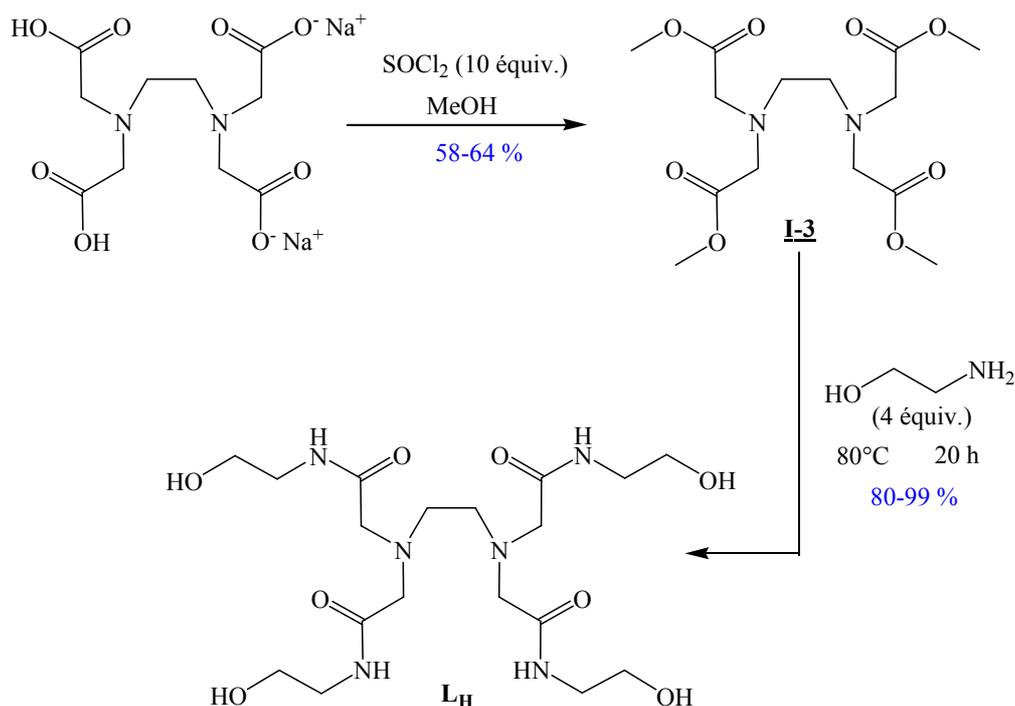
Le premier exemple de substitution allylique palladocatalysée en milieu organique en présence de ligands azotés est apparu en 1990 avec les travaux de Togni et coll.⁹ qui ont utilisés la spartéine. D'autres travaux ont suivi comme ceux de Koga¹⁰ (utilisation d'une diamine) et Pfaltz¹¹ (ligands oxazolines), toujours en milieu organique et dans le but d'induire une chiralité (schéma I-7).

*Schéma I-7*

Le développement de réactions en milieu aqueux a conduit à la synthèse d'une variété de ligands hydrosolubles, pour la plupart des dérivés sulfonés de phosphine. Toutefois, la sulfonation reste une méthode laborieuse du fait de réactions secondaires qui compliquent la purification.¹² Récemment, de nouveaux ligands dérivés de dipyridylméthylamine (schéma I-8) ont été étudiés dans les réactions de Heck, Suzuki et Sonogashira en milieu aqueux.¹³

*Schéma I-8*

Notre équipe s'est intéressée à la synthèse de nouveaux ligands et l'attention s'est portée sur les ligands azotés hydrosolubles. A partir du sel disodique de l'EDTA (acide tétraacétique de l'éthylène diamine), composé commercial et de faible coût, le ligand L_H ,¹⁴ présentant une excellente solubilité dans l'eau, a été obtenu en deux étapes avec un rendement global de 62 à 74 % (schéma I-9).



L'utilisation de ce ligand dans des réactions d'oxydations cuprocatalysées en milieu aqueux s'est révélée efficace et a permis quatre recyclages du système catalytique.¹⁴

Suite à ces résultats, nous avons entrepris l'étude de réactions palladocatalysées en milieu aqueux avec comme ligand **L_H** et commencé par la réaction de substitution allylique nucléophile.

2. Etudes préliminaires de réactions de substitutions nucléophiles

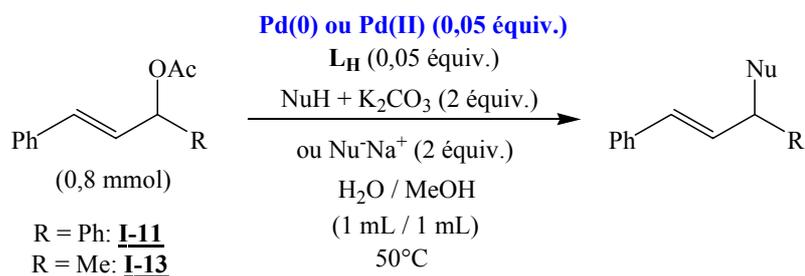
Au cours de cette étude préliminaire (tableau I-2), ont été utilisés :

- Trois sources de palladium : le monomère dichlorobis-(acétonitrile)-palladium (II) **I-1**, le dimère dichlorobis-(π -allyl)-dipalladium (II) **I-2** et le dimère tris-(dibenzylidèneacétone)-dipalladium (0).

- Deux substrats : l'acétate de 2-((*E*)-1,3-diphénylprop-2-ène) **I-11** et l'acétate de 2-((*E*)-4-phénylbut-3-ène) **I-13**

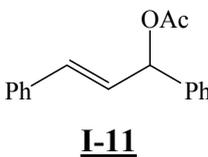
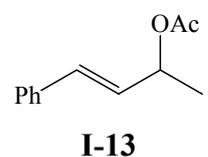
- Deux nucléophiles : l'acétylacétone (acacH) et le *p*-toluènesulfinate de sodium.

Les différents paramètres de réaction ont été fixés, dans un premier temps, comme représenté sur le schéma I-10 :



Sch\u00e9ma I-10

Tableau I-2 : Etude des r\u00e9actions de substitution allylique de **I-11** et **I-13**^a

Entr\u00e9e	Catalyseur	Substrat	NuH ou Nu ⁻ Na ⁺	Tps (h)	Conv. (%)	Rdts (%)
1 ^b	$\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ I-1	 I-11	acacH	24	100	92
2	I-1	I-11	<i>p</i> -TolSO ₂ Na	24	100	74
3 ^b	I-1	 I-13	acacH	24	0	0
4	I-1	I-13	<i>p</i> -TolSO ₂ Na	24	0	0
5 ^b	$[\text{PdCl}(\pi\text{-allyl})]_2$ I-2	I-13	acacH	24	0	0
6	I-2	I-13	<i>p</i> -TolSO ₂ Na	3	100	99

^a Conditions : Pd + L_H 1 : 1 (0,05 \u00e9quiv.) ; substrat (0,8 mmol) ; NuH ou Nu⁻Na⁺ (2 \u00e9quiv.) ; H₂O/MeOH (1 mL/1 mL) ; 50\u00b0C ; ^b K₂CO₃ (4,5 \u00e9quiv.)

L'utilisation de **I-1** / L_H avec le substrat **I-11** conduit \u00e0 des conversions totales en 24 h que ce soit avec acacH ou *p*-TolSO₂Na comme nucl\u00e9ophiles (entr\u00e9es 1 et 2). \u00c0 l'inverse, aucune conversion n'est obtenue, quel que soit le nucl\u00e9ophile, lorsque la r\u00e9action est entreprise avec **I-13** (entr\u00e9es 3 et 4). Ces premiers r\u00e9sultats laissent \u00e0 penser que, dans ces

conditions, la réaction de substitution allylique nucléophile est dépendante de la nature du substrat.

En présence de **I-2** / **L_H**, **I-13** n'est pas transformé avec acacH (entrée 5) alors que le *p*-TolSO₂Na conduit au produit de substitution recherché en seulement 3 h (entrée 6). Avec ce deuxième type de conditions, la nature du nucléophile semble importante.

La troisième source de palladium testée, Pd₂dba₃-CHCl₃, conduit à de bonnes conversions de **I-11** avec acacH en 24 h. Toutefois, le dba libéré dans le milieu est difficilement séparable du produit de substitution. Ce catalyseur ne sera donc pas utilisé.

Cette étude préliminaire a mis en évidence deux réactivités : la première correspond à une réaction de substitution catalysée par **I-1** en un temps long (24 h) avec les deux nucléophiles, la seconde en présence de **I-2** est réalisée en un temps plus court (3 h) mais uniquement avec le sulfinate comme nucléophile. Il apparaît que non seulement les catalyseurs mais aussi les substrats et les nucléophiles ont une influence sur le cours de la réaction.

Pour commencer, notre choix s'est porté sur la réaction de substitution allylique nucléophile catalysée par **I-2** / **L_H**, celle-ci sera développée au cours du deuxième chapitre.

Quant au troisième chapitre, il sera consacré à la réaction de substitution allylique catalysée par **I-1** / **L_H** et dont le mécanisme différent de celui de Tsuji-Trost fait intervenir un complexe de palladium au degré d'oxydation II. Une réaction de substitution induite par l'eau a d'ailleurs été découverte à cette occasion.

Les parties expérimentales relatives aux chapitres I, II et III sont regroupés à la fin du troisième chapitre.

Références :

- ¹ Campagne J.M. ; Prim D. *Les complexes de palladium en synthèse organique*, CNRS Editions, **2001**, 210-238.
- ² Tsuji J. ; Takahashi H. ; Morikawa M. *Tetrahedron Lett.* **1965**, 4387-4388.
- ³ Fiaud J-C. ; Legros J-Y. *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 1907-1911.
- ⁴ (a) Lloyd-Jones G.C. ; Stephen S.C. ; Murray M. ; Butts C.P. ; Vyskocil S. ; Kocovsky P. *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 4348-4357 ; (b) Gouriou L. ; Lloyd-Jones G.C. ; Vyskocil S. ; Kocovsky P. *J. Organomet. Chem.*, **2003**, 687, 525-537 ; (c) Faller J.W. ; Sarantopoulos N. *Organometallics* **2004**, 23, 2179-2185.
- ⁵ Murahashi S. ; Tanigushi Y. ; Imada Y. ; Tanigawa Y. *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 3292-3303.
- ⁶ Safi M. ; Sinou D. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 2025-2028.
- ⁷ Blart E. ; Genêt J.P. ; Safi M. ; Savignac M. ; Sinou D. *Tetrahedron* **1994**, 50, 505-514.
- ⁸ Sigismondi S. ; Sinou D. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1997**, 116, 289-296.
- ⁹ (a) Togni A. *Tetrahedron : Asymmetry* **1991**, 2, 683-690 ; (b) Togni A. ; Rihs G. ; Pregosin P.S. ; Ammann C. *Helv. Chim. Acta* **1990**, 73, 723-732.
- ¹⁰ Kubota H. ; Nakajima M. ; Koga K. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 8135-8138.
- ¹¹ (a) Müller D. ; Umbricht G. ; Weber B. ; Pfaltz A. *Helv. Chim. Acta* **1991**, 74, 232-240 ; (b) Leutenegger U. ; Umbricht G. ; Fahmi C. ; Von Matt P. ; Pfaltz A. *Tetrahedron*. **1992**, 48, 2143-2156 ; (c) Pfaltz A. *Acc. Chem. Res.* **1993**, 26, 339-345.
- ¹² Thorpe T. ; Brown S. ; Crosby J. ; Fitzjohn S. ; Muxworthy J.P. ; Williams J.M.J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 4503-4505.
- ¹³ Najera C. ; Gil-Molto J. ; Karlstrom S. ; Falvello L.R. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1451-1454.
- ¹⁴ Le Bras J. ; Muzart J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 431-433.

**CHAPITRE II : RÉACTION DE SUBSTITUTION
ALLYLIQUE NUCLÉOPHILE CATALYSÉE PAR
LE DICHLOROBIS-(π -ALLYL)-DIPALLADIUM
EN MILIEU AQUEUX**

1. Etude de la réaction de substitution allylique nucléophile catalysée par le dichlorobis-(π -allyl)-dipalladium (II)

1.1. Régiochimie de l'attaque nucléophile par *p*-TolSO₂Na

L'étude préliminaire, réalisée avec le substrat **I-13** a conduit à une addition nucléophile catalysée par **I-2** relativement rapide et sélective sur la position la moins encombrée (schéma II-1).

Cette régiosélectivité est en accord avec les résultats habituellement observés en catalyse au palladium.¹

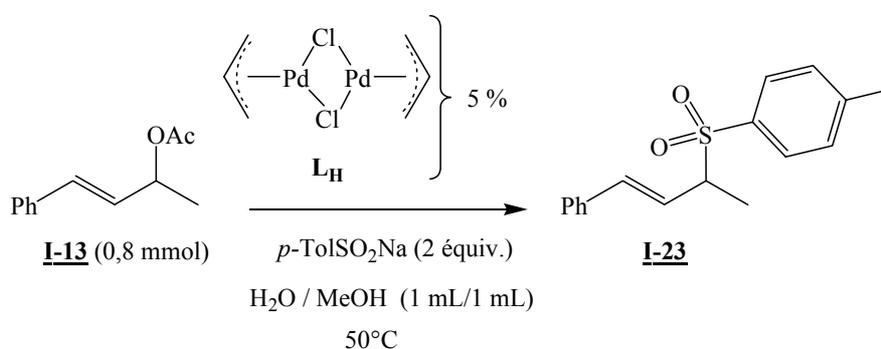


Schéma II-1

D'autre part, il est à noter que lors de la réaction, il n'est pas observé la formation d'une liaison C-O avec un oxygène du nucléophile. Ceci est probablement dû au caractère dur des nucléophiles oxygénés, défavorisant ce type de substitution.²

1.2. Optimisation des conditions réactionnelles

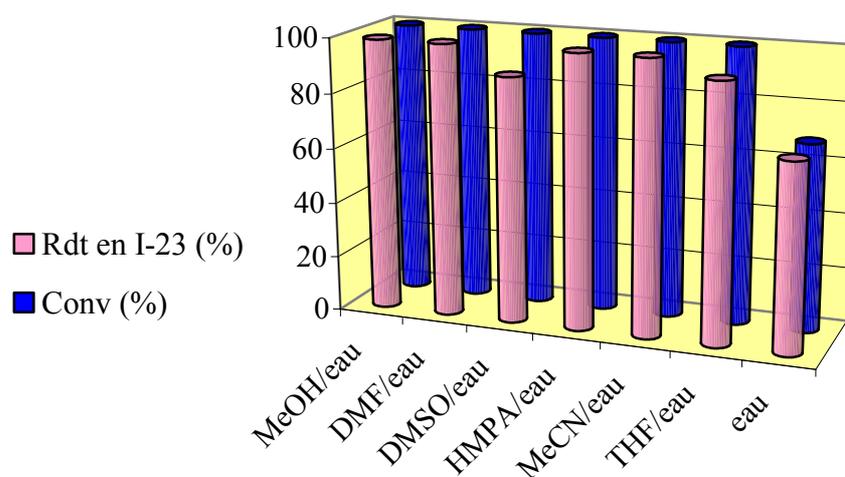
1.2.a. Quantité de catalyseur

Au cours de l'étude préliminaire, l'acétate de 2-((*E*)-4-phénylbut-3-ène) **I-13** a permis l'obtention du produit de substitution désiré, avec un rendement quantitatif, en 3 h par catalyse avec **I-2/L_H**. La quantité de catalyseur peut être amenée à 2,5 % par rapport au substrat sans baisse de rendement.

1.2.b. Influence du co-solvant organique

Six essais de co-solvants organiques de type protique, aprotique ou polaire ainsi qu'un essai sans co-solvant ont été menés dans les conditions décrites au schéma II-1, les résultats sont présentés sur le graphique I-1 :

Graphique II-1 : Influence du co-solvant organique dans la réaction de substitution allylique de **I-13**^a



^a Conditions : **I-2** + **L_{II}** 1 : 2 (0,025 équiv.) ; **I-13** (0,8 mmol) ; *p*-TolSO₂Na (2 équiv.) ; H₂O/co-solvant (1 mL/1 mL) ; 50°C ; 3 h

Alors que les rendements en **I-23** ne dépassent pas 90 % lorsque DMSO et THF sont employés, les autres co-solvants permettent l'obtention du produit avec des rendements quantitatifs. Lors de l'utilisation de DMF, DMSO, MeCN ou THF, un dépôt de palladium est observé. Le rendement plus faible obtenu avec l'eau comme solvant unique peut s'expliquer par l'insolubilité des réactifs organiques dans le milieu.

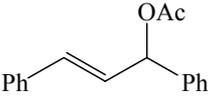
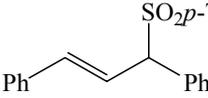
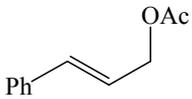
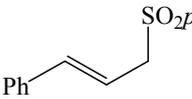
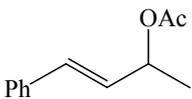
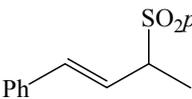
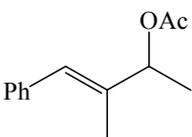
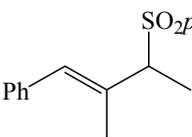
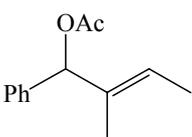
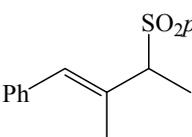
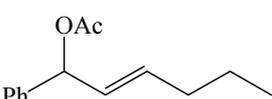
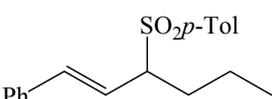
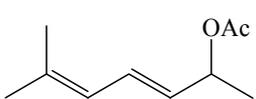
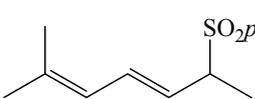
Seuls, deux co-solvants n'entraînent pas la précipitation du palladium, le méthanol et HMPA. Toutefois, la grande toxicité de ce dernier en fait un solvant peu adapté au développement d'une chimie verte. Notre choix s'est donc orienté sur l'utilisation du méthanol comme co-solvant.

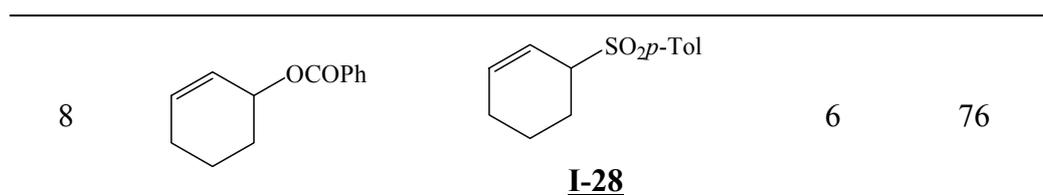
Les conditions optimales de cette réaction, utilisation de **I-2** à hauteur de 2,5 % dans un milieu eau / méthanol, seront donc appliquées dans la suite de l'étude.

1.3. Autres substrats

Huit substrats ont été utilisés dans les conditions précédemment définies (Tableau II-1).

Tableau II-1 : Variation du substrat dans la réaction de substitution allylique palladocatalysée ^a

Entrée	Substrats	Produits	Tps (h)	Rdts (%)
1	 <u>I-11</u>	 <u>I-21</u>	3	99
2	 <u>I-12</u>	 <u>I-22</u>	3	99
3	 <u>I-13</u>	 <u>I-23</u>	3	99
4	 <u>I-14</u>	 <u>I-25</u>	24	99
5	 <u>I-15</u>	 <u>I-25</u>	48	22
6	 <u>I-16</u>	 <u>I-26</u>	24	59
7	 <u>I-17</u>	 <u>I-27</u>	22	55



^a Conditions : **I-2** + **L_H** 1 : 2 (0,025 équiv.) ; substrat (0,8 mmol) ; *p*-TolSO₂Na (2 équiv.) ; H₂O/MeOH (1 mL/1 mL) ; 50°C

Dans tous les cas, un seul produit d'addition a été formé mais les temps de réaction varient fortement (3 à 48 h). Alors que la réaction est rapide pour les substrats **I-11**, **I-12** et **I-13** avec des rendements quantitatifs (entrées 1 à 3), elle est plus lente dans les autres cas.

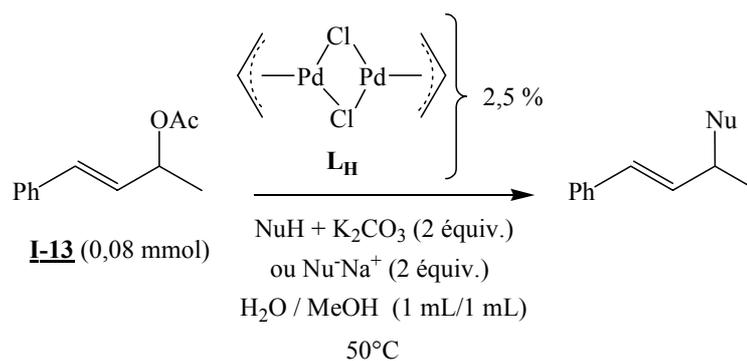
Tous les substrats dissymétriques (entrées 2 à 7), ont conduit à une substitution sur le carbone le moins encombré, respectant la régiosélectivité privilégiée des réactions de type Tsuji-Trost. Les substrats **I-14** et **I-15** qui sont des isomères de position (entrées 3 et 4) respectent cette même règle et fournissent le même produit **I-25** mais la réaction de **I-15** est plus lente et donne un rendement beaucoup plus faible. De même, **I-16** (entrée 6) fournit exclusivement **I-26**.

Un composé diénique **I-17** (entrée 7) a également permis l'obtention du produit de substitution sur le carbone le moins encombré conservant le système diénique intact.³

Enfin, un substrat cyclique (entrée 8) a conduit au produit de substitution **I-28** avec un rendement de 76 % en 6 heures.

1.4. Autres nucléophiles

La réactivité de nucléophiles carbonés et azotés vis-à-vis de l'acétate **I-13** a ensuite été analysée (schéma II-2 et tableau II-2).

*Schéma II-2**Tableau II-2 : Variation des nucléophiles dans la réaction de substitution allylique palladocatalysée^a*

Entrée	Substrats	Nucléophiles	Tps (h)	Conv. (%)	Rdts (%)
1	 I-13		24	0	
2 ^b	"		24	0	
3	"		48	68	 I-8 (65)
4	"		48	42	I-8 (37)
5	 I-19		24	50	I-8 (48)

^a Conditions : **I-2** + L_H 1 : 2 (0,025 équiv.) ; substrat (0,8 mmol) ; NuH + K₂CO₃ ou NuH ou Nu⁻Na⁺ (2 équiv.) ; H₂O/MeOH (1 mL/1 mL) ; 50°C ; ^b NuH (4 équiv.)

Aucune conversion du substrat n'est observé que ce soit avec l'acétylacétone en présence d'un ou de deux équivalents de base (entrée 1) ou avec la morpholine (entrée 2).

D'autres essais, menés avec les sels de sodium de l'acétylacétone et du diméthylmalonate (préparés par déprotonation par action du NaH) (entrées 3 et 4), ne fournissent que l'alcool **I-8**.

Une hypothèse concernant la formation de **I-8** pourrait être le pH fortement basique des milieux entraînant une réaction de saponification. Toutefois, cette hypothèse semble peu vraisemblable, **I-8** n'ayant pas été obtenus en présence d'acacH/K₂CO₃ ou de morpholine alors que la basicité des milieux est très proche (environ 12).

De plus, c'est encore l'alcool **I-8** qui est obtenu à partir du carbonate **I-19** bien qu'aucune base ne soit ajoutée et que le pH du milieu soit beaucoup plus faible, de l'ordre de 5 (entrée 5).

Le milieu basique pourrait cependant être à l'origine de la déprotonation d'une ou plusieurs fonctions alcools du ligand **L_H**, les alcoolates ainsi formés pourraient se coordonner au métal, ce qui le rendrait alors moins actif. Pour étudier cette hypothèse, nous avons synthétisé un nouveau ligand **L_{Me}** possédant des groupements méthoxy (schéma II-3).

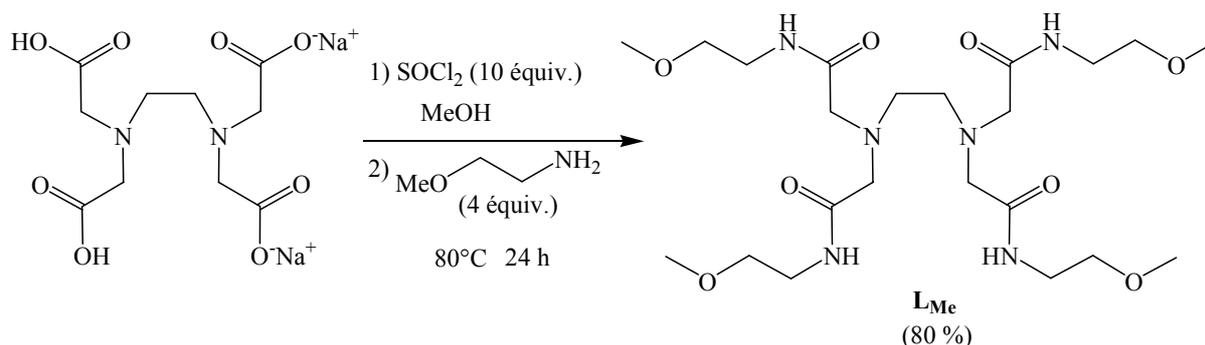


Schéma II-3

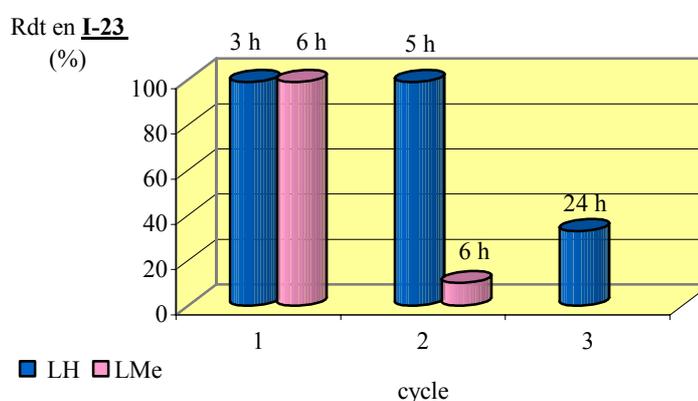
Ce nouveau ligand hydrosoluble **L_{Me}**, mis en réaction dans les conditions du schéma II-1, avec le *p*-toluènesulfinate de sodium, augmente le temps de réaction de 3 à 6 h pour des rendements quantitatifs en **I-23** tandis qu'aucune conversion n'est observée avec acacH/K₂CO₃ et que l'alcool **I-8** est de nouveau récupéré en présence de diméthylmalonate de sodium. L'utilisation de **L_{Me}** à la place de **L_H** n'apporte pas de solution à notre problème ; le complexe de palladium semble, de plus, moins actif avec ce ligand.

1.5. Etude du recyclage de la phase aqueuse

Un des intérêts de l'utilisation de complexes de palladium solubles dans l'eau est la possibilité de recyclage du système catalytique. Par simple extraction des produits organiques par un solvant non miscible à l'eau et décantation, la phase aqueuse peut être récupérée et réutilisée pour un nouveau cycle réactionnel.

Le recyclage de la phase aqueuse a été étudié avec L_H et L_{Me} comme ligands (graphique I-2).

Graphique II-2 : Recyclage de la phase aqueuse en présence de L_H et L_{Me} ^a



^a Conditions : $I-2$ + L_H ou L_{Me} 1 : 1 (0,025 équiv.) ; $I-13$ (0,8 mmol) ; $pTolSO_2Na$ (2 équiv.) ; $H_2O/MeOH$ (1 mL/1 mL) ; 50°C

Le recyclage a une très faible efficacité : avec le ligand L_H , le temps de réaction est doublé pour le second cycle et en 24 h, ne donne qu'une conversion partielle lors du troisième cycle. Un seul cycle est efficace avec L_{Me} .

1.6. Conclusion

Les conditions optimales de la réaction de substitution allylique catalysée par $I-2$ / L_H ont été définies : 2,5 % de catalyseur en milieu eau / méthanol pour des temps de réaction variant de 3 à 48 h selon les substrats. La régiochimie obtenue laisse supposer que cette réaction est

régie par un mécanisme de type Tsuji-Trost. Toutefois, l'intérêt de la réaction reste limité en ce qui concerne la variété des nucléophiles et les rendements obtenus lors des recyclages.

La littérature contient un nombre croissant d'études par spectrométrie de masse ESI-MS permettant la détection d'intermédiaires intervenant dans le cycle catalytique et permettant de proposer des mécanismes réactionnels plus précis. Nous avons donc choisi cette technique afin d'apporter des explications mécanistiques aux résultats obtenus ci-dessus.

2. Etude mécanistique de la réaction par spectrométrie de masse ESI-MS

2.1. Rappels bibliographiques - Principes de la spectrométrie de masse

La spectrométrie de masse est l'une des plus anciennes techniques analytiques permettant la détermination de la composition isotopique des éléments.⁴ Cette technique fut ensuite largement développée parallèlement à la découverte de nouvelles méthodes d'ionisation : les ions formés, souvent des cations mais aussi des anions, sont analysés puis on détermine leur masse.

La méthode se schématise comme suit, chacun des trois éléments sera présenté :



2.1.a. Les sources

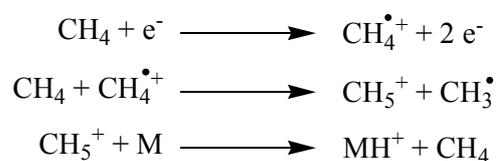
La source à impact électronique (IE) est une source universelle qui permet la détermination de la structure des molécules en raison des ions fragmentés observés. La molécule M est vaporisée et soumise à un faisceau d'électrons. L'énergie cinétique des électrons permet d'ioniser la molécule en lui arrachant un électron selon l'équation suivante :



L'entité $M^{\bullet+}$, riche en énergie interne, se fragmente alors spontanément pour donner des ions fils.

Cette méthode a longtemps été utilisée pour convertir les substrats neutres et volatiles en cations. Toutefois, il faut que l'ion moléculaire formé soit suffisamment stable pour être détecté et que la molécule elle-même soit stable en phase gazeuse. C'est pourquoi de nouvelles sources utilisant des modes d'ionisation de plus en plus doux ont été créées afin d'observer des molécules fragiles et de haut poids moléculaire.

✿ L'ionisation chimique (IC) : Le composé à analyser est mélangé à un gaz réactif (méthane, isobutane, ammoniac) dans un rapport de 1 : 1000. Ce gaz est ionisé par un faisceau d'électrons et suite à une cascade de réaction ion-molécule, l'analyte se retrouve ionisé. Le méthane par exemple donne lieu à la cascade suivante :



✿ Le FAB (Fast Atom Bombardment), méthode d'ionisation forte limitant son utilisation aux échantillons les plus robustes et dont l'une des limites est la recombinaison des fragments.

✿ Le MALDI (Matrix Assisted Laser Desorption Ionisation), un faisceau laser génère des ions principalement monochargés dérivant de M. Toutefois, cette technique est parfois à l'origine de la formation d'agrégats.

Une nouvelle méthode d'ionisation est apparue dans les années 80 grâce, entre autres, aux travaux de Fehn,⁵ appelée spectrométrie de masse électrospray.

Cette méthode est la seule permettant l'analyse d'échantillons en solution et l'ionisation est réalisée dans des conditions très douces. Le choix des solvants de la phase mobile est largement dépendant de la solubilité et de la stabilité des composés à analyser. La phase mobile la plus couramment utilisée est un mélange d'acétonitrile et d'eau, permettant la solubilisation de la plupart des substrats polaires et non-polaires et pouvant donner ou accepter des protons. Pour les composés neutres contenant des atomes protonables, l'utilisation d'un solvant protique facilite la protonation par formation d'ions H⁺ et l'observation des ions parents (M+H)⁺. Pour les composés ioniques, des solvants aprotiques peuvent être utilisés.

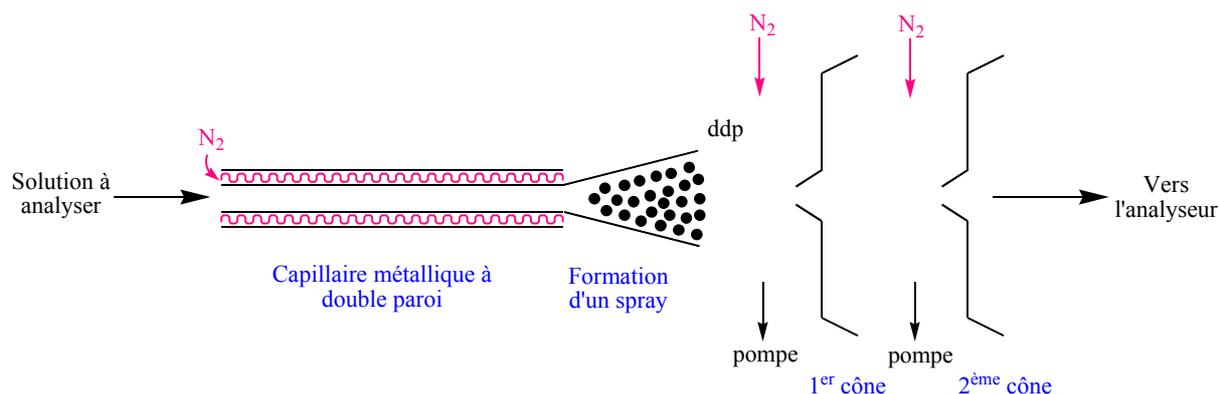


Schéma II-4

Le schéma II-4 représente une source électrospray. La solution à analyser est introduite, à l'aide d'un pousse seringue ou d'un système HPLC ($\approx 3,5 \mu\text{l}/\text{min}$), dans un capillaire métallique à double paroi parcouru d'un courant d'azote et soumis à la sortie à une différence de potentiel (ddp) de 3 à 6 kV. Cette ddp, aidée par un courant d'azote, permet la formation du « cône de Taylor » c'est à dire la formation du spray. Le spray correspond formellement à une multitude de gouttes chargées contenant à la fois des molécules M et du solvant S.

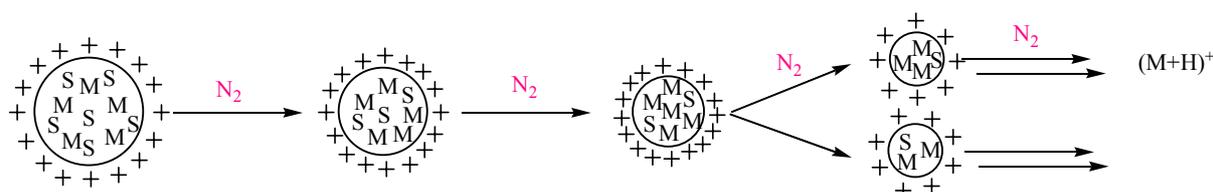


Schéma II-5

Par action du courant d'azote chaud, les molécules de solvants S s'évaporent ; la goutte contient alors toujours autant de molécules M et de charges + : la densité de charges augmente. Lorsque trop de charges s'accumulent dans un environnement restreint, les forces de répulsions coulombiennes deviennent supérieures à la force de cohésion de la goutte (limite de Rayleigh) et il y a scission de la goutte en deux gouttes plus petites. Le phénomène est répété autant de fois que nécessaire jusqu'à l'obtention de l'entité $(\text{M}+\text{H})^+$.

2.1.b. Les analyseurs

L'analyseur permet la séparation des ions de masses différentes, son principe repose sur l'application soit d'un champ magnétique soit d'un champ électrostatique.

Les analyseurs à champ magnétique sont de moins en moins utilisés. Lors de l'application d'un champ magnétique, les ions vont adopter des trajectoires différentes selon leur masse. A chaque valeur de champ correspond une masse.

Le quadropôle est de plus en plus utilisé (schéma II-6). L'application d'une radiofréquence permet la création de lignes de champ entre les pôles de tensions positifs et négatifs ce qui rend la trajectoire des ions non linéaire et permet la séparation des ions en fonction de leur masse.

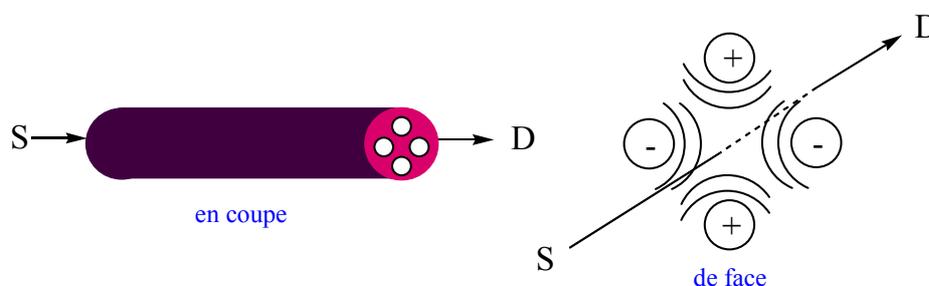


Schéma II-6

Sur le même principe, existe le système de trappe ionique (ion trap). Ce système beaucoup plus petit permet lors de l'application d'une fréquence donnée l'éjection de tous les ions vers les parois sauf ceux correspondant à une même masse qui restent au centre en rotation, on dit alors qu'ils sont piégés dans la trappe puis ils sont envoyés vers le détecteur. Le balayage de toutes les fréquences permet un balayage de toutes les masses, pour un temps donné. On obtient alors un scan c'est-à-dire un spectre.

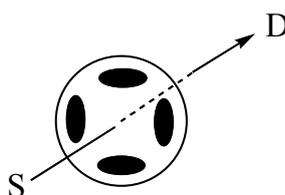


Schéma II-7

Le dernier type d'analyseur est le tube à temps de vol (Time Of Flight : TOF). La séparation dans cet analyseur repose sur le fait que des ions de masses différentes, accélérés à une énergie cinétique uniforme, ont des vitesses différentes et donc un temps de vol différent pour parcourir une distance donnée. Les ions sont introduits par paquet et sont accélérés sous une différence de potentiel, ils parcourent alors une distance connue pour arriver au détecteur : un multiplicateur de photons ou d'électrons (ce qui provoque des courants électriques propres à chaque masse).

Les appareils utilisés à l'UMR 6519 et à l'UDG (Girona) sont des appareils équipés de quadripôles et TOF.

2.1.c. Détection et Interprétation

En spectrométrie de masse, peuvent être détectés aussi bien des anions que des cations mais les cations sont les plus couramment recherchés. La formation la plus simple d'une molécule chargée $(M+H)^+$ est d'arracher un proton au solvant. Toutefois, l'échantillon doit posséder un site suffisamment basique pour accepter ce proton : rôle qui peut être joué par des atomes d'oxygène ou encore d'azote (éthers, cétones, sulfoxydes, amines...). Parallèlement, les espèces contenant des fonctions acides ou alcools peuvent facilement perdre un proton pour générer l'anion correspondant $(M-H)^-$. Dans beaucoup de cas, il est possible d'obtenir aussi bien des espèces chargées positivement que négativement (séparées par deux unités de masse). Pour favoriser l'ionisation, il est possible d'ajouter à l'échantillon de petites quantités d'acide (souvent CF_3COOH) ou de base (par exemple NH_3).

Parallèlement à la détection des entités $(M+H)^+$, il n'est pas rare d'observer des associations avec d'autres cations : $(M+NH_4)^+$, $(M+Na)^+$ ou $(M+K)^+$ provenant de traces de ces cations contenues dans les solvants de grade HPLC ou de la verrerie.⁶ Des ions multiples chargés ainsi que des agrégats peuvent aussi être observés.

L'interprétation des spectres est réalisée de façon non ambiguë grâce, d'une part à des programmes de calculs théoriques de la distribution des massifs, et d'autre part lors de l'analyse de composés organométalliques par la distribution isotopique inhérente à chaque élément.

Dans notre cas, il sera intéressant d'interpréter les massifs d'espèces palladiées et/ou chlorées (schéma II-8). En effet, ^{46}Pd et ^{17}Cl possèdent respectivement six et deux isotopes ce

qui entraîne la détection de clusters isotopomériques par spectrométrie de masse, centrés sur l'isotope le plus abondant (106 et 35 respectivement).

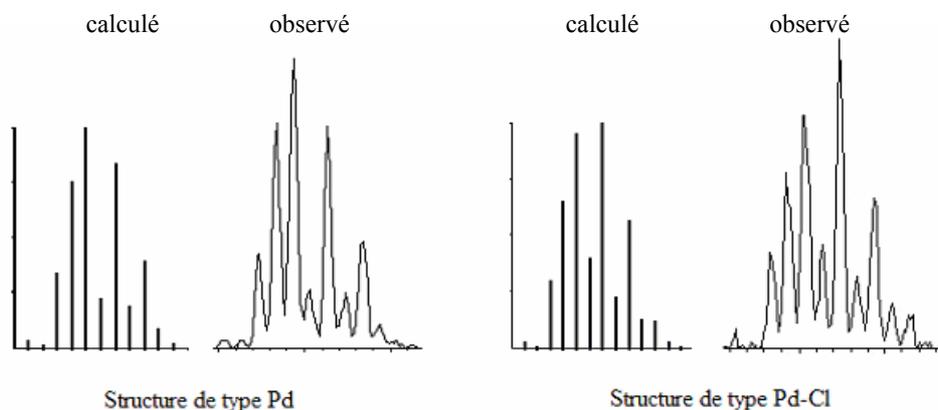


Schéma II-8

2.1.d. Exemples d'études de cycles catalytiques par ESI-MS

La spectrométrie de masse électrospray a été très utilisée en premier lieu pour la détermination de biomolécules puis fut étendue à la détermination de complexes métalliques avant son essor en catalyse.⁷ Différents travaux relatent l'utilisation de cette technique pour déterminer des intermédiaires catalytiques et proposer des mécanismes réactionnels.

Lors de l'étude de la réaction de Suzuki par spectrométrie de masse électrospray en 1994,⁸ plusieurs espèces palladiées ont été mises en évidence et attribuées aux intermédiaires de réaction I et II du cycle proposé (schéma II-9).

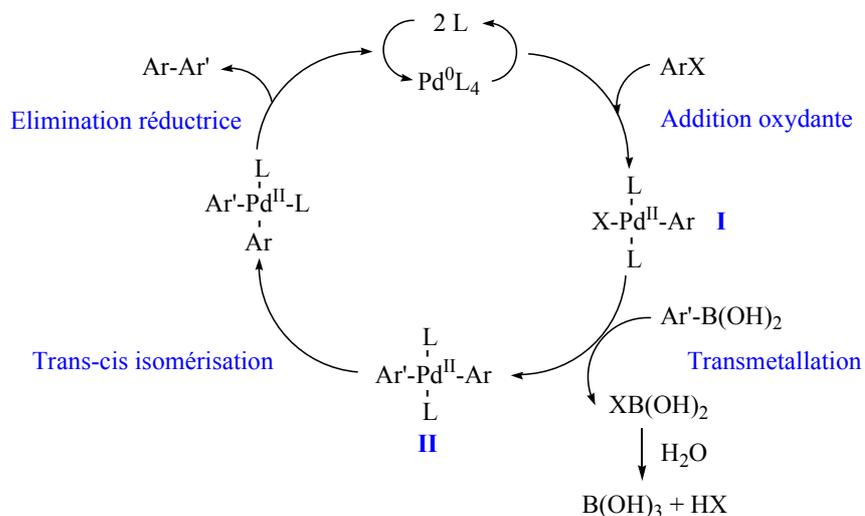


Schéma II-9

Une étude subséquente de cette réaction de Suzuki⁹ a permis de mettre en évidence de nouveaux intermédiaires et de compléter le cycle catalytique (schéma II-10).

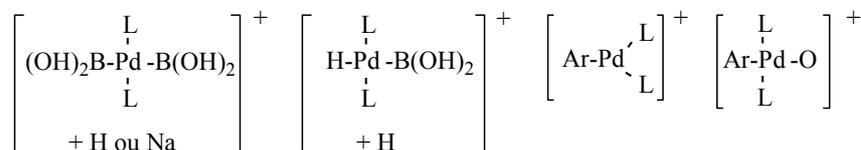


Schéma II-10

La réaction de Heck a également été étudiée par l'équipe d'Eberlin¹⁰ en 2004 (schéma II-11) et par l'équipe de A. Roglans¹¹ en 2005 (schéma II-12). Des intermédiaires réactionnels ont été mis en évidence et des cycles catalytiques ont été proposés.

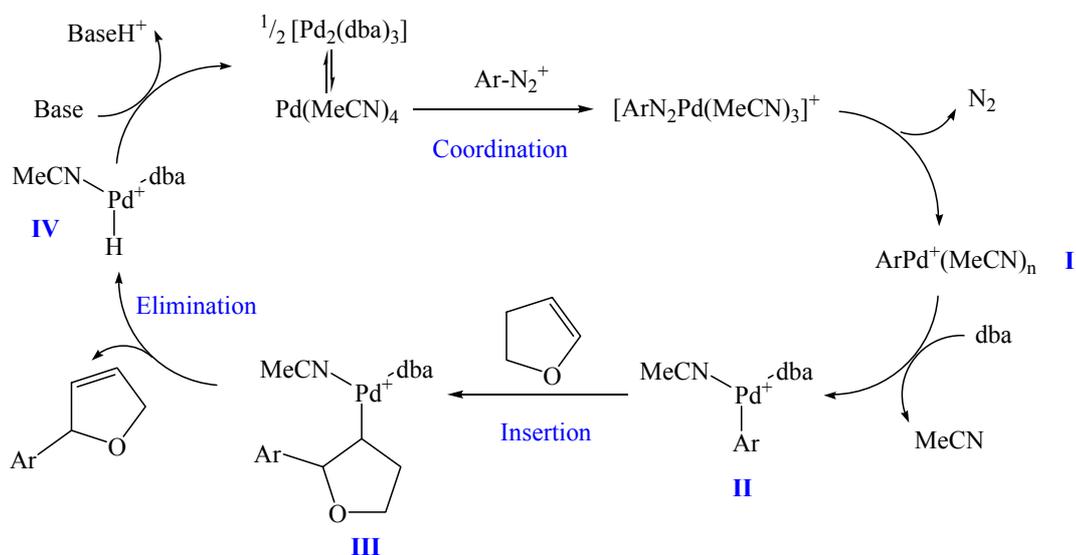


Schéma II-11

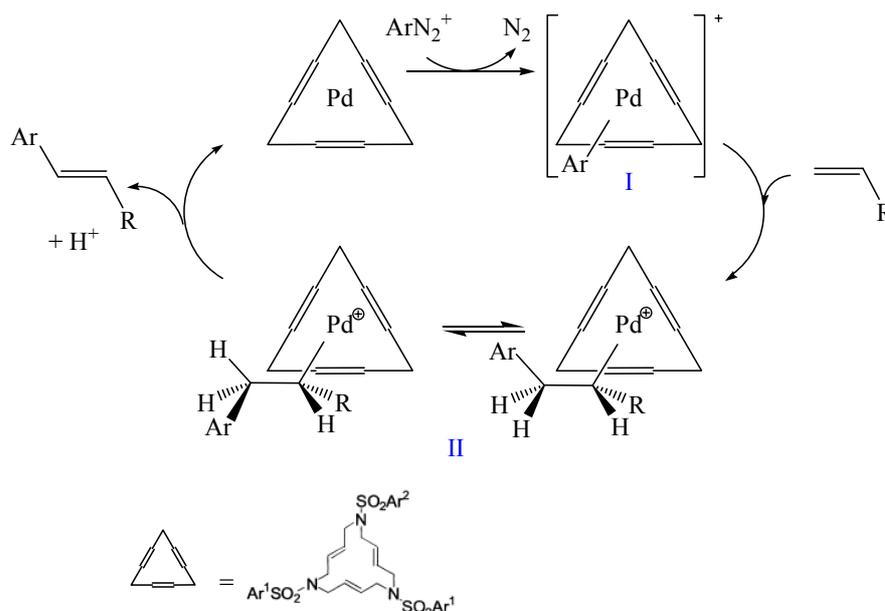


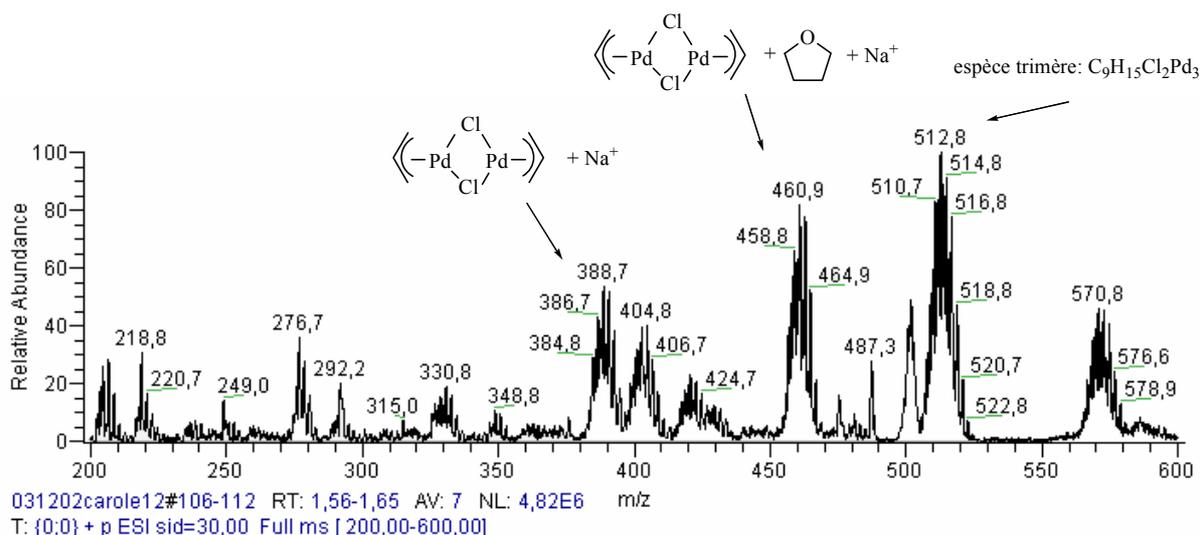
Schéma II-12

D'autres types de réactions catalytiques ont été analysés par spectrométrie de masse électrospray (réaction de Baylis-Hillman,¹² addition de Michael¹³). Par contre, la littérature ne contient pas d'étude de la réaction de Tsuji-Trost par spectrométrie de masse. Nous avons donc entrepris un tel travail dans le but de préciser les intermédiaires réactionnels et tenter d'apporter des explications à la limitation des nucléophiles et la faible activité lors des recyclages.

2.2. Etude de la réaction de substitution allylique par ESI-MS

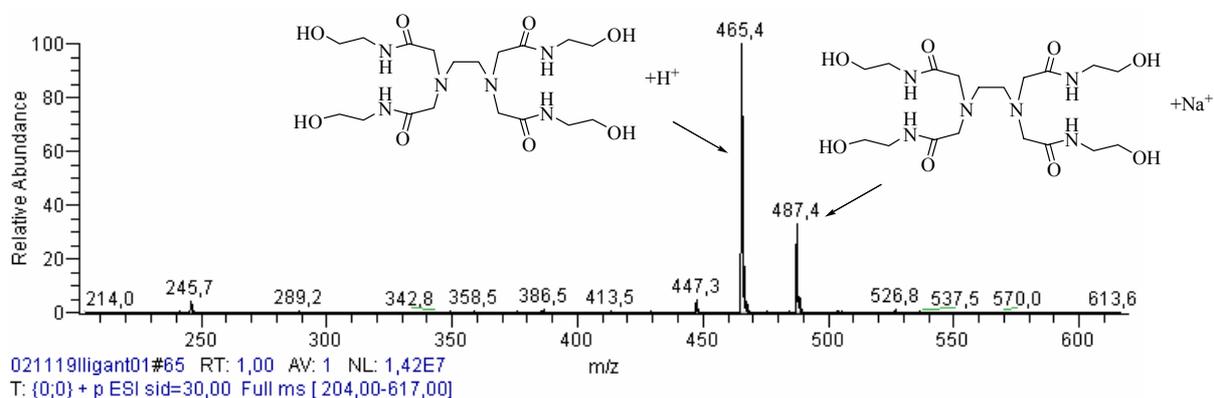
2.2.a. Etude des différents composants par ESI-MS

Pour commencer, chaque composant du système catalytique a été analysé séparément. Lors de l'analyse de **I-2** dans un mélange eau / THF, de multiples espèces ont été observées. Trois massifs ont pu être attribués : à $m/z = 389$: $[[\text{Pd}(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2 + \text{Na}]^+$, 460 : $[[\text{Pd}(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2 + \text{THF} + \text{Na}]^+$ et 513 : $[\text{Pd}_3\text{Cl}_2(\text{C}_3\text{H}_5)_3]^+$; ces structures sont en adéquation avec les spectres théoriques (présentés en partie expérimentale).

Spectre II-1 : Spectre ESI (+)-MS de **L-2**^a

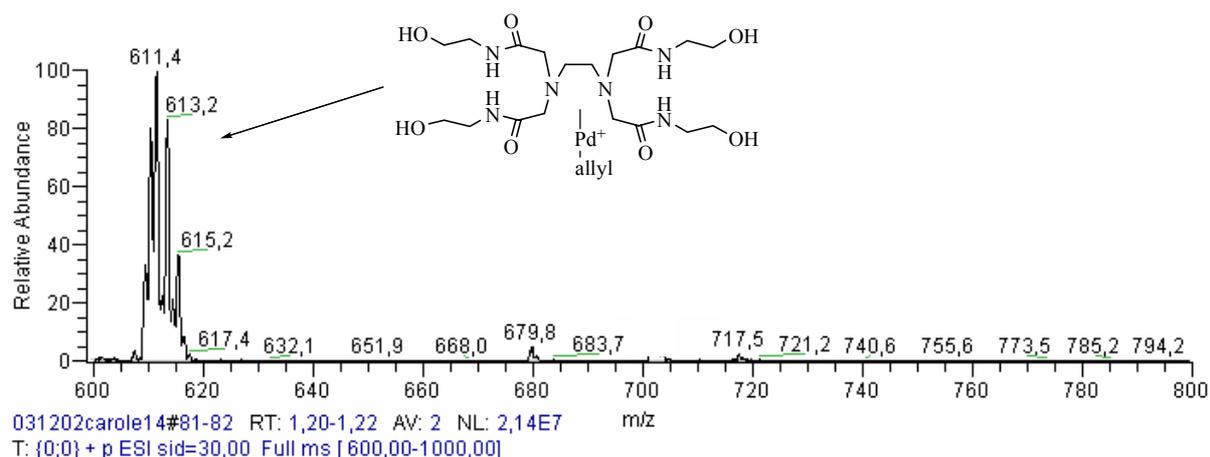
^a Conditions : Injection en mode ESI (+) d'une solution de **L-2** dans un mélange H₂O / MeOH (1 mL / 1 mL) en présence de THF (0,2 mL).

Le ligand **L_H** a été détecté sous 2 formes cationiques, à m/z = 465 et 487 correspondant à **L_H** enrichi respectivement d'un proton [**L_H** + H]⁺ et d'un sodium [**L_H** + Na]⁺.

Spectre II-2 : Spectre ESI (+)-MS de **L_H**^a

^a Conditions : Injection en mode ESI (+) d'une solution de **L_H** dans un mélange H₂O / MeOH (1 mL / 1 mL).

Lorsque **L-2** et **L_H** (1/2) sont mis en présence dans un mélange eau / MeOH : 1/1, un spectre très simple d'une unique espèce est obtenu, centré sur m/z = 611 et correspondant à une structure de type allylpalladium [**L_HPd(C₃H₅)Cl - Cl**]⁺. Cette technique permet donc l'observation de structure de type allylpalladium.

Spectre II-3 : Spectre ESI (+)-MS du complexe **I-2** / L_H (1/2) ^a

^a Conditions : Injection en mode ESI (+) d'une solution de **I-2** / L_H (1/2) dans un mélange H₂O / MeOH (1 mL / 1 mL)

Ce signal correspondrait à la formation de l'espèce **II-A** (schéma II-13).

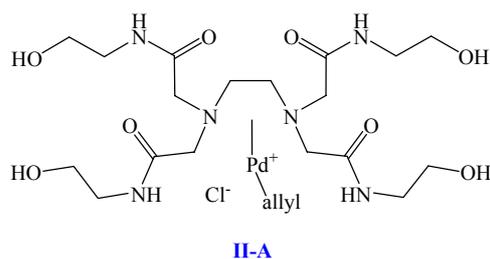


Schéma II-13

2.2.b. Etude de la réaction de substitution par le *p*-toluènesulfinate de sodium

L'ajout à la solution de **I-2**/ L_H d'un équivalent de l'acétate **I-13** ne modifie pas l'allure du spectre obtenu. Aucune nouvelle espèce palladiée n'est observée que ce soit en mode positif ESI + ou négatif ESI - : l'ajout d'acide ou une période de chauffage à 50°C pendant plusieurs heures n'induit aucun changement.

La mise en œuvre de la réaction est poursuivie et le *p*-toluènesulfinate de sodium (2 équiv.) est alors introduit dans le milieu. Deux nouveaux massifs sont détectés, à $m/z = 701$ [$L_H Pd(I-13) - OAc$]⁺ et à $m/z = 879$ [$L_H Pd(I-13)SO_2p-Tol - OAc + Na$]⁺ à côté de l'espèce précédente à $m/z = 611$. L'intermédiaire π -allylpalladium de la réaction de Tsuji-Trost serait

ainsi détecté. D'autre part, en ce qui concerne le massif à $m/z = 879$, deux structures peuvent être proposées : une première correspondrait à la coordination du sulfinate au palladium, une seconde coïnciderait avec l'attaque du système π -allylique par le p -TolSO₂Na (schéma II-14). Les nucléophiles soufrés étant classifiés en nucléophiles mous, la seconde structure proposée sera retenue.

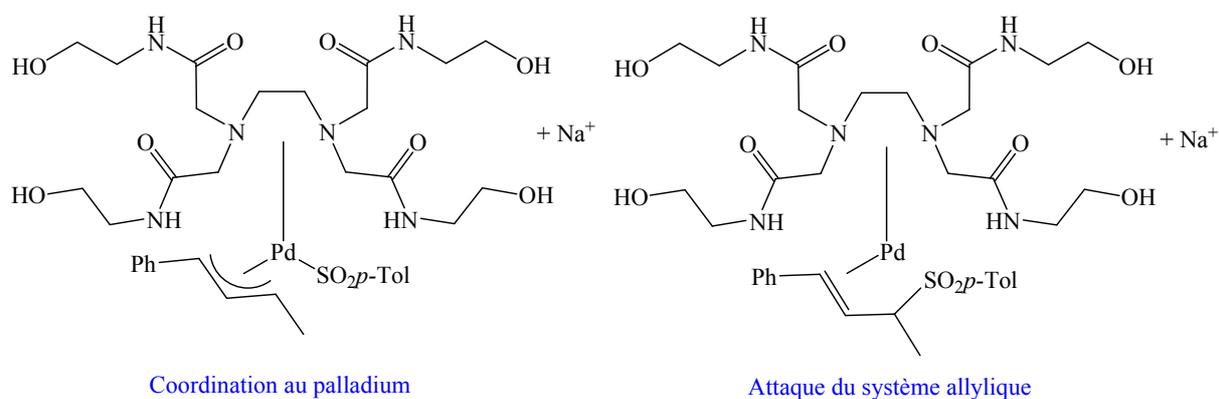
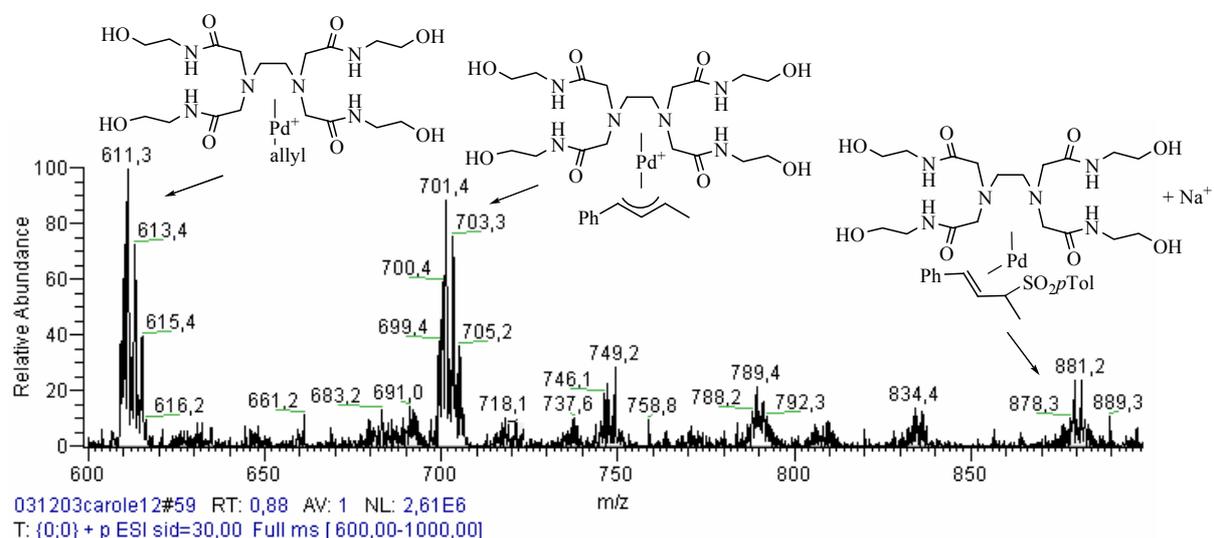


Schéma II-14

Spectre II-4 : Spectre ESI (+)-MS du milieu réactionnel dans la substitution par le p -TolSO₂Na^a

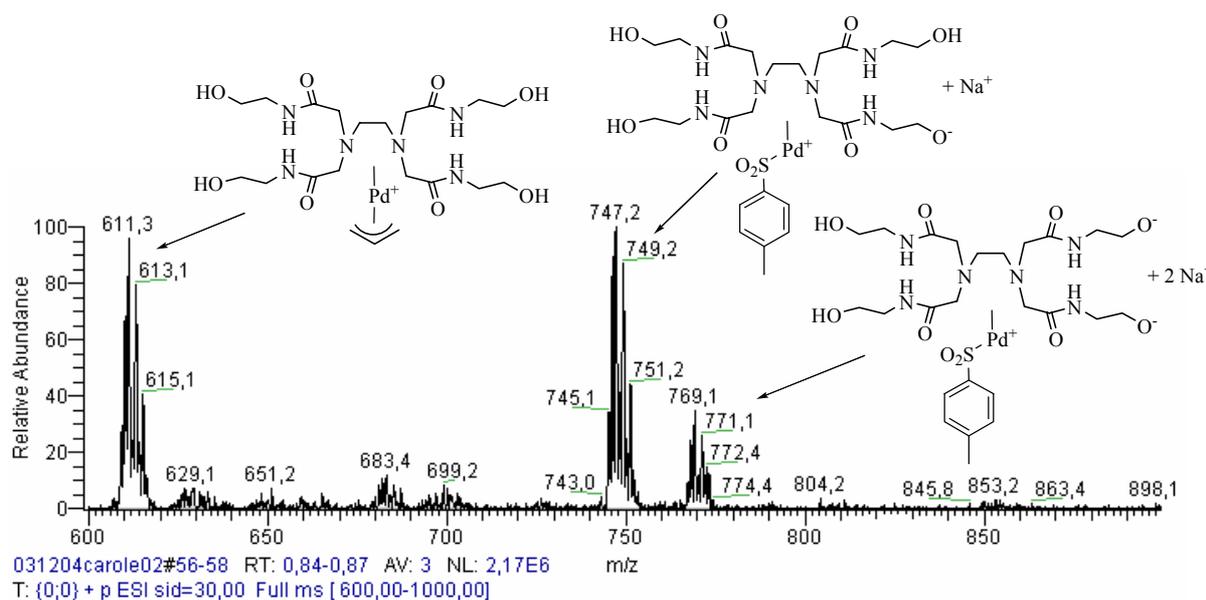


^a Conditions : Injection en mode ESI (+) d'une solution de **I-2** / **L_H** : 1/2 (1 équiv.) ; **I-13** (1 équiv.) ; p -TolSO₂Na (2 équiv.) dans un mélange H₂O / MeOH (1 mL / 1 mL).

Parallèlement, un suivi de la réaction par CCM confirme la formation du produit attendu. Après réaction, la phase aqueuse est extraite avec CH₂Cl₂ puis analysée. En plus du massif à $m/z = 611$, un deuxième massif d'égale importance à $m/z = 747$ est observé ainsi qu'un

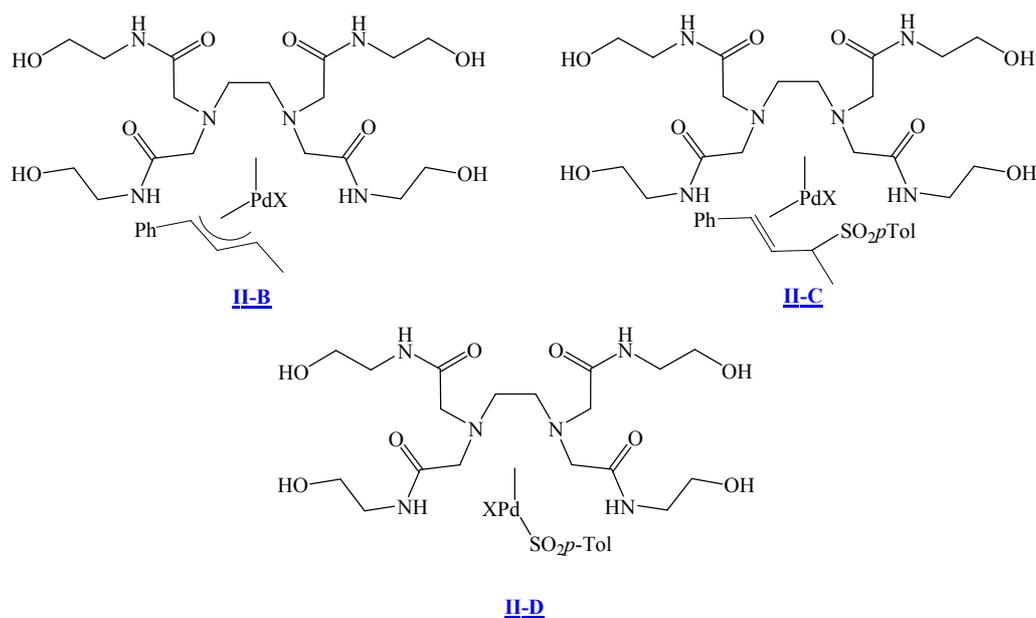
massif plus petit à $m/z = 769$. Ces massifs correspondent respectivement à un complexe de palladium avec le ligand et le sulfinate enrichi d'un sodium $[\text{L}_\text{H}\text{PdSO}_2\text{p-Tol} - \text{H} + \text{Na}]^+$ et de deux sodium $[\text{L}_\text{H}\text{PdSO}_2\text{p-Tol} - 2 \text{H} + 2 \text{Na}]^+$. En spectrométrie de masse ESI-, différents massifs à $m/z = 723$ et 759 sont détectés et confirment la présence d'espèces palladiées avec un sulfinate : $[\text{L}_\text{H}\text{PdSO}_2\text{p-Tol} - 2 \text{H}]^-$ et $[\text{L}_\text{H}\text{PdSO}_2\text{p-Tol} - \text{H} + \text{Cl}]^-$ respectivement. Lors du recyclage, l'espèce à $m/z = 747$ prédomine sur le spectre en mode positif.

Spectre II-5 : Spectre ESI (+)-MS de la phase aqueuse après extraction du milieu réactionnel par CH_2Cl_2 dans la substitution par le $p\text{-TolSO}_2\text{Na}$ ^a



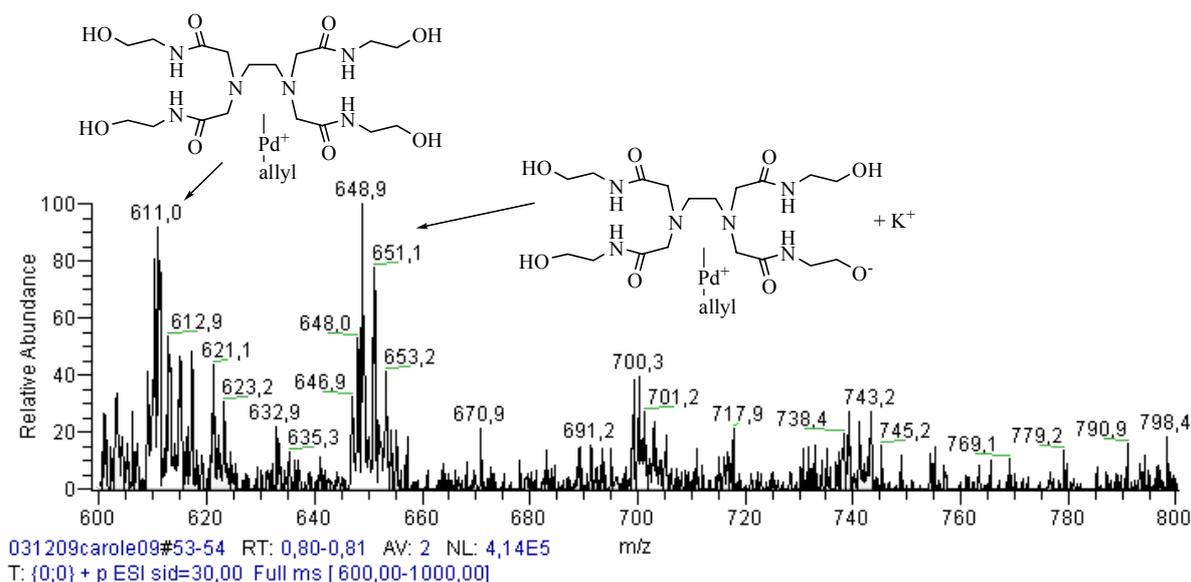
^a Conditions : Injection en mode ESI (+) de la phase aqueuse après 24 h de réaction (**I-2** / L_H : 1/2 (1 équiv.) ; **I-13** (1 équiv.) ; $p\text{-TolSO}_2\text{Na}$ (2 équiv.) dans un mélange $\text{H}_2\text{O} / \text{MeOH}$ (1 mL / 1 mL)).

Au cours de la réaction trois autres espèces palladiées pouvant correspondre **II-B**, **II-C** et **II-D** ont donc été mises en évidence (schéma II-15). Les deux premières semblent intervenir dans le cycle catalytique ; quant à la troisième **II-D**, il semblerait que ce soit une espèce où un tosylate est coordonné au palladium.

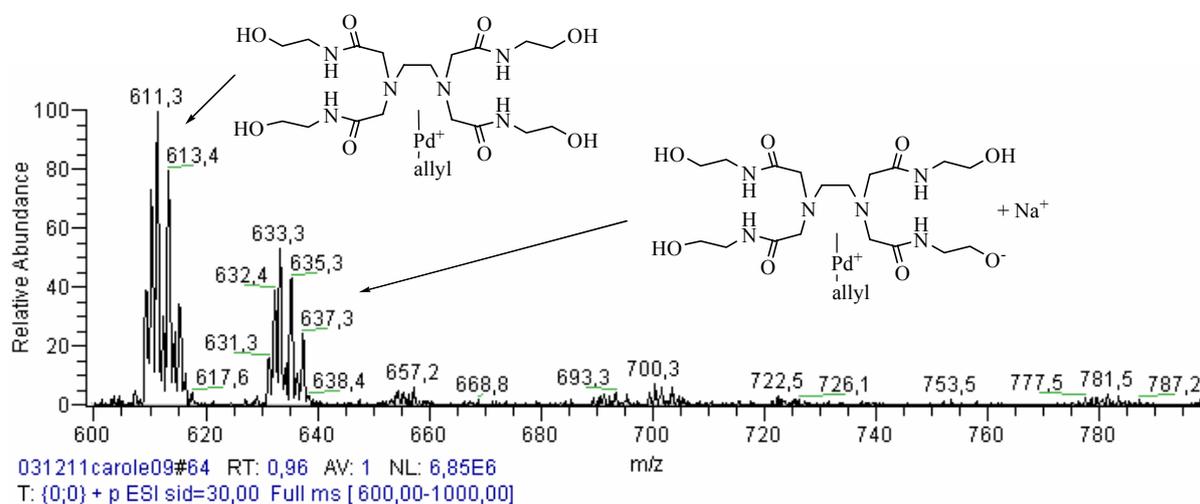
*Schéma II-15*

2.2.c. Etude de la réaction de substitution par l'acétylacétone

L'expérience a été poursuivie par l'étude de la réaction de **I-13** catalysée par **I-2** / **L_H** avec soit l'acétylacétone en présence de K₂CO₃, soit l'acétylacétonate de sodium. Dans chacun des cas, seules des espèces de type **I-2**/**L_H** : [**L_HPd(C₃H₅)Cl - Cl**]⁺ (m/z = 611) et enrichie de sodium : [**L_HPd(C₃H₅)Cl - H - Cl + Na**]⁺ (m/z = 633) ou de potassium : [**L_HPd(C₃H₅)Cl - H - Cl + K**]⁺ (m/z = 648) ont été détectées. Il n'a pas été mis en évidence de structure allylique provenant de **I-13**.

Spectre II-6 : Spectre ESI (+)-MS du milieu réactionnel en présence d'acacH^a

^a Conditions : Injection en mode ESI (+) d'une solution de **I-2** / **L_H** : 1/2 (1 équiv.) ; **I-13** (1 équiv.) ; acacH (2 équiv.) ; K₂CO₃ (2 équiv.) dans un mélange H₂O / MeOH (1 mL / 1 mL).

Spectre II-7 : Spectre ESI (+)-MS du milieu réactionnel en présence d'acacNa^a

^a Conditions : Injection en mode ESI (+) d'une solution de **I-2** / **L_H** : 1/2 (1 équiv.) ; **I-13** (1 équiv.) ; acacNa (2 équiv.) dans un mélange H₂O / MeOH (1 mL / 1 mL).

Lors de l'étude de la réaction avec acacH comme nucléophile, aucun produit de substitution n'a été obtenu. L'absence de formation d'un complexe allylique de palladium avec **I-13** dans cette série d'expériences est donc en adéquation avec l'observation

expérimentale. La réaction de Tsuji-Trost n'a pas lieu avec acacH , au contraire elle est observée avec $p\text{-TolSO}_2\text{Na}$. Le sulfinate semble donc jouer un rôle primordial dans le cycle.

2.3. Hypothèses de mécanisme

Les différentes espèces détectées par ESI/MS permettent d'émettre quelques hypothèses sur le cycle catalytique mettant en jeu la réaction de l'acétate allylique **I-13** avec le sulfinate de sodium. L'addition de L_H au complexe η^3 -allylpalladium **I-2** conduit au complexe de Pd^{II} correspondant à $\text{L}_\text{H}\text{PdCl}(\text{allyl})$ dont le fragment allyle pourrait être sous les formes η^3 - ou η^1 -allyle (Schéma II-16). D'après les travaux de Jutand et coll.¹⁴ et comme L_H est un ligand polydenté, c'est la forme η^1 -allyle qui semble la plus probable. A partir de cette espèce mise en évidence sous la forme cationique $[\text{L}_\text{H}\text{Pd}(\text{allyl})]^+$ par ESI-MS, nous proposons deux mécanismes.

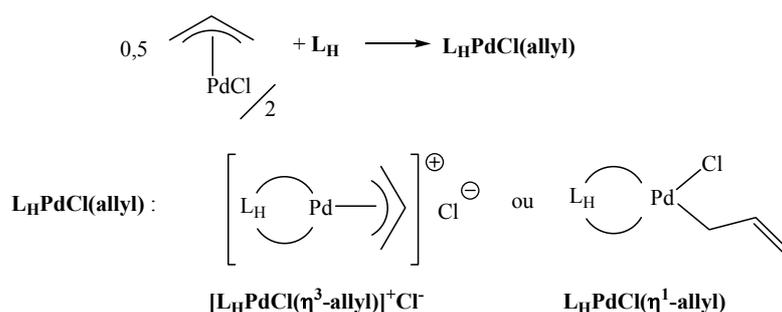
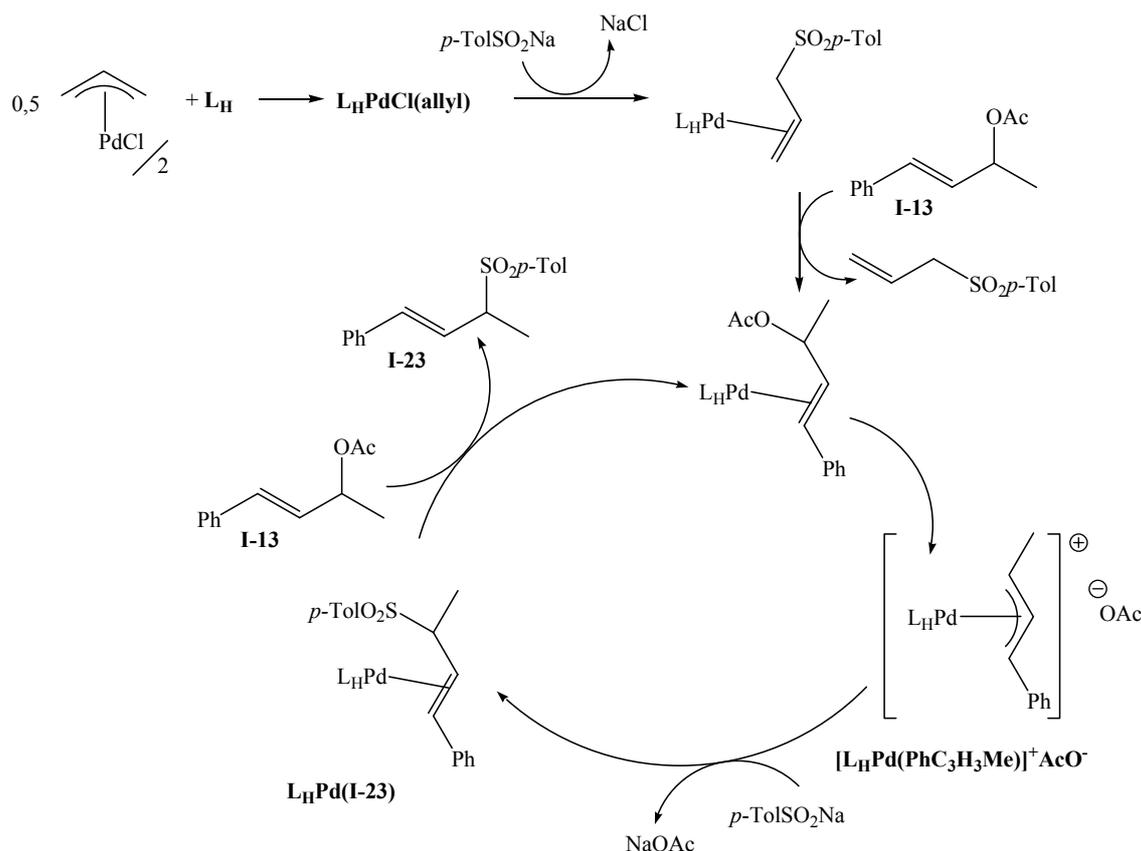


Schéma II-16

❁ Mécanisme A

Cette première proposition de cycle catalytique (Schéma II-17) correspond à celui généralement admis pour les réactions de Tsuji-Trost utilisant le complexe **I-2** comme catalyseur.¹⁵ L'addition nucléophile du sulfinate de sodium sur le ligand allyle de $\text{L}_\text{H}\text{PdCl}(\text{allyl})$ conduit à un complexe du Pd^0 . L'échange de ligand avec **I-13** mène au complexe cationique allylique $[\text{L}_\text{H}\text{Pd}(\text{PhC}_3\text{H}_3\text{Me})]^+$ qui a été mis en évidence. L'addition du sulfinate, via éventuellement sa coordination au palladium, sur le ligand allylique de ce complexe, fournit l'intermédiaire $\text{L}_\text{H}\text{Pd}(\text{I-23})$ qui a été formellement mis en évidence par ESI-MS. L'échange avec **I-13** libère le produit de réaction **I-23** et boucle le cycle catalytique.



❁ Inconvénients du mécanisme A

Ce mécanisme n'explique pas la non-addition de l'acétylacétone et de la morpholine. Le ligand L_H est volumineux et, en se basant sur une proposition de Nomura et coll.,¹⁶ l'absence de réactivité pourrait être due à des problèmes d'encombrement stérique. D'autre part, le soufre pouvant exister sous des degrés d'oxydation multiples (2, 4 et 6), une deuxième possibilité serait la réduction du complexe **I-2**/ L_H par le nucléophile, ce dernier serait alors oxydé en soufre^{VI}. De telles explications ne sont cependant guère satisfaisantes.

La présence de l'espèce cationique $[L_HPd(allyl)]^+$ en fin de réaction est, d'après ce mécanisme, inattendue. Pour l'expliquer, il est nécessaire de considérer que seule une partie de $L_HPdCl(allyl)$ réagit avec le sulfinate pour donner la source de Pd^0 . Ce complexe allylique constituerait un réservoir à palladium mais il reste à expliquer pourquoi le sulfinate préfère s'additionner sur $L_HPdOAc(PhC_3H_3Me)$ plutôt que sur $L_HPdCl(allyl)$.

Comme proposé ci-dessus suite aux travaux de Jutand,¹⁴ $L_HPdCl(allyl)$ serait un complexe neutre de forme η^1 -allyle avec L_H comme ligand bidenté (Schéma II-17). Par

contre, $\text{L}_\text{H}\text{PdOAc}(\text{PhC}_3\text{H}_3\text{Me})$ serait un complexe η^3 -allyle cationique.^{14c} Jutand et coll. ont montré qu'un complexe η^3 -allylpalladium cationique était plus réactif qu'un complexe η^1 -allylpalladium neutre vis à vis de l'addition de la morpholine.^{14b} Cette différence conduirait à une addition préférentielle au niveau de $[\text{L}_\text{H}\text{Pd}(\text{PhC}_3\text{H}_3\text{Me})]^+$ et à la présence de $[\text{L}_\text{H}\text{Pd}(\text{allyl})]^+$ en fin de réaction.

✿ Mécanisme B

Le second mécanisme considère que $\text{L}_\text{H}\text{PdCl}(\text{allyl})$ est un complexe η^1 -allyle et s'appuie, - d'une part, sur une proposition par Kurosawa et coll. d'élimination réductrice faisant intervenir des complexes bis-allyliques du Pd^{IV} ,¹⁷ - et, d'autre part, sur la remarque ci-dessous.

L'espèce correspondant formellement à $\text{L}_\text{H}\text{Pd}(\text{I-23})$ qui a été mise en évidence peut, en fait, correspondre à l'espèce $\text{L}_\text{H}\text{Pd}(\text{SO}_2p\text{-Tol})(\text{PhC}_3\text{H}_3\text{Me})$ où $p\text{-TolSO}_2$ est coordonné au palladium. Cette coordination pourrait être facilitée par la délocalisation des charges au niveau de SO_2 (Schéma II-18).

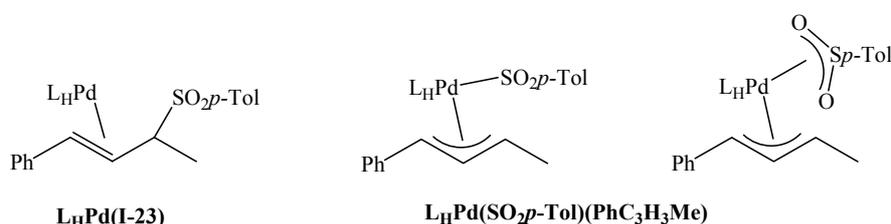


Schéma II-18

Le schéma II-19 représente le mécanisme B. Le complexe $[\text{L}_\text{H}\text{PdCl}(\eta^1\text{-allyl})]$ réagirait avec le sulfinate de sodium pour donner $[\text{L}_\text{H}\text{Pd}(\text{SO}_2p\text{-Tol})(\eta^1\text{-allyl})]$ dont la réaction avec **I-13** conduirait à un complexe du Pd^{IV} porteur de ligands η^1 - et η^3 -allyle. Kurosawa et coll. ont montré que l'élimination réductrice à partir d'un complexe η^3 -allylpalladium est nettement plus efficace qu'à partir d'un complexe η^1 -allylpalladium.¹⁸ L'élimination réductrice se ferait donc préférentiellement avec le ligand η^3 -allyle en donnant **I-23** et $[\text{L}_\text{H}\text{PdOAc}(\eta^1\text{-allyl})]$. Ce dernier réagirait avec le sulfinate pour boucler le cycle catalytique.

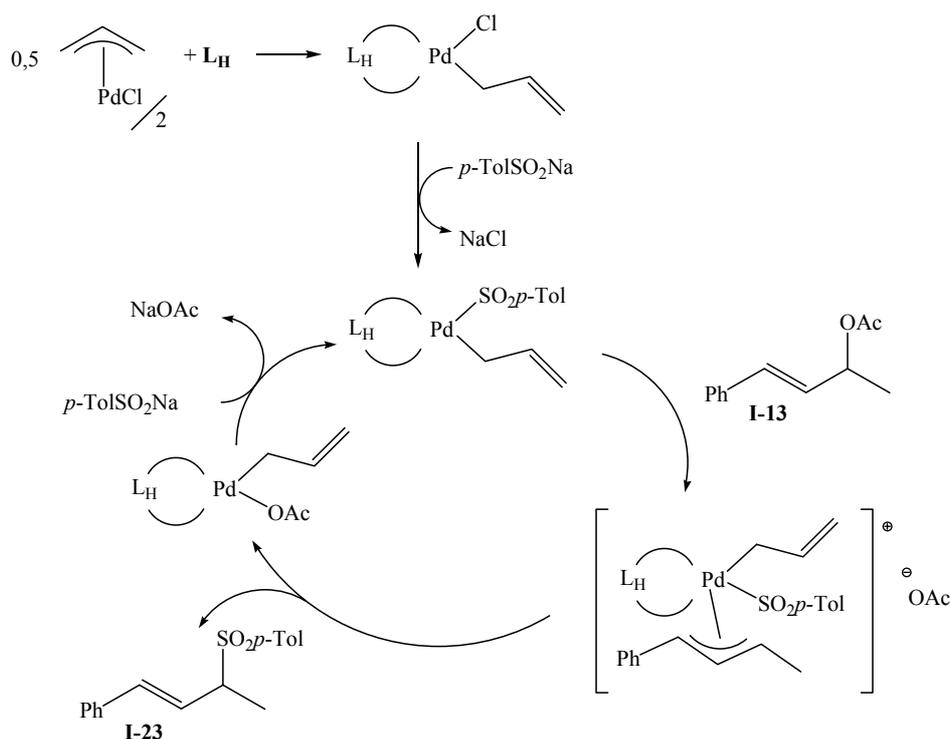


Schéma II-19

Ce mécanisme propose la régénération, en fin de cycle, du complexe $L_H Pd(SO_2p-Tol)(\eta^1-allyl)$ qui correspond à l'espèce $L_H Pd(allyl)]^+$ détectée en fin de réaction, mais fait intervenir une espèce transitoire de type Pd^{IV} . Des complexes du Pd^{IV} ont été isolés.¹⁹ La formation d'un complexe η^3 -allylpalladium par réaction d'un complexe du Pd^{II} avec un acétate allylique est cependant un processus inusité. Néanmoins, Kurosawa et coll. ont montré que les complexes $(\eta^1-organo)métal^{II}$ ressemblent davantage à des complexes de $metal^0$ que de $métal^{II}$. Suivant le mécanisme B, c'est un complexe η^1 -allylpalladium qui conduit au complexe $(\eta^1-allyl)(\eta^3-allyl)palladium$, d'où une réaction qui devient plus conventionnelle.

Le mécanisme B explique la formation de **I-23** par une élimination réductrice due à la coordination de SO_2p-Tol au palladium. La possibilité envisagée dans le schéma II-18 d'une coordination répartie sur 3 centres de cette entité est susceptible de rendre la formation de l'intermédiaire palladié plus aisée qu'avec l'acétylacétone et la morpholine.

De plus, en considérant l'élimination réductrice conduisant au couplage des entités η^1 et η^3 -allyle, on obtient l'espèce $[L_H Pd(SO_2p-Tol)]^+$ qui a été détectée.

❁ Inconvénients du mécanisme B

L'espèce correspondant à $L_H Pd(I-23)$ ou $L_H Pd(SO_2p-Tol)(PhC_3H_3Me)$ (Schéma II-18) qui a été mise en évidence, n'apparaît pas dans ce mécanisme. Si cette espèce correspond en fait à $L_H Pd(SO_2p-Tol)(PhC_3H_3Me)$, elle s'expliquerait par l'addition nucléophile de l'acétate sur le ligand η^1 -allyle (Schéma II-21), processus qui est réversible²⁰ et, éventuellement, minoritaire.

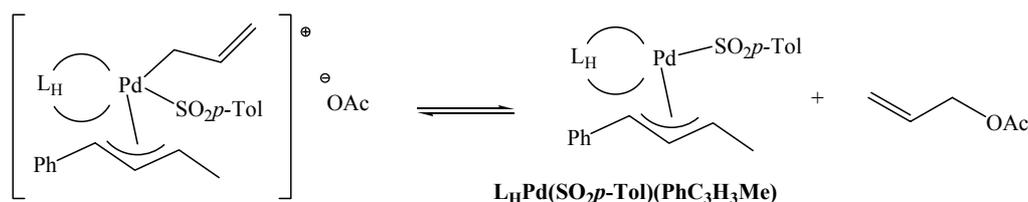


Schéma II-21

Quant à l'espèce $[L_H Pd(PhC_3H_3Me)]^+$ observée par ESI-MS, elle serait due à la réaction minoritaire d'élimination réductrice avec le ligand η^1 -allyle¹⁸ (Schéma II-22). Il a été montré par Cazes que la formation d'une liaison C-C par alkylation palladocatalysée d'un acétate allylique pouvait être un processus réversible.²¹ Il en est de même pour la formation, par éthérification, d'une liaison C-O.²² La réversibilité de la formation de la liaison C-S du schéma II-22 est envisageable.

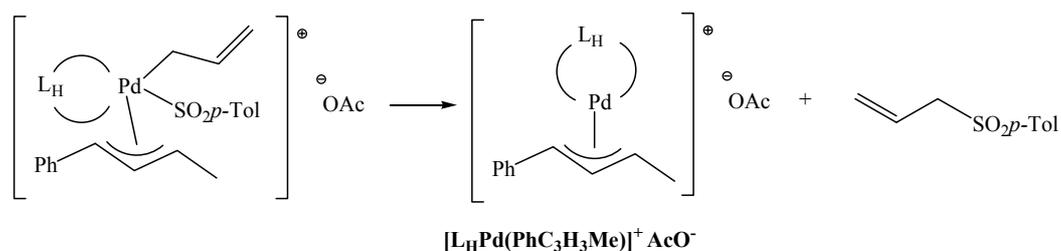


Schéma II-22

❁ Conclusion

Dans l'état actuel, les mécanismes A et B ne restent que des hypothèses et il n'est possible ni de favoriser l'un d'entre eux, ni même d'assurer leur pertinence.

3. Conclusion

Ce deuxième chapitre, traitant de la substitution allylique catalysée par **I-2** / **L_H**, a montré la possibilité de mettre en œuvre des réactions palladocatalysées, en milieu aqueux, sans phosphine mais avec un nouveau ligand hydrosoluble et stable à l'air. La réaction s'est révélée efficace dans les conditions optimisées avec un nucléophile de type sulfinate, des tentatives avec d'autres nucléophiles n'ayant pas abouti. Les différents substrats testés ont tous conduits à des produits sélectifs avec substitution sur le carbone le moins encombré, respectant la régiosélectivité de Tsuji-Trost. Cependant, il n'a pas été possible de recycler le catalyseur.

Une étude mécanistique par spectrométrie de masse a, par ailleurs, permis de mettre en évidence des intermédiaires de réaction de type allylpalladium et deux hypothèses de mécanismes ont été proposées.

Le troisième chapitre sera consacré à la réaction de substitution allylique catalysée par **I-1** / **L_H**, laquelle est plus lente et substrat-dépendante. De même, le mécanisme réactionnel sera étudié par spectrométrie de masse ESI-MS.

Références :

- ¹ (a) Trost B.M. ; Van Vranken D.L. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395-422 ; (b) Trost B.M. ; Crawley M.L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2921-2943.
- ² Fiaud J.-C. ; Legros J.-Y. *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 1907-1911.
- ³ Takacs J.M. ; Jiang X.T. ; Leonov A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7075-7079.
- ⁴ (a) Henderson W. ; Nicholson B.K. ; McCaffrey L.J. *Polyhedron* **1998**, *17*, 4291-4313 ; (b) Gaskell S.J. *J. Mass Spectrom.* **1997**, *32*, 677-688.
- ⁵ Fenn J.B. ; Mann M. ; Meng C.K. ; Wong S.F. ; Whitehouse C.M. *Science* **1989**, *246*, 64-71.
- ⁶ Henderson W. ; Sabat M. *Polyhedron* **1997**, *16*, 1663-1664.
- ⁷ (a) Traeger J.C. *Int. J. Mass Spectrom.* **2000**, *200*, 387-401 ; (b) Plattmer D.A. *Int. J. Mass Spectrom.* **2001**, *207*, 125-144.
- ⁸ Aliprantis A.O. ; Canary J.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6985-6986.
- ⁹ Aramendia M. ; Lafont F. ; Moreno-Mañas M. ; Pleixats R. ; Roglans A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3592-3594.
- ¹⁰ Sabino A.A. ; Machado A.H.L. ; Correia C.R.D. ; Eberlin M.N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2514-2518.
- ¹¹ Pla-Quintana A. ; Roglans A. *Arkivoc* **2005**, *ix*, 51-62.
- ¹² Santos L.S. ; Pavam C.H. ; Almeida W.P. ; Coelho F. ; Eberlin M.N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4330-4333.
- ¹³ Trage C. ; Schröder D. ; Schwarz H. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 619-627.
- ¹⁴ (a) Amatore C. ; Jutand A. ; M'Barki M.A. ; Meyer G. ; Mottier L. *Eur J. Inorg. Chem.* **2001**, 873-880; (b) Cantat, T. ; Génin E. ; Giroud C. ; Meyer G. ; Jutand A. *J. Organomet. Chem.* **2003**, *687*, 365-376; (c) Jutand A. *Eur J. Inorg. Chem.* **2003**, 2017-2040.
- ¹⁵ Campagne J.M. ; Prim D. *Les complexes de palladium en synthèse organique*, CNRS Editions, **2001**, 32.
- ¹⁶ Tsurugi K. ; Nomura N. ; Aoi K. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 469-472.
- ¹⁷ Kurosawa H. ; Emoto M. ; Urabe A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 968-969.
Kurosawa H. ; Emoto M. ; Kawasaki Y. *J. Organomet. Chem.* **1988**, *346*, 137-146.
- ¹⁸ Kurosawa H. ; Ohnishi H. ; Emoto M. ; Kawasaki Y. ; Murai S. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6272-6273.
- ¹⁹ Byers P.K. ; Canty A.J. ; Skelton B.W. ; White A.H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 1722-1724 ; Canty A.J. ; Patel J. ; Rodemann T. ; Ryan J.H. ; Skelton B.W. ; White A.H. *Organometallics* **2004**, *23*, 3466-3473 ; Canty A.J. ; Denney M.C. ; Van Koten G. ; Skelton

B.W. ; *Organometallics* **2004**, 23, 5432-5439 ; Dick A.R. ; Kampf J.W. ; Sanford M.S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 12790-12791.

²⁰ (a) Trost B.M. ; Van Vranken D.L. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 395-422 ; (b) Trost B.M. ; Verhoeven T.R. ; Fortunak J.M. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 2301-2304 ; (c) Trost B.M. ; Verhoeven T.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 4730-4743 ; (d) Amatore C. ; Gamez S. ; Jutand A. ; Mottier L. *Electrochim. Acta* **2001**, 46, 3237-3244 ; (e) Amatore C. ; Gamez S. ; Jutand A. *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 1273-1280 ; (f) Amatore C. ; Gamez S. ; Jutand A. *J. Organomet. Chem.* **2001**, 624, 217-222.

²¹ Vicart N. ; Goré J. ; Cazes B. *Synlett* **1996**, 850-852.

²² Muzart J. ; Genêt J.P. ; Denis A. *J. Organomet. Chem.* **1987**, 326, C23-C28.

**CHAPITRE III : RÉACTION DE SUBSTITUTION
ALLYLIQUE NUCLÉOPHILE CATALYSÉE PAR
LE DICHLOROBIS-(ACETONITRILE)-
PALLADIUM ET L'EAU COMME INDUCTEUR**

1. Réaction de substitution allylique nucléophile catalysée par le dichlorobis-(acétonitrile)-palladium

1.1. Optimisation des conditions de réaction

Lors de l'étude préliminaire, une réaction palladocatalysée, substrat-dépendante, a été mise en évidence en présence de $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$ **I-1** et L_H . La recherche des conditions optimales a été menée avec l'acétate **I-11** comme substrat et en faisant varier :

- La base et sa quantité
- Le co-solvant organique

Les conditions optimisées seront ensuite appliquées à différents substrats et nucléophiles. Les conditions initiales de la réaction sont rappelées sur le schéma III-1 :

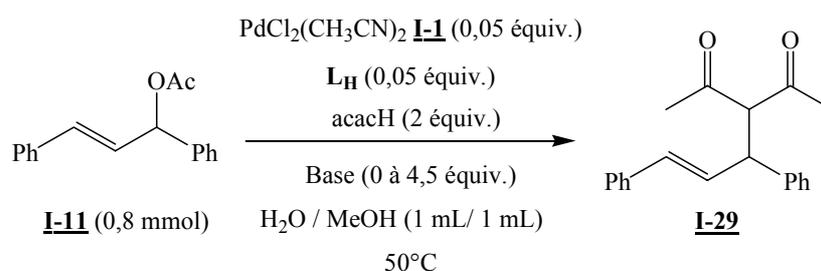
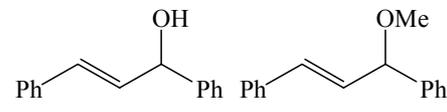
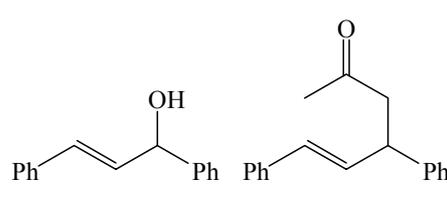
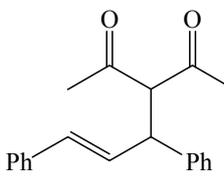
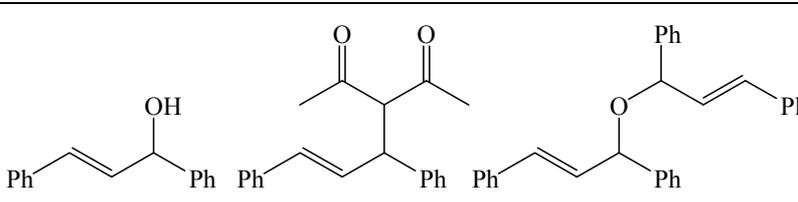


Schéma III-1

1.1.a. Influence de la base

Avec **I-1** comme catalyseur, notre attention s'est portée sur l'influence et la nature de la base (tableau III-1) :

Tableau III-1 : Etude de l'influence de la base dans la réaction de substitution allylique de **I-11** par acacH^a

Entrée	Base (équiv.)	Produits obtenus (%)
1	-	 I-7 (37 %) I-43 (61 %)
2	K ₂ CO ₃ (4,5 équiv.)	 I-7 (39 %) I-44 (40 %)
3	K ₂ CO ₃ (2 équiv.)	 I-29 (92 %)
4	DBU (2 équiv.)	 I-7 (24 %) I-29 (20 %) I-45 (53 %)

^a Conditions : PdCl₂(CH₃CN)₂ + L_{II} 1 : 1 (0,05 équiv.) ; **I-9** (0,8 mmol) ; acacH (2 équiv.) ; H₂O/MeOH (1 mL/1 mL) ; 50°C ; temps de réaction : 24 h ; conversion : 100 %.

En absence de base (entrée 1), le produit de substitution **I-29** n'est pas obtenu, deux autres composés sont isolés : l'alcool **I-7** et l'éther **I-43** pouvant résulter de la substitution du complexe π -allylique par l'eau et le méthanol respectivement. **I-7** peut aussi être formé par hydrolyse de l'ester de départ (le palladium (II) pouvant jouer le rôle d'acide de Lewis).

Avec 4,5 équivalents de K₂CO₃ (entrée 2), ce sont l'alcool **I-7** et la cétone **I-44** qui sont isolés. **I-7** peut se former, dans ce cas, par saponification de l'acétate de départ. En effet, le groupement acétate peut être considéré comme un groupement protecteur d'alcool et sa déprotection par K₂CO₃ dans le méthanol est connue.¹ Quant à **I-44**, il provient

vraisemblablement d'une réaction de type rétro-Claisen² induite par le milieu basique (schéma III-2).

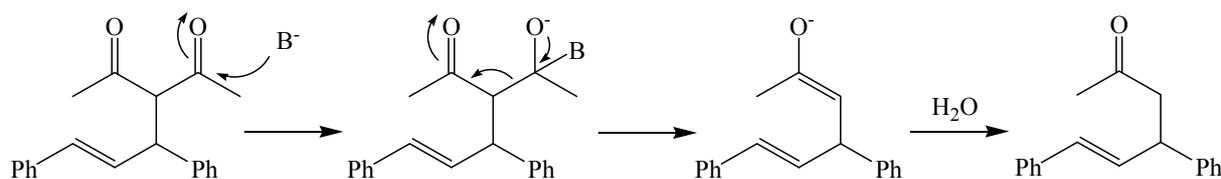


Schéma III-2

La diminution de la quantité de K_2CO_3 à deux équivalents (entrée 3) fournit **I-29** avec un rendement de 92 %.

L'utilisation du diazabicyclo-(5,4,0)-undec-7-ène (DBU, entrée 4), base organique, neutre et encombrée,³ conduit à l'alcool **I-7**, au produit de substitution recherché **I-29** et à l'éther **II-45**.⁴ Ce dernier résulte soit de la réaction palladocatalysée de **I-7** avec **I-11**, soit d'une réaction acidocatalysée entre deux molécules de **I-7**, le palladium (II) jouant alors le rôle d'acide de Lewis.⁵

L'utilisation du carbonate **I-20** (schéma III-3) permet de s'affranchir de l'addition de base car la rupture de la liaison C-OCO₂Et conduit, après décarboxylation, à l'éthylate, base interne. Néanmoins, dans ces conditions, la réaction est lente. Après cinq jours à 50°C, la conversion est partielle (60 %) et le rendement en **I-29** n'est que de 31 %.

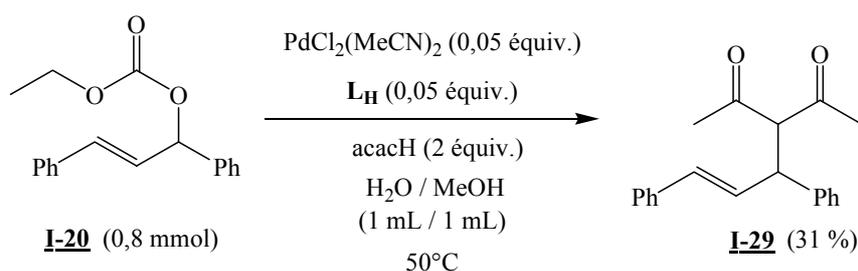


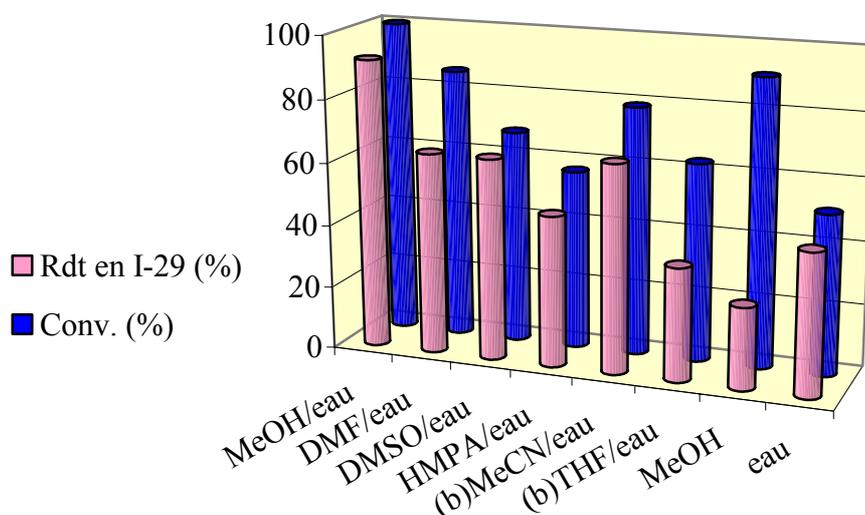
Schéma III-3

En conclusion, la meilleure alternative pour l'obtention de **I-29** semble l'utilisation de **I-11** et de deux équivalents de K_2CO_3 comme base.

1.1.b. Influence du co-solvant organique

Six solvants organiques ont été utilisés (protique, aprotique ou polaire) : l'acétonitrile, le tétrahydrofurane, le méthanol, le diméthylformamide, le diméthylsulfoxyde et l'hexaméthylphosphoramide et les résultats sont présentés sur le graphique III-1 :

Graphique III-1 : Etude du co-solvant organique dans la réaction de substitution allylique^a



^a Conditions : PdCl₂(CH₃CN)₂ + L_H 1 : 1 (0,05 équiv.) ; **I-11** (0,8 mmol) ; acacH (2 équiv.) ; K₂CO₃ (2 équiv.) ; H₂O/co-solvant (1 mL/1 mL) ; 50°C ; 24 h ; (b) 6 j.

Lors de l'utilisation du méthanol comme co-solvant, la réaction, totale en 24 h, fournit le produit de substitution **I-29** avec un rendement de 92 %.

Avec le DMF, DMSO ou HMPA comme co-solvant, la réaction reste incomplète en 24 h (conversions respectives de 86, 68 et 57 %) et les rendements moyens (64, 64 et 48 %).

Avec le THF ou MeCN comme co-solvant, la réaction en 6 jours ne conduit qu'à des conversions partielles (79 et 63 % respectivement) et des rendements en **I-29** moyens (66 et 36 %), ce qui peut être causé par une réaction s'effectuant en milieu biphasique.

Un essai dans le méthanol seul a montré l'importance de l'eau : à conversion totale, le rendement n'est que de 26 % en **I-29**, l'alcool **I-7** et l'éther **I-43** étant formés avec des

rendements respectifs de 26 et 24 %. Toutefois, l'eau seule ne suffit pas comme milieu réactionnel pour une transformation efficace (conversion de 50 % avec un rendement de 45 %), ce qui peut être dû à l'insolubilité des produits organiques dans le milieu.

Le méthanol semble être le meilleur co-solvant.

1.1.c. Etude de la réduction du sel de palladium

Bien que le méthanol puisse provoquer la réduction du sel de palladium (II),⁶ deux autres méthodes de réduction employant le borohydure de sodium et l'hydrazine⁷ ont été testées (schéma III-4) :

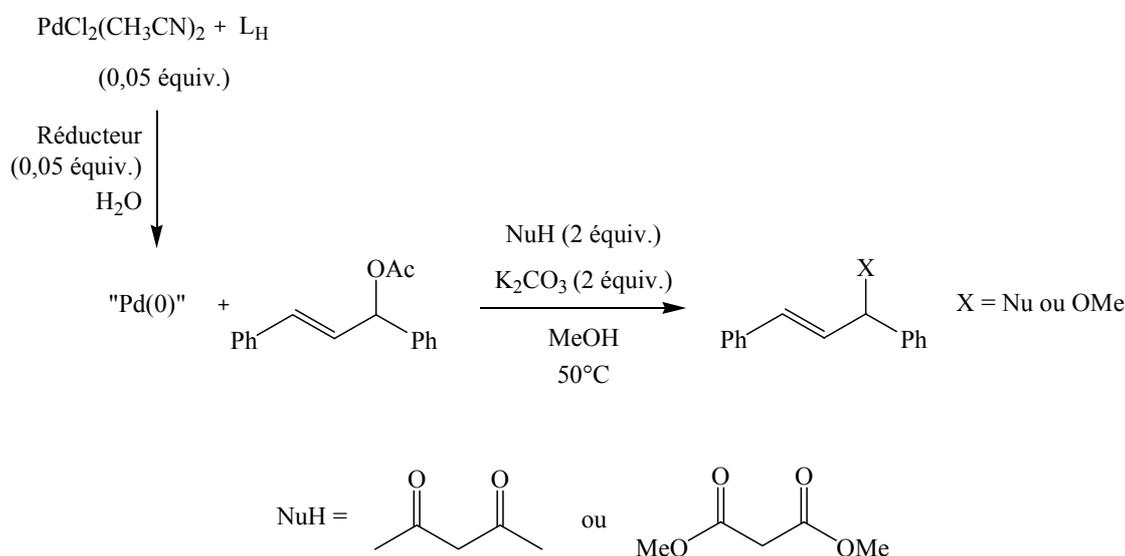


Schéma III-4

Après la mise en solution dans l'eau de $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$ et L_H , un équivalent de réducteur est ajouté. Instantanément, du palladium noir est formé que ce soit en présence de NaBH_4 ou de $\text{H}_2\text{N}-\text{NH}_2$. La réaction est alors poursuivie par introduction du substrat **I-11**, du nucléophile et de la base. Avec l'acétylacétone, après 24 h de chauffage, le substrat est entièrement consommé conduisant à 21 % de **I-29** et 23 % de **I-43**. Avec le diméthylmalonate, un chauffage pendant 7 jours ne permet que des conversions partielles (de l'ordre de 60 %) et, de plus, ne conduit pas au produit de substitution attendu mais à **I-7** et **I-43**.

La réduction du palladium par NaBH_4 ou $\text{H}_2\text{N}-\text{NH}_2$ conduit à un système peu efficace, vraisemblablement dû à la formation de palladium noir qui n'aurait aucun rôle catalytique.

1.2. Etude de la réaction en conditions optimisées

Sur le schéma III-5 sont représentés les conditions en milieu aqueux qui semble les plus performantes.

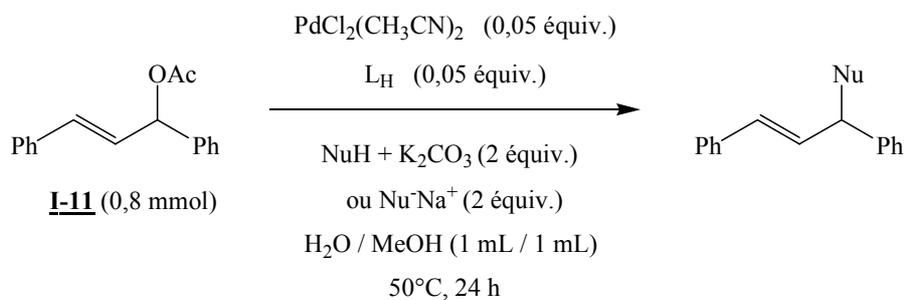
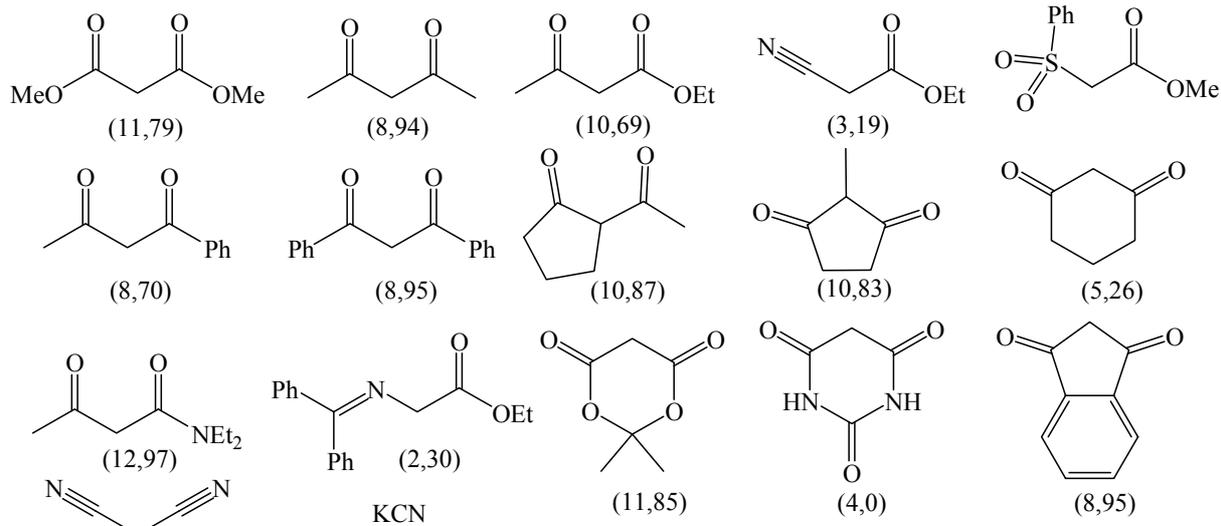
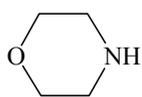


Schéma III-5

1.2.a. Variation du nucléophile

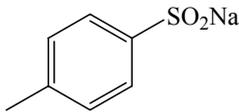
Une variété de nucléophiles (schéma III-6) a été testée et les résultats les plus significatifs sont rassemblés dans le tableau III-2.

Nucléophiles carbonés: (pKa)⁸Nucléophiles azotés:

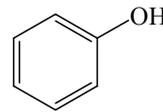
(8,97)



(10,76)

Nucléophile soufré:

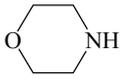
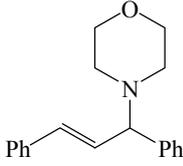
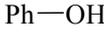
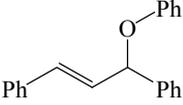
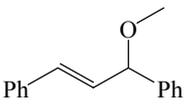
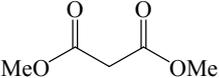
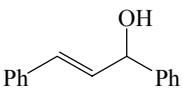
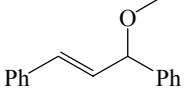
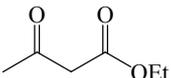
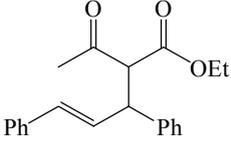
(1,48)

Schéma III-6Nucléophile oxygéné:

(9,86)

Tableau III-2 : Réaction de substitution allylique catalysée par **I-1** avec différents nucléophiles^a

Entrée	Nucléophiles (pKa) ⁸	K ₂ CO ₃ (équiv.)	Produits (%)
1	 (8,94)	2	 I-29 (92)
2	 (1,48)	0	 I-30 (74)

3 ^b	 (8,97)	0	 I-31 (95)
4 ^c	 (9,86)	2	 I-32 (Traces)  I-43 (20)
5	 (11,79)	2	 I-7 (31)  I-43 (61)
6 ^d	 (10,69)	2	 I-33 (29)

^a Conditions : PdCl₂(CH₃CN)₂ + **L_H** 1 : 1 (0,05 équiv.) ; **I-11** (0,8 mmol) ; NuH (2 équiv.) ; H₂O/MeOH (1 mL/1 mL) ; 50°C ; 24 h ; ^b NuH (4 équiv.) ; ^c conv.= 32 % ; ^d 7 j.

Tandis que l'acétylacétone, le *p*-toluènesulfinate de sodium et la morpholine (entrées 1, 2 et 3) fournissent des rendements satisfaisants, le phénol comme le malonate de diméthyle ne donnent, au mieux, que des traces des produits attendus.

Lors de l'utilisation du phénol (entrée 4), la conversion n'est que de 32 % et l'éther méthylique **I-43** (20 %) est le produit principal, ce résultat moyen est en accord avec la nature oxygéné du nucléophile.⁹

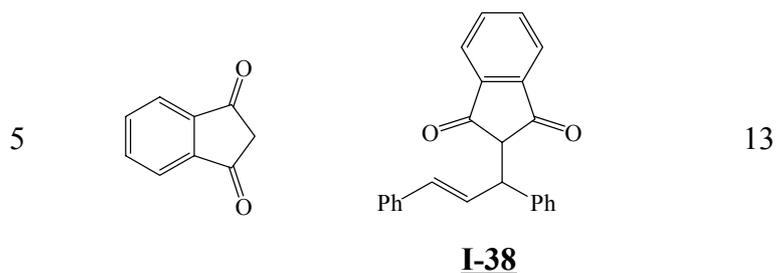
Avec le diester CH₂(CO₂Me)₂ (entrée 5), l'alcool **I-7** ainsi que l'éther **I-43** sont produits avec des rendements de 31 et 61 % respectivement mais il n'est pas observé la formation d'un produit de substitution par le diester. On suppose que le manque de réactivité de ce nucléophile est dû à son pK_a plus élevé (11,79), la formation de l'énolate correspondant serait défavorisée en milieu aqueux.¹⁰ La réactivité moyenne de l'acétylacétate d'éthyle (entrée 6) peut s'expliquer de manière similaire : la réaction, laissée 7 jours à 50°C, mène au produit **I-33** (29 %) mais aussi à l'alcool **I-7** (29 %) et l'éther **I-43** (34 %).

Les autres nucléophiles du schéma II-6 ont montré une faible réactivité et ont fourni principalement l'alcool **I-7** et l'éther **I-43**.

L'acétylacétone ayant conduit à l'obtention du produit de substitution recherché avec un excellent rendement, d'autres β -dicétones, cycliques ou linéaires, ont été employées comme nucléophiles (tableau III-3).

Tableau III-3 : Utilisation de différentes dicétones pour la substitution allylique de **I-11** catalysée par **I-1** / L_H^a

Entrée	Nucléophiles	Produits	Rdts (%)
1			69
		<u>I-34</u>	
2			54
		<u>I-35</u>	
3			48
		<u>I-36</u>	
4			62
		<u>I-37</u>	



^a Conditions : PdCl₂(CH₃CN)₂ + L_H 1 : 1 (0,05 équiv.) ; **I-11** (0,8 mmol) ; NuH (2 équiv.) ; K₂CO₃ (2 équiv.) ; H₂O/MeOH (1 mL/1 mL) ; 50°C ; 24 h

Lors de l'utilisation de dicétones dissymétriques (entrées 1, 3 et 4), nous obtenons les produits de substitution avec des rendements de 48 à 69 %. Le produit **I-37** a été observé, par RMN, sous forme d'un mélange environ équimolaire des deux diastéréomères.¹¹ L'indane-1,3-dione, nucléophile cyclique dont la position du carbone 2 est libre, a conduit exclusivement au produit monosubstitué **I-38** mais avec un rendement faible (entrée 5).

1.2.b. Etude d'un substrat dissymétrique

Le choix du substrat dissymétrique a été conditionné par le caractère substrat-dépendant de la réaction mis en évidence dans l'étude préliminaire (Chapitre I), c'est pourquoi le nouveau substrat conserve deux systèmes aryliques : l'acétate de 1-((*E*)-3-phényl-1-*p*-tolylprop-2-ène) **I-18**. La réaction a été menée avec des nucléophiles carbonés, azotés, sulfurés et oxygénés (Schéma III-7 et tableau III-4).

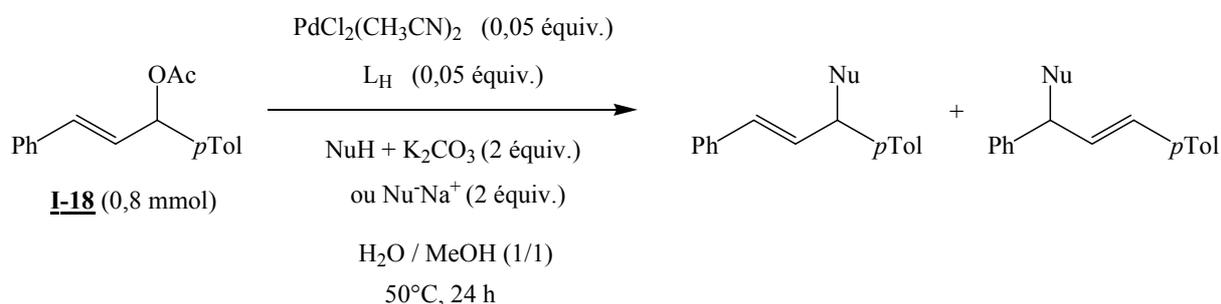
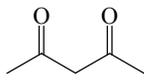
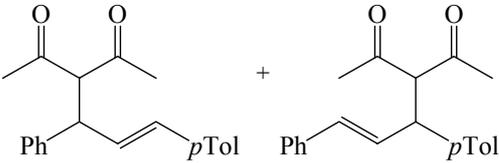
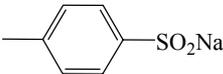
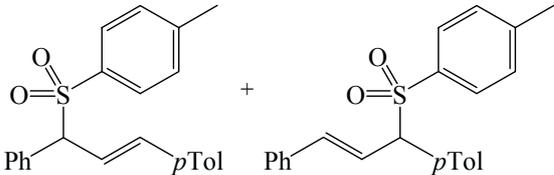
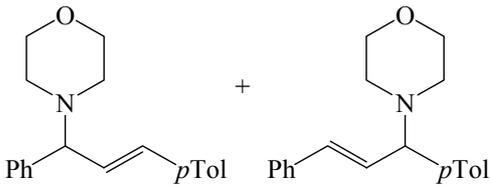
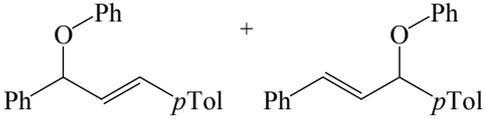


Schéma III-7

Tableau III-4 : Variation des nucléophiles dans la réaction de substitution allylique de **I-18** catalysée par **I-1** / **L_H**^a

Entrée	Nucléophile (Base)	Produits rapport 1/1 (%)
1	 (+ K ₂ CO ₃)	 I-39 (78)
2		 I-40 (82)
3 ^b		 I-41 (88)
4	Ph-OH (+ K ₂ CO ₃)	 I-42 (50)

^a Conditions : PdCl₂(CH₃CN)₂ + **L_H** (1 : 1 ; 0,05 équiv.) ; **I-18** (0,8 mmol) ; nucléophile (2 équiv.) ; base (0 ou 2 équiv.) ; H₂O / MeOH (1 mL/1 mL) ; 50°C ; 24 h ; ^b NuH (4 équiv.)

Les rendements obtenus en produits de substitution recherchés sont d'environ 80 % à l'exception du phénol où le rendement n'atteint que 50 %. Dans chacun des cas, deux produits sont obtenus en proportion équimolaire et correspondent à des isomères de position.

Bien que certains complexes 1,3-diaryl- π -allylpalladium dissymétriques subissent des attaques nucléophiles régiosélectives,¹² aucune régiosélectivité n'est observée à partir de **I-18**, résultat toutefois en accord avec un exemple de la littérature.¹³ Ce résultat pourrait être dû à la position éloignée du groupement induisant la dissymétrie.

1.3. Etude du recyclage de la phase aqueuse

Des essais de recyclage de la phase aqueuse ont été tentés avec ce système catalytique (schéma III-8).

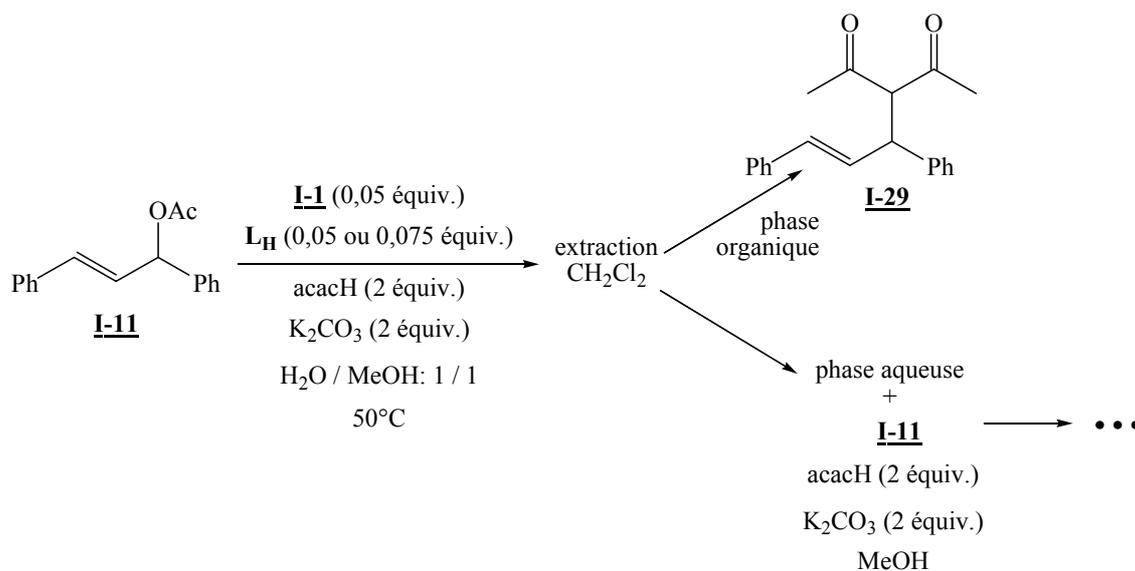
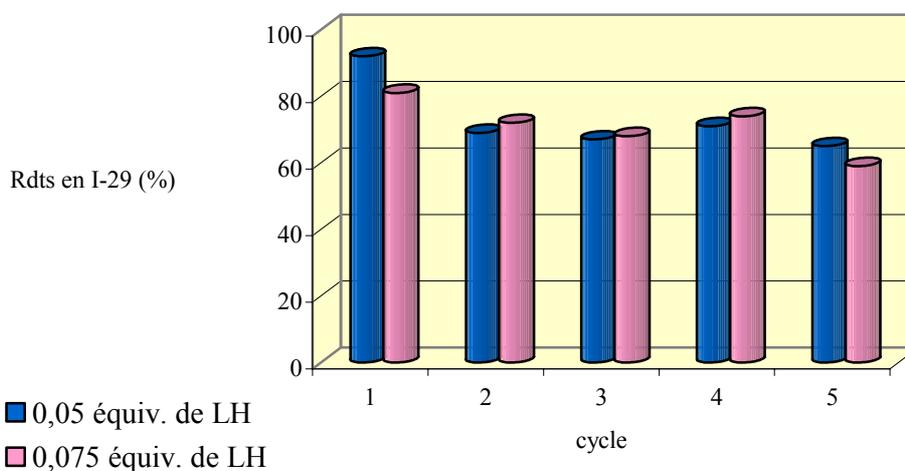


Schéma III-8

L'étude de la quantité de ligand est importante puisque, dans certains cas, peuvent se produire des phénomènes de relargage du métal en phase organique ; un léger excès de ligand peut alors aider au maintien du métal en phase aqueuse. C'est pourquoi deux séries d'expériences ont été réalisées avec 0,05 et 0,075 équivalents de L_H et les phases aqueuses réutilisées quatre fois respectivement (graphique III-2).

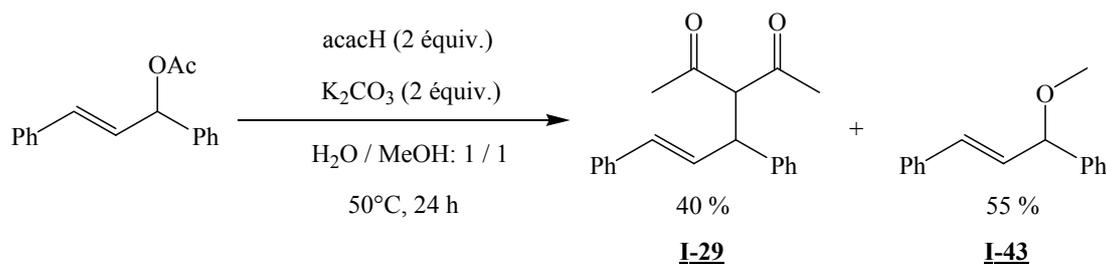
Graphique III-2 : Recyclage de la phase aqueuse en fonction de la quantité de ligand L_H ^a



^a Conditions : $PdCl_2(CH_3CN)_2$ (0,05 équiv.) ; **I-11** (0,8 mmol) ; acacH (2 équiv.) ; K_2CO_3 (2 équiv.) ; $H_2O/MeOH$ (1 mL/1 mL) ; $50^\circ C$; 24 h

Comme le montre le graphique III-2, la réaction ainsi que les recyclages ne sont pas affectés par la quantité de L_H puisque les rendements restent sensiblement équivalents sur l'ensemble des expériences. Après une première réaction avec rendement élevé, celui-ci se stabilise autour de 65 % pour au minimum cinq recyclages.

Dans le but d'étudier le phénomène de relargage du métal en phase organique lors de l'extraction de la phase aqueuse par du dichlorométhane, une autre étude a été menée. Après réaction, la phase organique est concentrée sous vide puis remise en réaction avec le substrat, le nucléophile, la base et le solvant. La disparition totale du substrat en 24 h fut un résultat surprenant. En effet, les bons rendements obtenus lors des recyclages laissant à penser que le métal reste majoritairement en phase aqueuse sont en contradiction avec un tel résultat. C'est pourquoi nous avons été amenés à étudier la réaction en l'absence totale de métal (schéma III-9). Dans ces conditions, l'acétate est totalement transformé et **I-29** (40 %) et **I-43** (55 %) sont isolés.

*Sch\u00e9ma III-9*

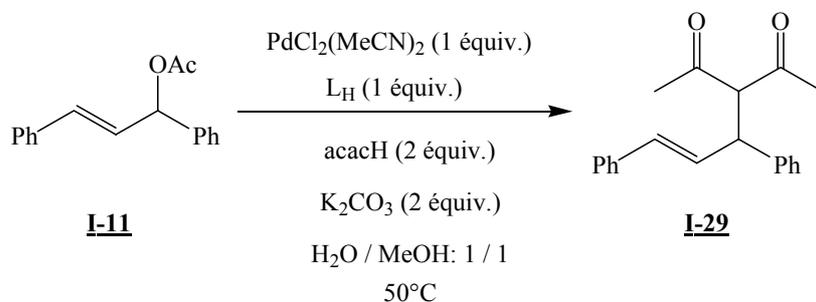
En l'absence de m\u00e9tal, il est donc possible de r\u00e9aliser des r\u00e9actions de substitution allylique dans un m\u00e9lange eau / m\u00e9thanol mais avec une s\u00e9lectivit\u00e9 faible.

Le recyclage a permis de mettre en \u00e9vidence une r\u00e9action sans m\u00e9tal mais ne remet pas en cause les r\u00e9sultats obtenus avec ce dernier, la s\u00e9lectivit\u00e9 \u00e9tant modifi\u00e9e en l'absence de m\u00e9tal. Afin de comprendre quels sont les facteurs r\u00e9gissant notre r\u00e9action palladocatalys\u00e9e, des exp\u00e9riences de spectrom\u00e9trie de masse ESI-MS ont \u00e9t\u00e9 conduites, en collaboration avec le Dr Anna Roglans de l'Universit\u00e9 de Girone en Espagne.

2. Etude m\u00e9canistique de la r\u00e9action de substitution allylique par spectrom\u00e9trie de masse ESI-MS

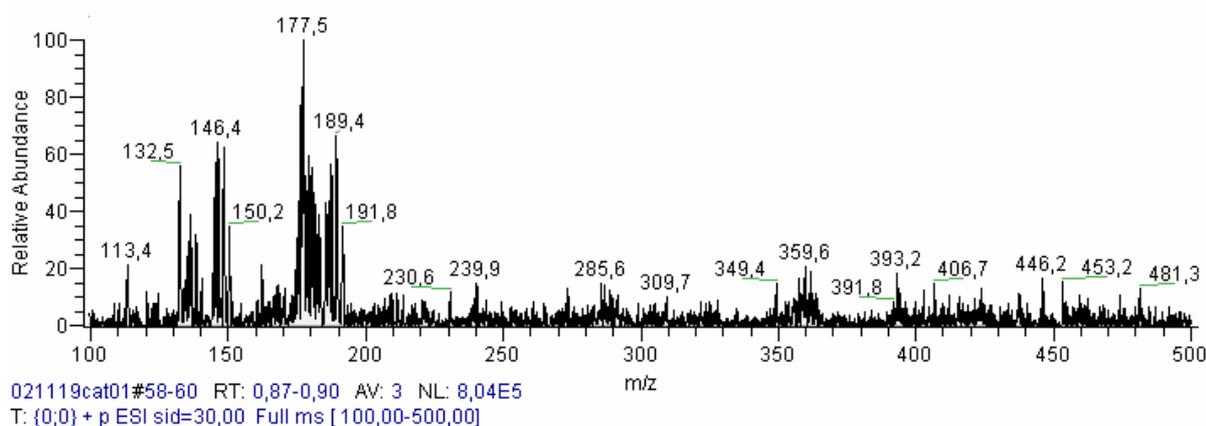
2.1. Etude des diff\u00e9rents composants par ESI-MS

La r\u00e9action de substitution allylique nucl\u00e9ophile catalys\u00e9e par **I-1** / **L_H** (sch\u00e9ma II-10) a \u00e9t\u00e9 \u00e9tudi\u00e9e par spectrom\u00e9trie de masse \u00e9lectrospray et les spectres de r\u00e9f\u00e9rences des composants organiques et organom\u00e9talliques du syst\u00e8me catalytique ont \u00e9t\u00e9 r\u00e9alis\u00e9s.

*Sch\u00e9ma III-10*

L'analyse de **I-1** conduit à un spectre complexe où aucune espèce palladiée n'a pu être identifiée.

Spectre III-1 : Spectre ESI (+)-MS de **I-1** ^a

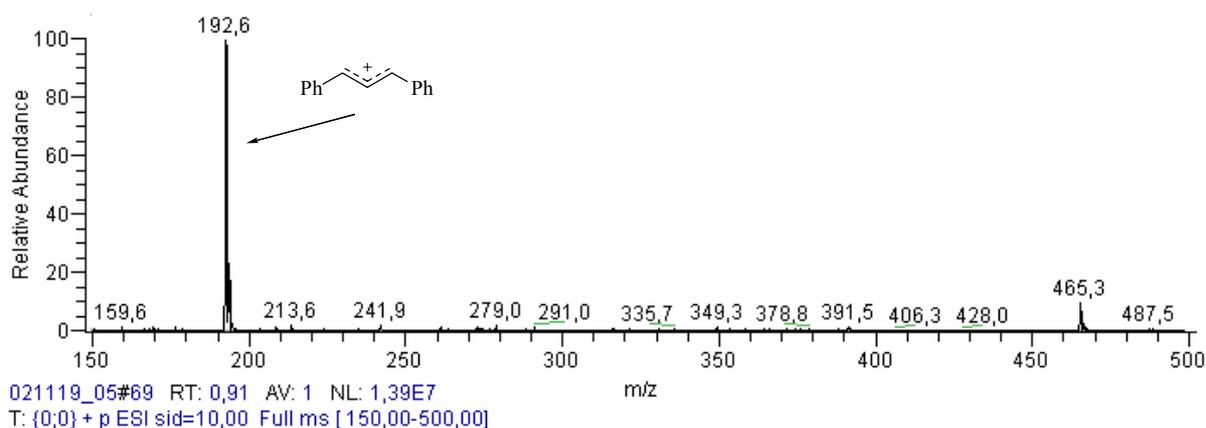


^a Conditions : : Injection en mode ESI (+) d'une solution de **I-1** dans un mélange H₂O / MeOH (1 mL / 1 mL).

Le spectre de masse du ligand **L_H** a été examiné lors de l'étude précédente (Chapitre 1), les espèces observées étaient [**L_H** + H]⁺ et [**L_H** + Na]⁺ à m/z = 465 et 487, respectivement enrichi d'un proton et d'un sodium.

Quant au substrat **I-11**, il est observé sous une forme cationique [**I-11**-OCOCH₃]⁺, le groupement acétate servant probablement de contre ion. Bien que cette technique soit douce, il n'a pas pu être observé de massif contenant le groupement acétate.

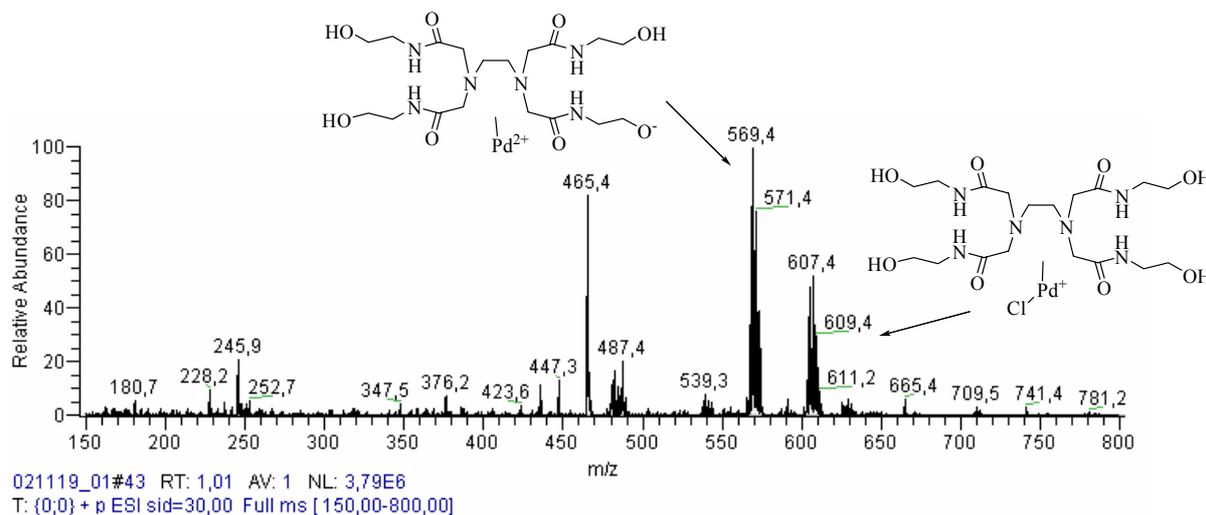
Spectre III-2 : Spectre ESI (+)-MS de **I-11** ^a



^a Conditions : : Injection en mode ESI (+) d'une solution de **I-11** dans un mélange H₂O / MeOH (1 mL / 1 mL).

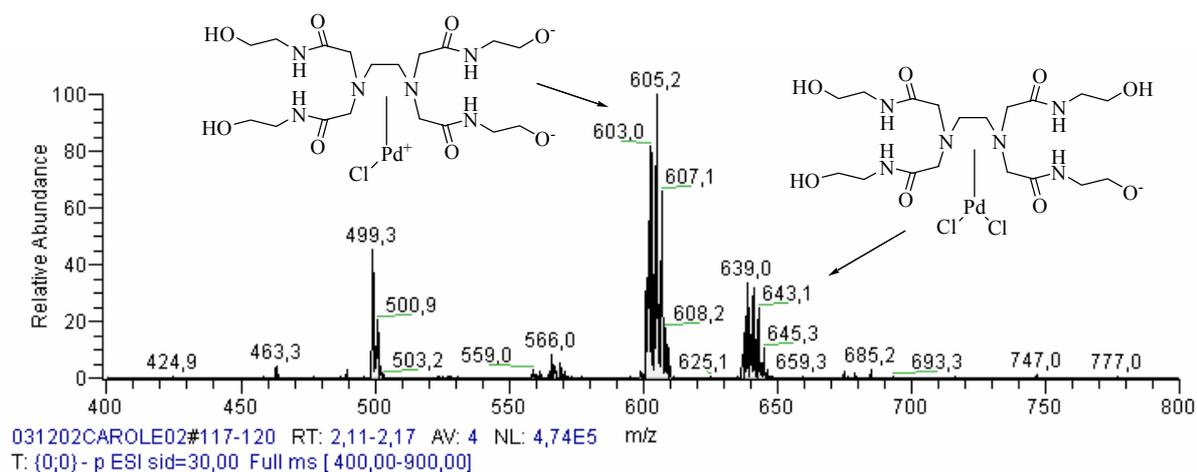
Une quantité équimolaire de **I-1** et **L_H** dans un mélange eau / méthanol est analysé en mode positif. Du ligand libre est observé parallèlement à la formation de deux massifs palladiés, à $m/z = 569$: $[\text{L}_\text{H}\text{PdCl}_2 - 2\text{Cl} - \text{H}]^+$ et 607 : $[\text{L}_\text{H}\text{PdCl}_2 - \text{Cl}]^+$.

Spectre III-3 : Spectre ESI (+)-MS du complexe **I-1** / **L_H** (1/1) ^a



^a Conditions : : Injection en mode ESI (+) d'une solution de **I-1** / **L_H** : 1/1 dans un mélange H₂O / MeOH (1 mL / 1 mL).

Ce mélange a également été testé par ESI en mode négatif. Deux massifs, à $m/z = 605$: $[\text{L}_\text{H}\text{PdCl}_2 - \text{Cl} - 2\text{H}]^-$ et à $m/z = 641$: $[\text{L}_\text{H}\text{PdCl}_2 - \text{H}]^-$ ont été détectés ; ils possèdent respectivement un et deux atomes de chlore. Il est à noter que les espèces à 605 en ESI- et 607 en ESI + diffèrent de deux unités de masse (c'est-à-dire deux protons), ce qui permet de confirmer les structures cationiques et anioniques avancées.

Spectre III-4 : Spectre ESI (-)-MS du complexe **I-1** / **L_H** (1/1) ^a

^a Conditions : : Injection en mode ESI (-) d'une solution de **I-1** / **L_H** : 1/1 dans un mélange H₂O / MeOH (1 mL / 1 mL).

Les différents spectres obtenus permettent d'avancer la structure palladiée **III-A** du schéma III-11.

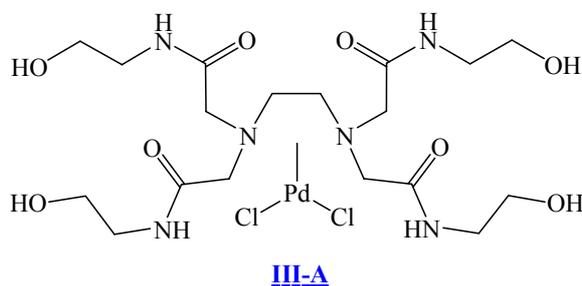


Schéma III-11

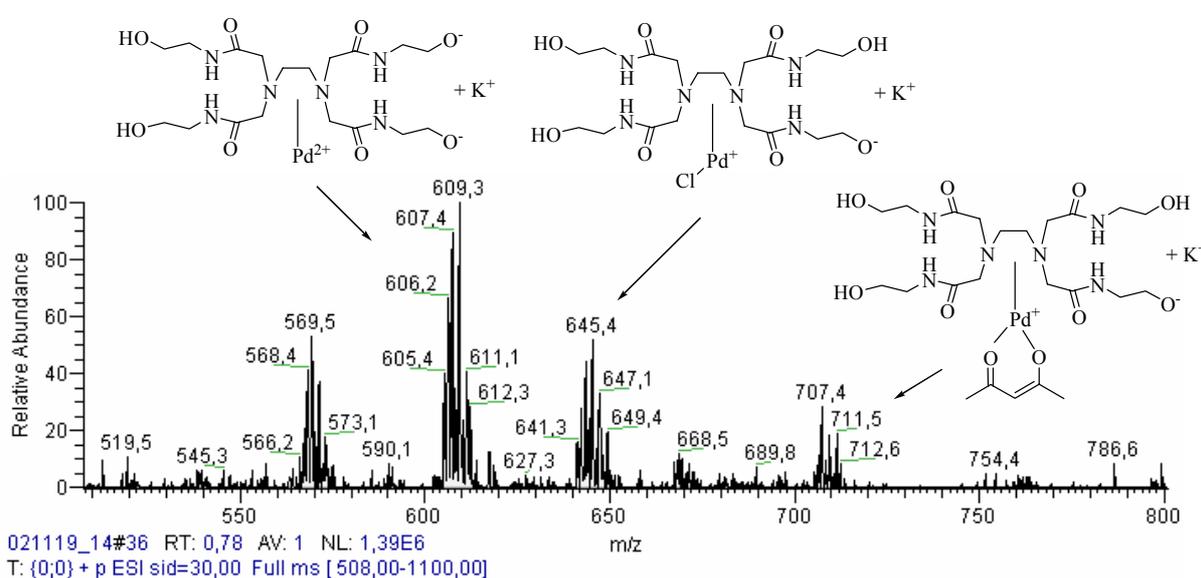
2.2. Etude de la réaction de substitution allylique avec une quantité stoechiométrique de catalyseur

Au mélange **I-1** + **L_H** (1 : 1) sont ensuite additionnés le substrat **I-11**, le nucléophile acacH et la base, dans un premier temps le K₂CO₃ en proportions équimolaires.

L'avancée de la réaction a été suivie en parallèle par CCM et par l'observation en masse de la formation du produit attendu, sous forme cationique et avec un potassium à m/z = 331 : **[I-29 + K]⁺**.

L'espèce $[\text{L}_\text{H}\text{PdCl}_2 - 2\text{Cl} - \text{H}]^+$ toujours présente a, de plus, été détectée en présence de potassium à $m/z = 607$: $[\text{L}_\text{H}\text{PdCl}_2 - 2\text{Cl} - 2\text{H} + \text{K}]^+$ ou de potassium et de chlore à $m/z = 645$: $[\text{L}_\text{H}\text{PdCl}_2 - \text{Cl} - \text{H} + \text{K}]^+$. L'apparition de ces deux massifs est consécutive à l'introduction d'une grande quantité d'ions K^+ dans le milieu réactionnel. Une quatrième espèce palladiée de type acétylacétonate de palladium est également observée à $m/z = 707$: $[\text{L}_\text{H}\text{PdX}(\text{acac}) - \text{H} - \text{X} + \text{K}]^+$, X pouvant correspondre à un atome de chlore ou un groupement acétate.

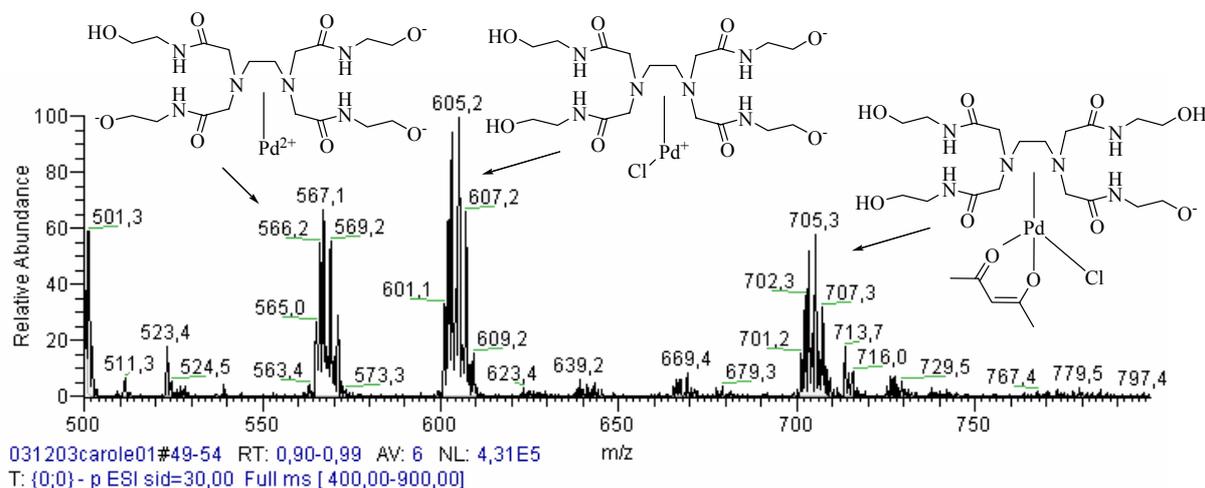
Spectre III-5 : Spectre ESI (+)-MS du milieu réactionnel dans la substitution de **I-11** par acacH catalysée par une quantité équimolaire de **I-1** / L_H ^a



^a Conditions : Injection en mode ESI (+) d'une solution de **I-1** / L_H : 1/1 (1 équiv.) ; **I-11** (1 équiv.) ; acacH (2 équiv.) ; K_2CO_3 (2 équiv.) dans un mélange H_2O / MeOH (1 mL / 1 mL).

L'étude menée en mode négatif, a conduit à un spectre similaire au précédent : trois massifs à $m/z = 567$: $[\text{L}_\text{H}\text{PdCl}_2 - 2\text{Cl} - 3\text{H}]^-$, $m/z = 605$: $[\text{L}_\text{H}\text{PdCl}_2 - \text{Cl} - 2\text{H}]^-$ et $m/z = 705$: $[\text{L}_\text{H}\text{PdCl}(\text{acac}) - \text{H}]^-$ ont été détectés.

Spectre III-6 : Spectre ESI (-)-MS du milieu réactionnel dans la substitution de **I-11** par acacH catalysée par une quantité équimolaire de **I-1** / L_H ^a



^a Conditions : Injection en mode ESI (-) d'une solution de **I-1** / L_H : 1/1 (1 équiv.) ; **I-11** (1 équiv.) ; acacH (2 équiv.) ; K_2CO_3 (2 équiv.) dans un mélange H_2O / MeOH (1 mL / 1 mL).

Aucune structure de type π -allylpalladium n'a été détectée bien que cette méthode soit adaptée à leur détection (cf. chapitre II). Le mécanisme réactionnel semble donc différent de celui de la réaction de Tsuji-Trost. Par contre, les résultats obtenus, en mode positif et négatif, mettent en évidence la présence d'un acétylacétonate de palladium lié à L_H : **III-B** (schéma III-12).

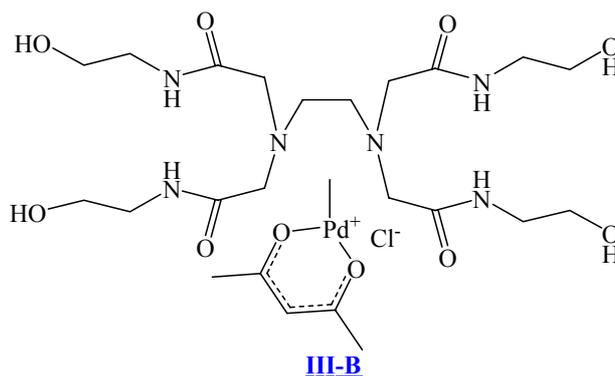


Schéma III-12

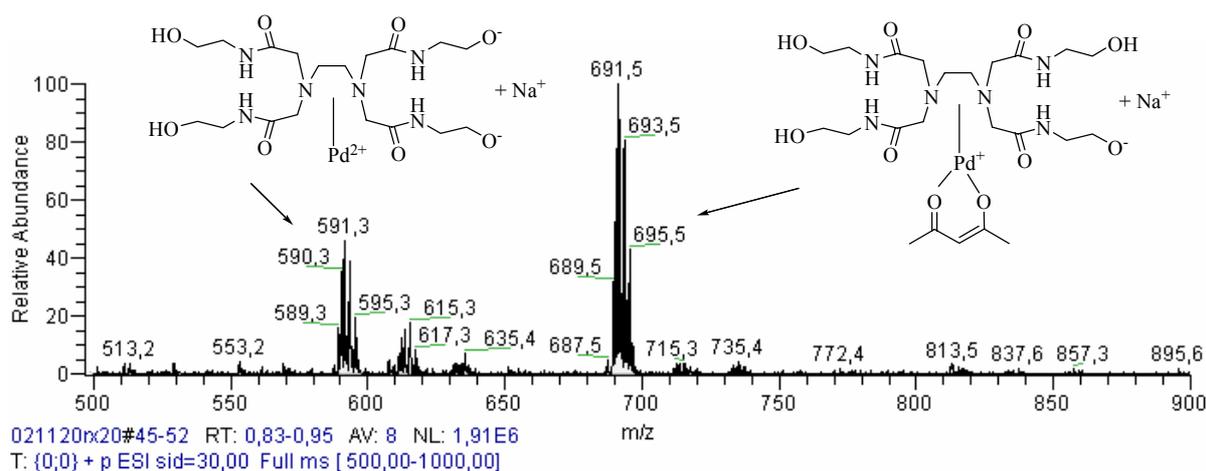
Le complexe **III-B** semble être un intermédiaire clé de notre réaction en quantité stoechiométrique, toutefois il nous faut vérifier que celui-ci est effectivement l'intermédiaire clé de la réaction catalytique.

2.3. Etude de la réaction de substitution allylique en quantité catalytique

La réaction de substitution allylique nucléophile a été étudiée en quantité catalytique, à hauteur de 20 %. L'utilisation du K_2CO_3 comme base a permis l'observation des mêmes complexes que ceux décrits ci-dessus que ce soit en mode ESI + ou ESI -.

L'utilisation de Na_2CO_3 comme base à la place de K_2CO_3 a permis de confirmer certaines des structures observées. En effet, deux massifs ont été observés, le premier à $m/z = 591$ correspondant à l'espèce $[L_H PdCl_2 - 2Cl - 2H + Na]^+$ et le second à $m/z = 691$: $[L_H PdX(acac) - H - X + Na]^+$ (X : Cl ou OAc) et correspondant à un acétylacétonate de palladium.

Spectre III-7 : Spectre ESI (+)-MS du milieu réactionnel dans la substitution de **I-11** par acacH catalysée par une quantité catalytique de **I-1** / L_H ^a



^a Conditions : Injection en mode ESI (+) d'une solution de **I-1** / L_H : 1/1 (0,2 équiv.) ; **I-11** (1 équiv.) ; acacH (2 équiv.) ; Na_2CO_3 (2 équiv.) dans un mélange H_2O / MeOH (1 mL / 1 mL).

Des espèces similaires ont été détectées en présence de Na^+ ou K^+ et notamment l'acétylacétonate de palladium. Ce complexe apparaît dans chacun des essais menés ce qui semble confirmer son rôle dans le mécanisme réactionnel.

2.4. Bibliographie – les acétylacétonates de palladium

Les énolates de palladium ont fait l'objet de diverses études structurales¹⁴ et ont été proposés comme intermédiaires dans différentes réactions palladocatalysées.¹⁵

Ce type d'intermédiaire a été proposé dans la réaction de Michael avec des énones en version énantiosélective.¹⁶ Un état de transition énolate (schéma III-13) a d'ailleurs été mis en évidence par RMN puis par spectrométrie de masse ESI-MS (schéma III-14).

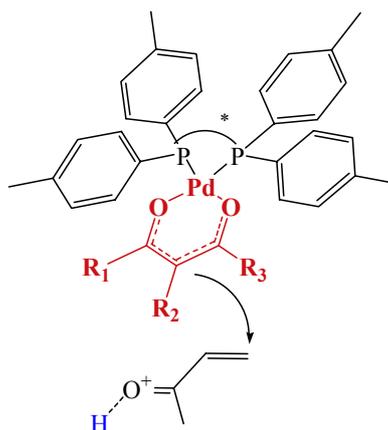


Schéma III-13

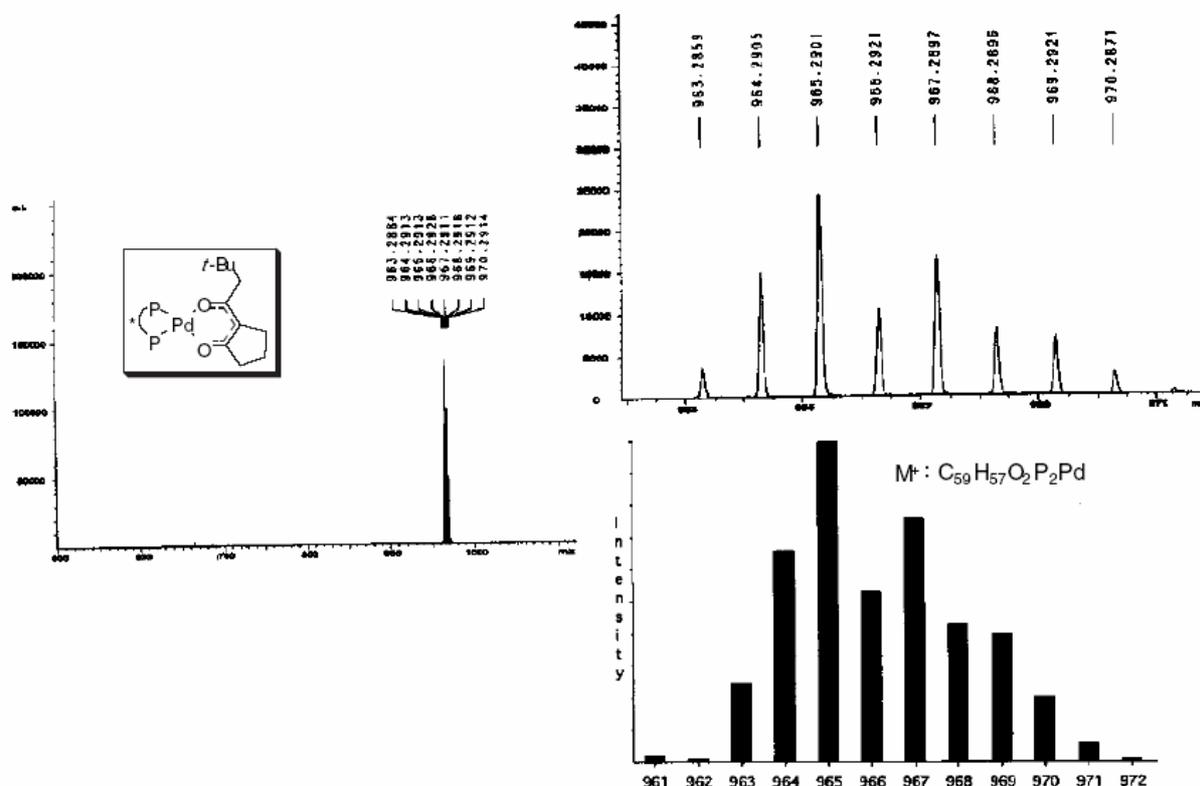


Schéma III-14

Les acétylacétonates de palladium ont aussi été observés dans la réaction de substitution allylique nucléophile et la stéréochimie de l'attaque ainsi que le mécanisme étudiés¹⁷ (schéma III-15). Le complexe de palladium utilisé est le di- μ -chlorobis-(1-méthyl-3-phényl- π -allyl)-dipalladium (II) optiquement actif (ee = 83 %). L'ajout d'acétylacétonate de sodium a fourni le complexe correspondant : l'acétylacétonato-(1-méthyl-3-phényl- π -allyl)-dipalladium (II), de configuration identique et de même pureté énantiomérique. L'introduction de phosphine dans le milieu entraîne la complexation du palladium et l'acétylacétonate attaque alors le complexe allylique par la face opposée, induisant une inversion de configuration. Toutefois, le cas présenté ici fait intervenir le système π -allylique dans le mécanisme, hors lors de notre étude par ESI-MS, aucun complexe allylique n'a pu être détecté.

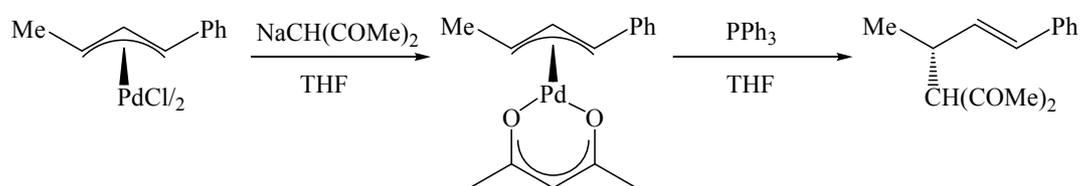
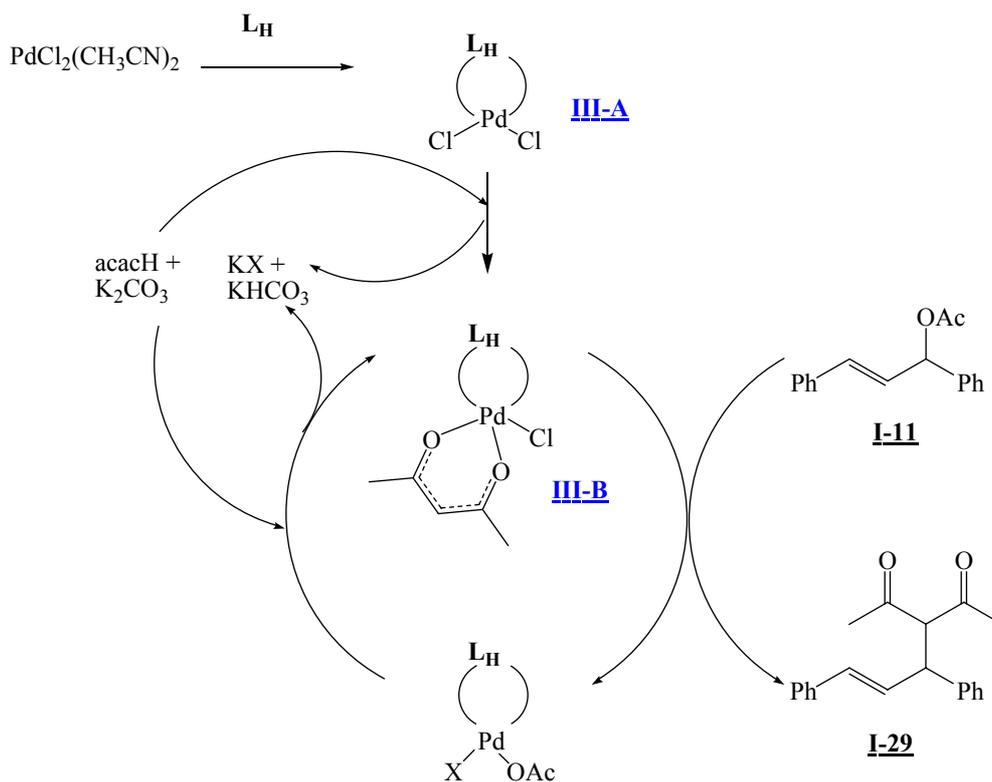


Schéma III-15

2.5. Hypothèse de mécanisme

D'après les observations de spectrométrie de masse, la réaction n'est pas régie, comme dans l'étude précédente, par un mécanisme catalysé par un Pd⁰ mais par un mécanisme faisant intervenir un acétylacétonate de palladium dans le cycle catalytique (schéma III-16).

Au cours du cycle proposé, le degré d'oxydation II du palladium n'est pas modifié. La première étape consiste en un échange de ligand, L_H remplaçant les deux molécules d'acétonitrile. Puis la réaction de acacH déprotoné avec **III-A** conduit à **III-B** : L_HPd(acac)Cl. Cette espèce réagit avec **I-11** pour former **I-29**. Une troisième espèce qui n'a pas été détectée par ESI-MS : L_HPdOAcX serait formée. Elle permettrait de retourner à l'espèce **III-B** par réaction avec le nucléophile.



3. Conclusion

L'étude de la réaction de substitution allylique catalysée par **I-1** a permis d'observer une nouvelle réactivité, en présence de 2 équivalents de K_2CO_3 dans un milieu eau / méthanol.

Des nucléophiles de différentes natures ont été utilisés mais la variation peu étendue des substrats reste une limite. Lors de l'étude du substrat dissymétrique, deux isomères de position sont formés en proportion équimolaires.

Le rôle du palladium a été mis en évidence au cours de l'étude par ESI-MS. La réaction semble régie par un mécanisme faisant intervenir un acétylacétonate de palladium (II) recyclable.

Toutefois, le résultat obtenu en l'absence de métal (schéma III-9) montre que l'énolate de palladium n'influe pas sur le temps de réaction ni la conversion mais sur la sélectivité. Ce résultat indique aussi la possibilité de réaliser des substitutions en l'absence de métal, cet aspect fera l'objet de la suite de cette étude.

4. Réaction de substitution allylique en l'absence de métal, importance de l'eau

4.1. Bibliographie

4.1.a. Généralités sur la découverte de réactions de type métallocatalysé s'effectuant en absence de métal

Récemment, il est apparu dans la littérature des exemples de réactions, connues comme métallocatalysées, qui peuvent, en fait, se produire en l'absence de métal.

Le premier exemple est une réaction de type Suzuki découverte par l'équipe britannique de Leadbeater¹⁸ en 2003 par action des micro-ondes (schéma III-17). Alors que la réaction ne se produit pas en milieu méthanol / eau ou DMF / eau et donne de très faibles conversions en milieu méthanol seul ou DMF seul, de très bons rendements sont obtenus dans l'eau. Un agent de transfert de phase, le meilleur étant le *n*-Bu₄NBr, et une forte concentration en base sont nécessaires. Le choix de la base est d'une grande importance puisque seul Na₂CO₃ permet de bonnes conversions (en comparaison avec K₂CO₃, Li₂CO₃, NaOH...). L'hypothèse avancée est une influence à la fois de l'anion mais aussi du cation de la base. L'analyse des bruts réactionnels n'a pas permis de détecter de traces de palladium supérieures à 0,1 ppm ni d'autres métaux (nickel, platine, cuivre, ruthénium...) supérieures à 1 ppm (limites de détection de l'appareillage).

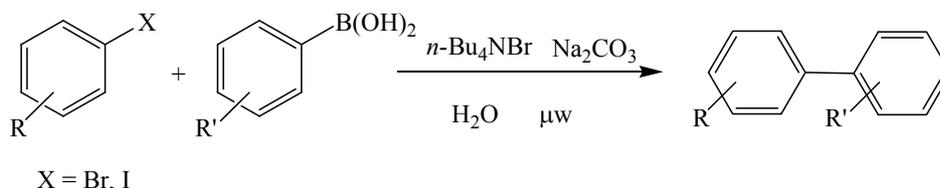
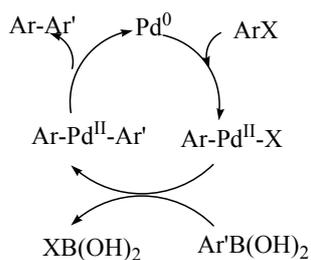


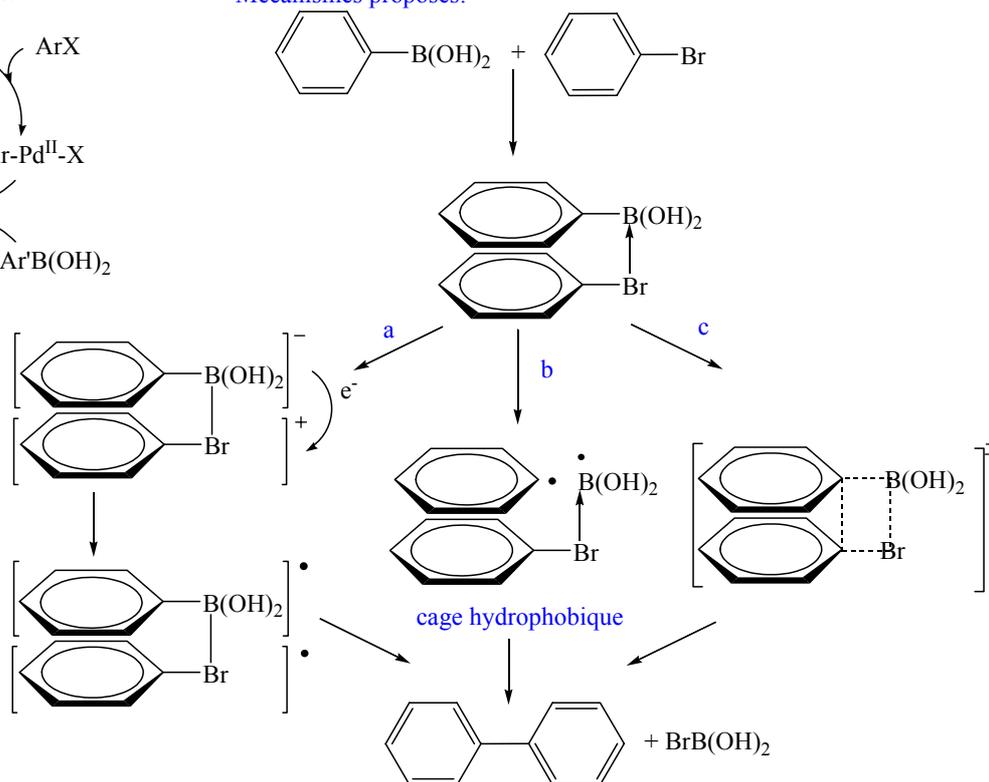
Schéma III-17

Cette réaction sans métal a retenu l'attention de C.J. Li¹⁹ qui a proposé trois hypothèses mécanistiques, présentées sur le schéma III-18. L'une d'entre elles est un mécanisme radicalaire induit par effet hydrophobe (voir § 5.2) ; soit par un transfert interne d'électrons qui conduit à la formation d'une espèce di-radicalaire (voie a), soit par formation externe du di-radical dans la « cage » hydrophobe (voie b). La dernière possibilité envisagée est un mécanisme par métathèse de la liaison σ du complexe borate (voie c).

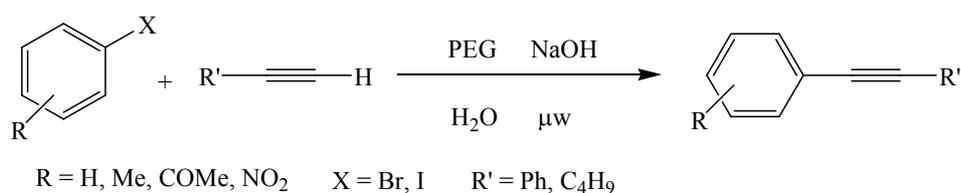
Mécanisme classique:



Mécanismes proposés:

*Schéma III-18*

Des conditions opératoires similaires ont permis également le développement de la réaction de type Sonogashira en absence de métal²⁰ (schéma III-19).

*Schéma III-19*

Au cours de la même année, l'équipe japonaise de Hikushima a, quant à elle, développé la réaction de Heck sans métal en milieu aqueux supercritique.²¹ L'eau supercritique apporte de nouvelles propriétés au milieu (diminution de la permittivité, augmentation de la solubilité des produits organiques...) mais les conditions de réaction sont extrêmes (673 K ou 650 K et 25 MPa) et dans le cas présenté, de nombreux produits sont formés.

Un exemple d'éthérisation et d'amination en absence de palladium, en milieu organique, a été développé en 2003, sur des substrats de type α,β -dihalo- γ -acétoxybuténolides²² (schéma III-20).

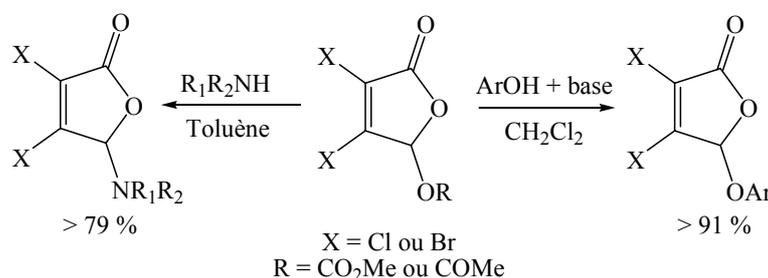


Schéma III-20

Bien que toutes ces réactions montrent de nouvelles possibilités synthétiques en l'absence de catalyseurs, il faut rester vigilant quant aux réactifs utilisés. En effet, il a été démontré pour la réaction de Suzuki sans métal que des quantités infimes de palladium (inférieur à 50 ppb) étaient présentes dans le Na_2CO_3 .²³ Toutefois ces traces ne seraient pas présentes dans le K_2CO_3 (au maximum 0,09 ppb), base utilisée dans notre étude.

Diverses réactions en principe palladocatalysées ont donc été obtenues en absence de métal mais souvent en présence d'eau.

4.1.b. Propriétés de l'eau

L'utilisation de l'eau comme solvant en chimie organique a été redécouverte dans les années 80. Du fait du caractère insoluble de la plupart des produits organiques dans l'eau et de l'incompatibilité de certains intermédiaires avec celle-ci, l'eau était restée peu utilisée. Toutefois, on remarque que, dans la nature, la majorité des réactions *in vivo* se déroulent en milieu aqueux, ce qui a mené les chimistes à étudier les propriétés de l'eau.²⁴

L'eau peut être considérée comme un liquide structuré dans lequel les molécules sont reliées par des liaisons hydrogènes. L'eau possède plusieurs particularités : l'effet hydrophobe étant l'une des plus importantes. Celui-ci correspond à la tendance à l'agrégation des groupements apolaires en solution aqueuse pour minimiser la surface de

contact et donc les interactions. On peut citer comme autres particularités la constante diélectrique ($\epsilon = 78$, grandeur qui montre l'intérêt d'utiliser l'eau comme solvant lorsque la réaction passe par un état de transition polaire), la polarité²⁵ (moment dipolaire de 1,8 Debye) et une haute tension de surface (72 dynes/cm) conséquence d'une haute densité d'énergie de cohésion (500 cal/cm^3) grâce aux liaisons hydrogènes formées.

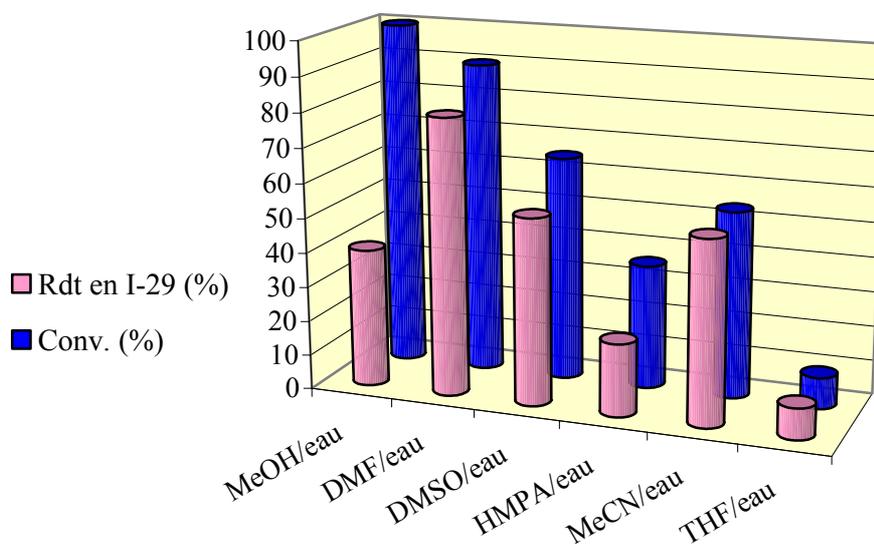
Ces différentes propriétés ont été mises à profit dans des réactions classiques de chimie organique comme les réactions de Diels-Alder²⁶ et de Baylis-Hillman.²⁷ L'eau est même parfois considérée comme « catalyseur » notamment dans les réactions d'hydrolyse où la formation de liaisons hydrogène favorise la réaction.

4.2. Etude de la réaction de substitution nucléophile allylique sans métal

4.2.a. Influence du co-solvant organique

Le résultat obtenu en l'absence de métal (schéma III-9) est un résultat reproductible mais de faible sélectivité car le méthanol introduit comme co-solvant joue aussi le rôle de nucléophile. Dans le but d'améliorer la sélectivité, cinq autres co-solvants ont été testés : l'acétonitrile, le tétrahydrofurane, le diméthylformamide, le diméthylsulfoxyde et l'hexaméthylphosphoramidate (graphique III-3) mais seul le DMF a conduit à une conversion satisfaisante (90 %) et à un rendement en **I-29** élevé (80 %). Le mélange H₂O / DMF (1/1) a donc été retenu pour la suite de l'étude.

Graphique III- 3 : Variation du co-solvant dans la réaction de substitution allylique de **I-11** sans métal ^a



^a Conditions : **I-11** (0,8 mmol) ; acacH (2 équiv.) ; K₂CO₃ (2 équiv.) ; H₂O/co-solvant (1 mL/1 mL) ; 50°C ; 24 h

4.2.b. Influence de la nature de la base

Les bases inorganiques pouvant présenter des traces de métaux et notamment du palladium, comme cela a été démontré lors de la réaction de Suzuki en présence de Na₂CO₃,²³ deux bases organiques, Et₃N et DBU, ont été utilisées (tableau III-7). Là encore, des rendements en **I-29** satisfaisants ont été obtenus, ce qui conforte un processus en absence de métal.

Tableau III-7 : Influence de la nature de la base sur la réaction de substitution allylique de **I-11** sans métal ^a

Entrée	Base (2 équiv.)	Tps (h)	Conv. (%)	Rdts en I-29 (%)
1	K ₂ CO ₃	24	100	80
2	Et ₃ N	20	100	63
3	DBU	24	90	78

^a Conditions : **I-11** (0,8 mmol) ; acacH (2 équiv.) ; H₂O/DMF (1 mL/1 mL) ; 50°C

4.2.c. Réaction de différents substrats et nucléophiles en absence de métal

Les conditions du schéma III-21 ont été utilisées pour l'examen de la réactivité de nucléophiles carbonés, oxygénés, azotés et soufrés (tableau III-5).

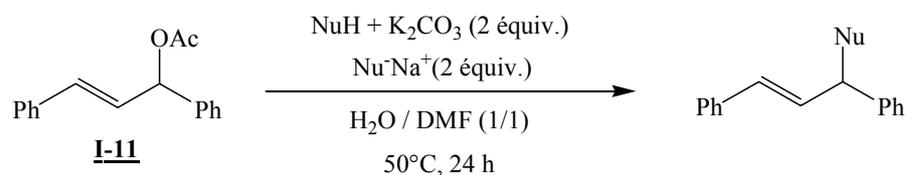


Schéma III-21

Tableau III-5 : Influence de la nature du nucléophile dans la réaction de substitution allylique de **I-11** sans métal ^a

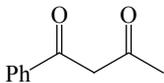
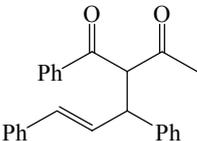
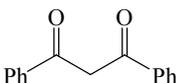
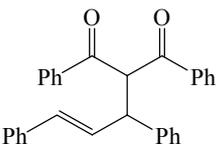
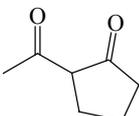
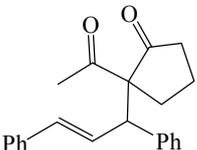
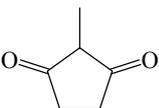
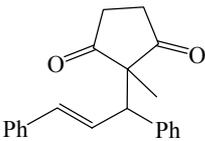
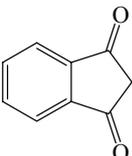
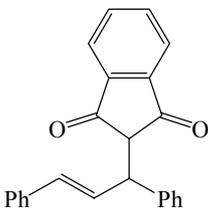
Entrée	Nucléophiles (2 équiv.) (pKa) ⁸	K ₂ CO ₃ (équiv.)	Produits (%)
1	 (8,94)	2	 I-29 (80)
2	 SO ₂ Na	0	 I-30 (79)
3 ^b	 (8,97)	0	 I-31 (96)
4	Ph—OH (9,86)	2	 I-32 (44)

^a Conditions : **I-11** (0,8 mmol) ; H₂O/DMF (1 mL/1 mL) ; 50°C ; 24 h ; ^b NuH (4 équiv.)

En 24 h, l'acétylacétone, le *p*-toluènesulfinate de sodium et la morpholine permettent l'obtention des produits de substitution avec des rendements de 79 à 96 % (entrées 1, 2 et 3) tandis que le phénol fournit **I-32** (entrée 4) avec un rendement de 44 %, la conversion n'étant que de 53 %.

Différentes dicétones ont été utilisées comme nucléophiles avec le substrat **I-11** (tableau III-6).

Tableau III-6 : Utilisation de différentes dicétones pour la substitution allylique de **I-11** sans métal ^a

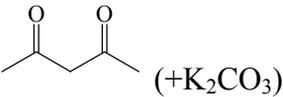
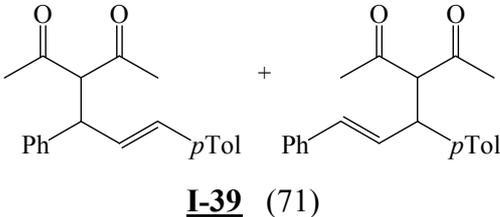
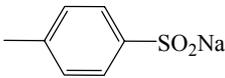
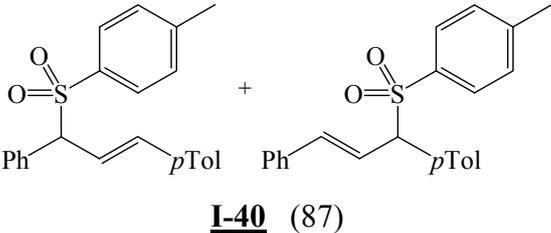
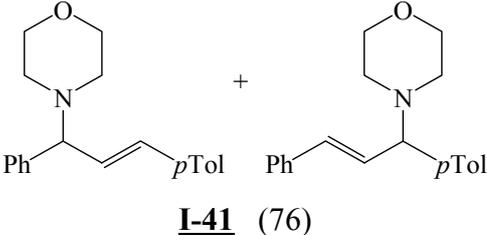
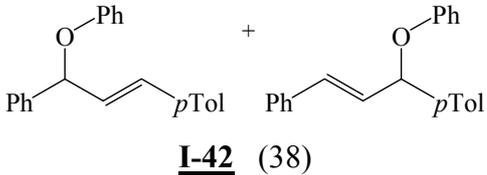
Entrée	Nucléophiles	Produits (%)
1		 I-34 (76)
2		 I-35 (0)
3		 I-36 (60)
4		 I-37 (60)
5		 I-38 (0)

^a Conditions : **I-11** (0,8 mmol) ; NuH (2 équiv.) ; K₂CO₃ (2 équiv.) ; H₂O/DMF (1 mL/1 mL) ; 50°C ; 24 h

Les rendements obtenus avec les nucléophiles dissymétriques (entrées 1, 3 et 4) sont équivalents à ceux obtenus lors de la réaction palladocatalysée. Cependant, il n'a pas été observé la formation des produits **I-35** et **I-38**, ces résultats pourraient s'expliquer par un effet des groupements aromatiques des nucléophiles.

L'acétate de 1-((*E*)-3-phényl-1-*p*-tolylprop-2-ènyle) **I-18**, substrat dissymétrique, a ensuite été mis en réaction dans des conditions similaires (Tableau III-7).

Tableau III-7 : Réaction de substitution allylique de **I-18** sans métal ^a

Entrée	Nucléophiles (base)	Produits (rapport 1/1) (%)
1		 <p>I-39 (71)</p>
2		 <p>I-40 (87)</p>
3 ^b		 <p>I-41 (76)</p>
4	PhOH (+K ₂ CO ₃)	 <p>I-42 (38)</p>

^a Conditions : **I-18** (0,8 mmol) ; Nucléophile (2 équiv.) ; K₂CO₃ (2 équiv.) ; H₂O/DMF (1 mL/1 mL) ; 50°C ; 24 h ; ^b NuH (4 équiv.)

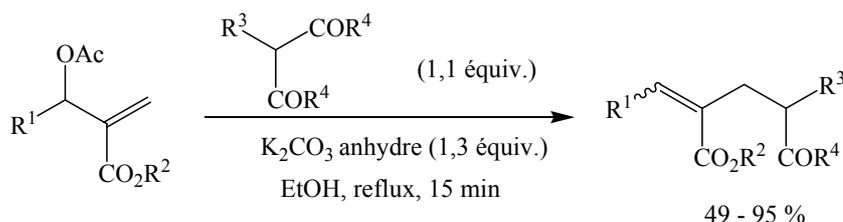
Des rendements de 38 à 87 % ont été obtenus, ils sont du même ordre de grandeur que ceux obtenus au cours de la réaction en présence de métal et, de même, deux isomères de position sont formés en proportions quasi-équimolaires.

L'absence de métal dans les réactions de substitution allylique nucléophile en milieu aqueux étant un fait nouveau, nous avons poursuivi ce travail par une étude mécanistique.

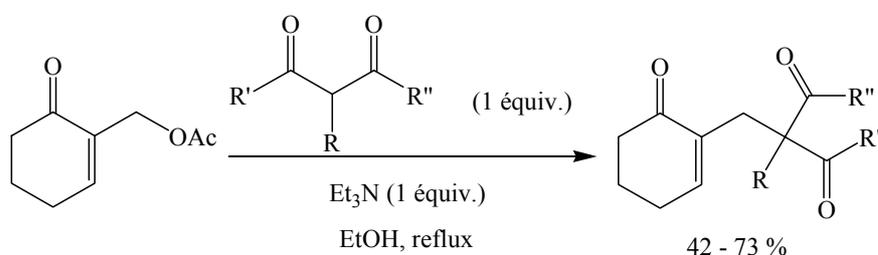
4.3. Etude du mécanisme - rôle de l'eau

4.3.a. Exemples de la littérature

La littérature relate des exemples de substitution allylique en milieu organique en l'absence de métal de transition. Le premier est une substitution dans l'éthanol d'acétates allyliques fonctionnalisés,²⁸ consistant en une addition nucléophile de type Michael sur une double liaison suivie d'une déacétylation et déacétylation (schéma III-22).



Le deuxième exemple de la littérature est l'addition de carbanions stabilisés sur des acétates allyliques fonctionnalisés,²⁹ les temps de réaction ne sont pas précisés (schéma III-23).



Nous avons étudié notre système dans les mêmes conditions (schéma III-24) avec l'acétate de 1-((*E*)-1,3-diphénylprop-2-ènyle) **I-11** et l'acétylacétone. Dans le premier cas, le seul produit obtenu en 24 h est l'alcool **I-7** résultant de la transestérification en milieu basique. Dans le second, seul le produit de substitution par l'éthanol est recueilli avec un rendement de 75 %.

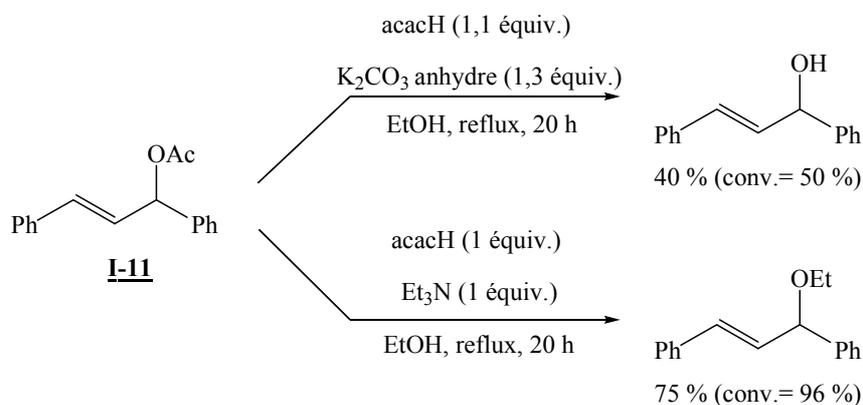
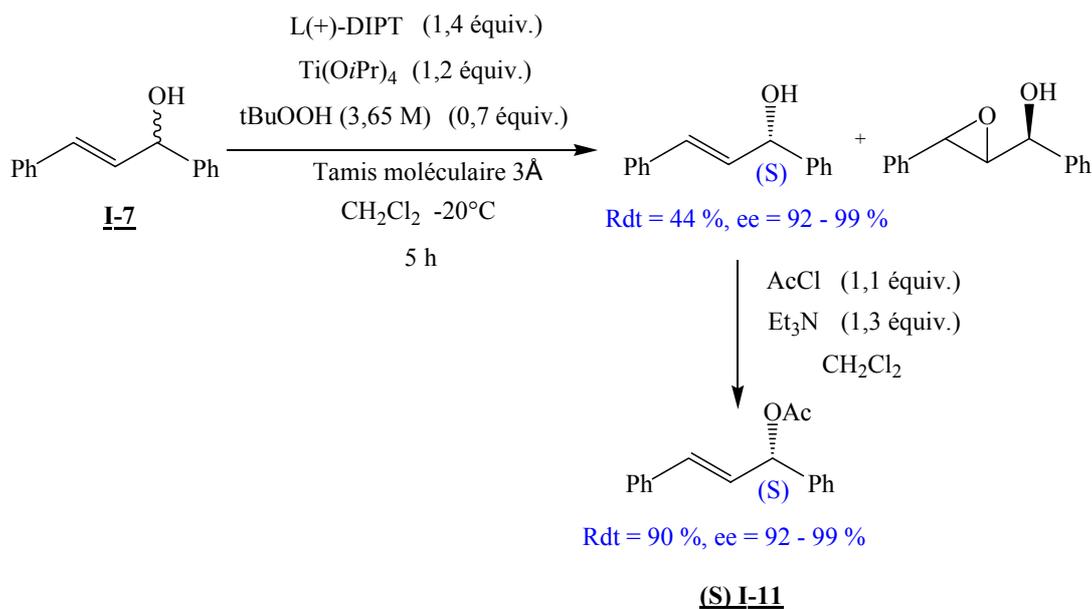


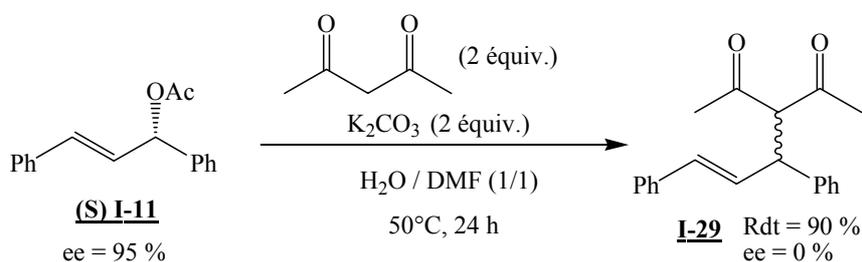
Schéma III-24

4.3.b. Rôle de l'eau dans le mécanisme

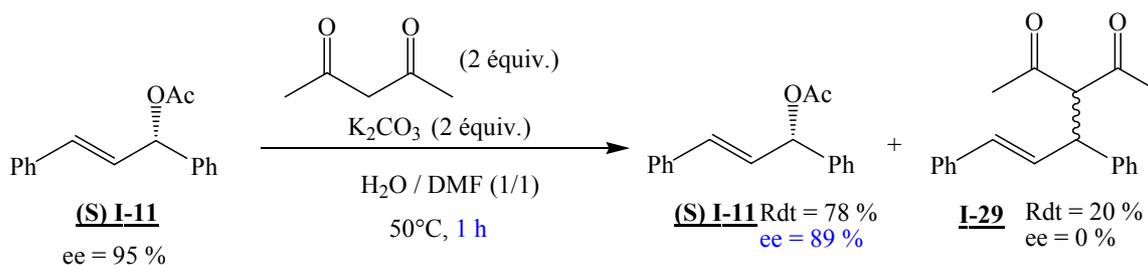
L'absence de régiosélectivité de l'attaque nucléophile nous conduit à émettre l'hypothèse d'un mécanisme de type $\text{S}_{\text{N}}1$ avec passage par un carbocation. Pour analyser cette hypothèse, l'acétate (**S**) **I-11**, obtenu par résolution cinétique de **I-7** dans les conditions de Sharpless³⁰ puis acétylation (schéma III-25), a été utilisé comme substrat.

*Schéma III-25*

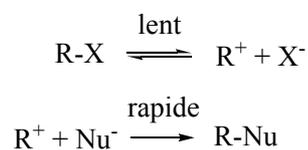
La réaction de **(S) I-11** (ee = 95 %) avec acacH dans les conditions du schéma III-26 est totale en 24 h et fournit **I-29** avec un rendement de 90 % mais sous forme racémique.

*Schéma III-26*

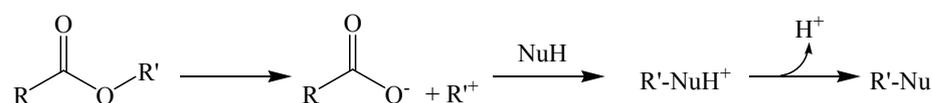
La même réaction de **(S) I-11** (ee = 99 %), stoppée après 1 h de chauffage à 50°C, permet de récupérer le substrat avec un rendement de 78 % mais avec un excès énantiomérique diminué : ee = 89 % (schéma III-27).

*Schéma III-27*

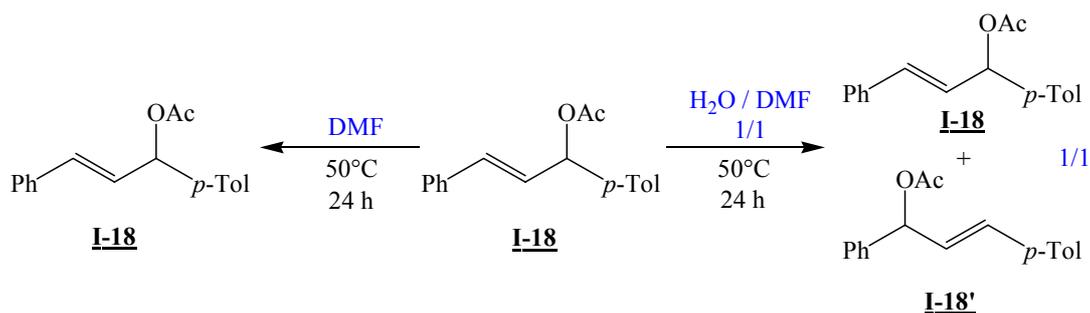
Ces deux observations sont en accord avec une rupture de la liaison C-O de l'acétate dans ce milieu réactionnel. D'après les principes de la chimie organique,³¹ on peut schématiser le mécanisme de type SN₁ selon le schéma III-28³² :

Schéma III-28

Dans nos conditions, on peut supposer une rupture de la chaîne alkyle de type BAL et dont le schéma est présenté ci-dessous :

Schéma III-29

Le substrat dissymétrique **I-18** a été mis en réaction dans DMF seul et dans un mélange DMF / eau. Alors que le substrat n'est pas modifié lors du chauffage dans le DMF, il subit l'isomérisation 1,3 du groupement acétate en présence d'eau (schéma III-30).

Schéma III-30

L'eau semble être à l'origine de l'isomérisation et de ce fait à l'origine de la coupure de type BAL.

Il est à noter qu'au cours de la réaction, en présence d'eau (voie A, schéma III-31), aucune hydrolyse du substrat en alcool **I-7** n'a été observée. Par contre, de façon surprenante, **I-7** est obtenu avec un rendement de 66 % dans le méthanol avec conservation de l'ee (voie C).

Cette même réaction a été réalisée dans l'eau comme unique solvant (voie B). Dans ce cas, après six jours de chauffage à 50°C, la conversion du substrat de départ n'excède pas 36 % pour un rendement de 18 % en **I-29** racémique. On voit ici, que l'eau comme milieu réactionnel n'est pas suffisante bien qu'indispensable. Une explication quant à cette faible réactivité pourrait être l'insolubilité des produits organiques dans le milieu.

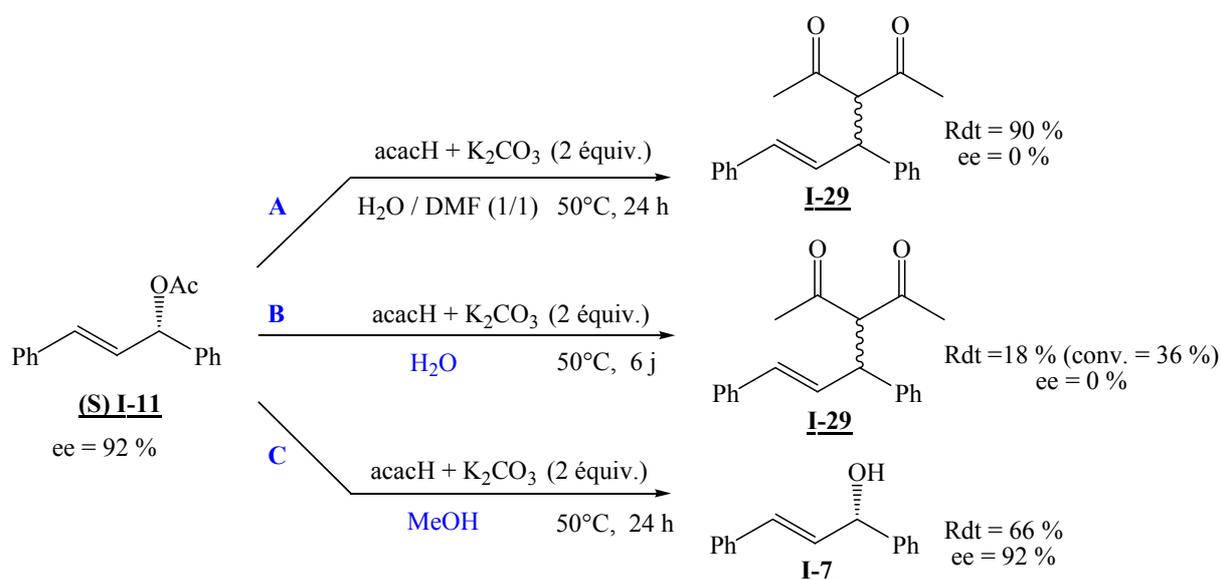
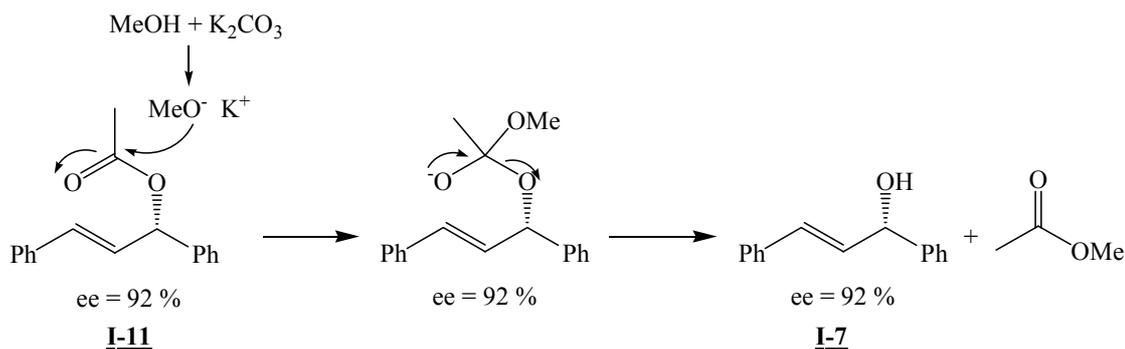


Schéma III-31

L'obtention de **I-7**, dans le méthanol comme solvant (voie C) résulte en fait, d'une réaction classique de transestérification par action du méthanol générant une coupure de type O-acyle de l'acétate (mécanisme de type BAC) (schéma III-32).

*Schéma III-32*

4.4. Extension du système

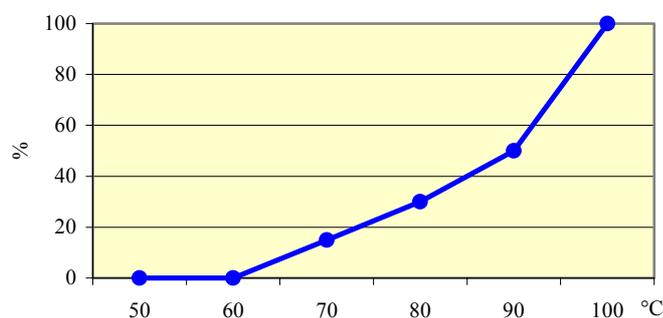
4.4.a. Variation du substrat

Ces conditions réactionnelles permettant un accès facile à des produits de substitution allylique sans l'aide d'un métal de transition, nous avons voulu les étendre en utilisant l'acétate de 2-((*E*)-4-phénylbut-3-ènyle) **I-13**. A une température de 50°C, le substrat ne réagit pas avec le *p*-toluènesulfinate de sodium, il a donc fallu, à nouveau, modifier les conditions expérimentales.

4.4.b. Variation de la température

Comme l'indique le graphique III-4, aucune réaction du substrat **I-13** n'est observée en 24 h à une température inférieure à 60°C alors que la conversion devient totale à 100°C. Toutefois, plusieurs produits sont formés (schéma III-33) : les deux produits de substitution **I-23** et **I-24** en proportion quasi-équimolaire ainsi que l'alcool **I-8**. A cette température, l'hydrolyse de l'acétate entre probablement en compétition avec la réaction de substitution.

Graphique III-4 : Evolution de la conversion de **I-13** en fonction de la température ^a



^a Conditions : Substrat **I-13** (0,8 mmol) ; *p*TolSO₂Na (2 équiv.) ; H₂O/DMF (1 mL/1 mL) ; 24 h

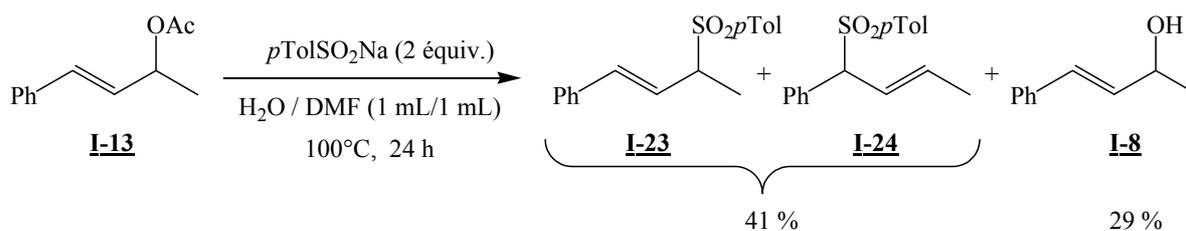
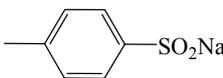
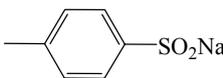
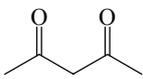


Schéma III-33

4.4.c. Variation des nucléophiles

Tableau III-9 : Variation du nucléophile dans la réaction de substitution allylique sans métal sur **I-13** ^a

Entrée	Nucléophiles (équiv.)	Conv. (%)	I-8 (%)	Autres produits (%)
1		1,1	55	I-23 / I-24 : 20
2		2	100	I-23 / I-24 : 41
3 ^b		2	43	-

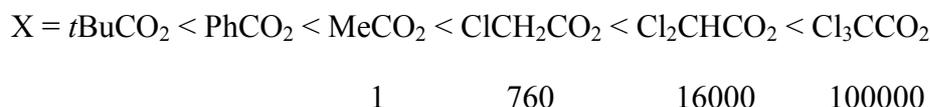
5		4	51	50	-
---	---	---	----	----	---

^a Conditions : **I-13** (0,8 mmol) ; H₂O/DMF (1 mL/1 mL) ; 24 h ; 100°C ; ^b K₂CO₃ (2 équiv.)

Différentes quantités de *p*-TolSO₂Na ont été utilisées à une température de 100°C (température où la conversion est totale) mais il n'a pas été possible d'améliorer la sélectivité (entrées 1 et 2), le principal produit formé restant l'alcool **I-8**. Quant à l'acétylacétone (en présence de base) et la morpholine, ils n'ont conduit qu'à la formation de l'alcool **I-8**.

4.4.d. Variation du groupement partant - Autres substrats

Une possibilité d'amélioration de l'addition nucléophile pourrait être l'utilisation d'un autre groupe partant plus fragile afin de favoriser la formation du carbocation. Une étude par solvolysse en milieu basique³³ a permis l'élaboration d'une échelle de réactivité relative de groupements partants :



Les différents substrats testés dans les conditions du schéma II-34 ont conduit à des résultats décevants : les acétates ne sont pas transformés à 50°C tandis que le chloroacétate est dégradé.

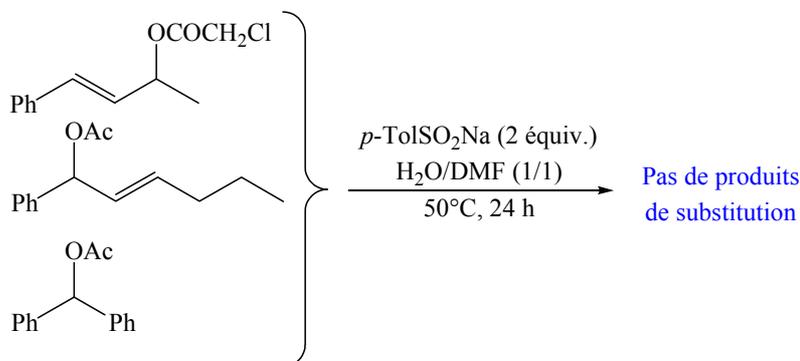


Schéma III-34

5. Conclusion

Au cours de cette étude, il a été possible de réaliser une réaction d'alkylation catalysée par le palladium (II) dans des conditions douces et sans précaution particulière, à l'air et dans l'eau. L'étude mécanistique par spectrométrie de masse a permis d'élaborer un cycle catalytique de la réaction faisant intervenir un énolate de palladium (II), intermédiaire clé dans notre mécanisme.³⁴

D'autre part, nous avons mis en évidence une réaction de substitution allylique en l'absence de métal de transition et induite par l'eau. Cette réaction reste toutefois limitée en substrats et nucléophiles. L'importance du rôle de l'eau sur la réactivité a d'ailleurs été démontrée et, de façon surprenante, n'induit pas l'hydrolyse du substrat. Le mécanisme supposé fait intervenir un intermédiaire de type carbocation.³⁵

Ce dernier résultat a permis de compléter le cycle catalytique de la réaction palladocatalysée et fait intervenir le carbocation de **I-11** stabilisé par le milieu aqueux (schéma III-36).

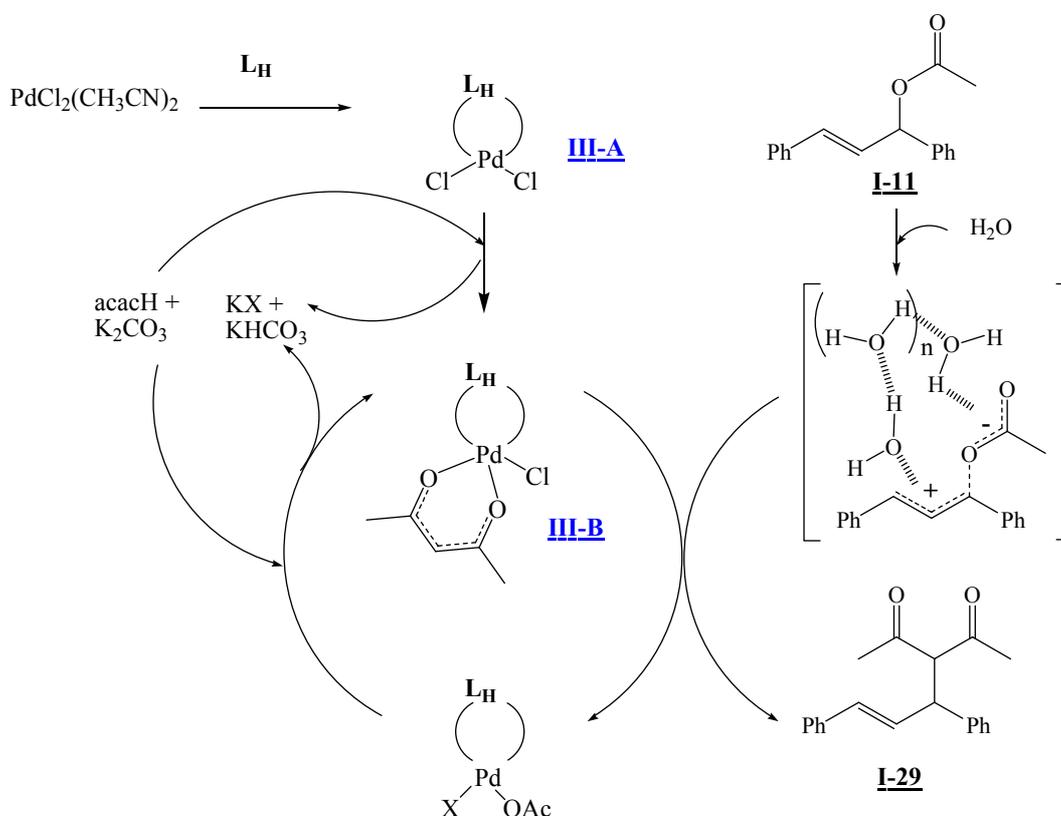


Schéma III-36

Références :

- ¹ Plattner J.J. ; Gless R.D. ; Rapoport H. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 8613-8615.
- ² Hayashi T. ; Yamamoto A. ; Hagihara T. ; Ito Y. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 191-194.
- ³ Aggarwal V.K. ; Mereu A. *Chem. Commun.* **1999**, 2311-2312.
- ⁴ Evans P. ; Taylor R. J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3055-3058.
- ⁵ Bouquillon S. ; Hénin H. ; Muzart J. *Organometallics* **2000**, *19*, 1434-1437.
- ⁶ Moreno-Mañas M. ; Pleixats R. ; Villarroya S. *Chem. Comm.* **2002**, 60-61.
- ⁷ Mizugaki T. ; Murata M. ; Ooe M. ; Ebitani K. ; Kaneda K. *Chem. Commun.* **2002**, 52-53.
- ⁸ Bug T. ; Mayr H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12980-12986 ; et références citées.
- ⁹ (a) Goux C. ; Massacret M. ; Lhoste P. ; Sinou D. *Organometallics* **1995**, *14*, 4585-4593 ;
(b) Organ M.G. ; Arvanitis E.A. ; Hynes S.J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8989-8992.
- ¹⁰ Hashizume T. ; Yonehara K. ; Ohe K. ; Uemura S. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5197-5201.
- ¹¹ Ross J. ; Chen W. ; Xu L. ; Xiao J. *Organometallics* **2001**, *20*, 138-142.
- ¹² Prat M. ; Ribas J. ; Moreno-Mañas M. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 1695-1706.
- ¹³ (a) Keinan T. ; Peretz M. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 5302-5309 ; (b) Hayashi T. ; Yamamoto A. ; Ito Y. *Chem. Lett.* **1987**, 177-180.
- ¹⁴ (a) Gavrielatos E. ; Athanasellis G. ; Heaton B.T. ; Steiner A. ; Bickley J.F. ; Igglesi-Markopoulou O. ; Markopoulos J. *Inorg. Chim. Acta* **2003**, *351*, 21-26 ; Kujime M. ; Hikichi S. ; Akita M. *Organometallics* **2001**, *20*, 4049-4060.
- ¹⁵ Hamashima Y. ; Sodeoka M. *Chem. Record* **2004**, *4*, 231-242.
- ¹⁶ Hamashima Y. ; Hotta D. ; Sodeoka M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11240-11241.
- ¹⁷ Hayashi T. ; Yamamoto A. ; Ito Y. *J. Organomet. Chem.* **1988**, *338*, 261-264.
- ¹⁸ Leadbeater N.E. ; Marco M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1407-1409 ; Leadbeater N.E. ; Marco M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5660-5667.
- ¹⁹ Li C.J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4856-4858.
- ²⁰ Leadbeater N.E. ; Marco M. ; Tominack B.J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3919-3922.
- ²¹ Zhang R. ; Zhao F. ; Sato M. ; Ikushima Y. *Chem. Commun.* **2003**, 1548-1549.
- ²² Blazecka P.G. ; Belmont D. ; Curran T. ; Pflum D. ; Zhang J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 5015-5017.
- ²³ Arvela R.K. ; Leadbeater N.E. ; Sangi M.S. ; Williams V.A. ; Granados P. ; Singer R.D. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 161-168.

-
- ²⁴ Lubineau A. ; Augé J. ; Queneau Y. *Synthesis* **1994**, 741-760 ; Otto S ; Engberts J.B.F.N. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 2809-2820.
- ²⁵ (a) Taft R.W. ; Pienta N.J. ; Kamlet M.J. ; Arnett E.M. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 661-667 ; Malavolta L. ; (b) Oliveira E. ; Cilli E.M. ; Nakaie C.R. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4383-4394.
- ²⁶ Breslow R. *Acc. Chem. Res.* **1991**, *24*, 159-164.
- ²⁷ Cai J. ; Zhou Z. ; Zhao G. ; Tang C. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4723-4725.
- ²⁸ Beltaïef I. ; Amri H. *Synthetic Comm.* **1994**, *24*, 2003-2010.
- ²⁹ Rezgui F. ; El Gaïed M.M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 15711-15716.
- ³⁰ Roos G.H.P. ; Donovan A.R. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 991-1000.
- ³¹ March J. *Advanced Organic Chemistry : Reactions, Mechanisms and Structure*, International Student Edition, Tokyo, **1977**, 265-452.
- ³² Mayr H. ; Minegishi S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4493-4495.
- ³³ Kocienski P.J. *Protecting groups*, Thieme, **1994**, 20-23.
- ³⁴ Chevrin C. ; Le Bras J. ; Hénin F. ; Muzart J. ; Pla-Quintana A. ; Roglans A. ; Pleixats R. *Organometallics* **2004**, *23*, 4796-4799.
- ³⁵ Chevrin C. ; Le Bras J. ; Hénin F. ; Muzart J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8099-8102.

PARTIE EXPERIMENTALE : SUBSTITUTION ALLYLIQUE

1. Instrumentation

Purification des solvants :

Le THF et l'éther sont purifiés par distillation sur sodium / benzophénone sous argon. Le dichlorométhane est purifié par distillation sur CaH₂ sous argon. L'eau utilisée est de l'eau déminéralisée.

Chromatographies :

L'évolution des réactions a été suivie par chromatographie sur couche mince de silice (Merck Art 5554 DC Alufolien Kieselgel 60 PF₂₅₄). Les purifications des produits se font par chromatographie sur gel de silice (Merck Kieselgel 60, 0,063 - 0,200 mm).

Caractérisation des produits :

☀ Les spectres de résonance magnétique nucléaire du proton ¹H et du carbone ¹³C sont enregistrés sur un appareil Bruker AC 250, respectivement à 250,13 et 62,89 MHz, à température ambiante et dans CDCl₃ avec le tétraméthylsilane comme référence interne, D₂O ou acétone-d₆. Pour les spectres du fluor ¹⁹F, enregistrés à 235,36 MHz, la référence utilisée est le trichlorofluorométhane. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm, les couplages en hertz et la multiplicité des signaux est symbolisée comme suit : s (singulet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), quint (quintuplet), sext (sextuplet).

☀ Les spectres infrarouges (IR) sont enregistrés sur un appareil Avatar 320 FT-IR, en pastille de KBr pour les solides ou en film pour les huiles. Les nombres d'onde sont exprimés en cm⁻¹ et le pourcentage de transmission est identifié par les symboles suivants : L (large), F (fort), m (moyen) et f (faible).

☀ La chromatographie liquide haute pression (HPLC) est réalisée sur un appareil Shimadzu SPD-10A (détection à 254 nm) équipé d'une colonne Chiracel OD pour la détermination des excès énantiomériques. Les temps de rétention sont exprimés en minutes.

☀ Les pouvoirs rotatoires sont mesurés sur un polarimètre Perkin-Elmer 241 à 20°C et sont notés : $[\alpha]_D^{t=}$ (solvant ; c en g/100 mL).

☀ Les spectres de masse effectués à Gironne sont enregistrés sur un spectromètre de masse à navigateur quadripôle Finnigan AQA ThermoQuest équipé d'une source d'ions

électrospray, en mode positif (ESI+) ou négatif (ESI-). Ceux effectués à Reims sont enregistrés sur un Q-TOF micro Micromass équipé d'une source d'ions électrospray et traité par le logiciel Masslynx.

Les spectres de masse théoriques sont calculés à partir du programme « Isoform ».

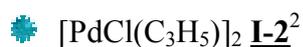
- Les analyses élémentaires sont effectuées sur un appareil Perkin-Elmer CHN 2400.

2. Synthèse des produits de départ

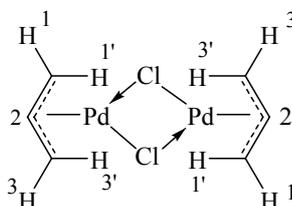
a. Synthèse des complexes de palladium



L'agitation pendant une nuit, à température ambiante, d'un mélange de PdCl_2 (500 mg ; 2,8 mmol) et d'acétonitrile (12 mL) conduit à la formation d'un solide jaune de $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ après évaporation du solvant (702 mg ; 96 %).



Un mélange de PdCl_2 (500 mg ; 2,8 mmol) et NaCl (330 mg ; 5,6 mmol) dans le méthanol (30 mL) agité pendant 10 min fournit une solution marron. SnCl_2 (535 mg ; 2,8 mmol) et le chlorure d'allyle (755 mg ; 9,9 mmol) sont alors ajoutés. Une agitation pendant 1,5 h conduit à la formation d'un solide jaune. Le mélange est dilué dans le chloroforme puis lavé à l'eau. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 et l'évaporation du solvant conduit à un solide jaune, le chlorure de π -allylpalladium (697 mg ; 68 %).



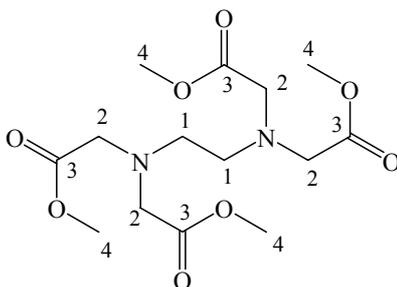
pF : 152-155°C (décomposition) ; litt. : 155-156°C

$RMN^1H \delta$: 3,04 (d ; 4 H ; $J= 12,3$ Hz ; $H_{1'}$ et $3'$) ; 4,12 (d ; 4 H ; $J= 7,0$ Hz ; H_{1} et 3) ; 5,47 (quint ; 2 H ; $J= 6,7$ Hz ; H_2)

$RMN^{13}C \delta$: 63,2 (C_1, C_3) ; 111,4 (C_2)

b. Synthèse des ligands azotés

Le chlorure de thionyle (5 mL ; 6,8 mmol) est ajouté goutte à goutte à une solution du sel disodique de l'EDTA (2 g ; 6,8 mmol) dans le méthanol (75 mL) à 0°C. Après chauffage du mélange à 65°C pendant 24 h, le méthanol est évaporé puis le solide blanc obtenu est repris dans l'éther (40 mL). Une solution saturée de NaHCO₃ (40 mL) est alors ajoutée lentement à 0°C puis la phase aqueuse est extraite par de l'éther (3 × 20 mL). Les phases étherées sont rassemblées puis séchées sur MgSO₄. L'évaporation du solvant fournit une huile légèrement jaune, le tétraester éthylènediaminetétraacétate de tétraméthyle **I-3**³ (1,85 g ; 78 %).



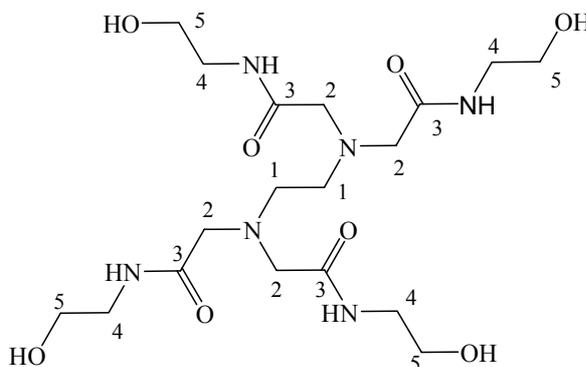
IR (film) ν cm^{-1} : 1733 (F) ; 1255 (F) ; 1099 (m)

RMN ¹H δ : 2,83 (s ; 4 H ; H₁) ; 3,55 (s ; 8 H ; H₂) ; 3,62 (s ; 12 H ; H₄)

RMN ¹³C δ : 51,2 (C₄) ; 51,7 (C₁) ; 54,6 (C₂) ; 171,3 (C₃)

Un mélange du tétraester **I-3** (630 mg; 1,8 mmol) et d'aminoalcool ou aminoéther (7,23 mmol) est chauffé à reflux pendant 24 h. Après refroidissement, le rinçage du mélange à l'acétone conduit à des précipités blancs.

☀ 2,2',2'',2'''-(1,2-ethanediyldinitrilo)tétrakis[N-(2-hydroxyéthyl)acétamide] **L_H**
(**I-4**)⁴



Rendement: 80-99 %, solide blanc

pF: 130-132°C

IR (KBr) ν cm^{-1} : 3307 (L) ; 1643 (F) ; 1554 (F) ; 1071 (m)

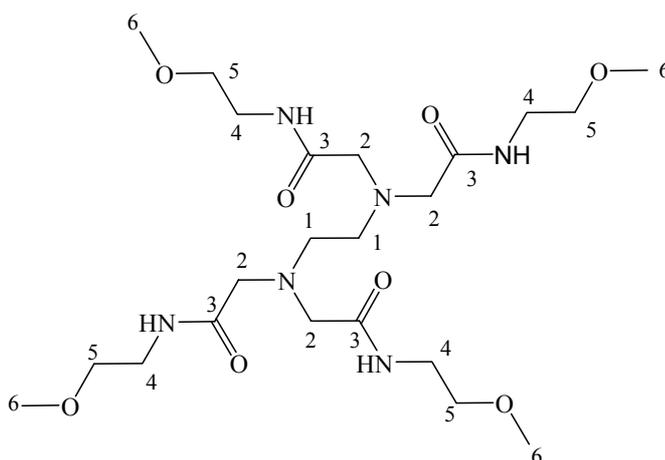
RMN 1H δ : 2,69 (s ; 4 H ; H_1) ; 3,28 (s ; 8 H ; H_2) ; 3,34 (t ; 8 H ; $J= 5,3$ Hz ; H_4) ; 3,63 (t ; 8 H ; $J= 5,3$ Hz ; H_5)

RMN ^{13}C δ : 43,8 (C_4) ; 55,4 (C_1) ; 60,9 (C_2) ; 62,5 (C_5) ; 176,3 (C_3)

Analyse élémentaire : pour $C_{18}H_{36}N_6O_8$ théorique: C 46,54 ; H 7,81 ; N 18,09 ; obtenue : C 46,66 ; H 8,03 ; N 17,85

2,2',2'',2'''-(1,2-ethanediyldinitrilo)-tétrakis-[N-(2-méthoxyéthyl)acétamide]

L_{Me} (I-5)



Rendement: 80 %, solide blanc

pF: 54-56°C

IR (KBr) ν cm^{-1} : 3290 (m) ; 1653 (F) ; 1550 (m) ; 1123 (m)

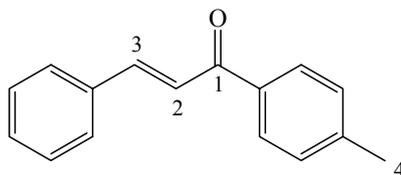
RMN 1H δ : 2,64 (s ; 4 H ; H_1) ; 3,22 (s ; 12 H ; H_6) ; 3,29 (s ; 8 H ; H_2) ; 3,36 (t ; 8 H ; $J= 5,1$ Hz ; H_4) ; 3,49 (t ; 8 H ; $J= 5,1$ Hz ; H_5)

RMN ^{13}C δ : 38,4 (C_4) ; 52,7 (C_1) ; 57,8 (C_6) ; 58,1 (C_2) ; 70,1 (C_5) ; 173,3 (C_3)

SMHR : pour $C_{22}H_{45}N_6O_8$ théorique : 521,3299 ; obtenue : 521,3287

c. Synthèse de la (E)-3-phényl-1-p-tolylprop-2-èn-1-one

Le benzaldéhyde (7,58 mL ; 74,5 mmol) et la 4-méthylacétophénone (9,95 mL ; 74,5 mmol) dans un mélange eau / éthanol (5 mL / 50 mL) contenant de l'hydroxyde de sodium (298 mg ; 7,45 mmol) sont agités pendant 24 h. Le solvant est évaporé et le produit brut est lavé à l'éther pour donner un solide blanc **I-6**⁵ (13,2 g ; 80 %).



PF : 54-56°C

IR (KBr) ν cm^{-1} : 1657 (F) ; 1602 (F) ; 1575 (m) ; 1493 (f) ; 1448 (m)

RMN 1H δ : 2,44 (s ; 3 H ; H_4) ; 7,26-7,96 (11 H ; H_2, H_3, H_{Ar})

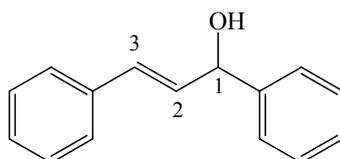
RMN ^{13}C δ : 21,7 (C_4) ; 122,1 (C_2) ; 128,4-130,4 (CH_{Ar}) ; 135,0 (C_{Ar}) ; 135,6 (C_{Ar}) ; 143,6 (C_{Ar}) ; 144,4 (C_3) ; 190,0 (C_1)

d. Synthèse des alcools allyliques

🌟 Méthode générale :

La cétone (48 mmol) est réduite par NaBH₄ (maximum 1,8 g ; 48 mmol) dans le méthanol (250 mL), l'avancée de la réaction est suivie par CCM. Le mélange est concentré sous pression réduite, repris dans l'éther (30 mL) puis une solution aqueuse saturée de NaCl (30 mL) est ajoutée. La phase aqueuse est extraite par de l'éther (3 × 30 mL), les phases étherées sont rassemblées et séchées sur MgSO₄. L'évaporation du solvant conduit à l'alcool sous forme d'un solide blanc ou d'une huile incolore.

(E)-1,3-diphénylprop-2-èn-1-ol **I-7**⁶



Rendement : 83 %, solide blanc

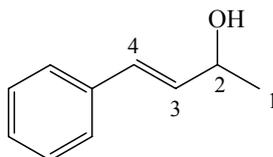
PF : 54-55°C

IR (KBr) ν cm^{-1} : 3357 (L) ; 1492 (m) ; 1448(m) ; 1012 (m)

RMN 1H δ : 2,06 (s ; 1 H ; OH) ; 5,39 (d ; 1 H ; J= 6,4 Hz ; H_1) ; 6,40 (dd ; 1 H ; J= 6,5 et 15,9 Hz ; H_2) ; 6,70 (d ; 1 H ; J= 15,9 Hz ; H_3) ; 7,21-7,38 (10 H ; H_{Ar})

RMN ^{13}C δ : 75,1 (C_1) ; 126,3-130,5 (C_2 , C_3 , CH_{Ar}) ; 131,5 (C_{Ar}) ; 136,5 (C_{Ar})

(*E*)-4-phénylbut-3-èn-2-ol **I-8**⁷



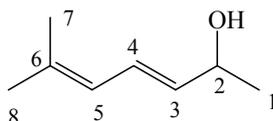
Rendement : 78 %, huile incolore

IR (film) ν cm^{-1} : 3354 (L) ; 1598 (f) ; 1494 (m) ; 1449 (m) ; 1060 (m)

RMN 1H δ : 1,35 (d ; 3 H ; J= 6,4 Hz ; H_1) ; 4,47 (quint ; 1 H ; J= 6,0 Hz ; H_2) ; 6,24 (dd ; 1 H ; J= 6,4 et 15,8 Hz ; H_3) ; 6,55 (d ; 1 H ; J= 16,0 Hz ; H_4) ; 7,22-7,35 (5 H ; H_{Ar})

RMN ^{13}C δ : 23,7 (C_1) ; 69,3 (C_2) ; 126,8 (CH_{Ar}) ; 128,0 (CH_{Ar}) ; 128,9 (CH_{Ar}) ; 129,7 (C_3) ; 133,9 (C_4) ; 137,0 (C_{Ar})

(*E*)-6-méthylhepta-3,5-dièn-2-ol **I-9**⁸

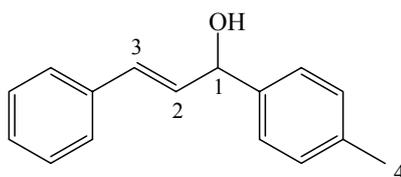


Rendement : 92 %, huile incolore

IR (film) ν cm^{-1} : 3361 (L) ; 1660 (f) ; 1058 (m)

RMN 1H δ : 1,27 (d ; 3 H ; J= 6,3 Hz ; H_1) ; 1,75 (s ; 3 H ; H_7 ou H_8) ; 1,77 (s ; 3 H ; H_7 ou H_8) ; 4,34 (quint ; 1 H ; J= 6,2 Hz ; H_2) ; 5,59 (dd ; 1 H ; J= 6,7 et 15,1 Hz ; H_3) ; 5,79 (d ; 1 H ; J= 10,9 Hz ; H_5) ; 6,39 (dd ; 1 H ; J= 11,0 et 15,1 Hz ; H_4)

RMN ^{13}C δ : 18,6 (C_7) ; 23,8 (C_1) ; 26,3 (C_8) ; 69,3 (C_2) ; 124,5 (C_5) ; 126,6 (C_4) ; 134,6 (C_3) ; 136,4 (C_6)

(E)-3-phényl-1-*p*-tolylprop-2-èn-1-ol **I-10**⁹

Rendement : 83 %, huile incolore

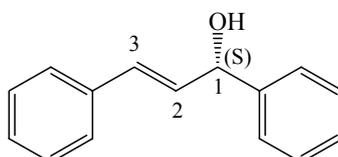
IR (film) ν cm^{-1} : 3360 (L) ; 1647 (f) ; 1509 (f) ; 1451 (f) ; 1061 (F)

RMN 1H δ : 2,08 (s ; 1 H ; OH) ; 2,35 (s ; 3 H ; H_4) ; 5,35 (d ; 1 H ; J= 6,1 Hz ; H_I) ; 6,37 (dd ; 1 H ; J= 6,1 et 15,9 Hz ; H_2) ; 6,67 (d ; 1 H ; J= 15,9 Hz ; H_3) ; 7,16-7,37 (9 H ; H_{Ar})

RMN ^{13}C δ : 21,1 (C_4) ; 74,9 (C_I) ; 126,3-131,6 (C_2 , C_3 , CH_{Ar}) ; 136,5 (C_{Ar}) ; 137,5 (C_{Ar}) ; 139,8 (C_{Ar})

❁ résolution cinétique de Sharpless³⁰

Le L-(+)-DIPT (3,5 mL ; 16,66 mmol) est introduit, sous atmosphère d'argon et à température ambiante, dans un tricol, contenant du CH_2Cl_2 sec (175 mL) et du tamis moléculaire de 3 Å en poudre (1,25 g). Le 3-hydroxy-1,3-diphénylpropène racémique (2,5 g ; 11,9 mmol) est ajouté et le mélange réactionnel est refroidi à $-20^\circ C$ avant l'addition de l'isopropoxyde de titane (IV) (4,25 mL ; 14,28 mmol). Le mélange est agité à cette température pendant 30 min avant l'introduction d'une solution anhydre d'hydroperoxyde de *t*-butyle dans le toluène¹⁰ (3,65 M ; 2,28 mL). L'agitation est maintenue à cette température durant 5 h puis on additionne de l'éther (12 mL) et une solution aqueuse (1 mL) contenant de l'hydroxyde de sodium (0,32 g) et du chlorure de sodium (0,05 g). Le mélange est laissé réchauffer à $10^\circ C$, et après 10 min la réaction est traitée avec $MgSO_4$ (1 g) et de la Célite (0,12 g). Après une dernière agitation de 15 min, la réaction est filtrée sur Célite et l'évaporation du solvant sous vide fournit une huile légèrement jaune. Les produits sont séparés par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : 5 % acétate d'éthyle -95 % éther de pétrole) le produit sortant en tête de colonne est l'alcool **(S) I-7** (1,1 g ; 44 %).



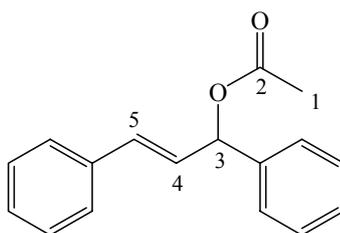
ee : 92-99 %, (tr = 9,8 min ; détection à 254 nm ; débit de la colonne : 1 mL/min ; éluant : hexane / isopropanol 80/20)

e. Synthèse des acétates allyliques

🌿 1^{ère} méthode d'acétylation :

L'alcool allylique (7,1 mmol) est dissous dans du CH_2Cl_2 (2 mL). Après addition de pyridine (0,70 mL ; 8,6 mmol) le mélange est placé à 0°C et le chlorure d'acétyle (0,66 mL ; 9,3 mmol) est ajouté goutte à goutte. Après 1 h d'agitation à température ambiante, une solution aqueuse de NaCl (15 mL) est ajoutée et la phase aqueuse est extraite par de l'éther (3 × 15 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 et l'évaporation du solvant conduit après purification par chromatographie sur colonne de silice (éluant : 20 % acétate d'éthyle - 80 % éther de pétrole) au produit attendu sous forme d'une huile incolore.

Acétate de 2-((*E*)-1,3-diphénylprop-2-ènyle) **I-11**¹¹



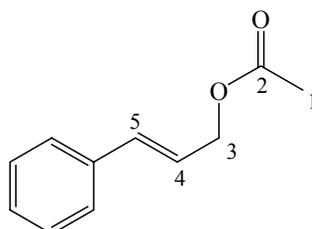
Rendement : 90-93 %

IR (film) ν cm^{-1} : 1738 (F) ; 1600 (f) ; 1578 (f) ; 1495 (m) ; 1451 (m) ; 1232 (F)

RMN ^1H δ : 2,06 (s ; 3 H ; H_1) ; 6,25 (d ; 1 H ; $J = 7,2$ Hz ; H_3) ; 6,34 (dd ; 1 H ; $J = 7,2$ et 17,9 Hz ; H_4) ; 6,56 (d ; 1 H ; $J = 17,9$ Hz ; H_5) ; 7,25-7,41 (10 H ; H_{Ar})

RMN ^{13}C δ : 21,3 (C_1) ; 76,1 (C_3) ; 126,7-132,6 (C_4 , C_5 , CH_{Ar}) ; 136,1 (C_{Ar}) ; 139,2 (C_{Ar}) ; 170,0 (C_2)

Acétate de ((*E*)-1,3-diphénylprop-2-ènyle) **I-12**¹²



Rendement : 92 %

IR (film) ν cm^{-1} : 1738 (F) ; 1600 (f) ; 1495 (f) ; 1449 (f) ; 1233(F)

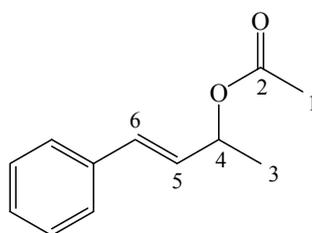
RMN 1H δ : 2,09 (s ; 3 H ; H_1) ; 4,71 (d ; 2 H ; J= 6,4 Hz ; H_3) ; 6,27 (dt ; J= 6,4 et 15,9 Hz ; H_4) ; 6,64 (d ; 1 H ; J= 16,0 Hz ; H_5) ; 7,24-7,36 (5 H ; H_{Ar})

RMN ^{13}C δ : 21,3 (C_1) ; 65,3 (C_3) ; 123,4 (C_4) ; 126,9 (CH_{Ar}) ; 128,3 (CH_{Ar}) ; 128,9 (CH_{Ar}) ; 134,4 (C_5) ; 136,4 (C_{Ar}) ; 171,1 (C_2)

2^{ème} méthode d'acétylation :

A une solution de 4-phénylbut-3-èn-2-ol (3 g; 20,2 mmol) dans la pyridine (13,5 mL) est ajouté goutte à goutte l'anhydride acétique (3,43 mL; 36,4 mmol) et le mélange réactionnel est agité 16 h à température ambiante. Après addition d'acétate d'éthyle (20 mL), la solution est lavée à l'eau (20 mL) puis avec une solution d'acide chlorhydrique 1 M (20 mL) et à nouveau à l'eau (20 mL). Le séchage de la phase organique sur $MgSO_4$ suivi de l'évaporation du solvant conduit après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : 10 % acétate d'éthyle – 90 % éther de pétrole) à une huile incolore.

Acétate de 2-((E)-4-phénylbut-3-ènyle) **I-13**¹³



Rendement : 88 %

IR (film) ν cm^{-1} : 1736 (F) ; 1600 (f) ; 1495 (f) ; 1449 (f) ; 1241(F)

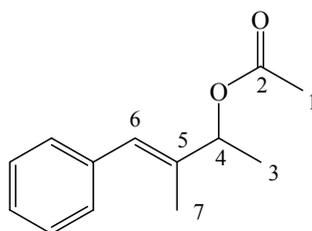
RMN 1H δ : 1,41 (d ; 3 H ; J= 6,5 Hz ; H_3) ; 2,07 (s ; 3 H ; H_1) ; 5,53 (quint ; 1 H ; J= 6,6 Hz ; H_4) ; 6,18 (dd ; 1 H ; J= 6,7 et 16,0 Hz ; H_5) ; 6,60 (d ; 1 H ; J= 16,0 Hz ; H_6) ; 7,24-7,34 (5 H ; H_{Ar})

RMN ^{13}C δ : 20,3 (C_3) ; 21,4 (C_1) ; 70,9 (C_4) ; 126,5 (CH_{Ar}) ; 127,9 (CH_{Ar}) ; 128,5 (CH_{Ar}) ; 128,7 (C_5) ; 131,5 (C_6) ; 136,3 (C_{Ar}) ; 170,3 (C_2)

3^{ème} méthode d'acétylation :

L'alcool allylique (6,69 mmol) est mis en solution dans du CH₂Cl₂ sec (100 mL) contenant la 4-(diméthylamino)-pyridine (26,1 mg ; 0,21 mmol) et Et₃N (1,4 mL ; 13,38 mmol). Le mélange est placé sous argon à 0°C et l'anhydride acétique (0,93 mL ; 9,9 mmol) est ajouté goutte à goutte. Le mélange réactionnel est ensuite agité 5 h à température ambiante. Après addition d'une solution saturée de NH₄Cl glacée, la phase aqueuse est extraite par du CH₂Cl₂ (3 × 15 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur Na₂SO₄ et le solvant évaporé. Le produit est purifié par chromatographie sur colonne d'alumine Al₂O₃ (éluant : 10 % acétate d'éthyle – 90 % éther de pétrole) pour donner une huile incolore.

Acétate de 2-((E)-3-méthyl-4-phénylbut-3-ènyle) **I-14**¹⁴



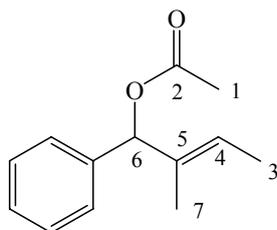
Rendement : 86 %

IR (film) ν cm⁻¹ : 1736 (F) ; 1599 (f) ; 1493 (f) ; 1446 (m) ; 1242(F)

RMN ¹H δ : 1,40 (d ; 3 H ; J= 6,6 Hz ; H₃) ; 1,88 (s ; 3 H ; H₇) ; 2,08 (s ; 3 H ; H₁) ; 5,42 (q ; 1 H ; J= 6,5 Hz ; H₄) ; 6,52 (s ; 1 H ; H₆) ; 7,25 (5 H ; H_{Ar})

RMN ¹³C δ : 14,1 (C₇) ; 19,6 (C₃) ; 21,7 (C₁) ; 75,8 (C₄) ; 126,7 (C₆) ; 126,9 (C_{Ar}) ; 128,4 (CH_{Ar}) ; 129,3 (CH_{Ar}) ; 137,6 (C₅) ; 170,6 (C₂)

Acétate de (E)-2-méthyl-1-phénylbut-2-ènyle **I-15**¹⁵

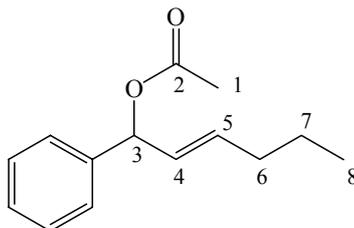


Rendement : 98 %

RMN ^1H δ : 1,52 (s ; 3 H ; H_7) ; 1,65 (d ; 3 H ; $J=6,8$ Hz ; H_3) ; 2,13 (s ; 3 H ; H_1) ; 5,66 (q ; 1 H ; $J=6,8$ Hz ; H_4) ; 6,19 (s ; 1 H ; H_6) ; 7,26-7,37 (5 H ; H_{Ar})

RMN ^{13}C δ : 12,3 (C_7) ; 13,2 (C_3) ; 21,3 (C_1) ; 80,1 (C_6) ; 123,1 (C_4) ; 126,6 (CH_{Ar}) ; 127,6 (CH_{Ar}) ; 128,3 (CH_{Ar}) ; 133,9 (C_5) ; 139,2 (C_{Ar}) ; 170,1 (C_2)

Acétate de (*E*)-1-phénylhex-2-ènyle **I-16**



Rendement : 91 %

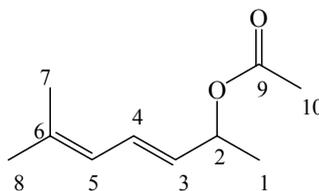
IR (film) ν cm^{-1} : 1738 (F) ; 1495 (f) ; 1455 (f) ; 1235 (F)

RMN ^1H δ : 0,88 (t ; 3 H ; $J=7,4$ Hz ; H_8) ; 1,40 (sext ; 2 H ; $J=7,4$ Hz ; H_7) ; 2,04 (q ; 2 H ; $J=7,3$ Hz ; H_6) ; 2,10 (s ; 3 H ; H_1) ; 5,59-5,80 (2 H ; H_4 et H_5) ; 6,22 (d ; 1 H ; $J=6,4$ Hz ; H_3) ; 7,28-7,35 (5 H ; H_{Ar})

RMN ^{13}C δ : 14,0 (C_8) ; 21,7 (C_1) ; 22,4 (C_7) ; 34,6 (C_6) ; 77,0 (C_3) ; 127,2 (CH_{Ar}) ; 128,2 (CH_{Ar}) ; 128,7 (C_4) ; 128,8 (CH_{Ar}) ; 135,0 (C_5) ; 140,2 (C_{Ar}) ; 170,4 (C_2)

Analyse élémentaire : pour $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_2$ théorique : C 77,03 ; H 8,31 ; obtenue : C 76,68 ; H 8,22

Acétate de 2-((*E*)-6-méthylhepta-3,5-diènyle) **I-17**



Rendement : 65 %

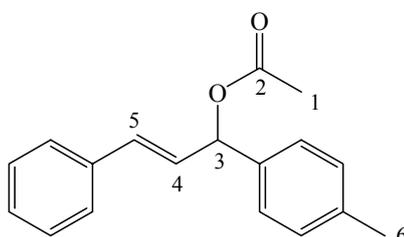
IR (film) ν cm^{-1} : 1737 (F) ; 1373 (F) ; 1240 (F)

RMN 1H δ : 1,31 (d ; 3 H ; J= 6,4 Hz ; H_1) ; 1,75 (s ; 3 H ; H_7 ou H_8) ; 1,77 (s ; 3 H ; H_7 ou H_8) ; 2,03 (s ; 3 H ; H_{10}) ; 5,39 (quint ; 1 H ; J= 6,6 Hz ; H_2) ; 5,52 (dd ; 1 H ; J= 7,2 et 14,9 Hz ; H_3) ; 5,78 (d ; 1 H ; J= 11,0 Hz ; H_5) ; 6,44 (dd ; 5 H ; J= 11,0 et 14,8 Hz ; H_4)

RMN ^{13}C δ : 18,7 (C_7) ; 20,8 (C_1) ; 21,8 (C_{10}) ; 26,4 (C_8) ; 71,7 (C_2) ; 124,4 (C_5) ; 128,9 (C_4) ; 129,6 (C_3) ; 137,5 (C_6) ; 170,7 (C_9)

Analyse élémentaire : pour $C_{10}H_{16}O_2$ théorique : C 71,39 ; H 9,59 ; obtenue : C 71,23 ; H 9,19

1-((*E*)-3-phényl-1-*p*-tolylprop-2-ényle) **I-18**¹⁶



Rendement : 71 %, huile incolore

IR (film) ν cm^{-1} : 1738 (F) ; 1606 (f) ; 1514 (m) ; 1495 (m) ; 1450 (m) ; 1234(F)

RMN 1H δ : 2,12 (s ; 3 H ; H_6) ; 2,35 (s ; 3 H ; H_1) ; 6,30-6,43 (2 H ; H_3 , H_4) ; 6,62 (d ; 1 H ; J= 15,2 Hz ; H_5) ; 7,17-7,27 (9 H ; H_{Ar})

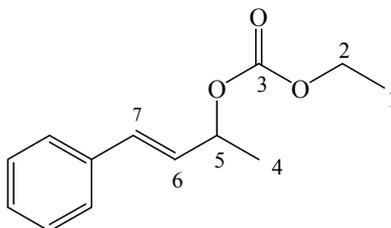
RMN ^{13}C δ : 21,2 (C_6) ; 21,4 (C_1) ; 76,0 (C_3) ; 126,6-129,3 (C_4 , C_5 , CH_{Ar}) ; 132,3 (C_{Ar}) ; 136,2 (C_{Ar}) ; 138,0 (C_{Ar}) ; 170,0 (C_2)

f. Synthèse des carbonates

A une solution de 4-phénylbut-3-èn-2-ol (2 g ; 14,3 mmol) dans le THF sec (14 mL) et sous argon, sont ajoutés la pyridine (4,4 mL ; 54 mmol) et la 4-(diméthylamino)-pyridine (86 mg ; 0,7 mmol). Le mélange est placé à 0°C et le chloroformate d'éthyle (3,6 mL ; 38 mmol) est ajouté goutte à goutte. Après 8 heures d'agitation à température ambiante, la réaction est additionnée d'eau (5 mL) et diluée à l'éther (10 mL). La solution est lavée successivement avec une solution d'acide chlorhydrique 1 M (10 mL) puis avec une solution saturée de $NaHCO_3$ (10 mL) et enfin à l'eau (10 mL). Le séchage de la phase organique sur $MgSO_4$ suivi de l'évaporation du solvant et purification par chromatographie sur colonne de gel de silice

(éluant : 25 % acétate d'éthyle - 75 % éther de pétrole) conduit au produit sous forme d'une huile incolore.

Carbonate d'éthyle et de 2-((*E*)-4-phénylbut-3-ényle) **I-19**¹⁷



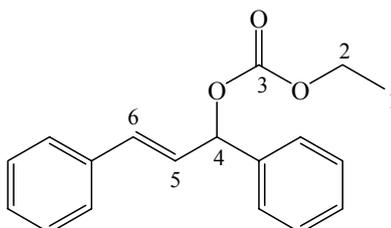
Rendement : 71 %

IR (film) ν cm^{-1} : 1742 (F) ; 1495 (f) ; 1449 (f) ; 1258 (F)

RMN 1H δ : 1,31 (t ; 3 H ; J= 7,2 Hz ; H_1) ; 1,48 (d ; 3 H ; J= 6,5 Hz ; H_4) ; 4,20 (q ; 2 H ; J= 7,2 Hz ; H_2) ; 5,37 (quint ; 1 H ; J= 6,6 Hz ; H_5) ; 6,20 (dd ; 1 H ; J= 7,0 et 15,9 Hz ; H_6) ; 6,65 (d ; 1 H ; J= 16,0 Hz ; H_7) ; 7,26-7,41 (5 H ; H_{Ar})

RMN ^{13}C δ : 14,2 (C_1) ; 20,5 (C_4) ; 63,8 (C_2) ; 75,0 (C_5) ; 126,6 (CH_{Ar}) ; 128,0 (C_6) ; 128,1 (CH_{Ar}) ; 128,5 (CH_{Ar}) ; 132,1 (C_7) ; 136,1 (C_{Ar}) ; 154,5 (C_3)

1-((*E*)-1,3-diphénylprop-2-ényle) **I-20**¹⁸



Rendement : 86 %, huile incolore

IR (film) ν cm^{-1} : 1744 (F) ; 1601 (f) ; 1496 (m) ; 1449 (m) ; 1256 (F)

RMN 1H δ : 1,30 (t ; 3 H ; J= 7,1 Hz ; H_1) ; 4,20 (q ; 2 H ; J= 7,1 Hz ; H_2) ; 5,93 (d ; 1 H ; J= 7,0 Hz ; H_4) ; 6,34 (dd ; 1 H ; J= 6,8 et 15,6 Hz ; H_5) ; 6,66 (d ; 1 H ; J= 15,6 Hz ; H_6) ; 7,14-7,30 (10 H ; H_{Ar})

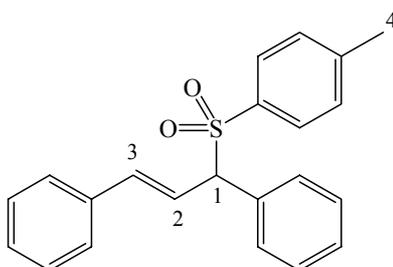
RMN ^{13}C δ : 14,3 (C_1) ; 64,2 (C_2) ; 80,0 (C_4) ; 126,3-132,9 (C_5, C_6, CH_{Ar}) ; 136,0 (C_{Ar}) ; 138,7 (C_{Ar}) ; 154,4 (C_3)

3. Réaction de substitution allylique nucléophile catalysée par $[\text{PdCl}(\text{C}_3\text{H}_5)]_2$

Le catalyseur est préparé à partir du $[\text{PdCl}(\text{C}_3\text{H}_5)]_2$ (3,6 mg ; 0,01 mmol) et du ligand **L_H** hydrosoluble (9,3 mg ; 0,02 mmol) dans le MeOH (1 mL). Après agitation du mélange pendant 1 h et obtention d'une solution limpide jaune, le substrat (1,05 mmol), le nucléophile (2,1 mmol) et l'eau (1 mL) sont ajoutés et le mélange est chauffé à 50°C pendant 3 à 48 h.

Le mélange est dilué avec CH_2Cl_2 puis la phase aqueuse est extraite par CH_2Cl_2 (3 × 10 mL), les fractions organiques sont rassemblées et séchées sur MgSO_4 puis le solvant est évaporé sous vide. La purification sur colonne de gel de silice (éluant : 10 % d'acétate d'éthyle - 90 % d'éther de pétrole) fournit le produit de substitution.

❁ (E)-1,3-diphényl-3-p-tosylprop-1-ène **L-21**¹⁹



Temps de réaction : 3 h

Rendement : 99 %, solide blanc

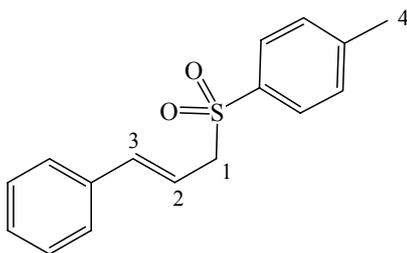
pF : 156-157°C ; litt. : 150-153°C

IR (KBr) ν cm^{-1} : 1593 (f) ; 1491(f) ; 1450 (f) ; 1308 (F) ; 1143 (F)

RMN ¹H δ : 2,40 (s ; 3 H ; H_4) ; 4,81 (d ; 1 H ; $J = 7,0$ Hz ; H_1) ; 6,56 (m ; 2 H ; H_2 et H_3) ; 7,19-7,55 (14 H ; H_{Ar})

RMN ¹³C δ : 21,6 (C_4) ; 75,3 (C_1) ; 120,1 (C_2) ; 126,3-131,5 (C_3 , CH_{Ar}) ; 134,3 (C_{Ar}) ; 136,5 (C_{Ar}) ; 137,9 (C_{Ar}) ; 144,6 (C_{Ar})

1-(cinnamylsulfonyl)-4-méthylbenzène **I-22**²⁰



Temps de réaction : 3 h

Rendement : 99 %, solide blanc

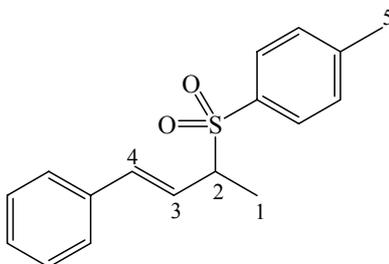
pF : 122-124°C

IR (KBr) ν cm^{-1} : 1594 (f) ; 1449 (f) ; 1312 (F) ; 1146 (F)

RMN ^1H δ : 2,44 (s ; 3 H ; H_4) ; 3,94 (d ; 2 H ; $J= 7,6$ Hz ; H_1) ; 6,10 (dt ; 1 H ; $J= 7,6$ et 15,9 Hz ; H_2) ; 6,39 (d ; 1 H ; $J= 15,9$ Hz ; H_3) ; 7,26-7,77 (9 H ; H_{Ar})

RMN ^{13}C δ : 22,1 (C_4) ; 70,0 (C_1) ; 115,7 (C_2) ; 127,1-130,2 (C_3 , CH_{Ar} et C_{Ar}) ; 139,4 (C_{Ar})

1-((E)-4-phénylbut-3-èn-2-ylsulfonyl)-4-méthylbenzène **I-23**²¹



Temps de réaction : 3 h

Rendement : 98 %, solide blanc

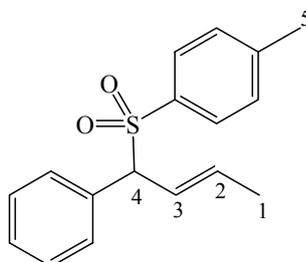
pF : 80-83°C

IR (KBr) ν cm^{-1} : 1596 (f) ; 1495 (f) ; 1454 (f) ; 1312 (F) ; 1141 (F)

RMN ^1H δ : 1,53 (d ; 3 H ; $J= 7,0$ Hz ; H_1) ; 2,42 (s ; 3 H ; H_5) ; 3,84 (quint ; 1 H ; $J= 7,3$ Hz ; H_2) ; 6,07 (dd ; 1 H ; $J= 8,1$ et 16,0 Hz ; H_3) ; 6,34 (d ; 1 H ; $J= 16,0$ Hz ; H_4) ; 7,26-7,73 (5 H ; H_{Ar})

$RMN^{13}C \delta$: 13,6 (C_1); 21,6 (C_5); 64,1 (C_2); 122,2 (C_3); 126,6-129,5 (C_4 , CH_{Ar} et C_{Ar}); 136,3 (C_{Ar})

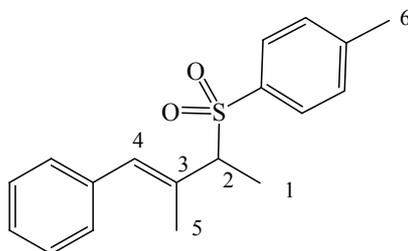
1-((*E*)-1-tosylbut-2-ènyl)-benzène **I-24**



RMN^1H : 1,67 (d ; 3 H ; J= 6,3 Hz ; H_1) ; 2,34 (s ; 3 H ; H_5) ; 4,53 (d ; 1 H ; J= 9,1 Hz ; H_4) ; 5,60-5,68 (1 H ; H_2) ; 5,81-5,84 (1 H ; H_3) ; 7,10-7,42 (5 H ; H_{Ar})

$RMN^{13}C \delta$: 18,2 (C_1) ; 23,3 (C_5) ; 68,6 (C_4) ; 122,1 (C_3) ; 126,3-136,6 (C_2 , CH_{Ar} et C_{Ar}) ; 144,5 (C_{Ar})

1-((*E*)-3-méthyl-4-phénylbut-3-èn-2-ylsulfonyl)-4-méthylbenzène **I-25**



Temps de réaction : 24 h à partir de **I-14** ; 48 h à partir de **I-15**

Rendement : 99 % et 22 % solide blanc

pF : 62-63°C

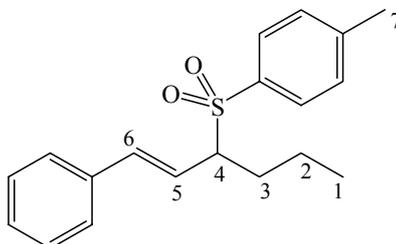
IR (KBr) ν cm^{-1} : 1596 (f) ; 1491 (f) ; 1445 (m) ; 1300 (F) ; 1141 (F)

$RMN^1H \delta$: 1,61 (d ; 3 H ; J= 7,2 Hz ; H_1) ; 1,90 (d ; 3 H ; J= 1,4 Hz ; H_5) ; 2,43 (s ; 3 H ; H_6) ; 3,80 (q ; 1 H ; J= 7,2 Hz ; H_2) ; 6,09 (q ; 1 H ; J= 1,4 Hz ; H_4) ; 7,00-7,04 (2 H ; H_{Ar}) ; 7,17-7,33 (5 H ; H_{Ar}) ; 7,73 (d ; 2 H ; J= 8,3 Hz ; H_{Ar})

$RMN^{13}C \delta$: 12,7 (C_5) ; 16,1 (C_1) ; 21,9 (C_6) ; 69,5 (C_2) ; 127,2 (C_4) ; 128,4-131,7 (CH_{Ar}) ; 133,4 (C_3) ; 134,6 (C_{Ar}) ; 136,9 (C_{Ar}) ; 144,8 (C_{Ar})

SMHR : pour $C_{18}H_{20}O_2S$ + Na théorique : 323,1082 ; obtenue : 323,1075

1-((*E*)-1-phénylhex-1-èn-3-ylsulfonyl)-4-méthylbenzène **I-26**



Temps de réaction : 24 h

Rendement : 59%, huile incolore

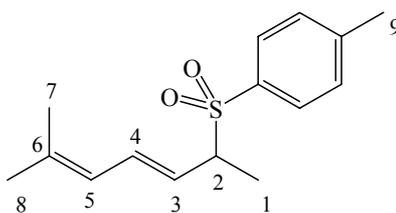
IR (film) ν cm^{-1} : 1597 (m) ; 1495 (f) ; 1452 (m) ; 1316 (F) ; 1145 (F)

RMN 1H δ : 0,92 (t ; 3 H ; J= 7,3 Hz ; H_1) ; 1,21-1,30 (4 H ; H_2 et H_3) ; 2,42 (s ; 3 H ; H_7) ; 5,89 (dd ; 1 H ; J= 9,4 et 15,8 Hz ; H_5) ; 6,29 (d ; 1 H ; J= 15,9 Hz ; H_6) ; 7,26-7,30 (7 H ; H_{Ar}) ; 7,70 (d ; 2 H ; J= 8,2 Hz ; H_{Ar})

RMN ^{13}C δ : 13,9 (C_1) ; 20,3 (C_2) ; 21,9 (C_7) ; 29,7 (C_3) ; 69,8 (C_4) ; 121,8-130,0 (C_5 , C_6 et CH_{Ar}) ; 136,2 (C_{Ar}) ; 138,2 (C_{Ar}) ; 144,8 (C_{Ar})

SMHR : pour $C_{19}H_{22}O_2S$ + Na théorique : 337,1238 ; obtenue : 337,1251

1-((*E*)-6-méthylhepta-3,5-dièn-2-ylsulfonyl)-4-méthylbenzène **I-27**



Temps de réaction : 22 h

Rendement : 55 %, huile incolore

IR (film) ν cm^{-1} : 1597 (m) ; 1451 (f) ; 1292 (m) ; 1143 (m)

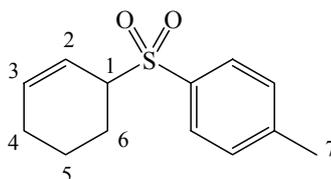
RMN 1H δ : 1,42 (d ; 3 H ; H_1) ; 1,63 (s ; 3 H ; H_7 ou H_8) ; 1,76 (s ; 3 H ; H_7 ou H_8) ; 3,71 (quint ; 1 H ; H_2) ; 5,35 (dd ; 1 H ; J= 8,3 et 15,0 Hz ; H_3) ; 5,76 (d ; 1 H ; J= 11,0 Hz ; H_5) ;

6,18 (dd ; 1 H ; J= 10,8 et 15,1 Hz ; H_4) ; 7,31 (d ; 2 H ; J= 7,8 Hz ; H_{Ar}) ; 7,70 (d ; 2 H ; J= 8,2 Hz ; H_{Ar})

RMN ^{13}C δ : 14,2 (C_1) ; 18,7 (C_7) ; 22,0 (C_9) ; 26,5 (C_8) ; 64,6 (C_2) ; 122,5 (C_5) ; 124,4 (C_4) ; 129,6-129,8 (CH_{Ar}) ; 133,7 (C_3) ; 134,3 (C_{Ar}) ; 138,5 (C_6) ; 144,8 (C_{Ar})

SMHR : pour $C_{15}H_{20}O_2S$ + Na théorique : 287,1082 ; obtenue : 287,1076

❁ 1-(cyclohex-2-ènylesulfonyl)-4-méthylbenzène **I-28**²²



Temps de réaction : 6 h

Rendement : 76 %, huile incolore

IR (film) ν cm^{-1} : 1597 (f) ; 1495 (f) ; 1449 (f) ; 1302 (F) ; 1143 (F)

RMN 1H δ : 1,45-1,96 (6 H ; H_4 , H_5 et H_6) ; 2,44 (s ; 3 H ; H_7) ; 3,69-3,77 (1 H ; H_1) ; 5,77 (dd ; 1 H ; J= 2,2 et 10,0 Hz ; H_2) ; 6,07 (dt ; 1 H ; J= 2,2 et 10,0 Hz ; H_3) ; 7,34 (d ; 2 H ; J= 8,1 Hz ; H_{Ar}) ; 7,74 (d ; 2 H ; J= 8,3 Hz ; H_{Ar})

RMN ^{13}C δ : 19,9 (C_5) ; 22,0 (C_6) ; 23,0 (C_7) ; 24,7 (C_4) ; 62,1 (C_1) ; 129,5-129,9 (C_2 , C_3 et CH_{Ar}) ; 135,5 (C_{Ar}) ; 144,9 (C_{Ar})

4. Etude ESI-MS de la réaction de substitution allylique catalysée par $[PdCl(C_3H_5)]_2$

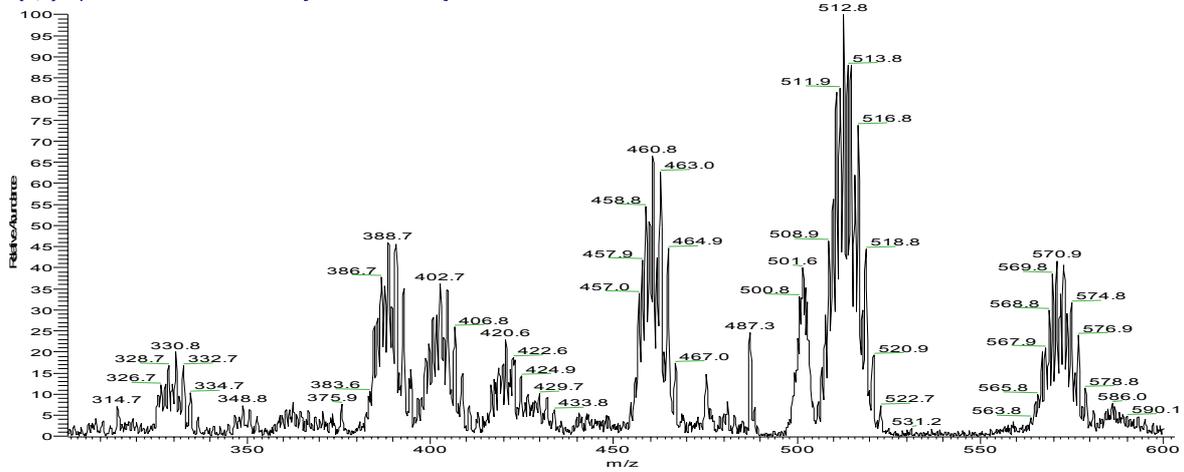
Pour chaque spectre présenté, des agrandissements des massifs ainsi qu'un spectre théorique associé aux formules développées des complexes seront présentés.



Spectre II-1 : Injection en mode ESI (+) d'une solution de **I-2** dans un mélange

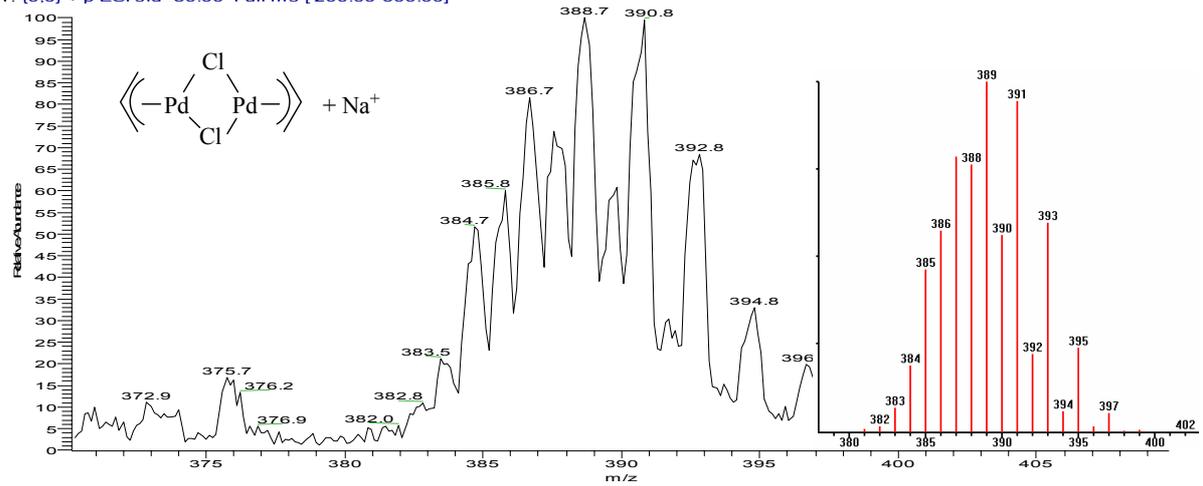
H₂O / MeOH (1 mL / 1 mL).

031202carole12#105-108 RT: 1.55-1.60 AV: 4 NL: 5.47E6
T: {0,0} + p ESI sid=30.00 Full ms [200.00-600.00]



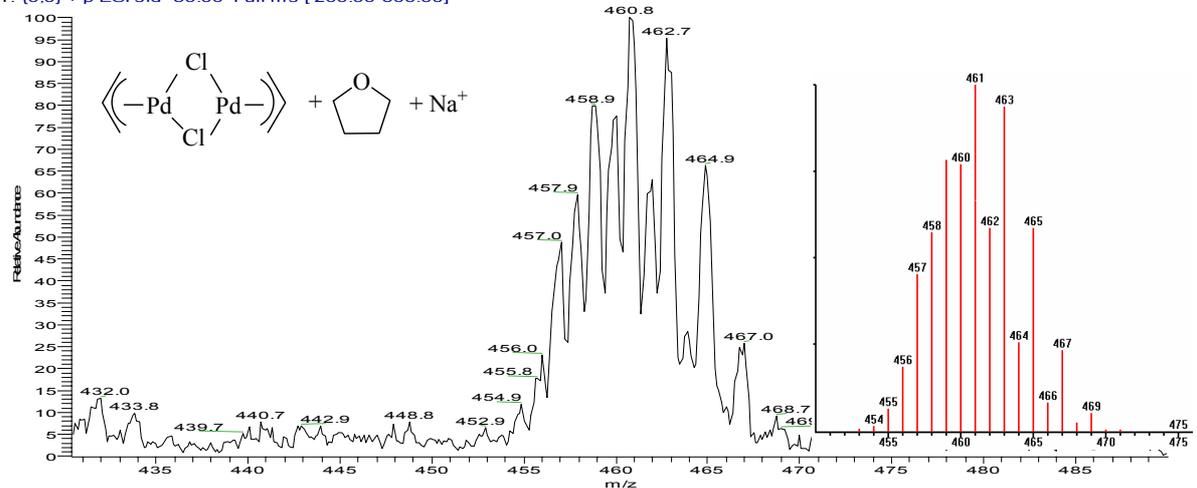
C₆H₁₀Pd₂Cl₂Na :

031202carole12#108-112 RT: 1.60-1.65 AV: 5 NL: 2.63E6
T: {0,0} + p ESI sid=30.00 Full ms [200.00-600.00]



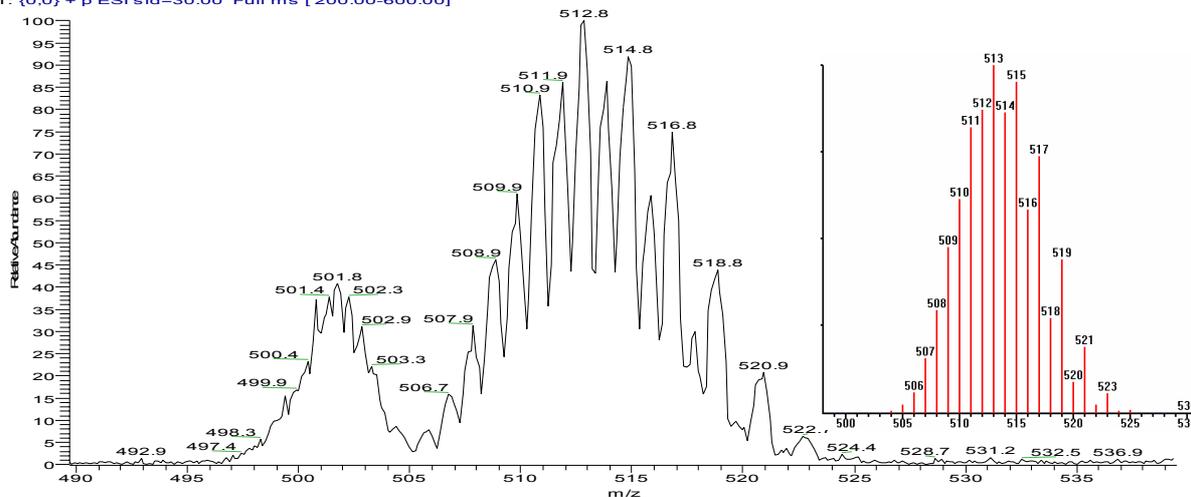
C₁₀H₁₈OPd₂Cl₂Na :

031202carole12#104-109 RT: 1.54-1.61 AV: 6 NL: 3.70E6
T: {0,0} + p ESI sid=30.00 Full ms [200.00-600.00]



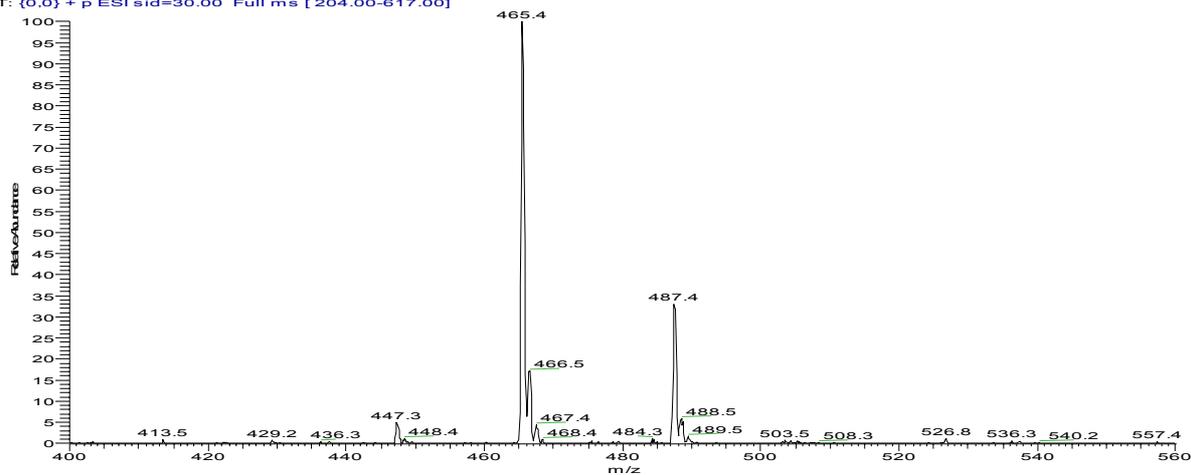


031202carole12#104-109 RT: 1.54-1.61 AV: 6 NL: 5.43E6
T: {0.0} + p ESI sid=30.00 Full ms [200.00-600.00]

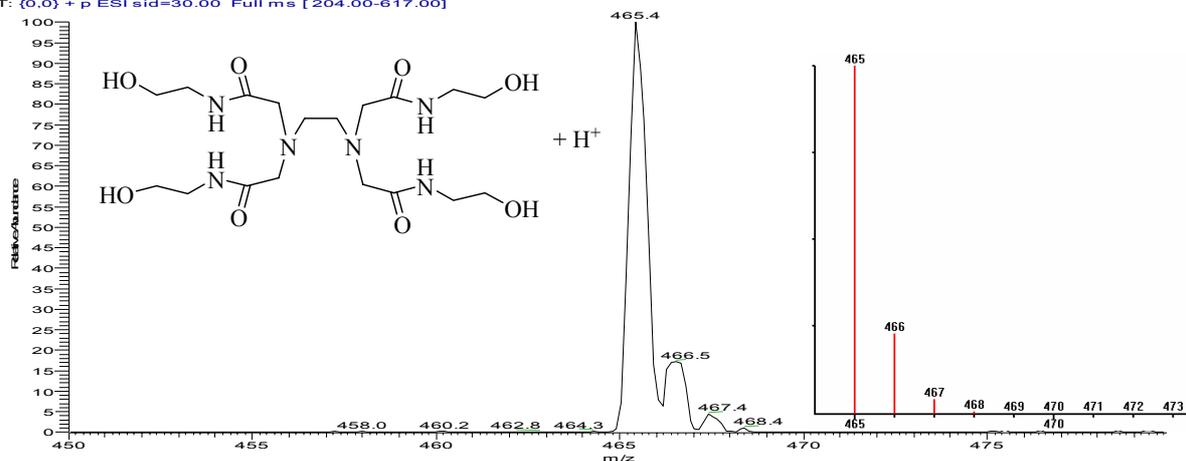


 **Spectre II-2 :** Injection en mode ESI (+) d'une solution de L_H dans un mélange $H_2O / MeOH$ (1 mL / 1 mL).

021119ligant01#65 RT: 1.00 AV: 1 NL: 1.42E7
T: {0.0} + p ESI sid=30.00 Full ms [204.00-617.00]

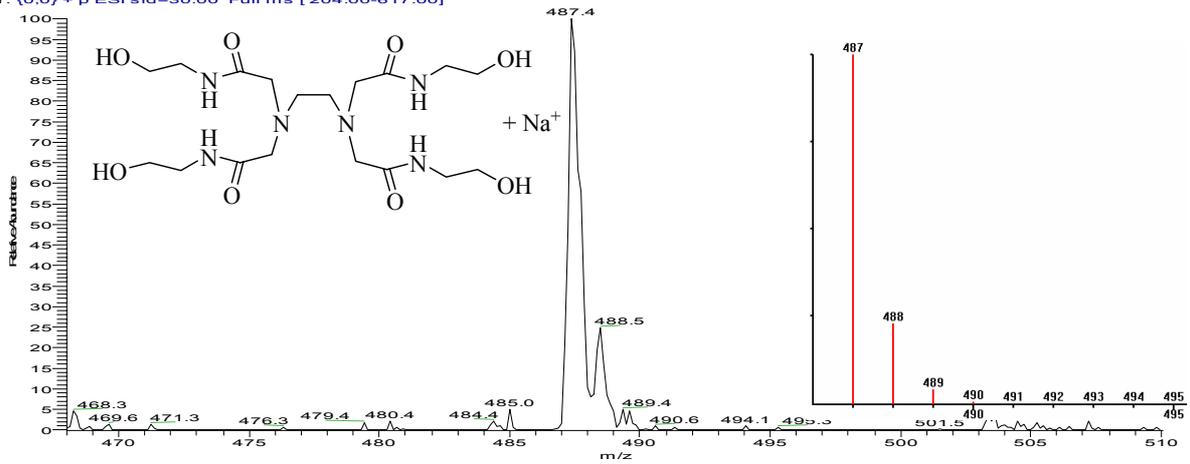


021119ligant01#65 RT: 1.00 AV: 1 NL: 1.42E7
T: {0.0} + p ESI sid=30.00 Full ms [204.00-617.00]





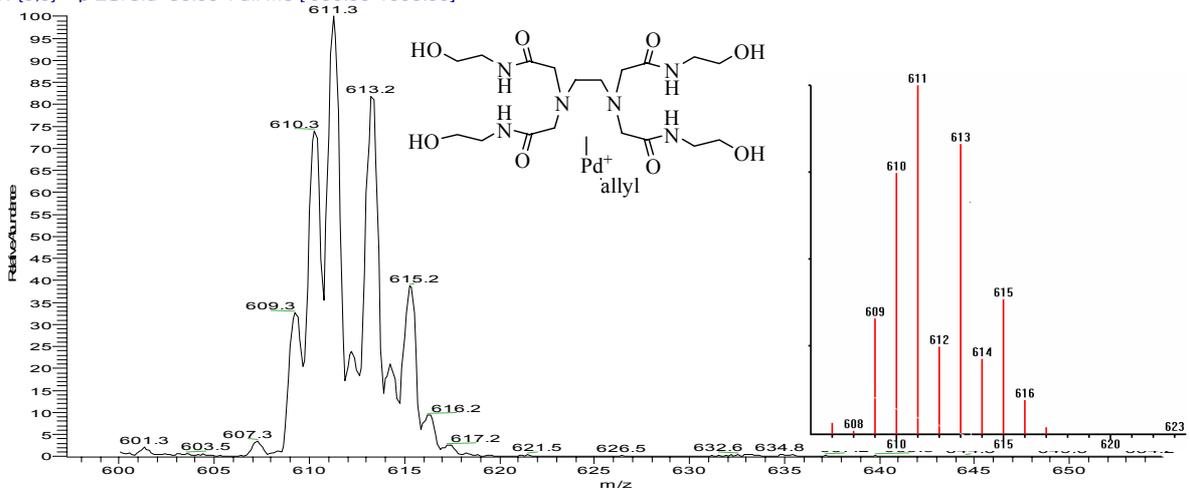
021119ligant01#66 RT: 1.02 AV: 1 NL: 4.82E6
T: (0,0) + p ESI sid=30.00 Full ms [204.00-617.00]



 Spectre II-3 : Injection en mode ESI (+) d'une solution de **I-2** / L_H : 1/2 dans un mélange H_2O / MeOH (1 mL / 1 mL).

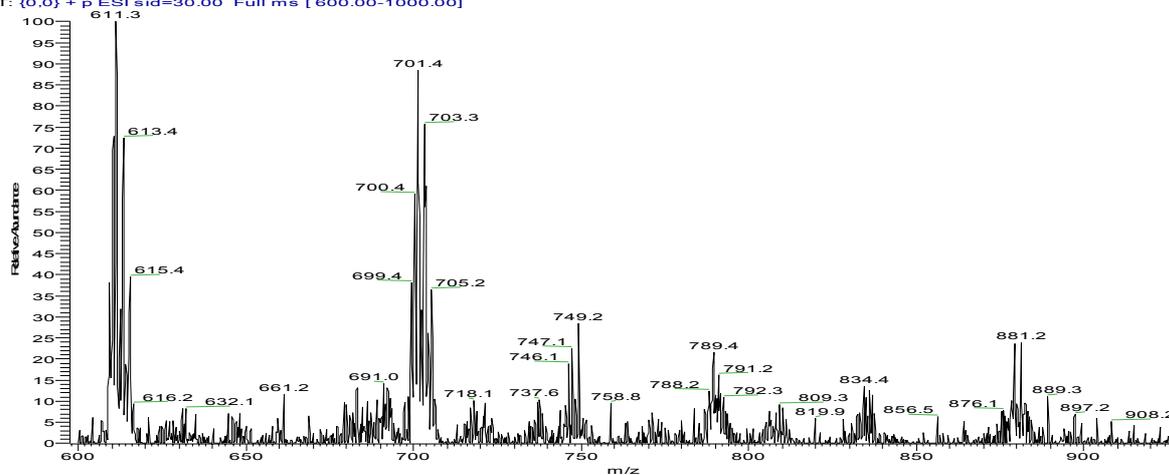


031202carole14#84-89 RT: 1.25-1.32 AV: 6 NL: 2.08E7
T: (0,0) + p ESI sid=30.00 Full ms [600.00-1000.00]



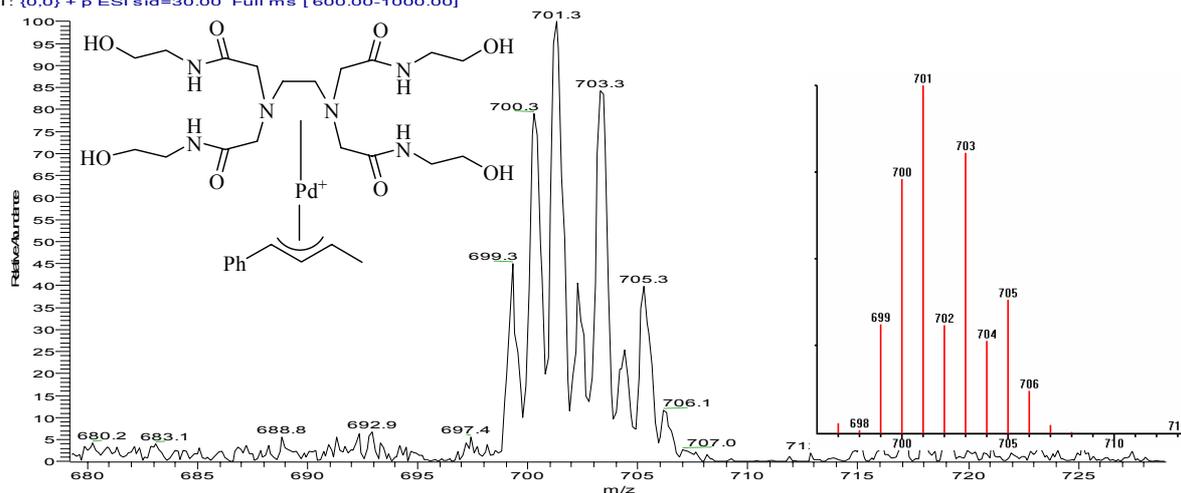
Spectre II-4 : Injection en mode ESI (+) d'une solution de **I-2** / L_H : 1/2 (1 équiv.) ; **I-13** (1 équiv.) ; *p*-TolSO₂Na (2 équiv.) dans un mélange H₂O / MeOH (1 mL / 1 mL).

031203carole12#59 RT: 0.88 AV: 1 NL: 2.61E6
T: {0,0} + p ESI sid=30.00 Full ms [600.00-1000.00]



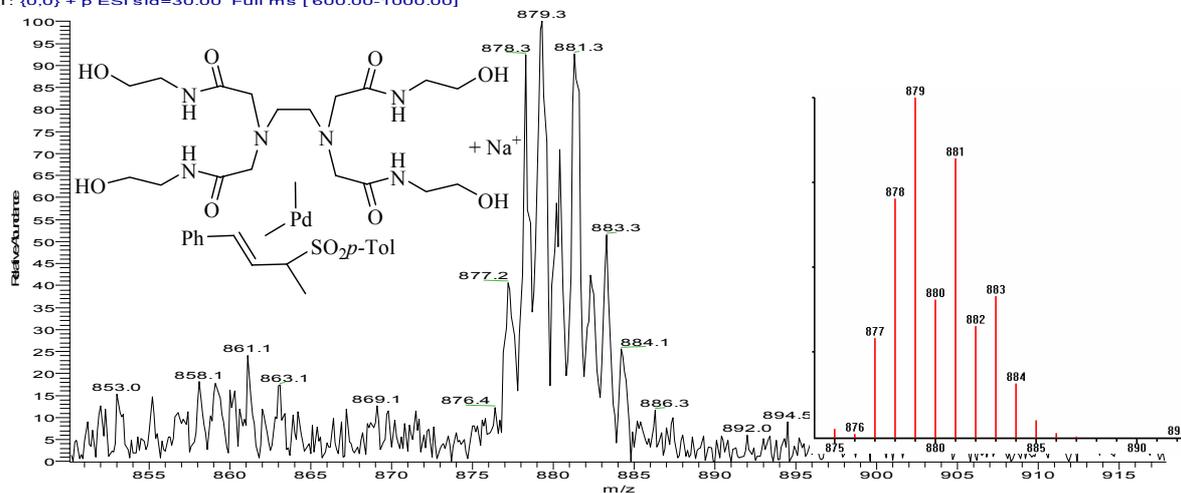
$C_{28}H_{47}O_8N_6Pd$:

031203carole12#54-56 RT: 0.81-0.84 AV: 3 NL: 2.79E6
T: {0,0} + p ESI sid=30.00 Full ms [600.00-1000.00]

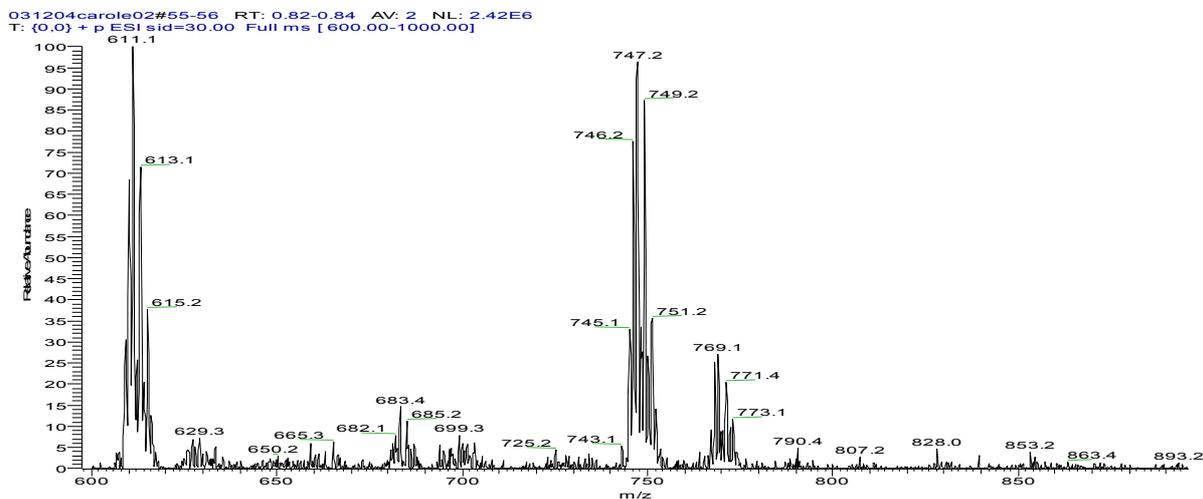


$C_{35}H_{54}O_{10}N_6SPdNa$:

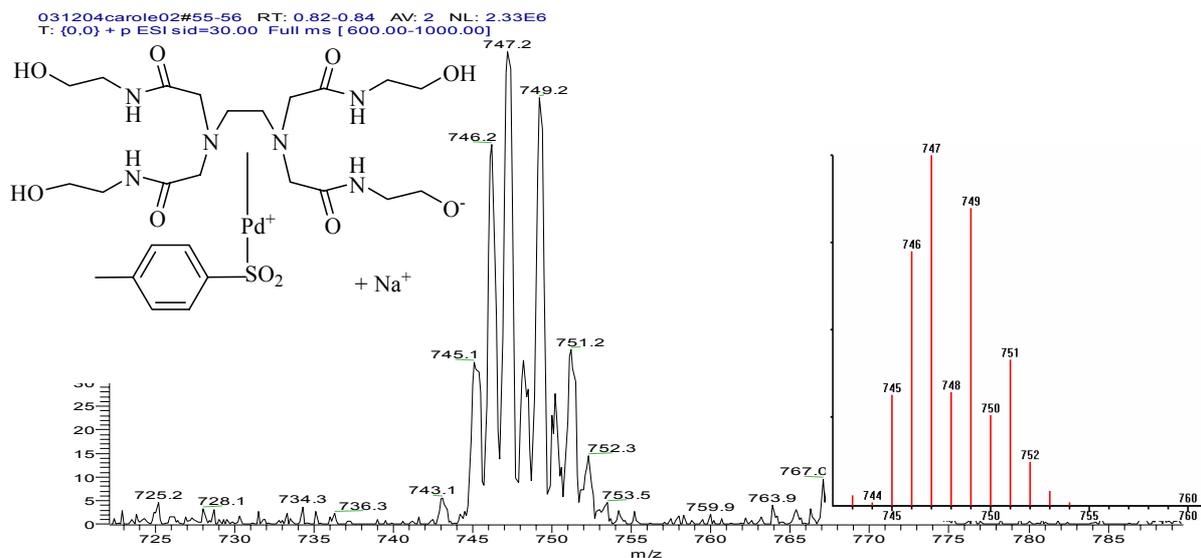
031204carole09#54-59 RT: 0.81-0.88 AV: 6 NL: 6.26E5
T: {0,0} + p ESI sid=30.00 Full ms [600.00-1000.00]



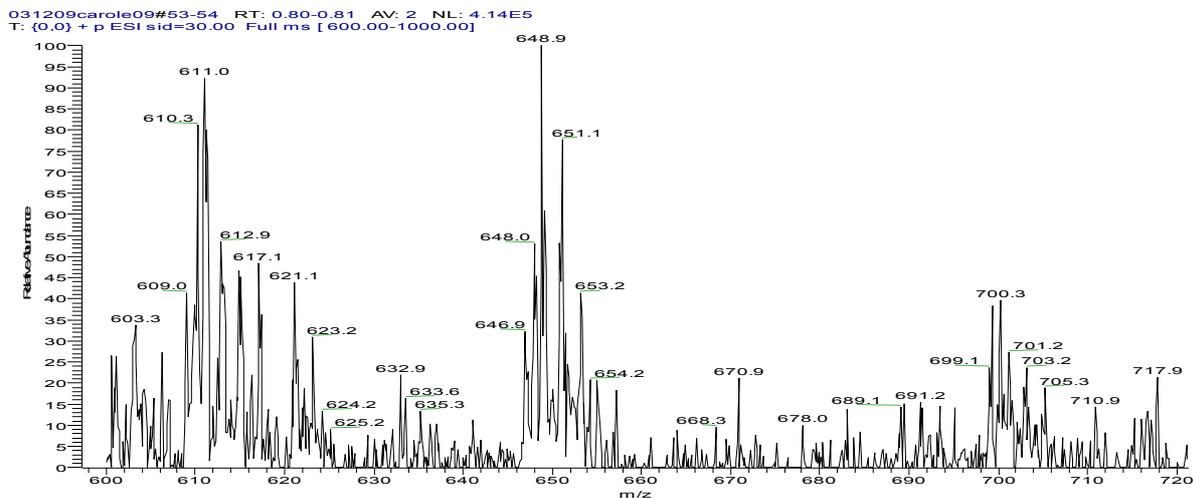
🌟 **Spectre II-5 :** Injection en mode ESI (+) de la phase aqueuse après 24 h de réaction (**I-2** / L_H : 1/2 (1 équiv.) ; **I-13** (1 équiv.) ; *p*-TolSO₂Na (2 équiv.) dans un mélange H₂O / MeOH (1 mL / 1 mL)).



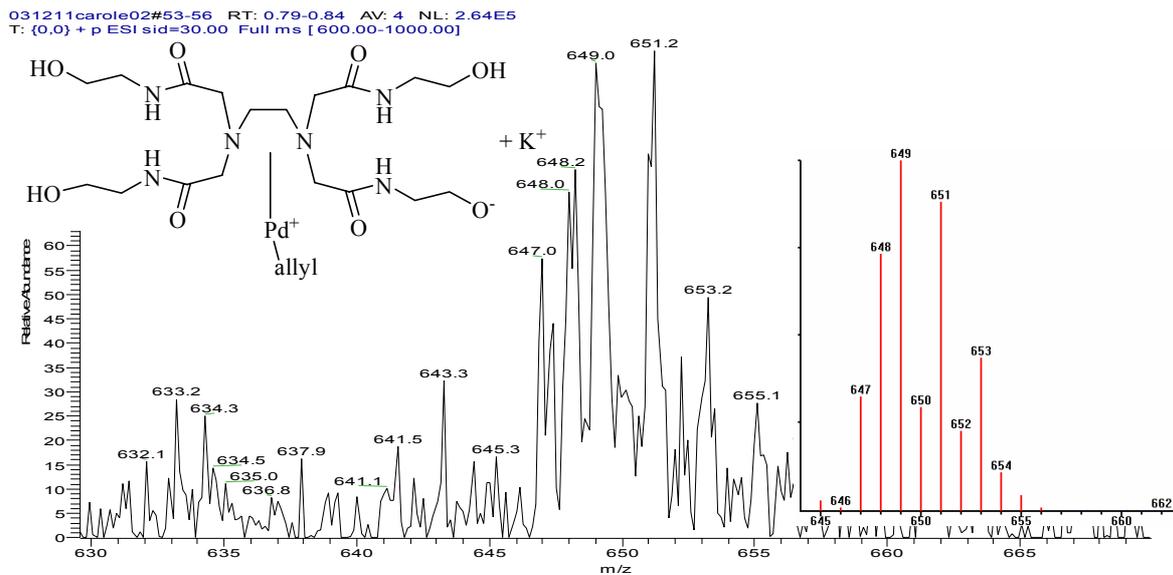
$C_{25}H_{42}O_{10}N_6SPdNa$:



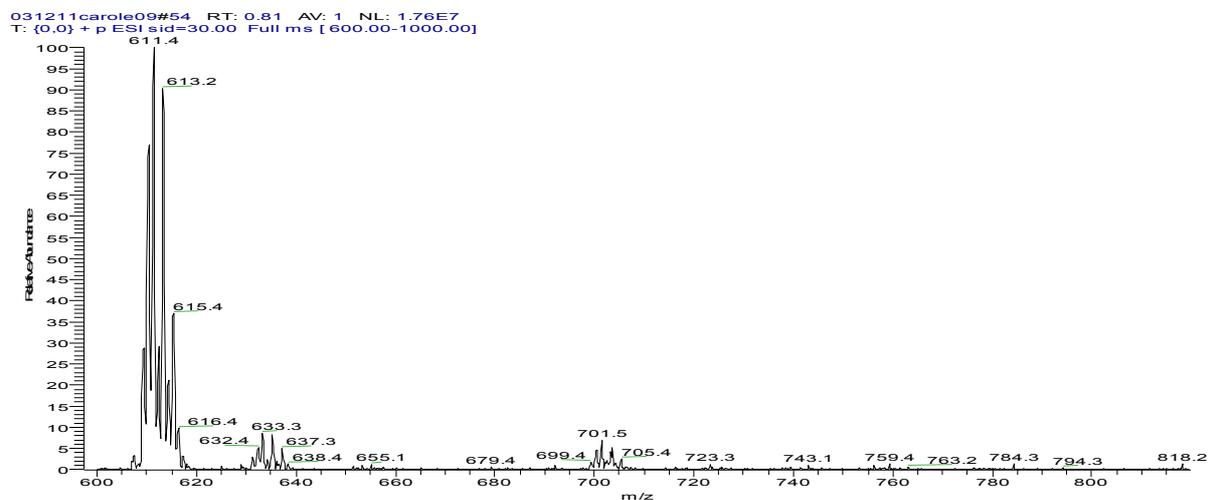
Spectre II-6 : Injection en mode ESI (+) d'une solution de **I-2** / L_H : 1/2 (1 équiv.) ; **I-13** (1 équiv.) ; acacH (2 équiv.) ; K_2CO_3 (2 équiv.) dans un mélange H_2O / MeOH (1 mL / 1 mL).



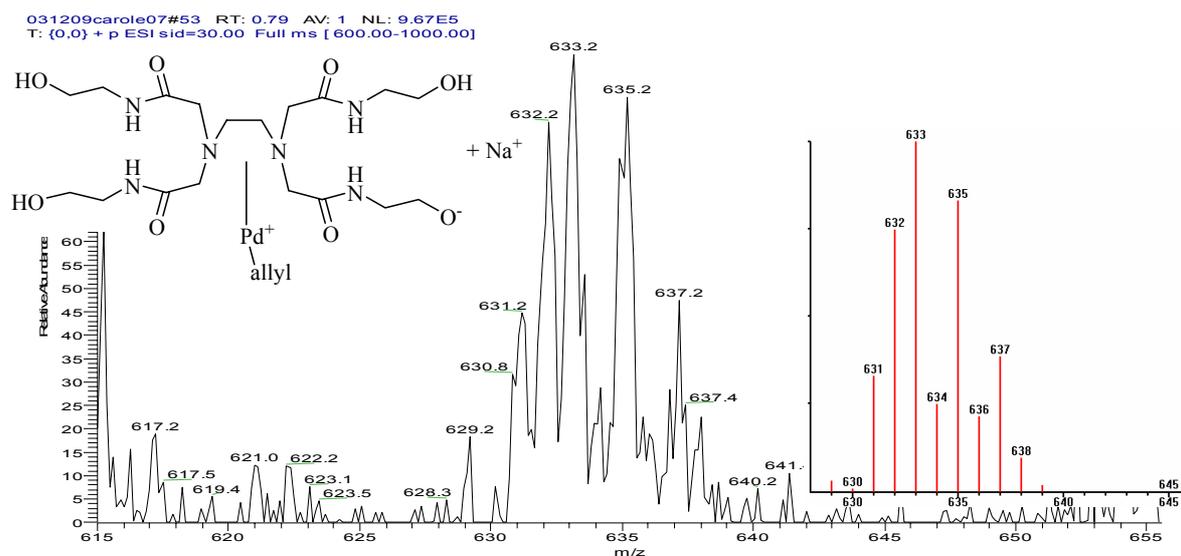
$C_{21}H_{40}O_8N_6PdK$:



☀ Spectre II-7 : Injection en mode ESI (+) d'une solution de **I-2** / L_H : 1/2 (1 équiv.) ; **I-13** (1 équiv.) ; acacH (2 équiv.) ; Na_2CO_3 (2 équiv.) dans un mélange H_2O / MeOH (1 mL / 1 mL).



$C_{21}H_{40}O_8N_6PdNa$:



5. Réaction de substitution allylique nucléophile catalysée ou non par $PdCl_2(MeCN)_2$

Méthode A :

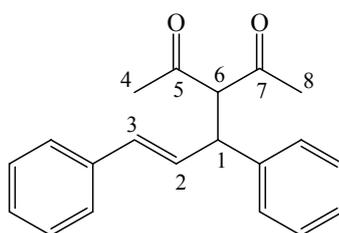
Une solution d'acétate (200 mg ; 0,8 mmol) dans le MeOH (1 mL) est ajoutée à une solution de $PdCl_2(CH_3CN)_2$ (10,4 mg ; 0,04 mmol) et L_H (18,6 mg ; 0,04 mmol) dans l'eau (1 mL). Après addition du nucléophile (1,6 mmol) et de K_2CO_3 (221 mg ; 1,6 mmol) si nécessaire, le mélange réactionnel est chauffé à 50°C pendant 24 h.

Le mélange est dilué dans CH_2Cl_2 et la phase aqueuse est extraite du CH_2Cl_2 (3×10 mL), les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 et le solvant est évaporé sous vide. La purification s'effectue sur colonne de gel de silice (éluant : 10 % d'acétate d'éthyle - 90 % d'éther de pétrole).

Méthode B :

Méthode A sans ajouter de complexe de palladium ni de ligand, dans H_2O / DMF.

• 3-((E)-1,3-diphénylprop-2-ényl)-pentane-2,4-dione **I-29**²³



Rendement : 92 % par la méthode A, 80 % par la méthode B, solide blanc

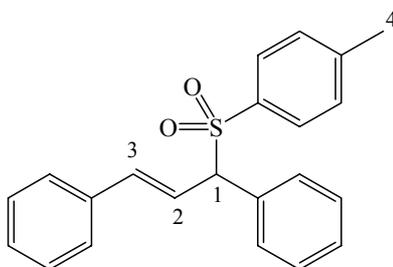
pF : 82-84°C

IR (KBr) ν cm^{-1} : 1723 (F) ; 1599 (f) ; 1494 (m) ; 1451 (m)

RMN ^1H δ : 1,93 (s ; 3 H ; H_4 ou H_8) ; 2,26 (s ; 3 H ; H_4 ou H_8) ; 4,33-4,35 (2 H ; H_1 et H_6) ; 6,24 (dd ; 1 H ; $J = 5,4$ et $15,6$ Hz ; H_2) ; 6,44 (d ; 1 H ; $J = 15,6$ Hz ; H_3) ; 7,10-7,35 (10 H ; H_{Ar})

RMN ^{13}C δ : 29,7 (C_4 ou C_8) ; 30,0 (C_4 ou C_8) ; 49,1 (C_1) ; 74,4 (C_6) ; 126,3-131,6 (C_2 , C_3 , CH_{Ar}) ; 136,5 (C_{Ar}) ; 140,0 (C_{Ar}) ; 202,7 (C_5 ou C_7) ; 202,8 (C_5 ou C_7)

• (E)-1,3-diphényl-3-*p*-tosylprop-1-ène **I-30**²⁴



Rendement : 74 % par la méthode A, 79 % par la méthode B, solide blanc

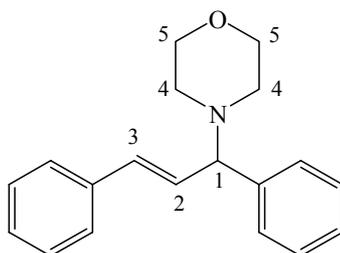
pF : 156-157°C ; litt. : 150-153°C

IR (KBr) ν cm^{-1} : 1593 (f) ; 1491(f) ; 1450 (f) ; 1308 (F) ; 1143 (F)

RMN 1H δ : 2,40 (s ; 3 H ; H_4) ; 4,81 (d ; 1 H ; $J= 7,0$ Hz ; H_1) ; 6,55-6,58 (2 H ; H_2 et H_3) ; 7,19-7,55 (14 H ; H_{Ar})

RMN ^{13}C δ : 21,6 (C_4) ; 75,3 (C_1) ; 120,1 (C_2) ; 126,3-131,5 (C_3 et CH_{Ar}) ; 134,3 (C_{Ar}) ; 136,5 (C_{Ar}) ; 137,9 (C_{Ar}) ; 144,6 (C_{Ar})

❁ 4-((E)-1,3-diphénylprop-2-ényl)-morpholine **I-31**²⁵



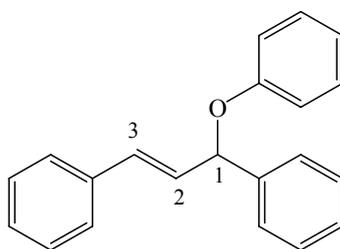
Rendement : 95 % par la méthode A, 96 % par la méthode B, huile incolore

IR (film) ν cm^{-1} : 1599 (m) ; 1578 (f) ; 1494 (F) ; 1450 (F) ; 1271 (m) ; 1116 (F)

RMN 1H δ : 2,34-2,56 (4 H ; H_4) ; 3,68-3,79 (5 H ; H_1 et H_5) ; 6,29 (dd ; 1 H ; $J=8,9$ et 15,8 Hz ; H_2) ; 6,60 (d ; 1 H ; $J=15,8$ Hz ; H_3) ; 7,18-7,29 (10 H ; H_{Ar})

RMN ^{13}C δ : 52,1 (C_4) ; 67,1 (C_1) ; 74,8 (C_5) ; 126,3-131,5 (C_2 , C_3 , CH_{Ar}) ; 136,7 (C_{Ar}) ; 141,5 (C_{Ar})

❁ (E)-3-phénoxy-1,3-diphénylprop-1-ène **I-32**²⁶



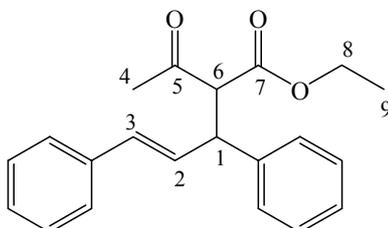
Rendement : traces par la méthode A, 44 % par la méthode B, huile incolore

IR (film) ν cm^{-1} : 1598 (m) ; 1589 (m) ; 1493 (F) ; 1451 (m) ; 1232 (F)

RMN 1H δ : 5,80 (d ; 1 H ; $J= 6,2$ Hz ; H_1) ; 6,44 (dd ; 1 H ; $J= 6,3$ et 16,0 Hz ; H_2) ; 6,68 (d ; 1 H ; $J= 16,0$ Hz ; H_3) ; 6,92-7,48 (15 H ; H_{Ar})

$\underline{RMN}^{13}C \delta$: 80,7 (C_1) ; 116,2-131,5 (C_2, C_3, CH_{Ar}) ; 136,3 (C_{Ar}) ; 140,3 (C_{Ar}) ; 157,9 ($C_{Ar}-O$)

❁ (*E*)-2-acétyl-3,5-diphénylpent-4-énoate d'éthyle **I-33**²⁷



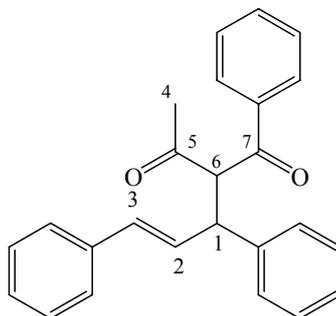
Rendement : 29 % par la méthode A, 2 diastéréomères *a* et *b*

IR (film) ν cm^{-1} : 1743 (F) ; 1717 (F) ; 1599 (f) ; 1494 (m) ; 1453 (m) ; 1157 (m)

RMN¹*H* δ : 0,97 (t ; 1,5 H ; J= 7,1 Hz ; H_{9a}) ; 1,20 (t ; 1,5 H ; J= 7,1 Hz ; H_{9b}) ; 2,03 (s ; 1,5 H ; H_{4a}) ; 2,30 (s ; 1,5 H ; H_{4b}) ; 3,93 (q ; 1 H ; J= 7,1 Hz ; H_{8a}) ; 4,06-4,12 (1 H ; H_{6ab}) ; 4,16 (q ; 1 H ; J= 7,1 Hz ; H_{8b}) ; 4,25-4,32 (1 H ; H_{1ab}) ; 6,19-6,36 (1 H ; H_{2ab}) ; 6,41 (d ; 0,5 H ; J= 15,6 Hz ; H_{3a}) ; 6,48 (d ; 0,5 H ; J= 15,6 Hz ; H_{3b}) ; 7,19-7,34 (10 H ; $H_{Ar ab}$)

RMN¹³*C* δ : 29,9 ; 30,1 (C_9) ; 48,7 ; 48,9 (C_4) ; 52,3 ; 52,6 (C_1) ; 65,0 ; 65,3 (C_8) ; 79,0 ; 79,1 (C_6) ; 126,6-131,9 (C_2, C_3, CH_{Ar}) ; 136,5 ; 136,7 (C_{Ar}) ; 139,9 ; 140,3 (C_{Ar}) ; 168,8 ; 168,3 (C_7) ; 201,4 ; 201,6 (C_5)

❁ 1-phényl-2-((*E*)-1,3-diphénylprop-2-ényl)-butane-1,3-dione **I-34**²⁸



Rendement : 69 % par la méthode A, 76 % par la méthode B, solide blanc

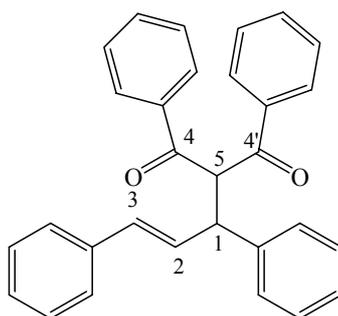
pF : 90-93°C

IR (KBr) ν cm^{-1} : 1711 (F) ; 1594 (f) ; 1492 (f) ; 1447 (m)

$RMN^1H \delta$: 2,24 (s ; 3 H ; H_4) ; 4,60 (dd ; 1 H ; $J= 8,7$ et $11,0$ Hz ; H_1) ; 5,17 (d ; 1 H ; $J= 11,2$ Hz ; H_6) ; 6,35 (dd ; 1 H ; $J= 8,7$ et $15,8$ Hz ; H_2) ; 6,55 (d ; 1 H ; $J= 15,8$ Hz ; H_3) ; 7,07-7,39 (13 H ; H_{Ar}) ; 7,88 (d ; 2 H ; $J= 7,4$ Hz ; H_{Ar})

$RMN^{13}C \delta$: 28,2 (C_4) ; 49,7 (C_1) ; 70,0 (C_6) ; 126,9-132,1 (C_2, C_3, CH_{Ar}) ; 134,1 (C_{Ar}) ; 137,1 (C_{Ar}) ; 141,1 (C_{Ar}) ; 194,7 (C_7) ; 203,4 (C_5)

1,3-diphényl-2-((*E*)-1,3-diphénylprop-2-ényl)-propane-1,3-dione **I-35**²⁹



Rendement : 54 % par la méthode A, solide blanc

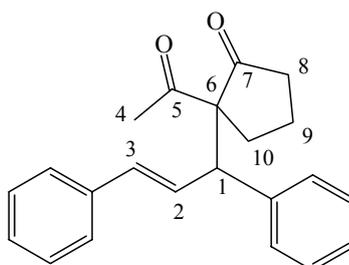
pF : 115-117°C ; litt. : 132-133°C

IR (KBr) ν cm^{-1} : 1691 (F) ; 1594 (f) ; 1493 (m) ; 1447 (m)

$RMN^1H \delta$: 4,79 (dd ; 1 H ; $J= 5,6$ et $10,5$ Hz ; H_1) ; 5,97 (d ; 1 H ; $J= 10,6$ Hz ; H_5) ; 6,31 (m ; 2 H ; H_2 et H_3) ; 7,06-7,57 (16 H ; H_{Ar}) ; 7,81 (d ; 2 H ; $J= 7,5$ Hz ; H_{Ar}) ; 8,03 (d ; 2 H ; $J= 7,5$ Hz ; H_{Ar})

$RMN^{13}C \delta$: 50,3 (C_1) ; 63,0 (C_3) ; 126,6-130,2 (C_2, C_3, CH_{Ar}) ; 132,2 (C_{Ar}) ; 133,7 (C_{Ar}) ; 137,2 (C_{Ar}) ; 141,3 (C_{Ar}) ; 194,1 (C_4) ; 194,7 (C_4')

2-acétyl-2-((*E*)-1,3-diphénylprop-2-ényl)-cyclopentanone **I-36**



Rendement : 48 % par la méthode A, 60 % par la méthode B

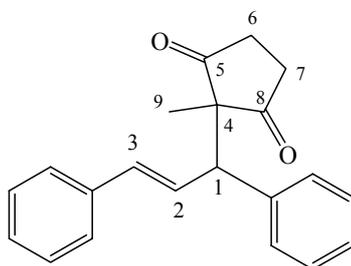
IR (KBr) ν cm^{-1} : 1736 (F) ; 1701 (F) ; 1599 (m) ; 1494 (m) ; 1452 (m)

RMN ^1H δ : 1,79-1,88 ; 2,08-2,14 ; 2,24-2,31 ; 2,94-2,99 (6 H ; H_8 , H_9 et H_{10}) ; 2,10 (s ; 3 H ; H_4) ; 4,55 (d ; 1 H ; J= 7,5 Hz ; H_1) ; 6,21-6,31 (2 H ; H_2 et H_3) ; 7,19-7,31 (10 H ; H_{Ar})

RMN ^{13}C δ : 20,0 (C_9) ; 26,5 (C_4) ; 28,1 (C_{10}) ; 39,4 (C_8) ; 53,6 (C_1) ; 74,4 (C_6) ; 126,5-133,0 (C_2 , C_3 et CH_{Ar}) ; 136,8 (C_{Ar}) ; 139,3 (C_{Ar}) ; 202,7 (C_5) ; 215,3(C_7)

SMHR : pour $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_2$ + Na théorique : 341,1517 ; obtenue : 341,1511

❁ 2-méthyl-2-((E)-1,3-diphénylprop-2-ènyl)-cyclopentane-1,3-dione **I-37**



Rendement : 62 % par la méthode A, 60 % par la méthode B, solide blanc

pF : 136-138°C

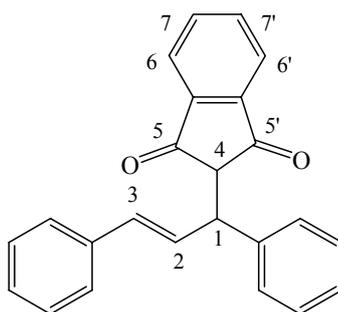
IR (KBr) ν cm^{-1} : 1718 (F) ; 1599 (f) ; 1492 (f) ; 1452 (m)

RMN ^1H δ : 1,16 (s ; 3 H ; H_9) ; 1,85-2,61 (4 H ; H_6 et H_7) ; 3,70 (d ; 1 H ; J= 10,2 Hz ; H_1) ; 6,50 (d ; 1 H ; J= 15,7 Hz ; H_3) ; 6,80 (dd ; 1 H ; J= 10,2 et 15,8 Hz ; H_2) ; 7,16-7,44 (10 H ; H_{Ar})

RMN ^{13}C δ : 19,8 (C_9) ; 36,1 (C_6 ou C_7) ; 36,5 (C_6 ou C_7) ; 56,2 (C_1) ; 60,5 (C_4) ; 126,6 (CH_{Ar}) ; 126,9 (CH_{Ar}) ; 127,8 (C_2) ; 128,0 (C_3) ; 128,7 (CH_{Ar}) ; 128,9 (CH_{Ar}) ; 129,1 (CH_{Ar}) ; 133,9 (CH_{Ar}) ; 137,1 (C_{Ar}) ; 139,7 (C_{Ar}) ; 217,9 (C_5 et C_8)

Analyse élémentaire : pour $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_2$ théorique : C 82,86 ; H 6,62 ; obtenue : C 82,44 ; H 6,79

2-((*E*)-1,3-diphénylprop-2-ènyl)-2H-indène-1,3-dione **I-38**



Rendement : 13 % par la méthode A, solide blanc

pF : 110-113°C ; litt. : 128-129°C

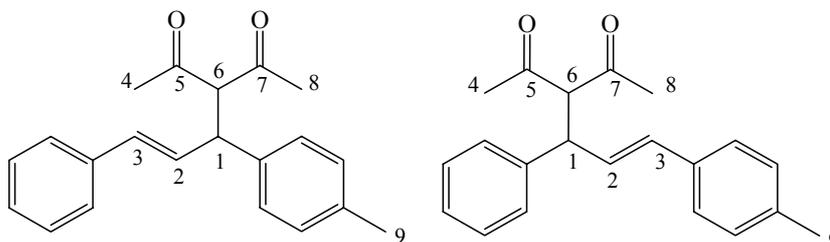
IR (KBr) ν cm^{-1} : 1698 (F) ; 1591 (m) ; 1494 (m) ; 1454 (m)

RMN 1H δ : 3,55 (d ; 1 H ; J= 3,3 Hz ; H_4) ; 4,48 (dd ; 1 H ; J= 3,3 et 8,8 Hz ; H_1) ; 6,57 (d ; 1 H ; J= 15,9 Hz ; H_3) ; 6,78 (dd ; 1 H ; J= 8,9 et 15,8 Hz ; H_2) ; 7,11-7,35 (10 H ; H_{Ar}) ; 7,72-7,75 (2 H ; H_7 et $H_{7'}$) ; 7,86-7,88 (2 H ; H_6 et $H_{6'}$)

RMN ^{13}C δ : 48,3 (C_1) ; 59,2 (C_4) ; 123,4 (C_2) ; 126,8-132,4 (C_3 , C_6 , C_6' , C_7 , C_7' et CH_{Ar}) ; 135,9 (C_{Ar}) ; 137,2 (C_{Ar}) ; 140,6 (C_{Ar}) ; 143,1 (C_{Ar}) ; 199,6 (C_5) ; 199,8 ($C_{5'}$)

SMHR : pour $C_{24}H_{18}O_2$ + Na théorique : 361,1204 ; obtenue : 361,1208

3-((*E*)-3-phényl-1-*p*-tolylprop-2-ènyl)-pentane-2,4-dione et 3-((*E*)-1-phényl-3-*p*-tolylprop-2-ènyl)-pentane-2,4-dione **I-39**³⁰



Rendement : 78 % par la méthode A, 71 % par la méthode B, 2 isomères, solide blanc

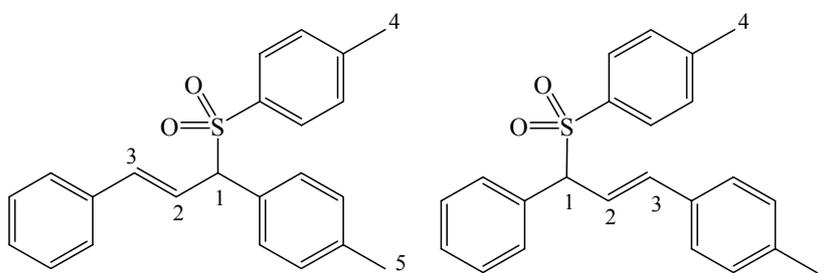
pF : 88-90°C

IR (film) ν cm^{-1} : 1726 (F) ; 1601 (f) ; 1514 (f) ; 1450 (f)

$RMN^1H \delta$: 1,93 (s ; 3 H ; H_4 ou H_8) ; 2,24 (s ; 3 H ; H_4 ou H_8) ; 2,30 (s ; 3 H ; H_9) ; 4,33 (m ; 2 H ; H_1 et H_6) ; 6,15-6,21 (1 H ; H_2) ; 6,44 (dd ; 1 H ; $J = 3,0$ et $15,7$ Hz ; H_3) ; 7,06-7,32 (9 H ; H_{Ar})

$RMN^{13}C \delta$: 21,0 (C_9) ; 21,1 (C_9) ; 29,7 (C_4 ou C_8) ; 29,9 (C_4 ou C_8) ; 48,8 (C_1) ; 74,5 (C_6) ; 126,2-131,5 (C_2 , C_3 et CH_{Ar}) ; 133,7 (C_{Ar}) ; 136,5 (C_{Ar}) ; 136,8 (C_{Ar}) ; 136,9 (C_{Ar}) ; 137,5 (C_{Ar}) ; 140,2 (C_{Ar}) ; 202,7 (C_5 ou C_7) ; 202,8 (C_5 ou C_7) ; 202,9 (C_5 ou C_7) ; 203,0 (C_5 ou C_7)

❁ 1-((*E*)-3-*p*-tolyl-3-tosylprop-2-ényl)-benzène et 1-((*E*)-3-*p*-tolyl-1-tosylprop-2-ényl)-benzène **I-40**



Rendement : 82 % par la méthode A, 87 % par la méthode B, solide blanc

pF : 86-89°C

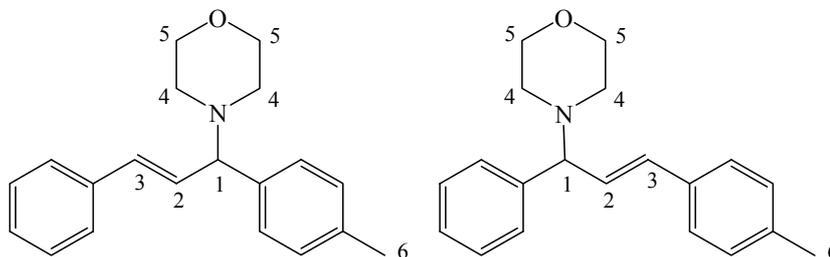
$IR (KBr) \nu cm^{-1}$: 1597 (f) ; 1512 (f) ; 1493 (f) ; 1450 (f) ; 1316 (F) ; 1143 (F)

$RMN^1H \delta$: 2,34 (s ; 3 H ; H_4 ou H_5) ; 2,39 (s ; 3 H ; H_4 ou H_5) ; 4,77-4,80 (1 H ; H_1) ; 6,49-6,55 (2 H ; H_2 et H_3) ; 7,13-7,57 (13 H ; H_{Ar})

$RMN^{13}C \delta$: 21,7 (C_4 ou C_5) ; 22,1 (C_4 ou C_5) ; 75,5 (C_1) ; 119,5 (C_2) ; 127,1-130,1 (CH_{Ar}) ; 133,0 (C_{Ar}) ; 136,4 (C_{Ar}) ; 138,3 (C_{Ar}) ; 139,3 (C_{Ar}) ; 144,9 (C_{Ar})

Analyse élémentaire : pour $C_{23}H_{22}O_2S$ théorique : C 76,21 ; H 6,12 ; obtenue : C 76,17 ; H 6,08

4-((*E*)-3-phényl-1-p-tolylprop-2-ényl)-morpholine et 4-((*E*)-1-phényl-3-p-tolylprop-2-ényl)-morpholine **I-41**



Rendement : 88 % par la méthode A, 76 % par la méthode B, solide blanc

pF : 75-76°C

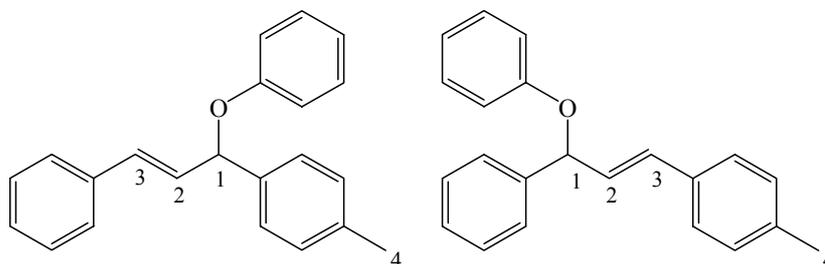
IR (KBr) ν cm^{-1} : 1600 (f) ; 1513 (f) ; 1491 (f) ; 1451 (m) ; 1116 (F) ; 1070 (f)

RMN 1H δ : 2,30-2,51 (7 H ; H_4 et H_6) ; 3,67-3,77 (5 H ; H_1 et H_5) ; 6,17-6,32 (1 H ; H_2) ; 6,50-6,58 (1 H ; H_3) ; 7,06-7,25 (9 H ; H_{Ar})

RMN ^{13}C δ : 21,0 (C_6) ; 21,1 (C_6) ; 52,1 (C_4) ; 67,1 (C_1) ; 74,5 (C_5) ; 74,8 (C_5) ; 126,3-131,5 (C_2 , C_3 et CH_{Ar}) ; 133,9 (C_{Ar}) ; 136,8 (C_{Ar}) ; 136,9 (C_{Ar}) ; 137,4 (C_{Ar}) ; 138,4 (C_{Ar}) ; 141,6 (C_{Ar})

Analyse élémentaire : pour $C_{20}H_{23}NO$ théorique : C 81,87 ; H 7,90 ; N 4,77 ; obtenue : C 81,40 ; H 7,95 ; N 4,55

1-méthyl-4-((*E*)-1-phénoxy-3-phénylprop-2-ényl)-benzène et 1-méthyl-4-((*E*)-3-phénoxy-3-phénylprop-2-ényl)-benzène **I-42**



Rendement : 50 % par la méthode A, 38 % par la méthode B, huile incolore

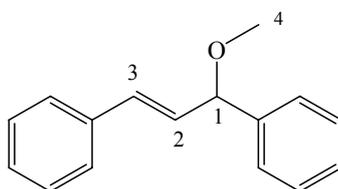
IR (film) ν cm^{-1} : 1600 (F) ; 1489 (F) ; 1452 (F) ; 1266 (F)

$RMN^1H \delta$: 2,31 (s ; 3 H ; H_4) ; 2,33 (s ; 3 H ; H_4) ; 5,76 (d ; 1 H ; $J= 6,1$ Hz ; H_I) ; 5,79 (d ; 1 H ; $J= 6,1$ Hz ; H_I) ; 6,33-6,47 (m ; 2 H ; H_2) ; 6,64 (dd ; 2 H ; $J= 6,1$ et $16,1$ Hz ; H_3) ; 6,98-7,35 (28 H ; H_{Ar})

$RMN^{13}C \delta$: 21,2 (C_4) ; 80,6 (C_I) ; 80,9 (C_I) ; 116,3-137,4 (C_2 , C_3 , CH_{Ar} et C_{Ar}) ; 158,0 (C_{Ar-O})

Analyse élémentaire : pour $C_{22}H_{20}O$ théorique : C 87,96 ; H 6,71 ; obtenue : C 87,48 ; H 6,92

• (E)-3-méthoxy-1,3-diphénylprop-2-ène **I-43**³¹



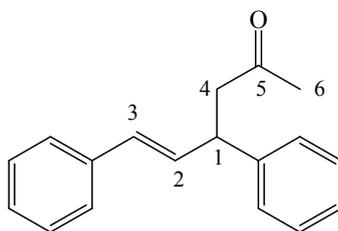
Rendement : 44 % par la méthode B, huile incolore

IR (film) ν cm^{-1} : 1604 (m) ; 1578 (f) ; 1494 (f) ; 1451 (F) ; 1028 (F)

$RMN^1H \delta$: 3,38 (s ; 3 H ; H_4) ; 4,79 (d ; 1 H ; $J= 7,5$ Hz ; H_I) ; 6,27 (dd ; 1 H ; $J= 7,0$ et $15,9$ Hz ; H_2) ; 6,63 (d ; 1 H ; $J= 15,9$ Hz ; H_3) ; 7,22-7,38 (10 H ; H_{Ar})

$RMN^{13}C \delta$: 56,4 (C_4) ; 84,3 (C_I) ; 126,6-128,5 (C_2 , C_3 , CH_{Ar}) ; 130,1 (C_{Ar}) ; 131,4 (C_{Ar})

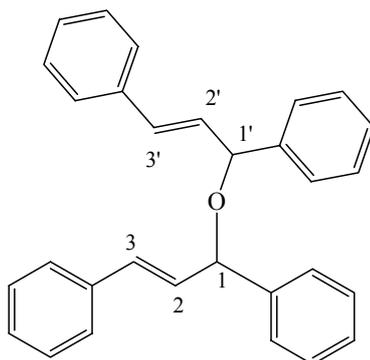
• (E)-4,6-diphénylhéx-5-èn-2-one **I-44**³²



$RMN^1H \delta$: 2,16 (s ; 3 H ; H_6) ; 3,02 (d ; 2 H ; $J= 7,3$ Hz ; H_4) ; 4,14 (q ; 1 H ; $J= 7,3$ Hz ; H_I) ; 6,35-6,41 (2 H ; H_2 et H_3) ; 7,24-7,36 (10 H ; H_{Ar})

$RMN^{13}C \delta$: 38,2 (C_6) ; 44,4 (C_2) ; 49,8 (C_I) ; 126,7-132,8 (C_2 , C_3 , CH_{Ar}) ; 137,5 (C_{Ar}) ; 143,4 (C_{Ar}) ; 207,4 (C_5)

• (1E)-3-((E)-1,3-diphénylprop-2-ényl)-1,3-diphénylprop-2-ène **I-45**



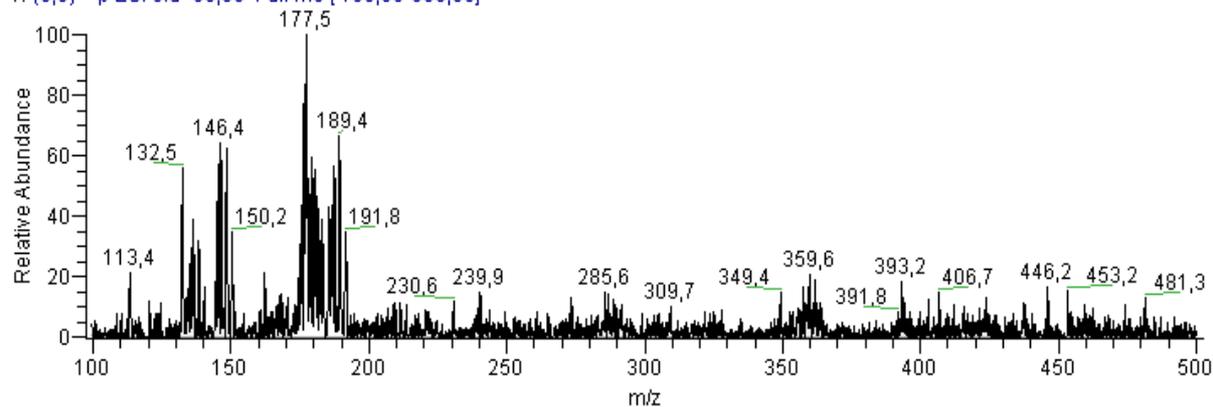
$RMN^1H \delta$: 5,02 (m ; 2 H ; H_1 et $H_{1'}$) ; 6,23-6,27 (2 H ; H_2 et $H_{2'}$) ; 6,52 (d ; 2 H ; J= 15,6 Hz ; H_3 et $H_{3'}$) ; 7,13-7,33 (20 H ; H_{Ar})

$RMN^{13}C \delta$: 79,1 (C_1) ; 79,2 ($C_{1'}$) ; 126,6-136,6 (C_2 , C_3 , $C_{2'}$, $C_{3'}$, CH_{Ar}) ; 141,1 (2 C_{Ar}) ; 141,2 (2 C_{Ar})

6. Etude ESI-MS de la réaction de substitution allylique catalysée par $PdCl_2(MeCN)_2$

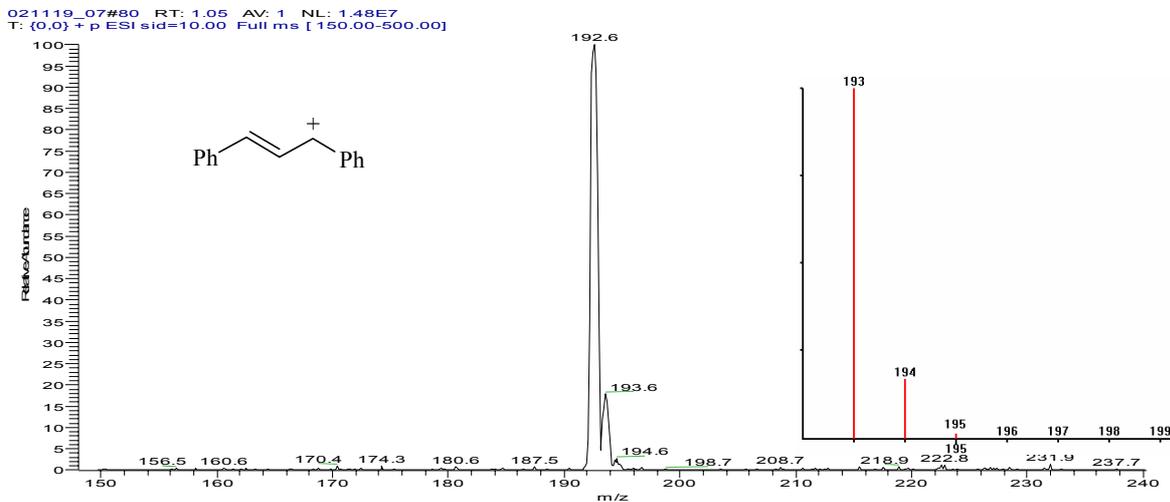
• Spectre III-1 : Injection en mode ESI (+) d'une solution de **I-1** dans un mélange H_2O / MeOH (1 mL / 1 mL).

021119cat01#58-60 RT: 0,87-0,90 AV: 3 NL: 8,04E5
T: {0;0} + p ESI sid=30,00 Full ms [100,00-500,00]

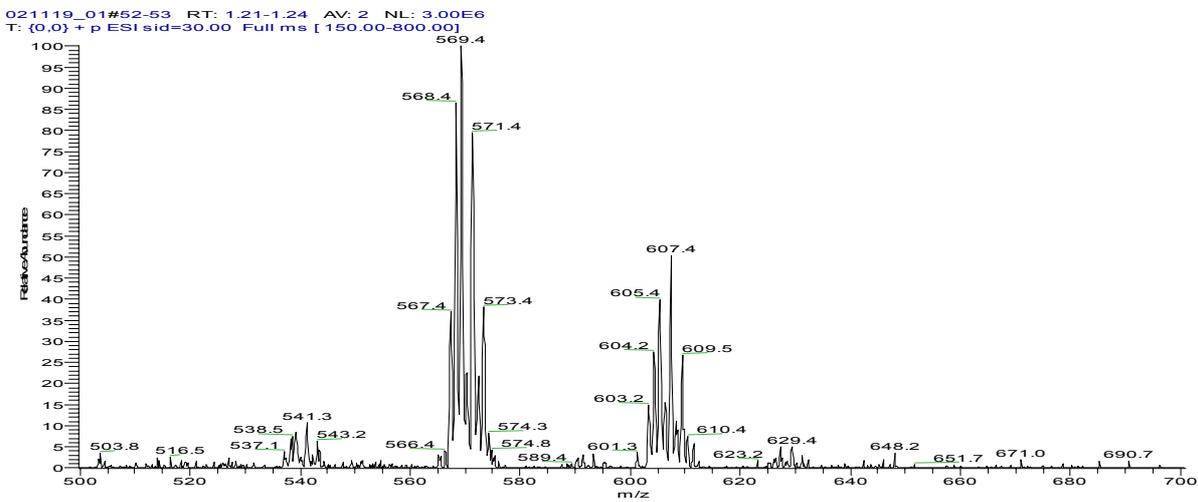


Spectre III-2 : Injection en mode ESI (+) d'une solution de **I-9** dans un mélange H₂O / MeOH (1 mL / 1 mL).

C₁₅H₁₃ :

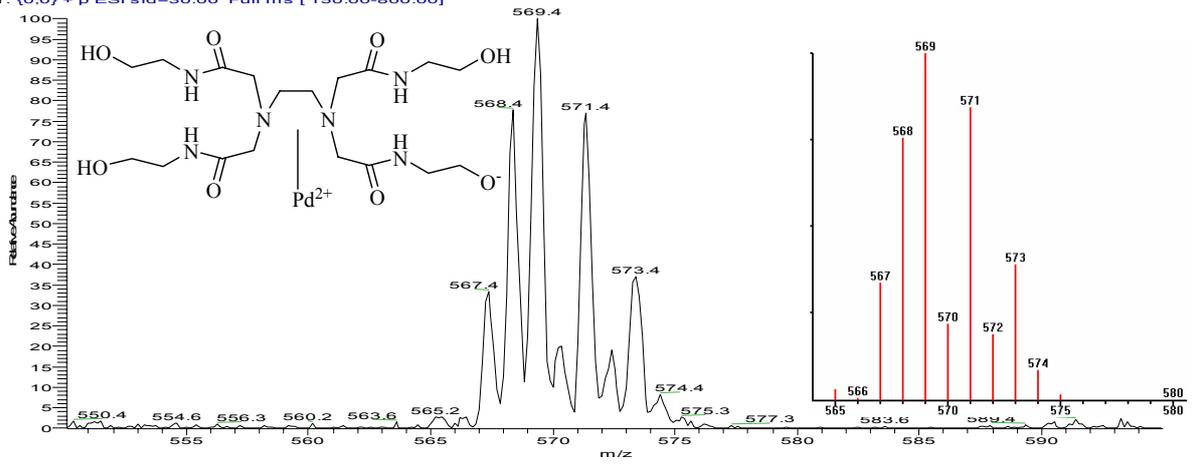


Spectre III-3 : Injection en mode ESI (+) d'une solution de **I-1** / L_H : 1/1 dans un mélange H₂O / MeOH (1 mL / 1 mL).

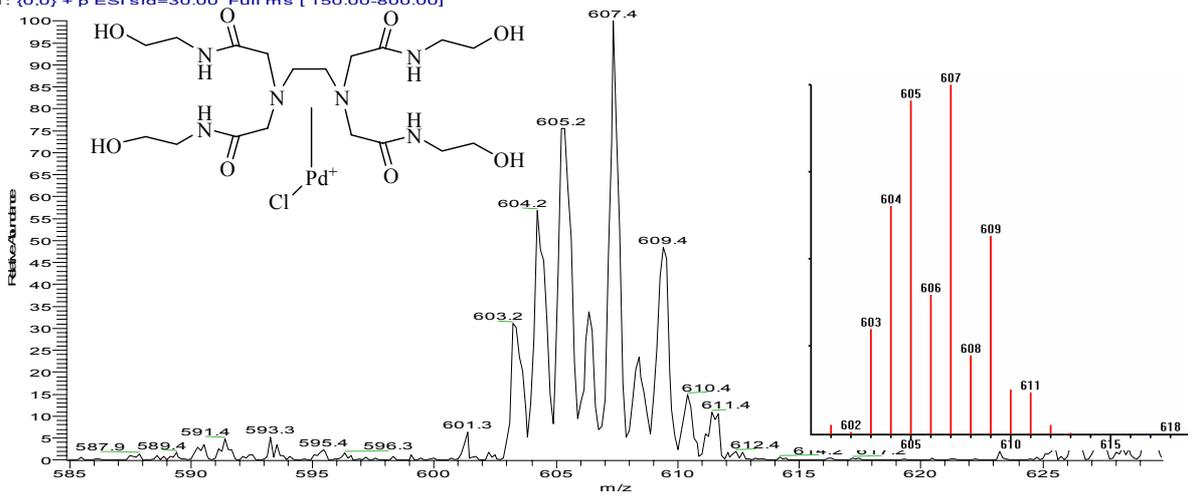




021119_01#52-55 RT: 1.21-1.28 AV: 4 NL: 3.03E6
T: (0.0) + p ESI sid=30.00 Full ms [150.00-800.00]

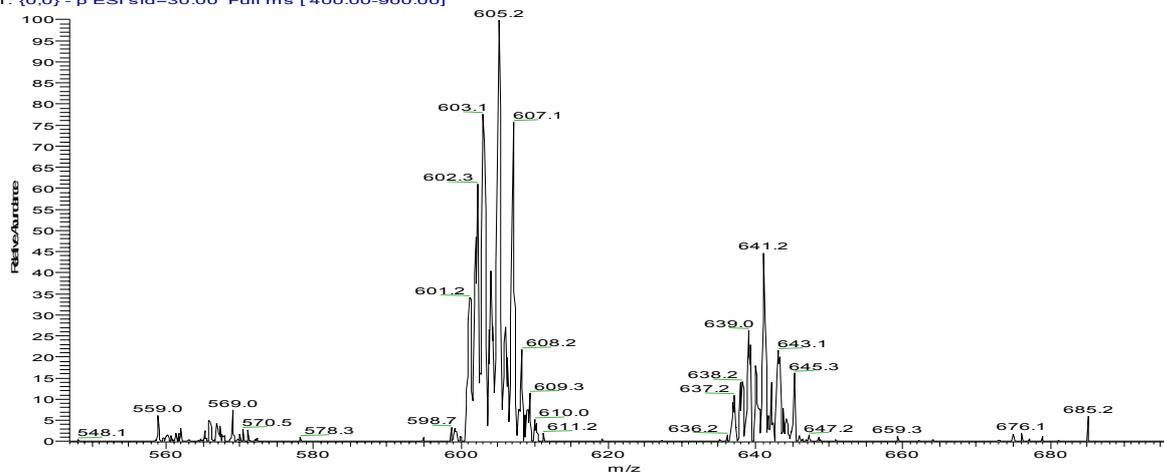


021119_01#52-55 RT: 1.21-1.28 AV: 4 NL: 1.38E6
T: (0.0) + p ESI sid=30.00 Full ms [150.00-800.00]



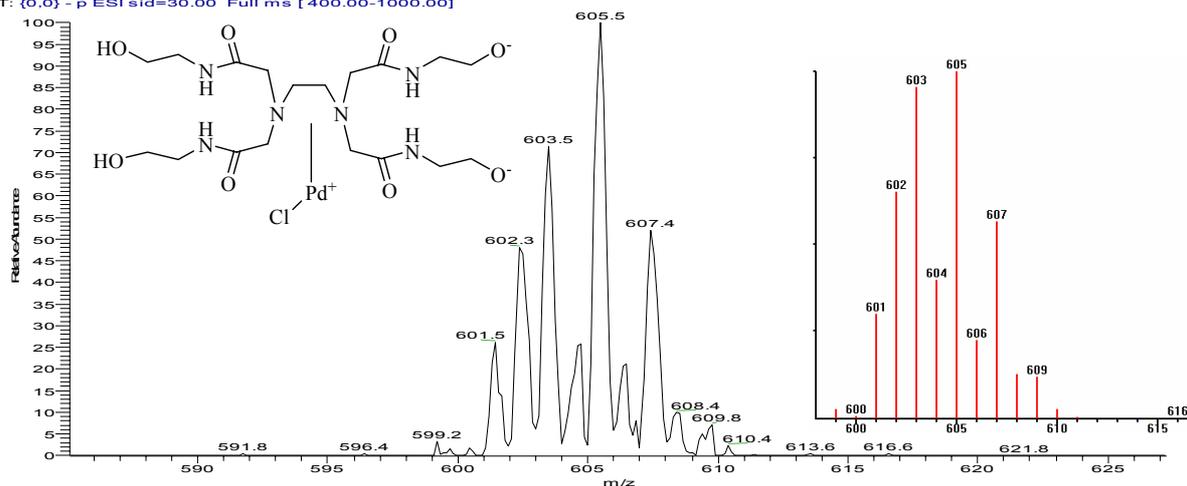
 **Spectre III-4 :** Injection en mode ESI (-) d'une solution de **I-1** / **L_H** : 1/1 dans un mélange H₂O / MeOH (1 mL / 1 mL).

031202carole02#119-120 RT: 2.15-2.17 AV: 2 NL: 5.19E5
T: {0,0} - p ESI sid=30.00 Full ms [400.00-900.00]



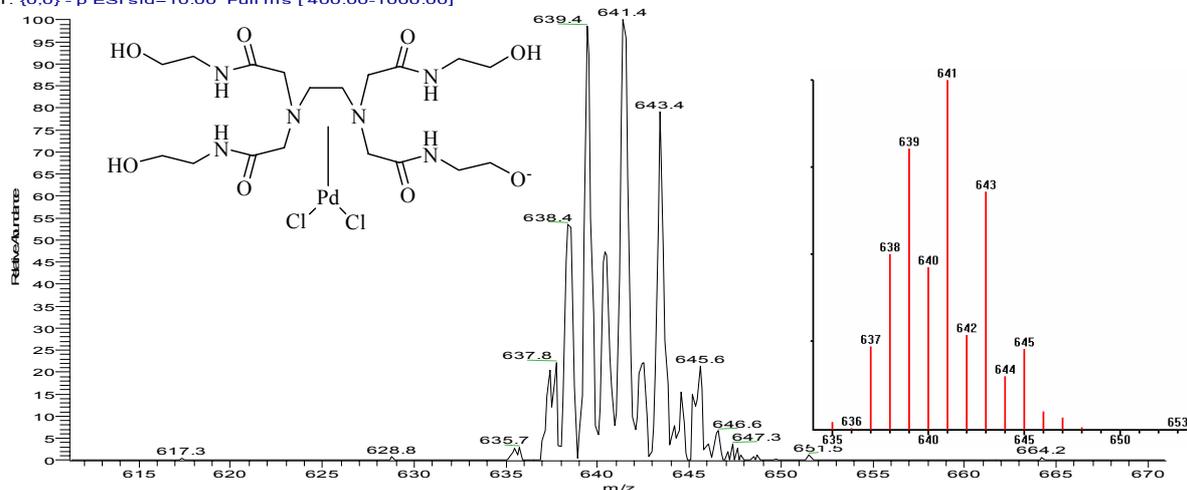
$C_{18}H_{34}O_8N_6PdCl$:

021127carole02#47-49 RT: 1.02-1.06 AV: 3 NL: 6.55E5
T: {0,0} - p ESI sid=30.00 Full ms [400.00-1000.00]

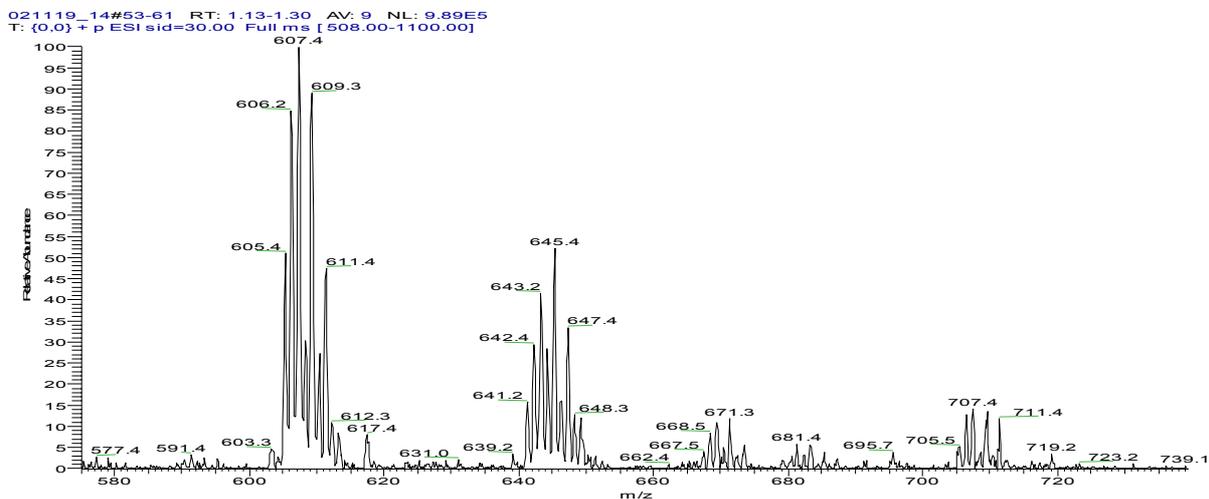


$C_{18}H_{35}O_8N_6PdCl_2$:

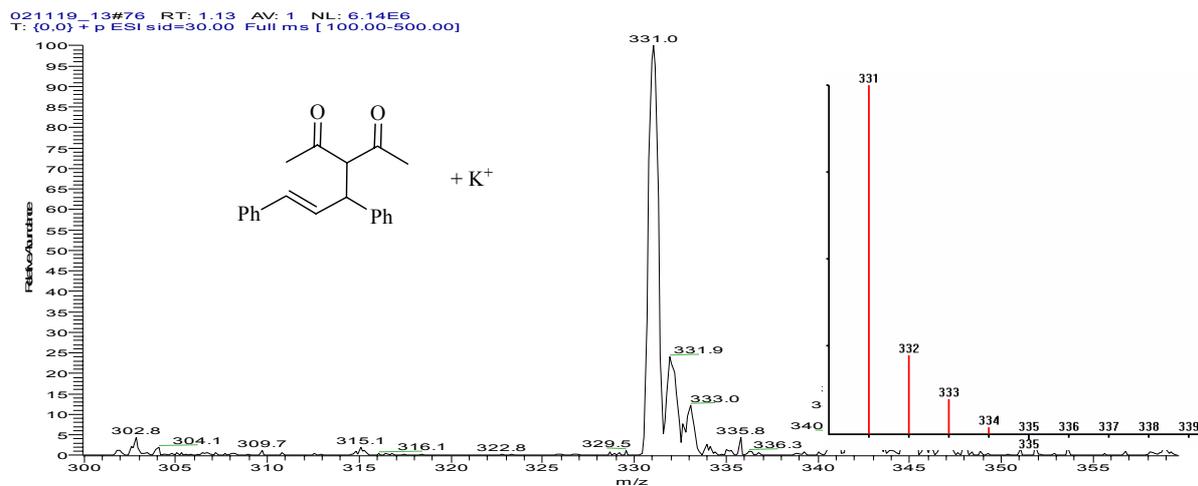
021127carole04#47 RT: 1.02 AV: 1 NL: 9.66E5
T: {0,0} - p ESI sid=10.00 Full ms [400.00-1000.00]



🌀 Spectre III-5 : Injection en mode ESI (+) d'une solution de **I-1** / L_H : 1/1 (1 équiv.) ; **I-11** (1 équiv.) ; acacH (2 équiv.) ; K₂CO₃ (2 équiv.) dans un mélange H₂O / MeOH (1 mL / 1 mL).

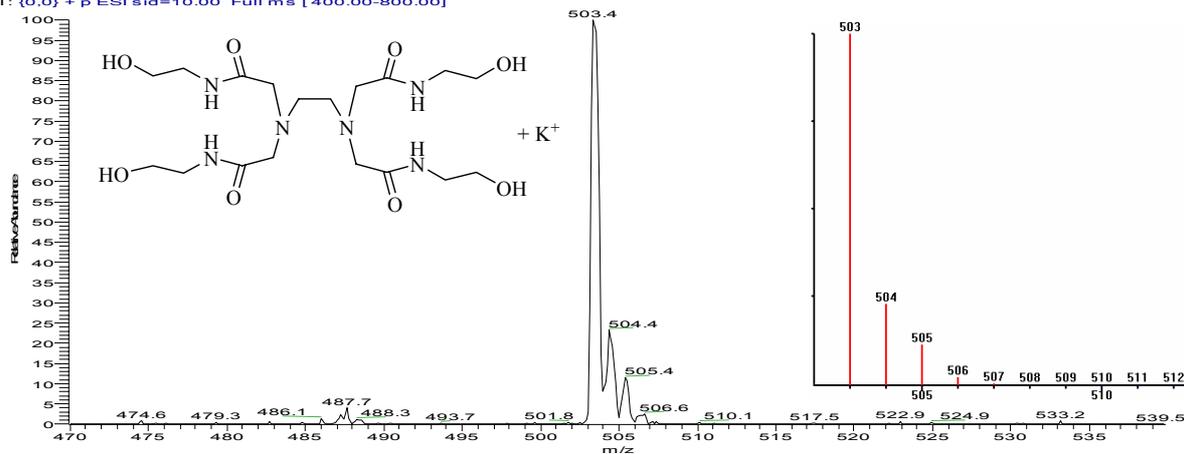


C₂₀H₂₀O₂K :

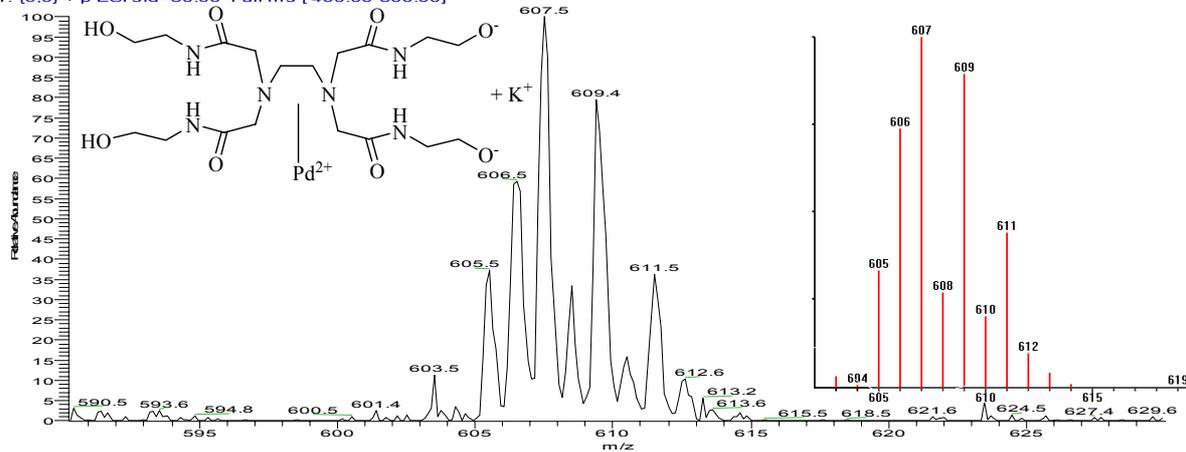




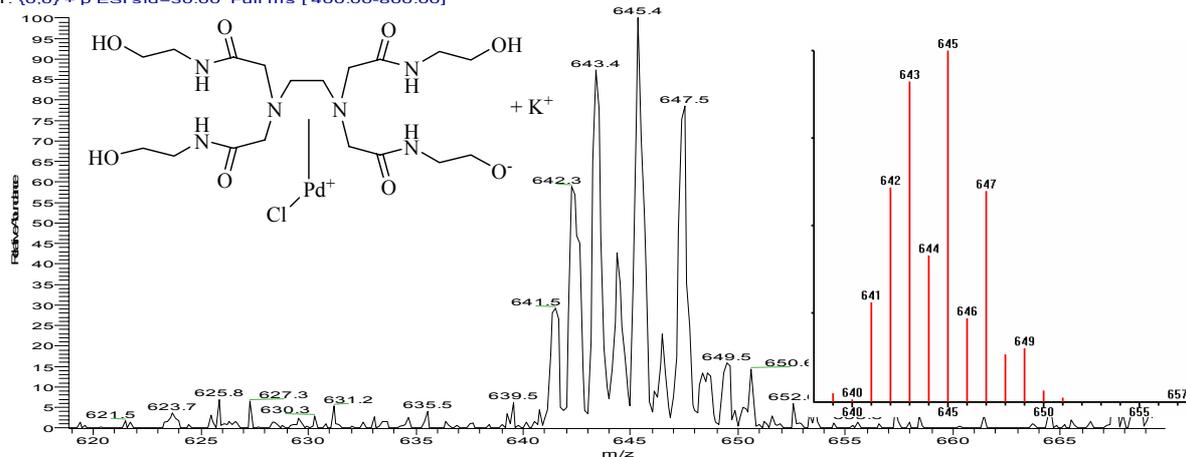
021119_11#77 RT: 1.14 AV: 1 NL: 1.05E7
T: (0.0) + p ESI sid=10.00 Full ms [400.00-800.00]

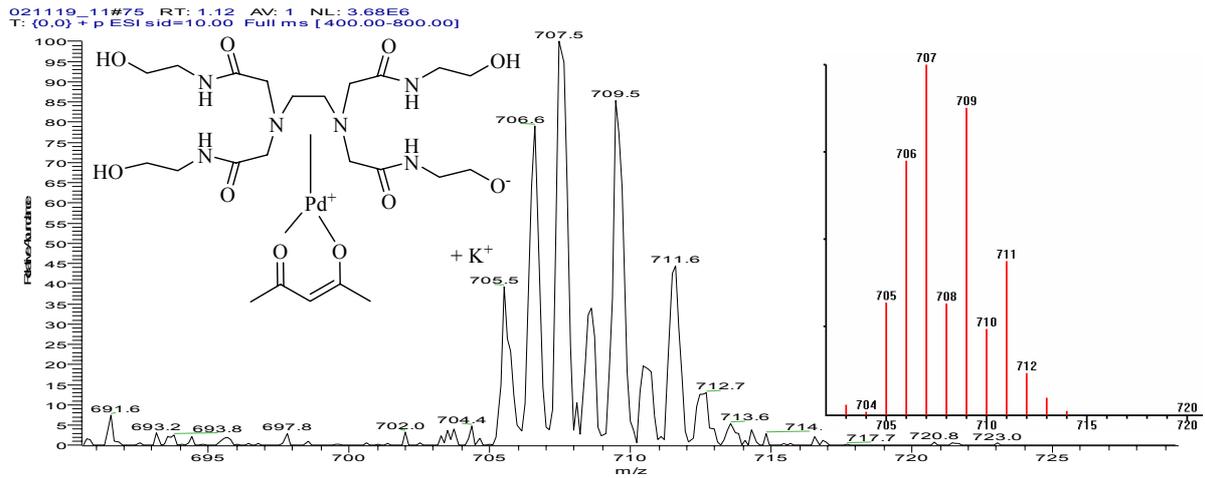


021119_10#75-76 RT: 1.12-1.13 AV: 2 NL: 2.37E6
T: (0.0) + p ESI sid=30.00 Full ms [400.00-800.00]

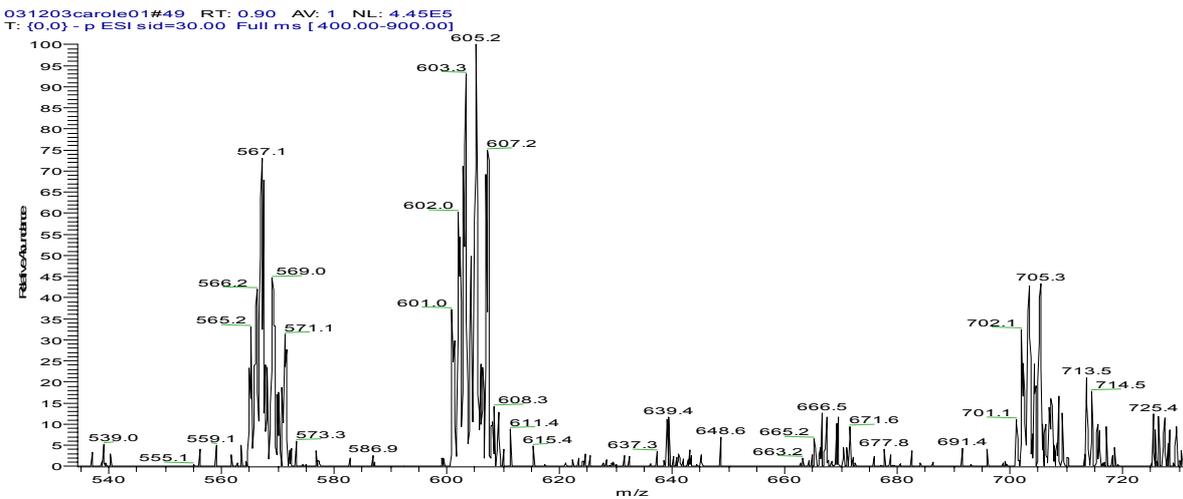


021119_12#73-75 RT: 1.09-1.12 AV: 3 NL: 7.31E5
T: (0.0) + p ESI sid=30.00 Full ms [400.00-800.00]



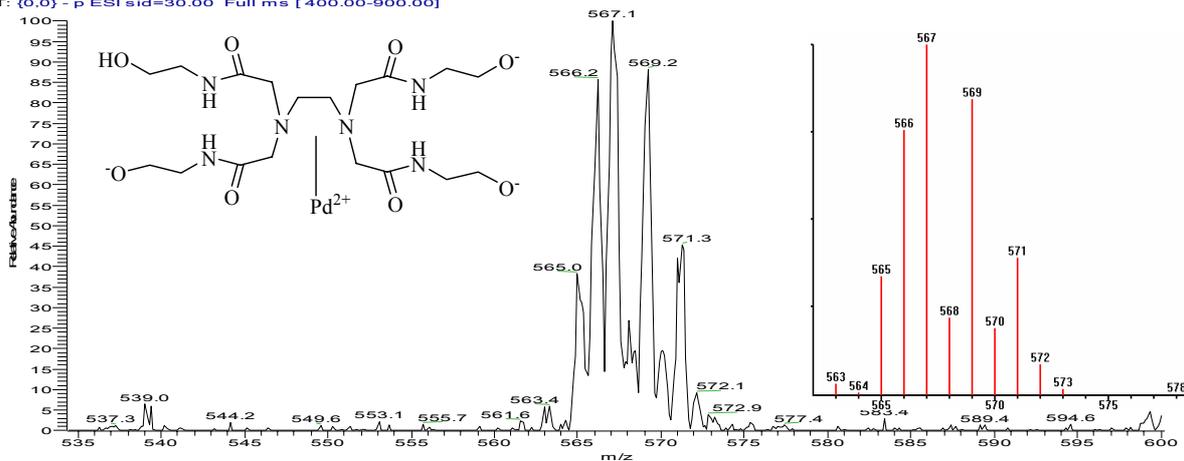
$C_{23}H_{42}O_{10}N_6PdK$:


🌀 Spectre III-6 : Injection en mode ESI (-) d'une solution de **I-1** / L_H : 1/1 (1 équiv.) ; **I-11** (1 équiv.) ; acacH (2 équiv.) ; K₂CO₃ (2 équiv.) dans un mélange H₂O / MeOH (1 mL / 1 mL).

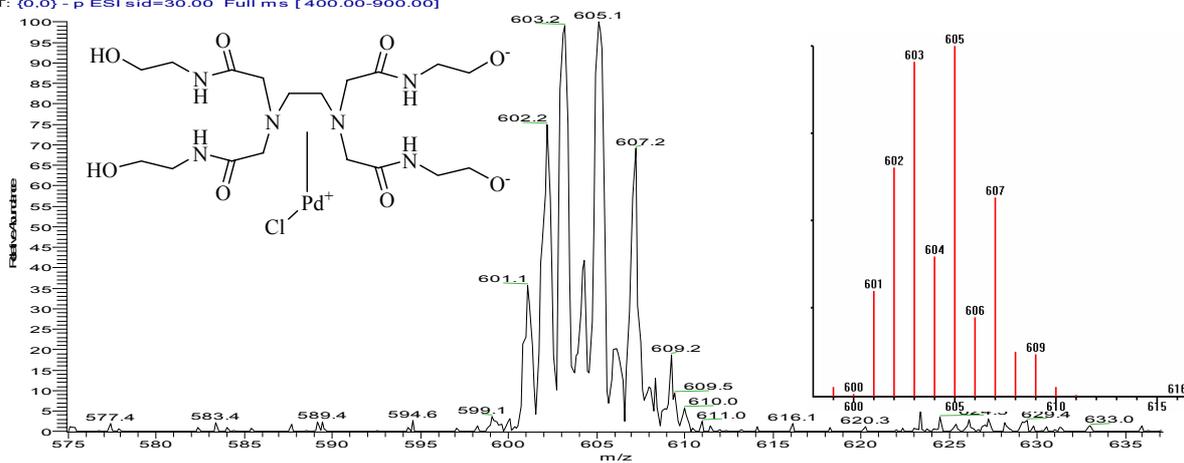




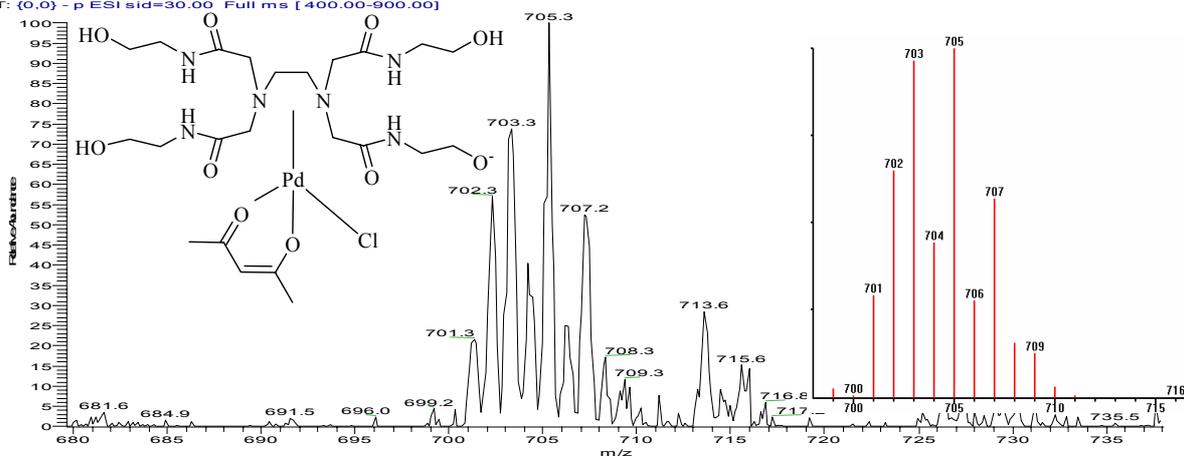
031203carole01#49-55 RT: 0.90-1.01 AV: 7 NL: 2.83E5
T: (0,0) - p ESI sid=30.00 Full ms [400.00-900.00]



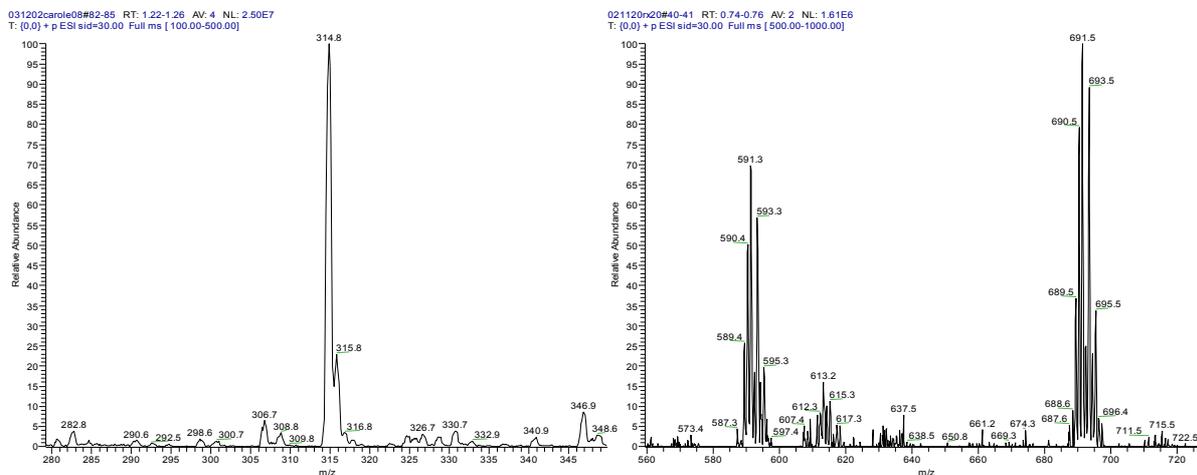
031203carole01#50-52 RT: 0.92-0.95 AV: 3 NL: 4.07E5
T: (0,0) - p ESI sid=30.00 Full ms [400.00-900.00]



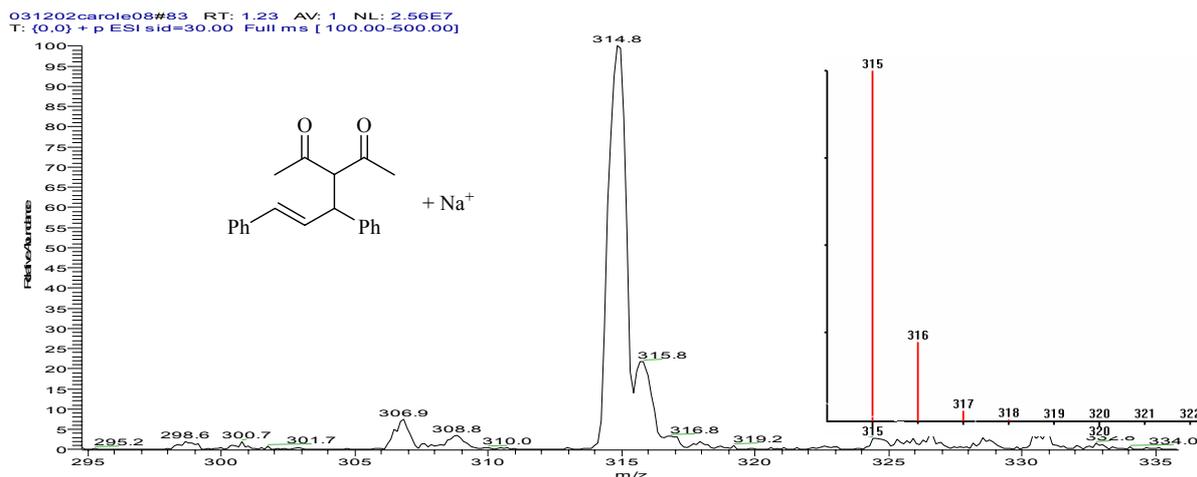
031203carole01#51-55 RT: 0.93-1.01 AV: 5 NL: 2.86E5
T: (0,0) - p ESI sid=30.00 Full ms [400.00-900.00]



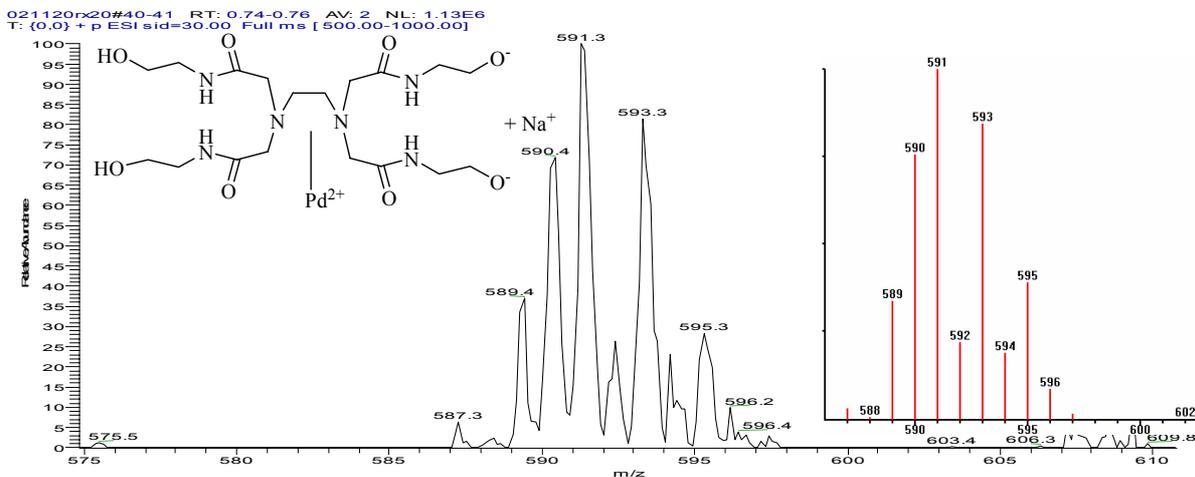
Spectre III-7 : Injection en mode ESI (+) d'une solution de **I-1** / L_H : 1/1 (0,2 équiv.) ; **I-11** (1 équiv.) ; acacH (2 équiv.) ; Na_2CO_3 (2 équiv.) dans un mélange H_2O / MeOH (1 mL / 1 mL).



$C_{20}H_{20}O_2Na$:

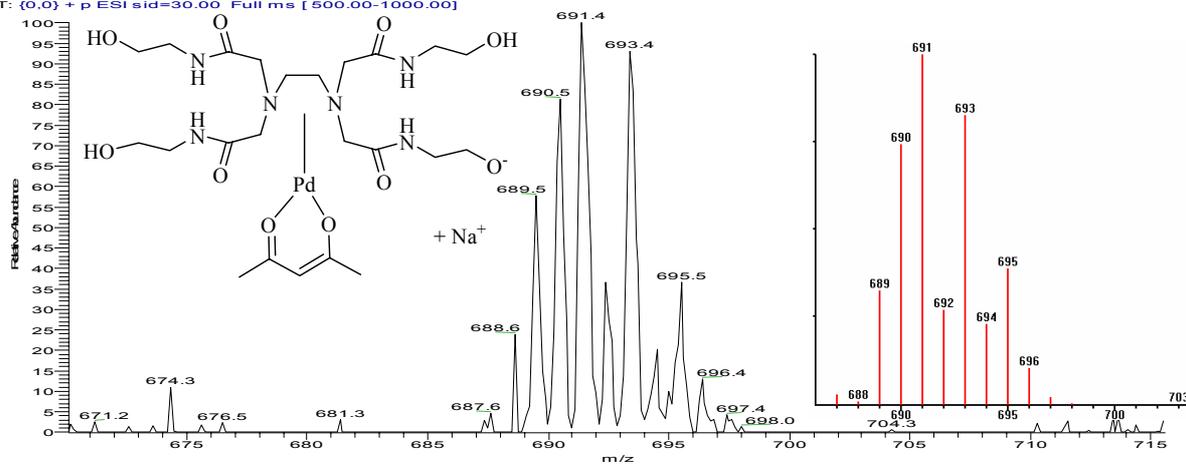


$C_{18}H_{34}O_8N_6PdNa$:





021120rx20#40 RT: 0.74 AV: 1 NL: 1.21E6
T: (0.0) + p ESI sid=30.00 Full ms [500.00-1000.00]



Références :

- ¹ Wayland B.B. ; Schramm R.F. *Inorg. Chem.* **1969**, 8, 971-976.
- ² Tatsuno Y. ; Yoshida T. ; Otsuka S. *Inorg. Synth.* **1990**, 28, 342-345.
- ³ Keana J.F.W. ; Mann J.S. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 2868-2871.
- ⁴ Le Bras J. ; Muzart J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 42, 431-433.
- ⁵ Ishikawa T. ; Mizuta T. ; Hagiwara K. ; Hagiwara K. ; Kudo T. ; Saito S. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 3702-3705.
- ⁶ Aramini A. ; Brinchi L. ; Germani R. ; Savelli G. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1793-1797.
- ⁷ Onaran M.B. ; Seto C.T. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 8136-8141.
- ⁸ Kao L.C. ; Stakem F.G. ; Patel B.A. ; Heck R.F. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 1267-1277.
- ⁹ Spogliarich R. ; Farnetti E. ; Graziani M. *Tetrahedron* **1991**, 47, 1965-1976.
- ¹⁰ Hill J.G. ; Rossiter B.E. ; Sharpless K.B. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 3607-3608.
- ¹¹ Watson I.D.G. ; Styler S.A. ; Yudin A.K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 5086-5087.
- ¹² Tsuji Y. ; Funato M. ; Ozawa M. ; Ogiyama H. ; Kajita S. ; Kawamura T. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 5779-5787.
- ¹³ Lindner E. ; Ghanem A. ; Warad I. ; Eichele K. ; Mayer H.A. ; Schurig V. *Tetrahedron : Asymmetry* **2003**, 14, 1045-1053.
- ¹⁴ Ruble J.C. ; Latham H.A. ; Fu G.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 1492-1493.
- ¹⁵ Wasserman H.H. ; Keller L.S. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 15, 4355-4356.
- ¹⁶ Keinan T. ; Peretz M. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 5302-5309.
- ¹⁷ Knight D.W. ; Redfern A.L. ; Gilmore J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2001**, 2874-2883.
- ¹⁸ Hayashi T. ; Yamamoto A. ; Ito Y. ; Nishioka E. ; Miura H. ; Yanagi K. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 6301-6311.
- ¹⁹ Eichelmann H. ; Gais H.J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 643-646.
- ²⁰ Muzart J. ; Pale P. ; Pete J.P. ; Riahi A. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1988**, 4, 731-739.
- ²¹ Kamijo S. ; Al-Masum M. ; Yamamoto H. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 691-694.
- ²² Gais H.J. ; Jagusch T. ; Spalthoff N. ; Gerhards F. ; Frank M. ; Raabe G. *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 4202-4221.
- ²³ Ross J. ; Chen W. ; Xu L. ; Xiao J. *Organometallics* **2001**, 20, 138-142.
- ²⁴ Eichelmann H. ; Gais H.J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 643-646.
- ²⁵ Feuerstein M. ; Laurenti D. ; Doucet H. ; Santelli M. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2002**, 182-183, 471-480.
- ²⁶ Nomura N. ; Rajanbabu T.V. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1713-1716.

-
- ²⁷ Martin C.J. ; Rawson D.J. ; Williams J.M.J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 3723-3730.
- ²⁸ Hayashi T. ; Yamamoto A. ; Hagihara T. ; Ito Y. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 191-194.
- ²⁹ Manabe K. ; Kobayashi S. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3241-3244.
- ³⁰ Hayashi T. ; Yamamoto A. ; Ito Y. *Chem. Lett.* **1987**, *1*, 177-180.
- ³¹ Doering W.E. ; Birladeanu L. ; Sarma K. ; Blaschte G. ; Scheidemantel V. ; Boese R. ; Benet-Bucholz J. ; Kläner F.G. ; Gerkhe J.S. ; Zimny B.U. ; Sustmann R. ; Korth H.G. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 193-203.
- ³² Manabe K. ; Kobayashi S. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3241.

**CHAPITRE IV : RÉACTIONS D'OXYDATIONS
PALLADOCATALYSÉES EN MILIEU AQUEUX**

1. Bibliographie – catalyse par le palladium (II) et oxydation

Bien que plus ancienne (notamment avec le procédé Wacker), la chimie du palladium (II) est beaucoup moins utilisée que celle du palladium (0),¹ elle repose sur deux propriétés :

☀ La propriété oxydante du palladium (II), ces réactions n'ont toutefois d'intérêt que si le palladium peut être réoxydé, c'est pourquoi le plus souvent ce sont des réactions menées en présence d'un oxydant en quantité stoechiométrique.

☀ Sa capacité de coordination aux oléfines.

Pour illustrer ces deux propriétés, nous commenterons des réactions d'oxydations d'alcools, de type Wacker ou encore d'isomérisations de double liaison.

Les réactions d'oxydations d'alcools primaires ou secondaires² catalysées par des quantités stoechiométriques de palladium (II) ont été découvertes au 19^e siècle. En version catalytique, il a fallu introduire des co-oxydants pour régénérer le palladium à son degré d'oxydation II.

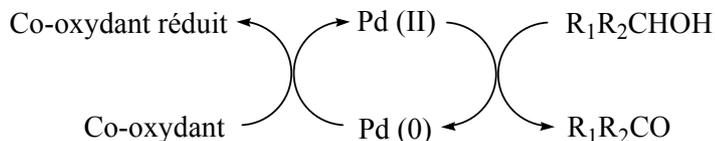


Schéma IV-1

Le co-oxydant idéal serait l'oxygène moléculaire, toutefois d'autres co-oxydants sont couramment utilisés, des peroxydes (*t*-BuOOH, HOOH), des dérivés halogénés (ArBr, ArI) ou des métaux moins onéreux que le palladium (Cu (II)). A la place des co-oxydants, peuvent être utilisés des accepteurs d'hydrogène tels que des doubles liaisons.

☀ Pour les réactions d'isomérisations de doubles liaisons, le mécanisme passe par un intermédiaire de type π -allylpalladium tel que représenté sur le schéma IV-2.³

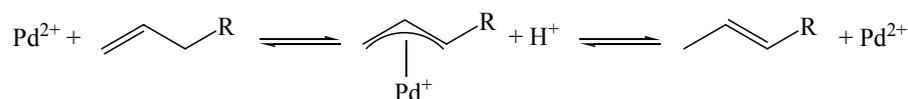


Schéma IV-2

• La réaction de type Wacker, quant à elle, offre de plus grandes possibilités synthétiques. Celle-ci correspond formellement à la réaction d'oléfines avec des nucléophiles (C, O, N). La découverte de cette réaction à la fin des années 50 a surtout permis le développement industriel de la transformation de l'éthylène en acétaldéhyde⁴ (schéma IV-3) où le nucléophile est l'eau. Dans cet exemple, le Pd (0) est réoxydé en Pd (II) in situ à l'aide d'un sel de cuivre (II) en quantité catalytique, lui-même régénéré par HCl / O₂.

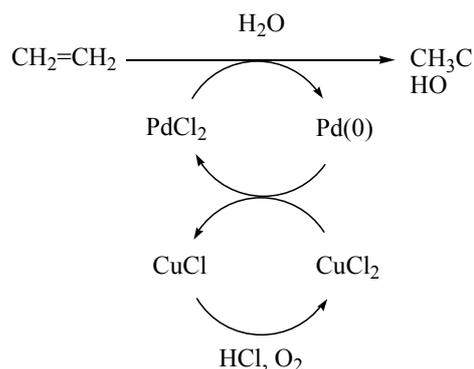
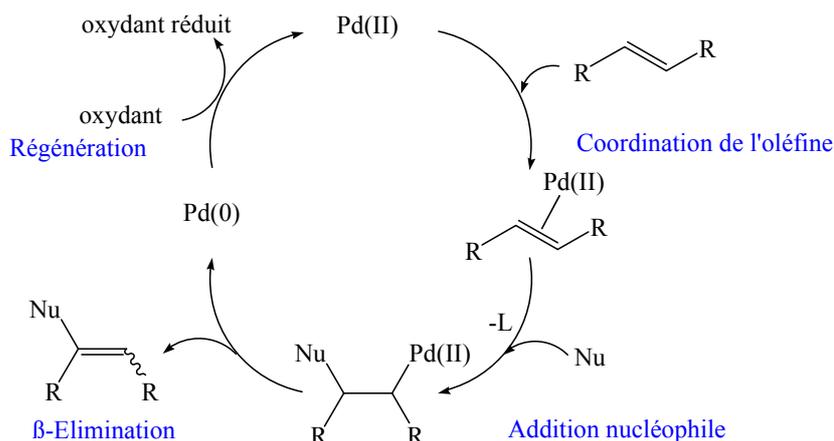


Schéma IV-3

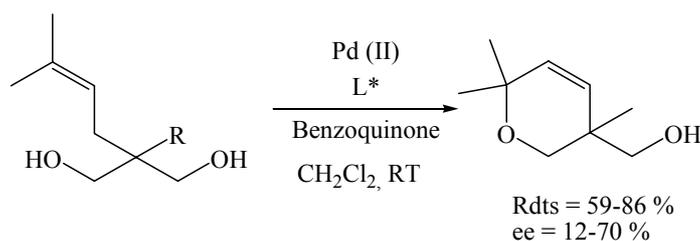
Cette réaction s'est généralisée à divers alcènes pour conduire aux cétones correspondantes.⁵

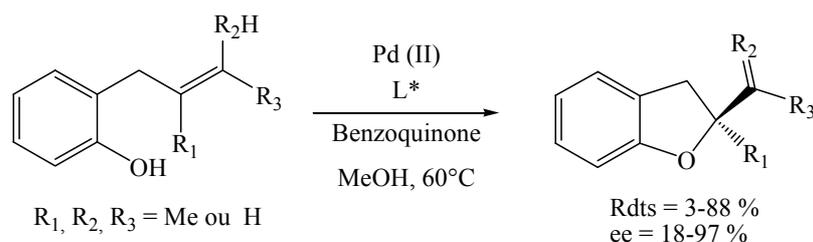
Le procédé a ensuite évolué vers des oxydations plus vertes, notamment avec l'utilisation de l'eau oxygénée comme co-oxydant qui fournit comme unique sous-produit de l'eau et a permis des oxydations en milieux organiques (alcool, DMF, AcOH). Par la suite, d'autres nucléophiles ont été utilisés, le plus souvent oxygénés (des alcools ou des acides) mais aussi azotés (des amines peu basiques). Le cycle catalytique comprend quatre étapes (schéma IV-4) :

*Schéma IV-4*

Après une première étape de coordination du palladium (II) sur la double liaison suivie de l'addition du nucléophile, le produit d'oxydation est obtenu et le palladium est réduit en Pd (0). Sa réoxydation en Pd (II) permet de poursuivre la réaction avec un nouveau cycle.

Des versions intramoléculaires de la cyclisation de type Wacker⁶ ont fait ensuite leur apparition, avec une quantité stoechiométrique⁷ de catalyseur dans un premier temps puis en quantité catalytique⁸ dans un deuxième temps. Des versions énantiosélectives avec des alcools insaturés⁹ (schéma IV-5) conduisant à la synthèse de dihydropyranes ont suivies. De même, des benzofuranes ont été obtenus à partir de substrats dérivés de l'allylphénol¹⁰ (schéma IV-6). Les ligands chiraux utilisés sont des dérivés de bisoxazolines ou encore la spartéine.¹¹

*Schéma IV-5*

*Schéma IV-6*

Le ligand \mathbf{L}_H ayant montré une affinité particulière pour le palladium (II) lors de l'étude de réactions de substitutions allyliques catalysées par **I-1** (cf. chapitre III.1), ce dernier a été testé dans différentes réactions catalysées par le Pd (II).

2. Les différents essais d'oxydation

Des études d'oxydations d'alcools¹² ainsi que d'isomérisations d'alcools allyliques¹³ ont été largement développées au laboratoire. Notre intérêt s'est donc porté en premier lieu sur une étude d'oxydation d'alcools insaturés en présence de palladium (II) et du ligand \mathbf{L}_H . Toutefois, les différents essais menés en faisant varier la source de palladium, l'oxydant, le solvant et la température n'ont pas permis l'obtention de produits d'oxydation.

Un autre essai a été entrepris sur le couplage oxydatif d'anilides avec des oléfines par activation de liaison C-H.¹⁴ Néanmoins, l'application de nos conditions à cette réaction (utilisation de $\text{Pd}(\text{OCOFCF}_3)_2 / \mathbf{L}_H$ comme catalyseur) n'a conduit à aucune conversion des produits de départ.

Nous présenterons donc uniquement la réaction d'oxydation du styrène et la réaction de l'allylphénol en conditions oxydantes.

2.1. Oxydation du styrène

Les oxydations d'oléfines terminales sont des réactions bien connues et d'intérêt industriel. Celles-ci ont d'ailleurs été fortement étudiées : en catalyse par transfert de phase avec l'eau oxygénée comme co-oxydant,¹⁵ en microémulsion¹⁶ ou encore dans les liquides

ioniques.¹⁷ Toutefois, la présence de complexes de cuivre comme co-oxydants a longtemps empêché l'utilisation de ligands avec le palladium (II).

En 2005, l'oxydation de dérivés du styrène par le TBHP en présence de palladium (II) et d'un ligand de type carbène N-hétérocyclique a fait l'objet d'une étude plus complète¹⁸ (schéma IV-7). De très bonnes sélectivités ont été obtenues en faveur des cétones par rapport aux produits de coupure, souvent observés.

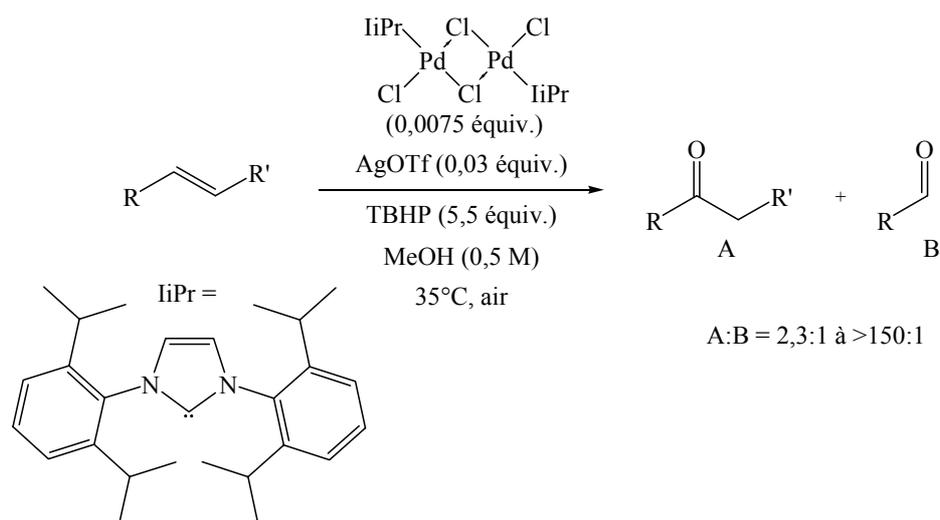


Schéma IV-7

La réaction d'oxydation du styrène a donc été étudiée avec différentes sources de palladium (II), en présence de L_H et en utilisant des co-oxydants divers (schéma IV-8 et tableau IV-1).

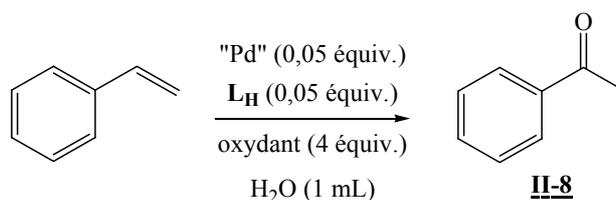


Schéma IV-8

Tableau IV-1 : Etude de la source de palladium et du co-oxydant dans la réaction d'oxydation du styrène ^a

Entrée	Catalyseurs	Oxydants	Temp. (°C)	Rdts en II-8 (%)
1	Pd(OAc) ₂ + L_H	<i>t</i> -BuOOCOPh	80	-
2	PdCl ₂ (MeCN) ₂ + L_H	<i>t</i> -BuOOCOPh	80	-
3	PdCl ₂ (MeCN) ₂ + L_H	H ₂ O ₂	80	19
4	PdCl ₂ (MeCN) ₂ + L_H	<i>t</i> -BuOOH	20	38

^a Conditions : Pd + **L_H** 1 : 1 (0,05 équiv.) ; substrat (1,5 mmol) ; oxydant (4 équiv.) ; H₂O (1 mL) ; 20 h

Aucune conversion du styrène n'est observée lors de l'utilisation de *t*-BuOOCOPh comme co-oxydant, que ce soit en présence de Pd(OAc)₂ (entrée 1) ou PdCl₂(MeCN)₂ (entrée 2).

Lors de l'utilisation d'hydropéroxyde d'hydrogène (entrée 3) ou de *t*-butyle (entrée 4), l'acétophénone **II-8** est l'unique produit formé. Toutefois, les faibles rendements obtenus nous ont conduits à ne pas poursuivre cette étude.

2.2. Découverte d'une nouvelle réactivité

Les réactions de cyclisation de type Wacker peuvent apporter des solutions synthétiques intéressantes. Nous avons donc mis en réaction l'allylphénol dans nos conditions en présence de palladium (II) et du ligand **L_H** mais aucun produit de cyclisation n'a été obtenu. Par contre, divers produits, dépendants du co-oxydant utilisé, ont pu être mis en évidence. Ces différents cas de figure seront examinés dans le paragraphe suivant.

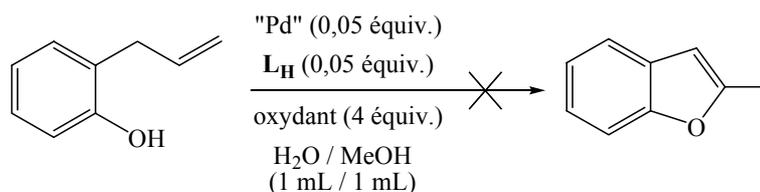


Schéma IV-9

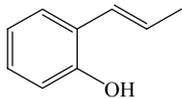
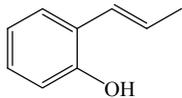
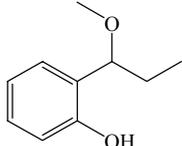
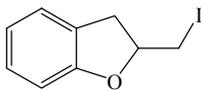
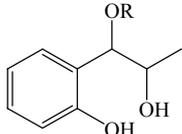
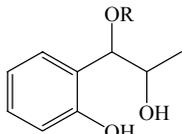
3. Réaction avec l'allylphénol

3.1. Optimisation de la réaction

3.1.a. Choix de l'oxydant

Cette étude a porté sur l'utilisation de cinq co-oxydants courants : un métal ($\text{Cu}(\text{OAc})_2$), un oxydant organique (la benzoquinone), un halogène (I_2) et des hydroperoxydes (H_2O_2 et *t*-BuOOH) (tableau IV-2).

Tableau IV-2 : Etude de différents oxydants dans la réaction avec l'allylphénol ^a

Entrée	Catalyseurs	Oxydants	Tps (h)	Produits (%)
1	$\text{Pd}(\text{OCOFCF}_3)_2 + \text{L}_\text{H}$	-	24	 II-28 : 99
2	$\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$	$\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1 équiv.)	72	 II-28 : 99
3	$\text{Pd}(\text{OCOFCF}_3)_2 + \text{L}_\text{H}$	 (4 équiv.)	24	 II-9 : 20
4	$\text{Pd}(\text{OCOFCF}_3)_2 + \text{L}_\text{H}$	I_2 (4 équiv.)	2,5	 II-11 : 99
5	$\text{Pd}(\text{OCOFCF}_3)_2 + \text{L}_\text{H}$	<i>t</i> -BuOOH 70% (4 équiv.)	144	 II-14 (R = H) : 13 II-15 (R = Me) : 21
6	$\text{Pd}(\text{OCOFCF}_3)_2 + \text{L}_\text{H}$	H_2O_2 35% (4 équiv.)	24	 II-14 (R = H) : 35 II-15 (R = Me) : 47

^a Conditions : Pd + L_H 1 : 1 (0,05 équiv.) ; substrat (1,5 mmol) ; oxydant (4 équiv.) ; $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ (1 mL/1 mL) ; 50°C

L'absence de co-oxydant (entrée 1) ou l'utilisation d'acétate de cuivre en quantité stoechiométrique (entrée 2) provoquent uniquement l'isomérisation de la double liaison fournissant **II-28**.

L'utilisation de la benzoquinone (entrée 3) conduit à l'éther **II-9**. Sa formation correspond à l'addition sélective en position benzylique d'une molécule de solvant : le méthanol, après isomérisation de la double liaison. L'utilisation de l'éthanol à la place du méthanol a permis l'obtention d'un produit similaire, l'éther éthylique **II-10**. Toutefois, les rendements obtenus sont faibles. Le rôle de la benzoquinone BQ n'est pas défini (schéma IV-10).

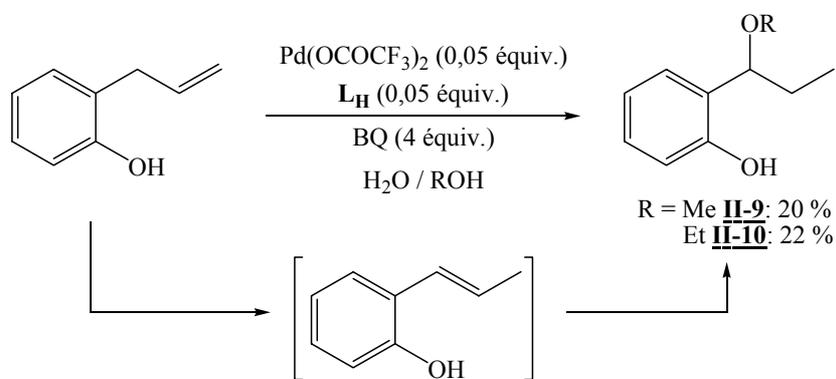
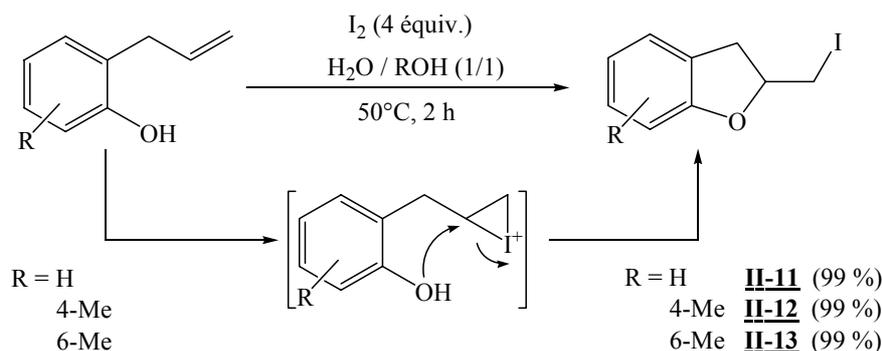


Schéma IV-10

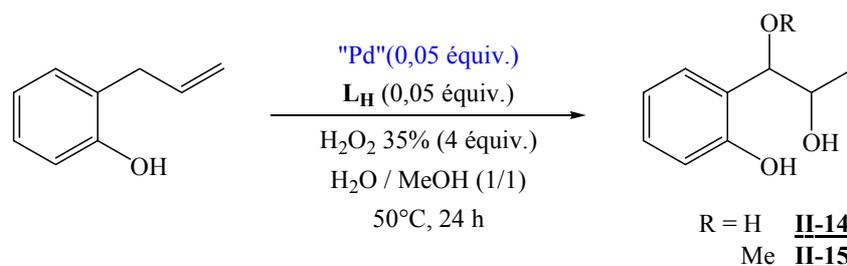
En présence de I_2 (entrée 4), un éther cyclique porteur d'un atome d'iode est formé. D'après les exemples de la littérature, la synthèse de iodofuranes met en jeu des réactivités d'acides de Lewis tels que SnCl_4 ¹⁹ ou ZnCl_2 .²⁰ Une première hypothèse fut donc un mécanisme catalysé par un acide de Lewis : le palladium (II) en milieu aqueux. Cependant, après d'autres essais sur la quantité de catalyseur, il est apparu que ce dernier n'intervenait pas dans le mécanisme réactionnel. Seul l'iode présent en très grande quantité est à l'origine de cette réactivité avec le passage probable par un ion iodonium (schéma IV-11). Cette réactivité a pu être vérifiée sur deux autres substrats et a conduit à des rendements quantitatifs en **II-12** et **II-13**.

Schéma IV-11

Une autre réactivité est observée lors de l'utilisation de l'hydropéroxyde de *t*-butyle (entrée 5) et le peroxyde d'hydrogène (entrée 6), deux produits de réaction sont obtenus avec des rendements globaux de 34 et 82 % respectivement : le premier composé obtenu possède deux fonctions alcools sur la chaîne propylique en α et β du cycle : **II-14**, le second possède une fonction éther en α et une fonction alcool en β : **II-15**. Ces deux produits sont toutefois obtenus avec de meilleurs rendements lors de l'utilisation de l'eau oxygénée. De plus, dans un contexte de chimie verte, il s'avère que ce dernier est le plus adéquat du fait de l'obtention d'une molécule d'eau comme sous produit de réaction. De plus, des produits similaires, extraits de plantes (*Pimpinella Thellungiana*) ont été brevetés en 1997 pour leur activité thérapeutique (anti-hypertenseur).²¹ Cette réaction a donc été plus particulièrement étudiée.

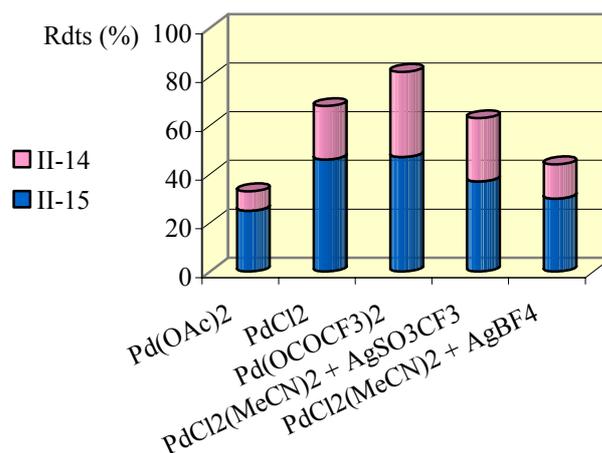
3.1.b. Les sources de palladium

L'optimisation des conditions de cette nouvelle réaction a été entreprise, notamment en faisant varier les sources de palladium (II), en présence d'eau oxygénée comme oxydant en milieu eau et alcool (schéma IV-12).

Schéma IV-12

Cinq sources de palladium ont été testées, dont deux préparées in situ par addition de sels d'argent. Les résultats obtenus sont présentés sur le graphique IV-1 :

Graphique IV-1 : Variation de la source de palladium (II) dans la réaction avec l'allylphénol ^a



^a Conditions : **II-1** + L_H 1 : 1 (0,05 équiv.) ; allylphénol (1,5 mmol) ; H₂O₂ 35 % (4 équiv.) ; H₂O / MeOH : 1 mL / 1 mL ; 50°C ; 24 h

Les différentes sources de palladium ont conduit à des rendements globaux de 33 à 83 %. Toutefois, il est à noter que les résultats obtenus avec les complexes de palladium préparés avec le trifluorométhanesulfonate d'argent ou le tétrafluoroborate d'argent sont difficilement reproductibles. Le trifluoroacétate de palladium (II) **II-1** se révèle comme le meilleur catalyseur.

Les conditions de réaction étant définies, l'étude s'est poursuivie par la variation des solvants et des substrats.

3.2. Développement de la réaction

3.2.a. Variation des alcools

Lors de l'optimisation des conditions de réaction, le méthanol a été utilisé comme co-solvant et la fonction éther formé correspond à un groupement méthoxy. L'eau et l'alcool, en

plus de leur rôle de solvant, sont aussi des réactifs. Différents alcools ont donc été mis en réaction dans les conditions définies au schéma IV-13 (tableau IV-3).

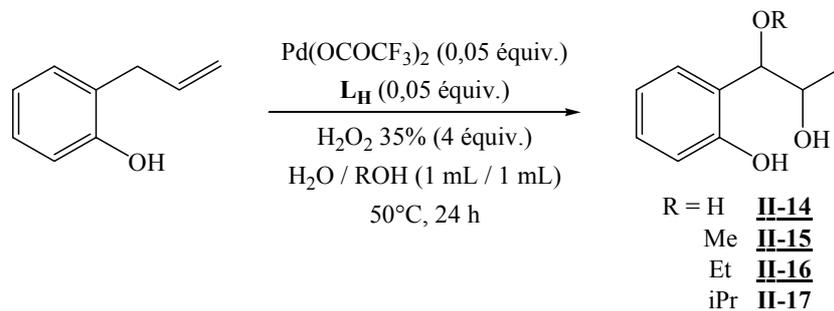


Schéma IV-13

Tableau IV-3 : Réaction de l'allylphénol avec divers alcools ^a

Entrée	Solvants (mL)	Rdts en diol-éther (%) Rdts en triol II-14 (%)	
1	H ₂ O / MeOH (1 / 1)	II-15 : 47 (R = Me)	35
2	H ₂ O / EtOH (1 / 1)	II-16 : 38 (R = Et)	43
3	H ₂ O / <i>i</i> PrOH (1 / 1)	II-17 : 38 (R = <i>i</i> Pr)	38
4	MeOH (2)	II-15 : 75 (R = Me)	20
5	H ₂ O (2)	0	46
6	H ₂ O / DMF (1 / 1)	0	50

^a Conditions : Pd(OCOCF₃)₂ + L_H 1 : 1 (0,05 équiv.) ; substrat (1,5 mmol) ; H₂O₂ 35 % (4 équiv.) ; 50°C ; 24 h

Lorsque l'eau et l'alcool sont introduits en volumes équivalents, les deux produits de réaction sont obtenus avec des rendements proches. Avec le méthanol (entrée 1), l'éthanol (entrée 2) et l'*isopropanol* (entrée 3), les produits **II-15**, **II-16** et **II-17** sont obtenus respectivement avec des rendements de l'ordre de 40 % parallèlement à la formation du triol

II-14 avec des rendements également de l'ordre de 40 %. Quel que soit l'alcool utilisé, la fonction éther est introduite sélectivement en position benzylique.

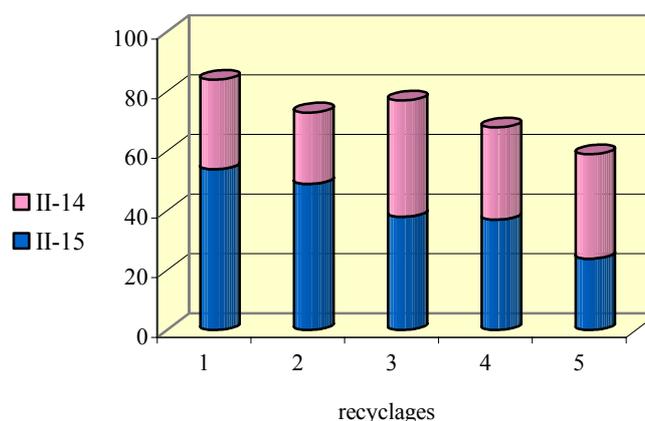
L'utilisation de méthanol seul comme milieu de réaction (entrée 4) favorise largement la formation de **II-15**, toutefois **II-14** est aussi obtenu et résulte de l'introduction de H₂O₂ en solution aqueuse, une proportion non négligeable d'eau est alors présente dans le milieu.

L'utilisation de l'eau comme seul solvant (entrée 5) conduit à la formation de **II-14** avec un rendement modeste qui peut s'expliquer par l'insolubilité du substrat. Pour palier à ce phénomène, un essai a été conduit en présence de DMF et d'eau (entrée 6), afin d'homogénéiser le système. Toutefois, il n'a pas été observé de nette amélioration du rendement.

3.2.b. Recyclages

Par la suite, des tentatives de recyclage de la phase aqueuse ont été menées (graphique IV-2). Après une première réaction de l'allylphénol dans un mélange eau / MeOH (schéma IV-13), les produits organiques sont extraits par de l'éther et la phase aqueuse est récupérée. Cette dernière est réutilisée pour une nouvelle réaction, on ajoute à nouveau le substrat et l'oxydant.

Graphique IV-2 : Recyclage de la phase aqueuse de la réaction de l'allylphénol catalysée par **II-1/L_H**^a



^a Conditions : **II-1** + L_H 1 : 1 (0,05 équiv.) ; substrat (1,5 mmol) ; H₂O₂ 35 % (4 équiv.) ; H₂O / MeOH : 1 mL / 1 mL ; 50°C ; 24 h

Au cours des recyclages effectués, une légère baisse des rendements a pu être observée, le rendement global du cinquième cycle avoisinant les 60 % soit une chute d'environ 20 %. Les proportions des deux produits, **II-15** et **II-14** sont variables, la proportion de ce dernier augmentant du fait de l'introduction à chaque cycle d'oxydant en milieu aqueux.

3.2.c. Extension de la réaction à différents allylphénols

Afin de généraliser la réaction, d'autres substrats possédant des substituants sur le cycle phénolique ont été utilisés. L'application des conditions de température et de temps de réaction définies pour l'allylphénol n'ont pas permis l'obtention d'une réaction reproductible, les substrats montrant une faible solubilité dans les milieux eau / alcool. Ces conditions ont donc été modifiées : 72 h à température ambiante dans un milieu eau / alcool : 1/2 (schéma IV-14).

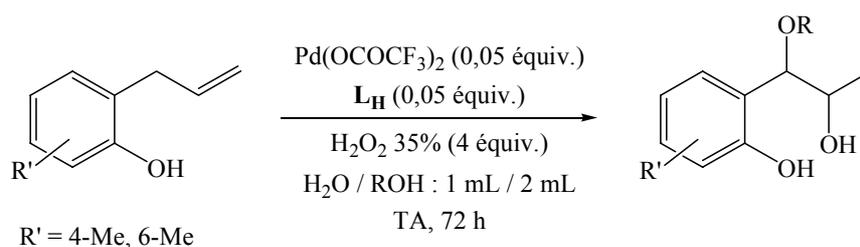


Schéma IV-14

Trois alcools ont été utilisés comme co-solvants avec le 2-allyl-4-méthylphénol (tableau IV-4) et le 2-allyl-6-méthylphénol (tableau IV-5).

Tableau IV-4 : Réaction du 2-allyl-4-méthylphénol avec divers alcools ^a

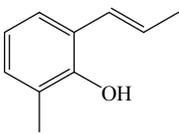
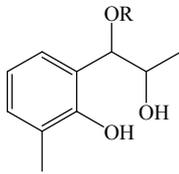
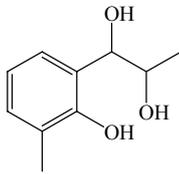
Entrée	Solvants (mL)	Rdts en II-29 (%)	Rdts en diol-éther (%)	Rdts en triol II-18 (%)
1	$\text{H}_2\text{O} / \text{MeOH}$ (1 / 2)	0	II-19 : 41 (R = Me)	18

2	H ₂ O / EtOH (1 / 2)	22	II-20 : 31 (R = Et)	21
3	H ₂ O / <i>i</i> PrOH (1 / 2)	17	II-21 : 24 (R = <i>i</i> Pr)	20

^a Conditions : **II-1** + L_H 1 : 1 (0,05 équiv.) ; substrat (1,5 mmol) ; H₂O₂ 35 % (4 équiv.) ; température ambiante ; 72 h ; conv. = 100 %

Avec le 2-allyl-4-méthylphénol (tableau IV-4), les deux produits de réaction attendus ont été obtenus : le premier un diol-éther et le second le triol **II-18**, avec des rendements de 59 à 74 %. Lorsque la réaction n'est pas totale après 72 h, le produit d'isomérisation **II-29** est récupéré avec un rendement pouvant atteindre 22 %. Les rendements relativement bons lorsque le co-solvant est le méthanol ou l'éthanol deviennent moyens avec l'*i*-propanol.

Tableau IV-5 : Réaction du 2-allyl-6-méthylphénol avec divers alcools ^a

Entrée	Solvants (mL)	Rdts en II-30 (%)	Rdts en diol-éther (%)	Rdts en triol II-22 (%)
				
1	H ₂ O / MeOH (1 / 2)	17	II-23 : 30 (R = Me)	15
2	H ₂ O / EtOH (1 / 2)	15	II-24 : 41 (R = Et)	18
3	H ₂ O / <i>i</i> PrOH (1 / 2)	17	II-25 : 7 (R = <i>i</i> Pr)	17

^a Conditions : **II-1** + L_H 1 : 1 (0,05 équiv.) ; substrat (1,5 mmol) ; H₂O₂ 35 % (4 équiv.) ; température ambiante ; 72 h ; conv. = 100 %

Avec le 2-allyl-6-méthylphénol (tableau IV-5), une baisse de réactivité est observée. Le rendement global atteint 62 % en milieu eau / MeOH, 74 % en milieu eau / EtOH mais avec l'*isopropanol* comme co-solvant le rendement n'excède pas 41 %. De même que lors de l'étude du 2-allyl-4-méthylphénol, le produit d'isomérisation de la double liaison **II-30** a été isolé avec des rendements de l'ordre de 17 %.

D'autres dérivés de l'allylphénol ont été testés, avec un substituant chlore ou méthoxy en position 4 sur le cycle ou encore avec une modification de la chaîne linéaire (chaîne but-2-ényle), mais ces substrats n'ont pas conduits aux produits d'oxydation correspondants de façon propre et sélective (schéma IV-15).

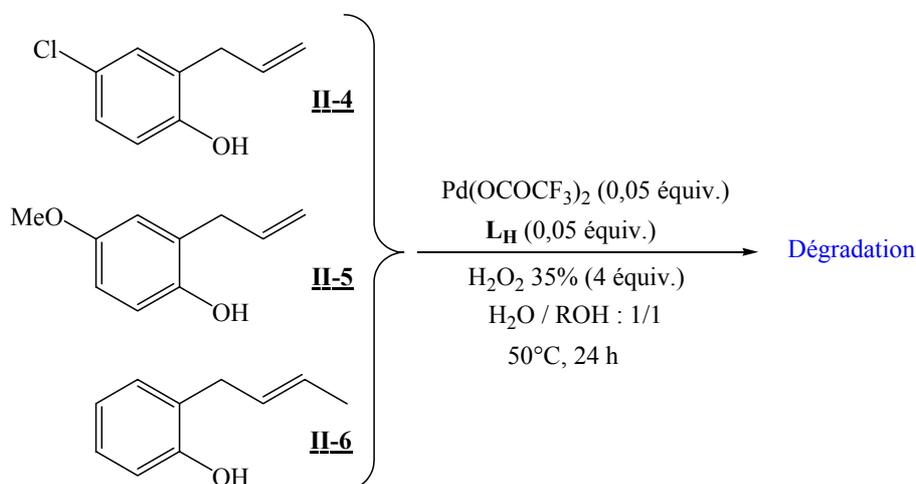


Schéma IV-15

3.2.d. Substrats non phénoliques– limites du système

Avec l'allylbenzène, la réaction s'arrête après l'isomérisation de la double liaison du substrat parallèlement à la formation de palladium noir (schéma IV-16). Ce résultat souligne l'importance de la fonction phénol dans la suite de la réaction.

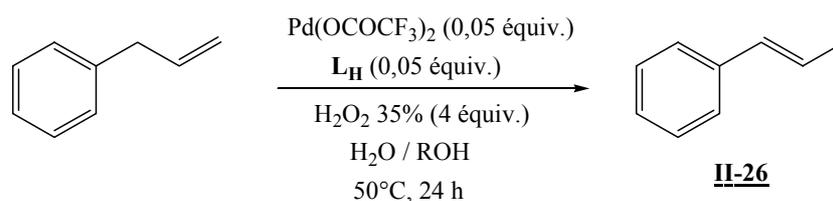


Schéma IV-16

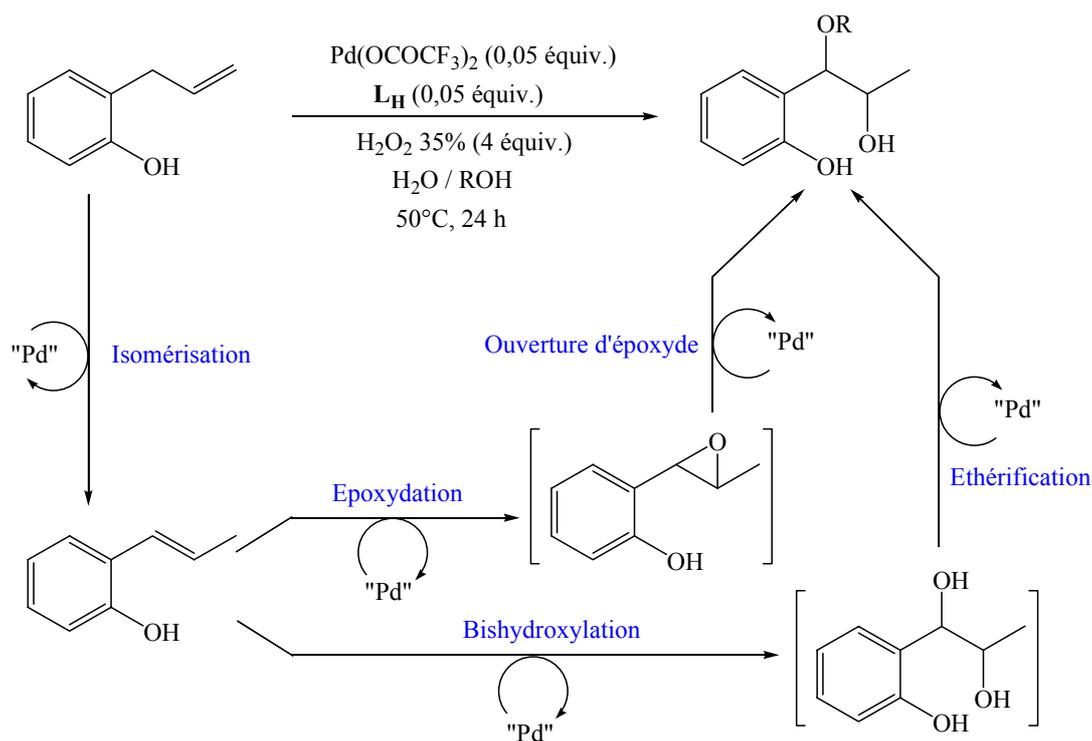


Schéma IV-18

3.3.b. Analyse de l'étape d'isomérisation

Deux observations, faites au cours de l'optimisation et du développement de la réaction, permettent de suggérer l'isomérisation comme première étape du cycle réactionnel. La première est l'obtention du produit d'isomérisation de l'allylphénol **II-28**, quantitativement, lorsque la réaction est conduite en absence d'oxydant (tableau IV-2, entrée 1). La seconde est l'obtention du produit d'isomérisation de l'allylbenzène **II-26** dans les conditions de la réaction (schéma IV-16).

L'isomérisation de la double liaison de l'allylphénol est connue depuis longtemps que ce soit en présence de catalyseurs au ruthénium ou au palladium. Les catalyseurs au ruthénium²² conduisent à un mélange d'isomères Z et E. Lors de l'utilisation de $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$ ²³ ou $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$ ²⁴ l'isomère prédominant est de stéréochimie trans. Dans nos conditions, seul l'isomère trans est obtenu (confirmé par la valeur de constante de couplage entre les protons de la double liaison de 15,9 Hz).

3.3.c. Bishydroxylation ou époxydation ?

La suite du mécanisme a été étudiée à partir du produit isomérisé **II-28**, d'une part en absence de catalyseur (voie A) et d'autre part en sa présence (voie B) (schéma IV-19).

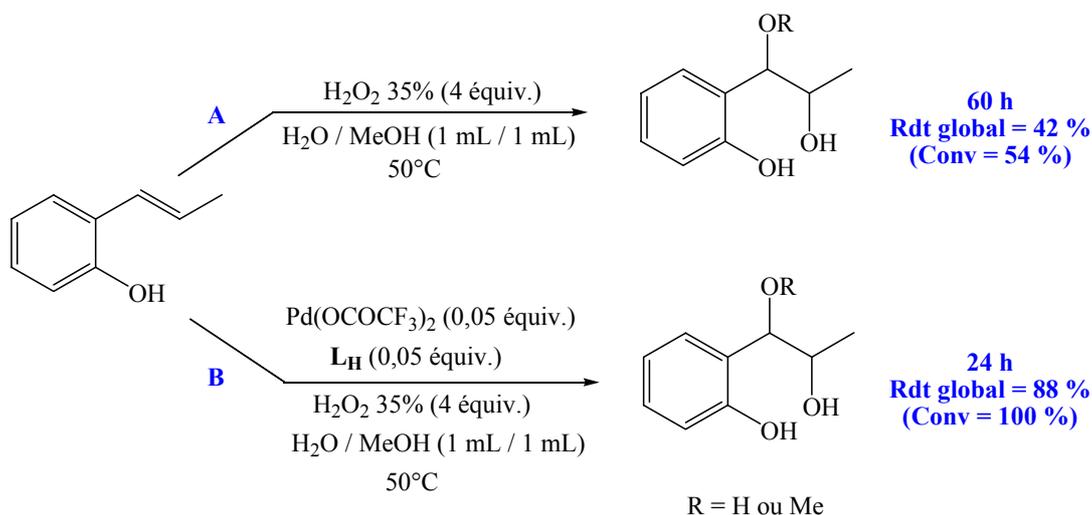


Schéma IV-19

Que ce soit en présence ou en absence de métal, la réaction a lieu et conduit aux deux produits attendus, cependant l'intermédiaire supposé d'époxydation n'a pas été observé. La réaction est plus rapide en présence du métal, ce dernier joue donc bien le rôle de catalyseur dans cette étape.

La réaction en absence de catalyseur peut résulter d'une activation de l'oxydant, le peroxyde d'hydrogène, par la fonction phénolique (schéma IV-20). En effet, en 2003, l'équipe de Jacobs²⁵ a mis en évidence une réaction d'époxydation en absence de métal dans le phénol comme solvant. L'activation de l'oxydant serait due à la formation de liaisons hydrogène intermoléculaires avec la fonction phénolique activant le transfert de l'atome d'oxygène. Le rôle du phénol serait purement catalytique.

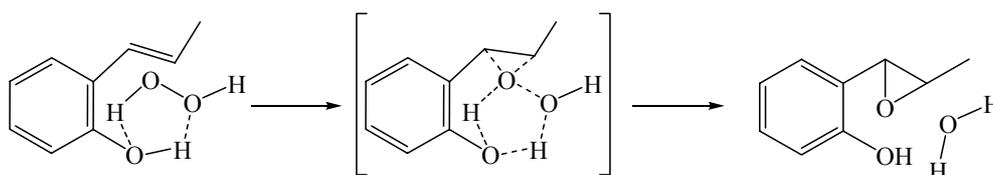


Schéma IV-20

La possibilité d'une bishydroxylation et non pas d'une époxydation en deuxième étape ne peut être exclue. Toutefois, lorsque le triol **II-14** est soumis aux conditions de réaction en présence de métal, aucune conversion en diol-éther n'est observée après 24 h de chauffage (schéma IV-21).

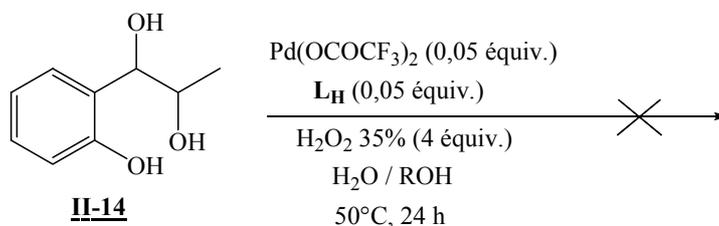


Schéma IV-21

Un deuxième test consiste à mettre en œuvre la réaction de l'allylphénol pendant un temps plus long de 48 h. Les rendements en **II-14** et **II-15** restent inchangés, **II-14** ne se transforme donc pas en **II-15**. Il semble donc que la réaction ne fasse pas intervenir un intermédiaire bishydroxylé.

L'époxyde n'ayant pas été isolé jusqu'alors, on s'est proposé de le synthétiser par des méthodes classiques d'époxydation. La méthode choisie fut l'époxydation de Sharpless, catalysée par VO(acac)₂ avec le TBHP comme oxydant.²⁶ Cette méthode présente l'avantage de pouvoir s'affranchir de la protection de la fonction phénol sur les substrats 2-(2-alkényl)-phénol, l'utilisation du *m*-CPBA pouvant parfois conduire à la cyclisation en dihydrofurane.²⁷ Ces conditions opératoires ont donc été appliquées à **II-28** mais le produit obtenu est le 1-(*o*-hydroxyphényl)-propan-2-one. La formation d'un tel produit s'explique par un réarrangement de l'époxyde en cétone : coupure de la liaison C-O benzylique puis migration 1,2 d'un hydrure (schéma IV-22).²⁸

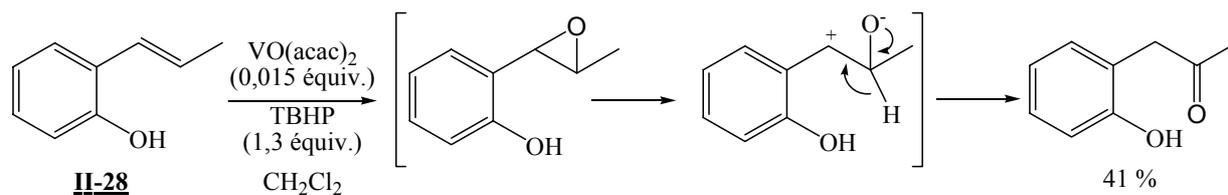
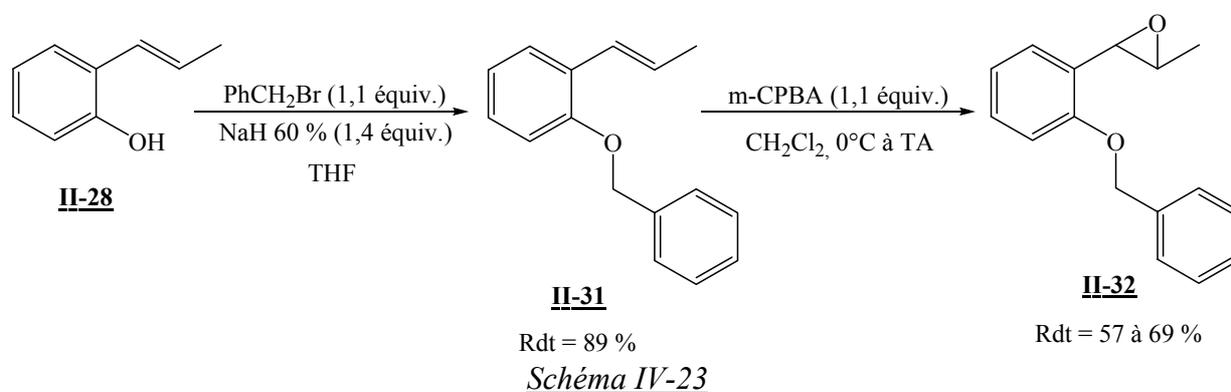


Schéma IV-22

Lorsque la fonction phénolique est protégée par un groupement acétate, la réaction d'époxydation classique est alors obtenue.²⁸ Il a donc été nécessaire de protéger la fonction phénol afin de pouvoir obtenir un époxyde et vérifier sa réactivité dans nos conditions de réaction.

3.3.d. Etude du substrat protégé

Afin de pouvoir préparer l'époxyde dérivé de **II-28**, un benzyle a été introduit comme groupement protecteur de la fonction phénol. Le substrat ainsi protégé a été époxydé par une méthode classique utilisant le *m*-CPBA (schéma IV-23).



L'étape suivante fut la déprotection sélective de la fonction phénol, en milieu neutre, par hydrogénation catalysée par le Pd / C dans le méthanol (schéma IV-24). Dans ces conditions, l'époxyde libre n'a pas été isolé mais deux produits d'ouverture ont été obtenus. L'époxyde libre semble être instable²⁸ et subit donc une ouverture spontanée.

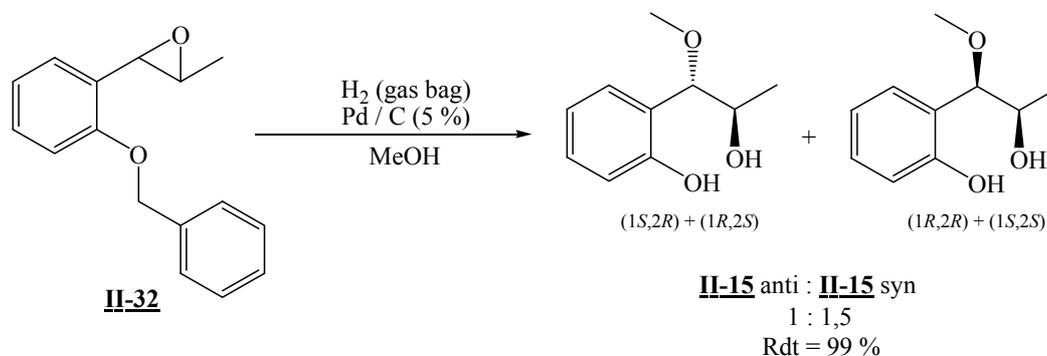


Schéma IV-24

Ces deux produits peuvent être des diastéréomères ou des régioisomères : la fonction alcool serait en position benzylique et la fonction éther en position homobenzylique. Une réaction d'oxydation de l'alcool en cétone a alors été entreprise. Différentes méthodes d'oxydation ont été testées sans succès : catalysé par le Cr (III) en présence d'acide périodique,²⁹ catalysé par le Pd (II),³⁰ par la méthode Albright-Goldman.³¹ Toutefois, le PDC a permis d'oxyder le mélange (schéma IV-25). Un seul produit d'oxydation a été obtenu, confirmant la présence d'un mélange diastéréomérique dans les proportions de 1 pour 1,5.

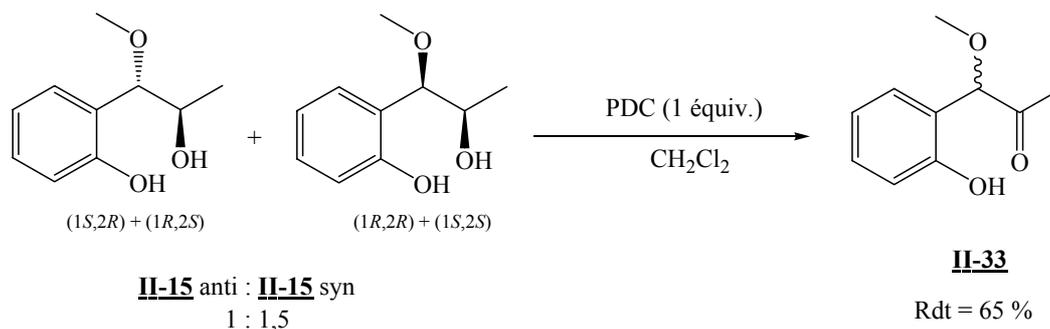


Schéma IV-25

L'époxyde déprotégé n'ayant pas été isolé, l'étude s'est poursuivie par l'ouverture de l'époxyde protégé **II-32** en présence de catalyseur $\text{Pd}(\text{OCOCF}_3)_2 / \text{L}_\text{H}$ en milieu aqueux avant déprotection du groupement benzyle (schéma IV-26). Deux produits d'ouverture sont recueillis, **II-34** avec un rendement de 47 % et **II-35** avec un rendement de 34 %. Le premier possède une fonction éther en position benzylique et une fonction alcool en position homobenzylique, le second est un diol. Ces deux produits coïncident avec la séquence mécanistique proposée dans la réaction en « one-pot ». De plus, la débenzylation de **II-34**, produit d'ouverture régiosélective et anti, conduit à un spectre de RMN identique à celui de **II-15** obtenu dans la réaction « one-pot » de l'allylphénol. Ce résultat confirme la stéréochimie anti du produit de réaction appuyant ainsi l'hypothèse d'une ouverture sélective d'époxyde.

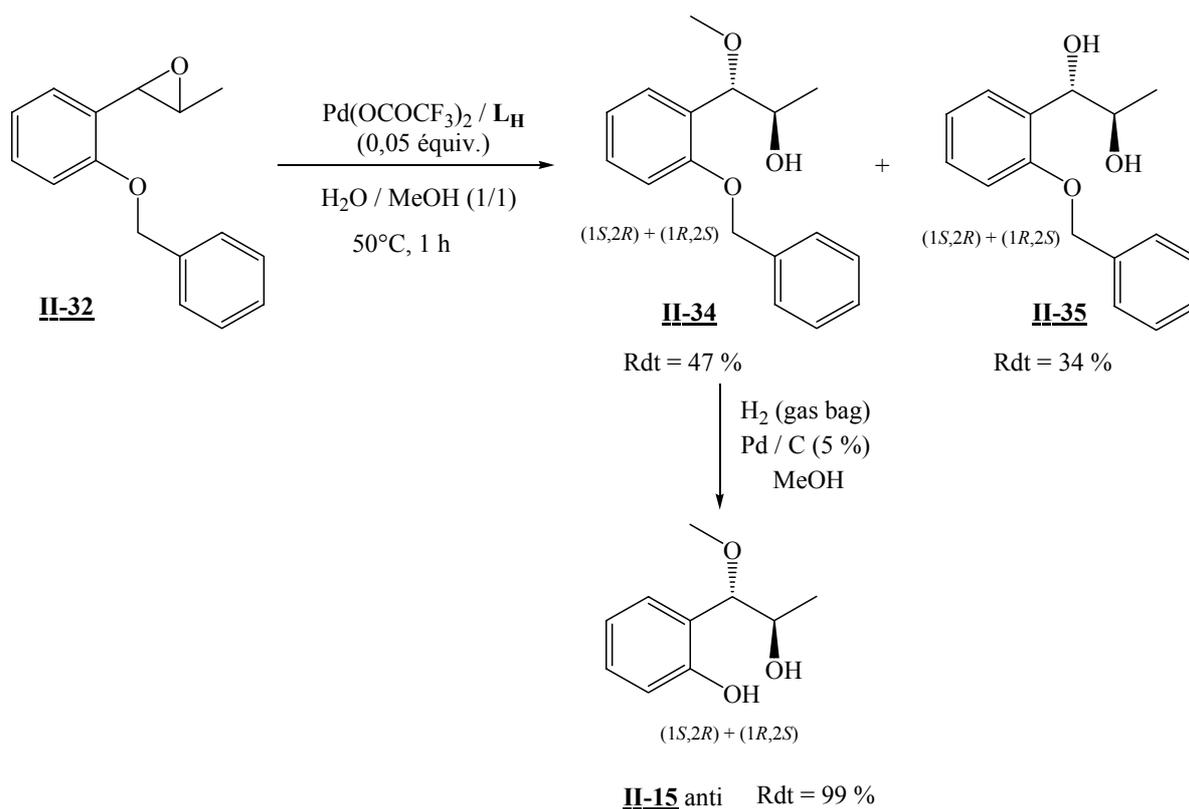


Schéma IV-26

3.3.e. Conclusion

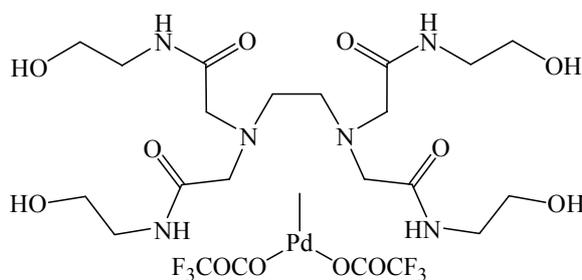
Il a été possible de reproduire la réaction « one pot » de l'allylphénol étape par étape. Après l'isomérisation palladocatalysée de la double liaison, la réaction se poursuit par une étape d'époxydation de cette double liaison par H_2O_2 , vraisemblablement co-catalysée par la fonction phénol et le palladium. Enfin, l'époxyde, instable, subit une ouverture anti par l'eau ou le méthanol sélectivement en position benzylique.

3.4. Etude du mécanisme par ESI-MS

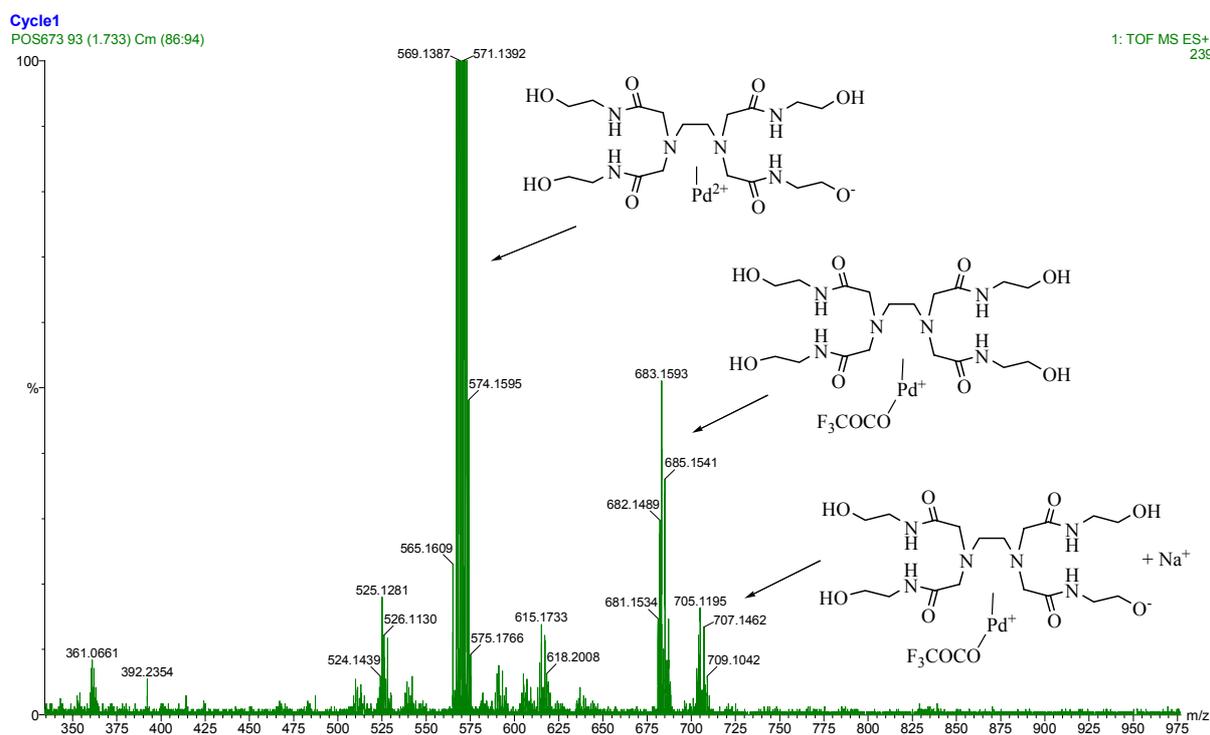
Afin de conforter l'hypothèse de mécanisme proposé dans le paragraphe précédent, des expériences de spectrométrie de masse ESI-MS ont été réalisées.

Un suivi de la réaction a été réalisé en ESI + et ESI – sur 24 h. L'analyse d'une solution de **II-1** et L_H dans un mélange eau / MeOH a permis l'observation de six massifs : en ESI + à

$m/z = 569, 683$ et 705 correspondant respectivement à $[\mathbf{L}_H\mathbf{Pd} - \text{H}]^+$, $[\mathbf{L}_H\mathbf{PdOCOCF}_3]^+$ et $[\mathbf{L}_H\mathbf{PdOCOCF}_3 - \text{H} + \text{Na}]^+$ et en ESI - à $m/z = 567, 681$ et 795 , soit deux unités de masses d'écart pour les deux premiers par rapport aux massifs détectés en ESI + et correspondant respectivement à $[\mathbf{L}_H\mathbf{Pd} - 3 \text{H}]^-$, $[\mathbf{L}_H\mathbf{PdOCOCF}_3 - 2 \text{H}]^-$ et $[\mathbf{L}_H\mathbf{Pd} (\text{OCOCF}_3)_2 - \text{H}]^-$. Ces différents massifs correspondent tous à une même espèce **IV-A**.

**IV-A***Schéma IV-27*

Spectre IV-1 : Spectre ESI (+)-MS du complexe **II-1** / \mathbf{L}_H (1/1) ^a

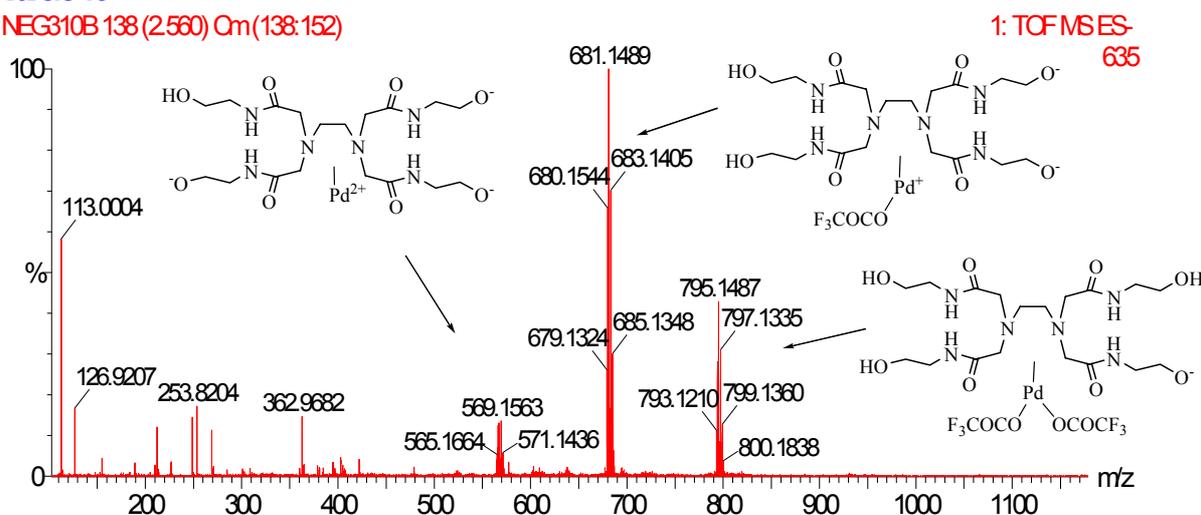


^a Conditions : Injection en mode ESI (+) d'une solution de **II-1** / \mathbf{L}_H : 1/1 dans un mélange H_2O / MeOH (1 mL / 1 mL).

Spectre IV-2 : Spectre ESI (-)-MS du complexe **II-1** / L_H (1/1)^a

Carte 16

NEG310B 138 (2.560) Om(138:152)



^a Conditions : Injection en mode ESI (-) d'une solution de **II-1** / L_H : 1/1 dans un mélange H_2O / MeOH (1 mL / 1 mL).

Les spectres réalisés au temps initial et après 1 h de réaction ne nous ont pas permis de mettre en évidence de nouvelles espèces, un massif à $m/z = 701$ est apparu en ESI + mais n'a pas pu être identifié.

Après 3 et 5 h de réaction, les massifs majoritaires observés correspondent à l'espèce **IV-A**. Toutefois, deux nouveaux massifs ont été détectés à $m/z = 703$ correspondant à l'espèce **IV-B** : $[L_H Pd(\text{allylphénol}) - H]^+$ et à $m/z = 719$ et correspond à l'espèce **IV-C** : $[L_H Pd(2-(3\text{-méthyloxiran-2-yl)phénol})]^+$. Cette dernière espèce a par ailleurs été détecté en ESI- à $m/z = 717$: $[L_H Pd(2-(3\text{-méthyloxiran-2-yl)phénol}) - 2 H]^-$.

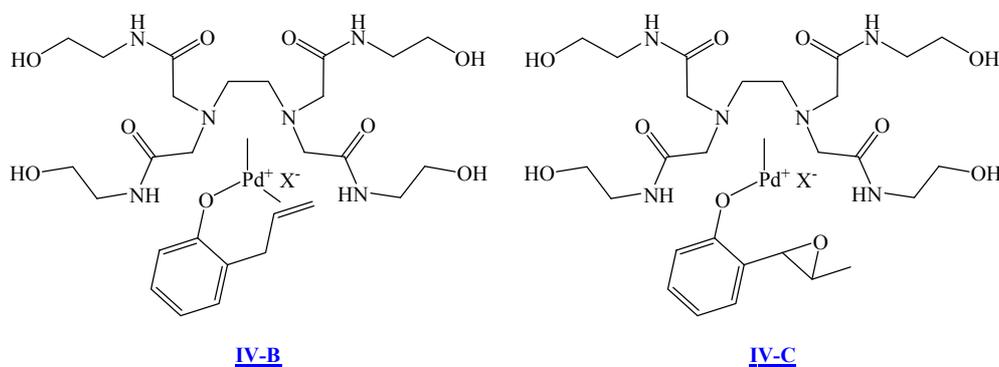
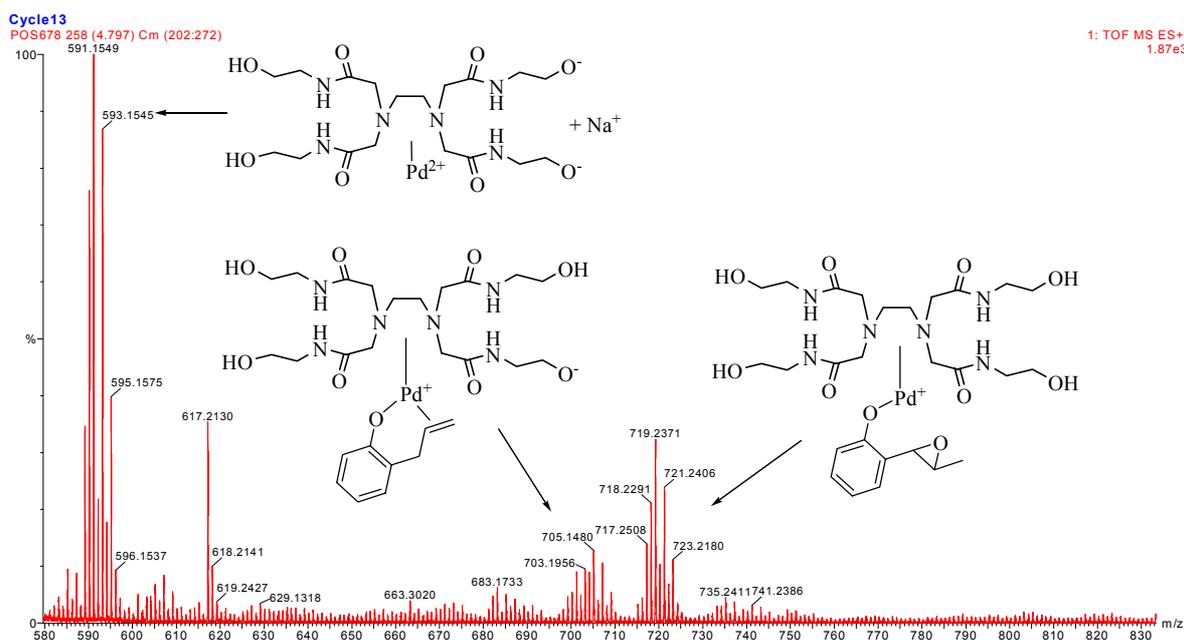
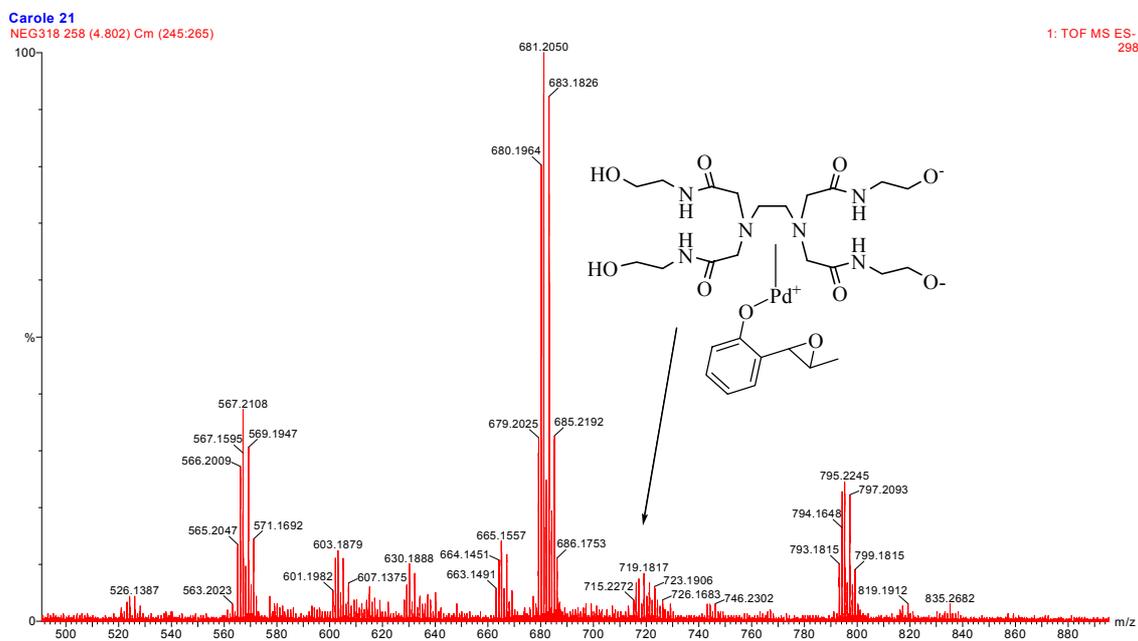


Schéma IV-28

Spectre IV-3 : Spectre ESI (+)-MS du milieu réactionnel dans la réaction de l'allylphénol ^a

^a Conditions : Injection en mode ESI (+) d'une solution de **II-1** / **L_H** : 1/1 (0,2 équiv.) ; allylphénol (1 équiv.) ; H₂O₂ (4 équiv.) dans un mélange H₂O / MeOH (1 mL / 1 mL).

Spectre IV-4 : Spectre ESI (-)-MS du milieu réactionnel dans la réaction de l'allylphénol ^a

^a Conditions : Injection en mode ESI (-) d'une solution de **II-1** / **L_H** : 1/1 (0,2 équiv.) ; allylphénol (1 équiv.) ; H₂O₂ (4 équiv.) dans un mélange H₂O / MeOH (1 mL / 1 mL).

Les expériences d'ESI-MS ont été poursuivies jusqu'à 24 h de réaction mais n'ont pas permis l'identification d'autres espèces palladiées. Seules, deux espèces palladiées **IV-B** et **IV-C** ont pu être attribuées mais elles ne suffisent pas à la détermination des deux cycles catalytiques consécutifs supposés pour la réaction « one-pot ». Toutefois, celles-ci sont en adéquation avec l'observation expérimentale, notamment en ce qui concerne le passage par un époxyde.

4. Conclusion

Au cours des différents essais d'oxydations palladocatalysées, nous avons découvert une nouvelle réactivité de l'allylphénol en milieu aqueux oxydant.³² Les produits classiques de cyclisation de type Wacker n'ont pas été obtenus, cependant des dérivés du 1-(2-hydroxyphényl)-1,2-propanediol ont été isolés. Ces produits, polyfonctionnalisés, semblent résulter de trois réactions successives dont les deux premières sont catalysées par le palladium. De plus, l'importance et le rôle de la fonction phénol ont été démontrés.

D'autre part, il nous a été possible de proposer un mécanisme réactionnel en adéquation avec les observations faites au cours de l'étude du mécanisme par voie chimique et confirmé par ESI-MS. Un premier cycle catalytique correspond à l'isomérisation de la double liaison suivi de l'époxydation co-catalysées par le phénol et le palladium. Quant à l'ouverture sélective de l'époxyde en position benzylique et de stéréochimie trans, il semblerait que ce soit une ouverture spontanée, l'époxyde formé étant instable.

5. Partie expérimentale - oxydation

5.1. Préparation des sources de palladium

• Pd(OCOCF₃)₂ **II-1**³³

Le Pd(OAc)₂ (300 mg ; 1,34 mmol) est laissé sous agitation dans l'acide trifluoroacétique (15 mL) pendant 1 h. Le mélange est évaporé puis le solide obtenu est repris dans l'acide trifluoroacétique (7 mL). Le mélange est laissé 30 min sous agitation avant évaporation à sec. Le trifluoroacétate de palladium (II) est obtenu sous forme d'un solide marron (423 mg ; 95 % de rendement).

pF : 205-208°C (décomposition) ; litt. : 210°C

IR (KBr) ν cm⁻¹ : 1682 (F) ; 1209 (F) ; 1131 (m)

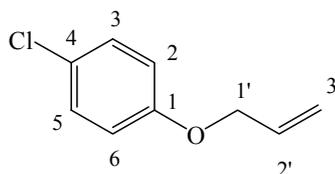
RMN ¹⁹F δ : -73,93

5.2. Synthèse des substrats de départ

a. O-alkylation

Une solution de phénol substitué (16,1 mmol) dans THF anhydre (35 mL), est ajoutée goutte à goutte, sous argon et à 0°C, sur du NaH à 60 % (904 mg ; 22,6 mmol) en suspension dans THF anhydre (20 mL). Après 30 min d'agitation à 0°C, le bromure d'allyle (1,49 mL ; 17,1 mmol) est additionné. Le mélange est agité à température ambiante pendant 3 jours puis une solution aqueuse saturée de NH₄Cl est additionnée (30 mL). La phase aqueuse est extraite par Et₂O (3 × 30 mL) et les phases organiques sont rassemblées. Ces dernières sont lavées avec une solution aqueuse saturée de (30 mL) et après une nouvelle extraction de la phase aqueuse par Et₂O (30 mL), la phase organique est séchée sur MgSO₄ et le solvant est évaporé sous vide. La purification sur colonne de gel de silice (éluant : 10 % d'acétate d'éthyle - 90 % d'éther de pétrole) fournit les éthers correspondants.

• 1-(allyloxy)-4-chlorobenzène **II-2**³⁴



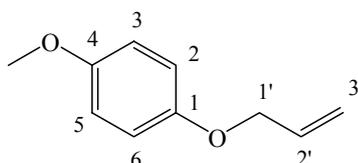
Rendement : 74 %, huile incolore

IR (film) ν cm^{-1} : 1590 (F) ; 1497 (F) ; 1460 (F) ; 1076 (m)

RMN 1H δ : 4,57 (dt ; 2 H ; J= 2,5 et 5,0 Hz ; $H_{1'}$) ; 5,33-5,51 (2 H ; $H_{3'}$) ; 6,04-6,15 (1 H ; $H_{2'}$) ; 6,90 (d ; 2 H ; J= 10,0 Hz ; H_2 et H_6) ; 7,30 (d ; 2 H ; H_3 et H_5)

RMN ^{13}C δ : 69,0 ($C_{1'}$) ; 116,0 (C_2 et C_6) ; 117,9 ($C_{3'}$) ; 125,6 (C_4) ; 129,3 (C_3 et C_5) ; 132,9 ($C_{2'}$) ; 157,1 (C_1)

1-(allyloxy)-4-méthoxybenzène **II-3**³⁵



Rendement : 78 %, huile incolore

IR (film) ν cm^{-1} : 1591 (f) ; 1508 (F) ; 1461 (m) ; 1232 (F) ; 1039 (m)

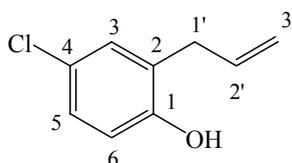
RMN 1H δ : 3,77 (s ; 3 H ; OCH_3) ; 4,49 (dt ; 2 H ; J= 2,5 et 5,0 Hz ; $H_{1'}$) ; 5,25-5,44 (2 H ; $H_{3'}$) ; 5,97-6,11 (1 H ; $H_{2'}$) ; 6,84-6,85 (4 H ; H_2 , H_3 , H_5 et H_6)

RMN ^{13}C δ : 55,7 (OCH_3) ; 69,5 ($C_{1'}$) ; 114,6 (C_2 et C_6) ; 115,7 (C_3 et C_5) ; 117,5 ($C_{3'}$) ; 133,6 ($C_{2'}$) ; 152,7 (C_4) ; 153,9 (C_1)

b. Réarrangement de Claisen

Une solution de **II-2** ou **II-3** (9,14 mmol) dans la diéthylaniline (22,9 mL) est chauffée à 180°C sous argon pendant 24 h. La solution est alors diluée dans l'éther puis lavée avec une solution d'HCl à 10 %. La phase organique est alors séchée sur Na_2SO_4 et concentrée sous vide. La purification sur colonne de gel de silice (éluant : 10 % d'acétate d'éthyle - 90 % d'éther de pétrole) fournit les phénols correspondants sous forme d'huiles jaunes.

2-allyl-4-chlorophénol **II-4**³⁴



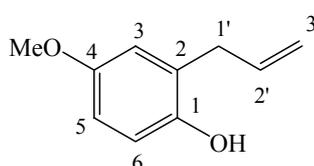
Rendement : 26 %

IR (film) ν cm^{-1} : 3432 (L) ; 1637 (m) ; 1604 (f) ; 1491 (F) ; 1417 (F) ; 813 (m)

RMN 1H δ : 3,36 (d ; 2 H ; J= 7,5 Hz ; $H_{1'}$) ; 5,11-5,19 (2 H ; $H_{3'}$) ; 5,40 (s ; 1 H ; OH) ; 5,92-6,03 (1 H ; $H_{2'}$) ; 6,73 (d ; 1 H ; J= 10,0 Hz ; H_6) ; 7,05 (d ; 1 H ; J= 10,0 Hz ; H_5) ; 7,09 (s ; 1 H ; H_3)

RMN ^{13}C δ : 34,9 ($C_{1'}$) ; 117,1 (C_6) ; 117,2 ($C_{3'}$) ; 125,7 (C_4) ; 127,3 (C_2) ; 127,7 (C_5) ; 130,2 (C_3) ; 135,6 ($C_{2'}$) ; 152,8 (C_1)

• 2-allyl-4-méthoxyphénol **II-5**³⁶



Rendement : 80 %

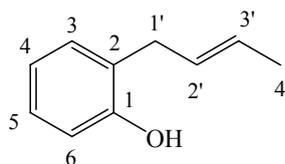
IR (film) ν cm^{-1} : 3411 (L) ; 1638 (m) ; 1610 (f) ; 1504 (F) ; 1432 (F) ; 1204 (F) ; 1039 (F)

RMN 1H δ : 3,34 (d ; 2 H ; J= 6,4 Hz ; $H_{1'}$) ; 3,76 (s ; 3 H ; OCH_3) ; 4,70 (s ; 1 H ; OH) ; 5,11-5,20 (2 H ; $H_{3'}$) ; 5,92-6,09 (1 H ; $H_{2'}$) ; 6,64-6,79 (3 H ; H_3 , H_5 et H_6)

RMN ^{13}C δ : 35,3 ($C_{1'}$) ; 55,7 (OCH_3) ; 112,6-116,6 ($C_{3'}$, C_3 , C_5 et C_6) ; 126,4 (C_2) ; 136,1 ($C_{2'}$) ; 147,9 (C_1) ; 153,7 (C_4)

c. C-alkylation

• Une solution de phénol (2 g ; 21,3 mmol) dans l'éther anhydre (100 mL) est traitée par ajout de sodium en petites portions (970 mg ; 42 mmol). Après 3 h d'agitation, on observe la formation d'une suspension blanche. Le bromure de crotyle est alors ajouté. Le mélange est chauffé au reflux de l'éther pendant 48 h. La solution résultante est bleue et ne contient plus de sodium. La solution est lavée avec une solution d'HCl à 10 % (100 mL) puis avec de l'eau (100 mL). La phase organique est séchée sur $MgSO_4$ et le solvant est évaporé sous vide. La purification sur colonne de gel de silice (éluant : 10 % d'acétate d'éthyle - 90 % d'éther de pétrole) fournit le 2-((E)-but-2-ènyl)-phénol **II-6**³⁷ sous forme d'une huile jaune (2,6 g ; 83 %).



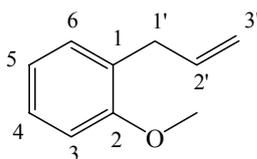
IR (film) ν cm^{-1} : 3446 (L) ; 1592 (F) ; 1489 (F) ; 1455 (F) ; 1220 (F)

RMN 1H δ : 1,70 (dd ; 3 H ; J= 1,4 et 3,2 Hz ; H_4') ; 3,35 (d ; 2 H ; J= 1,3 Hz ; H_1') ; 5,60-5,65 (2 H ; H_2' et H_3') ; 6,80-7,15 (4 H ; H_3 , H_4 , H_5 et H_6)

RMN ^{13}C δ : 18,2 (C_4') ; 34,5 (C_1') ; 116,1 (C_6) ; 121,1 (C_4) ; 126,3 (C_2) ; 127,8 ; 128,1 ; 129,2 (C_2' , C_3' et C_5) ; 130,6 (C_3) ; 154,7 (C_1)

d. Méthylation de l'allylphénol

Le 1-allyl-2-méthoxybenzène **II-7**³⁸ a été synthétisé selon la méthode décrite au § 5.2.a.



Rendement : 81 %, huile incolore

IR (film) ν cm^{-1} : 1638 (m) ; 1600 (F) ; 1590 (F) ; 1493 (F) ; 1462 (m) ; 1244 (F)

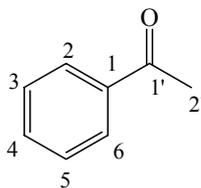
RMN 1H δ : 3,38 (d ; 2 H ; J= 6,6 Hz ; H_1') ; 3,82 (s ; 3 H ; OCH_3) ; 5,00-5,08 (2 H ; H_3') ; 5,92-6,08 (1 H ; H_2') ; 6,84-7,24 (4 H ; H_3 , H_4 , H_5 et H_6)

RMN ^{13}C δ : 34,7 (C_1') ; 55,8 (CH_3) ; 110,8 (C_2') ; 115,8 (C_3') ; 121,0 (C_3) ; 127,8 (C_5) ; 129,1 (C_1) ; 130,3 (C_4) ; 137,5 (C_6) ; 157,7 (C_2)

5.3. Réaction d'oxydation du styrène

Le $PdCl_2(MeCN)_2$ (13,0 mg ; 0,05 mmol) et le ligand L_H (23,2 mg ; 0,05 mmol) sont mis en solution dans H_2O (1 mL). Après 1 h d'agitation et dissolution complète des 2 composés, le styrène (0,23 mL ; 2 mmol) et l'oxydant (8 mmol) sont ajoutés. Le mélange réactionnel est soit laissé à température ambiante pendant 24 h soit chauffé à 80°C pendant 12 h. Après extraction de la phase aqueuse par Et_2O (3×5 mL), la phase organique est séchée sur $MgSO_4$

et le solvant est évaporé sous vide. La purification du mélange sur colonne de gel de silice (éluant : 5 % d'acétate d'éthyle - 95 % d'éther de pétrole) fournit l'acétophénone **II-8**.³⁹



Rendement : 19-38 %

IR (film) ν cm^{-1} : 1685 (F) ; 1599 (F) ; 1449 (F)

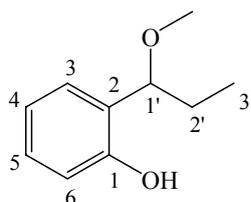
RMN 1H δ : 2,59 (s ; 3 H ; $H_{2'}$) ; 7,45 (dd ; 1 H ; $J = 7,5$ et $8,4$ Hz ; H_4) ; 7,50 (dd ; 2 H ; $J = 6,3$ et $8,4$ Hz ; H_3 et H_5) ; 7,94 (d ; 2 H ; $J = 7,5$ Hz ; H_2 et H_6)

RMN ^{13}C δ : 26,8 ($C_{2'}$) ; 128,5 (C_3 et C_5) ; 128,8 (C_2 et C_6) ; 133,3 (C_4) ; 137,3 (C_1) ; 198,4 ($C_{1'}$)

5.4. Réaction de l'allylphénol en présence de benzoquinone

Le $Pd(OCOFC_3)_2$ (24,9 mg ; 0,075 mmol) et le ligand L_H (34,8 mg ; 0,075 mmol) sont mis en solution dans H_2O (1 mL). Après 1 h d'agitation et dissolution complète des 2 composés, l'allylphénol (1,5 mmol), la benzoquinone (644,3 mg ; 6 mmol) et l'alcool (1 mL) sont ajoutés. Le mélange réactionnel est chauffé à $50^\circ C$ pendant 24 h. Après extraction de la phase aqueuse par l'acétate d'éthyle (3×10 mL), la phase organique est séchée sur $MgSO_4$ et le solvant est évaporé sous vide. La purification du produit sur colonne de gel de silice (éluant : 30 % d'acétate d'éthyle - 90 % d'éther de pétrole) fournit une huile incolore.

2-(1-méthoxypropyl)-phénol **II-9**⁴⁰



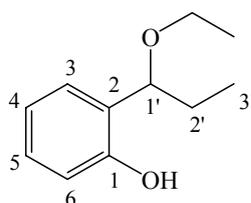
Rendement : 20 %

IR (film) ν cm^{-1} : 3326 (L) ; 1590 (F) ; 1490 (F) ; 1456 (F) ; 1242 (F) ; 1121 (F)

RMN 1H δ : 0,90 (t ; 3 H ; J= 7,5 Hz ; $H_{3'}$) ; 1,66-1,99 (2 H ; $H_{2'}$) ; 3,38 (s ; 3 H ; OCH_3) ; 4,15 (t ; 1 H ; J= 7,5 Hz ; $H_{1'}$) ; 6,78-7,17 (4 H ; H_3, H_4, H_5 et H_6) ; 7,95 (s ; 1 H ; OH)

RMN ^{13}C δ : 10,2 ($C_{3'}$) ; 28,9 ($C_{2'}$) ; 57,3 (OCH_3) ; 87,6 ($C_{1'}$) ; 116,8 (C_6) ; 119,5 (C_4) ; 124,7 (C_2) ; 128,6 (C_5) ; 128,9 (C_3) ; 155,4 (C_1)

❁ 2-(1-éthoxypropyl)-phénol **II-10**



Rendement : 22 %

IR (film) ν cm^{-1} : 33426 (L) ; 1606 (m) ; 1458(F) ; 1240 (m) ; 1079 (F)

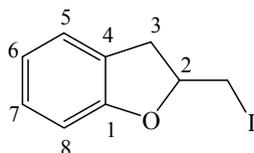
RMN 1H δ : 0,90 (t ; 3 H ; J= 7,5 Hz ; $H_{3'}$) ; 1,22 (t ; 3 H ; J= 7,5 Hz ; OCH_2CH_3) ; 1,63-1,95 (2 H ; $H_{2'}$) ; 3,41-3,64 (2 H ; OCH_2CH_3) ; 4,24 (t ; 1 H ; J= 7,5 Hz ; $H_{1'}$) ; 6,77-7,24 (4 H ; H_3, H_4, H_5 et H_6) ; 8,20 (s ; 1 H ; OH)

RMN ^{13}C δ : 12,4 ($C_{3'}$) ; 14,3 (OCH_2CH_3) ; 26,9 ($C_{2'}$) ; 65,6 (OCH_2CH_3) ; 89,7 ($C_{1'}$) ; 117,0 (C_6) ; 117,3 (C_2) ; 119,9 (C_4) ; 128,7 (C_5) ; 129,8 (C_3) ; 153,5 (C_1)

5.5. Réaction de l'allylphénol en présence d'iode

L'allylphénol (1 mmol) et l'iode (1,0 g ; 4 mmol) sont mis en solution dans un mélange H_2O / EtOH (1 mL / 1 mL). Le mélange réactionnel est chauffé à 50°C pendant 2 h. Le mélange est dilué dans le CH_2Cl_2 (10 mL) puis une solution aqueuse saturée de $Na_2S_2O_3$ (10 mL) est additionnée. La phase aqueuse est extraite par le CH_2Cl_2 (3 \times 10 mL), la phase organique est séchée sur $MgSO_4$ et le solvant est évaporé sous vide. La purification du produit sur colonne de gel de silice (éluant : 3 % d'acétate d'éthyle - 97 % d'éther de pétrole) fournit un solide blanc.

❁ 2,3-dihydro-2-(iodométhyl)-benzofurane **II-11**⁴¹



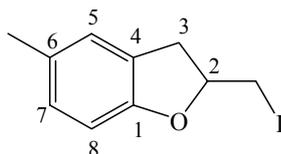
Rendement : 99 %, solide blanc

IR (film) ν cm^{-1} : 1594 (m) ; 1481 (F) ; 1459 (m) ; 1235 (F) ; 745 (F)

RMN 1H δ : 3,02-3,46 (4 H ; H_3 et CH_2I) ; 4,84-4,90 (1 H ; H_2) ; 6,75-7,14 (4 H ; H_5 , H_6 , H_7 et H_8)

RMN ^{13}C δ : 9,2 (CH_2I) ; 36,2 (C_3) ; 81,7 (C_2) ; 109,7 (C_8) ; 121,0 (C_6) ; 125,2 (C_7) ; 125,8 (C_4) ; 128,4 (C_5) ; 159,2 (C_1)

❁ 2,3-dihydro-2-(iodométhyl)-5-méthylbenzofurane **II-12**



Rendement : 99 %, solide blanc

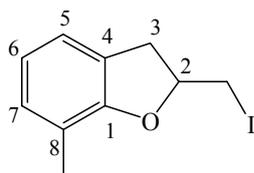
IR (film) ν cm^{-1} : 1614 (m) ; 1491(F) ; 1468(m) ; 1242 (F) ; 1205 (F) ; 810 (F)

RMN 1H δ : 2,28 (s ; 3 H ; CH_3) ; 2,95-3,46 (4 H ; H_3 et CH_2I) ; 4,80-4,93 (1 H ; H_2) ; 6,67 (d ; 1 H ; $J=7,5$ Hz ; H_8) ; 6,92 (d ; 1 H ; $J=7,5$ Hz ; H_7) ; 6,97 (s ; 1 H ; H_5)

RMN ^{13}C δ : 9,6 (CH_2I) ; 21,2 (CH_3) ; 36,6 (C_3) ; 82,1 (C_2) ; 109,5 (C_8) ; 126,0 (C_7) ; 126,1 (C_4) ; 129,0 (C_5) ; 130,6 (C_6) ; 157,5 (C_1)

SMHR : pour $C_{10}H_{11}OI + Na$ théorique : 296,9752 ; obtenue : 296,9757

❁ 2,3-dihydro-2-(iodométhyl)-7-méthylbenzofurane **II-13**



Rendement : 99 %, solide blanc

IR (film) ν cm^{-1} : 1597 (m) ; 1463(F) ; 1185 (m) ; 1070 (F) ; 762 (m)

RMN 1H δ : 2,21 (s ; 3 H ; CH_3) ; 2,98-3,49 (4 H ; H_3 et CH_2I) ; 4,80-4,94 (1 H ; H_2) ; 6,78 (t ; 1 H ; $J=7,5$ Hz ; H_6) ; 6,95 (d ; 1 H ; $J=7,5$ Hz ; H_7) ; 7,00 (d ; 1 H ; $J=7,5$ Hz ; H_5)

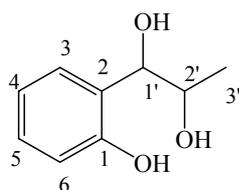
RMN ^{13}C δ : 9,4 (CH_2I) ; 15,3 (CH_3) ; 36,4 (C_3) ; 81,3 (C_2) ; 120,8 (C_6) ; 122,4 (C_5) ; 125,0 (C_8) ; 127,9 (C_4) ; 129,5 (C_7) ; 157,8 (C_1)

SMHR : pour $C_{10}H_{11}OI + Na$ théorique : 296,9752 ; obtenue : 296,9738

5.6. Réaction de l'allylphénol et ses dérivés en présence d'eau oxygénée

Le $Pd(OCOCF_3)_2$ (24,9 mg ; 0,075 mmol) et le ligand L_H (34,8 mg ; 0,075 mmol) sont mis en solution dans H_2O (1 mL). Après 1 h d'agitation et dissolution complète des 2 composés, le dérivé de type allylphénol (1,5 mmol), l' H_2O_2 en solution aqueuse à 35 % (0,51 mL ; 6 mmol) et l'alcool (1 mL) sont ajoutés. Le mélange réactionnel est soit laissé à température ambiante pendant 72 h soit chauffé à $50^\circ C$ pendant 24 h. Après extraction de la phase aqueuse par Et_2O (3×10 mL), la phase organique est séchée sur $MgSO_4$ et le solvant est évaporé sous vide. La purification du mélange sur colonne de gel de silice (éluant : 30 % d'acétate d'éthyle - 70 % d'éther de pétrole) fournit les 2 produits de réaction : le dérivé triol (rf=0,3) ainsi que le dérivé diol-éther (rf=0,5) en proportions variables.

2-(1,2-dihydroxypropyl)-phénol **II-14**



Rendement : 20-46 %, huile jaune

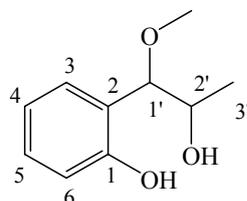
IR (film) ν cm^{-1} : 3326 (L) ; 1590 (F) ; 1490 (F) ; 1456 (F) ; 1242 (F) ; 1021 (F)

RMN 1H δ : 1,11 (d ; 3 H ; $J=6,0$ Hz ; H_3) ; 4,08 (quint ; 1 H ; $J=6,5$ Hz ; H_2) ; 4,58 (d ; 1 H ; $J=8,0$ Hz ; H_1) ; 6,82-7,27 (4 H ; H_3, H_4, H_5 et H_6)

RMN ^{13}C δ : 19,1 (C_3) ; 70,2 (C_1) ; 80,3 (C_2) ; 117,2 (C_6) ; 119,7 (C_4) ; 123,9 (C_2) ; 128,9 (C_5) ; 129,4 (C_3) ; 131,5 (C_1)

SMHR : pour $C_9H_{12}O_3 + Na$ théorique : 191,0684 ; obtenue : 191,0681

2-(2-hydroxy-1-méthoxypropyl)-phénol **II-15**



Rendement : 47-75 %, pâte jaune

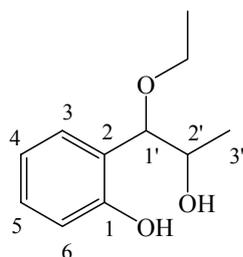
IR (film) ν cm^{-1} : 3336 (L) ; 1606 (m) ; 1458(F) ; 1240 (m) ; 1100 (F)

RMN 1H δ : 1,05 (d ; 3 H ; J= 6,3 Hz ; $H_{3'}$) ; 3,44 (s ; 3 H ; OCH_3) ; 4,03-4,15 (2 H ; $H_{1'}$ et $H_{2'}$) ; 6,84-7,27 (4 H ; H_3, H_4, H_5 et H_6)

RMN ^{13}C δ : 18,5 ($C_{3'}$) ; 57,7 (OCH_3) ; 69,3 ($C_{2'}$) ; 90,4 ($C_{1'}$) ; 117,0 (C_6) ; 117,3 (C_2) ; 119,9 (C_4) ; 129,7 (C_5) ; 129,9 (C_3) ; 155,4 (C_1)

SMHR : pour $C_{10}H_{14}O_3$ + Na théorique : 205,0841 ; obtenue : 205,0839

2-(1-éthoxy-2-hydroxypropyl)-phénol **II-16**



Rendement : 38 %, huile jaune

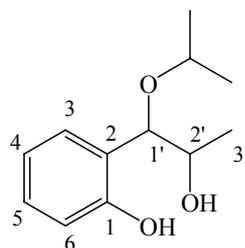
IR (film) ν cm^{-1} : 3346 (L) ; 1586 (m) ; 1489 (F) ; 1456 (F) ; 1240 (F) ; 1079 (F)

RMN 1H δ : 1,05 (d ; 3 H ; J= 6,1 Hz ; $H_{3'}$) ; 1,26-1,31 (3 H ; OCH_2CH_3) ; 2,90-3,75 (2 H ; OCH_2CH_3) ; 4,03 (quint ; 1 H ; J= 6,8 Hz ; $H_{2'}$) ; 4,13 (d ; 1 H ; J= 8,1 Hz ; $H_{1'}$) ; 6,83-7,26 (4 H ; H_3, H_4, H_5 et H_6)

RMN ^{13}C δ : 15,2 (OCH_2CH_3) ; 18,6 ($C_{3'}$) ; 66,0 (OCH_2CH_3) ; 69,2 ($C_{2'}$) ; 89,1 ($C_{1'}$) ; 117,2 (C_6) ; 119,9 (C_4) ; 121,9 (C_2) ; 129,8 (C_5) ; 129,9 (C_3) ; 155,8 (C_1)

SMHR : pour $C_{11}H_{16}O_3$ + Na théorique : 219,0997 ; obtenue : 219,1000

2-(2-hydroxy-1-isopropoxypropyl)-phénol **II-17**



Rendement : 38 %, huile jaune

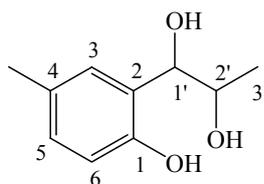
IR (film) ν cm^{-1} : 3353 (L) ; 1587 (F) ; 1488 (F) ; 1456 (F) ; 1239 (F)

RMN 1H δ : 1,04 (d ; 3 H ; J= 6,3 Hz ; $H_{3'}$) ; 1,17-1,26 (6 H ; $OCH(CH_3)_2$) ; 3,77 (sept ; 1 H ; J= 6,1 Hz ; $OCH(CH_3)_2$) ; 4,00 (quint ; 1 H ; J= 6,3 Hz ; $H_{2'}$) ; 4,20 (d ; 1 H ; J= 8,2 Hz ; $H_{1'}$) ; 6,81-7,25 (4 H ; H_3, H_4, H_5 et H_6)

RMN ^{13}C δ : 18,7 ($C_{3'}$) ; 21,5 ($OCH(CH_3)_2$) ; 23,3 ($OCH(CH_3)_2$) ; 69,3 ($C_{2'}$) ; 71,8 ($OCH(CH_3)_2$) ; 86,9 ($C_{1'}$) ; 117,5 (C_6) ; 120,1 (C_4) ; 122,7 (C_2) ; 129,9 (C_3) ; 130,0 (C_3) ; 156,2 (C_1)

SMHR : pour $C_{12}H_{18}O_3$ Na théorique : 233,1154 ; obtenue : 233,1146

2-(1,2-dihydroxypropyl)-4-méthylphénol **II-18**



Rendement : 18-21 %, huile jaune

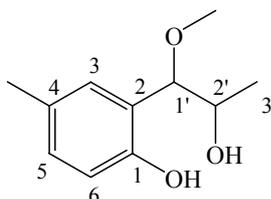
IR (film) ν cm^{-1} : 3352 (L) ; 1615 (F) ; 1504 (F) ; 1254 (F) ; 1029 (F)

RMN 1H δ : 1,11 (d ; 3 H ; J= 6,2 Hz ; $H_{3'}$) ; 2,28 (s ; 3 H ; CH_3) ; 4,08 (quint ; 1 H ; J= 7,0 Hz ; $H_{2'}$) ; 4,58 (d ; 1 H ; J= 7,8 Hz ; $H_{1'}$) ; 6,82-7,27 (3 H ; H_3, H_5 et H_6)

RMN ^{13}C δ : 19,1 ($C_{3'}$) ; 20,3 (CH_3) ; 70,1 ($C_{2'}$) ; 80,2 ($C_{1'}$) ; 116,9 (C_6) ; 123,5 (C_2) ; 128,9 (C_4) ; 129,1 (C_3) ; 129,8 (C_3) ; 153,0 (C_1)

SMHR : pour $C_{10}H_{14}O_3$ + Na théorique : 205,0841 ; obtenue : 205,0840

• 2-(2-hydroxy-1-méthoxypropyl)-4-méthylphénol **II-19**



Rendement : 41 %, huile jaune

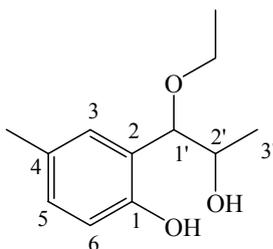
IR (film) ν cm^{-1} : 3444 (L) ; 1615 (m) ; 1507 (F) ; 1449 (m) ; 1264 (F) ; 1090 (F)

RMN 1H δ : 1,05 (d ; 3 H ; J= 5,7 Hz ; $H_{3'}$) ; 2,26 (s ; 3 H ; CH_3) ; 3,41 (s ; 3 H ; OCH_3) ; 4,03-4,15 (2 H ; $H_{1'}$, $H_{2'}$) ; 6,76 (d ; 1 H ; J= 8,2 Hz ; H_6) ; 6,82 (s ; 1 H ; H_3) ; 7,01 (d ; 1 H ; J= 8,2 Hz ; H_5)

RMN ^{13}C δ : 18,7 ($C_{3'}$) ; 20,7 (CH_3) ; 57,9 (OCH_3) ; 69,7 ($C_{2'}$) ; 90,3 ($C_{1'}$) ; 117,0 (C_6) ; 121,5 (C_2) ; 129,3 (C_4) ; 130,4 (C_5) ; 130,5 (C_3) ; 153,4 (C_1)

SMHR : pour $C_{11}H_{16}O_3$ + Na théorique : 219,0997 ; obtenue : 219,0997

• 2-(1-éthoxy-2-hydroxypropyl)-4-méthylphénol **II-20**



Rendement : 31 %, huile jaune

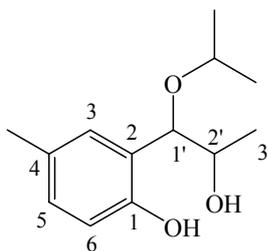
IR (film) ν cm^{-1} : 3361 (L) ; 1615 (F) ; 1504 (F) ; 1452 (F) ; 1257 (F) ; 1077 (F)

RMN 1H δ : 1,05 (d ; 3 H ; J= 5,7 Hz ; $H_{3'}$) ; 1,24-1,30 (3 H ; OCH_2CH_3) ; 2,25 (s ; 3 H ; CH_3) ; 3,47-3,72 (2 H ; OCH_2CH_3) ; 3,99-4,09 (2 H ; $H_{1'}$, $H_{2'}$) ; 6,75 (d ; 3 H ; J= 8,2 Hz ; H_6) ; -6,78 (s ; 1 H ; H_3) ; 7,01 (d ; 2 H ; J= 8,1 Hz ; H_5)

RMN ^{13}C δ : 15,4 (OCH_2CH_3) ; 18,8 ($C_{3'}$) ; 20,8 (CH_3) ; 66,1 (OCH_2CH_3) ; 69,4 ($C_{2'}$) ; 89,3 ($C_{1'}$) ; 117,2 (C_6) ; 121,7 (C_2) ; 129,3 (C_4) ; 130,4 (C_5) ; 130,5 (C_3) ; 153,4 (C_1)

SMHR : pour $C_{12}H_{18}O_3$ + Na théorique : 233,1154 ; obtenue : 233,1160

2-(2-hydroxy-1-isopropoxypropyl)-4-méthylphénol **II-21**



Rendement : 24 %, huile jaune

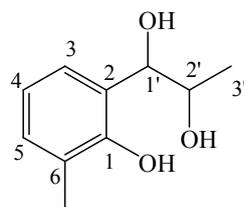
IR (film) ν cm^{-1} : 3356 (L) ; 1615 (m) ; 1502 (F) ; 1456 (F) ; 1261 (F) ; 1046 (m)

RMN 1H δ : 1,05 (d ; 3 H ; J= 6,2 Hz ; $H_{3'}$) ; 1,18-1,25 (6 H ; $OCH(CH_3)_2$) ; 2,25 (s ; 3 H ; CH_3) ; 3,75 (sept ; 1 H ; J= 6,0 Hz ; $OCH(CH_3)_2$) ; 4,00 (quint ; 1 H ; J= 6,2 Hz ; $H_{2'}$) ; 4,15 (d ; 1 H ; J= 8,0 Hz ; $H_{1'}$) ; 6,76 (d ; 1 H ; J= 7,7 Hz ; H_6) ; 6,78 (s ; 1 H ; H_3) ; 7,00 (d ; 1 H ; J= 8,1 Hz ; H_5)

RMN ^{13}C δ : 18,7 ($C_{3'}$) ; 20,7 (CH_3) ; 21,4 ; 23,3 ($OCH(CH_3)_2$) ; 69,3 ($C_{2'}$) ; 71,7 ($OCH(CH_3)_2$) ; 86,7 ($C_{1'}$) ; 117,2 (C_6) ; 122,3 (C_2) ; 129,2 (C_4) ; 130,2 (C_5) ; 130,4 (C_3) ; 153,8 (C_1)

SMHR : pour $C_{13}H_{20}O_3$ + Na théorique : 247,1310 ; obtenue : 247,1315

2-(1,2-dihydroxypropyl)-6-méthylphénol **II-22**



Rendement : 15-18 %, huile jaune

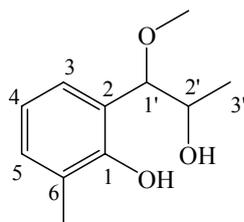
IR (film) ν cm^{-1} : 3356 (L) ; 1596 (F) ; 1471 (F) ; 1222 (F) ; 1028 (F)

RMN 1H δ : 1,12 (d ; 3 H ; J= 6,3 Hz ; $H_{3'}$) ; 2,23 (s ; 3 H ; CH_3) ; 4,07 (quint ; 1 H ; J= 6,3 Hz ; $H_{2'}$) ; 4,48 (d ; 1 H ; J= 8,1 Hz ; $H_{1'}$) ; 6,74 (t ; 1 H ; J= 7,5 Hz ; H_4) ; 6,83 (d ; 1 H ; J= 7,6 Hz ; H_5) ; 7,07 (d ; 1 H ; J= 7,3 Hz ; H_3)

RMN ^{13}C δ : 16,1 (CH₃) ; 19,9 (C_{3'}) ; 70,4 (C_{2'}) ; 81,5 (C_{1'}) ; 119,6 (C₄) ; 121,9 (C₂) ; 126,9 (C₆) ; 128,1 (C₅) ; 131,1 (C₃) ; 154,0 (C₁)

SMHR: pour C₁₀H₁₄O₃ + Na théorique : 205,0841 ; obtenue : 205,0847

● 2-(2-hydroxy-1-méthoxypropyl)-6-méthylphénol **II-23**



Rendement: 30 %, huile jaune

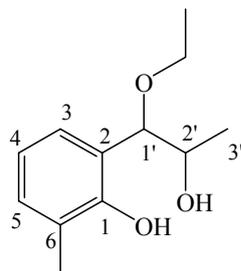
IR (film) ν cm^{-1} : 3373 (L) ; 1614 (m) ; 1596 (F) ; 1471 (F) ; 1456 (F) ; 1230 (F) ; 1084 (F)

RMN 1H δ : 1,04 (d ; 3 H ; J= 5,8 Hz ; H_{3'}) ; 2,23 (s ; 3 H ; CH₃) ; 3,45 (s ; 3 H ; OCH₃) ; 3,99-4,14 (2 H ; H_{1'}, H_{2'}) ; 6,79 (t ; 1 H ; J= 7,6 Hz ; H₄) ; 6,85 (d ; 1 H ; J= 7,6 Hz ; H₅) ; 7,09 (d ; 1 H ; H₃)

RMN ^{13}C δ : 16,0 (CH₃) ; 18,7 (C_{3'}) ; 58,1 (OCH₃) ; 69,4 (C_{2'}) ; 91,4 (C_{1'}) ; 119,7 (C₄) ; 120,7 (C₂) ; 126,2 (C₆) ; 128,0 (C₅) ; 131,1 (C₃) ; 153,9 (C₁)

SMHR: pour C₁₁H₁₆O₃ + Na théorique : 219,0997 ; obtenue : 219,1002

● 2-(1-éthoxy-2-hydroxypropyl)-4-méthylphénol **II-24**



Rendement: 41 %, huile jaune

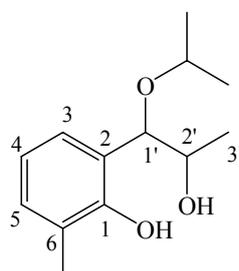
IR (film) ν cm^{-1} : 3358 (L) ; 1596 (F) ; 1470 (F) ; 1235 (F) ; 1074 (F)

RMN 1H δ : 1,03 (d ; 3 H ; J= 5,9 Hz ; H_3) ; 1,21-1,31 (3 H ; OCH_2CH_3) ; 2,21 (s ; 3 H ; CH_3) ; 3,48-3,73 (2 H ; OCH_2CH_3) ; 3,97-4,24 (2 H ; H_1 , H_2) ; 6,78 (t ; 1 H ; J= 7,3 Hz ; H_4) ; 6,84 (d ; 1 H ; J= 7,6 Hz ; H_5) ; 7,08 (d ; 1 H ; J= 6,1 Hz ; H_3)

RMN ^{13}C δ : 15,4 (CH_3) ; 16,0 (OCH_2CH_3) ; 18,8 (C_3) ; 66,1 (OCH_2CH_3) ; 69,3 (C_2) ; 89,6 (C_1) ; 119,6 (C_4) ; 121,1 (C_2) ; 126,2 (C_6) ; 127,8 (C_3) ; 131,2 (C_5) ; 154,1 (C_1)

SMHR : pour $C_{12}H_{18}O_3$ + Na théorique : 233,1154 ; obtenue : 233,1161

• 2-(2-hydroxy-1-isopropoxypropyl)-6-méthylphénol **II-25**



Rendement : 7 %, huile jaune

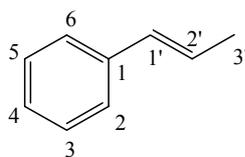
IR (film) ν cm^{-1} : 3356 (L) ; 1596 (F) ; 1471 (F) ; 1222 (F) ; 1028 (F)

RMN 1H δ : 1,17 (d ; 3 H ; J= 7,4 Hz ; H_3) ; 2,09-2,20 (6 H ; $OCH(CH_3)_2$) ; 2,45 (s ; 3 H ; CH_3) ; 3,55-3,60 (1 H ; $OCH(CH_3)_2$) ; 4,69-4,74 (2 H ; H_1 et H_2) ; 7,03 (t ; 1 H ; J= 7,3 Hz ; H_4) ; 7,07 (d ; 1 H ; J= 7,3 Hz ; H_5) ; 7,30 (d ; 1 H ; J= 7,0 Hz ; H_3)

RMN ^{13}C δ : 18,8 (C_3) ; 20,9 (CH_3) ; 21,6 ; 23,4 ($OCH(CH_3)_2$) ; 69,5 (C_2) ; 71,8 ($OCH(CH_3)_2$) ; 86,8 (C_1) ; 117,3 (C_4) ; 122,5 (C_2) ; 129,3 (C_6) ; 130,3 ; 130,6 (C_3 et C_5) ; 153,9 (C_1)

SMHR : pour $C_{13}H_{20}O_3$ + Na théorique : 247,1310 ; obtenue : 247,1305

• 1-((E)-prop-1-ényl)-benzène **II-26**⁴²



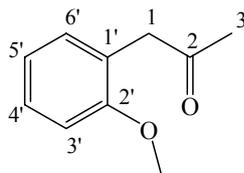
Rendement : 52 %, huile incolore

IR (film) ν cm^{-1} : 1596 (F) ; 1471 (F)

RMN 1H δ : 1,88 (dd ; 3 H ; J= 1,4 et 6,3 Hz ; $H_{3'}$) ; 6,20-6,44 (2 H ; $H_{1'}$ et $H_{2'}$) ; 7,18-7,36 (5 H ; H_2, H_3, H_4, H_5 et H_6)

RMN ^{13}C δ : 18,7 ($C_{3'}$) ; 126,7-130,4 ($C_{1'}$; $C_{2'}$; C_2 ; C_3 ; C_4 ; C_5 et C_6) ; 133,7 (C_1)

• 1-(2-méthoxyphényl)-propan-2-one **II-27**⁴³



Rendement : 13 %, huile incolore

IR (film) ν cm^{-1} : 1717(F) ; 1602 (F) ; 1496 (F) ; 1465 (m) ; 1247 (F)

RMN 1H δ : 2,13 (s ; 3 H ; H_3) ; 3,67 (s ; 2 H ; H_1) ; 3,81 (s ; 3 H ; OCH_3) ; 6,68-7,23 (4 H ; $H_{3'}, H_{4'}, H_{5'}$ et $H_{6'}$)

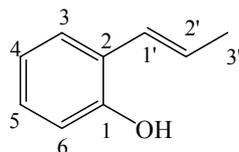
RMN ^{13}C δ : 29,3 (C_3) ; 45,6 (C_1) ; 55,4 (OCH_3) ; 110,6 ($C_{3'}$) ; 120,8 ($C_{5'}$) ; 123,7 ($C_{1'}$) ; 131,2 ($C_{4'}$) ; 136,0 ($C_{6'}$) ; 157,5 ($C_{2'}$) ; 207,2 (C_2)

5.7. Etude du mécanisme de la réaction de l'allylphénol

a. Isomérisation des dérivés de type allylphénol en présence de palladium (II)

Le dérivé de type allylphénol (1,5 mmol) est ajouté à une solution de $Pd(OCOCF_3)_2$ (24,9 mg ; 0,075 mmol) et L_H (34,8 mg ; 0,075 mmol) dans H_2O (1 mL) et MeOH (1 mL). Le mélange réactionnel est chauffé à 50°C pendant 24 h. Après extraction par Et_2O (3×10 mL), la phase organique est séchée sur $MgSO_4$ et le solvant est évaporé sous vide. La purification sur colonne de gel de silice (éluant : 10 % d'acétate d'éthyle - 90 % d'éther de pétrole) fournit les dérivés isomérisés de type allylphénol.

• 2-((E)-prop-1-ényl)-phénol **II-28**⁴⁴



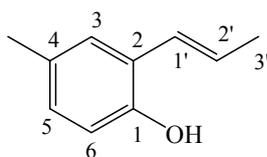
Rendement : 99 %, huile incolore

IR (film) ν cm^{-1} : 3406 (L) ; 1656 (f) ; 1605 (m) ; 1584 (m) ; 1498 (m) ; 1455 (F) ; 1237 (F)

RMN 1H δ : 1,90-1,93 (dd ; 3 H ; J= 1,6 et 6,5 Hz ; $H_{3'}$) ; 6,13-6,27 (1 H ; $H_{2'}$) ; 6,54-6,61 (dd ; 1 H ; J= 1,6 et 15,9 Hz ; $H_{1'}$) ; 6,76-7,27 (4 H ; H_3, H_4, H_5 et H_6)

RMN ^{13}C δ : 19,4 ($C_{3'}$) ; 116,1 (C_6) ; 121,3 (C_4) ; 125,5 (C_2) ; 125,7 ($C_{2'}$) ; 127,8 (C_3) ; 128,4 (C_5) ; 128,7 ($C_{1'}$) ; 152,8 (C_1)

• 4-méthyl-2-((E)-prop-1-ènyl)-phénol **II-29**⁴⁵



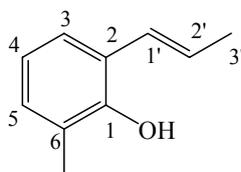
Rendement : 89 %, huile incolore

IR (film) ν cm^{-1} : 3450 (L) ; 1617 (m) ; 1510 (F) ; 1442 (m) ; 1265 (F) ; 1090 (F)

RMN 1H δ : 1,90 (dd ; 3 H ; J= 1,2 et 6,4 Hz ; $H_{3'}$) ; 2,26 (s ; 3 H ; CH_3) ; 4,87 (s ; 1 H ; OH) ; 6,11-6,25 (1 H ; $H_{2'}$) ; 6,55 (d ; 1 H ; J= 15,9 Hz ; $H_{1'}$) ; 6,68 (d ; 1 H ; J= 8,0 Hz ; H_6) ; 6,88 (d ; 1 H ; J= 7,8 Hz ; H_5) ; 7,10 (s ; 1 H ; H_3)

RMN ^{13}C δ : 19,3 ($C_{3'}$) ; 20,9 (CH_3) ; 115,8 (C_6) ; 125,0 (C_2) ; 125,7 ($C_{2'}$) ; 128,1-128,8 ($C_{1'}$, C_3 et C_5) ; 130,3 (C_4) ; 150,5 (C_1)

• 6-méthyl-2-((E)-prop-1-ènyl)-phénol **II-30**⁴⁶



Rendement : 78%, huile incolore

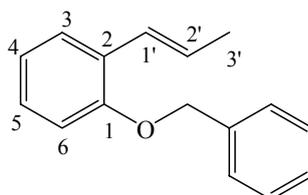
IR (film) ν cm^{-1} : 3372 (L); 1590 (m); 1465 (F); 1436 (m); 1196 (F)

RMN 1H δ : 1,92 (dd; 3 H; J= 1,7 et 6,5 Hz; $H_{3'}$); 2,26 (s; 3 H; CH_3); 4,98 (s; 1 H; OH); 6,10-6,24 (dq; 1 H; J= 6,5 et 15,9 Hz; $H_{2'}$); 6,57 (dd; 1 H; J= 1,4 et 15,9 Hz; $H_{1'}$); 6,80 (t; 1 H; J= 7,6 Hz; H_4); 7,00 (d; 1 H; J= 7,3 Hz; H_5); 7,13 (d; 1 H; J= 7,6 Hz; H_3)

RMN ^{13}C δ : 16,3 (CH_3); 19,3 ($C_{3'}$); 120,6 (C_4); 124,0 (C_1); 124,9 (C_6); 125,6 (C_3); 125,9 (C_5); 129,1 ($C_{2'}$); 129,7 ($C_{1'}$); 151,0 (C_1)

b. Protection de la fonction phénol par un groupement benzyle

Le 1-((2-((E)-prop-1-ènyl)-phénoxy)-méthyl)-benzène **II-31** a été préparé selon la procédure décrite au § 5.2.a et utilisant le bromure de benzyle avec **II-28**.



Rendement: 89-97 %, huile incolore

IR (film) ν cm^{-1} : 1598 (m); 1488 (F); 1451 (F); 1238 (F); 1024 (m)

RMN 1H δ : 1,87-1,90 (dd; 3 H; J= 1,6 et 6,6 Hz; $H_{3'}$); 5,09 (s; 2 H; OCH_2); 6,17-6,31 (dq; 1 H; J= 6,6 et 15,8 Hz; $H_{2'}$); 6,76-6,82 (d; 1 H; J= 15,8 Hz; $H_{1'}$); 6,87-7,42 (m; 9 H; H_3, H_4, H_5, H_6 et H_{Ar})

RMN ^{13}C δ : 19,3 ($C_{3'}$); 70,6 (OCH_2); 112,8 (C_6); 121,3 (C_4); 125,9 (C_2); 126,7 ($C_{2'}$); 127,1-129,0 (C_3, C_5 et CH_{Ar}); 137,6 (C_{Ar}); 155,6 (C_1)

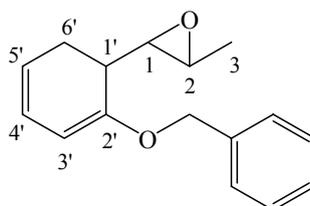
SMHR: pour $C_{16}H_{17}O$ théorique: 225,1279; obtenue: 225,1287

c. Epoxydation

Une solution de *m*-CPBA 70 % (674,5 mg; 2,74 mmol), est ajoutée goutte à goutte, sur 10 min, sous argon, et à 0°C à une solution de **II-31** (500 mg; 2,28 mmol) dans CH_2Cl_2 sec (8 mL). La réaction est laissée sous agitation 2,5 h à température ambiante. Le mélange est lavé avec une solution aqueuse saturée de $NaHCO_3$ (10 mL) puis à l'eau (10 mL). La phase

organique est séchée sur MgSO_4 et le solvant est évaporé sous vide. La purification sur colonne d'alumine neutre (éluant : 5 % d'acétate d'éthyle - 95 % d'éther de pétrole) fournit l'époxyde **II-32**.

• 2-(2-(benzyloxy)-phényl)-3-méthylloxirane **II-32**



Rendement : 57-69 %, huile incolore

IR (film) ν cm^{-1} : 1602 (f) ; 1496 (m) ; 1453 (F) ; 1229 (F)

RMN ^1H δ : 1,38 (d ; 3 H ; J= 5,2 Hz ; H_3) ; 2,86-2,93 (dq ; 1 H ; J= 2,0 et 5,1 Hz ; H_2) ; 3,93 (d ; 1 H ; J= 1,9 Hz ; H_1) ; 5,20 (s ; 2 H ; OCH_2) ; 6,90-7,30 (m ; 9 H ; H_3' , H_4' , H_5' , H_6' et H_{Ar})

RMN ^{13}C δ : 18,7 (C_3) ; 55,9 (C_2) ; 59,1 (C_1) ; 71,3 (OCH_2) ; 113,4 ($C_{3'}$) ; 122,2 ($C_{5'}$) ; 126,3 ($C_{4'}$) ; 128,4 ($C_{1'}$) ; 128,7 (CH_{Ar}) ; 129,2 (CH_{Ar}) ; 129,8 (CH_{Ar}) ; 129,9 ($C_{6'}$) ; 138,9 (C_{Ar}) ; 158,6 ($C_{2'}$)

SMHR : pour $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{Na}$ théorique : 263,1048 ; obtenue : 263,1047

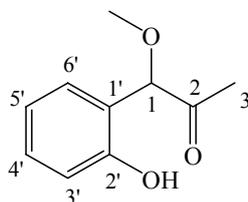
d. Déprotection de la fonction phénol

II-32 (155 mg ; 0,65 mmol) est mis en solution dans MeOH (2 mL) en présence de Pd/C 10 % (34,3 mg ; 0,03 mmol) sous pression de H_2 (gas bag). Après 1 h d'agitation, le mélange est filtré sur célite, le produit est récupéré le solvant est évaporé sous vide. Cette méthode a fournit deux diastéréomères **II-15** et **II-15'**.

e. Oxydation au PDC

Le mélange de diastéréomères **II-15** et **II-15'** obtenu précédemment (40 mg ; 0,22 mmol) est ajouté à une solution de PDC (108 mg ; 0,22 mmol) dans CH_2Cl_2 (2 mL). Après 24 h

d'agitation à température ambiante, la solution est diluée dans Et₂O (10 mL) et filtrée sur célite. Le solvant est évaporé sous vide et fournit le produit d'oxydation 1-(2-hydroxyphényl)-1-méthoxypropan-2-one **II-33** sous forme d'une huile jaune (23,5 mg ; 65 %).



IR (film) ν cm^{-1} : 1732 (F) ; 1601 (F) ; 1584 (m) ; 1493 (F) ; 1451 (F) ; 1237 (F) ; 1026 (F)

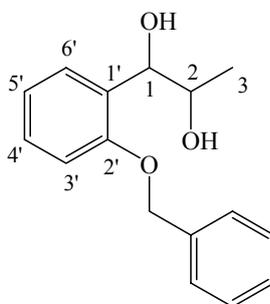
RMN ¹H δ : 2,12 (s ; 3 H ; H₃) ; 3,38 (s ; 3H ; CH₃) ; 4,78 (s ; 1 H ; H₁) ; 6,71-7,19 (9 H ; H₃, H₄, H₅, H₆)

RMN ¹³C δ : 26,1 (C₃) ; 58,1 (OCH₃) ; 88,3 (C₁) ; 118,2 (C₃) ; 121,0 (C₅) ; 126,9 (C₁) ; 128,9 (C₄) ; 130,3 (C₆) ; 155,8 (C₂) ; 207,0 (C₂)

f. Réaction palladocatalysée du substrat protégé

II-32 (1,5 mmol) est ajouté à une solution de Pd(OCOFCF₃)₂ (24,9 mg ; 0,075 mmol) et L_H (34,8 mg ; 0,075 mmol) dans H₂O (1 mL) et MeOH (1 mL). Le mélange réactionnel est chauffé à 50°C pendant 24 h. Après extraction par Et₂O (3 × 10 mL), la phase organique est séchée sur MgSO₄ et le solvant est évaporé sous vide. La purification sur colonne de gel de silice (éluant : 10 % d'acétate d'éthyle - 90 % d'éther de pétrole) fournit les produits d'ouverture **II-34** et **II-35**.

❁ 1-(2-(benzyloxy)-phényl)-propane-1,2-diol **II-34**



Rendement : 34 %, huile incolore

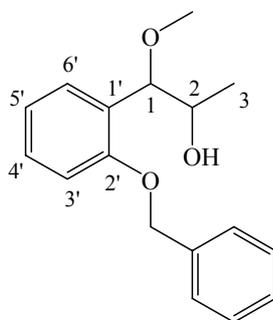
IR (film) ν cm^{-1} : 3386 (L) ; 1601 (F) ; 1587 (m) ; 1491 (F) ; 1451 (F) ; 1238 (F) ; 1026 (F)

RMN ^1H δ : 0,98 (d ; 3 H ; J= 6,3 Hz ; H_3) ; 3,88 (quint ; 1 H ; J= 6,5 Hz ; H_2) ; 4,60 (d ; 1 H ; J= 7,1 Hz ; H_1) ; 4,98 (s ; 2 H ; OCH_2) ; 6,81-7,36 (9 H ; H_3' , H_4' , H_5' , H_6' et H_{Ar})

RMN ^{13}C δ : 19,2 (C_3) ; 70,6 (OCH_2) ; 70,7 (C_2) ; 75,9 (C_1) ; 112,3 ($C_{3'}$) ; 121,6 ($C_{5'}$) ; 127,7-129,3 ($C_{4'}$, $C_{6'}$ et CH_{Ar}) ; 129,8 ($C_{1'}$) ; 137,0 (C_{Ar}) ; 156,2 (C_2')

SMHR : pour $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{Na}$ théorique : 281,1154 ; obtenue : 281,1154

❁ 1-(2-(benzyloxy)-phényl)-1-méthoxypropan-2-ol **II-35**



Rendement : 47 %, huile incolore

IR (film) ν cm^{-1} : 3455 (L) ; 1601 (m) ; 1587 (F) ; 1490 (F) ; 1452 (F) ; 1237 (F) ; 1080 (m)

RMN ^1H δ : 1,04 (d ; 3 H ; J= 6,4 Hz ; H_3) ; 3,22 (s ; 3 H ; OCH_3) ; 3,85 (quint ; 1 H ; J= 6,6 Hz ; H_2) ; 4,57 (d ; 1 H ; J= 7,8 Hz ; H_1) ; 5,08 (s ; 2 H ; OCH_2) ; 6,94-7,41 (9 H ; H_3' , H_4' , H_5' , H_6' et H_{Ar})

RMN ^{13}C δ : 18,2 (C_3) ; 57,2 (OCH_3) ; 70,5 (OCH_2) ; 72,2 (C_2) ; 82,0 (C_1) ; 112,2 ($C_{3'}$) ; 121,5 ($C_{5'}$) ; 127,6-129,3 ($C_{4'}$, $C_{6'}$ et CH_{Ar}) ; 137,3 ($C_{1'}$) ; 137,4 (C_{Ar}) ; 157,5 (C_2')

SMHR : pour $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{Na}$ théorique : 295,1310 ; obtenue : 295,1305

Références :

- ¹ Campagne J.M. ; Prim D. *Les complexes de palladium en synthèse organique*, CNRS Editions, **2001**
- ² Muzart J. *Tetrahedron* **2003**, *44*, 5789-5816.
- ³ Sen A. ; Lai T.W. *Inorg. Chem.* **1984**, *23*, 3257-3258.
- ⁴ Smidt J. ; Hafner W. ; Jira R. ; Sieber R. ; Sedlmeier J. ; Sabel A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1962**, *1*, 80-88.
- ⁵ (a) Kishi A. ; Higashino T. ; Sakagushi S. ; Ishii Y. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 99-102 ; (b) Yokota T. ; Sakakura A. ; Tani M. ; Sakagushi S. ; Ishii Y. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8887-8891.
- ⁶ Muzart J. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5955-6008.
- ⁷ Hosokawa T. ; Miyagi S. ; Murahashi S.I. ; Sonoda A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2752-2757.
- ⁸ (a) Hosokawa T. ; Uno T. ; Inui S. ; Murahashi S.I. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2318-2323 ; (b) Roshchin ; Kel'chevski S.M. ; Bumagin W.A. *J. Organomet. Chem.* **1998**, *560*, 163-167 ; (c) Reiter M. ; Ropp S. ; Gouverneur V. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 91-94.
- ⁹ Arai M.A. ; Kuraishi M. ; Arai T. ; Sasai H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2907-2908.
- ¹⁰ (a) Uozumi Y. ; Kato K. ; Hayashi T. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5071-5075 ; (b) Uozumi Y. ; Kyota H. ; Kato K. ; Ogasawara M. ; Hayashi T. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1620-1625.
- ¹¹ Trend R.M. ; Ramtohul Y.K. ; Ferreira E.M. ; Stoltz B.M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2892-2895.
- ¹² (a) Aït-Mohand S. ; Hénin F. ; Muzart J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2473-2476 ; (b) Aït-Mohand S. ; Muzart J. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1998**, *129*, 135-139 ; (c) Bouquillon S. ; Hénin F. ; Muzart J. *Organometallics* **2000**, *19*, 1434-1437 ; (d) Humbel S. ; Rothenberg G. ; Muzart J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2001**, 1998-2004 ; Gancheui B. ; Bouquillon S. ; Hénin F. ; Muzart J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6641-6644.
- ¹³ Gancheui B. ; Bouquillon S. ; Hénin F. ; Muzart J. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2004**, *214*, 65-69.
- ¹⁴ Boele M.D.K. ; Van Strijdonck G.P.F ; De Vries A.H.M. ; Kamer P.C.J. ; De Vries J.G. ; Van Leeuwen P.W.N.M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1586-1587.
- ¹⁵ Barack G. ; Sasson Y. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 1266-1267.
- ¹⁶ Alandis N. ; Rico-Lattes I. ; Lattes A. *New J. Chem.* **1994**, *18*, 1147-1149.
- ¹⁷ Namboodiri V.V. ; Varma R.S. ; Sahle-Demessie E. ; Pillai U.R. *Green Chem.* **2002**, *4*, 170-173.

-
- ¹⁸ Cornell C.N. ; Sigman M.S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2796-2797.
- ¹⁹ Orito K. ; Hatakeyama T. ; Takeo M. ; Sugimoto H. ; Tokuda M. *Synthesis* **1997**, 23-25.
- ²⁰ Mahajan V.A. ; Shinde P.D. ; Gajare A.S. ; Karthikeyan M. ; Wakharkar R.D. *Green Chem.* **2002**, *4*, 325-327.
- ²¹ (a) Fu-Xian L. ; Chang-Dai W. ; Cai-Feng M. ; Hui-Li S. ; Bo-Ling Q. *Zhiwu Xuebao* **1998**, *40*, 88-90 ; *Chem. Abstr.* *130*, 78694 ; (b) Junko T. ; Akiko U. ; Juji A. ; Chotai O. ; Seien K. ; Hiroaki K. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho* **1997**, JP 92-39561 1992022 ; *Chem. Abstr.* **1997**,*126*, 203698.
- ²² (a) Sato T. ; Komine N. ; Hirano M. ; Komiya S. *Chem. Lett.* **1999**, 441-442 ; (b) Urbala M. ; Kuznik N. ; Krompiec S. ; Rzepa J. *Synlett* **2004**, *7*, 1203-1206.
- ²³ Golborn P. ; Scheinmann F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* **1973**, 2870-2875.
- ²⁴ De Koning C.B. ; Giles R.G.F. ; Greenc I.R. ; Jahed N.M. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 3175-3182.
- ²⁵ Wahlen J. ; De Vos D.E. ; Jacobs P.A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1777-1780.
- ²⁶ Lattanzi A. ; Scettri A. *Synlett* **2002**, *6*, 942-946.
- ²⁷ Murray R.D.H. ; Sutcliffe M. ; McCabe P.H. *Tetrahedron* **1971**, *27*, 4901-4906.
- ²⁸ Lattanzi A. ; Senatore A. ; Massa A. ; Scettri A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3691-3694.
- ²⁹ Shvo Y. ; Goldman-Lev V. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *650*, 151-156.
- ³⁰ Xu L. ; Trudell M.L. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2553-2555.
- ³¹ Tidwell T.T. *Synthesis* **1990**, 857-870.
- ³² Chevrin C. ; Le Bras J. ; Hénin F. ; Muzart J. *Synthesis* **2005**, *15*, 2615-2618.
- ³³ Stephenson T.A. ; Morehouse S.M. ; Powell A.R. ; Heffer J.P. ; Wilkinson G.J. *J. Chem. Soc.* **1965**, 3622-3640.
- ³⁴ Wang E.C. ; Hsu M.K. ; Lin Y.L. ; Huang K.S. *Heterocycles* **2002**, *57*, 1997-2010.
- ³⁵ Manetsch R. ; Zheng L. ; Reymond M.T. ; Woggon W.D. ; Reymond J.L. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 2487-2506.
- ³⁶ Van T.N. ; Debenedetti S. ; De Kimpe N. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4199-4201.
- ³⁷ Speziale V. ; Dao H.G. ; Lattes A. *J. Heterocyclic Chem.* **1978**, *15*, 225-231.
- ³⁸ Richey H.G. ; Domalski M.S. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3780-3783.
- ³⁹ Velusamy S. ; Ahamed M. ; Punniyamurthy T. *Org. Lett.* **2004**, 4821-4824.
- ⁴⁰ Tohru K. ; Takeshi I. ; Mituyosi K. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 3451-3457.
- ⁴¹ Mahajan V.A. ; Shinde P.D. ; Gajare A.S. ; Karthikeyan M. ; Wakharkar R.D. *Green Chem.* **2002**, *4*, 325-327.

-
- ⁴² Albrecht M. ; Miecznikowski J.R. ; Samuel A. ; Faller J.W. ; Crabtree R.H. *Organometallics* **2002**, *21*, 3596-3604.
- ⁴³ Ohwada T. ; Okabe K. ; Ohta T. ; Shudo K. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 7539-7555.
- ⁴⁴ Urbala M. ; Kuznik N. ; Krompiec S. ; Rzepa J. *Synlett* **2004**, *7*, 1203-1206.
- ⁴⁵ Hansen H.T. *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 2007-2033.
- ⁴⁶ Bates R.B. ; Siahaan T.J. ; Suvannachut K. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1328-1334.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Au cours de ces quatre années de laboratoire, nous avons développé des réactions catalysées par le palladium aux degrés d'oxydation 0 et II. Ces réactions ont été réalisées en présence du ligand L_H mis au point au laboratoire et soluble en milieu aqueux.

Dans la première partie, une étude de la réaction de substitution allylique catalysée par le dichlorobis-(π -allyl)-dipalladium a été réalisée, avec des nucléophiles sulfinates, dans l'eau et à l'air. Différents produits ont été obtenus avec une régiosélectivité de l'attaque sur le carbone le moins encombré, respectant ainsi la régiochimie des substitutions allyliques nucléophiles catalysées par Pd (0). Le rôle du palladium a été mis en évidence grâce à la spectrométrie de masse ESI-MS, des intermédiaires allyliques ayant été détectés. Le nucléophile joue par ailleurs un rôle primordial dans cette réaction.

Parallèlement, il a été observé une deuxième réaction de substitution allylique nucléophile catalysée par le dichlorobis-(acétonitrile)-palladium. L'espèce active du cycle catalytique, dans ce cas, est un acétylacétonate de palladium (II) détecté en ESI-MS et a permis l'obtention de différents produits dicétoniques.¹ Cette étude a conduit à la découverte d'une réaction de substitution allylique sans métal en milieu aqueux. Dans ces conditions, l'eau joue un rôle primordial, elle favorise la réaction par stabilisation de l'intermédiaire supposé de type carbocation. Cette réaction serait alors régie par un mécanisme de type SN_1 .²

Le dernier chapitre, consacré aux réactions d'oxydations palladocatalysées, a permis le développement d'une nouvelle réaction des allylphénols palladocatalysée en milieu aqueux oxydant conduisant à des dérivés du 1-(2-hydroxyphényl)-1,2-propanediol. De plus, le rôle de la fonction phénol a été démontré. Le mécanisme proposé s'appuie sur les observations expérimentales ainsi que sur l'identification d'espèces palladiées par spectrométrie de masse ESI-MS. La réaction est régie par au moins deux cycles catalytiques consécutifs permettant une isomérisation du substrat suivie d'une époxydation et de l'ouverture sélective de cet époxyde.³

¹ Chevrin C. ; Le Bras J. ; Hénin F. ; Muzart J. ; Pla-Quintana A. ; Roglans A. ; Pleixats R. *Organometallics* **2004**, *23*, 4796-4799.

² Chevrin C. ; Le Bras J. ; Hénin F. ; Muzart J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8099-8102.

³ Chevrin C. ; Le Bras J. ; Hénin F. ; Muzart J. *Synthesis* **2005**, *15*, 2615-2618.

ANNEXE

VALORISATION des COMPÉTENCES

« Un Nouveau Chapitre de la Thèse »

Sujet

« Réactions de substitution et d'oxydation palladocatalysées en milieux aqueux ;
étude par ESI-MS »

Carole Chevrin

Ecole doctorale : Ecole Doctorale Sciences Technologies Santé - Reims

Directeurs de thèse : Dr. Jacques Muzart et Pr. Françoise Hénin

Mentor ABG : Jean-Marie Fétrot

1. Cadre général et enjeux de la thèse

Le sujet de cette thèse est « l'étude de réactions palladocatalysées en milieu aqueux ». Pour simplifier, le but est de réaliser des réactions de catalyse avec des métaux (présents en faible quantité et régénérés au cours de la réaction) dans l'eau. Ce sujet purement méthodologique vise à développer de nouvelles réactions dont la mise en œuvre est plus simple et moins coûteuse.

Les enjeux de ce sujet sont multiples : d'une part une simplification de la mise en œuvre technique notamment grâce à l'utilisation de l'eau et de l'air comme milieu, d'autre part une diminution des quantités de métaux utilisés soit par recyclage de ceux-ci soit par le développement de méthodes sans métaux. Les métaux contribuant fortement à l'augmentation des prix des produits, nous attendons de ces nouvelles méthodes une diminution des coûts.

De plus, d'un point de vue académique, il est plus intéressant d'obtenir des méthodes de catalyse générale c'est-à-dire applicable dans une majorité de cas et permettant l'obtention d'une gamme de produits étendue ainsi que d'en comprendre les mécanismes.

Dans l'équipe catalyse de l'UMR 6519 (Unité Mixte de Recherche regroupant personnels universitaires et CNRS), une place de plus en plus grande est accordée à la valorisation d'agroressources ainsi qu'au développement d'une chimie « verte ». Le sujet de ma thèse s'inscrit dans cette deuxième thématique, notamment par le développement de réaction dans l'eau mais aussi par la valorisation d'une molécule synthétisée au laboratoire et dont le rôle est d'être ligand du métal (molécule pouvant se lier de façon non covalente à un atome métallique). Cette molécule, utilisée en réaction d'oxydations cuprocatalysées, ayant donné de bons résultats, nous avons voulu la tester dans d'autres réactions de catalyse.

Ce sujet très fondamental ne génère pas de concurrence directe avec le secteur privé car il ne permet pas d'application à brève échéance mais s'inscrit dans des thématiques particulièrement étudiées dans le domaine public. Pour mener à bien ce projet, l'Université de Reims Champagne Ardenne ainsi que le CNRS, principaux acteurs financiers pour l'UMR 6519 fournissent des moyens de travail très convenables : sont mis à notre disposition d'importants moyens humains dont une secrétaire, une comptable et plusieurs techniciens associés pour la plupart à des appareillages d'analyse complexes et coûteux. De plus, grâce au développement de l'informatique, de nombreux ouvrages scientifiques et banques de données sont accessibles par le biais d'Internet permettant des recherches plus rapides et efficaces.

Après avoir effectué mon stage de DEA (Diplôme d'Etudes Approfondies) dans l'équipe catalyse de l'UMR 6519, j'ai tout naturellement voulu poursuivre en thèse sur la même thématique. En effet, au cours du DEA, mon sujet m'a amené à découvrir une nouvelle réaction. J'ai donc voulu poursuivre cette étude pour pouvoir apporter des explications à cette nouvelle réaction.

De plus, notre laboratoire possède différentes collaborations avec des équipes étrangères et notamment en Espagne (à Barcelone et Girona). Une première expérience au cours de mon stage de maîtrise à Barcelone m'a donné envie de continuer ces collaborations avec l'Espagne, possibilités qui m'étaient données lors de ma thèse et qui ont appuyées ma décision de poursuivre avec ce sujet.

2. Déroulement, gestion et coût du projet

Lors de l'élaboration du projet, certains résultats préliminaires avaient été obtenus grâce au stage de DEA. Ayant obtenus des résultats encourageants, ce sujet commençait avec un avantage et il restait toutefois très ouvert et modulable. Ce dernier aspect peut être considéré comme un facteur de succès mais aussi de risque. Le sujet portant sur une étude méthodologique de réactions de catalyse, le but à atteindre n'était pas totalement défini (pas de molécule cible comme pour des sujets de synthèse pure). Ce premier résultat n'était pas non plus un gage de réussite pour les essais à venir, c'est pourquoi il a fallu lors de la préparation du projet imposer des limites et fixer certains critères de manipulation.

Le sujet de ma thèse a été défini après diverses discussions entre le groupe de projet. Ce groupe est constitué de mes deux directeurs de thèse : le Pr. Françoise Hénin et le Dr. Jacques Muzart (directeur de recherche au CNRS) ; de mon encadrant direct dans le laboratoire : le Dr. Jean Le Bras (chargé de recherche au CNRS) et de moi-même. Pour certains travaux spécifiques, une collaboration a été mise en place avec le Dr. Anna Roglans de l'Université de Girona qui m'a permis d'effectuer des essais de spectrométrie de masse sur leur appareil lors d'un séjour dans son laboratoire, grâce à un financement de projet d'action intégré par l'association Egide (Association à but non lucratif favorisant des échanges entre scientifiques de différents pays).

Pour vérifier l'avancée du projet, des réunions périodiques ont eu lieu : avec l'ensemble des participants à hauteur d'une réunion tous les deux ou trois mois mais de façon pratique

lorsque celle-ci était demandée par l'un des membres du projet. De façon plus régulière et moins formelle, des petites réunions avaient lieu avec l'encadrant direct, très souvent la première année puis plus espacées par la suite. Ces réunions ont permis de définir au fur et à mesure les besoins du projet et d'apporter très vite des solutions aux problèmes rencontrés. Il a d'ailleurs fallu réorienter le sujet après un an et divers blocages. Nous avons alors élargi le champ des réactions de catalyse à étudier.

Il a fallu par ailleurs justifier de l'avancée du projet auprès de la région Champagne Ardenne qui est à l'origine de mon financement, pour cela il m'a fallu rédiger des rapports annuels et comme « récompenses » pour ce travail, des articles ont été publiés dans des journaux internationaux et il m'a été permis d'exposer mes résultats lors de congrès régionaux (Grand Est 2003 et Grand Est 2005), nationaux (Journées de Chimie Organique 2004) ou internationaux (Gecom-Concoord 2004).

Pour mener à bien ce projet, j'ai été particulièrement bien entourée puisque tout le personnel technique et administratif de l'UMR 6519 est mis à notre disposition. En plus des trois encadrants et moi-même, trois techniciens ont pris une part importante dans le déroulement du projet ainsi que le Dr. Roglans lors de mon séjour à Girona.

Une estimation des coûts associés à mon projet de thèse a été réalisée :

Détails des dépenses associées à mon projet

Catégories de dépenses		Coûts sur trois ans
Ressources humaines	Responsables de thèse	34200 €
	Encadrants	23430 €
	Bourse et contrat Egide	36300 €
	Personnels techniques et administratifs	16320 €
	NCT	900 €
Infrastructure	Eau, électricité, chauffage, maintenance...	2500 €
Consommables	Réactifs, solvants, gaz,	2200 €

	papeterie, déchets	
Matériels	Verrerie et gros matériels	1600 €
Documentations		1000 €
Déplacements		502 €
TOTAL		118952 €

D'après les chiffres recueillis pour les trois années du projet et un calcul des dépenses associés à chaque acteur du projet par quote-part par rapport aux effectifs totaux de l'UMR 6519, on peut aboutir au chiffre de **118952 €** de coût total de ma thèse. Ces dépenses sont réparties sur les crédits du CNRS, de l'université de Champagne Ardenne et de la région Champagne Ardenne (pour ma bourse). La répartition des financements ne nous a pas été communiquée.

3. Compétences, savoir-faire, qualités professionnelles et personnelles

Ce projet de thèse qui a duré trois ans m'a permis d'acquérir certains savoirs et savoir-faire tant au niveau scientifique, technique que personnel.

🌟 Au niveau scientifique, une thèse permet d'acquérir les méthodes de travail en laboratoire c'est-à-dire d'apprendre la conduite d'un projet en collaboration avec divers partenaires. Lorsque le projet est clairement défini entre les partenaires, la première étape consiste à se documenter sur le sujet et à établir un plan d'expérience concret. Ensuite, il faut passer à la phase pratique : montage des expériences nécessaires à la synthèse puis à la purification des produits et enfin une dernière étape d'analyse permet de définir si le projet a été mené à bien et quels sont les changements ou améliorations à apporter. La rédaction de rapports d'activités est alors nécessaire pour tenir informés les partenaires du projet.

Les expériences que j'ai menées m'ont permis d'acquérir des compétences en catalyse dont l'utilisation de métaux, en synthèse asymétrique, en synthèse sous atmosphère inerte et en techniques de purification et d'analyse.

🌟 Au niveau technique, j'ai pu apprendre à me servir des divers appareils d'analyse et comprendre leur mode de fonctionnement, ce qui m'a permis d'effectuer des études très complètes (notamment en spectrométrie de masse). Nous avons aussi à notre

disposition de nombreux logiciels de bureautique et scientifique qui m'ont permis de développer mes compétences en informatique.

✿ Au niveau personnel, la thèse m'a permis d'aborder le monde du travail et de la recherche. J'ai pu au cours des trois dernières années apprendre à gérer des projets de recherche, à établir des plannings et des plans d'expériences, à communiquer avec divers interlocuteurs que ce soit par le biais de rédactions de rapports, de réunions ou de présentations orales et à travailler en équipe. Un des atouts majeurs est l'apprentissage de la langue anglaise tant à l'écrit qu'à l'oral (grâce aux conférences et aux publications) et j'ai pu mettre à profit mes connaissances en espagnol lors des deux séjours que j'ai effectués à Girona.

4. Compétences, savoir-faire, qualités professionnelles et personnelles

Ce sujet de thèse a permis, en plus de valoriser de précédents acquis du laboratoire, de découvrir de nouvelles réactions permettant l'accès à des composés jusqu'alors jamais décrits et d'introduire l'utilisation d'une nouvelle technique analytique au sein du laboratoire. Grâce à ces découvertes, il a été possible de publier trois articles dans des journaux internationaux et de faire connaître nos avancées. Cette thèse aura été l'occasion pour le laboratoire d'élargir le domaine de recherche avec de nouvelles réactions.

Personnellement, la thèse m'aura permis de découvrir le monde de la recherche et de faire mes premières armes pour pouvoir aborder la recherche dans le secteur privé. Bien que faisant partie du cursus universitaire, le projet de thèse a été abordé comme un véritable travail où il faut respecter de nombreuses règles, sécurité, délais, environnement, travail en équipe.

Maintenant, formée à la recherche, il me reste à intégrer le monde du travail dans le secteur privé et notamment dans les domaines de la gestion de projet et de la propriété industrielle, secteur d'activité combinant à la fois la recherche en laboratoire et la validation de cette recherche par des écrits. Le passage par un post-doc ou une formation spécifique semble toutefois inévitable pour la poursuite de mon projet professionnel.