



*Thèse présentée en vue de l'obtention du diplôme de*

***Doctorat en sciences***

***Spécialité : Chimie***

***Thème :***

***Synthèse de nouveaux carbènes  
N-hétérocycliques, utilisés comme  
catalyseurs dans le couplage de Suzuki  
et Heck***

Présentée par :

***GUERRI Messaoud***

Soutenue publiquement le : 10 /11 / 2022

***Devant le jury composé de :***

|                        |                             |            |                      |
|------------------------|-----------------------------|------------|----------------------|
| Zineb GHIABA           | Professeur                  | Président  | Université d'Ouargla |
| Oumelkheir RAHIM       | Professeur                  | Rapporteur | Université d'Ouargla |
| Abdelaziz BOUCHAMA     | Professeur                  | Examineur  | Université de Sétif  |
| Abdelhamid KHELEF      | Professeur                  | Examineur  | Université d'ElOued  |
| Ridha AHMADI           | Professeur                  | Examineur  | Université d'ElOued  |
| Mohamed Essaid NEDJIMI | Maitre de conférences « A » | Examineur  | Université d'Ouargla |

# REMERCIEMENTS

---

Ce travail a été réalisé au laboratoire de Synthèse Totale et Réactivité Organique (STÉRO) de l'université d'Aix-Marseille III (France), sous la direction des Professeurs Jean Luc PARRAIN, SEKHRI Lakhdar qu'Allah le garde dans son vaste paradis, et le Docteur Olivier CHUZEL.

Je tiens tout d'abord à remercier le Professeur Jean Luc PARRAIN pour m'avoir accueilli au sein de son laboratoire de l'université d'Aix-Marseille III (France). Je le remercie pour l'ensemble des moyens qui ont été mis à ma disposition. Je tien également à remercier le docteur Olivier CHUZEL pour les différentes techniques de laboratoire qu'il m'a transmises. Je lui exprime ma plus profonde reconnaissance pour sa disponibilité, son écoute attentive, et son soutien tout au long de ce travail de thèse.

J'adresse ma profonde reconnaissance au Professeur SEKHRI Lakhdar qu'Allah le garde dans son vaste paradis pour l'aide qu'il m'a apportée tout au long de ce travail de thèse, et surtout pour m'avoir fait confiance.

Je remercie aussi Professeur madame RAHIM Oumelkheir et docteur madame BENABDESSELAM Soulef pour leurs aides et leurs encouragements.

J'adresse mes plus vifs remerciements au Pr.Zineb GHIABA (Université d'Ouargla) pour l'honneur qu'il me fait de présider ce jury.

Mes sincères remerciements s'adressent également au Professeurs Pr. Abdelaziz BOUCHAMA (Université de Sétif), au Pr. Abdelhamid KHELEF (Université d'El Oued), au Pr.Ridha AHMADI (Université d'El Oued) et au Dr. Mohamed Essaid NEDJIMI (Université d'Ouargla) qui ont bien voulu jugé ce travail et d'être les examinateurs de cette thèse.

J'associe à ces remerciements tous mes collègues de laboratoire et particulièrement DOUADI Ali, DJEMOUI Amor et RAHMANI Salah Eddine pour avoir su apporter une très bonne ambiance de travail au sein du laboratoire.

Enfin, je remercie profondément les membres de ma famille et mes proches, en particulier ma mère, mes frères, mes sœurs, ma femme et mes enfants, qui m'ont toujours fait confiance, et pour leur soutien permanent tout au long de ce travail de thèse.

# RÉSUMÉ

---

Dans ce travail, nous avons synthétisées deux familles de sels d'imidazolium, l'une avec une pyrimidine et l'autre avec un phényle. Le dérivé pyrimidine a été cristallisé, cependant nous n'avons pas pu obtenir des cristaux exploitables pour le dérivé phényle.

Les carbénoïdes d'argent ont été obtenu avec 99 % de rendement pour le dérivé pyrimidine et 98 % pour le dérivé phényle par simple filtration du brut réactionnel. Malheureusement nous n'avons pas pu obtenir des cristaux exploitables pour ces deux structures. Nous avons pu obtenir que des microcristaux malgré les différentes conditions de cristallisation essayées.

Tous les carbènes N-heterocycliques de palladium ont été obtenu par transmétallation à partir du carbène d'argent isolé ou formé in-situ avec de très bon rendement.

La RMN du proton et les clichés RX montres des différences intéressantes entre le dérivé pyrimidine et le dérivé phényle. Notamment on observe une liaison anogostique entre le palladium et un des hydrogènes en alpha de l'imidazole en RMN et RX pour le dérivé phényle avec une distance Pd-H de 2.82 Å. Pour le dérivé pyrimidine on observe une coordination entre l'un des atomes d'azote et le métal avec une distance Pd-N de 2.049 Å.

La réaction de Heck marche avec des rendements isolés allant de 7 à 85 % suivant les conditions utilisées. 85% de rendement isolé a été obtenu après optimisation. Tandis que la réaction de Suzuki marche avec un rendement isolé de 99% après optimisation.

**MOTS CLES :** Sels d'imidazolium, Ligand, Carbènes N-heterocycliques, Réaction de Heck, Réaction de Suzuki.

# SYMMARY

---

In this work, we have synthesized two families of imidazolium salts, one with a pyrimidine and the other with a phenyle. The pyrimidine derivative was crystallized; however we were unable to obtain crystals usable for the phenyle derivative.

The silver carbenoids were obtained with 99% yield for the pyrimidine derivative and 98% for phenyle derivative by simple filtration of the reaction crude. Unfortunately we were unable to obtain exploitable crystals for these two structures. We were able to obtain only microcrystals despite the different crystallization conditions tested.

All the N-heterocyclic palladium carbene were obtained by transmetallation from silver carbene isolated or formed in situ with very good yield.

Proton NMR and X-ray images show interesting differences between the pyrimidine derivative and phenyle derivative. In particular, an anogostic bond is observed between palladium and one of the alpha hydrogens of imidazole in NMR and RX for the phenyl derivative with a Pd-H distance of 2.82 Å. For the pyrimidine derivative we observed coordination between one of the nitrogen atoms and the metal with a Pd-N distance of 2.049 Å.

The Heck reaction works with isolated yields ranging from 7 to 85% depending on the conditions used. 85% of isolated yield was obtained after optimization. While the Suzuki reaction works with an isolated efficiency of 99% after optimization.

**KEY WORDS:** Imidazolium salts, Ligand, N-heterocyclic carbènes, Heck Reaction, Suzuki Reaction.

## ملخص

في هذا العمل تم تصنيع عائلتين من أملاح الإيميدازوليوم، أحدهما مع البيريميدين والآخر مع الفينيل، وقد تم بلورة مشتق البيريميدين، ولكننا لم نتمكن من الحصول على بلورات يمكن استخدامها لمشتق الفينيل.

تم الحصول على الكربينات الفضية بمرود 99% لمشتق البيريميدين و98% لمشتق الفينيل عن طريق الترشيح البسيط لخام التفاعل. للأسف لم نتمكن من الحصول على بلورات قابلة للاستغلال لهذين الهيكلين. تمكنا من الحصول على البلورات الدقيقة فقط على الرغم من ظروف التبلور المختلفة التي تم اختبارها.

تم الحصول على جميع كربينات البلاديوم غير المتجانسة عن طريق استبدال معدن الفضة للكربينات المعزولة بمعدن البلاديوم بمرود عالي للغاية.

تظهر صورالرنين المغناطيسي للبروتون والأشعة السينية اختلافات مثيرة للاهتمام بين مشتق البيريميدين ومشتق الفينيل. على وجه الخصوص، لوحظ وجود رابطة anogotic بين البلاديوم وأحد الهيدروجينات  $\alpha$  من الإيميدازول في الرنين المغناطيسي والأشعة السينية لمشتق الفينيل بمسافة Pd-H تبلغ  $2.82 \text{ \AA}$ . بالنسبة لمشتق البيريميدين لوحظ ارتباط ما بين احد ذرات الازوت و ذرة المعدن بمسافة Pd-H تبلغ  $2.049 \text{ \AA}$ .

يعمل تفاعل Heck بمرود يتراوح من 7 إلى 85% اعتمادًا على الظروف المستخدمة. تم الحصول على 85% من المرود بعد تحسين شروط التفاعل. في حين أن تفاعل Suzuki يعمل بمرود 99% بعد تحسين شروط التفاعل.

**الكلمات الدالة:** أملاح الإيميدازوليوم، المعقد، كربينات حلقيه غير متجانسة، تفاعل

Heck ، تفاعل Suzuki.

# Abréviations utilisées

---

|   |   |
|---|---|
| <b>Ad</b> : 1-Adamantyl                                   | <b>ClO<sub>4</sub><sup>-</sup></b> : tétraoxochlorate       |
| <b>Ag<sub>2</sub>O</b> : oxyde d'argent                   | <b>DCM</b> : di-chloro méthane                              |
| <b>Ac</b> : acyl  | <b>DME</b> : di-méthyl éthane                               |
| <b>Ar</b> : aryl  | <b>DMF</b> : N, N-diméthylformamide                         |
| <b>B</b> : bore   | <b>DBu</b> : di-aza bicyclo undécène                        |
| <b>Br</b> : brome   | <b>DMSO</b> : di-méthyl sulfoxyde                           |
| <b>BCl<sub>3</sub></b> : chlorure de bore                 | <b>DMAc</b> : di-méthyl acétamide                           |
| <b>BF<sub>4</sub><sup>-</sup></b> : tétra-fluoro borate   | <b>Dr</b> : diastéréo-isomère                               |
| <b>Bn</b> : benzyl  | <b>Db</b> : di-benzylidène acétone                          |
| <b>Boc</b> : ter-butyloxy-carbonyl                        | <b>ee</b> : excès énantiomérique                            |
| <b>C</b> : carbone  | <b>Et<sub>2</sub>O</b> : éther diéthylique                  |
| <b>CDCl<sub>3</sub></b> : chloroforme deutré              | <b>ESI</b> : Ionisation Electro Spray                       |
| <b>CHCl<sub>3</sub></b> : chloroforme                     | <b>Et<sub>3</sub>N</b> : triéthyl amine                     |
| <b>CH<sub>3</sub>CN</b> : acétonitrile                    | <b>HSiEt<sub>3</sub></b> : tri-éthyl hydro-silane           |
| <b>CH<sub>3</sub>CO</b> : méthyl carbonyl                 | <b>h</b> : heure  |
| <b>Cl</b> : chlore  | <b>HRMS</b> : Spectroscopie de Masse Haute<br>Résolution    |
| <b>CO</b> : carbonyle                                     | <b>HMQC</b> : heteronuclear multiple quantum<br>coherence   |
| <b>Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub></b> : carbonate de césium | <b>iPr</b> : iso-propyle                                    |
| <b>CuI</b> : iodure de cuivre                             | <b>IR</b> : infrarouge                                      |
| <b>Cy</b> : cycle   | <b>K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub></b> : phosphate de potassium |
| <b>Cp</b> : cyclopentadiène                               | <b>KCl</b> : Chlorure de potassium                          |
| <b>COD</b> : cyclooctadiène                               | <b>K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub></b> : carbonate de potassium |
| <b>KHMDs</b> : hexa-méthyl di-silazane de potassium       | <b>Pd(OAc)</b> : acétate de palladium                       |

|   |  |
|---|--|
| <b>M</b> : métal  | <b>PE</b> : Ether de Pétrole (petroleum ether)                           |
| <b>MeO</b> : méthoxy  | <b>PCy<sub>3</sub></b> : tri-cyclohexyl phosphine                        |
| <b>Mes</b> : mésityl  | <b>P(iPr)<sub>3</sub></b> : tri-isopropyl phosphine                      |
| <b>MgSO<sub>4</sub></b> : sulfate de magnésium  | <b>Ph</b> : phényl <b>R</b> : Alkyl                                      |
| <b>m.p</b> : point de fusion melting point)   | <b>Rf</b> : reference  |
| <b>MS</b> : spectroscopie de masse  | <b>RX</b> : rayons X   |
| <b>M-C</b> : métal-carbone  | <b>Ru</b> : ruthénium  |
| <b>MW</b> : micro-onde (micro wave)   | <b>RMN</b> : résonance magnétique nucléaire                              |
| <b>M(CO)<sub>6</sub></b> : hexa-carbonyl métal  | <b>SIP.HCl</b> : bis(di-isopropyl phenyl)<br>imidazolium chloride        |
| <b>N</b> : azote  | <b>t.a</b> : température ambiante  |
| <b>Ni</b> : nickel  | <b>t-BuOk</b> : tert-Butaloate de potassium                              |
| <b>NHCs</b> : carbène N-hétérocyclique  | <b>TfO<sup>-</sup></b> : l'ion triflate (trifluoro-méthyl-<br>sulfonate) |
| <b>NaHMDs</b> : hexa-méthyl di-silazane de sodium   | <b>TEA</b> : triéthyl amine  |
| <b>NaHCO<sub>3</sub></b> : bicarbonate de sodium  | <b>THF</b> : tétra-hydro furane  |
| <b>Ni(CO)<sub>4</sub></b> : tétra carbonyl Nickel   | <b>TEb</b> : température d'ébullition                                    |
| <b>n-BuLi</b> : n-butyl lithium   | <b>Ts</b> : tosyl  |
| <b>NH<sub>4</sub><sup>+</sup>,BF<sub>4</sub><sup>-</sup></b> : tetra-fluoro borate d'ammonium | <b>t-BuOLi</b> : tert-butoate de lithium                                 |
| <b>Napht</b> : naphthalène  | <b>% Vocc</b> : volume occupé  |
| <b>NO<sub>2</sub></b> : dioxyde d'azote   |  |
| <b>P</b> : phosphore  |  |



# LISTE DES FIGURES

| Titre   | Page      |
|---|-----------|
| <i>Chapitre I : Généralités sur les carbènes N-hétérocycliques, utilisés comme ligands dans le couplage de Suzuki et Heck</i>       | <u>4</u>  |
| <b>Figure 1.1:</b> Les quatre grandes familles des ligands carbènes N-hétérocyclique.   | 5         |
| <b>Figure 1.2:</b> Différentes représentations d'une liaison métal-NHC.   | 7         |
| <b>Figure 1.3:</b> Configurations électroniques d'un carbène à l'état singulet et triplet.  | 8         |
| <b>Figure 1.4:</b> Interactions orbitales entre un métal et un NHC.   | 8         |
| <b>Figure 1.5 :</b> Stabilisation par effets électroniques.   | 10        |
| <b>Figure 1.6 :</b> Dimère issu des NHC libres.   | 11        |
| <b>Figure 1.7 :</b> Représentation du ligand dans la sphère métallique pour le calcul du % V <sub>occ</sub> .                       | 15        |
| <b>Figure 1.8 :</b> Les deux types de NHC.  | 15        |
| <i>Chapitre II : Synthèse des sels d'imidazolium précurseurs des carbènes N-hétérocycliques cibles</i>                              | <u>29</u> |
| <b>Figure 2.1:</b> spectre RMN <sup>1</sup> H du sel d'imidazolium <b>6</b> .   | 36        |
| <b>Figure 2.2:</b> spectre RMN <sup>11</sup> B du sel d'imidazolium <b>6</b> .  | 37        |
| <b>Figure 2.3:</b> spectre RMN <sup>1</sup> H du sel d'imidazolium <b>7</b> .   | 38        |
| <b>Figure 2.4:</b> spectre RMN <sup>11</sup> B du sel d'imidazolium <b>7</b> .  | 39        |
| <i>Chapitre III : Chimie de coordination des ligands cibles. Application dans les réactions catalytiques de type Heck et Suzuki</i> | <u>41</u> |
| <b>Figure 3.1:</b> spectre RMN <sup>1</sup> H du complexe d'argent(I) <b>8</b> .  | 43        |
| <b>Figure 3.2:</b> spectre RMN <sup>13</sup> C du complexe d'argent(I) <b>8</b> .   | 44        |
| <b>Figure 3.3:</b> spectre de masse du complexe d'argent(I) <b>8</b> .  | 45        |
| <b>Figure 3.4:</b> spectre RMN <sup>1</sup> H du complexe d'argent(I) <b>9</b> .  | 46        |
| <b>Figure 3.5:</b> spectre RMN <sup>13</sup> C du complexe d'argent(I) <b>9</b> .   | 47        |
| <b>Figure 3.6:</b> spectre RMN <sup>1</sup> H du complexe [PdCl <sub>2</sub> (Ph-CarbImid)] ( <b>10</b> ).                          | 48        |

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Figure 3.7:</b> spectre de masse du complexe [PdCl <sub>2</sub> (Ph-CarbImid)] <b>10</b> .                          | <b>49</b> |
| <b>Figure 3.8:</b> structure Rx du complexe <b>10</b> .  | <b>49</b> |
| <b>Figure 3.9 :</b> diagramme ORTEP du complexe <b>10</b> .  | <b>50</b> |
| <b>Figure 3.10:</b> spectre RMN <sup>1</sup> H du complexe [PdCl <sub>2</sub> (pyrimidin -CarbImid)] ( <b>11</b> ).    | <b>52</b> |
| <b>Figure 3.11:</b> spectre de masse du complexe [PdCl <sub>2</sub> (pyrimidin -CarbImid)] ( <b>11</b> ).              | <b>52</b> |
| <b>Figure 3.12:</b> structure Rx du complexe <b>11</b> .   | <b>53</b> |
| <b>Figure 3.13 :</b> diagramme ORTEP du complexe <b>11</b> .   | <b>53</b> |
| <b>Figure 3.14:</b> spectre RMN <sup>1</sup> H du complexe [Pd(OAc) <sub>2</sub> (pyrimidin -CarbImid)]( <b>12</b> ).  | <b>55</b> |
| <b>Figure 3.15:</b> spectre RMN <sup>13</sup> C du complexe [Pd(OAc) <sub>2</sub> (pyrimidin -CarbImid)]( <b>12</b> ). | <b>56</b> |
| <b>Figure 3.16:</b> spectre de masse du complexe [Pd(OAc) <sub>2</sub> (pyrimidin -CarbImid)]( <b>12</b> ).            | <b>56</b> |
| <i>Chapitre IV : Application des ligands cibles dans les réactions catalytiques de type Heck et Suzuki.</i>            | <b>59</b> |
| <b>Figure 4.1 :</b> quelques systèmes <i>NHC</i> efficaces en réaction de Suzuki.                                      | <b>63</b> |
| <b>Figure 4.2 :</b> complexes de palladium (II) à ligands de type pyridyle/imidazolyle.                                | <b>64</b> |

# *LISTE DES SCHEMAS*

| Titre  | Page      |
|--|-----------|
| <i>Chapitre I : Généralités sur les carbènes N-hétérocycliques, utilisés comme ligands dans le couplage de Suzuki et Heck</i>            | <i>4</i>  |
| <b>Schéma 1.1</b> : Synthèse d'un NHC par déprotonation du chlorure d'imidazolium correspondant.   | <b>6</b>  |
| <b>Schéma 1.2</b> : Synthèse de 1,3-diadamantyl-1H-imidazolylidène.  | <b>9</b>  |
| <b>Schéma 1.3</b> : Synthèse de 1,3,4,5-tetraméthyl-1H-imidazolylidène.  | <b>9</b>  |
| <b>Schéma 1.4</b> : Synthèse de 1,3,4-triphényl-1H-1,2,4-triazolylidène.   | <b>10</b> |
| <b>Schéma 1.5</b> : Réaction de dimérisation de 1,3-diadamantyl-1H-imidazolylidène.  | <b>11</b> |
| <b>Schéma 1.6</b> : Synthèse de bis(1,3-diméthylimidazolidin-2-yl)(carbonyl)rhodium(I) chloride.   | <b>12</b> |
| <b>Schéma 1.7</b> : Synthèse de (1,3-bis(2-méthoxyéthyl)imidazolidin-2-yl)((1Z,5Z)-cycloocta-1,5-dienyl)rhodium(I) chloride.             | <b>12</b> |
| <b>Schéma 1.8</b> : Synthèse de (1,3-di(naphtalène-2-yl)-2,3-dihydro-1H-imidazol-2-yl)((1Z,5Z)-cycloocta-1,5-dienyl)rhodium(I) chloride. | <b>13</b> |
| <b>Schéma 1.9</b> : Synthèse de (bis(4-méthylpiperidin-1-yl)méthyl)((1Z,5Z)-cycloocta-1,5-dienyl) rhodium(I) chloride.                   | <b>13</b> |
| <b>Schéma 1.10</b> : Synthèse de (2,5-bis(3-phénylphényl)cyclopent-3-enyl)((1Z,5Z)-cycloocta-1,5-dienyl) rhodium(I) chloride.            | <b>14</b> |
| <b>Schéma 1.11</b> : Synthèse de (1,3-diméthyl-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-2-yl) dicarbonyl rhodium(I) chloride.                        | <b>14</b> |
| <b>Schéma 1.12</b> : Schéma de la réaction de condensation benzoïne.   | <b>17</b> |
| <b>Schéma 1.13</b> : Synthèse de l'hydroxycétone avec la réaction de condensation benzoïne.  | <b>18</b> |
| <b>Schéma 1.14</b> : Synthèse de (R)-méthyl 2-(6-méthoxy-4-oxochroman-3-yl)acétate et (R)-éthyl 2-(6-méthoxy-4-oxochroman-3-yl)acétate.  | <b>19</b> |
| <b>Schéma 1.15</b> : Synthèse de (R)-méthyl 2-(6-méthyl-4-oxochroman-3-yl)acétate  | <b>20</b> |
| <b>Schéma 1.16</b> : Synthèse de (4R,5R)-5-(4-bromophényl)-4-phényldihydrofuran-2(3H)-one.   | <b>21</b> |
| <b>Schéma 1.17</b> : Synthèse de 1,3-diaryle-4-acyl cyclopentènes.   | <b>21</b> |
| <b>Schéma 1.18</b> : Synthèse de 1-((1S,2S)-2,4-dialkylcyclopent-3-enyl)alkaanone.   | <b>22</b> |
| <b>Schéma 1.19</b> : Synthèse de 4-méthyl-N-((5-oxocyclopent-1-enyl)(phényl) méthyl)   | <b>22</b> |

|   |           |
|---|-----------|
| benzenesulfonamide.   |           |
| <b>Schéma 1.20</b> : Synthèse de (E)-tert-butyl 3-(4-alkylphenyl)acrylate.  | <b>23</b> |
| <b>Schéma 1.21</b> : Synthèse de (E)-tert-butyl 3-(4-alkylphenyl)acrylate.  | <b>23</b> |
| <b>Schéma 1.22</b> : Synthèse de (E)-1,2-diphenylethene.  | <b>24</b> |
| <b>Schéma 1.23</b> : Synthèse de 2,2',4,6,6'-pentamethylbiphenyl.   | <b>24</b> |
| <i>Chapitre II : Synthèse des sels d'imidazolium précurseurs des carbènes N-hétérocycliques cibles.</i>                                 | <b>29</b> |
| <b>Schéma 2.1</b> : Synthèse de 4,5-dihydro-1H-imidazol-3-ium et ses dérivés.   | <b>30</b> |
| <b>Schéma 2.2:</b> Synthèse de 1,3-dimesityl-1H-imidazol-3-ium chloride et son dérivé.  | <b>31</b> |
| <b>Schéma 2.3:</b> Synthèse de 1,3-diphenyl-1H-imidazol-3-ium chloride.   | <b>31</b> |
| <b>Schéma 2.4:</b> Synthèse de 1,3,4,5-tetraphenyl-1H-imidazol-3-ium chloride et ses dérivés.   | <b>32</b> |
| <b>Schéma 2.5:</b> Synthèse de 1,3-dimesityl-1H-imidazol-3-iumchloride et son dérivés.  | <b>32</b> |
| <b>Schéma 2.6:</b> Principe de synthèse des sels d'imidazolium.   | <b>32</b> |
| <b>Schéma 2.7:</b> Synthèse de 1-phenyl-1H-imidazole.   | <b>33</b> |
| <b>Schéma 2.8:</b> Synthèse de 2-(1H-imidazol-1-yl) pyrimidine.   | <b>33</b> |
| <b>Schéma 2.9:</b> Synthèse de 2-(3-bromopropyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane.   | <b>34</b> |
| <b>Schéma 2.10:</b> Synthèse de 2-(1H-imidazol-1-yl) pyridine.  | <b>34</b> |
| <b>Schéma 2.11:</b> Synthèse de 1-mesityl-1H-imidazole.   | <b>34</b> |
| <b>Schéma 2.12:</b> Synthèse de 1-phenyl-3-(3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)propyl)-1H-imidazol-3-ium bromide.           | <b>35</b> |
| <b>Schéma 2.13:</b> Synthèse de 1-(pyrimidin-2-yl)-3-(3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)propyl)-1H-imidazol-3-ium bromide. | <b>35</b> |
| <i>Chapitre III : Chimie de coordination des ligands cibles. Application dans les réactions catalytiques de type Heck et Suzuki</i>     | <b>41</b> |
| <b>Schéma 3.1</b> : Synthèse du complexe d'argent(I) <b>8</b> .   | <b>43</b> |
| <b>Schéma 3.2</b> : Synthèse du complexe d'argent(I) <b>9</b> .   | <b>46</b> |
| <b>Schéma 3.3</b> : Synthèse du complexe <b>10</b> par transmétallation.  | <b>48</b> |
| <b>Schéma 3.4</b> : Synthèse du complexe <b>11</b> par transmétallation.  | <b>51</b> |
| <b>Schéma 3.5</b> : Synthèse du complexe <b>12</b> par transmétallation.  | <b>55</b> |
| <i>Chapitre IV : Application des ligands cibles dans les réactions catalytiques de type Heck et Suzuki.</i>                             | <b>59</b> |
| <b>Schéma 4.1:</b> équations bilans des réactions de couplage de type Suzuki(1) et Heck(2).   | <b>60</b> |
| <b>Schéma 4.2</b> : cycles catalytiques communément admis pour les réactions de couplages   | <b>61</b> |

|   |           |
|---|-----------|
| de type Suzuki.   |           |
| <b>Schéma 4.3</b> : cycles catalytiques communément admis pour les réactions de couplages de type Heck. | <b>61</b> |
| <b>Schéma 4.4</b> : synthèse de (E)-methyl 3-(4-formylphenyl) acrylate par réaction de Heck.            | <b>64</b> |
| <b>Schéma 4.5</b> : optimisation des conditions de réaction par variation de la base auxiliaire.        | <b>65</b> |
| <b>Schéma 4.6</b> : synthèse de biphenyl-4-carbaldehyde par réaction de Suzuki.                         | <b>66</b> |
| <b>Schéma 4.7</b> : optimisation des conditions de réaction par variation de la base auxiliaire.        | <b>66</b> |

# LISTE DES TABLEAUX

| Titre   | Page |
|---|------|
| <i>Chapitre I : Généralités sur les carbènes N-hétérocycliques, utilisés comme ligands dans le couplage de Suzuki et Heck.</i>      | 4    |
| <b>Tableau 1.1</b> : valeurs de référence calculées pour les deux types de NHC.   | 15   |
| <i>Chapitre III : Chimie de coordination des ligands cibles. Application dans les réactions catalytiques de type Heck et Suzuki</i> | 41   |
| <b>Tableau 3.1</b> : longueurs de liaison (en Å) et angles (en deg) pour le complexe <b>10</b> .                                    | 50   |
| <b>Tableau 3.2</b> : longueurs de liaison (en Å) et angles (en deg) pour le complexe <b>11</b> .                                    | 54   |
| <i>Chapitre IV : Application des ligands cibles dans les réactions catalytiques de type Heck et Suzuki.</i>                         | 59   |
| <b>Tableau 4.1</b> : résultats de la réaction de Heck.  | 65   |
| <b>Tableau 4.2</b> : résultats de la réaction de Suzuki.  | 67   |

# SOMMAIRE

| Titre  | Page      |
|--|-----------|
| <i>Introduction générale</i>   | <i>1</i>  |
| <i>Chapitre I : Généralités sur les carbènes<br/>N-hétérocycliques, utilisés comme ligands dans le couplage de Suzuki et Heck,</i> | <i>4</i>  |
| <b>I.1-Historique</b>  | <b>5</b>  |
| <b>I.2-Introduction</b>  | <b>5</b>  |
| <b>I.3-Définition</b>  | <b>5</b>  |
| <b>I.4-Liaison métal-NHC</b>   | <b>6</b>  |
| <b>I.5-Propriétés électroniques</b>  | <b>7</b>  |
| <b>I.5.1- Caractéristiques générales</b>   | <b>7</b>  |
| <b>I.5.2- Caractéristiques des NHC en tant que ligands</b>   | <b>8</b>  |
| <b>I.5.3- Isolement des NHC</b>  | <b>9</b>  |
| <b>I.5.3.1- Synthèse de NHC libres</b>   | <b>9</b>  |
| <b>I.5.3.2- Stabilisation des NHC libres</b>   | <b>10</b> |
| <b>I.5.4- Caractérisation des NHC</b>  | <b>11</b> |
| <b>I.5.4.1- Synthèse de complexes de rhodium</b>   | <b>11</b> |
| <b>I.5.4.2- Calcul du Volume occupé</b>  | <b>15</b> |
| <b>I.6- Applications des carbènes N-hétérocycliques en catalyse</b>  | <b>16</b> |
| <b>I.6.1- Utilisation des NHC en catalyse organique</b>  | <b>16</b> |
| <b>I.6.1.1- Réaction de condensation benzoïne</b>  | <b>16</b> |
| <b>I.6.1.2- Réaction de Stetter</b>  | <b>18</b> |
| <b>I.6.1.3- Réaction avec les homoénolates</b>   | <b>20</b> |
| <b>I.6.1.3.1- Synthèse de <math>\gamma</math>-butyrolactones</b>   | <b>20</b> |
| <b>I.6.1.3.2- Synthèse de cyclopentènes</b>  | <b>21</b> |
| <b>I.6.1.4- Réaction d'aza-Baylis-Hillman</b>  | <b>22</b> |
| <b>I.6.2- Utilisation des NHC en tant que ligand en catalyse organométallique</b>  | <b>22</b> |
| <b>I.6.2.1- Couplage de Heck</b>   | <b>23</b> |
| <b>I.6.2.2- Couplage de Suzuki</b>   | <b>24</b> |
| <b>I.7.Conclusion</b>  | <b>25</b> |
| <b>Références bibliographiques</b>   | <b>26</b> |

|   |           |
|---|-----------|
| <i>Chapitre II : Synthèse des sels d'imidazolium précurseurs des carbènes<br/>N-hétérocycliques cibles.</i>   | <b>29</b> |
| <b>II.1. Introduction</b>   | <b>30</b> |
| <b>II.2- Rappels bibliographiques.</b>  | <b>30</b> |
| <b>II.2.1- Utilisation d'un orthoformiate de trialkyle.</b>   | <b>30</b> |
| <b>II.2.2-Utilisation de bis-électrophile.</b>  | <b>31</b> |
| <b>II.2.3- Utilisation du formaldéhyde.</b>   | <b>31</b> |
| <b>II.3. Stratégie de synthèse</b>  | <b>32</b> |
| <b>II.4. Synthèse des sels d'imidazolium</b>  | <b>33</b> |
| <b>II.4.1. Synthèse des réactifs précurseurs des sels</b>   | <b>33</b> |
| <b>II.4.1.1. Synthèse de 1-phenyl-1H-imidazole (1).</b>   | <b>33</b> |
| <b>II.4.1.2. Synthèse de 2-(1H-imidazol-1-yl)pyrimidine (2) .</b>   | <b>33</b> |
| <b>II.4.1.3. Synthèse de 2-(3-Bromopropyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (3).</b>   | <b>33</b> |
| <b>II.4.1.4. Synthèse de 2-(1H-imidazol-1-yl)pyridine (4).</b>  | <b>34</b> |
| <b>II.4.1.5. Synthèse de 1-mesityl-1H-imidazole (5).</b>  | <b>34</b> |
| <b>II.4.2. Synthèse des sels d'imidazolium.</b>   | <b>34</b> |
| <b>II.4.2.1. Synthèse de 1-phenyl-3-(3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)propyl)-1H-imidazol-3-ium bromide (6).</b>                                  | <b>34</b> |
| <b>II.4.2.2 Synthèse de 1-(pyrimidin-2-yl)-3-(3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)propyl)-1H-imidazol-3-ium bromide (7).</b>                         | <b>35</b> |
| <b>II.5. Caractérisation des sels d'imidazolium 6 et 7</b>  | <b>36</b> |
| <b>II.5.1.Caractérisation du sel 6</b>  | <b>36</b> |
| <b>II.5.2.Caractérisation du sel 7</b>  | <b>37</b> |
| <b>II.6. Conclusion</b>   | <b>39</b> |
| <b>Références bibliographiques</b>  | <b>40</b> |
| <i>Chapitre III : Chimie de coordination des ligands cibles. Application dans les réactions catalytiques de type Heck et Suzuki</i>                             | <b>41</b> |
| <b>III.1. Introduction</b>  | <b>42</b> |
| <b>III.2. Synthèse et caractérisation des complexes de Palladium Bis-[PdCl<sub>2</sub> (Ph-CarbImid)] (10) et [PdCl<sub>2</sub>(pyrimidin -CarbImid)] (11).</b> | <b>42</b> |
| <b>III.2.1. Travaux préliminaires.</b>  | <b>42</b> |
| <b>III.2.2. Synthèse des complexes d'argent.</b>  | <b>43</b> |



|  |           |
|--|-----------|
| III.2.2.1. Synthèse du complexe [AgBr(Ph-CarbImid)] (8).   | 43        |
| III.2.2.1.1. Caractérisation du complexed'argent(I) 8.   | 43        |
| III.2.2.2. Synthèse du complexe [AgBr(pyrimidin-CarbImid)] (9).  | 45        |
| III.2.2.2.1. Caractérisation du complexed'argent(I) 9.   | 46        |
| III.2.3. Synthèse des complexes de palladium.  | 47        |
| III.2.3.1. Synthèse du complexe [PdCl <sub>2</sub> (Ph-CarbImid)] (10).                                    | 47        |
| III.2.3.1.1. Caractérisation du complexe [PdCl <sub>2</sub> (Ph-CarbImid)] (10).                           | 48        |
| III.2.3.2. Synthèse du complexe [PdCl <sub>2</sub> (pyrimidin -CarbImid)] (11).                            | 51        |
| III.2.3.2.1 Caractérisation du complexe [PdCl <sub>2</sub> (pyrimidin -CarbImid)] (11).                    | 51        |
| III.2.3.3. Synthèse du complexe [Pd(OAc) <sub>2</sub> (pyrimidin -CarbImid)] (12).                         | 54        |
| III.2.3.3.1 Caractérisation du complexe [Pd(OAc) <sub>2</sub> (pyrimidin -CarbImid)] (12).                 | 55        |
| III.3 Conclusion   | 57        |
| Références bibliographiques  | 58        |
| <i>Chapitre IV : Application des ligands cibles dans les réactions catalytiques de type Heck et Suzuki</i> | <i>59</i> |
| IV.1. Réactions de couplage de type Heck et Suzuki catalysées par les complexes de palladium.              | 60        |
| IV.1.1. Rappels bibliographiques.  | 60        |
| IV.1.2. Couplage de type Heck catalysé par les complexes 10, 11, et 12.                                    | 64        |
| IV.1.3. Couplage de type Suzuki catalysé par les complexes 10, 11, et 12.                                  | 65        |
| IV.1.4. Conclusion   | 67        |
| Références bibliographiques.   | 68        |
| <i>Informations complémentaires :<br/>Spectres RMN, Spectres IR et Spectres de Masse.</i>                  | 69        |
| <i>Partie Expérimentale</i>  | 108       |
| <i>Partie Expérimentale<br/>1. Conditions Générales</i>  | 109       |
| I.1. Le milieu réactionnel   | 110       |

|   |     |
|---|-----|
| I.2. Réactifs et solvants   | 110 |
| I.3. Techniques d'analyse et appareillage   | 110 |
| <i>II. Procédés expérimentaux</i>   | 112 |
| <i>Conclusion générale</i>  | 137 |
| <i>Annexe de thèse</i>  | 141 |
| <i>Annexe I: Article : GUERRI et al. Orient. J. Chem., Vol. 30(2), 427-434 (2014)</i><br><a href="http://www.orientjchem.org">www.orientjchem.org</a> .   | 142 |
| <i>Annexe II : Article : GUERRI et al. Heterocyclic Letters, Vol. 10   No.3   383-388   May-July   2020, ISSN: (print) 2231-3087 / (online) 2230-9632, CODEN: HLEFAI, <a href="http://heteroletters.org">http://heteroletters.org</a></i> | 150 |

# *Introduction générale*

---

## Introduction générale

Ces dernières années, les carbènes N-hétérocycliques ont suscité un intérêt croissant, notamment en synthèse organométallique [1]. L'analogie faite entre les NHCs et les trialkyles phosphines est due à leur excellente propriété à caractère  $\sigma$ -donneur, ce qui a par conséquent fait des NHCs, des ligands de choix pour les métaux de transition, tels que le palladium, le ruthénium et le rhodium [2]. Ces ligands ont montré de plus, une forte robustesse, et notamment une grande stabilité à l'air et thermique [3], ce qui en a fait des ligands bien plus efficaces que les plus conventionnels dans un grand nombre de réactions, comme les réactions de couplage pour la formation de liaison carbone-carbone (Heck, Suzuki-Miyaura), et les catalyseurs troisième génération de Grubbs pour la métathèse d'oléfines [4]. Bien sûr, plusieurs familles de carbènes N-hétérocycliques chiraux ont été utilisés en catalyse organométallique, avec des résultats modestes à excellents en terme de stéréosélectivité [2, 5].

De manière moins bien connus, les NHCs ont montré aussi qu'ils n'étaient pas seulement de bons ligands, mais qu'ils pouvaient être aussi d'excellents catalyseurs et/ou nucléophiles, afin d'être utilisés en organocatalyse [6]. Trans estérification, substitution nucléophile et réaction de cycloaddition sont autant d'exemples dans lesquels les NHCs jouent un rôle important. Les réactions asymétriques utilisant des quantités catalytiques de NHCs chiraux sont une nouvelle approche efficace vers la formation de composés optiquement actifs.

Pourtant dans la littérature, peu de systèmes catalytiques dans lesquels sont impliqués les ligands carbènes N-hétérocycliques, ont donné de hautes énantiosélectivités. Les plus convaincants sont l'hydrogénation d'alcènes non fonctionnalisés catalysée par des complexes d'iridium [7], ou encore les réactions de désymétrisation en métathèse [8], donnant des excès énantiomériques supérieur à 90 %. Il semble donc évident, qu'il existe une grande marche de progression pour le développement de nouveaux ligands et/ou catalyseurs NHCs asymétriques afin de concurrencer les ligands bidentates phosphines qui sont les plus performants actuellement.

Dans ce projet nous voulons développer une nouvelle famille de ligands NHCs multifonctionnalisés, qui permettraient soit en tant que ligands de métaux de transition, soit en tant que catalyseurs organiques, de synthétiser efficacement différents adduits, en envisageant par la suite, l'utilisation de ces carbènes dans les couplages de Suzuki et Heck.

Ce travail est divisé donc en quatre chapitres ; le premier chapitre représente quelques généralités sur les carbènes N-hétérocycliques utilisés comme ligands dans le couplage de Suzuki et Heck, tandis que le deuxième chapitre est consacré pour la synthèse des sels d'imidazolium précurseurs des ligands ciblent. Le troisième chapitre explique la chimie de coordination des ligands cibles et le quatrième chapitre représente les applications des ligands cibles dans les réactions catalytiques de type Heck et Suzuki.

**Références bibliographiques :**

- [1]. Herrmann W. A, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2002, *41*, 1290-1309.
- [2] **(a)** Perry M. C., Burgess K., *Tetrahedron Asymmetry*. 2003, *14*, 951-961.
- (b)** Scott N. M., Nolan S. P., *Eur. J. Inorg. Chem.* 2005, 1815-1828.
- (c)** Organ M. G., Chass G. A., Fang D. C., Hopkinson A. C., Valente C., *Synthesis*. 2008, *17*, 2776-2797.
- [3] Bourissou D., Guerret O., Gabai F. P., Bertrand G., *Chem. Rev.* 2000, *100*, 39-91.
- [4] **(a)** Wurtz S., Glorius F., *Acc. Chem. Res.* 2008, *41*, 1523-1533.
- (b)** Marion N., Nolan S. P., *Acc. Chem. Res.* 2008, *41*, 1440-1449.
- (c)** Kantchev E. A. B., O'Brien C. J., Organ M. G., *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007, *46*, 2768-2813.
- [5] César V., Bellemin-Lapponnaz S., Gade L. H., *Chem. Soc. Rev.* 2004, *33*, 619-636.
- [6] **(a)** Nair V., Bindu S., Sreekumar V., *Angew. Chem. Int. Ed.* 2004, *43*, 5130-5135.
- (b)** Enders D., Niemeier O., Henseler A., *Chem. Rev.* 2007, *107*, 5606-5655.
- [7] Powell M. T., Hou D. R., Perry M. C., Cui X., Burgess K., *J. Am. Chem. Soc.* 2001, *123*, 8878-8879.
- [8] **(a)** Seiders T. J., Ward D. W., Grubbs R. H., *Org. Lett.* 2001, *3*, 3225-3228.
- (b)** VanVeldhuizen J. J., Graber S. B., Kingsbury J. S., Hoveyda A. H., *J. Am. Chem. Soc.* 2002, *124*, 4954-4955.

# *Chapitre I*

---

## *Généralités sur les carbènes*

*N-hétérocycliques, utilisés comme  
ligands dans le couplage de Suzuki  
et Heck*

### I.1-Historique :

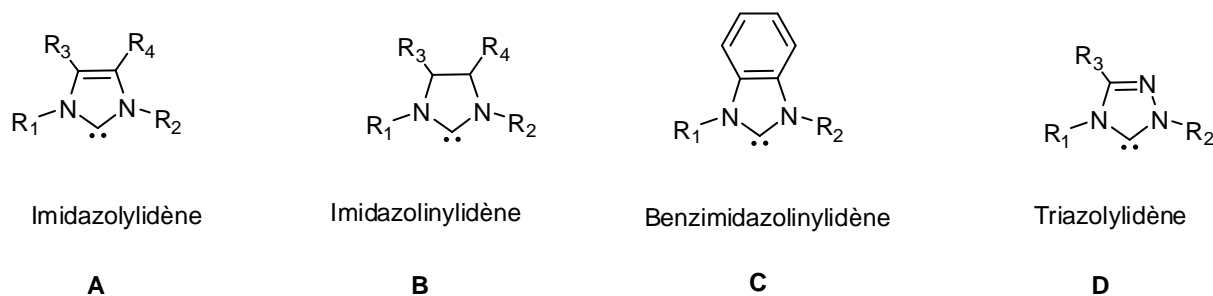
La chimie de coordination des carbènes N-hétérocycliques est connue depuis la fin des années 1960 avec les travaux pionniers de Wanzlick [9] et Öfele [10] et fut ensuite explorée par Lappert et Coll. dans les années 70-80[11], mais elle ne se développa réellement qu'après les travaux d'Arduengo en 1991[12] avec une contribution importante du groupe de Herrmann à Munich [13]. Depuis lors, ce domaine est en perpétuelle évolution.

### I.2-Introduction :

Il ne s'agit pas ici de faire un bilan complet de la chimie de ces composés car il existe de très bonnes revues couvrant ce sujet [14]. Nous expliquerons brièvement ce que sont ces composés, puis leur chimie de coordination et enfin l'application de leurs complexes avec les métaux de transition en catalyse homogène pour le couplage de Suzuki et Heck.

### I.3-Définition :

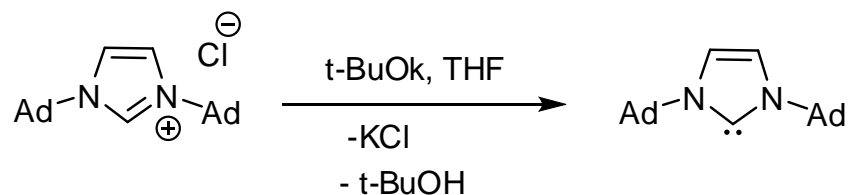
Les carbènes N-hétérocycliques sont des composés neutres cycliques comportant un carbone divalent à six électrons de valence et entouré de deux atomes d'azote. Ils peuvent être classés en quatre grandes familles qui sont représentées sur la figure 1.1.



**Figure 1.1 :** Les quatre grandes familles des ligands carbènes N-hétérocycliques.

Les carbènes N-hétérocycliques libres sont facilement obtenus par déprotonation de leurs précurseurs cationiques comme représenté sur le schéma 1.1 où l'imidazolylidène à groupe adamantyle dérive de l'imidazolium correspondant par déprotonation à l'aide de *t*BuOk [12].





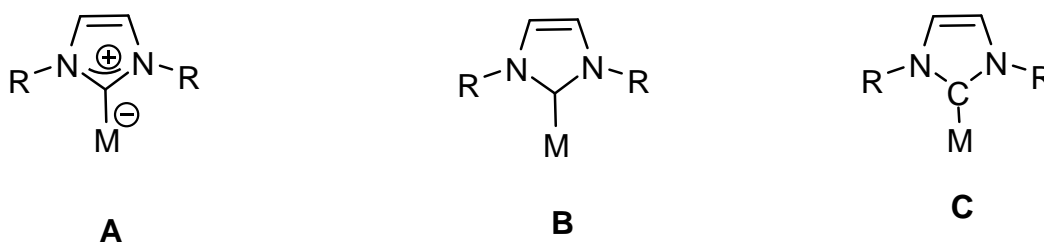
**Schéma 1.1** : synthèse d'un NHC par déprotonation du chlorure d'imidazolium correspondant.

D'un point de vue électronique, le carbène est constitué d'une orbitale  $\sigma$  dans le plan du cycle et d'une orbitale  $\pi$  orthogonale à ce plan. Comme l'orbitale  $\pi$  est déstabilisée par l'interaction entre le carbène et les deux azotes adjacents, l'éclatement entre cette orbitale et l'orbitale  $\sigma$  augmente pour aboutir finalement à un état fondamental singulet (les deux électrons sont dans l'orbitale  $\sigma$ ). Il a été également démontré que les carbènes insaturés de type **A** et **D** possèdent en outre un certain caractère aromatique même si ce dernier est moins prononcé que dans les azoliums correspondants [15, 16].

#### I.4-Liaison métal-NHC :

Les complexes carbéniques peuvent être divisés en deux grandes familles suivant la nature de la liaison métal-carbène. La liaison métal-carbone des complexes de type Fischer est constituée par une donation  $\sigma$  du carbène vers le métal et d'une rétrodonation  $\pi$  du métal vers l'orbitale vacante du carbène. Au contraire, la liaison dans les complexes carbènes de type Schrock est essentiellement covalente et résulte de l'interaction d'un carbène triplet avec un fragment métallique également triplet [17]. Dû à la présence des deux azotes en  $\alpha$  du carbone carbénique, les complexes *NHC* peuvent être classés dans une première approche comme carbènes de Fischer. Mais contrairement à ces derniers, les *NHC* se lient sur le métal quasiment exclusivement par donation  $\sigma$ , la rétrodonation  $\pi$  étant négligeable puisque le niveau énergétique de l'orbitale  $\pi$  vacante du carbène est trop haut dû à la forte donation  $\pi$  N $\rightarrow$ C.

Les complexes *NHC* peuvent être représentés sous les différentes formes décrites sur la figure 1.2. Bien que la forme **A** soit la plus correcte, elle n'est que très rarement utilisée pour des raisons de simplicité et les descriptions schématiques **B** et **C** lui sont préférées. Nous utiliserons par la suite indifféremment les deux dernières formes.



**Figure 1.2 :** Différentes représentations d'une liaison métal-NHC.

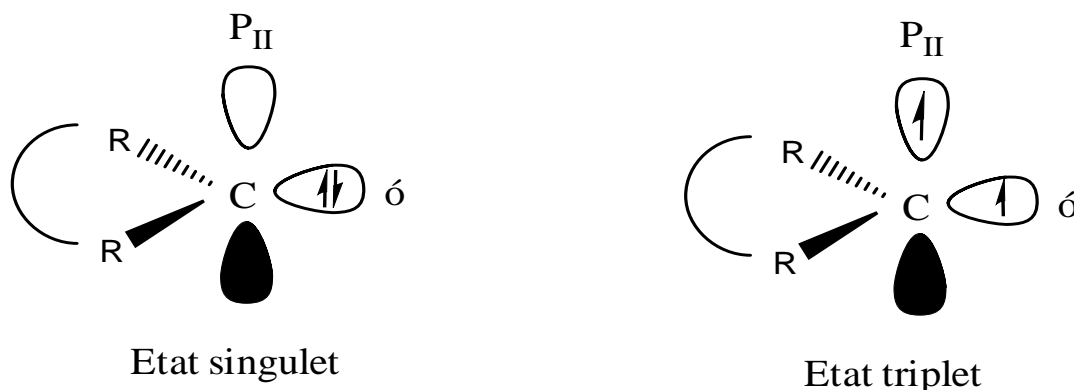
Des expériences de substitution dans la série des métaux carbonyles ( $M(CO)_6$  et  $Ni(CO)_4$ ) ont été réalisées et le déplacement des vibrations CO en Infra-Rouge étudié pour comparer les pouvoirs donneurs des *NHC* et des phosphines[18]. Des mesures calorimétriques d'association des ligands *NHC* sur un fragment  $RuCp^*Cl$  ont également été réalisées [19]. Il apparaît que les *NHC* sont de meilleurs donneurs  $\sigma$  que les phosphines les plus basiques ( $PCy_3$  ou  $P(i-Pr)_3$ ) et de manière générale, ils peuvent être considérés comme des analogues aux phosphines du point de vue de leur chimie de coordination.

### **I.5- Propriétés électroniques :**

Dès lors, les *NHC* ont suscité un grand intérêt auprès de nombreux chimistes. Grâce au développement de la chimie de coordination, plusieurs études ont été effectuées autour de ces ligands, ce qui nous permet aujourd'hui de mieux connaître leurs propriétés.

#### **I.5.1- Caractéristiques générales :**

Pour évaluer le rôle des *NHC* en catalyse, il est nécessaire de comprendre comment ces derniers se comportent d'un point de vue électronique. Comme nous l'avons vu précédemment, les *NHC* sont des espèces neutres possédant un carbone divalent à six électrons de valence. Les deux électrons non-liants du carbène peuvent alors se répartir de deux façons différentes. A l'état singulet, les électrons sont appariés dans la même orbitale, alors qu'à l'état triplet, ces derniers se répartissent dans deux orbitales différentes (figure 1.3).

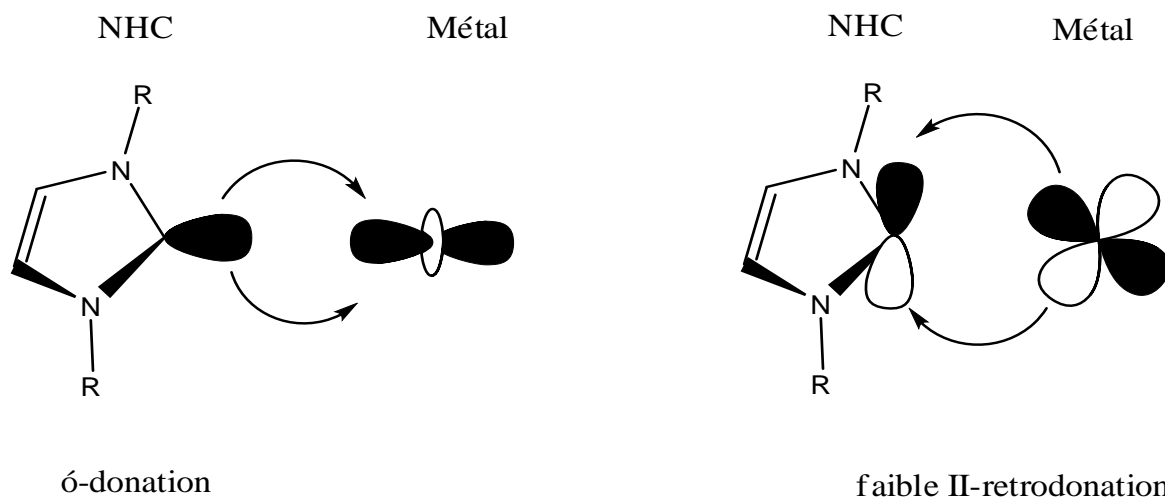


**Figure 1.3:** Configurations électroniques d'un carbène à l'état singulet et triplet.

Les NHC sont des carbènes singulet, ce qui explique leur caractère ambivalent. En effet, la paire libre d'électrons dans l'orbitale  $\sigma$  occupée leur confère des propriétés nucléophiles, alors que leur caractère électrophile s'explique par la présence de la lacune électronique sur l'orbitale  $p_\pi$ .

### I.5.2- Caractéristiques des NHC en tant que ligands :

Depuis une vingtaine d'années, l'utilisation des NHC comme ligands des métaux de transition s'est fortement développée. Les caractéristiques de la liaison métal-ligand sont déterminées par les propriétés électroniques des NHC [20]. La présence de la paire libre en fait des ligands L (selon le formalisme de Green). De plus, ils possèdent un très fort caractère  $\sigma$ -donneur qui leur permet de former des complexes métalliques très stables (figure 1.4). Même si pendant longtemps, les NHC ont été considérés comme de purs  $\sigma$ -donneur, il est aujourd'hui avéré que leur caractère  $\pi$ -accepteur non-négligeable contribue à la stabilité des complexes métalliques formés. La rétro-donation du métal vers le ligand peut aller jusqu'à 30% de l'énergie totale d'interaction orbitalaire du complexe [21].

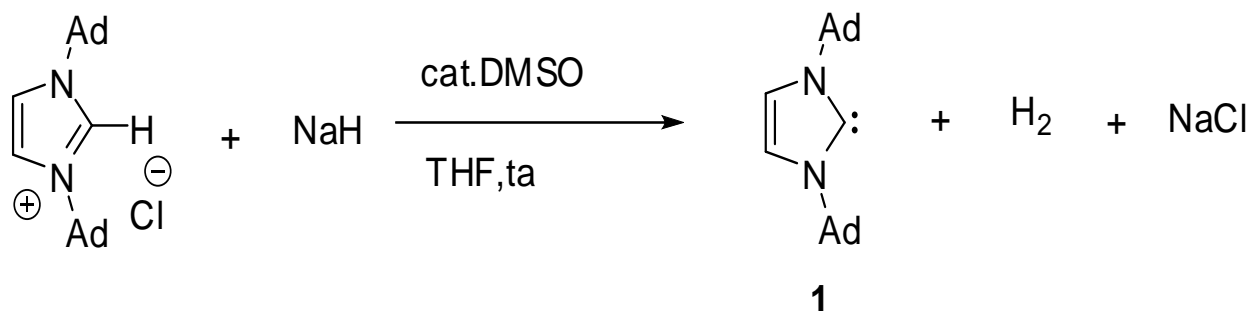


**Figure 1.4:** Interactions orbitales entre un métal et un NHC.

### I.5.3- Isolement des NHC :

#### I.5.3.1- Synthèse de NHC libres :

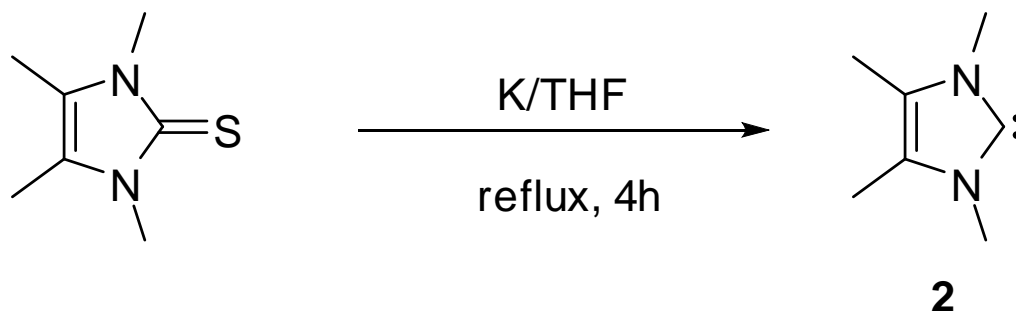
Il existe différentes méthodes de synthèse de NHC libres. La première et la plus répandue consiste en la déprotonation des sels d'azolium à l'aide d'une base forte. Par cette technique, en utilisant l'hydruide de sodium comme base, Arduengo est parvenu avec succès à la synthèse du premier NHC libre **1** (schéma 1.2).



**Schéma 1.2 :** Synthèse de 1,3-diadamantyl-1H-imidazolylidène.

De nombreuses bases sont communément employées dans la littérature pour déprotonner les sels, comme *t*-BuOK, KH, NaH, *n*-BuLi, NaHMDS, KHMDS, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, ou encore DBU.

Une autre méthode pour la synthèse de NHC libres est la désulfurisation réductrice de thiourées (imidazole-2-thiones). Kuhn *et al.* ont été les premiers à réaliser cette synthèse, en 1993, à partir de précurseurs commerciaux [22]. Ils ont ainsi obtenu le NHC **2** avec un rendement de 90% (schéma 1.3).



**Schéma 1.3 :** Synthèse de 1,3,4,5-tetraméthyl-1H-imidazolylidène.

En 1995, le groupe d'Enders [23] a proposé la synthèse du triazololydène **5** en deux étapes à partir du sel **3** par une autre méthode. L'élimination du méthanol de l'intermédiaire **4** a conduit quantitativement à la formation du NHC **5** (schéma 1.4), qui a par ailleurs été le premier carbène commercial.

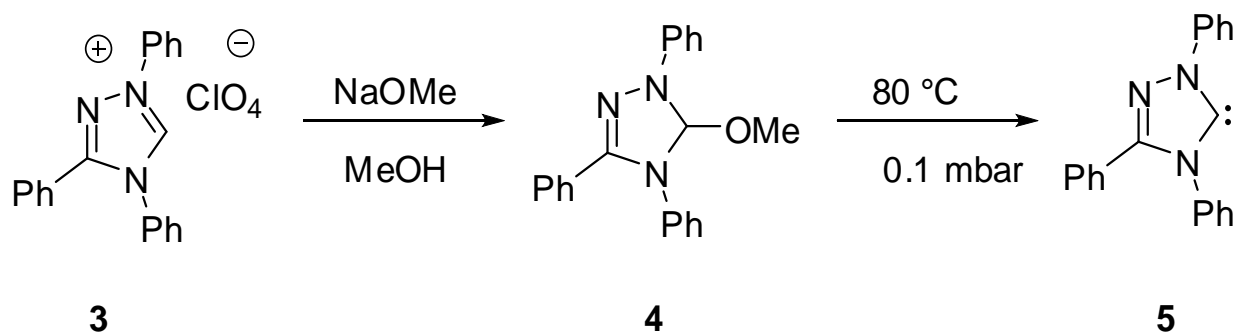


Schéma 1.4 : Synthèse de 1,3,4-triphenyl-1H-1,2,4-triazolylidène.

### I.5.3.2- Stabilisation des NHC libres :

#### i- Facteur électronique :

Les raisons de la stabilisation des NHC libres ont été sujettes à controverse au cours de ces vingt dernières années [20,24]. Tout d'abord, rappelons que les NHC sont des carbènes singulet possédant deux hétéroatomes en  $\alpha$  du carbone carbénique ce qui leur confère des propriétés électroniques particulières (figure 1.5). En effet, la présence de deux atomes d'azote stabilise fortement le NHC par délocalisation des doublets non-liants vers l'orbitale  $p\pi$  vacante du carbone (caractère  $\pi$ -donneur). De plus, le doublet libre du carbone est stabilisé par l'effet inductif des deux atomes d'azote adjacents (effet  $\sigma$ -accepteur).

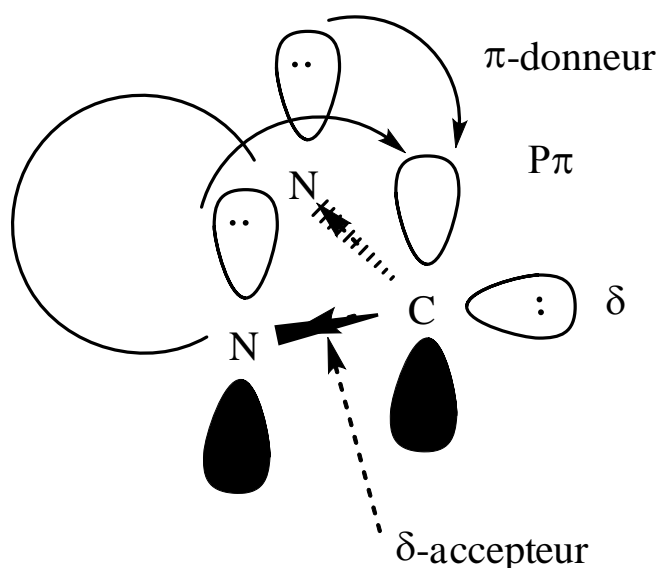


Figure 1.5 : Stabilisation par effets électroniques.

## ii- Facteur stérique :

Outre l'influence des paramètres électroniques dans la stabilisation des NHC, le facteur stérique a été très étudié. En effet, les NHC libres ont tendance à dimériser, de façon réversible, pour former l'oléfine correspondante (figure 1.6).

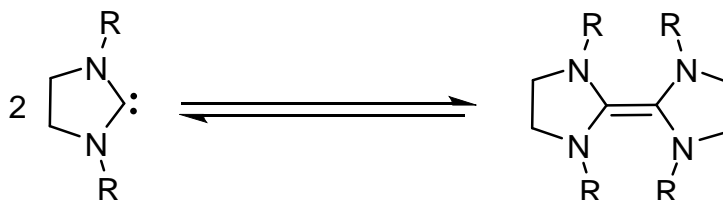


Figure 1.6 : Dimère issu des NHC libres.

L'influence de l'encombrement stérique des substituants R sur la dimérisation a fait l'objet de nombreuses études. En effet, le premier NHC stable isolé par Arduengo **1** possède des substituants adamantyle sur les atomes d'azote qui sont très encombrants. D'après cet auteur, outre les effets électroniques, la présence de ces substituants est une des raisons pour laquelle le NHC libre ne peut pas se dimériser pour donner **6** (schéma 1.5).

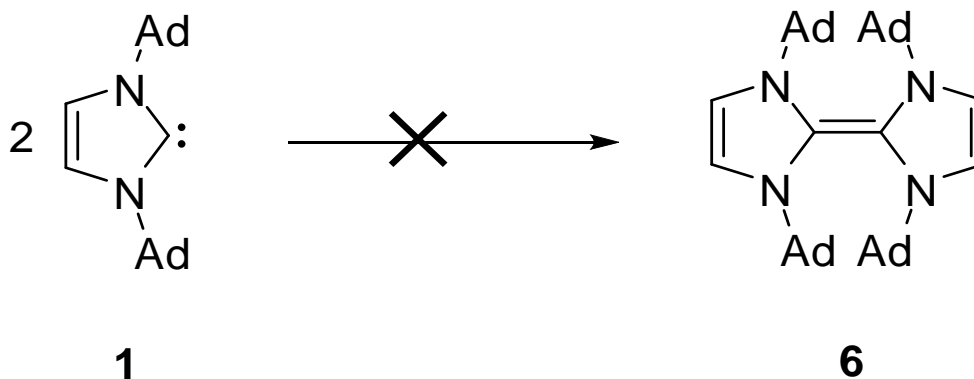


Schéma 1.5 : Réaction de dimérisation de 1,3-diadamantyl-1H-imidazolyldène.

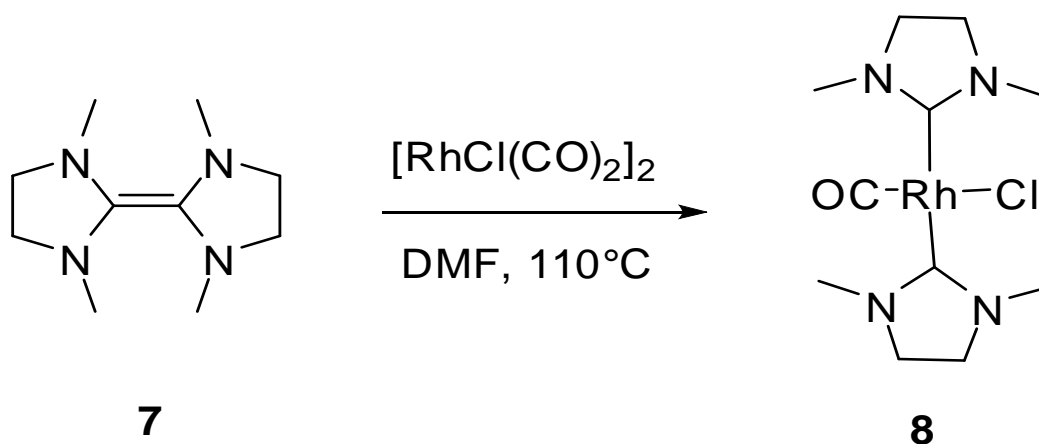
### I.5.4- Caractérisation des NHC :

#### I.5.4.1- Synthèse de complexes de rhodium :

La synthèse de complexes de rhodium portant un NHC comme ligand permet de caractériser ces derniers. En effet, tous les NHC libres n'étant pas stables, leur coordination à un métal pour former un complexe permet de les caractériser, que ce soit d'un point de vue structural, électronique ou stérique. Plusieurs types de complexes [métal-NHC] ont été décrits dans la littérature [25]. Dans cette partie, nous nous concentrerons essentiellement sur les complexes à base de rhodium [26] qui font l'objet des études de caractérisation de nos NHC.

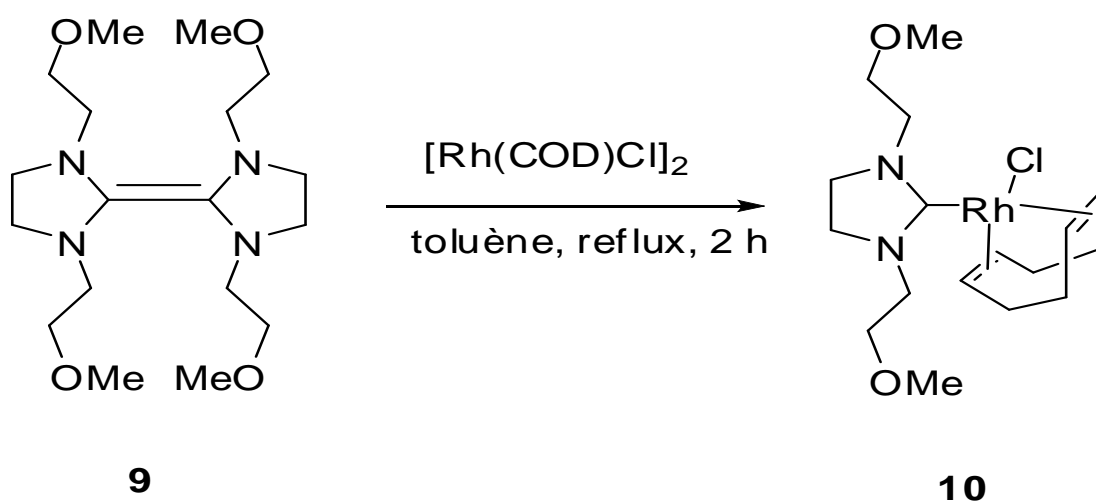
Comme nous l'avons vu dans la partie précédente, certains NHC ne sont pas stables et se dimérisent pour former l'oléfine correspondante. Certaines équipes ont exploité cette propriété pour la synthèse de complexes carbéniques. Lorsque les dimères sont chauffés, ils peuvent se dissocier pour former le carbène « *in-situ* » qui pourra ensuite être piégé avec divers métaux. C'est la méthode la plus ancienne décrite dans la littérature pour la formation de complexes métalliques.

En 1988, Lappert [27] a décrit la synthèse de nombreux complexes métalliques à partir de ces oléfines. Ainsi, le complexe de rhodium **8** peut être obtenu en chauffant l'espèce **7** avec du  $[\text{RhCl}(\text{CO})_2]_2$  comme précurseur métallique (schéma 1.6).



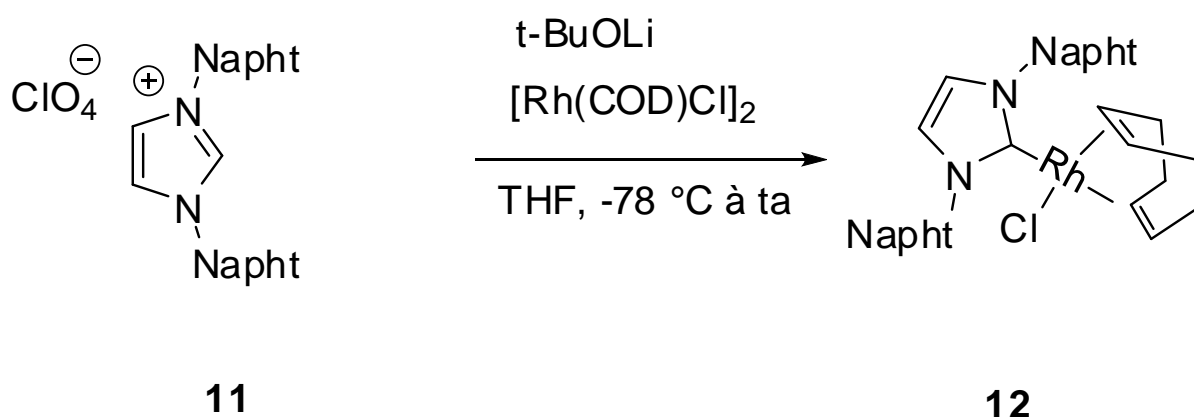
**Schéma 1.6 :** Synthèse de bis (1,3-diméthylimidazolidin-2-yl) (carbonyl) rhodium(I) chlorure.

En 1997, Dixneuf *et al* [28] ont rapporté la synthèse du complexe de rhodium **10** en portant au reflux l'oléfine **9** dans le toluène en présence de  $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$  avec un bon rendement de 82% (schéma 1.7).



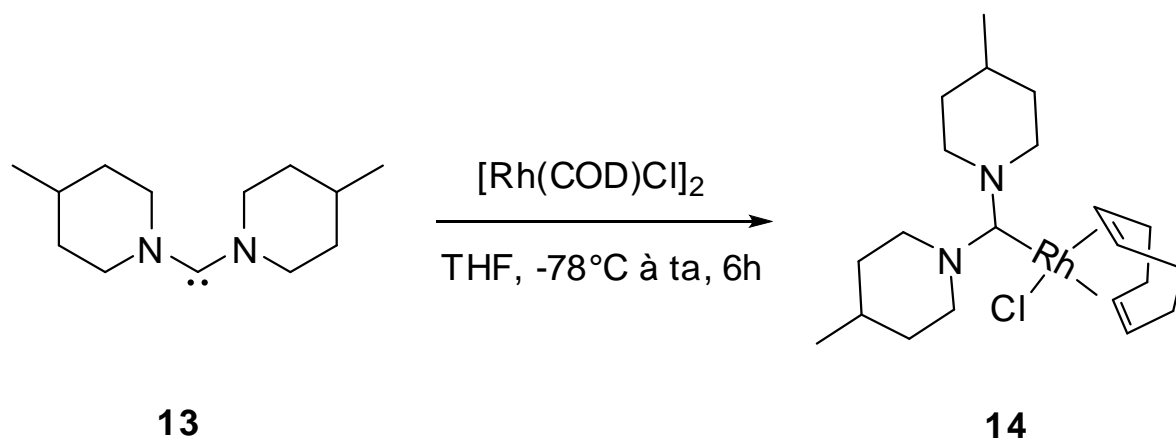
**Schéma 1.7 :** Synthèse de (1,3-bis (2-méthoxyéthyl) imidazolidin-2-yl) ((1Z, 5Z)-cycloocta-1,5-dienyl) rhodium(I) chlorure.

Cette méthode de synthèse à partir des dimères de NHC, bien qu'efficace, n'est pas la plus répandue dans la littérature. En effet, elle nécessite deux étapes de synthèse depuis le sel précurseur de NHC, ainsi qu'un chauffage assez fort. Une autre méthode, bien plus employée, consiste à générer le carbène « *in situ* » par déprotonation du sel correspondant, puis ensuite le piéger par un métal. Par cette méthode, Herrmann *et al.* ont synthétisé une nouvelle série de complexes de rhodium avec des ligands NHC [29]. Par exemple, le sel d'imidazolium **11** est déprotoné à l'aide de *tert*-butylate de lithium à  $-78^{\circ}\text{C}$  dans le THF. Après trois jours d'agitation à température ambiante, le complexe **12** est isolé avec un rendement modéré de 51% (schéma 1.8).



**Schéma 1.8** : Synthèse de (1,3-di (naphthalen-2-yl)-2,3-dihydro-1H-imidazol-2-yl)((1Z, 5Z)-cycloocta-1,5-dienyl) rhodium(I) chloride.

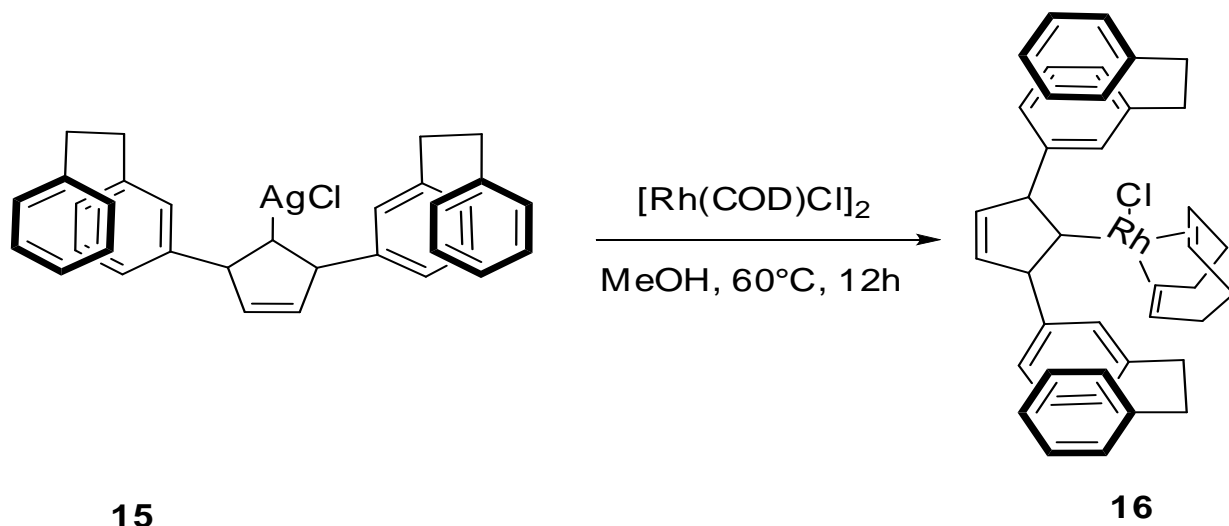
En 2006, Herrmann *et al* [30] ont choisi une troisième méthode pour la formation de complexe de type  $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}(\text{NHC})]$ , qui met en jeu directement le carbène libre. La stabilité du carbène **13** leur permet facilement d'accéder au complexe **14** désiré, par simple ajout du précurseur de rhodium à basse température (schéma 1.9).



**Schéma 1.9** : Synthèse de (bis (4-méthylpiperidin-1-yl) méthyl) ((1Z, 5Z)-cycloocta-1,5-dienyl) rhodium(I) chloride.

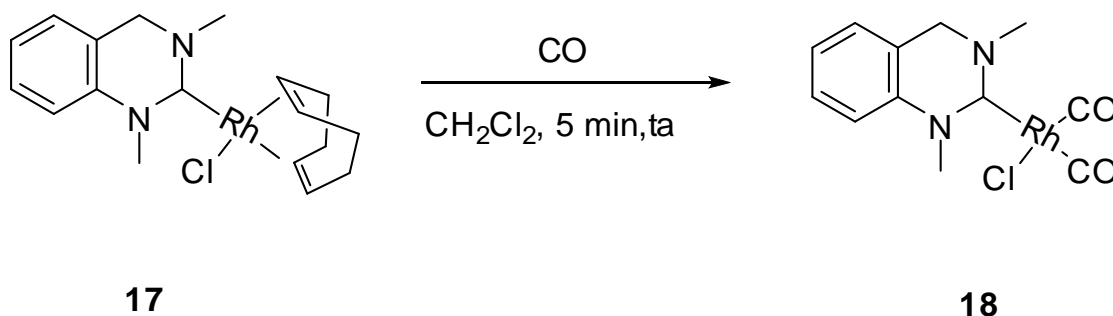


Une autre méthode de synthèse de complexe de rhodium a été décrite dans la littérature. Il s'agit d'utiliser les carbènes d'argent pour pouvoir effectuer la transmétallation. Cette stratégie a été développée par Wang et Lin [31] en 1998, et permet la transmétallation des complexes [NHC-Ag] avec divers métaux. Très récemment l'équipe de Song [32] a rapporté la synthèse du complexe **16**, à partir du carbène d'argent **15**. Ce dernier mis en présence d'une source de rhodium conduit à la formation du produit attendu avec un bon rendement de 87% (schéma 1.10).



**Schéma 1.10 :** Synthèse de (2,5-bis(3-phenethylphenyl)cyclopent-3-enyl)((1Z, 5Z)-cycloocta-1,5-dienyl)rhodium(I)chlorure.

L'un des avantages de préparer des complexes de rhodium à partir des NHC, outre pour prouver la structure de ce dernier par analyse de la diffraction des rayons X, est de pouvoir évaluer les propriétés électroniques de ces ligands. L'échange du ligand COD par deux ligands CO confère aux complexes de nouvelles propriétés. L'équipe de Ganter [33] a utilisé cette méthode pour caractériser le complexe **18** obtenu à partir du complexe **17** avec un bon rendement de 84 % (schéma 1.11).

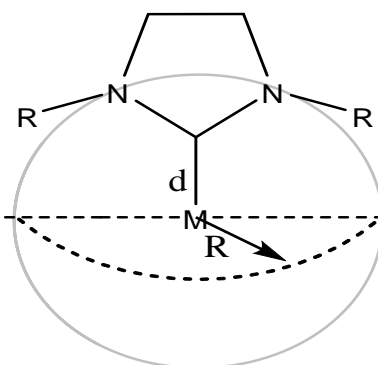


**Schéma 1.11 :** Synthèse de (1,3-diméthyl-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-2-yl)dicarbonylrhodium(I)chlorure.

Le caractère donneur des ligands NHC peut alors être évalué, en regardant les fréquences d'élongation ( $\nu_{\text{CO}}$ ) sur les spectres infrarouges correspondants [30]. Pour cela, il est nécessaire de mesurer les fréquences de plusieurs carbènes pour pouvoir les comparer. Ainsi, le ligand qui possède les plus faibles fréquences est le plus  $\sigma$ -donneur.

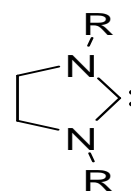
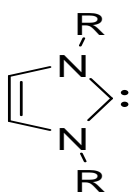
#### I.5.4.2- Calcul du Volume occupé :

Le %Vocc correspond à l'espace occupé par un ligand dans la sphère de coordination du centre métallique (figure 1.7).



**Figure 1.7 :** Représentation du ligand dans la sphère métallique pour le calcul du %Vocc.

Pour que les valeurs soient comparables, la liaison métal-ligand est fixée à 2.10 Å et le rayon de la sphère à 3.5 Å. Récemment, le groupe de Cavallo a mis au point une application en ligne pour calculer le %Vocc [34]. Ils ont alors pu établir des valeurs de référence calculées pour différents types de NHC (figure 1.8, tableau 1.1).



NHC insaturé

NHC saturé

**Figure 1.8 :** Les deux types de NHC.

**Tableau 1.1 :** valeurs de référence calculées pour les deux types de NHC.

| Entrée | R                            | %Vocc (NHC insaturé) | %Vocc (NHC saturé) |
|--------|------------------------------|----------------------|--------------------|
| 1      | H                            | 18.8                 | 19                 |
| 2      | Me                           | 24.9                 | 25.4               |
| 3      | Et                           | 26.0                 | 25.9               |
| 4      | <i>t</i> -Bu                 | 35.5                 | 36.2               |
| 5      | Ph                           | 30.5                 | 31.6               |
| 6      | Mes                          | 31.6                 | 32.7               |
| 7      | <i>i</i> -Pr <sub>2</sub> Ph | 33.6                 | 35.7               |

Le %Vocc entre un NHC saturé et insaturé est presque identique. De plus, le ligand le plus encombrant est, celui qui possède un substituant phényle avec deux groupements isopropyle en position ortho (entrée 7, tableau 1.1).

En 2010, Nolan et Clavier ont rapporté une revue sur les propriétés stériques des NHC et des phosphines en calculant les valeurs de %Vocc de nombreux ligands [35]. Ils ont notamment montré que le %Vocc des ligands qui possèdent des groupements alkyle sur les atomes d'azote est indépendant de la nature du métal, contrairement à leurs analogues possédant des groupements aryle.

## **I.6- Applications des carbènes N-hétérocycliques en catalyse :**

Les carbènes *N*-hétérocycliques possèdent des propriétés aussi bien nucléophiles qu'électrophiles qui font d'eux des molécules très intéressantes pour la chimie organique. En effet, ils peuvent être utilisés en tant que réactifs, en tant que catalyseurs organiques, ou bien comme ligands des métaux de transition pour la catalyse organométallique.

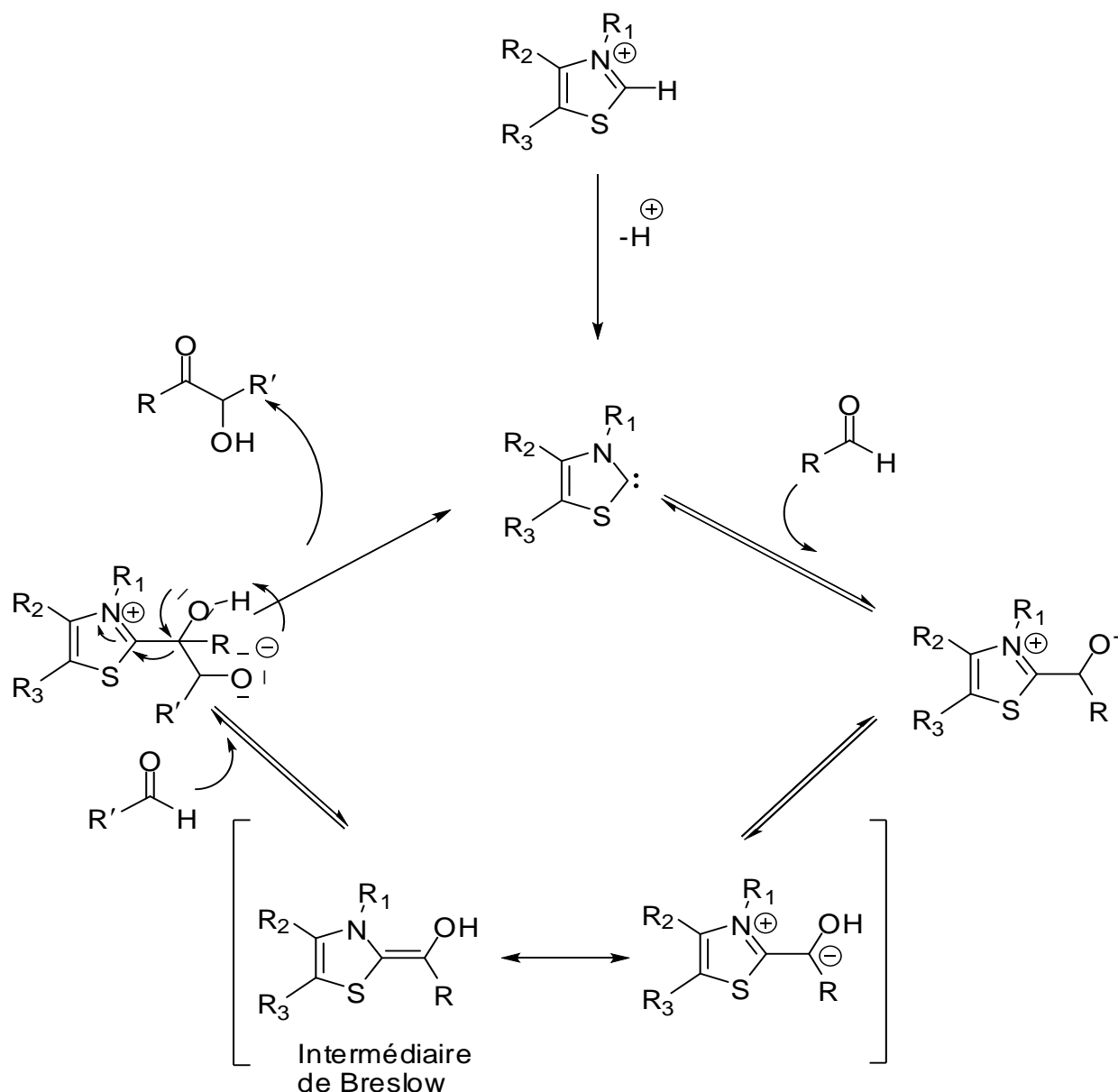
### **I.6.1- Utilisation des NHC en catalyse organique :**

Les NHC ont été largement utilisés en catalyse organique [36] notamment dans les réactions de condensation ou encore d'aza-Baylis-Hillman. En effet, leur caractère nucléophile leur permet de réagir avec différents types d'électrophiles.

#### **I.6.1.1- Réaction de condensation benzoïne :**

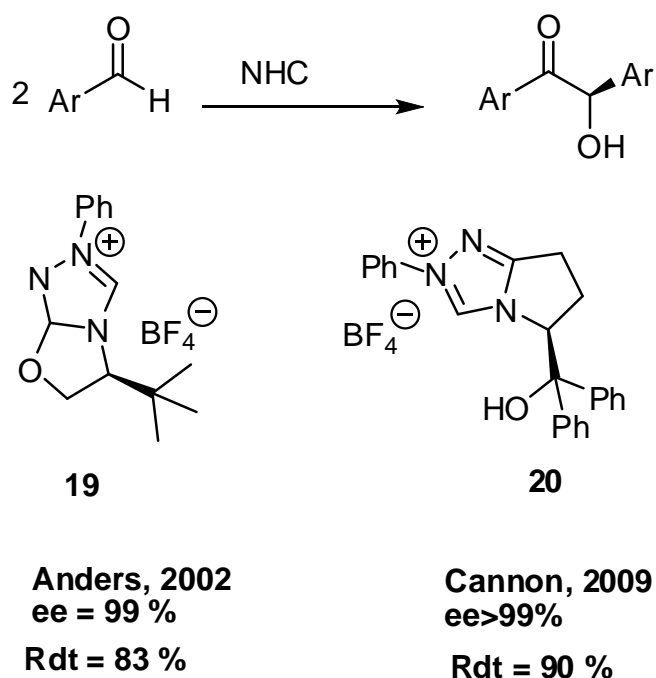
C'est en 1943 qu'Ugai *et al* [37] ont découvert les capacités des NHC à catalyser la réaction de condensation benzoïne.

Le mécanisme de cette réaction a été proposé en 1958 par Breslow [38]. Le carbène, généré « *in-situ* », réagit avec le premier équivalent d'aldéhyde pour former l'intermédiaire de Breslow, avec inversion de la polarité du carbone du carbonyle. Le nucléophile formé se condense sur le second équivalent d'aldéhyde pour former l'hydroxycétone correspondante (schéma 1.12).



**Schéma 1.12** : Schéma de la réaction de condensation benzoïne.

En effet, en 2002, Enders *et al* [39] ont rapporté la synthèse du sel de triazolium bicyclique **19** qui a conduit à une forte augmentation de l'induction asymétrique. Récemment, Connon [40] et son équipe ont synthétisé le sel de triazolium bicyclique fonctionnalisé **20**. La benzoïne a été isolée avec un excellent excès énantiomérique ( $ee > 99\%$ ) et un rendement de 90% (schéma 1.13).

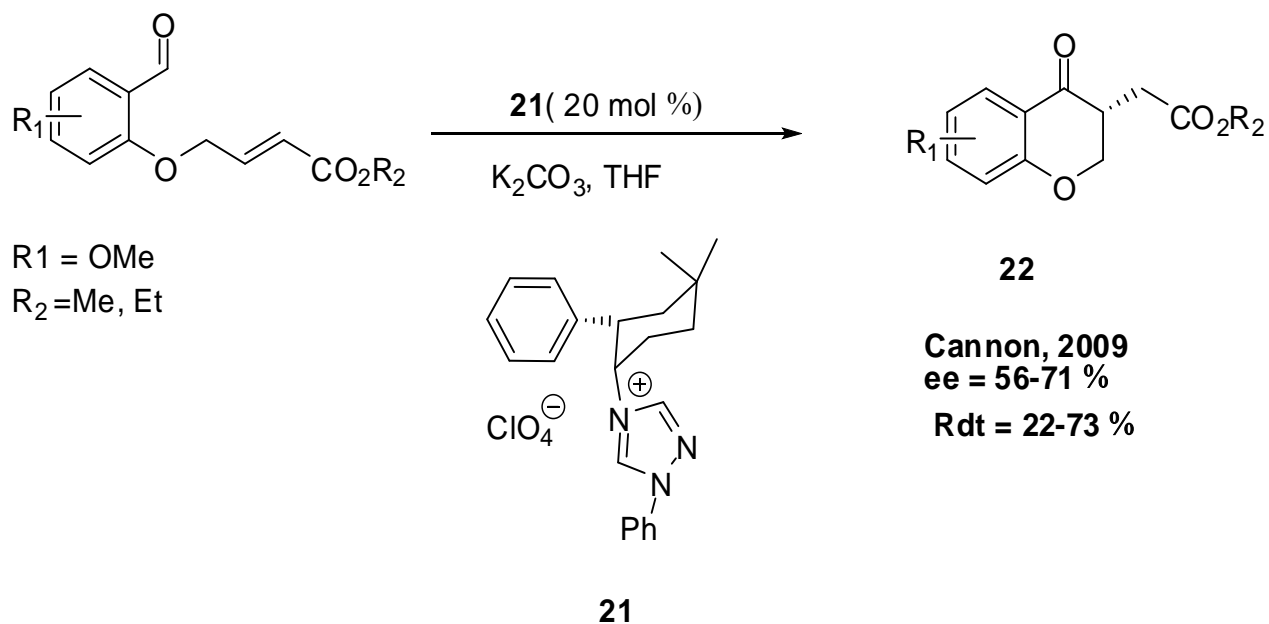


**Schéma 1.13 :** Synthèse de (R)-2-hydroxy-1,2-diarylethanone avec la réaction de condensation benzoïne.

### I.6.1.2- Réaction de Stetter:

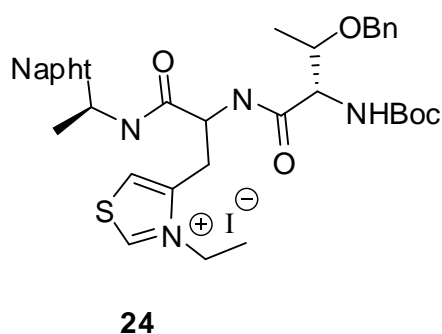
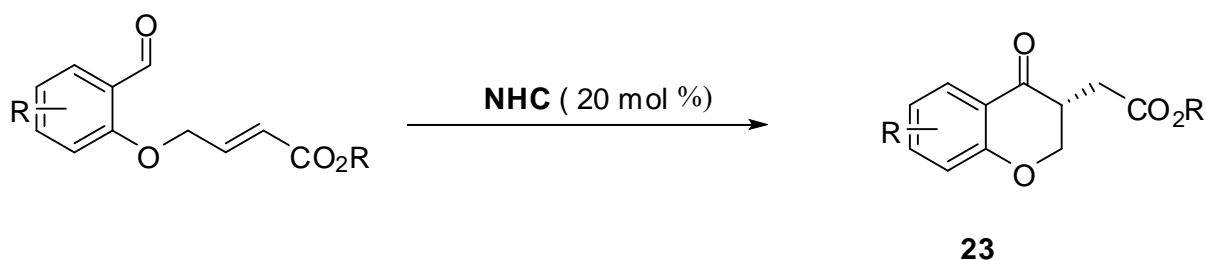
Au début des années 1970, Stetter *et al* [41] ont appliqué la réaction de condensation benzoïne à des substrats de type accepteurs de Michael. Dans cette transformation, l'intermédiaire de Breslow formé (schéma 1.12) réagit avec un dérivé carbonyle  $\alpha,\beta$ -insaturé. Cette réaction permet l'accès rapide à la formation de composés 1,4-dicarbonylés, qui sont des intermédiaires clés en synthèse organique.

La première version asymétrique de la réaction de Stetter intramoléculaire a été étudiée en 1996 par Enders [42]. L'utilisation de 20 mol% du sel de triazolium **21** conduit à la formation des produits cyclisés **22** avec des rendements compris entre 22% et 73% ainsi que des excès énantiomériques allant de 56% jusqu'à 71% (schéma 1.14).

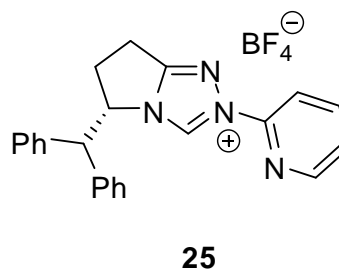


**Schéma 1.14** : Synthèse de (R)-methyl 2-(6-methoxy-4-oxochroman-3-yl) acetate et (R)-Ethyl 2-(6-methoxy-4-oxochroman-3-yl) acetate.

Ce catalyseur a conduit au produit cyclisé **23** avec des rendements et des excès énantiomériques allant jusqu'à 95%. Miller *et al* [43] ont montré que des dérivés de l'alanine avec une unité thiazolium tel que le composé **24** pouvaient catalyser la réaction de Stetter intramolécule, même si l'induction asymétrique observée est modérée. Très récemment, Ukaji et son équipe [44] ont rapporté la synthèse de nouveaux sels de triazolium tel que **25** possédant un motif pyridine. Leur efficacité a été prouvée, puisque les rendements obtenus varient entre 15% et 99%, et les excès énantiomériques vont jusqu'à 86% (schéma 1.15).



**Millier, 2005**  
ee = 64-76 %  
Rdt = 39-88 %



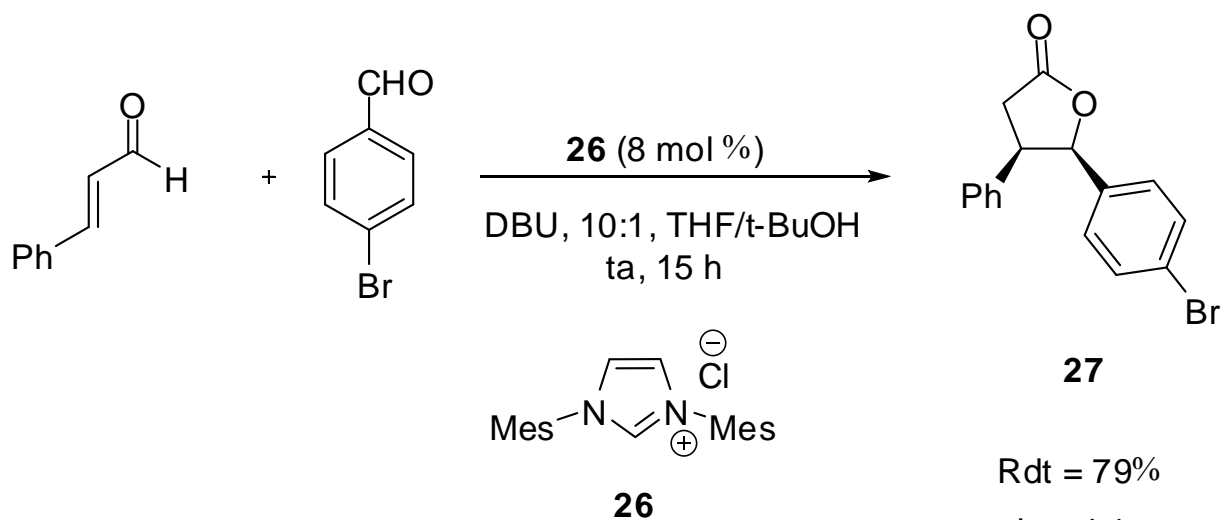
**Ukaji, 2012**  
ee = 64-86 %  
Rdt = 15-99 %

Schéma 1.15 : Synthèse de (R)-methyl 2-(6-methyl-4-oxochroman-3-yl) acetate.

### I.6.1.3- Réaction avec les homoénolates :

#### I.6.1.3.1- Synthèse de $\gamma$ -butyrolactones :

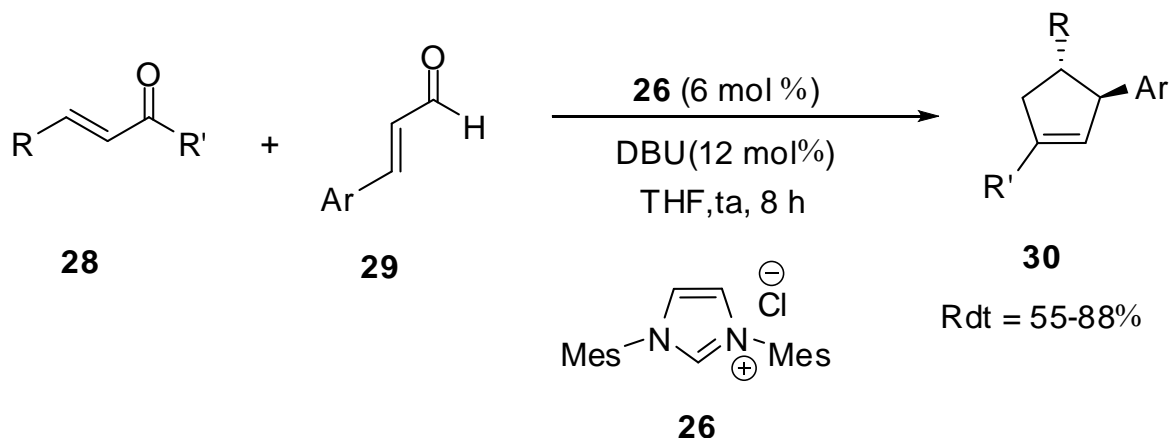
Bode et son équipe [45] ont mis en évidence l'importance des homoénolates dans des nouveaux procédés de formation de liaison carbone-carbone. Les NHC permettent en effet de catalyser la réaction entre un aldéhyde  $\alpha,\beta$ -insaturé et un autre aldéhyde menant à la formation d'une  $\gamma$ -butyrolactone. Les auteurs ont rapporté la synthèse de la lactone **27**, en utilisant le sel d'imidazolium **26** possédant deux substituants mésityle. Le produit majoritaire obtenu est de géométrie *cis* avec un rendement de 79% (schéma 1.16).



**Schéma 1.16 :** Synthèse de (4R, 5R)-5-(4-bromophenyl)-4-phenyldihydrofuran-2(3H)-one.

### I.6.1.3.2- Synthèse de cyclopentènes:

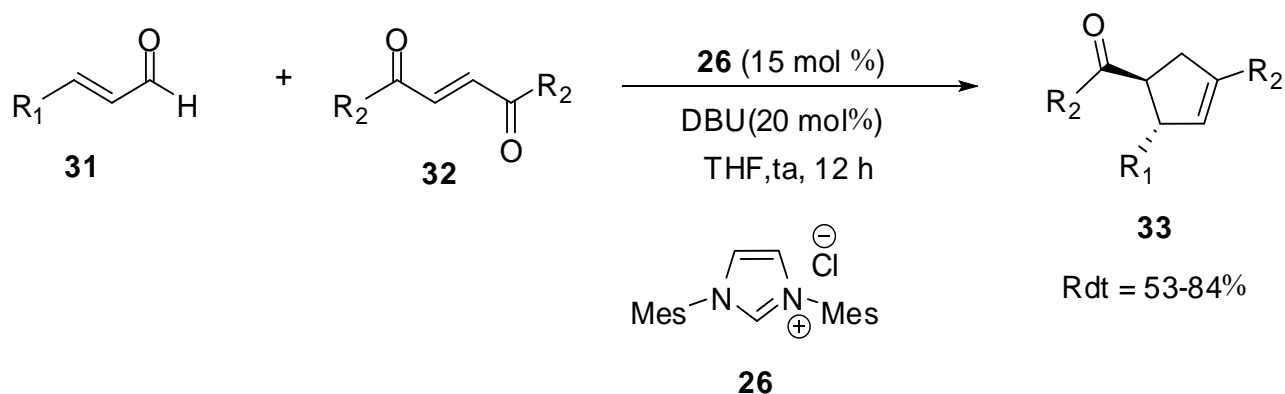
Nair *et al* [46] ont découvert que la réaction entre un composé  $\alpha,\beta$ -insaturé **28** et des dérivés cinnamaldéhydes **29** menait à la formation de cyclopentènes **30** en présence du sel d'imidazolium **26** (schéma 1.17).



**Schéma 1.17 :** Synthèse de 1,3-diaryl-4-acyl cyclopentènes.

Récemment, la même équipe a décrit une synthèse stéréosélective de 1,3-diaryl-4-acyl cyclopentènes [47]. L'homoénolate généré avec le sel **26** et le dérivé **31** peut réagir avec le substrat 1,4-dicarbonylé insaturé **32** conduisant à la formation du produit **33** (schéma 1.18).

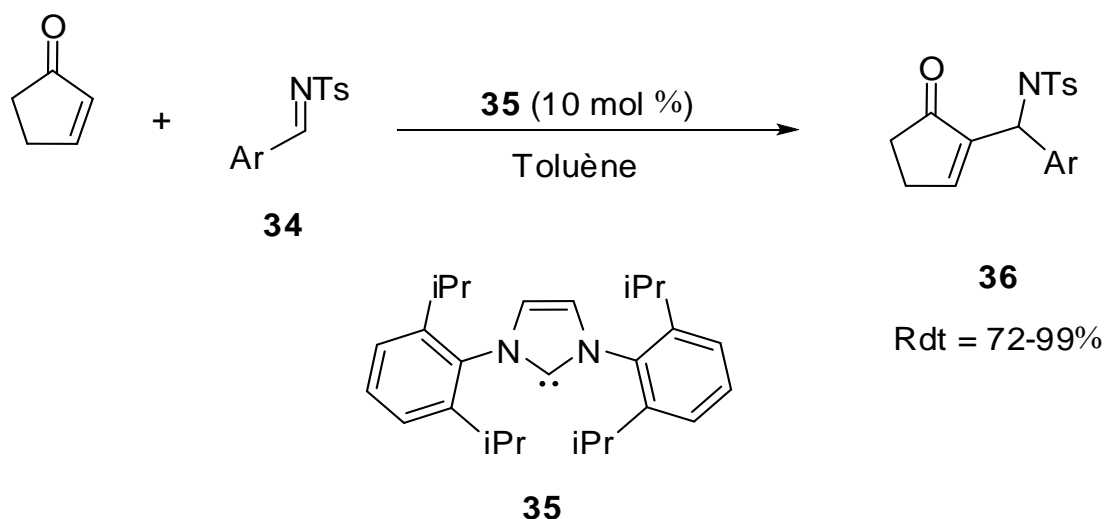




**Schéma 1.18** : Synthèse de 1-((1S, 2S)-2,4-dialkylcyclopent-3-enyl) alkanone.

#### I.6.1.4- Réaction d'aza-Baylis-Hillman:

En 2007, l'équipe de Ye [48] a montré pour la première fois que les NHC pouvaient être utilisés comme catalyseurs pour la réaction d'aza-Baylis-Hillman. L'addition d'une tosylimine **34** sur la cyclopenténone, en présence du carbène libre **35**, conduit à la formation du produit attendu **36** avec des bons rendements allant de 72% à 99% (schéma 1.19).



**Schéma 1.19** : Synthèse de 4-méthyl-N-((5-oxocyclopent-1-enyl) (phényl) méthyl) benzenesulfonamide.

#### I.6.2- Utilisation des NHC en tant que ligand en catalyse organométallique:

Les carbènes *N*-hétérocycliques sont apparus récemment comme une nouvelle classe de ligands prometteuse en catalyse organométallique [49]. Les résultats les plus remarquables ont été obtenus avec les complexes de palladium et de ruthénium. Les complexes de palladium ont été employés dans divers systèmes catalytiques, conduisant à la formation de liaisons C-C, telles que les réactions de couplage de Suzuki, Heck, Sonogashira ou encore Stille [50]. Les complexes de ruthénium, quant à eux ont été principalement développés pour les réactions de métathèse d'oléfines [51].

### I.6.2.1- Couplage de Heck :

La réaction de Heck consiste en un couplage entre un dérivé halogéné insaturé avec un alcène.

En 1995 Herrmann [52] a montré que des complexes de palladium portant des ligands carbéniques sont capables de catalyser la réaction de couplage de Heck. En effet, les halogénures d'aryles **37** peuvent réagir avec l'acrylate de *t*-butyle **38** en présence des complexes de palladium **39** ou **40**. Le produit **41** est obtenu avec des rendements de 60% à 99% en présence du catalyseur **39** et 12% à 99% avec le catalyseur **40** (schéma 1.20).

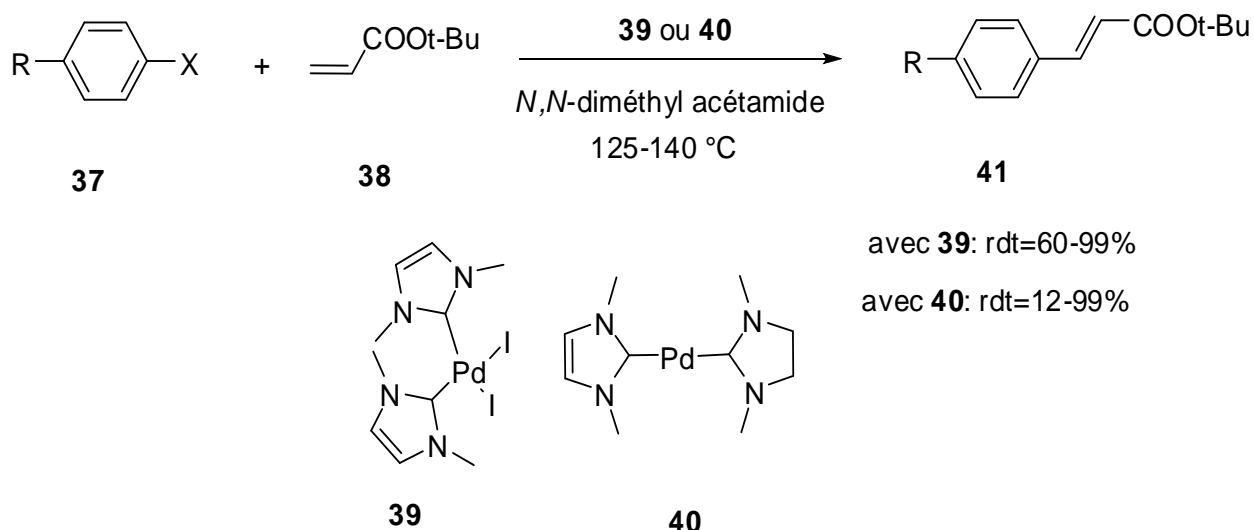


Schéma 1.20 : Synthèse de (E)-tert-butyl 3-(4-alkylphenyl) acrylate.

En 2001, l'équipe de Nolan [53] a rapporté la synthèse de ligands mixtes comportant une unité phosphine et une unité carbène. Le complexe est formé « *in situ* » par déprotonation du sel d'imidazolium **43** avec  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  suivie de la coordination au palladium (schéma 1.21).

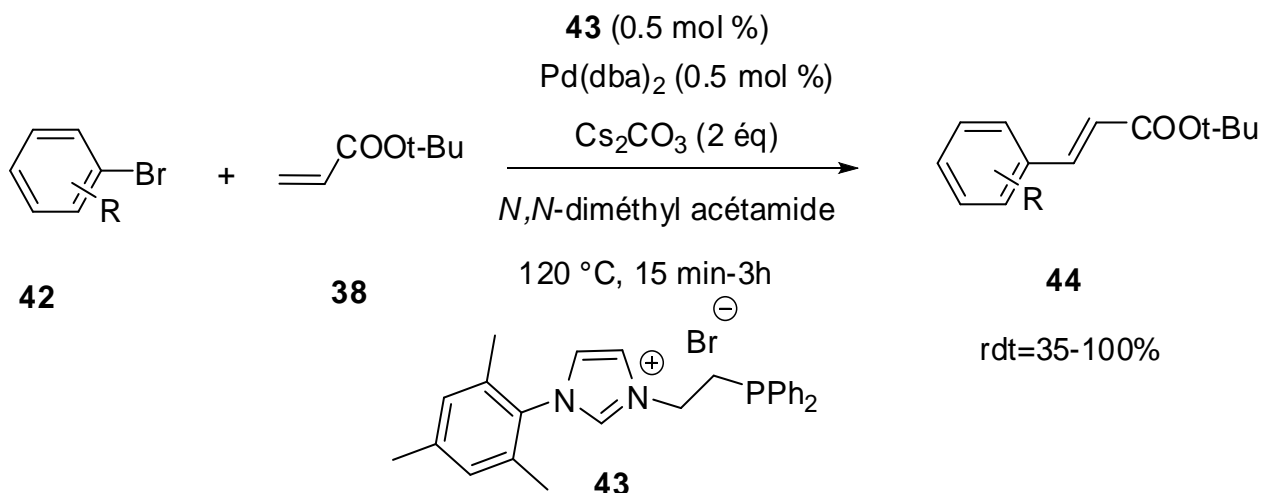


Schéma 1.21 : Synthèse de (E)-tert-butyl 3-(4-alkylphenyl) acrylate.

Récemment, Ong *et al* [54] ont décrit la synthèse d'un complexe de palladium comportant deux ligands NHC. Leur bonne activité catalytique a été mise en évidence dans le couplage de Heck entre le styrène et le bromobenzène (schéma 1.22).

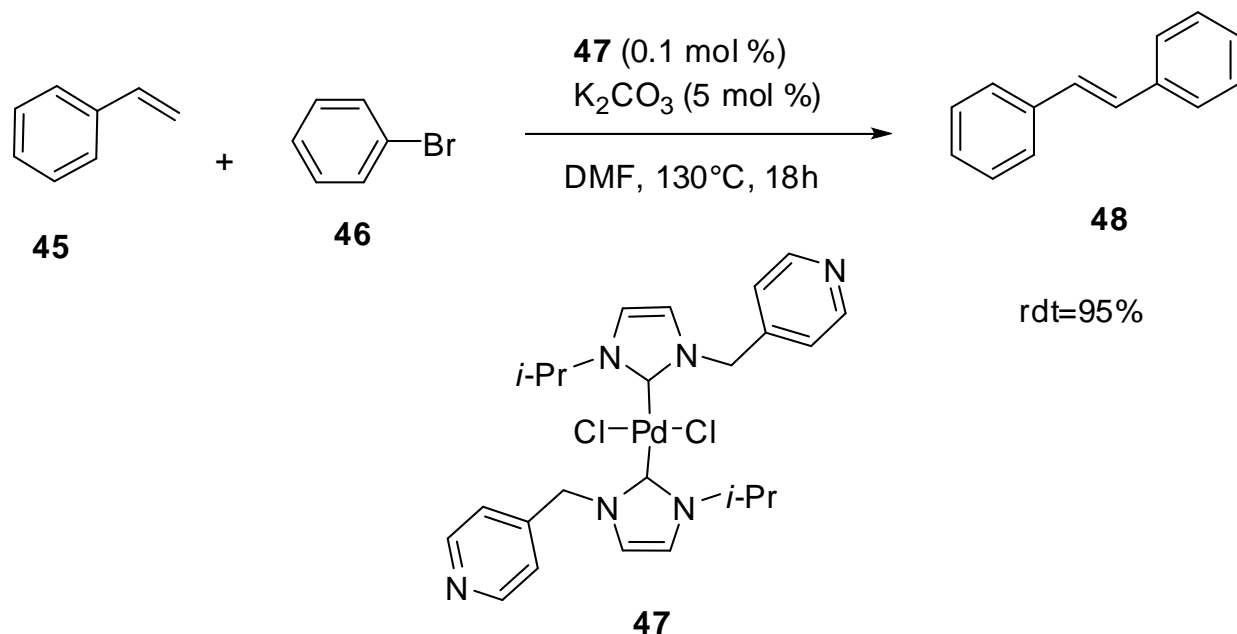


Schéma 1.22 : Synthèse de (E)-1,2-diphénylène.

### I.6.2.2- Couplage de Suzuki:

La réaction de Suzuki-Miyaura est le couplage entre un dérivé halogéné et un acide boronique. En 1998, Buchwald [55] a rapporté l'emploi de ligand de type phosphine dans cette réaction, suivi d'Hermann [56] qui a été le premier à utiliser des ligands NHC.

En 2004, Glorius [57] a montré que l'utilisation du sel d'imidazolium **51** associé au palladium pouvait catalyser la réaction entre le chlorure d'aryle **49** et l'acide boronique **50** (schéma 1.23).

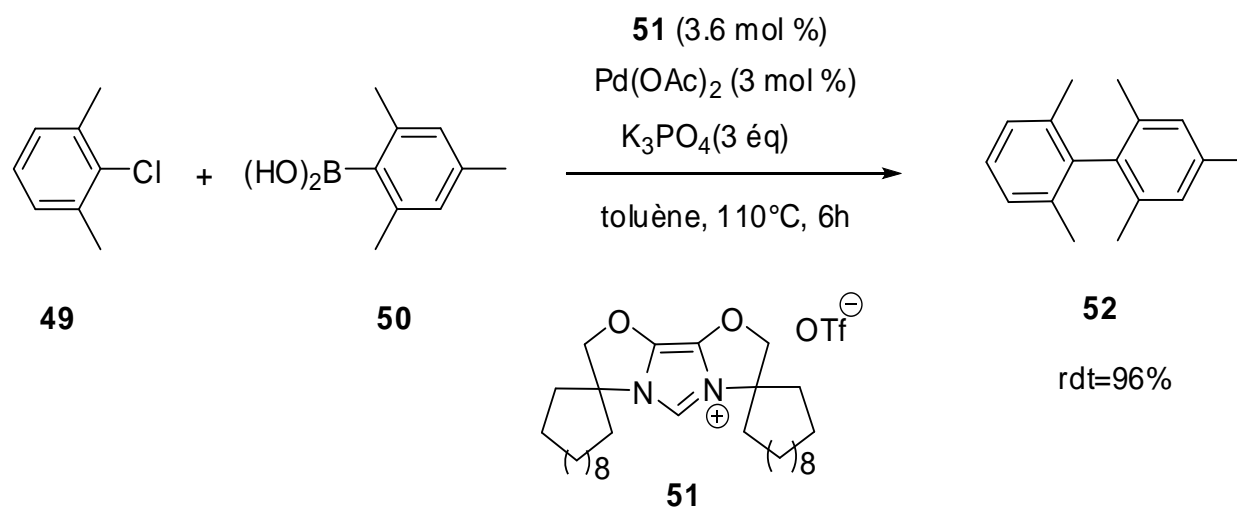


Schéma 1.23 : Synthèse de 2,2', 4, 6,6'-pentaméthylbiphényl.

## **I.7-Conclusion**

Les travaux exposés au cours de ce chapitre nous ont permis de mieux comprendre l'intérêt de l'utilisation des carbènes *N*-hétérocycliques en synthèse organique. En effet, leur caractère électronique ambivalent permet de nombreuses applications en catalyse asymétrique, que ce soit en catalyse organique ou en catalyse organométallique. Nous avons pu voir que des changements structuraux pouvaient considérablement modifier leurs activités catalytiques, c'est la raison pour laquelle la recherche de systèmes encore plus performants reste toujours un véritable défi.

**Références bibliographiques :**

- [9] Wanzlick H.-W., Schonherr H.-J., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1968, 7, 141.
- [10] Öfele K., *J. Organomet. Chem.* 1968, 12, P42.
- [11] Lappert M. F., *J. Organomet. Chem.* 1988, 358, 185.
- [12] Arduengo A. J., Harlow III R. L., Kline M., *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 361.
- [13] (a) W. A. Herrmann, D. Mihalios, K. Öfele, P. Kiprof, F. Belmedjahed, *Chem. Ber.* 1992, 125, 1795. (b) Herrmann W. A., *Angew. Chem. Int. Ed.* 2002, 41, 1290.
- [14] (a) Herrmann W. A., *Angew. Chem. Int. Ed.* 2002, 41, 1290. (b) Bourissou D., Guerret O., Gabbai F., Bertrand G., *Chem. Rev.* 2000, 100, 39. (c) Herrmann W. A., Köcher C., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1997, 36, 2162.
- [15] (a) Lehmann J. F., Urquhart S. G., Ennis L. E., Hitchcock A. P., Hatano K., Gupta S., Denk M. K., *Organometallics* 1999, 18, 1862. (b) Heinnemann C., Müller T., Apeloig Y., Schwarz H., *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 2023. (c) Boehme C., Frenking G., *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 2039.
- [16] Tafipolsky M., Sherer W., Öfele K., Artus G. R. J., Pedersen B., Herrmann W. A., McGrady G. S., *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 5865.
- [17] Crabtree R. H., *the Organometallic Chemistry of Transition Metals (3<sup>ème</sup> Edition)*, Wiley Interscience, New York, 2001, 292.
- [18] (a) Öfele K., Herrmann W. A., Mihalios D., Elison M., Herdtweck E., Sherer W., Mink J., *J. Organomet. Chem.* 1993, 459, 177. (b) Herrmann W. A., Goossen L. J., Artus G. R. J., Köcher C., *Organometallics* 1997, 16, 2472. (c) Dorta R., Stevens E. D., Hoff C. D., Nolan S. P., *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 10490.
- [19] (a) Huang J., Stevens E. D., Nolan S. P., Petersen J. L., *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 2674. (b) Huang J., Schanz H. J., Stevens E. D., Nolan S. P., *Organometallics* 1999, 18, 2370.
- [20] (a) Bourissou, D.; Guerret, O.; Gabbai, F. P.; Bertrand, G. *Chem. Rev.* 2000, 100, 39-91. (b) Hahn, F. E., Jahnke M., *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008, 47, 3122-3172.
- [21] (a) Garrison J. C., Simons R. S., Kofron W. G., Tessier C. A., Youngs W., *J. Chem. Commun.* 2001, 1780-1781. (b) Hu X., Tang Y., Gantzel P., Meyer K., *Organometallics* 2003, 22, 612-614. (c) Nemcsok D.; Wichmann K., Frenking G., *Organometallics* 2004, 23, 3640-3646. (d) Cavallo L., Correa A., Costabile C., Jacobsen H., *J. Organomet. Chem.* 2005, 690, 5407-5413. (e) Herrmann W. A., Schütz J., Frey G. D., Herdtweck E., *Organometallics* 2006, 25, 2437, 2448.
- [22] Kuhn N., Kratz T., *Synthesis* 1993, 561-562.

- [23] Enders D., Breuer K., Raabe G., Runsik J., Teles J. H., Ebel K., Brode S., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1995, 34, 1021-1023.
- [24] (a) Hermann W. A., Köcher C., *Angew. Chem. Int. Ed.* 1997, 36, 2162-2187. (b) Perry M. C., Burgess K., *Tetrahedron: Asymmetry* 2003, 14, 951-961. (c) Jacobsen H., Correa A., Poater A., Costabile C., Cavallo L., *Coord. Chem. Rev.* 2009, 253, 687-703. (d) Dröge T., Glorius F., *Angew. Chem. Int. Ed.* 2010, 49, 2-15.
- [25] **Revues :** (a) Lin J. C. Y., Huang T. W. H., Lee C. S., Bhattacharyya A., Hwang W. S., Lin I. J. B., *Chem. Rev.* 2009, 109, 3561-3598. (b) Díez-González S., Marion N., Nolan S. P., *Chem. Rev.* 2009, 109, 3612-3676.
- [26] Revue sur les complexes de rhodium : Praetorius J. M., Crudden C. M., *Dalton Trans.* 2008, 4079-4094.
- [27] Lappert M. F. J., *Organomet. Chem.* 1988, 358, 185-214.
- [28] Çetinkaya B., Ozdemir I., Dixneuf P. H., *J. Organomet. Chem.* 1997, 534, 153-158.
- [29] Steinbeck M., Frey G. D., Schoeller W. W., Herrmann W. A., *J. Organomet. Chem.* 2011, 696, 3945-3954.
- [30] Hermann W. A., Schütz J., Frey G. D., Herdweck E., *Organometallics* 2006, 25, 2437-2448.
- [31] Wang H. M. J., Lin I. J. B., *Organometallics* 1998, 17, 972-975.
- [32] Duan W., Ma Y., He F., Zhao L., Chen J., Song S., *Tetrahedron : Asymmetry* 2013, 24, 241-248.
- [33] Makhlofi A., Wahl M., Frank W., Ganter C., *Organometallics* 2013, 32, 854-861.
- [34] Poater A., Cosenza B., Correa A., Giudice S., Ragone F., Scarano V., Cavallo L., *Eur. J. Inorg. Chem.* 2009, 1759-1766.
- [35] Clavier H., Nolan S., *Chem. Commun.* 2010, 46, 841-861.
- [36] (a) Enders D., Niemeier O., Henseler A., *Chem. Rev.* 2007, 107, 5606-5655. (b) Marion N., Díez-González S., Nolan S. P., *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007, 46, 2988-3000.
- [37] Ugaï T., Tanaka S., *J. Pharm. Soc. Jpn.* 1943, 63, 296-300.
- [38] Breslow R., *J. Am. Chem. Soc.* 1958, 80, 3719-3726.
- [39] Enders D., Kallfass U., *Angew. Chem. Int. Ed.* 2002, 41, 1743-1745.
- [40] Baragwanath L., Rose C. A., Zeitler K., Connon S. J., *J. Org. Chem.* 2009, 74, 9214-9217.
- [41] (a) Stetter H., Schreckenber M., *Angew. Chem. Int. Ed.* 1973, 85, 89. (b) Setter H., *Angew. Chem. Int. Ed.* 1976, 15, 639-712.
- [42] Enders D., Breuer K., Runsik J., Teles J. H., *Helv. Chim. Acta.* 1996, 79, 1217-1221.

- [43] Mennen S. M., Blank J. T., Tran-Dubé M. B., Imbriglio J. E., Miller S. J., *Chem. Comm.* 2005, 195-197.
- [44] Soeta T., Tabatake Y., Ukaji Y., *Tetrahedron* 2012, 10188-10193.
- [45] Sohn S. S., Rosen E. L., Bode J. W., *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 14370-14371.
- [46] Nair V., Vellalath S., Poonoth M., Suresh E., *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 8736-8737.
- [47] Paul R. R., Lakshmi K. C. S., Suresh E., Nair V., *Tetrahedron Lett.* 2013, 54, 2046-2049.
- [48] He L., Jian T.-Y., Ye S., *J. Org. Chem.* 2007, 72, 7466-7468.
- [49] Herrmann W. A., *Angew. Chem. Int. Ed.* 2002, 41, 1290-1309.
- [50] (a) Marion N., Nolan S. P., *Acc. Chem. Res.* 2008, 41, 1440-1449. (b) Fortman G. C., Nolan S. P., *Chem. Soc. Rev.* 2011, 40, 5151-5169.
- [51] Samojłowicz C., Bieniek M., Grela K., *Chem. Rev.* 2009, 109, 3708-3742.
- [52] Herrmann W. A., Elison M., Fischer J., Köcher C., Artus G. R. J., *Angew. Chem. Int. Ed.* 1995, 34, 2371- 2374.
- [53] Yang C., Lee H. M., Nolan S. P., *Org. Lett.* 2001, 3, 1511-1514.
- [54] Liu Y.-M., Lin W.-C., Chen W.-C., Cheng J.-H., Yap G. P. A., Sun S.-S., Ong T.-G., *Dalton Trans.* 2012, 41, 7382.
- [55] Old D. W., Wolfe J. P., Buchwald S. L., *J. Am. Chem. Soc.* 1998, 120, 9722-9723.
- [56] Herrmann W. A., Reisinger C.-P., Spiegler M., *J. Organomet. Chem.* 1998, 557, 93-96.
- [57] Altenhoff G., Goddard R., Lehman C. W., Glorius F., *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 15195-15201.

*Chapitre II*  
*Synthèse des sels d'imidazolium*  
*précurseurs des carbènes*  
*N-hétérocycliques cibles*

---



## II.1. Introduction.

Dans ce chapitre nous allons présenter, dans un premier temps, la synthèse de sels d'imidazolium précurseurs de carbènes N-hétérocycliques. Ces composés sont préparés à partir d'un dérivé imidazole et un dérivé borane qui sont facilement synthétisés au laboratoire. Un rappel bibliographique sur les différentes méthodes de synthèse des sels d'imidazolium précurseurs de carbènes N-hétérocycliques sera aussi abordé.

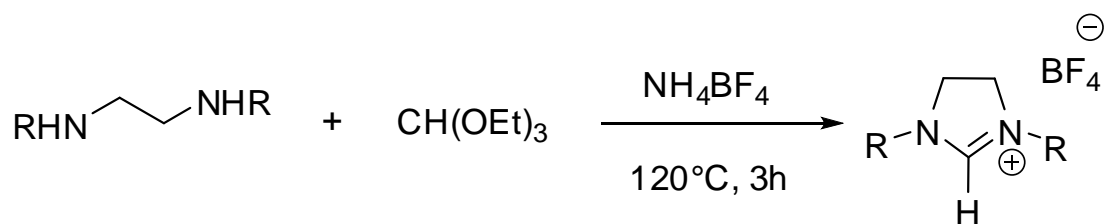
Dans un second temps, nous nous sommes intéressés à la détermination de la structure de nos sels. Certains sels d'imidazolium sont caractérisés par différentes méthodes d'analyses physico-chimiques. Quelques structures de sels d'imidazolium sont aussi confirmés par analyse RMN et MS.

## II.2- Rappels bibliographiques.

A l'heure actuelle, un bon nombre de sels d'imidazolium ont été synthétisés avec diverses structures. Nous décrivons dans ce chapitre les trois principales méthodes de synthèse rapportées dans la littérature.

### II.2.1- Utilisation d'un orthoformiate de trialkyle.

En 1991, l'équipe de Saba [58] a rapporté une synthèse simple de sels d'imidazolium dans des conditions sans solvant. Les éthylènediamines symétriquement disubstituées, commercialement disponibles pour la plupart, cyclisent en présence d'orthoformiate de triéthyle, pour former les sels correspondants **53a-e** (Schéma 2.1). Les rendements obtenus sont excellents excepté pour le substituant *tert*-butyle.



**53a:** R=H, Rdt=92 %

**53b:** R=Me, Rdt=94 %

**53c:** R=Et, Rdt=92 %

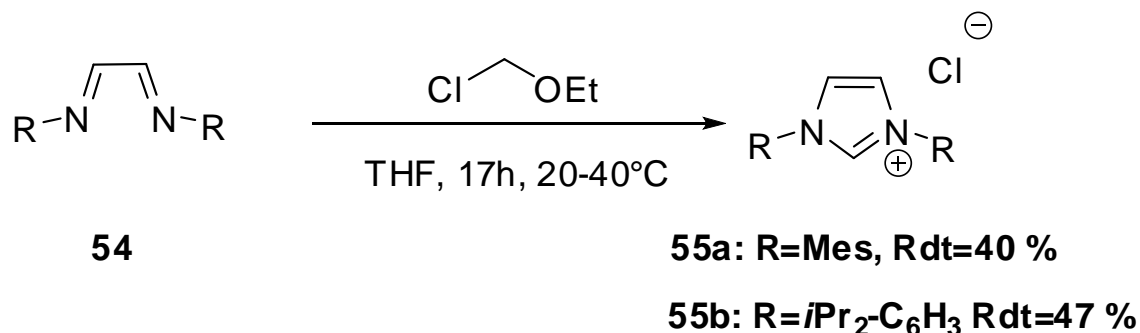
**53d:** R=*i*-Pr, Rdt=96 %

**53e:** R=*t*-Bu, Rdt=36%

Schéma 2.1 : Synthèse de 4,5-dihydro-1H-imidazol-3-ium et ses dérivés.

### II.2.2-Utilisation de bis-électrophile.

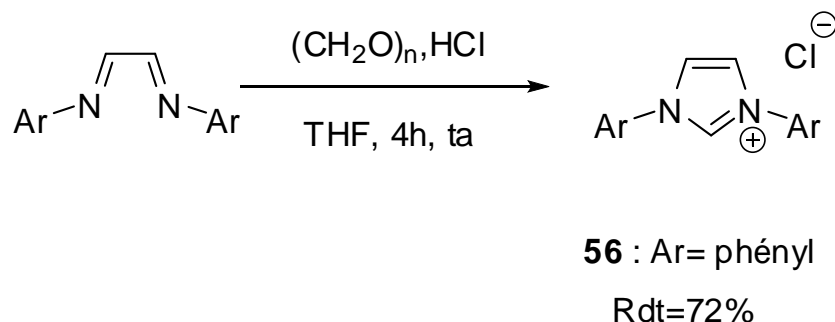
En 1999, Arduengo [59] a rapporté la synthèse des sels d'imidazolium **55a** et **55b**, en présence de l'éthyle chlorométhyle éther à partir des bis-imines **54**, avec des rendements modérés (Schéma 2.2).



**Schéma 2.2:** Synthèse de 1,3-dimesityl-1H-imidazol-3-ium chloride et son dérivé.

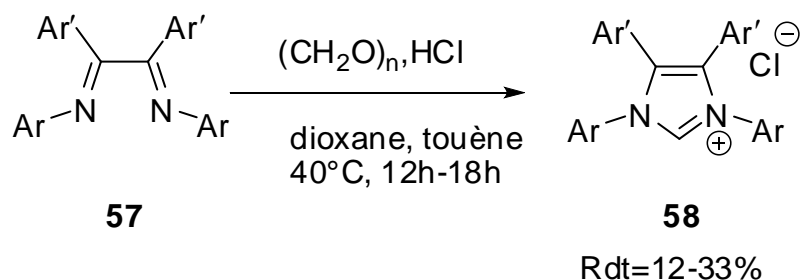
### II.2.3- Utilisation du formaldéhyde.

En 2002, l'équipe de Noels [60] a modifié la procédure qui a été décrit par Arduengo avec les bis-électrophiles, afin de synthétiser des sels d'imidazolium comportant des substituants bis-aryle (Schéma 2.3). L'utilisation du paraformaldéhyde à la place de l'éthyle chlorométhyle éther, a conduit à la formation du sel **56** avec un rendement de 72%.



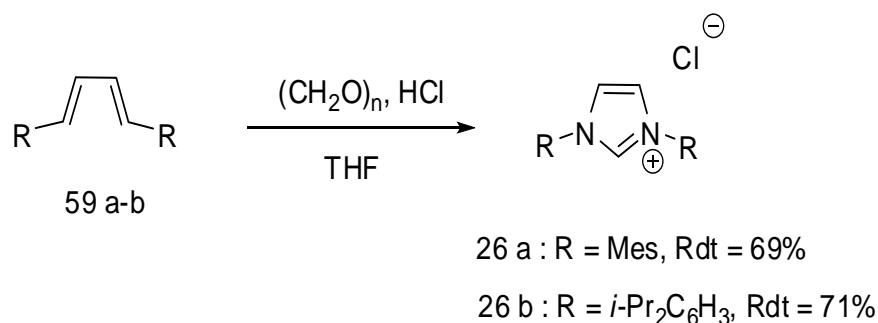
**Schéma 2.3:** Synthèse de 1,3-diphényl-1H-imidazol-3-ium chloride.

En 2008, Miller et son groupe [61] ont décrit la synthèse de sel 1,3,4,5-tétraarylimidazolium. Les bis-imines **57** ont été cyclisées en présence de paraformaldéhyde et d'acide chlorhydrique pour former les produits **58** (Schéma 2.4). Bien que les rendements obtenus soient faibles, cette méthode a permis aux auteurs d'accéder à des sels tétrasubstitués très encombrés.



**Schéma 2.4:** Synthèse de 1, 3, 4,5-tetraphenyl-1H-imidazol-3-ium chloride et ses dérivés.

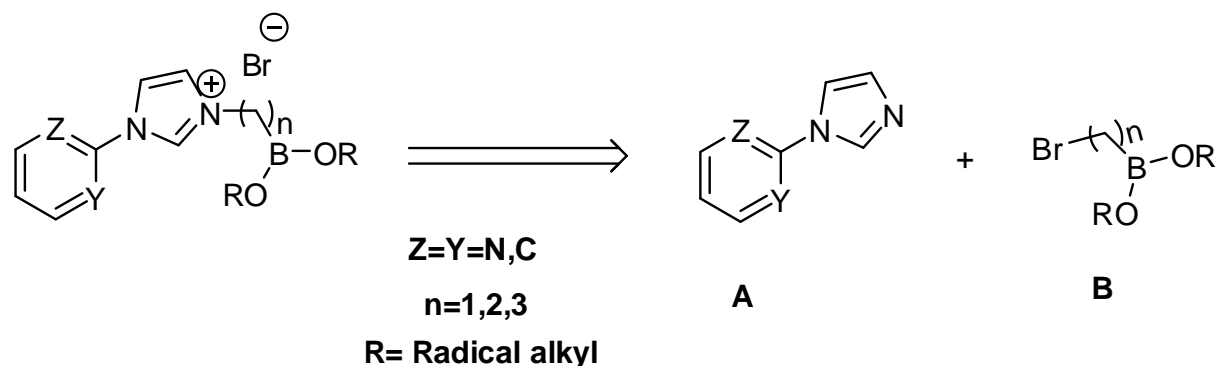
Récemment, Nolan [62] a rapporté la synthèse des sels d'imidazolium **26a** (Mes) et **26b** (*i*-Pr), couramment utilisés comme précurseurs de NHC pour la synthèse de nombreux complexes métalliques (Schéma 2.5). Ces sels ont été isolés avec de bons rendements, par action du paraformaldéhyde sur les bis-imines **59a** et **59b**.



**Schéma 2.5:** Synthèse de 1,3-dimesityl-1H-imidazol-3-iumchloride et son dérivés.

### II.3. Stratégie de synthèse.

La préparation de nouveaux sels d'imidazolium précurseurs pour la synthèse des carbène N-hétérocycliques utilisés comme ligands dans les réactions de couplages de type Heck et Suzuki, repose sur le couplage entre un dérivé imidazole **A** et un dérivé borane **B** (Schéma 2.6).



**Schéma 2.6:** Principe de synthèse des sels d'imidazolium.

Les substituant porté par le bore peuvent être facilement et indépendamment variés. Cette stratégie permet ainsi la création rapide d'une librairie de sels d'imidazolium plus étendue.

Cette approche convergente est maintenant une méthode classique pour réaliser un criblage à haut débit de ligands en catalyse asymétrique [63,64].

## II.4. Synthèse des sels d'imidazolium.

Nous allons détailler dans ce chapitre la synthèse des premiers sels d'imidazolium que nous avons synthétisés. Il s'agit de l'imidazolium achiral 1-phenyl-3-(3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)propyl)-1H-imidazol-3-ium bromide (**6**) et 1-(pyrimidin-2-yl)-3-(3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)propyl)-1H-imidazol-3-ium bromide (**7**) qui vont servir par la suite de ligands test pour la coordination de cette famille de ligands.

### II.4.1. Synthèse des réactifs précurseurs des sels.

#### II.4.1.1. Synthèse de 1-phenyl-1H-imidazole (1).

Ce composé est synthétisé par une réaction de couplage de type Ullmann avec un halogénure d'aryle catalysé par un complexe de cuivre (Schéma 2.7) [65].

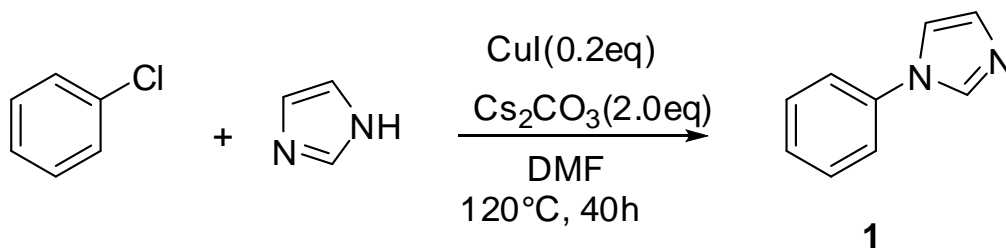


Schéma 2.7: Synthèse de 1-phenyl-1H-imidazole.

#### II.4.1.2. Synthèse de 2-(1H-imidazol-1-yl) pyrimidine (2).

Ce dérivé pyrimidine est synthétisé par une simple réaction N-arylation catalysée par le sel de cuivre (Schéma 2.8) [66].

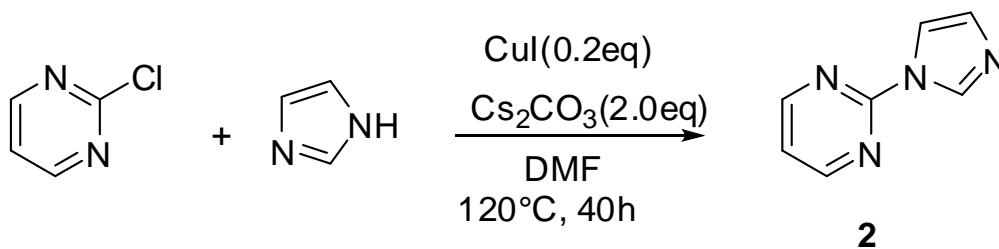
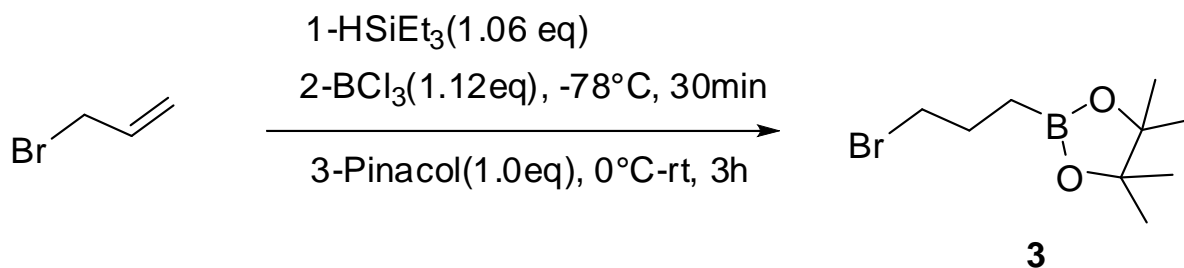


Schéma 2.8: Synthèse de 2-(1H-imidazol-1-yl) pyrimidine.

#### II.4.1.3. Synthèse de 2-(3-Bromopropyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (3).

Ce réactif est synthétisé par une procédure précédemment développée par Whiting et coll. en 1991 (Schéma 2.9) [67].

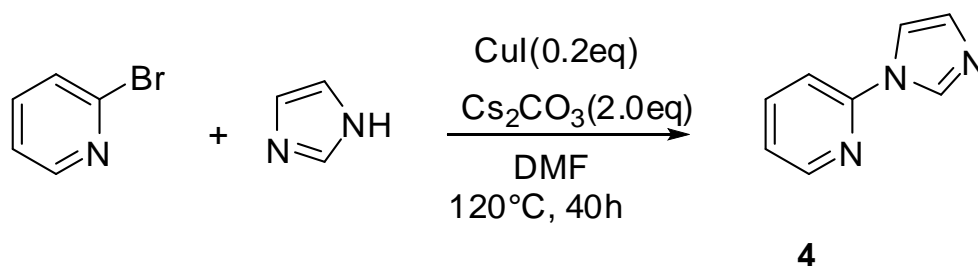


**Schéma 2.9:** Synthèse de 2-(3-bromopropyl)-4,4,5,5-tetraméthyl-1,3,2-dioxaborolane.

La réaction se fait tout d'abord par une réaction d'hydrosilylation de la double liaison, puis une addition d'organosilylé formé sur le trichlorure borane. Le mélange réactionnel est quenché par le pinacol pour former le produit.

#### II.4.1.4. Synthèse de 2-(1H-imidazol-1-yl) pyridine (4).

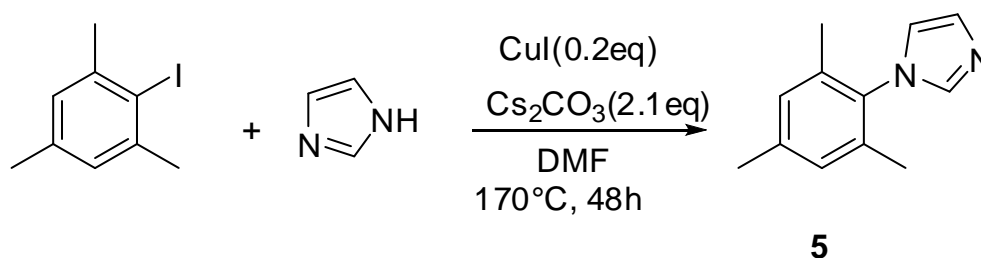
Ce produit est préparé selon la réaction suivante (Schéma 2.10) [65].



**Schéma 2.10:** Synthèse de 2-(1H-imidazol-1-yl) pyridine.

#### II.4.1.5. Synthèse de 1-mesityl-1H-imidazole (5).

Cet imidazole N-substitué peut également être obtenu à partir de l'imidazole est un dérivé iodé selon la réaction suivante (Schéma 2.11) [68].



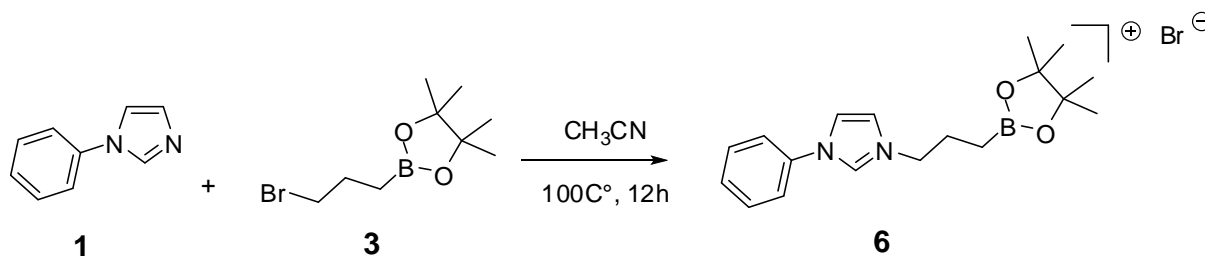
**Schéma 2.11:** Synthèse de 1-mesityl-1H-imidazole.

### II.4.2. Synthèse des sels d'imidazolium.

#### II.4.2.1. Synthèse de 1-phenyl-3-(3-(4,4,5,5-tetraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)propyl)-1H-imidazol-3-ium bromide (6).

Ce composé a été préparé par la réaction de couplage entre le dérivé imidazole et le dérivé

borane suivant un procédé développé au laboratoire et selon la réaction suivante (Schéma 2.12).

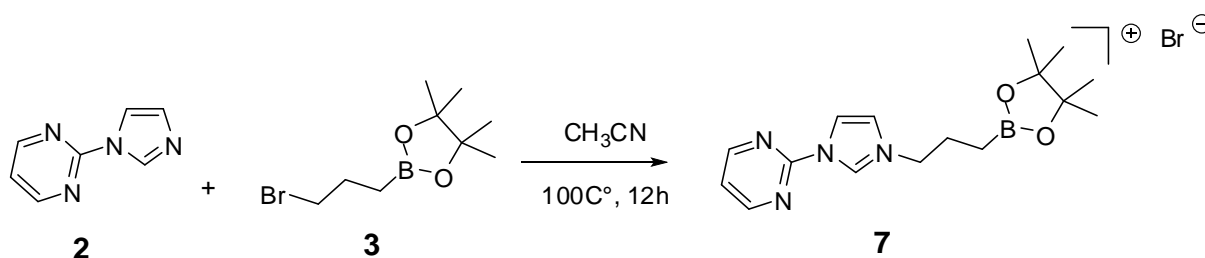


**Schéma 2.12:** Synthèse de 1-phenyl-3-(3-(4,4,5,5-tetraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)propyl)-1H-imidazol-3-ium bromide.

Le couplage entre le 1-phenyl-1H-imidazole **1** et le 2-(3-Bromopropyl)-4,4,5,5-tetraméthyl-1,3,2-dioxaborolane **3** est réalisé généralement dans CH<sub>3</sub>CN à 100 °C pendant 12h. Le sel d'imidazolium **6** précipite au cours de la réaction et après l'évaporation du solvant il est obtenu avec un rendement de l'ordre de 60 % sous forme d'une poudre blanche.

#### II.4.2.2 Synthèse de 1-(pyrimidin-2-yl)-3-(3-(4,4,5,5-tetraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)propyl)-1H-imidazol-3-ium bromide (7).

Le couplage entre le 2-(1H-imidazol-1-yl) pyrimidine **2** et le 2-(3-Bromopropyl)-4,4,5,5-tetraméthyl-1,3,2-dioxaborolane **3** est réalisé à reflux dans le CH<sub>3</sub>CN pendant 12 heures (Schéma 2.13). Le sel d'imidazolium **7** est obtenu après l'évaporation du solvant avec un rendement de l'ordre de 68 % sous forme d'une poudre blanche.



**Schéma 2.13:** Synthèse de 1-(pyrimidin-2-yl)-3-(3-(4,4,5,5-tetraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)propyl)-1H-imidazol-3-ium bromide.

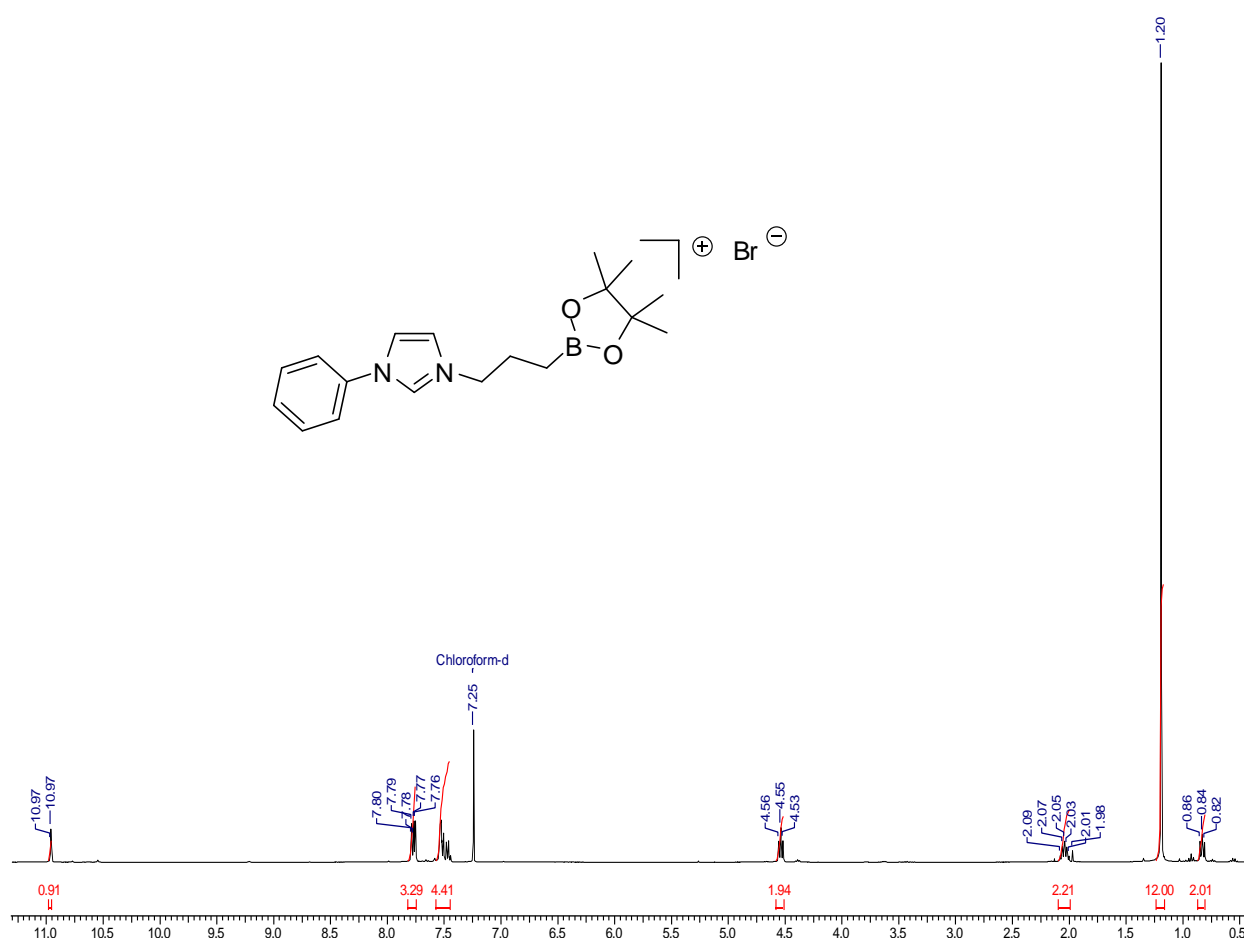
Les sels imidazolium **6** et **7** sont très solubles dans les solvants chlorés (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>) et l'acétonitrile, mais ne sont pas soluble dans les solvants éthers (THF, Et<sub>2</sub>O, DME) et les alcanes (pentane, hexane). Cependant, les sels d'imidazolium, **6** et **7** sont peu stables à l'air.

Dès qu'ils ont été en contact avec l'air, ils se décomposent lentement en quelques semaines. C'est pour cette raison que tous les sels imidazolium synthétisés au cours de ce travail sont stockés en boîte à gants.

## II.5. Caractérisation des sels d'imidazolium 6 et 7.

### II.5.1. Caractérisation du sel 6.

Les spectres RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  de **6** sont enregistrés dans le chloroforme deutérié non distillé. Le spectre RMN  $^1\text{H}$  de **6** est représenté sur la figure 2.1.



La transformation du phénylimidazole neutre en son imidazolium cationique correspondant entraîne un déblindage des 3 protons du cycle imidazole (10.97, 7.78 et 7.78 ppm dans **6** comparés à 7.84, 7.23 et 7.20 ppm dans le 1-phényl-1H-imidazole). Ceci est dû à la charge positive du cycle imidazolium qui est portée par les deux azotes qui les rend plus électroattracteurs. Cet effet est particulièrement important pour le proton en position 2 qui résonne à 10.97 ppm. Ce déplacement chimique est caractéristique d'un imidazolium et sa disparition nous indiquera la formation et la complexation du carbène imidazol-2-ylidène.

La RMN  $^{11}\text{B}$  nous a confirmée aussi la formation du sel d'imidazolium correspondant (figure 2.2).

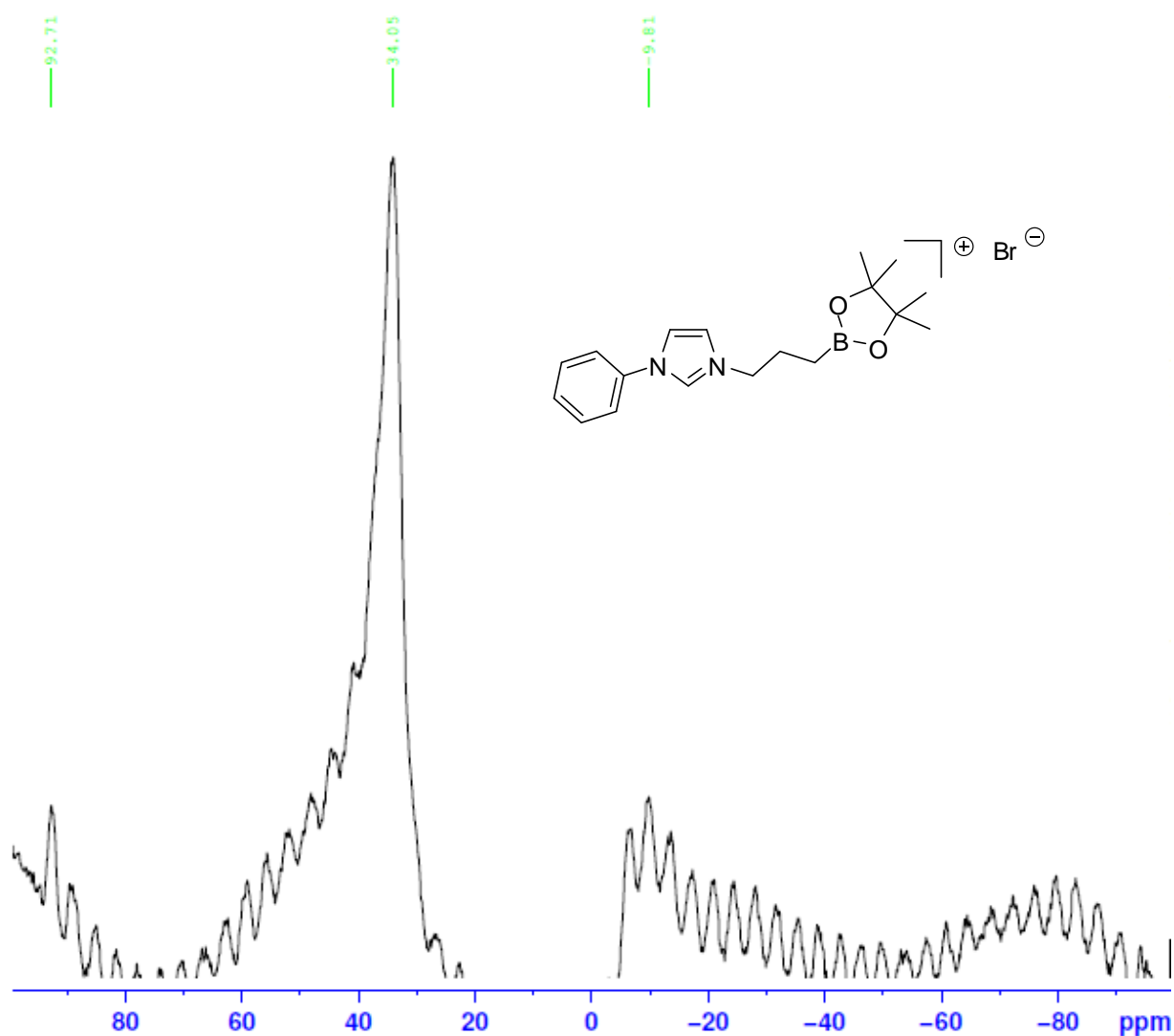


Figure 2.2: spectre RMN  $^{11}\text{B}$  du sel d'imidazolium 6.

Ce composé fut également caractérisé par spectrométrie de masse et par analyse élémentaire.

### II.5.2. Caractérisation du sel 7.

Les spectres RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  de 7 sont enregistrés dans le chloroforme deutérié non distillé. Le spectre RMN  $^1\text{H}$  de 7 est représenté sur la figure 2.3.



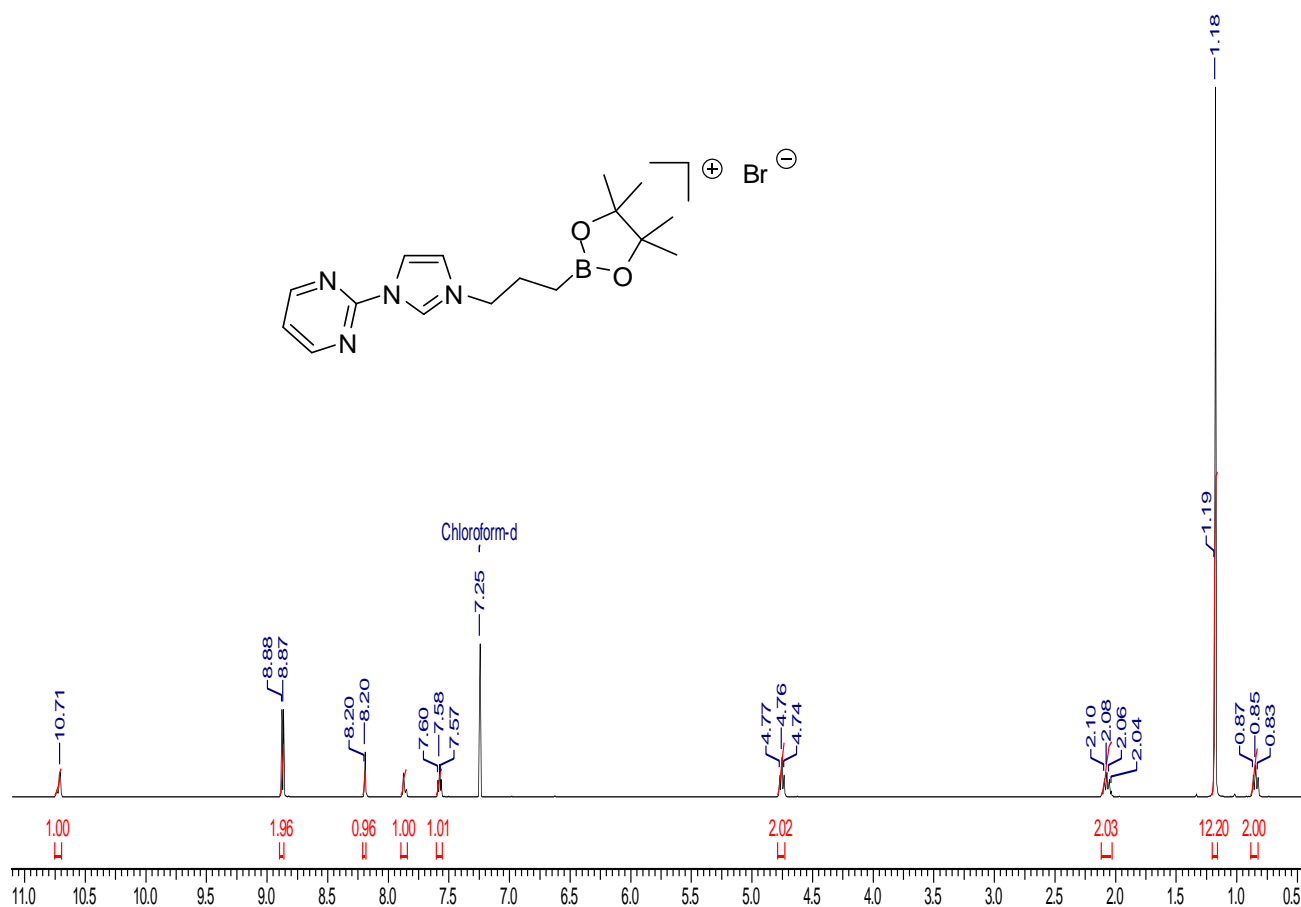
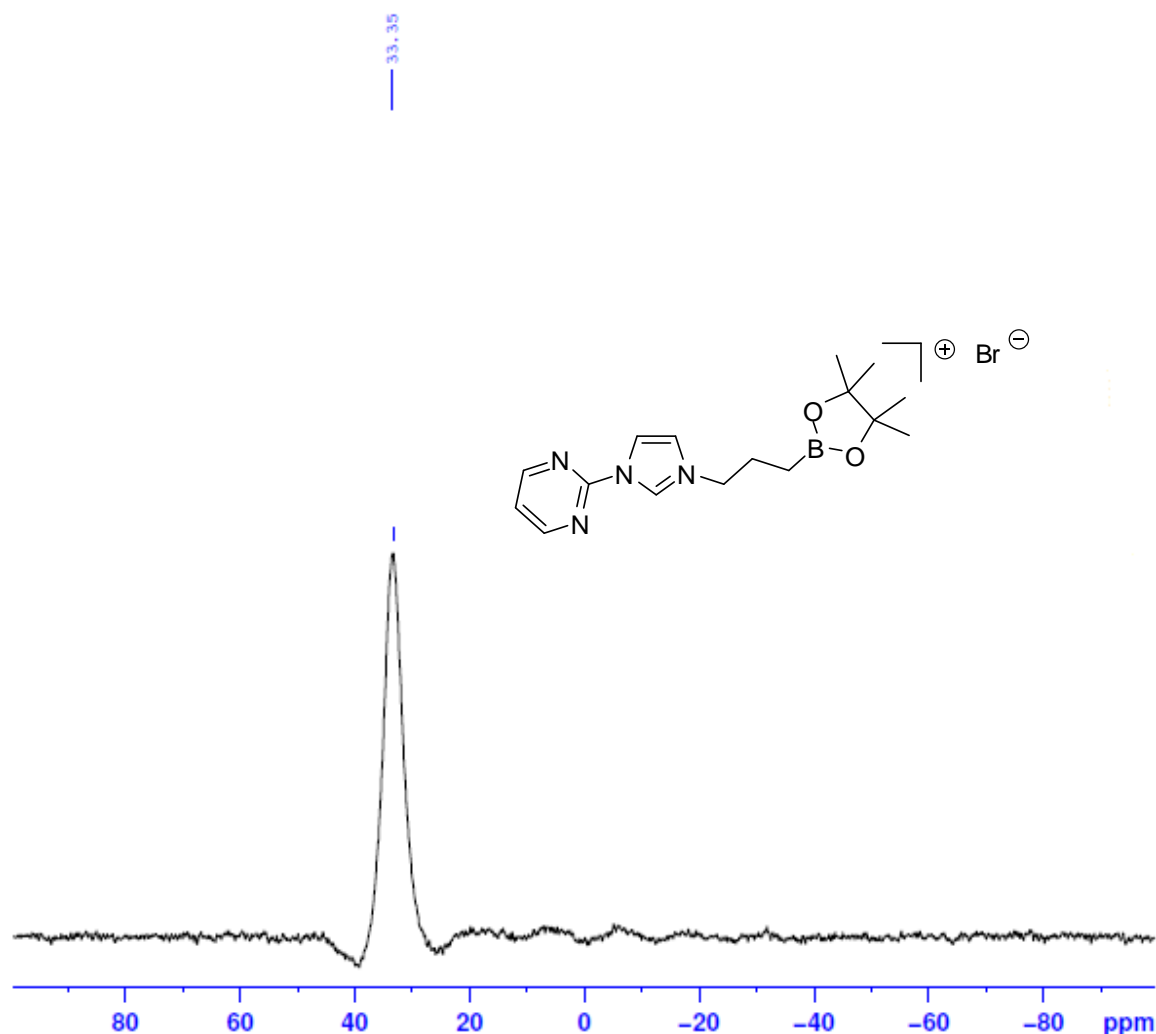


Figure 2.3: spectre RMN  $^1\text{H}$  du sel d'imidazolium **7**.

En ce qui concerne le sel **7**, la transformation du dérivé pyrimidine neutre en son imidazolium cationique correspondant entraîne un déblindage des 3 protons du cycle imidazole (10.72, 7.89 et 7.59 ppm dans **7** comparés à 7.85, 7.16 et 7.12 ppm dans le 2-(1H-imidazol-1-yl) pyrimidine). Ceci est dû à la charge positive du cycle imidazolium qui est portée par les deux azotes qui les rend plus électroattracteurs. Cet effet est particulièrement important pour le proton en position 2 qui résonne à 10.72 ppm.

La RMN  $^{11}\text{B}$  nous a confirmée aussi la formation du sel d'imidazolium correspondant (figure 2.4).



**Figure 2.4:** spectre RMN  $^{11}\text{B}$  du sel d'imidazolium **7**.

Ce composé fut également caractérisé par spectrométrie de masse et par analyse élémentaire.

## II.6. Conclusion.

La synthèse d'une nouvelle famille de sels d'imidazolium a été réalisée.

La formation des sels d'imidazolium achiral **6** et **7** se fait de manière aisée, alors que les conditions opératoires sont extrêmement importantes pour le couplage. En particulier, il a été montré que la concentration est le point critique de cette synthèse.

Le concept modulaire de la synthèse a pu également être validé par la création d'une librairie de précurseurs de ligands qui serviront par la suite à l'optimisation du système catalytique en catalyse notamment dans le couplage de Suzuki et Heck.

**Références bibliographiques :**

- [58] Saba, S.; Brescia, A.-M.; Kaloustian, M. K. *Tetrahedron. Lett.* 1991, 32, 5031-5034.
- [59] Arduengo, A. J., III; Krafczyk, R.; Schmutzler, R.; Craig, H. A.; Goerlich, J. R.; Marshall, W. J.; Unverzagt, M. *Tetrahedron* 1999, 55, 14523-14534.
- [60] Delaude, L.; Szypa, M.; Demonceau, A.; Noels, A. F. *Adv. Synth. Catal.* 2002, 344, 749-756.
- [61] Ogle, J. W.; Zhang, Reibenspies, J.H.; Abboud, K. A.; Miller, S. A. *Org. Lett.* 2008, 10, 367-3680.
- [62] Bantreil, X.; Nolan, S. P. *Nature Protocols.* 2011, 6, 69-77.
- [63] Exemples récents : (a) K. E. Murphy, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 4690. (b) M. Locatelli, P. G. Cozzi, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2003, 42, 4928; (c) M. P. Sibi, R. Zhang, S. Manyern, *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 9306.
- [64] Burgess et al. Utilisèrent également cette stratégie pour la création de leurs ligands carbène-oxazoline : (a) M. T. Powell, D.-R. Hou, M. C. Perry, X. Cui, K. Burgess, *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 8878. (b) M. C. Perry, X. Cui, M. T. Powell, D.-R. Hou, J. H. Reibenspies, K. Burgess, *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 113.
- [65] Choudary, B. M.; Sridher, C.; Kantam, M. L.; Venkanna, G.T.; Sreedhar, B. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 9948.
- [66] Xie, Y.; Pi, S.; Wang, J.; Yin, D.; Li, J.J. *Org. Chem.* 2006, 71, 8324.
- [67] A. I. Meyers, K. A. Novachek, *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 1747.
- [68] Ghardiner, M. G.; Herrmann, W. A.; Reisinger, C.-P.; Schwarz, J.; Spiegler, M.J. *Organomet. Chem.* 1999, 572, 239.

*Chapitre III*  
*Chimie de coordination des ligands*  
*cibles.*

---

### III.1. Introduction.

Dans le chapitre précédent, nous avons montré la formation des précurseurs imidazoliums des ligands cibles. Avant d'utiliser ces ligands en catalyse homogène, il convient d'étudier leur chimie de coordination. Comme les sels d'imidazolium achiral **6** et **7** sont facilement accessibles en grandes quantités (environ 2-3 g par synthèse) à un moindre coût, ils nous ont servi de référence pour cette étude.

Dans une première partie, nous verrons leur complexation sur l'Argent. La seconde partie sera consacrée à l'étude des complexes de palladium(II) formés, ainsi que leurs applications en réaction de couplage de Heck et Suzuki.

### III.2. Synthèse et caractérisation des complexes de Palladium Bis-[PdCl<sub>2</sub>(Ph-CarbImid)] (10) et [PdCl<sub>2</sub>(pyrimidin -CarbImid)] (11).

#### III.2.1. Travaux préliminaires.

Les complexes de palladium(II) des *NHC* sont connus pour être stables à l'air et actifs en réactions de couplage. Le premier complexe que nous souhaitons synthétiser était alors un complexe de palladium(II).

Nous nous sommes tournés tout d'abord vers des méthodes standards de synthèse qui sont:[69]

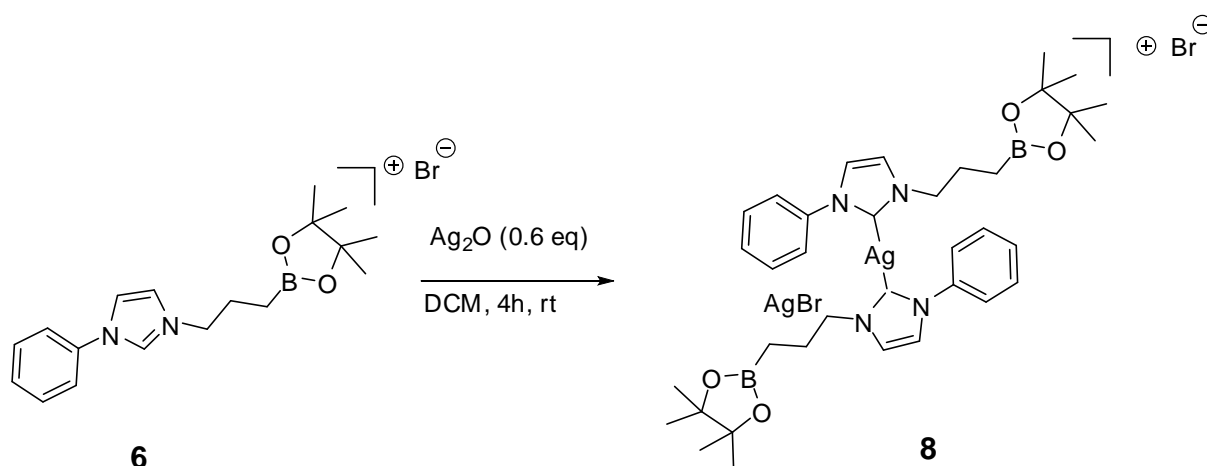
- i. Génération et isolation du carbène libre et réaction avec un précurseur adapté.
- ii. Métallation directe par réaction avec Pd(OAc)<sub>2</sub> [70].
- iii. Déprotonation *in situ* de l'imidazolium par une base externe et piégeage de l'espèce *NHC* libre par une source de palladium(II).[70a,71]

Dans notre cas, toutes ces méthodes aboutissent à des produits de décomposition non identifiables. En particulier, le carbène libre (Ph-CarbImid) n'est pas stable même à basse température. Nous avons dû alors nous tourner vers une autre voie de synthèse basée sur l'utilisation d'un complexe argent-*NHC* en tant qu'agent de transfert de carbène pour la synthèse du complexe de palladium(II) qui a été développée par Lin et coll [72] et appliquée en premier par Cavell et coll [73].

### III.2.2. Synthèse des complexes d'argent.

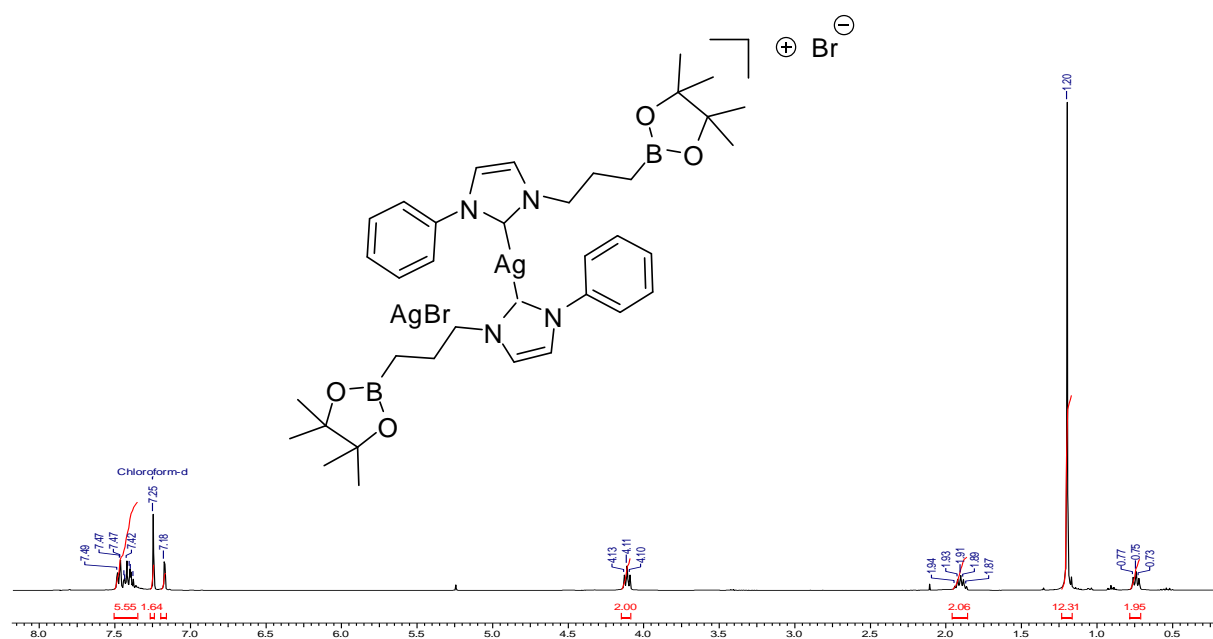
#### III.2.2.1. Synthèse du complexe [AgBr(Ph-CarbImid)] (8).

Le complexe **8** est formé avec de bons rendements (98%) en faisant réagir le sel d'imidazolium **6** avec un léger excès d'Ag<sub>2</sub>O dans le dichlorométhane à température ambiante (Schéma 3.1). L'oxyde d'argent(I) étant légèrement basique, il permet de déprotoner de manière très douce l'imidazolium et de stabiliser le carbène formé par complexation. Il est intéressant de noter qu'il n'est pas nécessaire de piéger l'eau qui se forme avec du tamis moléculaire lors de cette synthèse [72,74].

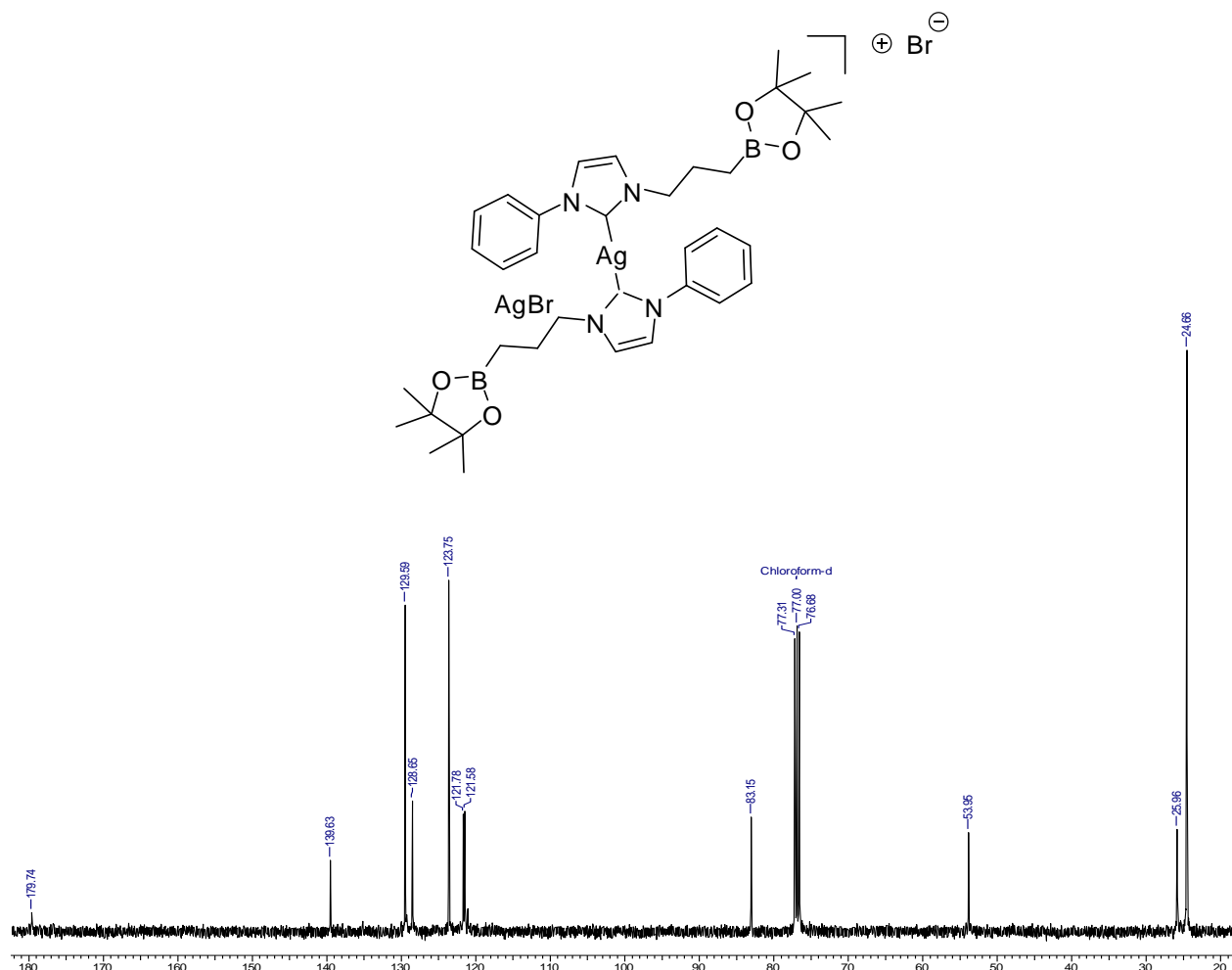


#### III.2.2.1.1. Caractérisation du complexed'argent(I) 8.

Les spectres RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C de **8** sont enregistrés dans le chloroforme deutérié non distillé. Le spectre RMN <sup>1</sup>H de **8** est représenté sur la figure 3.1.



Les atomes d'hydrogène du groupe méthyl en  $\alpha$  du noyau imidazol ont été détectés en RMN  $^1\text{H}$ ,  $\delta = 4.55$  ppm pour le sel **6** et  $\delta = 4.12$  ppm pour le complexe d'argent **8**.

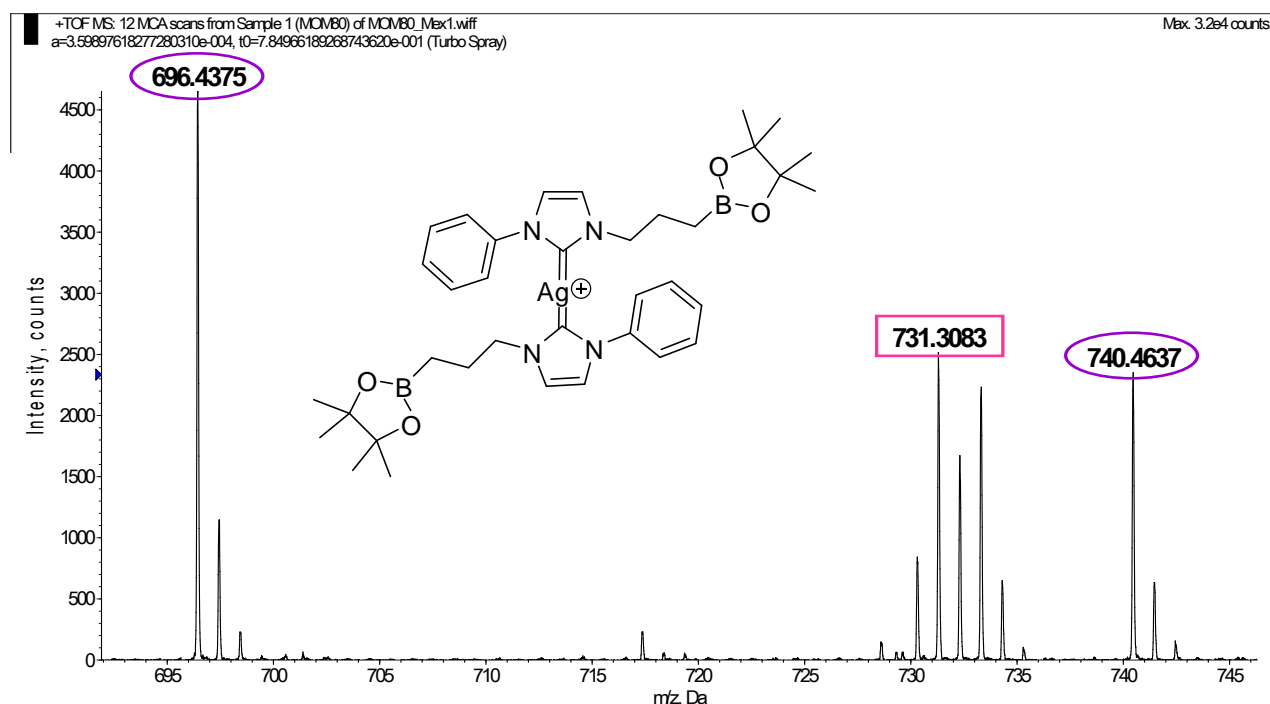


**Figure 3.2:** spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du complexe d'argent(I) **8**.

La formation du carbène est établie par le signal à  $\delta = 179.7$  ppm dans le spectre RMN  $^{13}\text{C}$  qui est attribué au carbone carbénique en position 2 de l'imidazol-2-ylidène (figure 3.2) et par l'absence de la résonance pour le proton en position 2 de l'imidazolium dans le spectre RMN  $^1\text{H}$ .

L'ionisation electrospray en mode positif de l'échantillon du complexe d'argent(I) **8** génère principalement un massif isotopique à la valeur de  $m/z$  attendue pour le cation recherché. La masse exacte théorique du maximum isotopique est 731.3083 Da.

Le spectre de masse de **8** est représenté sur la figure 3.3.



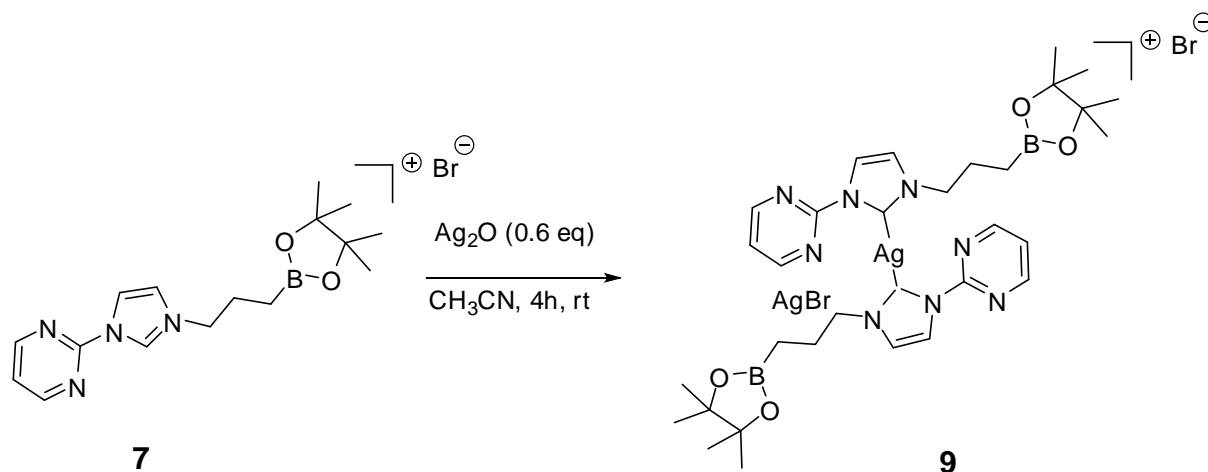
**Figure 3.3:** spectre de masse du complexe d'argent(I) **8**.

Les données de la spectrométrie infrarouge indiquent en outre que le bore n'est pas coordonné car le déplacement de la bande de vibration C-B de l'oxaborolane n'est pas assez important pour suggérer une coordination ( $1165\text{ cm}^{-1}$  dans **8** pour  $1169\text{ cm}^{-1}$  dans **6**). Une expérience de spectrométrie de masse à haute résolution a été effectuée dans l'acétonitrile et affiche un ion moléculaire à  $731.3083\text{ u.a.}$  qui correspond au complexe monocationique argent-biscarbène. Ceci suggère qu'une conversion de  $[\text{AgBr}(\text{carbène})]$  en  $[\text{Ag}(\text{carbène})_2]^+$  a lieu sous les conditions de préparation de l'échantillon comme ceci fut déjà montré précédemment par Danopoulos et coll.[74b].

### III.2.2.2. Synthèse du complexe $[\text{AgBr}(\text{pyrimidin-CarbImid})]$ (**9**).

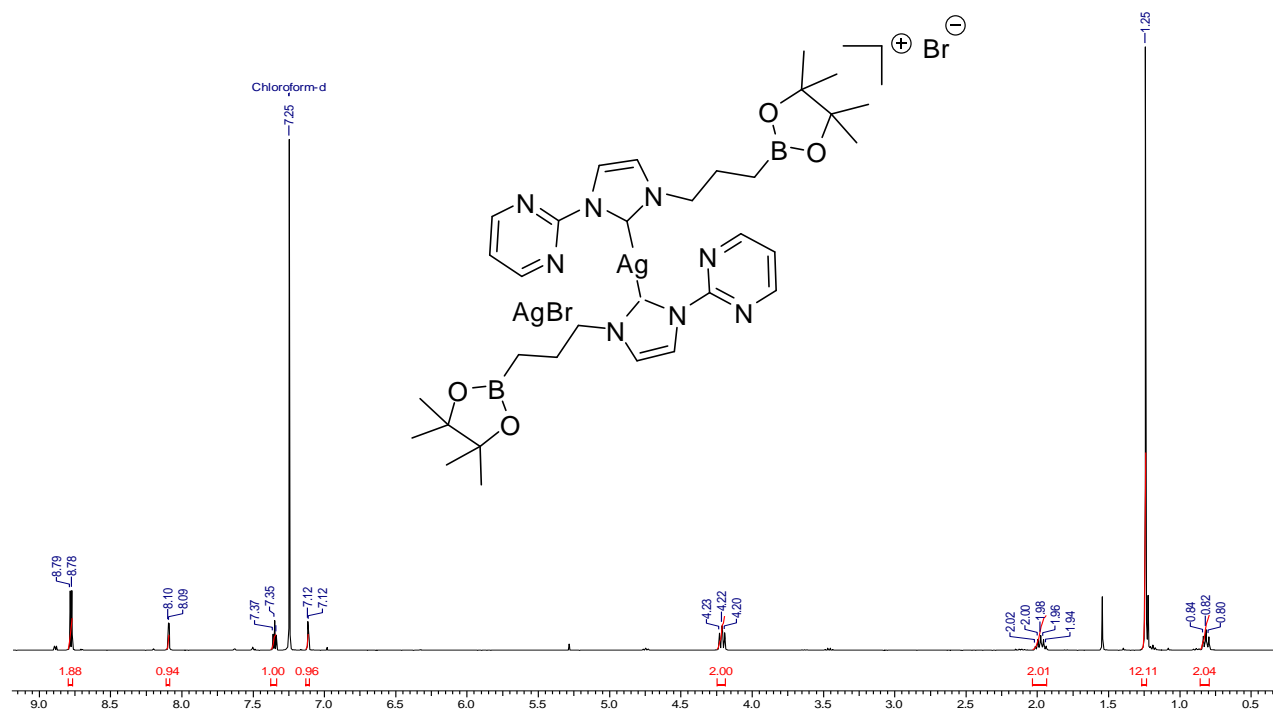
Le complexe **9** est formé avec de bons rendements (99%) en faisant réagir le seld'imidazolium **7** avec un léger excès d' $\text{Ag}_2\text{O}$  dans l'acétonitrile à température ambiante (Schéma 3.2). L'oxyde d'argent(I) étant légèrement basique, il permet de déprotoner de manière très douce l'imidazolium et de stabiliser le carbène formé par complexation.



Schéma 3.2 : Synthèse du complexe d'argent(I) **9**.

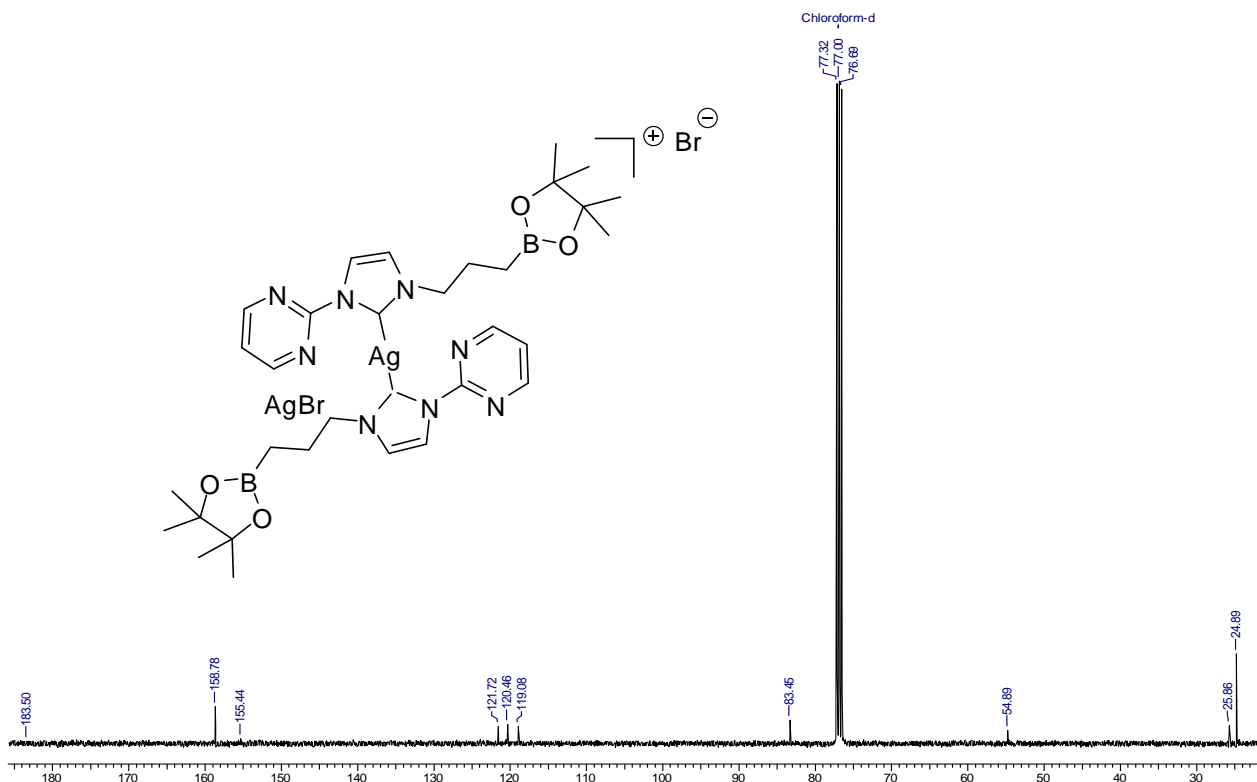
### III.2.2.2.1. Caractérisation du complexe d'argent(I) **9**.

Les spectres RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  de **9** sont enregistrés dans le chloroforme deutérié non distillé. Le spectre RMN  $^1\text{H}$  de **9** est représenté sur la figure 3.4.



Les atomes d'hydrogène du groupe méthyl en  $\alpha$  du noyau imidazole ont été détectés en RMN  $^1\text{H}$ ,  $\delta = 2.08$  ppm pour le sel **7** et  $\delta = 1.95$  ppm pour le complexe d'argent **9**.

Le spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du composé **9** est représenté sur la figure 3.5.



**Figure 3.5:** spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du complexe d'argent(I) **9**.

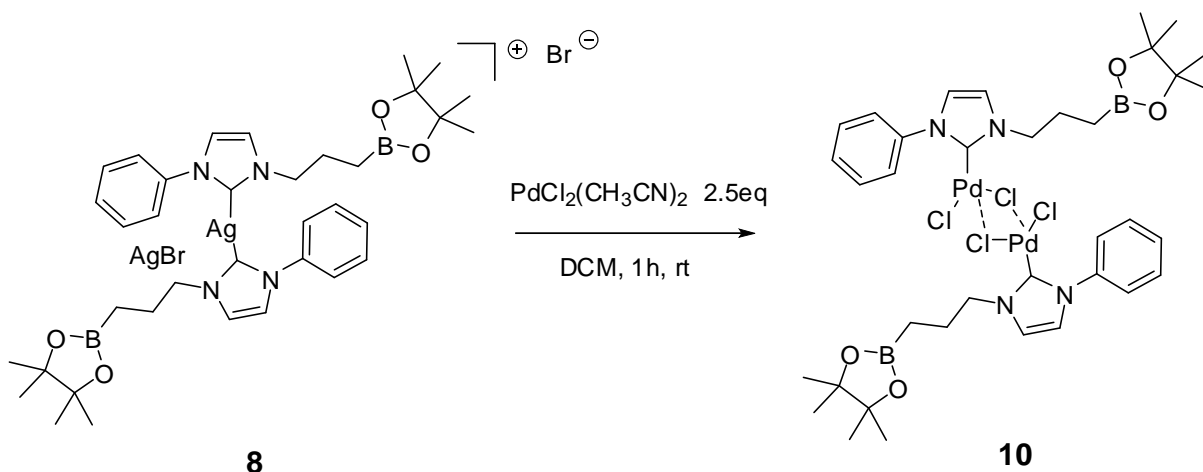
La formation du carbène est établie par le signal à  $\delta = 183.5$  ppm dans le spectre RMN  $^{13}\text{C}$  qui est attribué au carbone carbénique en position 2 de l'imidazol-2-ylidène (figure 3.5) et par l'absence de la résonance pour le proton en position 2 de l'imidazolium dans le spectre RMN  $^1\text{H}$ .

Les données de la spectrométrie infrarouge indiquent en outre que le bore n'est pas coordonné car le déplacement de la bande de vibration C-B de l'oxaborolane n'est pas assez important pour suggérer une coordination ( $1144\text{ cm}^{-1}$  dans **9** pour  $1146\text{ cm}^{-1}$  dans **7**).

### III.2.3. Synthèse des complexes de palladium.

#### III.2.3.1. Synthèse du complexe $[\text{PdCl}_2(\text{Ph-CarbImid})]$ (**10**).

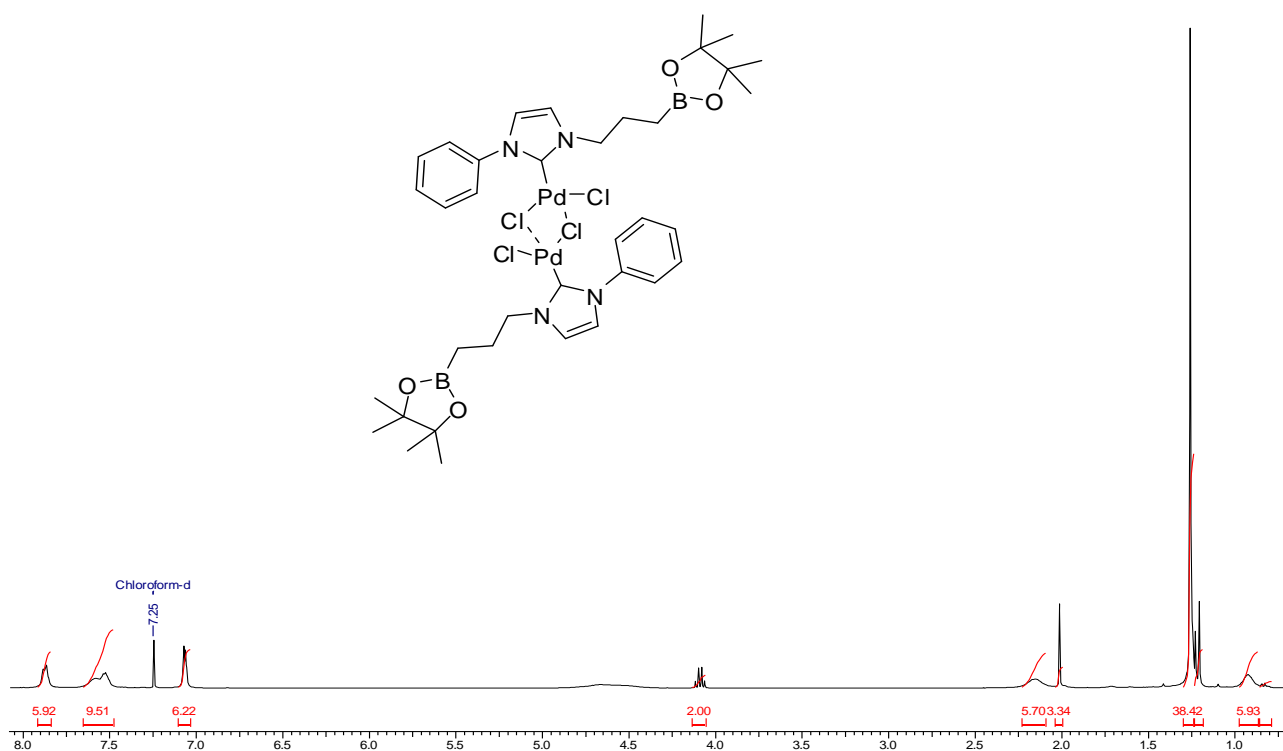
Le complexe d'argent(I) **8** réagit avec le précurseur  $[\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2]$  dans le dichlorométhane pour fournir le complexe dicarbène-palladium désiré **10** avec un rendement de 84 % (Schéma 3.3). Cette réaction est une transmétallation du ligand carbène entre l'argent(I) et le palladium(II), la précipitation d'AgBr constituant vraisemblablement la force motrice de cette réaction. Le complexe **10** est de couleur jaune canari, stable à l'air et se purifie facilement par chromatographie sur colonne.



**Schéma 3.3** : Synthèse du complexe **10** par transmétallation.

### III.2.3.1.1. Caractérisation du complexe $[\text{PdCl}_2(\text{Ph-CarbImid})]$ (**10**).

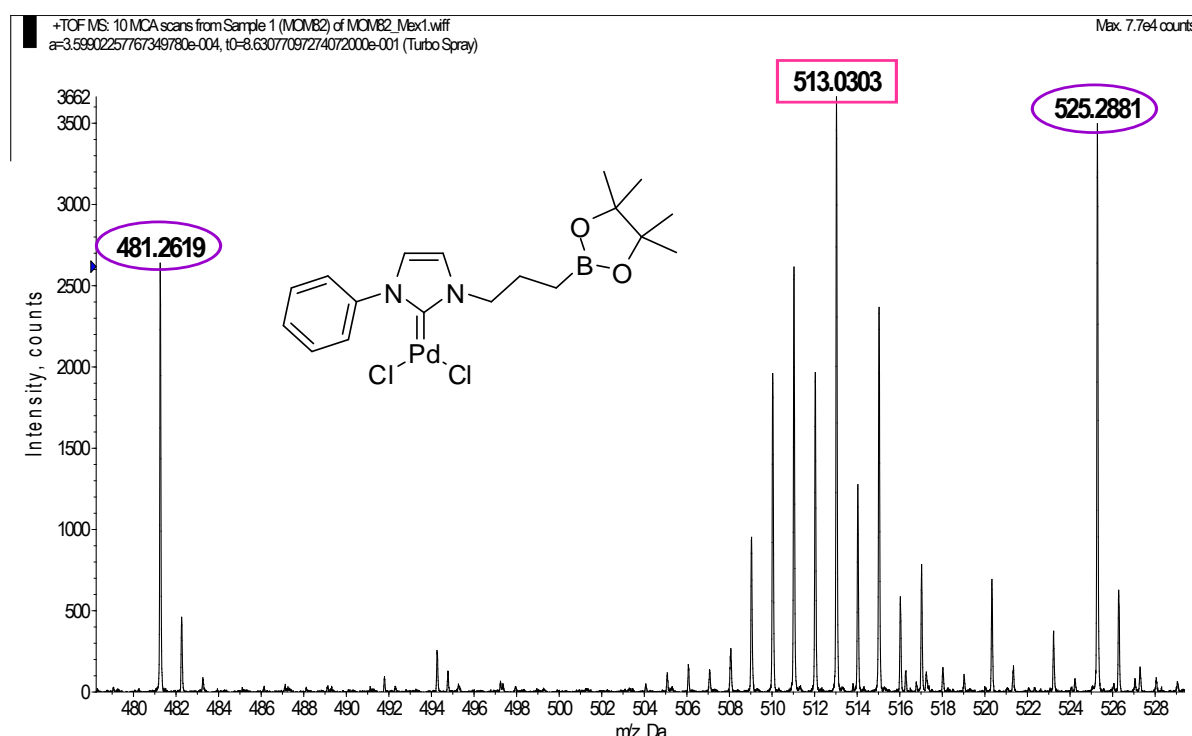
Les spectres RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  de **10** sont enregistrés dans le chloroforme deutérié non distillé. Le spectre RMN  $^1\text{H}$  de **10** est représenté sur la figure 3.6.



**Figure 3.6**: spectre RMN  $^1\text{H}$  du complexe  $[\text{PdCl}_2(\text{Ph-CarbImid})]$  (**10**).

L'ionisation électrospray en mode positif de l'échantillon  $[\text{PdCl}_2(\text{Ph-CarbImid})]$  **10** génère principalement l'adduit sodium,  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , dont la masse exacte théorique du maximum isotopique est 513.0303.

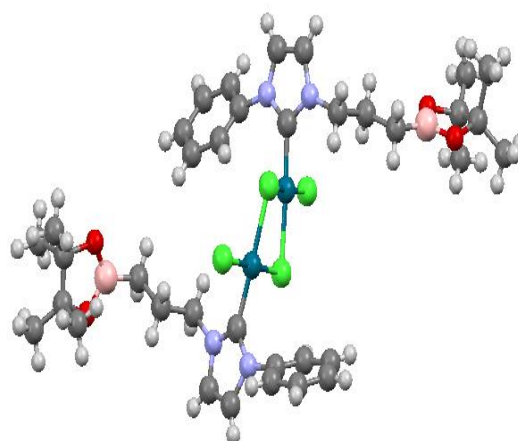
Le spectre de masse de **10** est représenté sur la figure 3.7.



**Figure 3.7:** spectre de masse du complexe  $[\text{PdCl}_2(\text{Ph-CarbImid})]$  **10**.

Le pic à 513.0303u.a. lors de l'expérience de spectrométrie de masse à haute résolution correspond au fragment  $[\text{PdCl}_2\text{LNa}]^+$  est consistant avec la nature dimérique du complexe formé. Le spectre IR indique que le bore n'est pas coordonné au centre palladium car la bande d'élongation de la liaison CN résonne à une fréquence de  $20\text{ cm}^{-1}$  plus faible que dans le précurseur imidazolium **6**.

Des cristaux de taille et de qualité suffisantes pour une analyse par diffraction de rayons X ont été obtenus par évaporation lente d'une solution de **10** dans du chloroforme. La figure 3.8 représente la structure RX du complexe **10**.



**Figure 3.8 :** Structure Rx du complexe **10**.



orthogonalement par rapport au cycle imidazole avec un angle dièdre C(8)-N(1)-C(1)-C(6) de  $65.1(9)^\circ$ , tandis que le groupe (tetraméthyl-di-oxaborolanyl)propyl se retrouve dans une conformation presque-orthogonale par rapport au plan de l'unité centrale (C(7)-N(2)-C(10)-C(11) :  $104.5(6)^\circ$ ). On observe aussi une liaison anogostique entre le palladium et un des hydrogènes en alpha de l'imidazole avec une distance Pd-H de  $2.82 \text{ \AA}$ .

Cette observation est consistante avec les études structurales précédentes sur les systèmes analogues, palladium(II) à ligand *NHC*-pyridine [75].

### III.2.3.2. Synthèse du complexe [PdCl<sub>2</sub>(pyrimidin-CarbImid)] (11).

Le complexe d'argent(I) **9** réagit avec le précurseur [PdCl<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>] dans le dichlorométhane pour fournir le complexe carbène-palladium désiré **11** avec un rendement de 90 % (Schéma 3.4). Cette réaction est une transmétallation du ligand carbène entre l'argent(I) et le palladium(II), la précipitation d'AgBr constituant vraisemblablement la force motrice de cette réaction. Le complexe **11** est de couleur jaune canari, stable à l'air et se purifie facilement par chromatographie sur colonne.

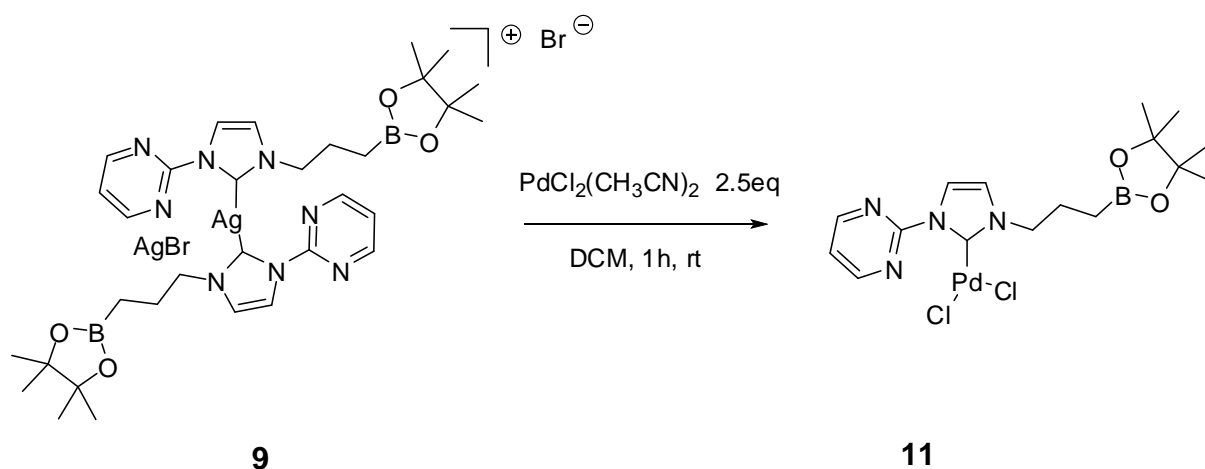
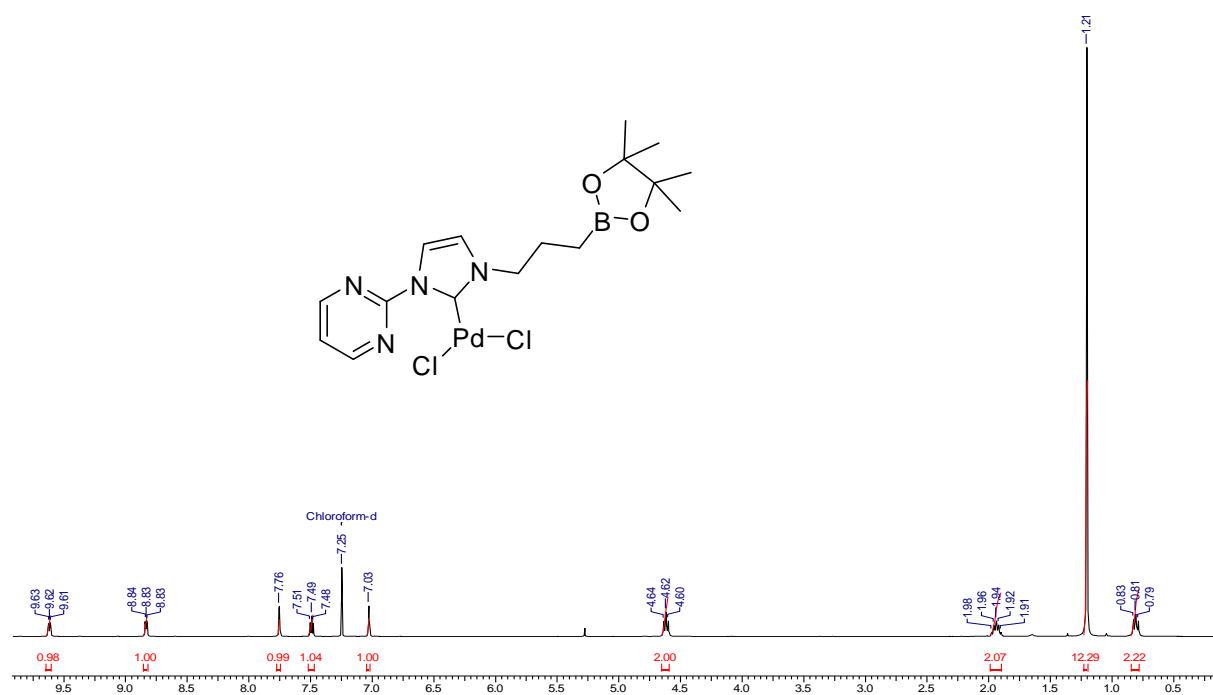


Schéma 3.4 : Synthèse du complexe **11** par transmétallation.

#### III.2.3.2.1 Caractérisation du complexe [PdCl<sub>2</sub>(pyrimidin -CarbImid)] (11).

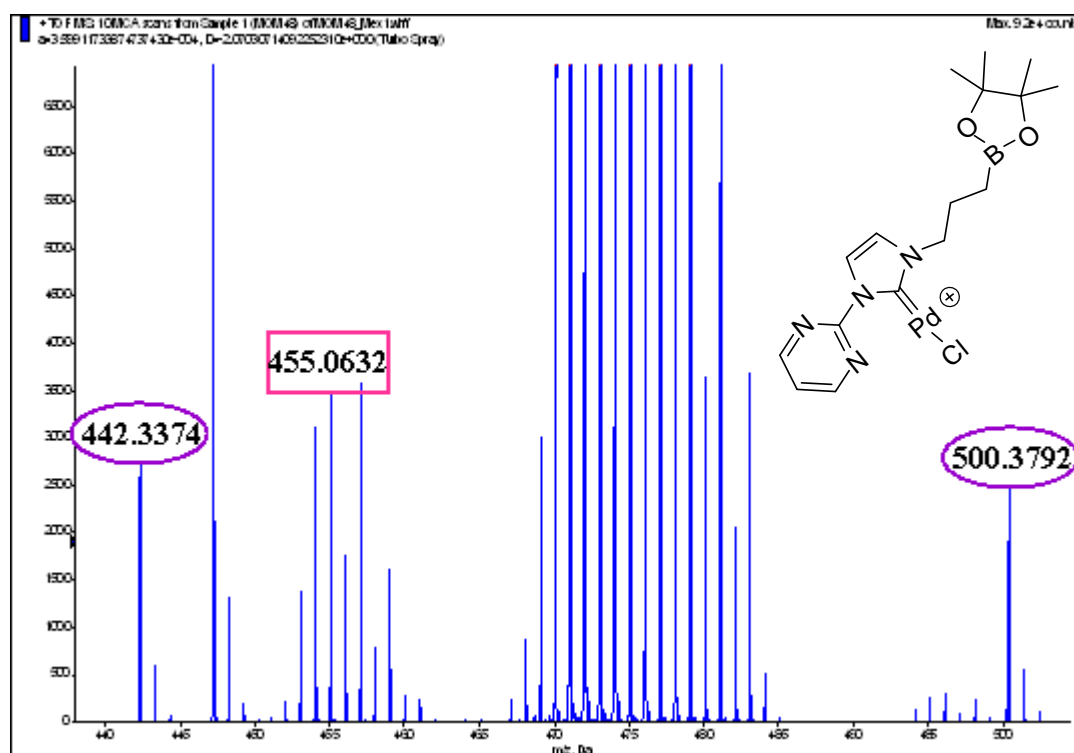
Les spectres RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C de **11** sont enregistrés dans le chloroforme deutérié non distillé. Le spectre RMN <sup>1</sup>H de **11** est représenté sur la figure 3.9.



**Figure 3.10:** spectre RMN  $^1H$  du complexe  $[PdCl_2(\text{pyrimidin-CarbImid})]$  (11).

L'ionisation electrospray en mode positif de l'échantillon  $[PdCl_2(\text{pyrimidin-CarbImid})]$  **11** génère principalement un massif isotopique à la valeur de  $m/z$  attendue pour le cation recherché. La masse exacte théorique du maximum isotopique est 455.0632 Da.

Le spectre de masse de **11** est représenté sur la figure 3.10.



**Figure 3.11:** spectre de masse du complexe  $[PdCl_2(\text{pyrimidin-CarbImid})]$  (11).

Le pic à 455.0632 u.a. lors de l'expérience de spectrométrie de masse à haute résolution correspond au fragment  $[\text{PdCil}]^+$  est consistant avec la nature monomérique du complexe formé.

Des cristaux de taille et de qualité suffisantes pour une analyse par diffraction de rayons X ont été obtenus par évaporation lente d'une solution de **11** dans du chloroforme. La figure 3.11 représente la structure RX du complexe **11**.

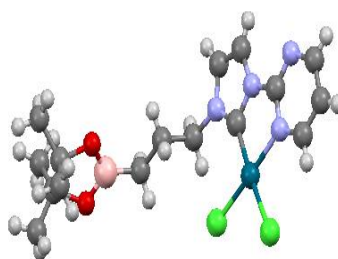


Figure 3.12 : Structure Rx du complexe **11**.

La figure 3.13 représente le diagramme ORTEP du complexe **11** et le tableau 3.2 rassemble les longueurs et angles de liaison sélectionnés.

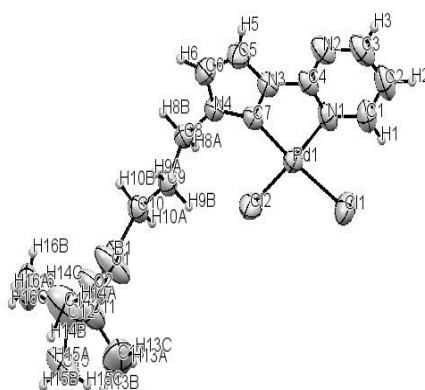


Figure 3.13 : diagramme ORTEP du complexe **11**.



| Longueurs de liaison (Å) |           | Angles de liaison (deg) |           |
|--------------------------|-----------|-------------------------|-----------|
| Cl(1)-Pd1                | 2.336 (1) | C(7)-Pd1-N(1)           | 80.2 (1)  |
| Cl(2)-Pd1                | 2.2719(8) | Cl(1)-Pd1-Cl(2)         | 90.46(3)  |
| N(1)-Pd1                 | 2.049(2)  | N(1)-Pd1-Cl(1)          | 93.47(7)  |
| C(7)-Pd1                 | 1.963(3)  | C(7)-Pd1-Cl(2)          | 95.91(8)  |
| C(7)- N(3)               | 1.372(4)  | C(7)-N(4)-C(8)          | 126.3(2)  |
| C(1)-N(1)                | 1.340(5)  | C(4)-N(3)-C(7)          | 118.7(2)  |
| C(4)-N(1)                | 1.343(5)  | C(1)-N(1)-Pd(1)         | 129.1(2)  |
| C(7)- N(4)               | 1.336(4)  | C(1)-N(1)-C(4)          | 116.2(3)  |
| C(4)- N(3)               | 1.399(4)  | N(1)-Pd1-Cl(2)          | 176.00(7) |
| C(4)- N(2)               | 1.309(4)  | C(7)-Pd1-Cl(1)          | 173.47(8) |
| C(5)- N(3)               | 1.384(5)  | C(9)-C(8)-N(4)          | 113.0(2)  |
| C(6)- N(4)               | 1.400(5)  | N(1)-C(4)-N(3)          | 113.1(3)  |
| C(8)- N(4)               | 1.487(4)  | N(1)-C(4)-N(3)-C(7)     | 1.8(4)    |
|                          |           | C(7)-N(4)-C(8)-C(9)     | 90.7(3)   |

**Tableau 3.2 :** longueurs de liaison (en Å) et angles (en deg) pour le complexe **11**.

L'analyse radiocristallographique confirme la nature monomérique de **11** et montre que le ligand **7** est effectivement chélatant et bidentate sur du palladium(II). Le centre métallique adopte une configuration plan-carré légèrement déformée avec les cycles imidazolyle et pyrimidinyle contenus dans le plan de coordination. Les deux hétérocycles du ligand bidentate sont coplanaires (C(7)-N(3)-C(4)-N(1):1.8°) et le groupe (tetraméthyl-di-oxaborolanyl)propyl se retrouve dans une conformation quasi-orthogonale par rapport au plan de l'unité centrale (C(7)-N(4)-C(8)-C(9) : 90.7(3)°). La liaison Pd-Cl(1) de 2.336(1) Å pour le ligand chloro en *trans* par rapport au ligand carbène est de manière significative plus longue que celle en *trans* de l'azote de la pyrimidine (Pd-Cl(2) : 2.2719(8) Å), ce qui indique la forte influence *trans* exercée par le ligand carbène N-hétérocyclique. On observe également une coordination entre l'un des atomes d'azote et le métal avec une distance Pd-N de 2.049 Å.

### III.2.3.3.Synthèse du complexe [Pd(OAc)<sub>2</sub>(pyrimidin -CarbImid)] (**12**).

Le complexe d'argent(I) **9** réagit avec le précurseur Pd(OAc)<sub>2</sub> dans le dichlorométhane pour fournir le complexe carbène-palladium désiré **12** avec un rendement de 80 % (Schéma 3.5). Cette réaction est une transmétallation du ligand carbène entre l'argent(I) et le palladium(II), la précipitation d'AgBr constituant vraisemblablement la force motrice de cette réaction. Le complexe **12** est de couleur jaune canari, stable à l'air et se purifie facilement par chromatographie sur colonne.

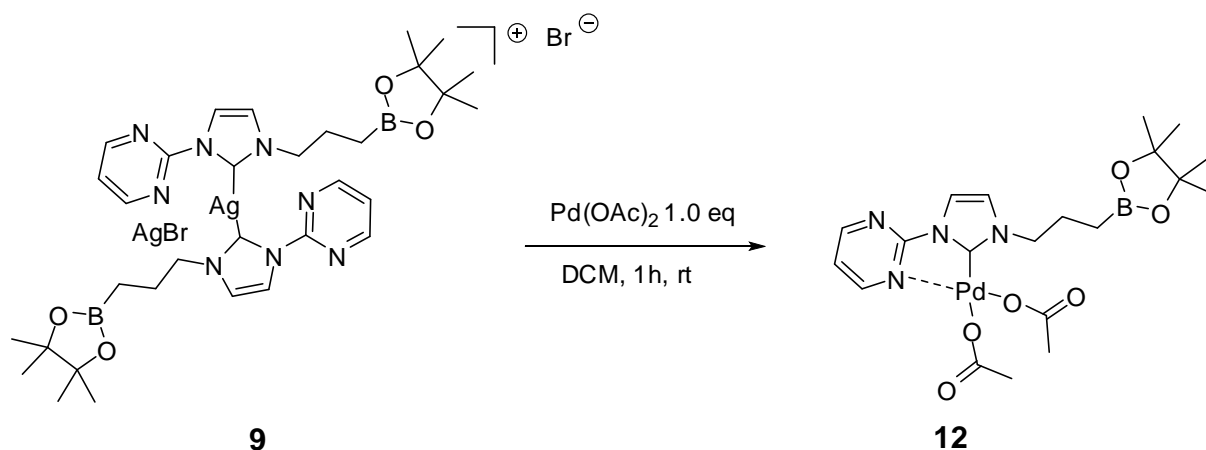
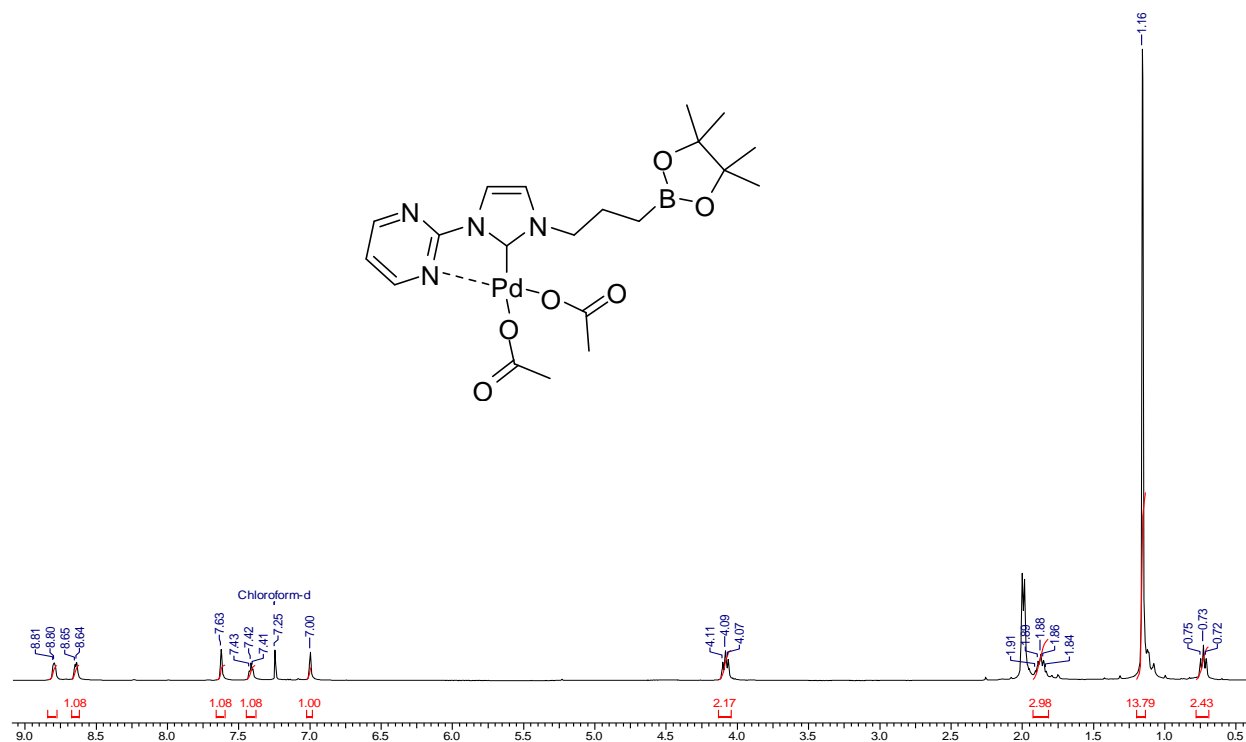


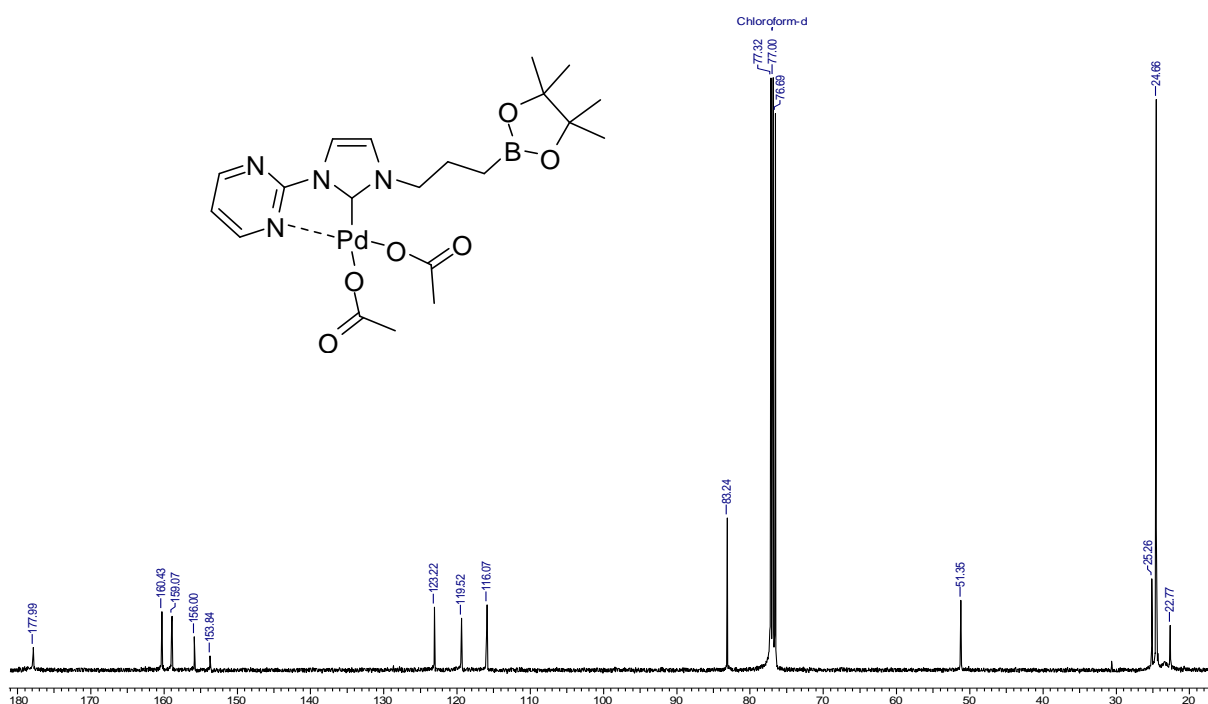
Schéma 3.5 :Synthèse du complexe **12** par transmétallation.

### III.2.3.3.1 Caractérisation du complexe [Pd(OAc)<sub>2</sub>(pyrimidin -CarbImid)] (12).

Les spectres RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C de **12** sont enregistrés dans le chloroforme deutérié non distillé. Le spectre RMN <sup>1</sup>H de **12** est représenté sur la figure 3.12.



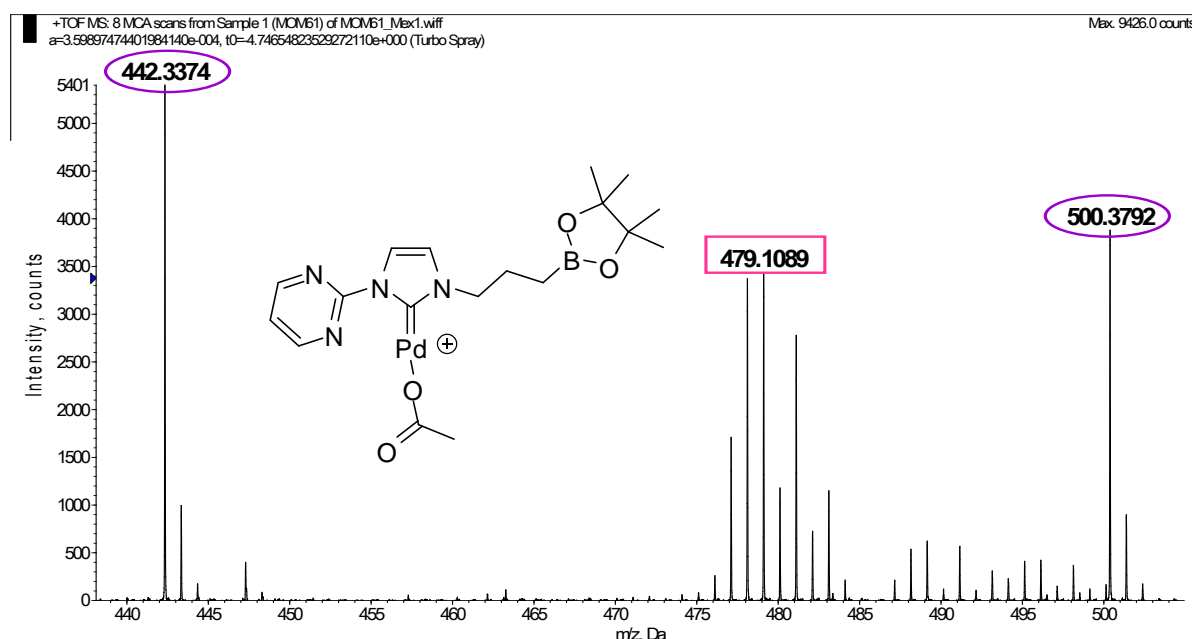
Le spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du composé **9** est représenté sur la figure 3.13.



**Figure 3.15:** spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du complexe  $[\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{pyrimidin-CarbImid})](\mathbf{12})$ .

L'ionisation electrospray en mode positif de l'échantillon  $[\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{pyrimidin-CarbImid})]\mathbf{12}$  génère principalement un massif isotopique à la valeur de  $m/z$  attendue pour le cation recherché. La masse exacte théorique du maximum isotopique est 479.1089 Da.

Le spectre de masse de **12** est représenté sur la figure 3.14.



**Figure 3.16:** spectre de masse du complexe  $[\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{pyrimidin-CarbImid})](\mathbf{12})$ .

Le pic à 479.1089u.a. lors de l'expérience de spectrométrie de masse à haute résolution correspond au fragment  $[\text{PdAcL}]^+$  est consistant avec la nature monomérique du complexe formé.

### III.3-Conclusion

Nous avons présenté dans ce chapitre la chimie de coordination des ligands achirals (Ph-Carb-Dioxabor) et (Pyrimidin-Carb-Dioxabor). La synthèse d'un complexe de palladium(II) par transmétallation à l'aide d'un intermédiaire argent(I) fut réalisée.

Les complexes de palladium ont été caractérisés par diffraction des rayons X et ces études nous permettent d'avancer plusieurs conclusions. Différents complexes de configuration  $d^8$  furent synthétisés et étudiés. Les analyses structurales indiquent que l'un des ligands est effectivement monodentate avec des interactions anagostiques entre le métal et les hydrogènes du groupe méthylène en  $\alpha$  du NHC et chélatant sur le centre palladium(II) avec un angle de chélation variant très légèrement autour de  $176^\circ$ . Cependant, l'autre bidentate et chélatant aussi sur le centre palladium(II) avec un angle de chélation variant très légèrement autour de  $80^\circ$ .

**Références bibliographiques :**

- [69] T. Weskamp, V. P W. Böhm, W. A. Herrmann, *J. Organomet. Chem.* 2000, 600, 12.
- [70](a) J. A. Loch, M. Albrecht, E. Peris, J. Mata, J. W. Faller, R. H. Crabtree, *Organometallics* 2002, 21, 700. (b) A. A. D. Tulloch, S. Winston, A. A. Danopoulos, G. Eastham, M. B. Hursthouse, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* 2003, 699. (c) E. Peris, J. A. Loch, J. Mata, R. H. Crabtree, *Chem. Commun.* 2001, 201. (d) S. Gründemann, M. Albrecht, J. A. Loch, J. W. Faller, R. H. Crabtree, *Organometallics* 2001, 20, 5485.
- [71](a) W. A. Herrmann, L. J. Goossen, M. Spiegler, *Organometallics* 1998, 17, 2162. (b) A. A. D. Tulloch, A. A. Danopoulos, R. P. Tooze, S. M. Cafferkey, S. Kleinhenz, M. B. Hursthouse, *Chem. Commun.* 2000, 1247.
- [72] H. M. J. Wang, I. J. B. Lin, *Organometallics* 1998, 17, 972.
- [73](a) D. S. McGuinness, K. J. Cavell, *Organometallics* 2000, 19, 741 ; (b) A. M. Magill, D. S. McGuinness, K. J. Cavell, G. J. P. Britovsek, V. C. Gibson, A. J. P. White, D. J. Williams, A. H. White, B. W. J. Skelton, *J. Organomet. Chem.* 2001, 617-618, 546.
- [74](a) P. L. Arnold, A. C. Scarisbrick, A. J. Blake, C. Wilson, *Chem. Commun.* 2001, 2340. (b) A. A. D. Tulloch, A. A. Danopoulos, S. Wilson, S. Kleinhenz, G. Eastham, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* 2000, 4499.
- [75] J. A. Loch, M. Albrecht, E. Peris, J. Mata, J. W. Faller, R. H. Crabtree, *Organometallics* 2002, 21, 700.

## *Chapitre IV:*

*Application des ligands cibles dans  
les réactions catalytiques de type  
Heck et Suzuki*

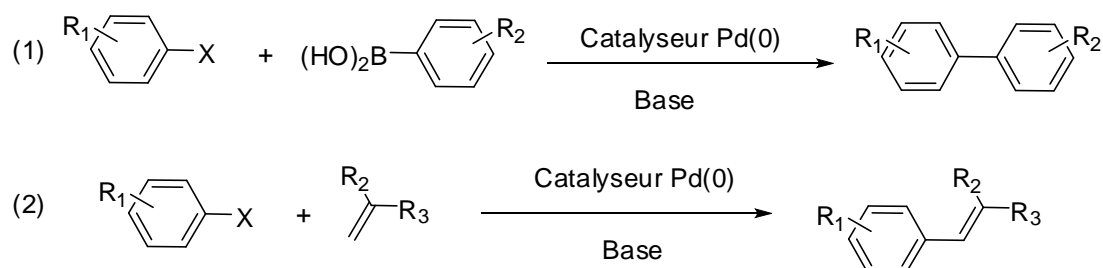
## IV.1. Réactions de couplage de type Heck et Suzuki catalysées par les complexes de palladium.

### IV.1.1. Rappels bibliographiques.

Il ne s'agit pas ici de faire une revue exhaustive de tous les systèmes permettant de catalyser les réactions de Heck et de Suzuki. Nous ne nous focaliserons que sur les systèmes palladium-*NHC* qui sont apparus depuis le milieu des années 1990 qui figurent parmi les meilleurs systèmes catalytiques pour ces réactions. Pour de plus amples informations, le lecteur peut se reporter aux articles de revue parus avant 2000 [76] ainsi qu'à un très bon article de revue recensant les meilleurs systèmes pour toutes ces réactions de couplage [77].

#### a-Caractéristiques générales.

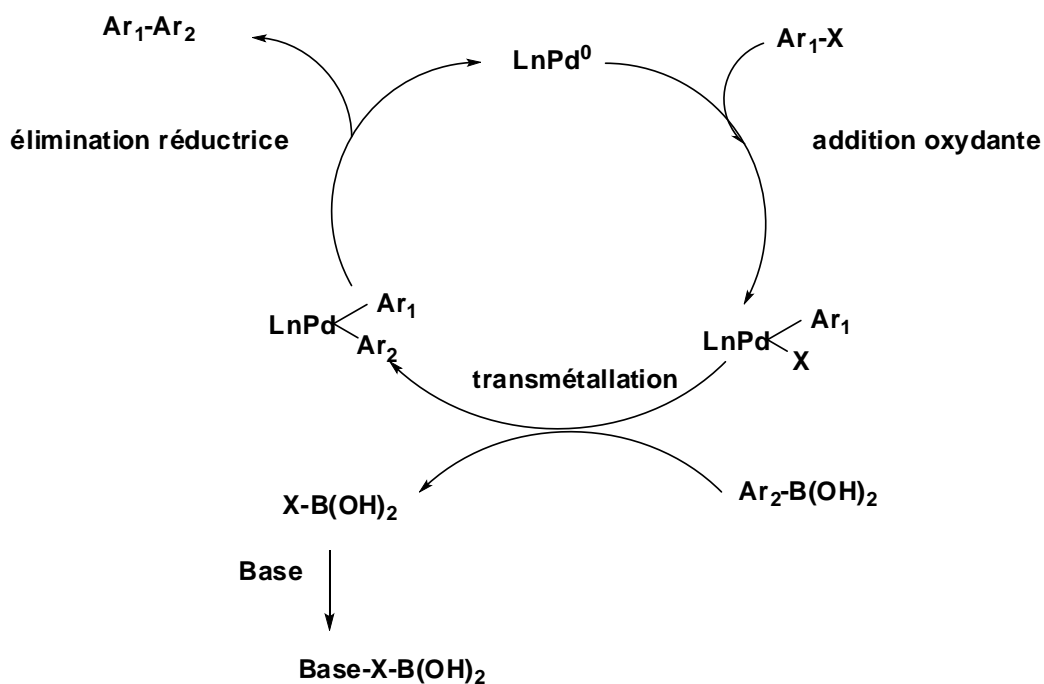
Les équations bilans générales de ces deux réactions catalytiques sont représentées sur le Schéma 4.1.



**Schéma 4.1:** équations bilans des réactions de couplage de type Suzuki (1) et Heck (2).

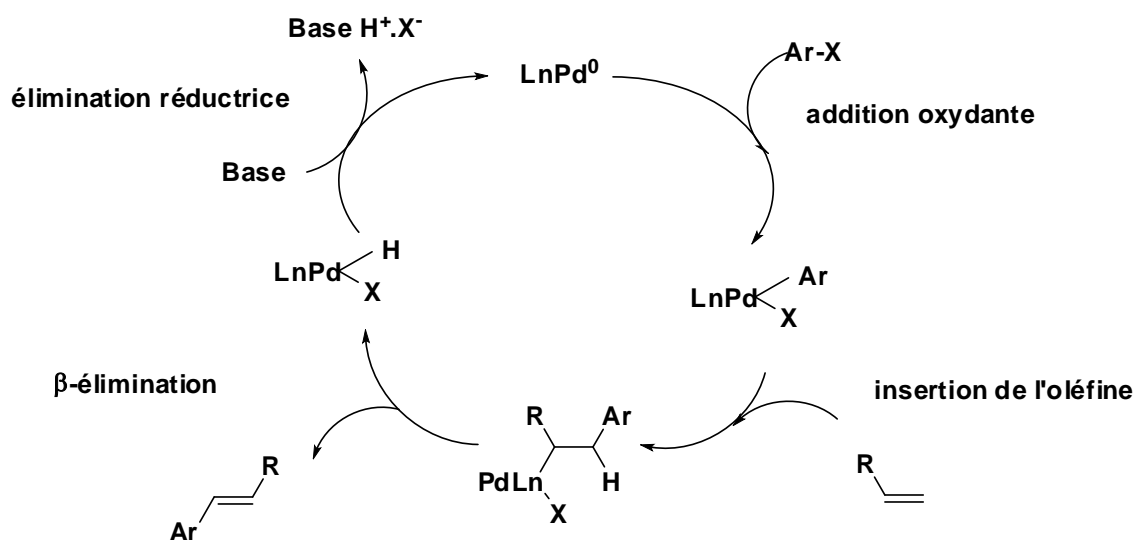
Bien que le panel des substrats tolérés par ces catalyses soit assez vaste, [78] nous limiterons notre description à la réaction entre un halogénure d'aryle et un acide arylboronique pour le couplage de Suzuki et entre un halogénure d'aryle et une oléfine pour le couplage de Heck.

Ces deux réactions catalytiques sont basées sur l'addition oxydante d'un halogénure d'aryle sur un complexe de palladium(0). Pour la réaction de Suzuki, suivent les étapes de transmétallation et d'élimination réductrice qui donnent le biaryle désiré et régénèrent l'espèce active de palladium(0) (Schéma 4.2).



**Schéma 4.2** : cycles catalytiques communément admis pour les réactions de couplage de type Suzuki.

Pour la réaction de Heck, après coordination et insertion de l'oléfine dans la liaison Pd-aryle, une  $\beta$ -élimination a lieu qui fournit le produit final (Schéma 4.3).



**Schéma 4.3** : cycles catalytiques communément admis pour les réactions de couplage de type Heck.



L'ordre de réactivité des halogénures vis-à-vis de l'addition oxydante est  $I > Br \gg Cl$  ; un substituant électroattracteur ( $COCH_3$ ,  $NO_2$  ...) sur le cycle aromatique activant le substrat pour cette étape et un substituant électrodonneur ( $OMe$  ...) le désactivant. Un des grands défis des études dans ce domaine est de concevoir des catalyseurs susceptibles d'activer la liaison C-Cl réputée peu réactive vis-à-vis de l'addition oxydante. En effet, le prix de ces substrats est inversement proportionnel à leur réactivité, les chlorures d'aryles étant bien moins chers que les bromures et les iodures d'aryles.

La réaction de couplage de type Suzuki fut plus étudiée que la réaction de Heck avec ces ligands. Nous donnerons par la suite un bref résumé des systèmes à base de *NHC* pour la réaction de Suzuki puis pour la réaction de Heck. Il serait impossible de faire une revue complète et nous ne traiterons que des monocarbènes et de la famille des ligands multidentates *NHC*-azote donneur.

Les paramètres importants pour ces catalyses sont :

i. l'activité du catalyseur exprimée en nombre de cycles (abrégié par TON en anglais) qui correspond au nombre moyen de cycles qu'une espèce catalytique est susceptible de réaliser avant sa dégradation. L'activité rapportée au temps s'exprime quant à elle en "Turn Over Frequency" (TOF).

ii. la température de réaction qui doit être la plus basse possible.

iii. le type de substrat, les chlorures d'aryles étant les substrats les plus intéressants.

iv. l'encombrement stérique en position *ortho* des partenaires de couplage. Il est assez difficile d'obtenir des biaryles possédant plus de deux substituants en *ortho*.

Les catalyseurs à base de *NHC* se sont révélés extrêmement efficaces pour plusieurs raisons:

i. la forte densité électronique fournie par ces ligands sur le centre métallique favorise l'addition oxydante.

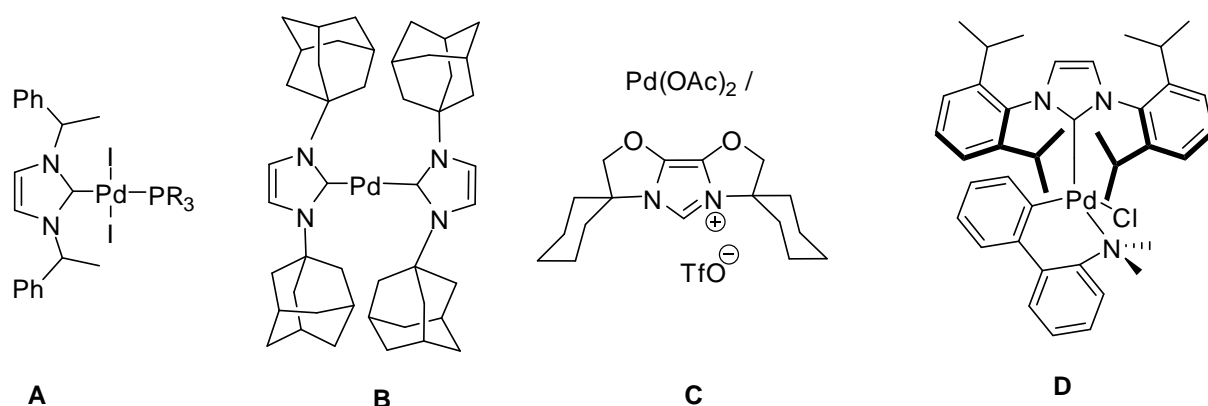
ii. les ligands *NHC* sont fermement liés au centre métallique, ce qui limite la formation de palladium métallique.

iii. les contraintes stériques imposées par ces ligands favorisent les espèces mono carbène-palladium et augmentent ainsi la vitesse de l'élimination réductrice.

### **b-Réaction de couplage de type Suzuki.**

Les ligands *NHC* les plus efficaces en réaction de Suzuki sont les carbènes monodentates fortement encombrants. Herrmann et coll. développèrent un système de type **A** (figure 4.1) mais celui-ci requiert des températures très élevées pour activer les chloroarènes ( $130^\circ C$ )[79]. La combinaison  $Pd_2(dba)_3/IMes.HCl$  développée par Nolan et coll. permet de coupler tous les

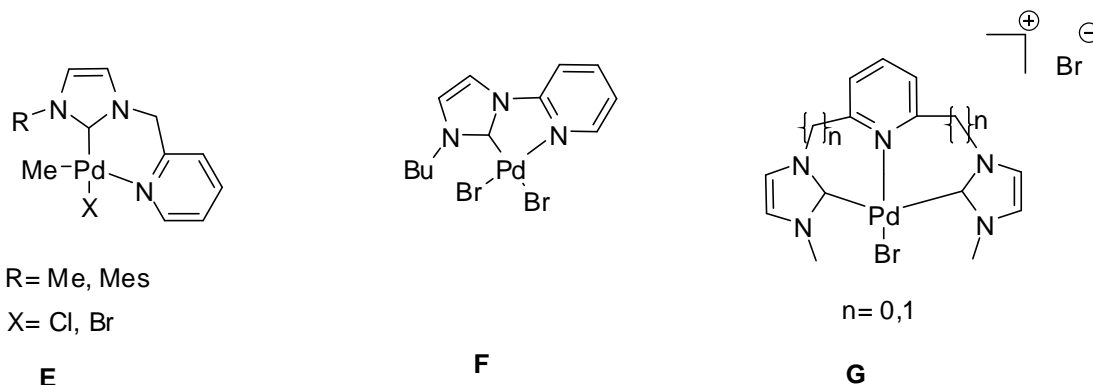
types de chlorures d'aryles à plus basse température (80°C)[80]. L'imidazolium est dans ce cas déprotoné *in situ* pour générer le ligand carbène. Plus récemment sont apparus trois systèmes *NHC* **B**[81], **C**[82] et **D**[83] de la figure 4.1 qui permettent de réaliser le couplage des chlorures d'aryles à température ambiante. Les systèmes **C** et **D** permettent en outre d'obtenir des biaryles trisubstitués en position *ortho* et le système **D** nécessite seulement des temps de réaction très courts (de l'ordre de l'heure). Andrus et coll. publièrent également l'utilisation du système Pd(OAc)<sub>2</sub>/SIPr.HCl pour coupler à température ambiante des sels d'aryldiazonium [84].



**Figure 4.1** : quelques systèmes *NHC* efficaces en réaction de Suzuki.

La réaction de Heck fut moins étudiée avec ces ligands et peu d'exemples à base uniquement de *NHC* furent décrits pour les chlorures d'aryles et des températures élevées sont toujours requises pour une bonne activité (> 120°C)[85]. L'utilisation de sels d'aryldiazonium qui sont plus réactifs a permis néanmoins de réaliser cette réaction à plus basse température avec les systèmes Pd(OAc)<sub>2</sub>/SIPr.HCl d'Andrus [86] (à T. A.) et [Pd<sup>0</sup>(IMes)(quinone)]<sub>2</sub> de Beller [87] (à 50°C). Notre système peut être considéré comme un ligand bidentate carbène-azote donneur. Il est donc intéressant de le comparer avec les systèmes analogues carbène-pyridine déjà développés par plusieurs groupes. Les complexes à ligand bidentate **E** furent développés par les groupes de Cavell [88] et de Danopoulos [89] alors que les complexes **F** [90] et **G** [91] contenant respectivement des ligands bidentate et tridentate furent publiés conjointement par les groupes de Crabtree et de Peris (figure 4.2). Ces complexes furent plutôt testés en réaction de Heck. Les températures de réaction sont assez élevées (de 120°C à 165°C). Ces catalyseurs sont assez actifs pour les iodoarènes et les bromoarènes avec des TON élevés (jusqu'à 2 858 000). Par contre les chloroarènes ne sont réactifs que s'ils sont

activés et des rendements très faibles sont obtenus avec le 4-chloroanisole. Les ligands tridentates semblent en outre plus stables que les ligands bidentates.



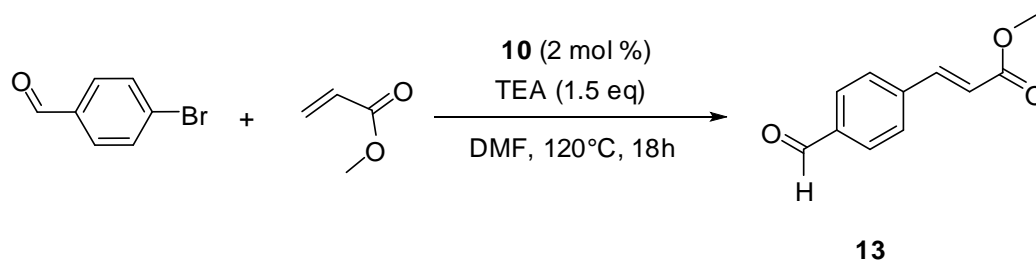
**Figure 4.2** : complexes de palladium (II) à ligands de type pyridyle/imidazolyle.

Enfin, une étude combinant expérience et calculs DFT réalisée par Cavell et coll. montre qu'un ligand IMe et un groupe méthyle peuvent se coupler par élimination réductrice et donner le 2-méthylimidazolium et du palladium métallique [92]. Ceci peut constituer un processus possible de désactivation des catalyseurs *NHC*-palladium au cours de ces réactions.

#### IV.1.2. Couplage de type Heck catalysé par les complexes **10**, **11**, et **12**.

##### a-Conditions générales.

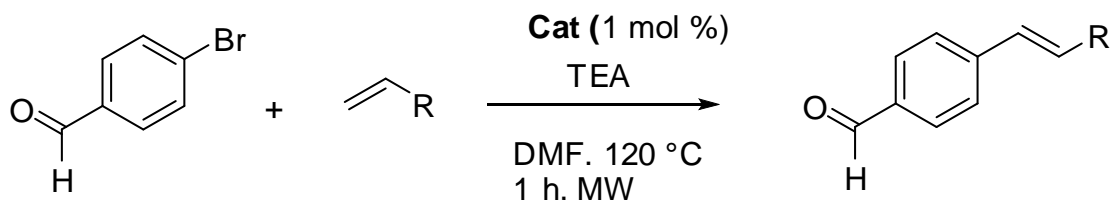
Le complexe de palladium(II) **10** se montra actif en catalyse de Heck. La réaction entre la 4-bromobenzaldéhyde et l'acrylate de méthyle conduit à la formation du composé **13** (schéma 4.4). Cette réaction nous a servi comme une réaction test pour l'optimisation des conditions réactionnelles. Le solvant utilisé est le N,N-diméthylformamide (DMF) qui est un solvant aprotique et polaire. La charge en catalyseur utilisée est de 1 mol% par rapport au bromure d'aryle. Avec cette stoechiométrie, il est apparu que le couplage n'avait plus lieu en dessous de 100 °C. Les expériences ont été alors conduites à 120 °C, cette température permet d'avoir des temps de réaction raisonnables (18 h sans optimisation).



**Schéma 4.4** : synthèse de (E)-methyl 3-(4-formylphenyl)acrylate par réaction de Heck.

### **b-Choix de la base auxiliaire.**

La réaction de Heck est très sensible à la nature de la base auxiliaire. Nous avons donc varié ce paramètre et les résultats sont résumés dans le (Schéma 4.5). Le carbonate de calcium fut utilisé comme référence interne pour ces catalyses et il apparaît que Et<sub>3</sub>N est la base la mieux adaptée pour ce couplage.



**Schéma 4.5 :** optimisation des conditions de réaction par variation de la base auxiliaire.

### **c-Variation du radical alkyl de l'alcène : résultats et limites.**

Sous ces conditions expérimentales optimisées, les complexes **10**, **11** et **12** furent appliqués en couplage de Heck de divers alcènes utilisés et le tableau 4.1 rassemble les résultats obtenus.

| <b>R</b>           | <b>% Cat</b>        | <b>Base</b>       | <b>Solvant</b> | <b>T °C</b> | <b>Temps</b> | <b>Rdt</b> |
|--------------------|---------------------|-------------------|----------------|-------------|--------------|------------|
| CO <sub>2</sub> Me | <b>10</b> (1mol %)  | Et <sub>3</sub> N | DMF            | 120 (μW)    | 1 h          | 85 %       |
| CO <sub>2</sub> Me | <b>11</b> (1 mol %) | Et <sub>3</sub> N | DMF            | 120 (μW)    | 1 h          | 7%         |
| CO <sub>2</sub> Me | <b>12</b> (1 mol %) | Et <sub>3</sub> N | DMF            | 120 (μW)    | 1 h          | 20%        |

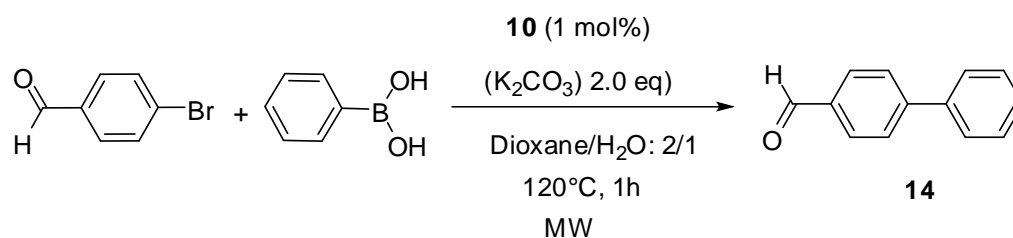
**Tableau 4.1 :** résultats de la réaction de Heck.

## **IV.1.3. Couplage de type Suzuki catalysé par les complexes 10, 11, et 12.**

### **a-Conditions générales.**

Les complexes de palladium(II) **10**, **11** et **12** se montrèrent actifs en catalyse de Suzuki. La réaction entre la 4-bromobenzaldéhyde et l'acide phenyl boronique conduit à la formation du composé **14** (schéma 4.6). Cette réaction nous a servi comme une réaction test pour

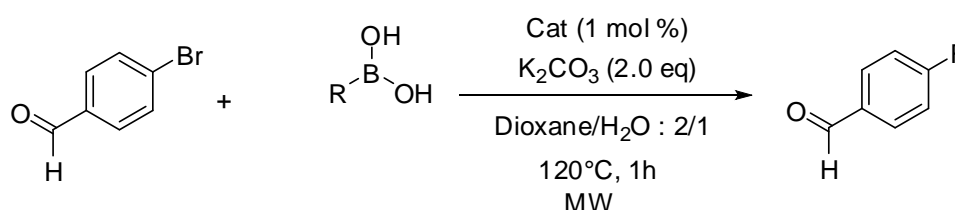
l'optimisation des conditions réactionnelles. Le solvant utilisé est mélange de Dioxane/H<sub>2</sub>O (2/1). La charge en catalyseur utilisée est de 1 mol% par rapport au bromure d'aryle. Avec cette stoechiométrie, il est apparu que le couplage n'avait plus lieu en dessous de 100 °C. Les expériences ont été alors conduites à 120 °C, cette température permet d'avoir des temps de réaction raisonnables (1h après optimisation).



**Schéma 4.6:** synthèse de biphenyl-4-carbaldehyde par réaction de Suzuki.

### **b-Choix de la base auxiliaire.**

La réaction de Suzuki est très sensible à la nature de la base auxiliaire. Nous avons donc varié ce paramètre et les résultats sont résumés dans le (Schéma 4.7). Le carbonate de calcium fut utilisé comme référence interne pour ces catalyses et il apparaît que le carbonate de potassium est la base la mieux adaptée pour ce couplage.



**Schéma 4.7 :** optimisation des conditions de réaction par variation de la base auxiliaire.

### **c-Variation du radical alkyl de l'alcène : résultats et limites.**

Sous ces conditions expérimentales optimisées, les complexes **10**, **11** et **12** furent appliqués en couplage de Suzuki de divers alcènes utilisés et le tableau 4.2 rassemble les résultats obtenus.

| R  | % Cat               | Base                           | Solvant                           | T °C     | Temps | Rdt  |
|----|---------------------|--------------------------------|-----------------------------------|----------|-------|------|
| Ph | <b>10</b> (1 mol %) | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | Dioxane/H <sub>2</sub> O<br>(2:1) | 120 (μW) | 1 h   | 99 % |
| Ph | <b>11</b> (1 mol %) | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | Dioxane/H <sub>2</sub> O<br>(2:1) | 120 (μW) | 1 h   | 85 % |
| Ph | <b>12</b> (1 mol %) | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | Dioxane/H <sub>2</sub> O<br>(2:1) | 120 (μW) | 1 h   | 99 % |

**Tableau 4.2** : résultats de la réaction de Suzuki.

#### IV.1.4-Conclusion

Le potentiel catalytique du complexe de palladium (II) a été mis en évidence en réactions catalytiques de couplage C-C de type Heck et Suzuki. Il est capable de coupler des bromoarènes activés avec l'acrylate de méthyle à haute température pour la réaction de Heck (120°C) et également avec l'acide phénylboronique à plus haute température (120°C) pour le couplage de Suzuki. Le complexe de palladium (II) se révéla être efficace en réactions de couplage de type Heck et en particulier de Suzuki.

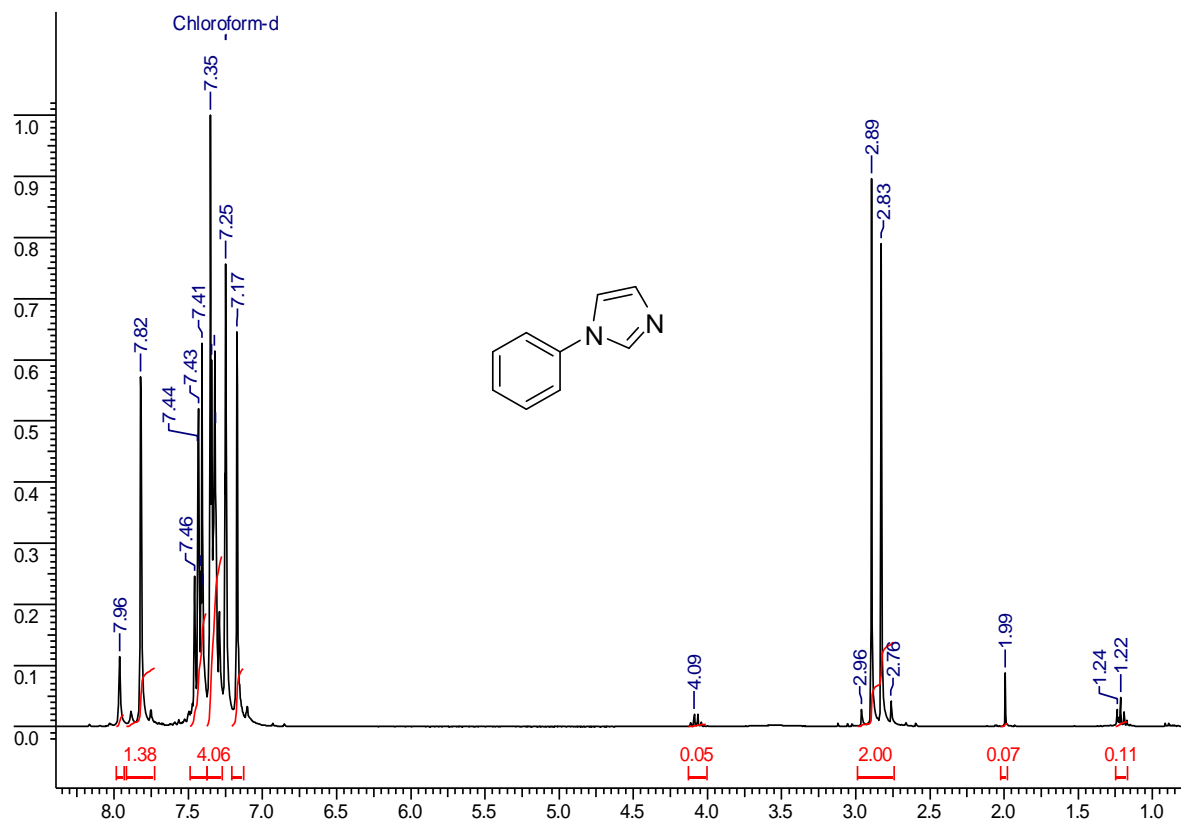
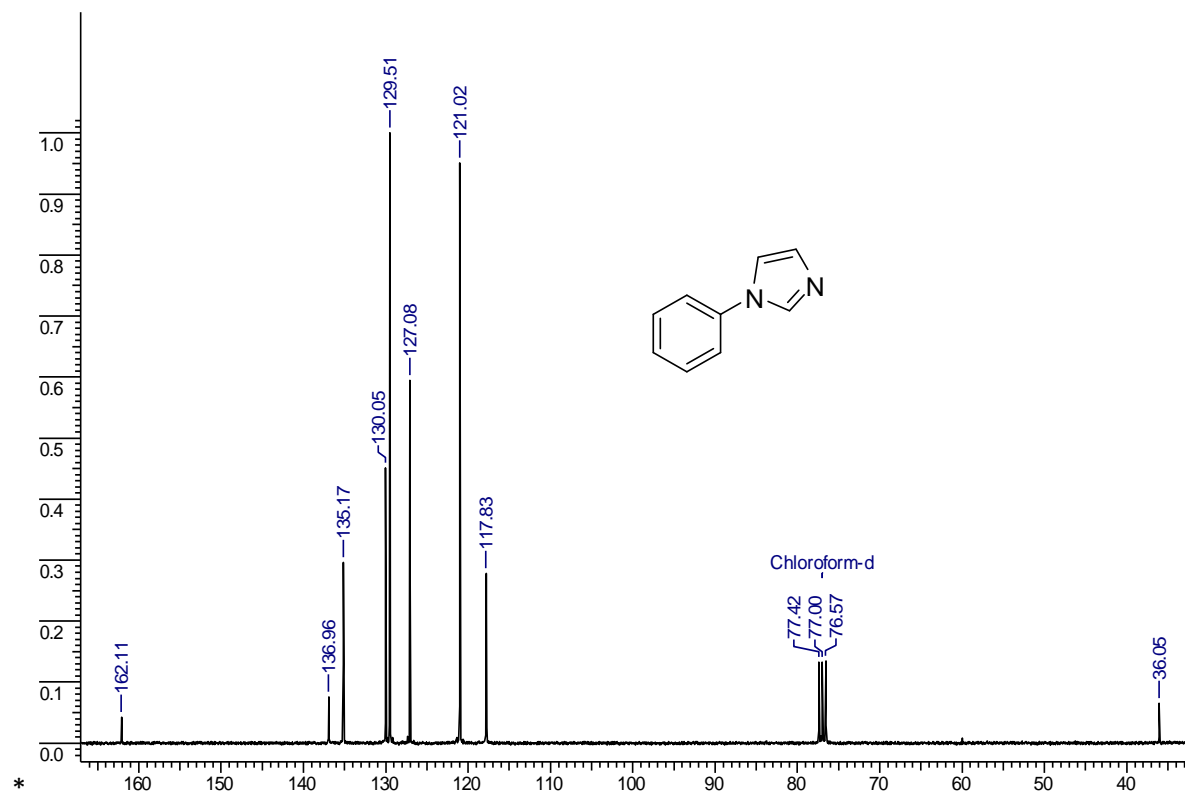
**Références bibliographiques :**

- [76] **(a)** I. P. Belestkaya, A. V. Cheprakov, *Chem. Rev.* 2000, 100, 3009 ; **(b)** N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* 1995, 95, 2457 ; **(c)** A. Suzuki, *J. Organomet. Chem.* 1999, 576, 147.
- [77] A. F. Littke, G. C. Fu, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2002, 41, 4176.
- [78]**(a)** J. Zhou, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 1340 ; **(b)** H. N. Nguyen, X. Huang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 11818.
- [79] **(a)** W. A. Herrmann, V. P. W. Böhm, C. W. K. Gstöttmayr, M. Grosche, C.-P. Reisinger, T. Weskamp, *J. Organomet. Chem.* 2001, 617-618, 616 ; **(b)** V. P. W. Böhm, C. W. K. Gstöttmayr, T. Weskamp, W. A. Herrmann, *J. Organomet. Chem.* 2000, 595, 186 ; **(c)** T. Weskamp, V. P. W. Böhm, W. A. Herrmann, *J. Organomet. Chem.* 1999, 585, 348.
- [80] C. Zhang, J. Huang, M. L. Trudell, S. P. Nolan, *J. Org. Chem.* 1999, 64, 3804.
- [81] C. W. K. Gstöttmayr, V. P. W. Böhm, E. Herdtweck, M. Grosche, W. A. Herrmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2002, 41, 1363.
- [82] G. Altenhoff, R. Goddard, C. W. Lehmann, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2003, 42, 3690.
- [83] O. Navarro, R. A. Kelly, S. P. Nolan, *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 16914.
- [84] M. B. Andrus, C. Song, *Org. Lett.* 2001, 3, 3761.
- [85] **(a)** W. A. Herrmann, M. Elison, J. Fischer, C. Köcher, G. R. J. Artus, *Angew. Chem. Int. Ed.* 1995, 107, 2602 ; **(b)** W. A. Herrmann, C.-P. Reisinger, M. Spiegler, *J. Organomet. Chem.* 1998, 557, 93 ; **(c)** K. Selvakumar, A. Zapf, M. Beller, *Org. Lett.* 2002, 4, 3031.
- [86] M. B. Andrus, C. Song, J. Zhang, *Org. Lett.* 2002, 4, 2079.
- [87] K. Selvakumar, A. Zapf, A. Spannenberg, M. Beller, *Chem. Eur. J.* 2002, 8, 3901.
- [88] D. S. McGuinness, K. J. Cavell, *Organometallics* 2000, 19, 741.
- [89] A. A. D. Tulloch, A. A. Danopoulos, R. P. Tooze, S. M. Cafferkey, S. Kleinhenz, M. B. Hursthouse, *Chem. Commun.* 2000, 1247.
- [90] J. A. Loch, M. Albrecht, E. Peris, J. Mata, J. W. Faller, R. H. Crabtree, *Organometallics* 2002, 21, 700.
- [91] **(a)** E. Peris, J. A. Loch, J. Mata, R. H. Crabtree, *Chem. Commun.* 2001, 201 ; **(b)** S. Gründemann, M. Albrecht, J. A. Loch, J. W. Faller, R. H. Crabtree, *Organometallics* 2001, 20, 5485.
- [92] D. S. McGuinness, N. Saendig, B. F. Yates, K. J. Cavell, *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 4029.

*Informations complémentaires :  
Spectres RMN, Spectres IR et  
Spectres de Masse.*

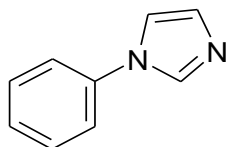
---



RMN  $^1\text{H}$  300 MHz solvant : chloroforme composé 1RMN  $^{13}\text{C}$  75 MHz solvant : chloroforme composé 1

## Mesure de la masse exacte du composé (1) par MS haute résolution.

### 1. Echantillon



**Composé : 1**

Formule brute : C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>

MM : 144.0687 Da

### 2. Conditions expérimentales

#### Matériel

Les analyses ont été effectuées avec un spectromètre de masse QStar Elite (Applied Biosystems SCIEX) équipé d'une source d'ionisation à pression atmosphérique (API) assistée pneumatiquement.

L'échantillon a été ionisé en mode electrospray positif dans les conditions suivantes : tension electrospray (ISV) : 5500 V ; tension d'orifice (OR) : 30 V ; pression du gaz de nébulisation (air) : 20 psi.

Le spectre de masse haute résolution (MS) a été obtenu avec un analyseur temps de vol (TOF). La mesure de masse exacte a été effectuée en triplicat avec un double étalonnage interne.

#### Méthode

L'échantillon est dissout dans 500 µL de méthanol puis dilué au 1/10<sup>4</sup> dans une solution de méthanol à 3mM d'acétate d'ammonium.

Etant donnée la masse du composé ciblé, les ions choisis pour références internes sont les ions pseudo-moléculaires, [M+H]<sup>+</sup>, de la leucine et la phénylalanine, attendus respectivement à m/z 132.1019 et m/z 166.0863.

La solution de l'extrait est dopée avec l'étalon interne puis introduite dans la source d'ionisation par infusion à un débit de 20 µL/min.

### 3. Résultats

L'ionisation electrospray en mode positif de la molécule recherchée génère la formation de l'ion pseudo-moléculaire, [M+H]<sup>+</sup>, dont la masse exacte théorique est 145.0760 Da.

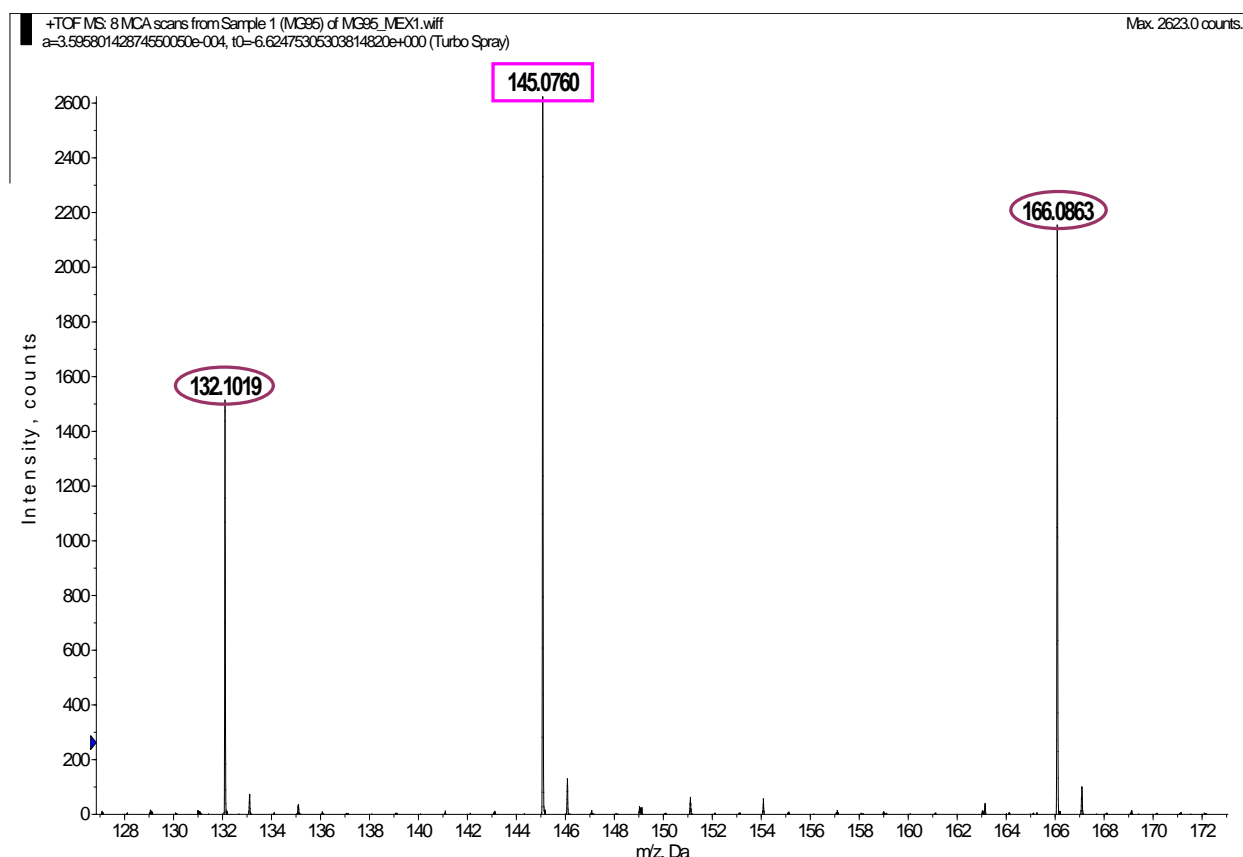
Les mesures de masse haute résolution ont été effectuées pour cet ion. Les données expérimentales obtenues sont présentées dans le Tableau 1.

Un exemple de spectre de masse haute résolution obtenu après ionisation electrospray en mode positif de l'échantillon **1** est présenté Figure 1.

|                        |   | m/z      | erreur (mDa) | erreur (ppm) |
|------------------------|---|----------|--------------|--------------|
| valeur théorique       |   | 145.0760 | -            | -            |
| valeurs expérimentales | 1 | 145.0760 | 0            | 0            |
|                        | 2 | 145.0757 | - 0.3        | - 2.1        |
|                        | 3 | 145.0759 | - 0.1        | - 0.7        |

Ces mesures expérimentales sont associées à un ion de composition élémentaire  $C_9H_9N_2$  qui comporte 7 insaturations.

**Tableau 1** – Mesures de masse haute résolution de l'ion  $[M+H]^+$  obtenues après ionisation electrospray en mode positif de l'échantillon **1**.



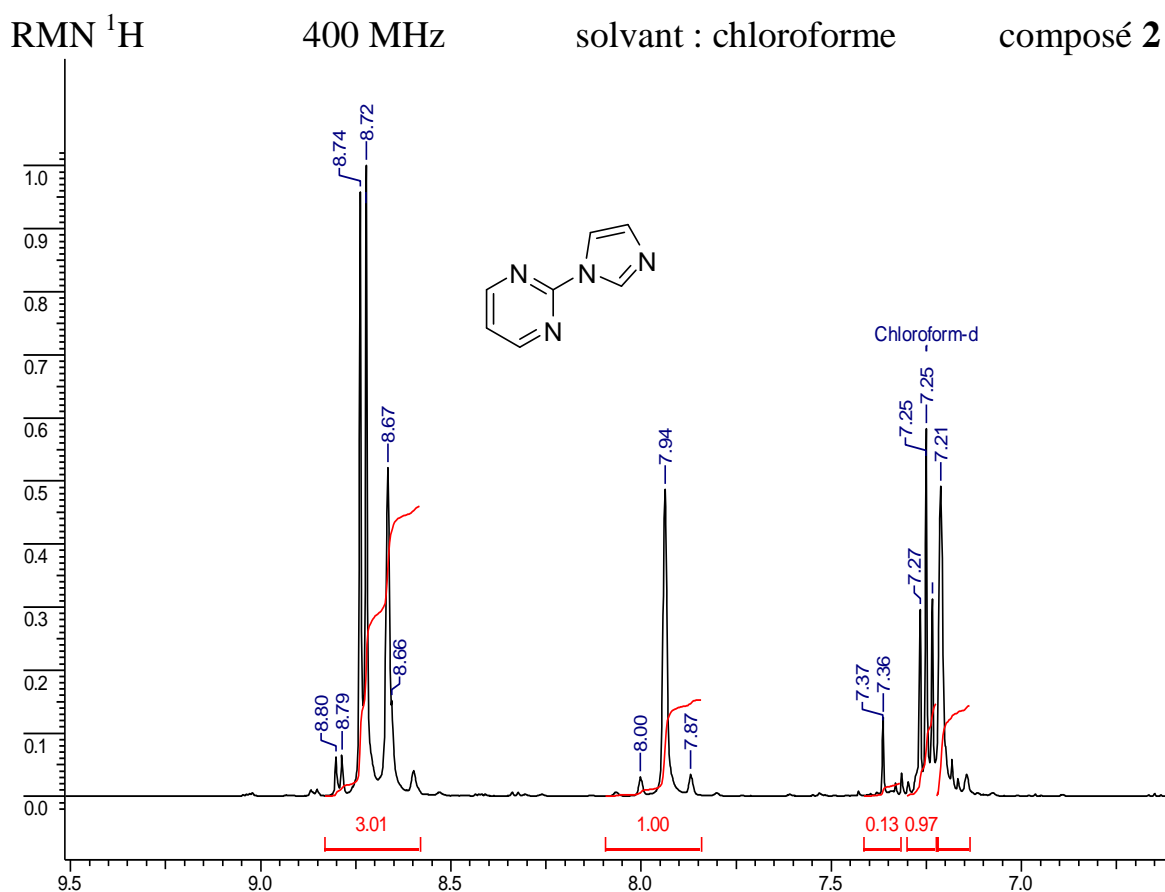
**Figure 1** – Spectre de masse haute résolution en mode electrospray positif de l'échantillon **1** (exp. n° 1). L'ion ciblé est détecté à m/z 145.0760 et les pics retenus pour l'étalonnage interne

sont observés respectivement à  $m/z$  132.1019 et  $m/z$  166.0863.

#### 4. Conclusion

L'analyse par spectrométrie de masse haute résolution de l'échantillon **1** permet de conclure à la présence d'un composé de formule brute  $C_9H_8N_2$ , soit une masse monoisotopique exacte de **144.0687** et comportant **7 insaturations** avec une **erreur inférieure à 3 ppm**.

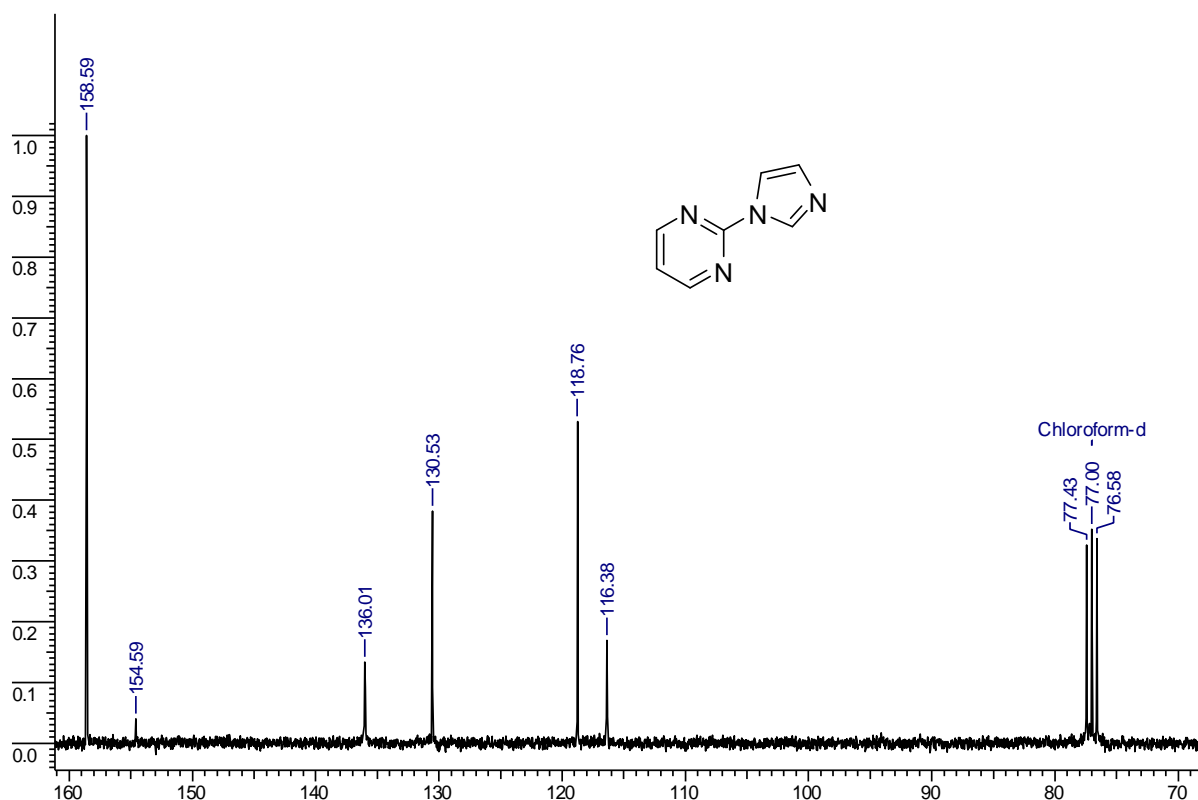
Il pourrait donc s'agir du composé dont la structure a été proposée.



RMN  $^{13}\text{C}$ 

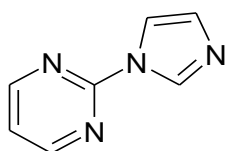
100 MHz

solvant : chloroforme

composé **2**

Mesure de la masse exacte du composé **(2)** par MS haute résolution.

### 1. Echantillon



Composé : **2**

Formule brute :  $\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_4$

MM : 146.0592 Da

### 2. Conditions expérimentales

#### Matériel

Les analyses ont été effectuées avec un spectromètre de masse QStar Elite (Applied Biosystems SCIEX) équipé d'une source d'ionisation à pression atmosphérique (API) assistée pneumatiquement.

L'échantillon a été ionisé en mode electrospray positif dans les conditions suivantes : tension electrospray (ISV) : 5500 V ; tension d'orifice (OR) : 60 V ; pression du gaz de nébulisation (air) : 20 psi.

Le spectre de masse haute résolution (MS) a été obtenu avec un analyseur temps de vol (TOF). La mesure de masse exacte a été effectuée en triplicat avec un double étalonnage interne.

### **Méthode**

L'échantillon est dissout dans 500  $\mu\text{L}$  de méthanol puis dilué au  $1/10^6$  dans une solution de méthanol à 3mM d'acétate d'ammonium.

Etant donnée la masse du composé ciblé, les ions choisis pour références internes sont les ions pseudo-moléculaires,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , de la leucine et la phénylalanine, attendus respectivement à  $m/z$  132.1019 et  $m/z$  166.0863.

La solution de l'extrait est dopée avec l'étalon interne puis introduite dans la source d'ionisation par infusion à un débit de 20  $\mu\text{L}/\text{min}$ .

### **3. Résultats**

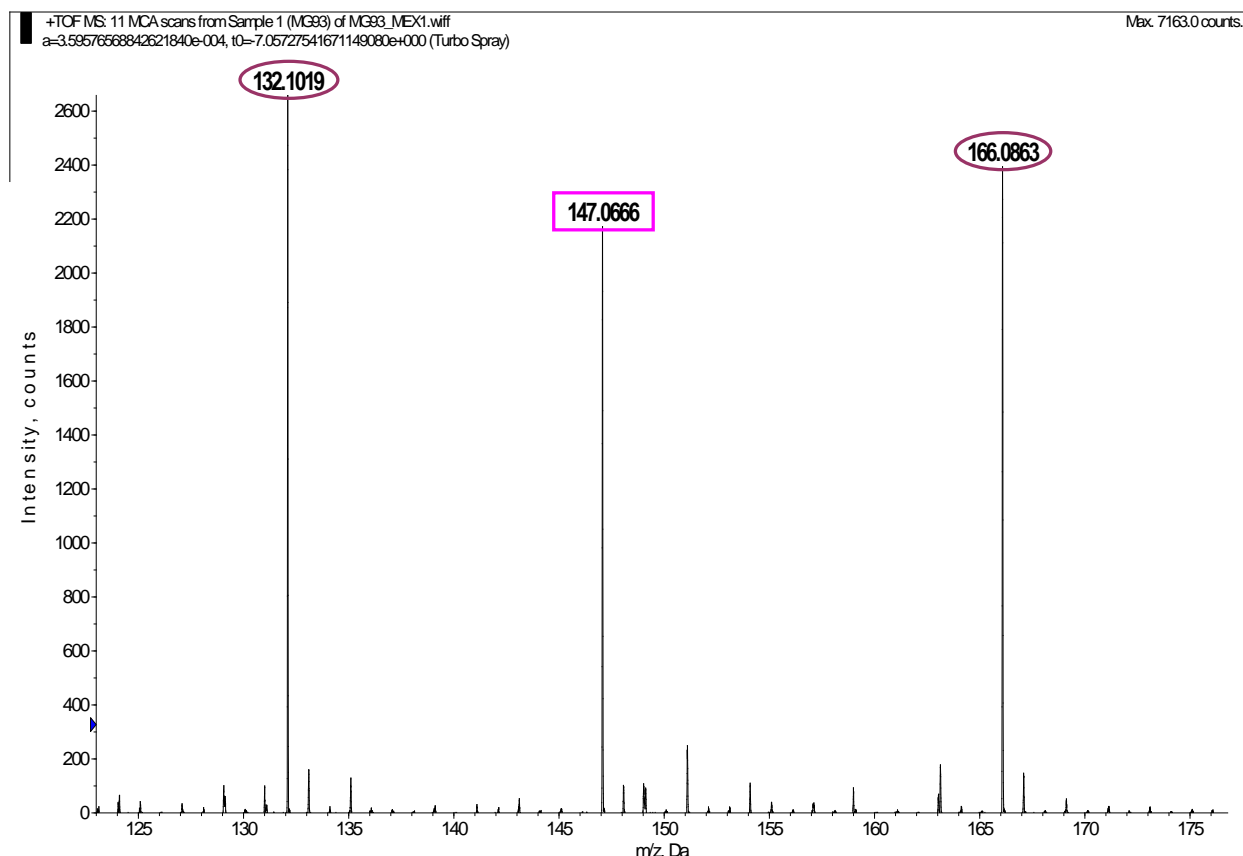
L'ionisation electrospray en mode positif de la molécule recherchée génère la formation de l'ion pseudo-moléculaire,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , dont la masse exacte théorique est 147.0665 Da.

Les mesures de masse haute résolution ont été effectuées pour cet ion. Les données expérimentales obtenues sont présentées dans le Tableau 1.

Un exemple de spectre de masse haute résolution obtenu après ionisation electrospray en mode positif de l'échantillon **2** est présenté Figure 1.

|  |   | m/z      | erreur (mDa) | erreur (ppm) |
|--|---|----------|--------------|--------------|
| valeur théorique   |   | 147.0665 | -            | -            |
| valeurs expérimentales   | 1 | 147.0666 | + 0.1        | + 0.7        |
|  | 2 | 147.0667 | + 0.2        | + 1.4        |
|  | 3 | 147.0668 | + 0.3        | + 2.0        |
| Ces mesures expérimentales sont associées à un ion de composition élémentaire $\text{C}_7\text{H}_7\text{N}_4$ qui comporte 7 insaturations. |   |          |              |              |

**Tableau 1** – Mesures de masse haute résolution de l'ion  $[\text{M}+\text{H}]^+$  obtenues après ionisation electrospray en mode positif de l'échantillon **2**.



**Figure 1** – Spectre de masse haute résolution en mode electrospray positif de l'échantillon **2** (exp. n° 1). L'ion ciblé est détecté à  $m/z$  147.0666 et les pics retenus pour l'étalonnage interne sont observés respectivement à  $m/z$  132.1019 et  $m/z$  166.0863.

#### **4. Conclusion**

L'analyse par spectrométrie de masse haute résolution de l'échantillon **2** permet de conclure à la présence d'un composé de formule brute  $C_7H_6N_4$ , soit une masse monoisotopique exacte de **146.0592** et comportant **7 insaturations** avec une **erreur inférieure à 2 ppm**.

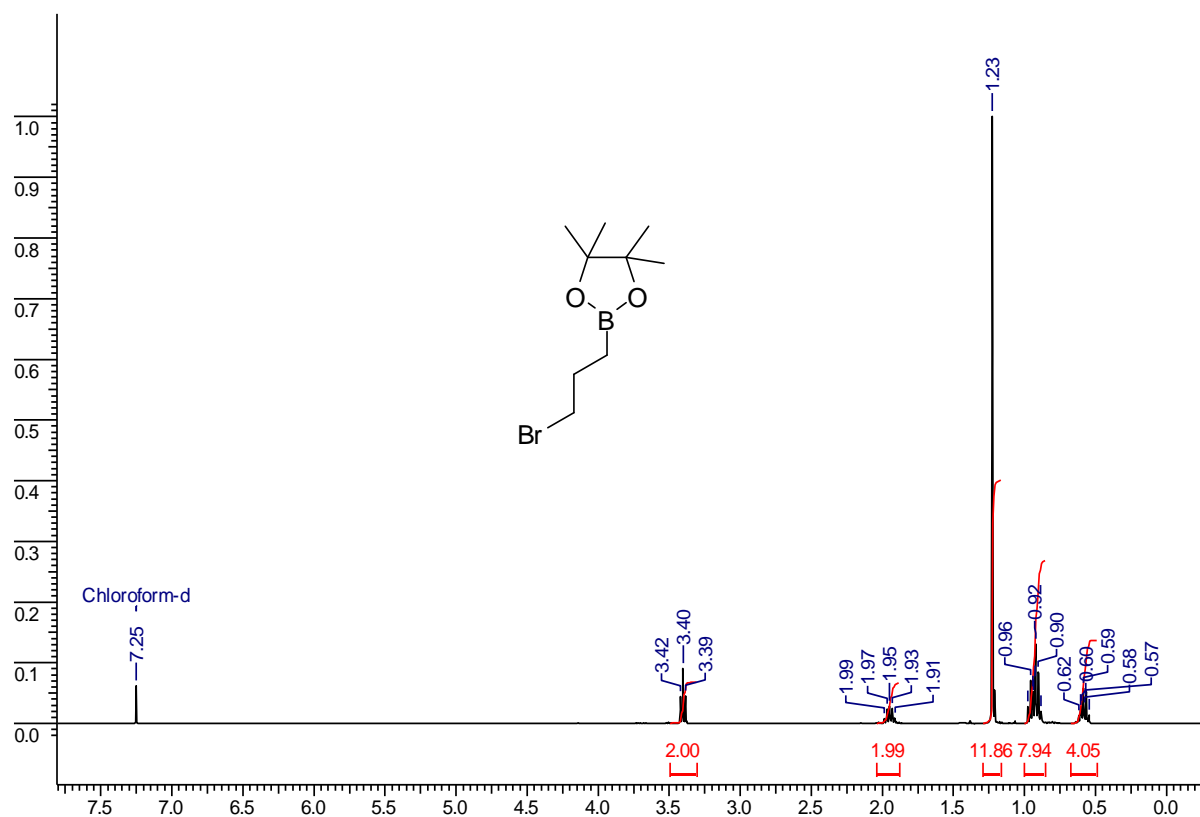
Il pourrait donc s'agir du composé dont la structure a été proposée.

RMN  $^1\text{H}$ 

400 MHz

solvant : chloroforme

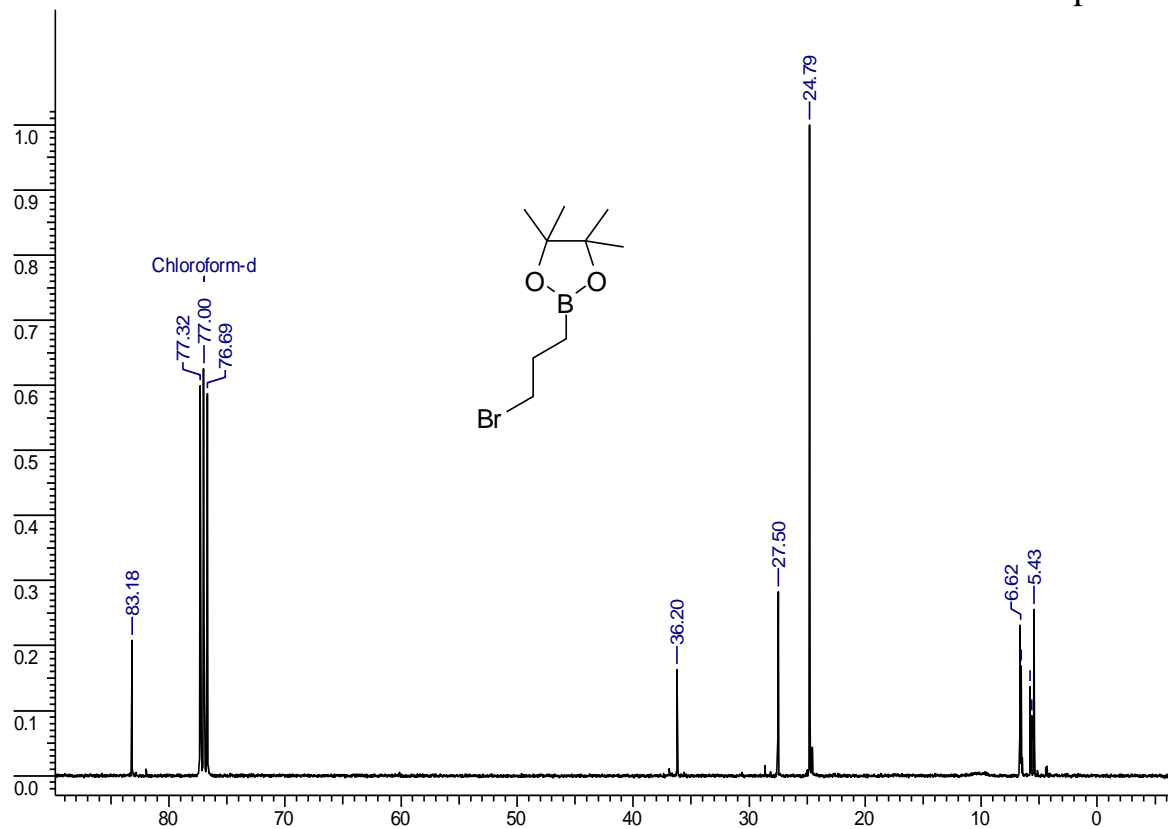
composé 3

RMN  $^{13}\text{C}$ 

100 MHz

solvant : chloroforme

composé 3



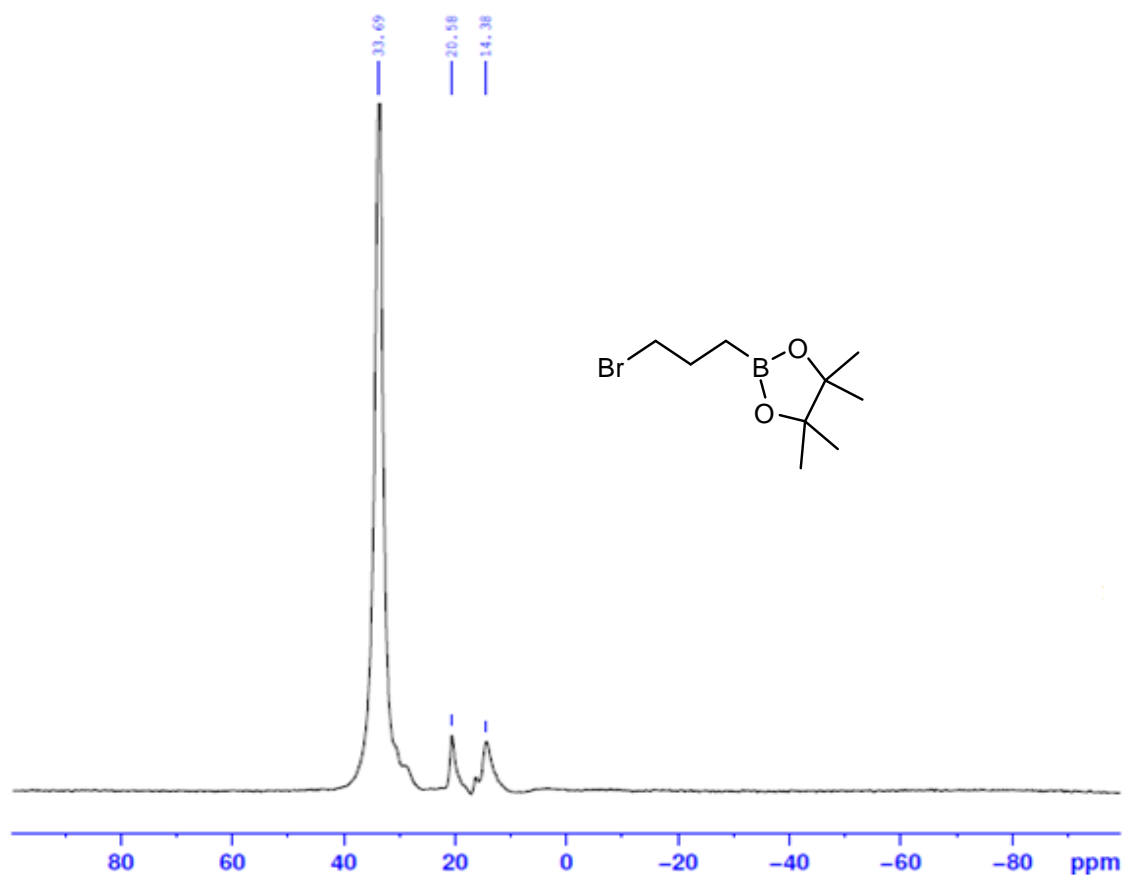


RMN  $^{11}\text{B}$ 

128MHz

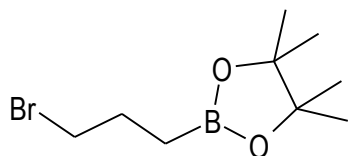
solvant : chloroforme

composé 3



## Mesure de la masse exacte du composé (3) par MS haute résolution.

### 1. Echantillon



Composé : 3

Formule brute :  $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{O}_2\text{BBr}$ 

Maximum isotopique : 248.0583 Da

### 2. Conditions expérimentales

#### Matériel

Les analyses ont été effectuées avec un spectromètre de masse QStar Elite (Applied Biosystems SCIEX) équipé d'une source d'ionisation à pression atmosphérique (API) assistée pneumatiquement.

L'échantillon a été ionisé en mode electrospray positif dans les conditions suivantes : tension electrospray (ISV) : 5500 V ; tension d'orifice (OR) : 20 V ; pression du gaz de nébulisation (air) : 20 psi.

Le spectre de masse haute résolution (MS) a été obtenu avec un analyseur temps de vol (TOF). La mesure de masse exacte a été effectuée en triplicat avec un double étalonnage interne.

### Méthode

L'échantillon est dissout dans 400 $\mu$ L de dichlorométhane puis dilué au 1/10 dans une solution de méthanol à 3mM d'acétate d'ammonium.

Etant donnée la masse du composé ciblé, les ions choisis pour références internes sont les ions pseudo-moléculaires,  $[M+H]^+$ , de deux oligomères du poly(éthylène glycol) (PEG300) attendus respectivement à m/z 239.1489 et m/z 283.1751.

La solution de l'extrait est introduite dans la source d'ionisation par infusion à un débit de 10  $\mu$ L/min.

### 3. Résultats

L'ionisation electrospray en mode positif de la molécule recherchée génère principalement l'adduit ammonium,  $[M+NH_4]^+$ , dont la masse exacte théorique du maximum isotopique est 266.0921 Da.

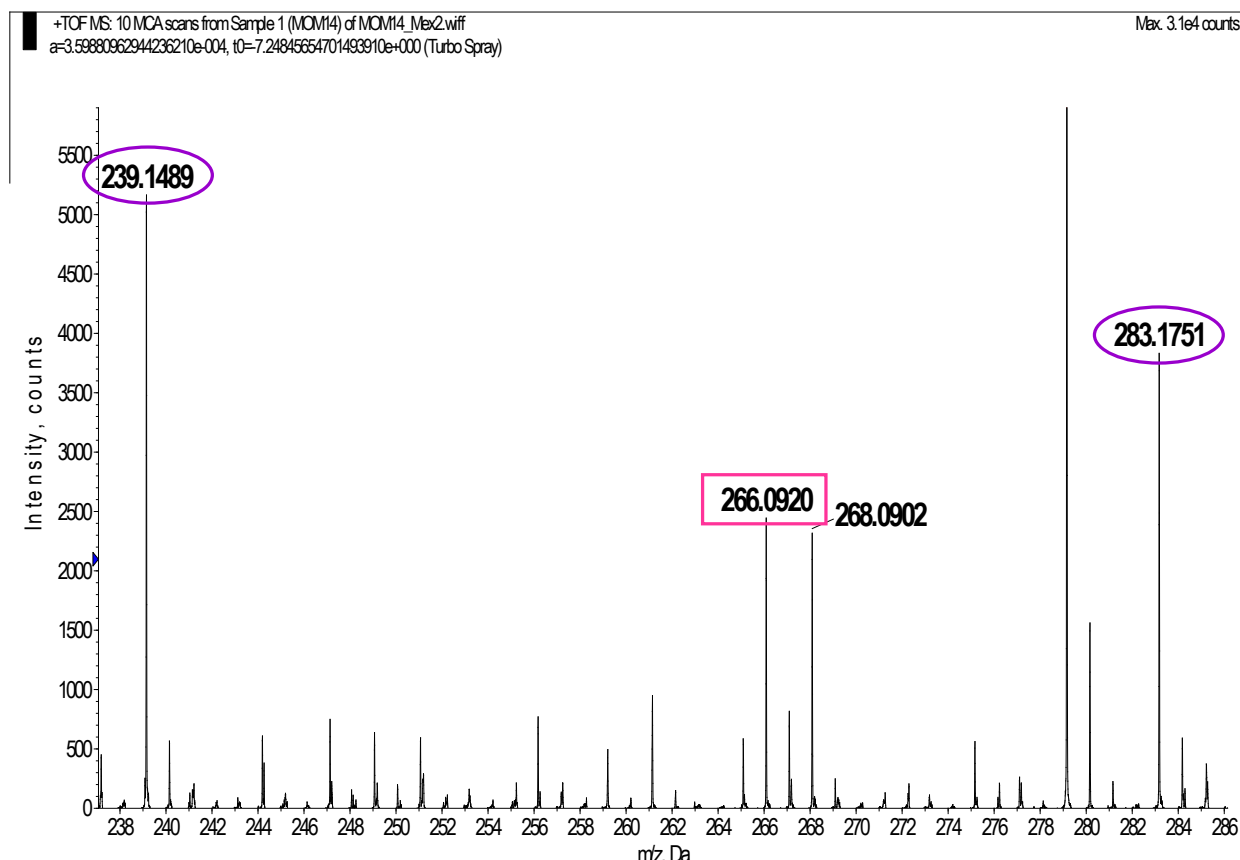
Les mesures de masse haute résolution ont été effectuées pour ce maximum isotopique. Les données expérimentales obtenues sont présentées dans le Tableau 1.

Un exemple de spectre de masse haute résolution obtenu après ionisation electrospray en mode positif de l'échantillon **3** est présenté Figure 1. Le massif isotopique observé correspond bien à celui d'un ion contenant un atome de bore et un atome de brome.

|                        |   | m/z      | erreur (mDa) | erreur (ppm) |
|------------------------|---|----------|--------------|--------------|
| valeur théorique       |   | 266.0921 | -            | -            |
| valeurs expérimentales | 1 | 266.0924 | + 0.3        | + 1.1        |
|                        | 2 | 266.0920 | - 0.1        | - 0.4        |
|                        | 3 | 266.0922 | + 0.1        | + 0.4        |

Ces mesures expérimentales sont associées au maximum isotopique d'un ion de composition élémentaire C<sub>9</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>2</sub>BBr.

Tableau 1 – Mesures de masse haute résolution de l'ion obtenu après ionisation electrospray en mode positif de l'échantillon **3**.

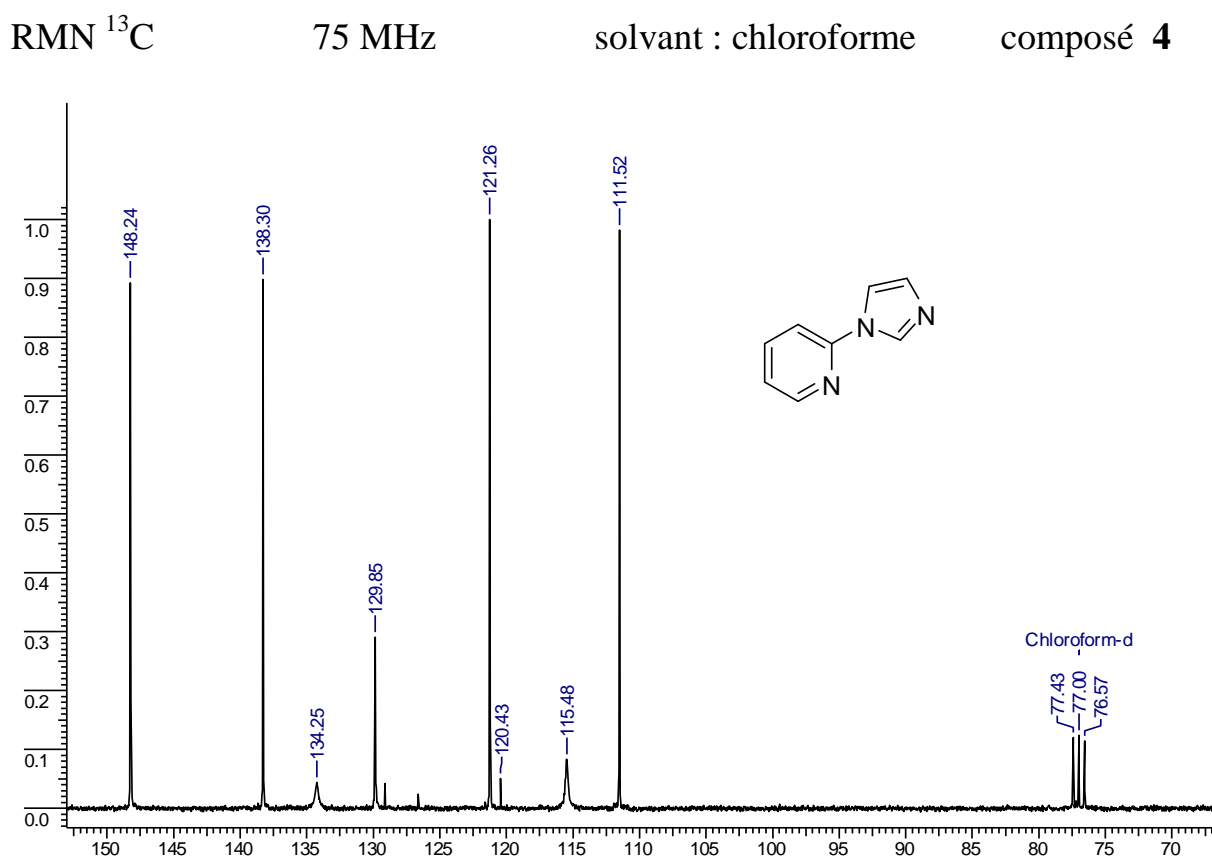
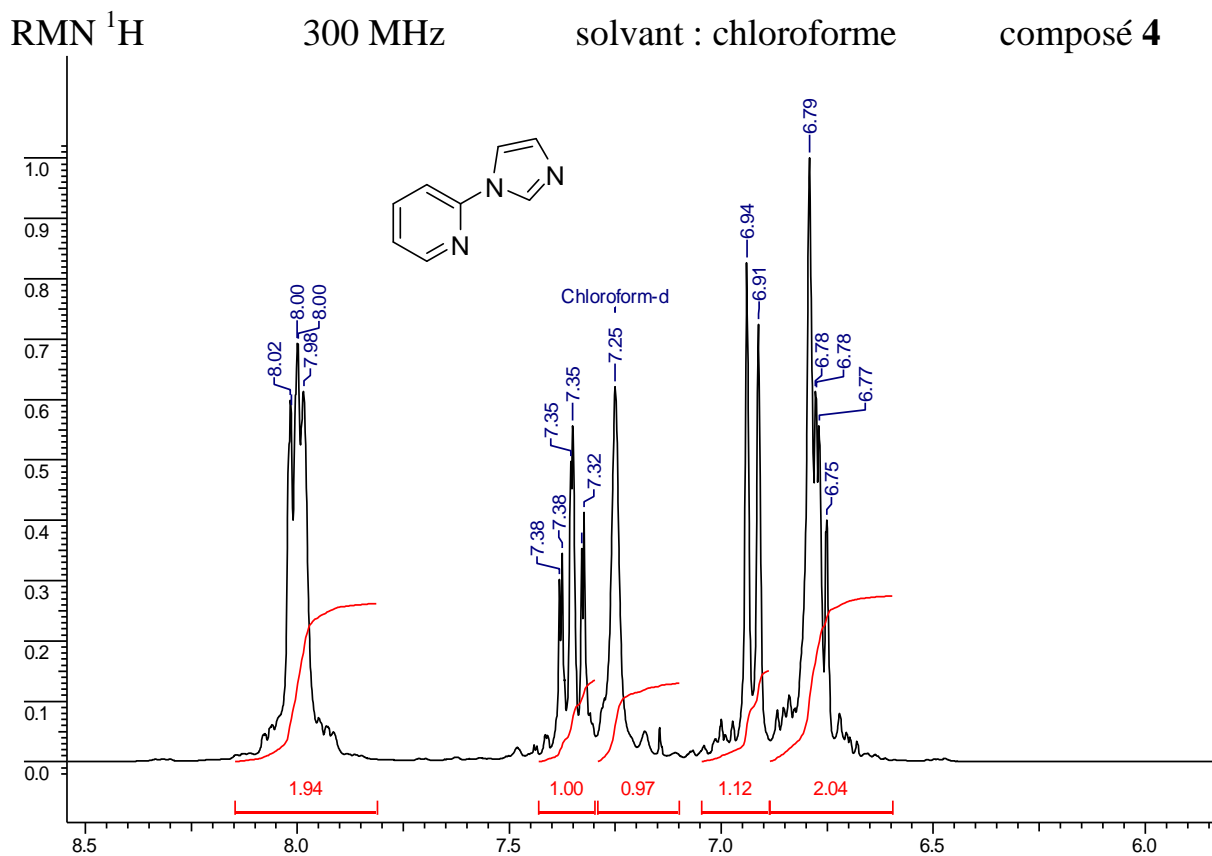


**Figure 1** – Spectre de masse haute résolution en mode electrospray positif de l'échantillon **3** (exp. n° 2). L'ion ciblé est détecté à  $m/z$  266.0920 et les pics retenus pour l'étalonnage interne sont observés respectivement à  $m/z$  239.1489 et  $m/z$  283.1751.

#### 4. Conclusion

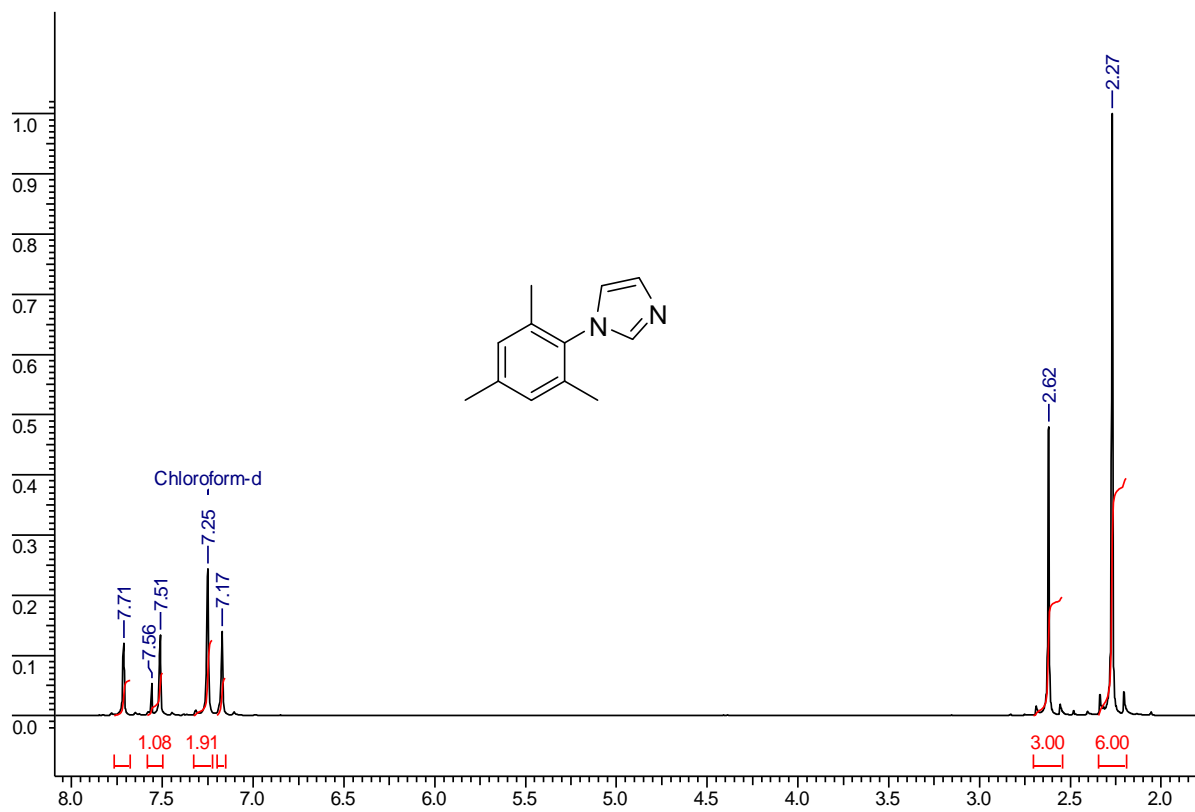
L'analyse par spectrométrie de masse haute résolution de l'échantillon **3** permet de conclure à la présence d'un composé de formule brute  $C_9H_{18}O_2BBr$ , soit une masse exacte au maximum isotopique de **248.0583 Da** avec une **erreur inférieure à 2 ppm**.

Il pourrait donc s'agir du composé dont la structure a été proposée.

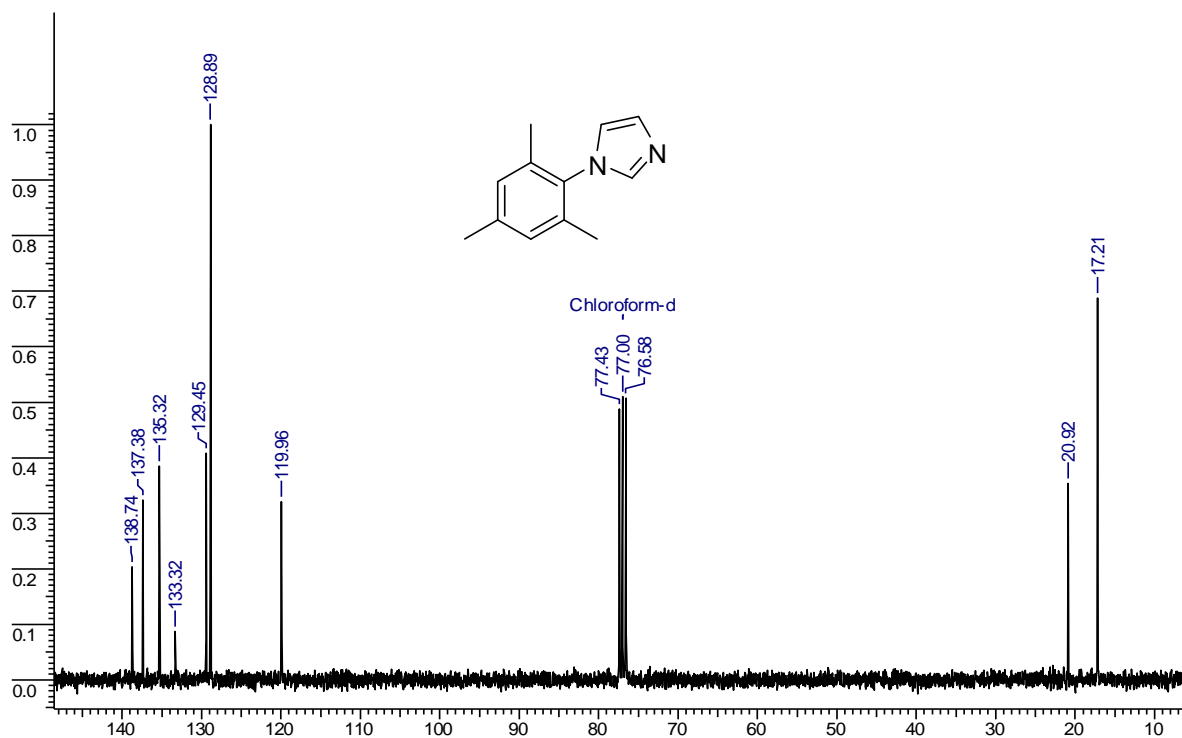


2021/2020

RMN  $^1\text{H}$  300 MHz solvant : chloroforme composé 5



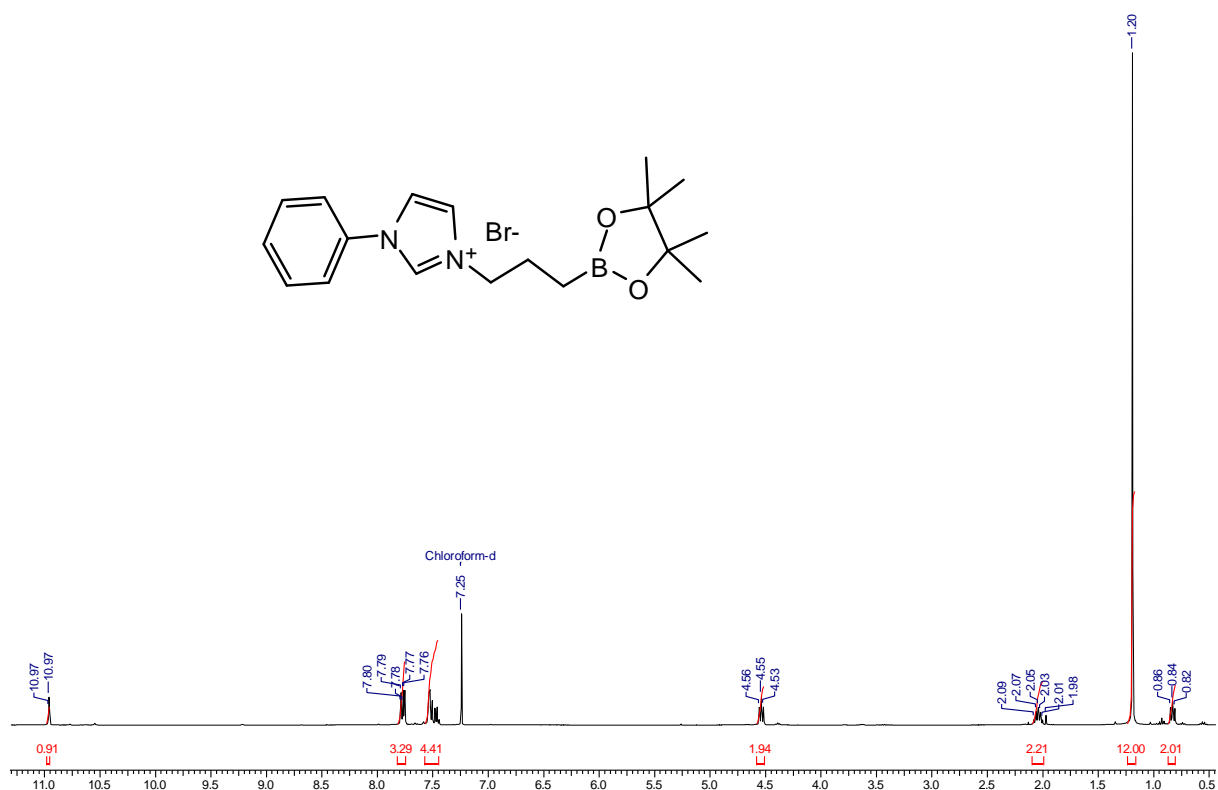
RMN  $^{13}\text{C}$  75 MHz solvant : chloroforme composé 5



RMN  $^1\text{H}$ 

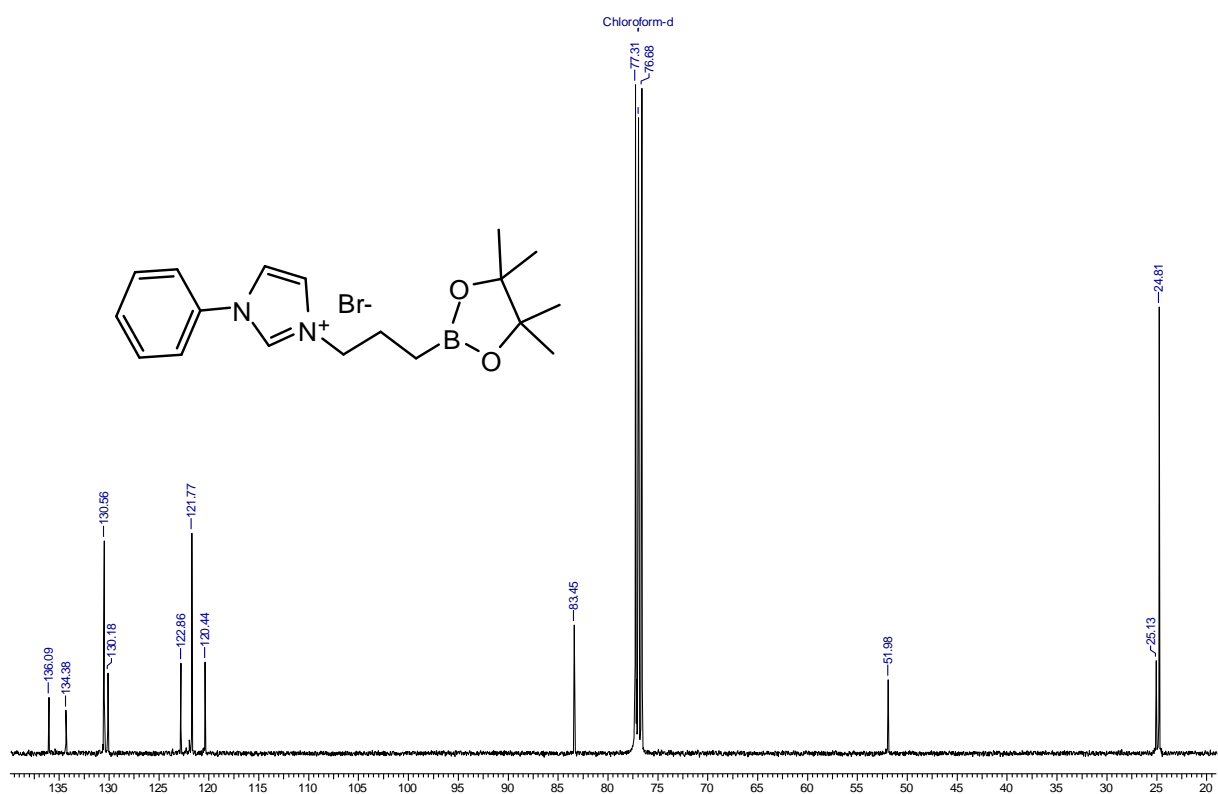
400 MHz

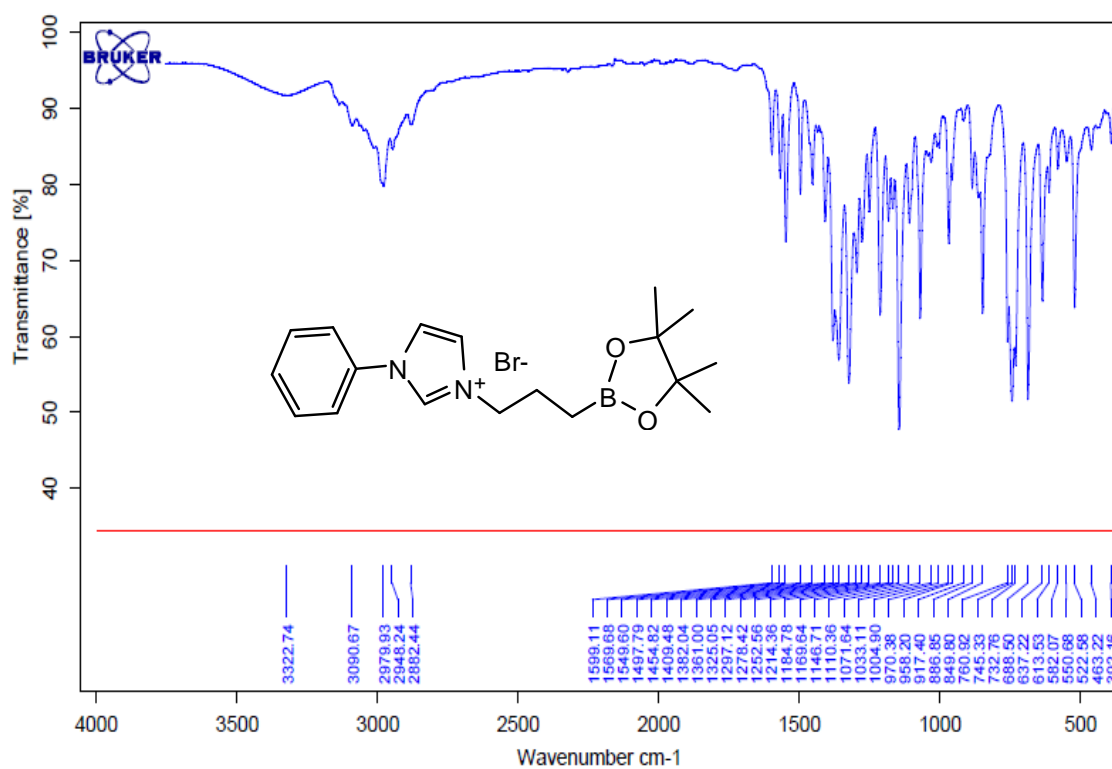
solvant : chloroforme

composé **6**RMN  $^{13}\text{C}$ 

100 MHz

solvant : chloroforme

composé **6**



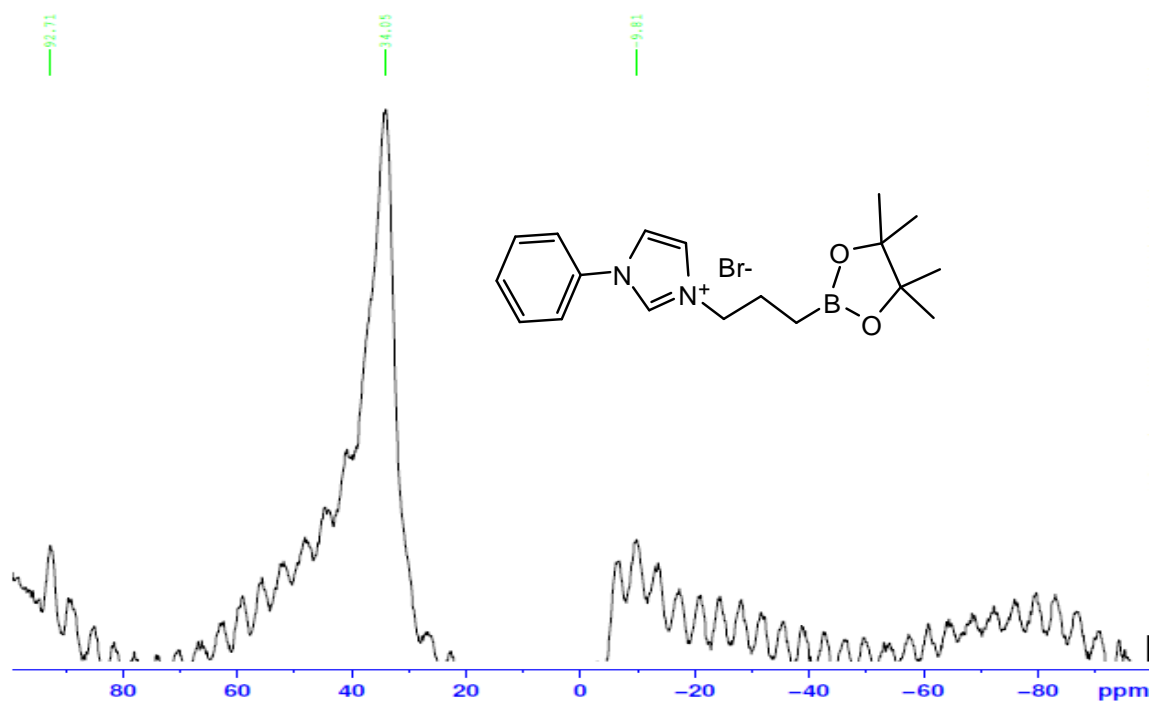
Spectre IR du sel d'imidazolium 6

RMN  $^{11}\text{B}$ 

128MHz

solvant : chloroforme

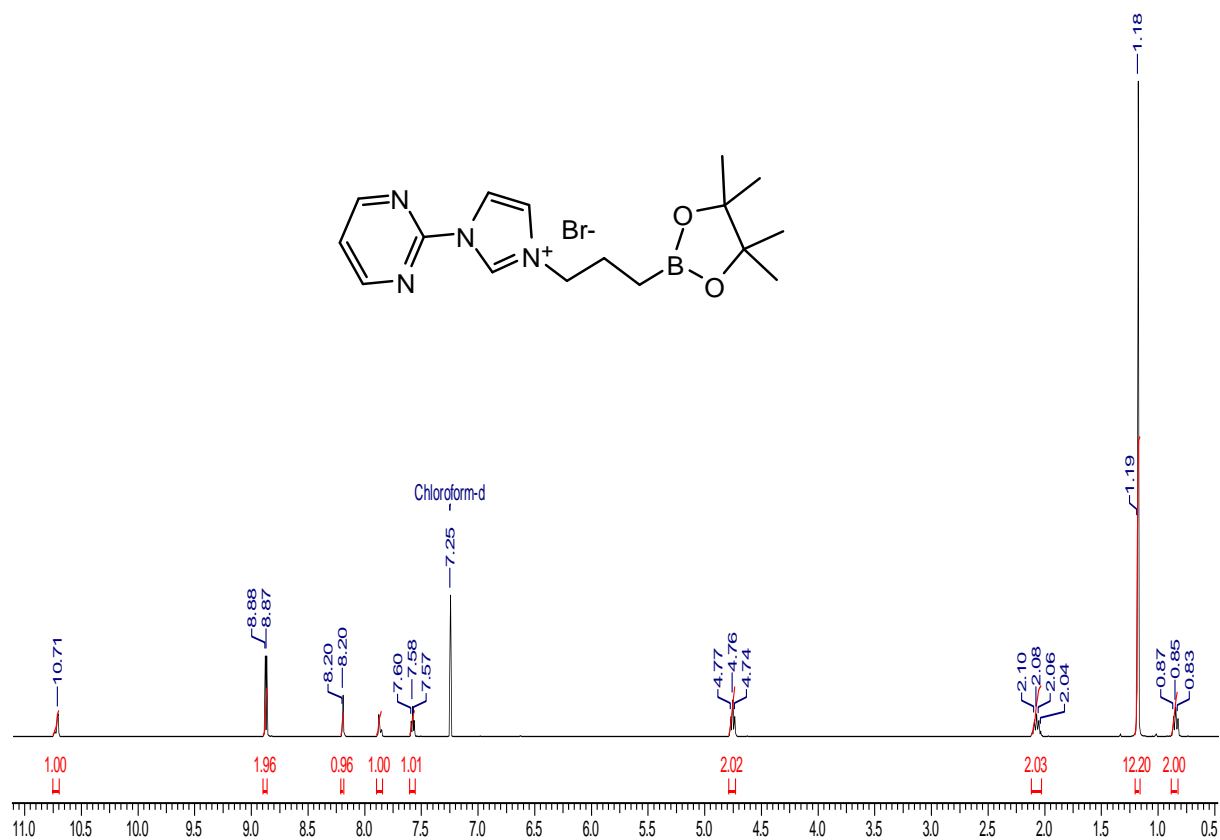
composé 6



RMN  $^1\text{H}$ 

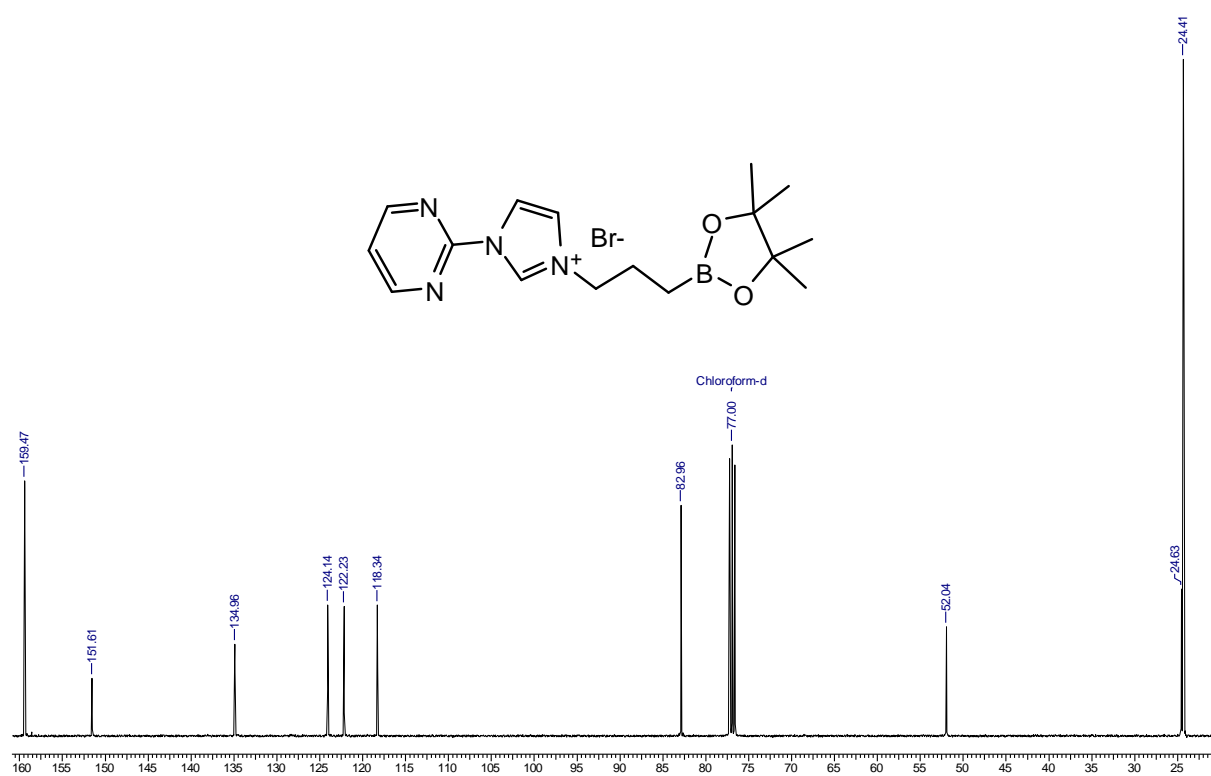
400 MHz

solvant : chloroforme

composé **7**RMN  $^{13}\text{C}$ 

100 MHz

solvant : chloroforme

composé **7**

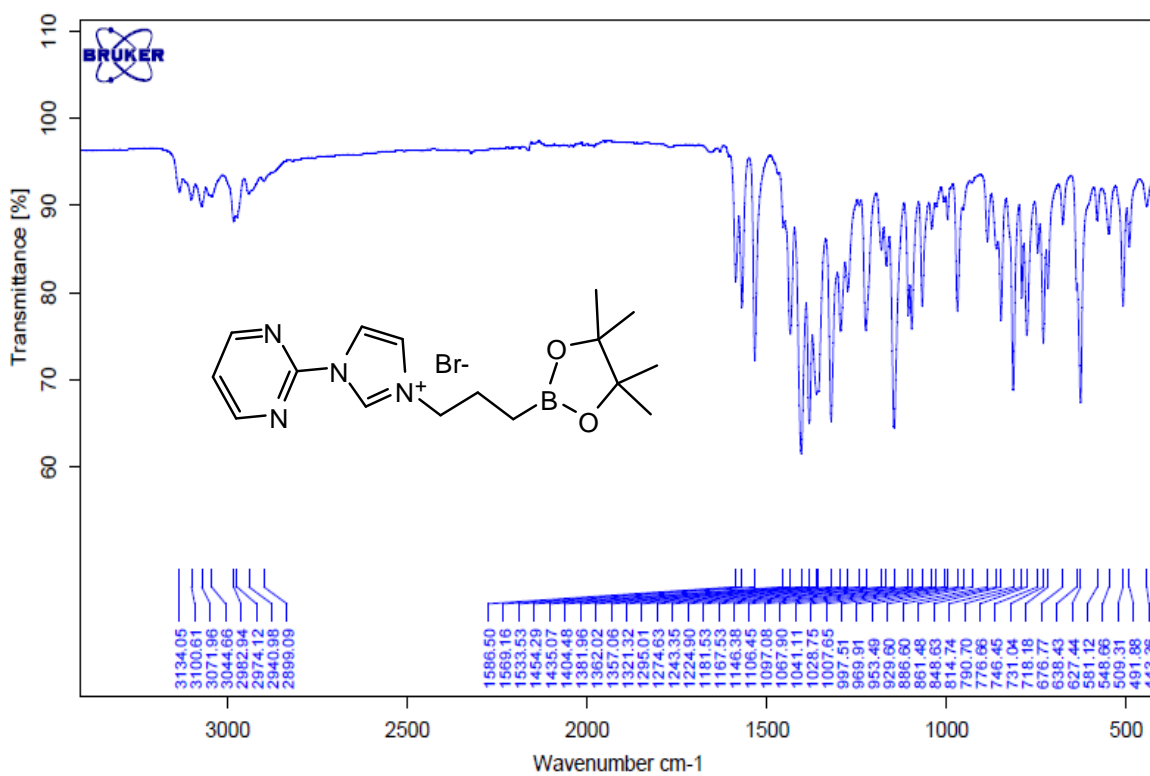
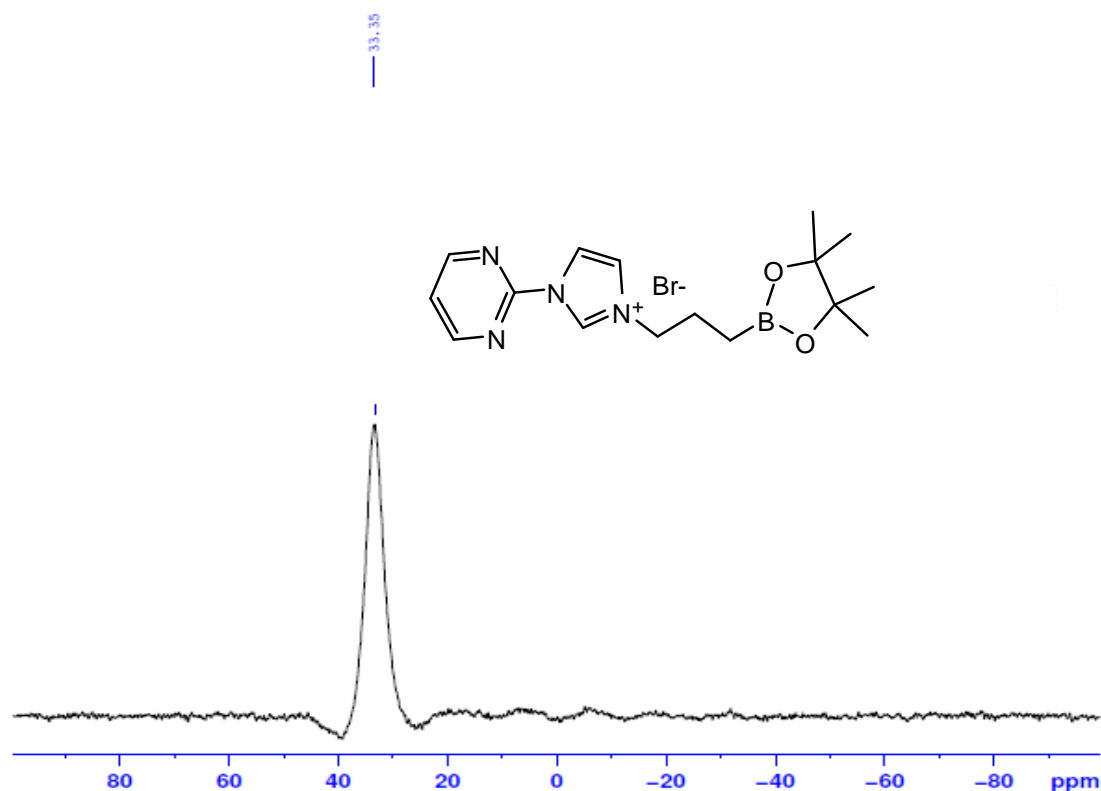


RMN  $^{11}\text{B}$ 

128MHz

solvant : chloroforme

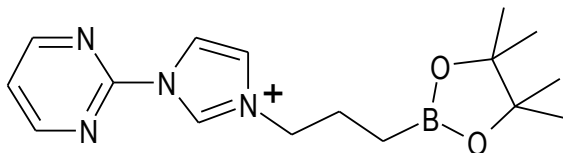
composé 7



Spectre IR su sel d'imidazolium 7

## Mesure de la masse exacte du composé (7) par MS haute résolution.

### 1. Echantillon



Composé : 7

Formule brute :  $C_{16}H_{24}N_4O_2B^+$

Maximum isotopique : 315.1986 Da

### 2. Conditions expérimentales

#### Matériel

Les analyses ont été effectuées avec un spectromètre de masse QStar Elite (Applied Biosystems SCIEX) équipé d'une source d'ionisation à pression atmosphérique (API) assistée pneumatiquement.

L'échantillon a été ionisé en mode electrospray positif dans les conditions suivantes : tension electrospray (ISV) : 5500 V ; tension d'orifice (OR) : 20 V ; pression du gaz de nébulisation (air) : 20 psi.

Le spectre de masse haute résolution (MS) a été obtenu avec un analyseur temps de vol (TOF). La mesure de masse exacte a été effectuée en triplicat avec un double étalonnage interne.

#### Méthode

L'échantillon est dissout dans 400  $\mu$ L de dichlorométhane puis dilué au 1/10<sup>5</sup> dans une solution de méthanol à 3mM d'acétate d'ammonium.

Etant donnée la masse du composé ciblé, les ions choisis pour références internes sont l'adduit ammonium,  $[M+NH_4]^+$ , et l'ion pseudo-moléculaire,  $[M+H]^+$ , de deux oligomères du poly(éthylène glycol) (PEG300) attendus respectivement à m/z 300.2016 et m/z 327.2013.

La solution de l'extrait est introduite dans la source d'ionisation par infusion à un débit de 10  $\mu$ L/min.

### 3. Résultats

L'ionisation electrospray en mode positif de l'échantillon 7 génère principalement un massif isotopique à la valeur de m/z attendue pour le cation recherché. La masse exacte théorique du maximum isotopique est 315.1986 Da.

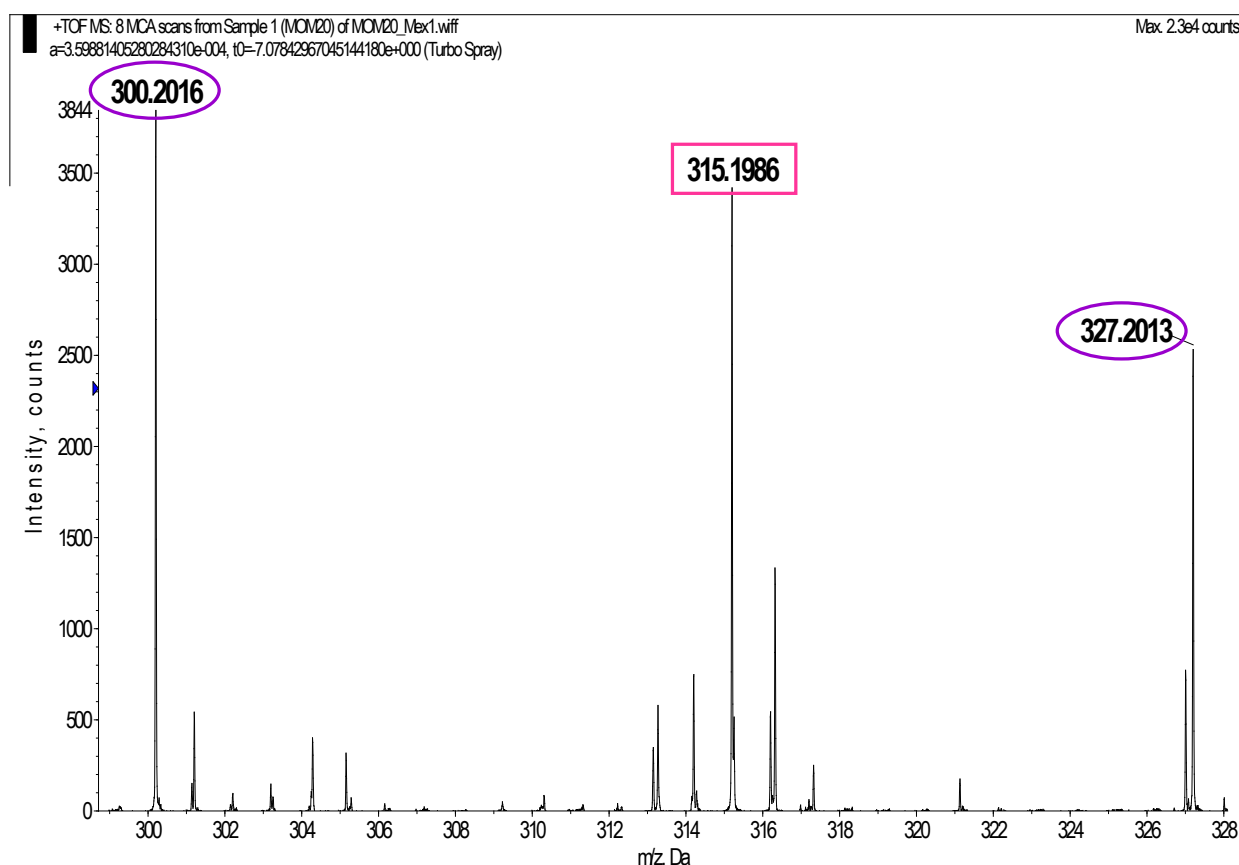
Les mesures de masse haute résolution ont été effectuées pour ce maximum isotopique. Les données expérimentales obtenues sont présentées dans le Tableau 1.

Un exemple de spectre de masse haute résolution obtenu après ionisation electrospray en mode positif de l'échantillon **7** est présenté Figure 1. Le massif isotopique observé correspond bien à celui d'un cation contenant un atome de bore.

|                        |   | m/z      | erreur (mDa) | erreur (ppm) |
|------------------------|---|----------|--------------|--------------|
| valeur théorique       |   | 315.1986 | -            | -            |
| valeurs expérimentales | 1 | 315.1986 | 0            | 0            |
|                        | 2 | 315.1984 | - 0.2        | - 0.6        |
|                        | 3 | 315.1985 | - 0.1        | - 0.3        |

Ces mesures expérimentales sont associées au maximum isotopique d'un ion de composition élémentaire  $C_{16}H_{24}N_4O_2B$ .

**Tableau 1** – Mesures de masse haute résolution de l'ion obtenu après ionisation electrospray en mode positif de l'échantillon **7**.



**Figure 1** – Spectre de masse haute résolution en mode electrospray positif de l'échantillon **7** (exp. n° 1). L'ion ciblé est détecté à m/z 315.1986 et les pics retenus pour l'étalonnage interne sont observés respectivement à m/z 300.2016 et m/z 327.2013.

#### 4. Conclusion

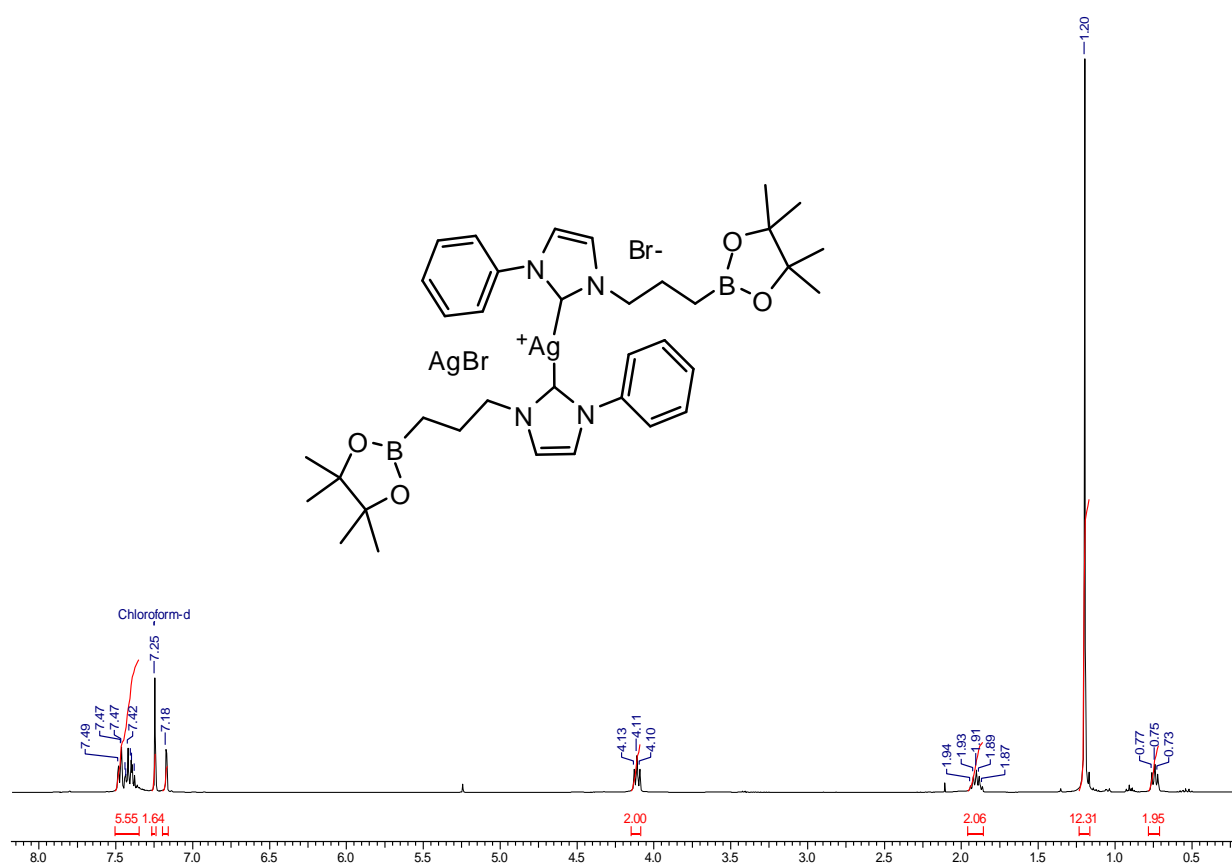
L'analyse par spectrométrie de masse haute résolution de l'échantillon **7** permet de conclure à la présence d'un cation de formule brute  $C_{16}H_{24}N_4O_2B^+$ , soit une masse exacte au maximum isotopique de **315.1986 Da** avec une **erreur inférieure à 1 ppm**.

Il pourrait donc s'agir du cation dont la structure a été proposée.

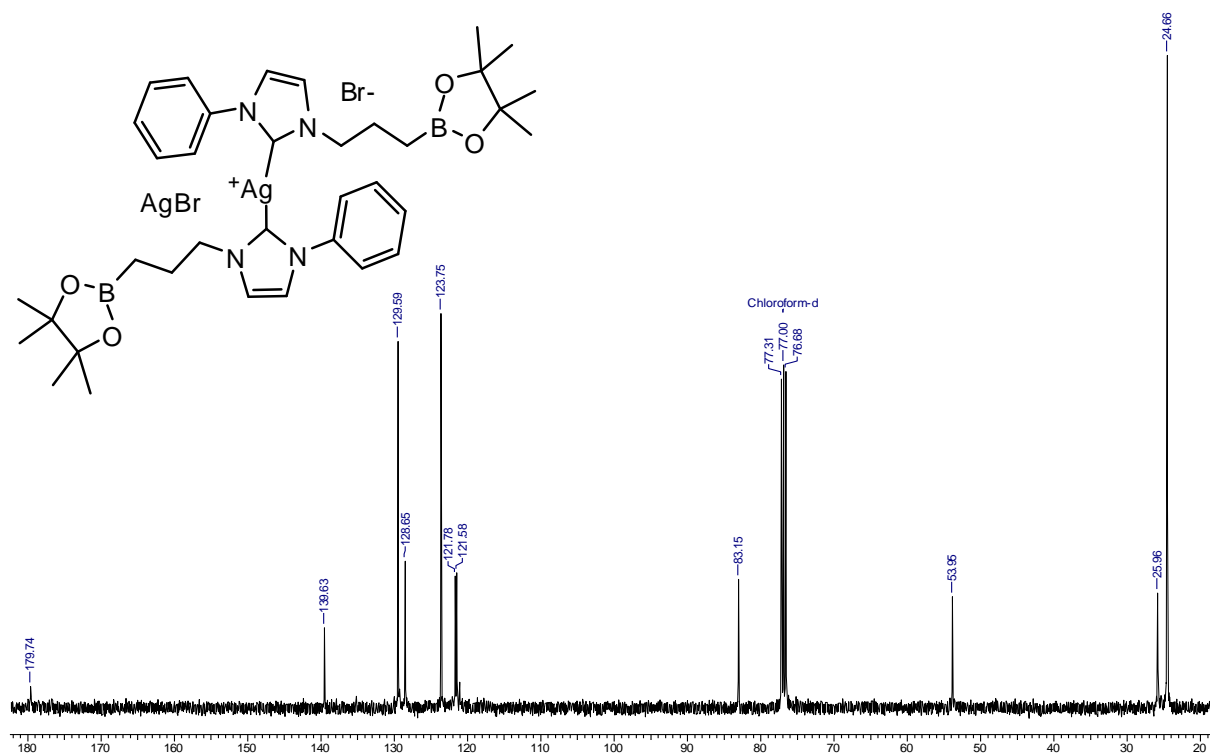
RMN  $^1H$ 

400 MHz

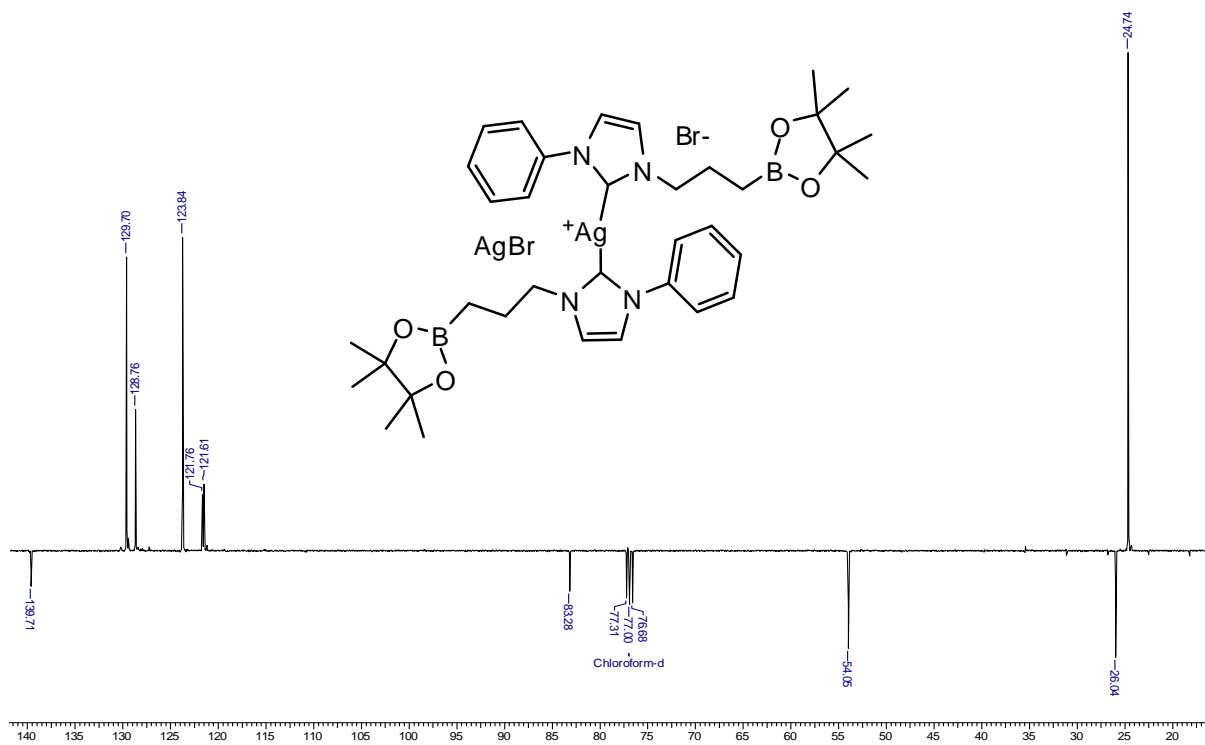
solvant : chloroforme

composé **8**

RMN  $^{13}\text{C}$  100 MHz solvant : chloroforme composé **8**

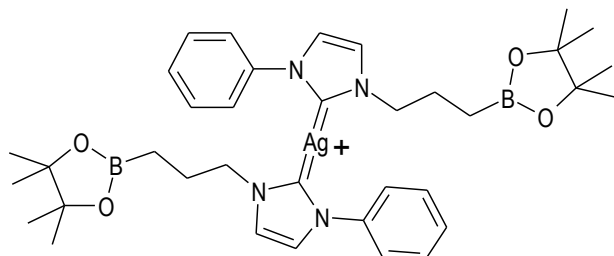


DEPT 100 MHz solvant : chloroforme composé **8**



## Mesure de la masse exacte du composé (8) par MS haute résolution.

### 1. Echantillon



**Composé : 8**

Formule brute : C<sub>36</sub>H<sub>50</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>B<sub>2</sub>Ag<sup>+</sup>

Maximum isotopique : 731.3063 Da

### 2. Conditions expérimentales

#### Matériel

Les analyses ont été effectuées avec un spectromètre de masse QStar Elite (Applied Biosystems SCIEX) équipé d'une source d'ionisation à pression atmosphérique (API) assistée pneumatiquement.

L'échantillon a été ionisé en mode electrospray positif dans les conditions suivantes : tension electrospray (ISV) : 5500 V ; tension d'orifice (OR) : 30 V ; pression du gaz de nébulisation (air) : 20 psi.

Le spectre de masse haute résolution (MS) a été obtenu avec un analyseur temps de vol (TOF). La mesure de masse exacte a été effectuée en triplicat avec un double étalonnage interne.

#### Méthode

L'échantillon est dissout dans 450 μL de dichlorométhane puis dilué au 1/10<sup>4</sup> dans une solution de méthanol à 3mM d'acétate d'ammonium.

Etant donnée la masse du composé ciblé, les ions choisis pour références internes sont les adduits ammonium, [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, de deux oligomères du poly(éthylène glycol) (PEG600) attendus respectivement à m/z 696.4375 et m/z 740.4637.

La solution de l'extrait est introduite dans la source d'ionisation par infusion à un débit de 10 μL/min.

### 3. Résultats

L'ionisation electrospray en mode positif de l'échantillon **8** génère principalement un massif isotopique à la valeur de m/z attendue pour le cation recherché. La masse exacte théorique du maximum isotopique est 731.3063 Da.

Les mesures de masse haute résolution ont été effectuées pour ce maximum isotopique. Les données expérimentales obtenues sont présentées dans le Tableau 1.

Un exemple de spectre de masse haute résolution obtenu après ionisation electrospray en mode positif de l'échantillon **8** est présenté Figure 1. Le massif isotopique observé correspond bien à celui d'un cation contenant deux atomes de bore et un atome d'argent.

|                        |   | m/z      | erreur (mDa) | erreur (ppm) |
|------------------------|---|----------|--------------|--------------|
| valeur théorique       |   | 731.3063 | -            | -            |
| valeurs expérimentales | 1 | 731.3083 | + 2.0        | + 2.7        |
|                        | 2 | 731.3084 | + 2.1        | + 2.9        |
|                        | 3 | 731.3084 | + 2.1        | + 2.9        |

Ces mesures expérimentales sont associées au maximum isotopique d'un ion de composition élémentaire  $C_{36}H_{50}N_4O_4B_2Ag$ .

Tableau 1 – Mesures de masse haute résolution de l'ion obtenu après ionisation electrospray en mode positif de l'échantillon **8**.

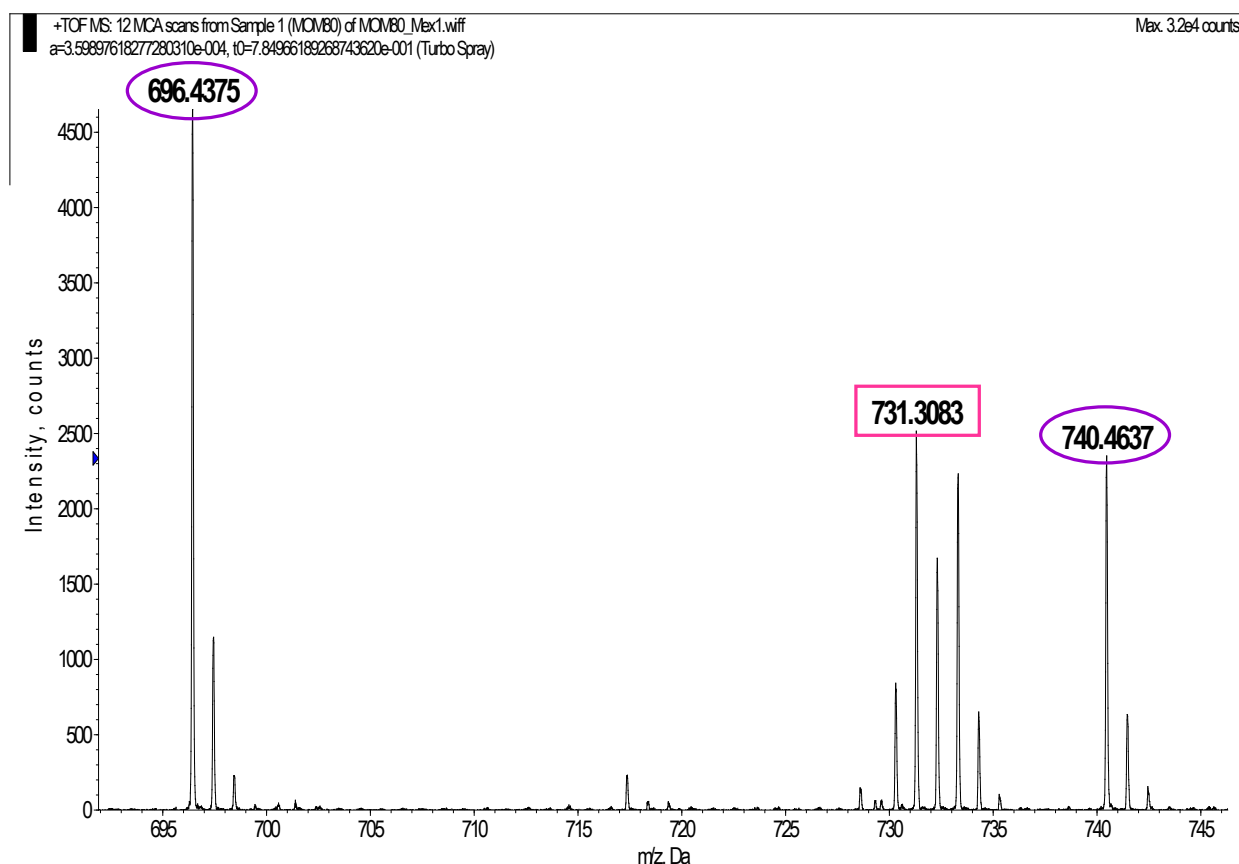


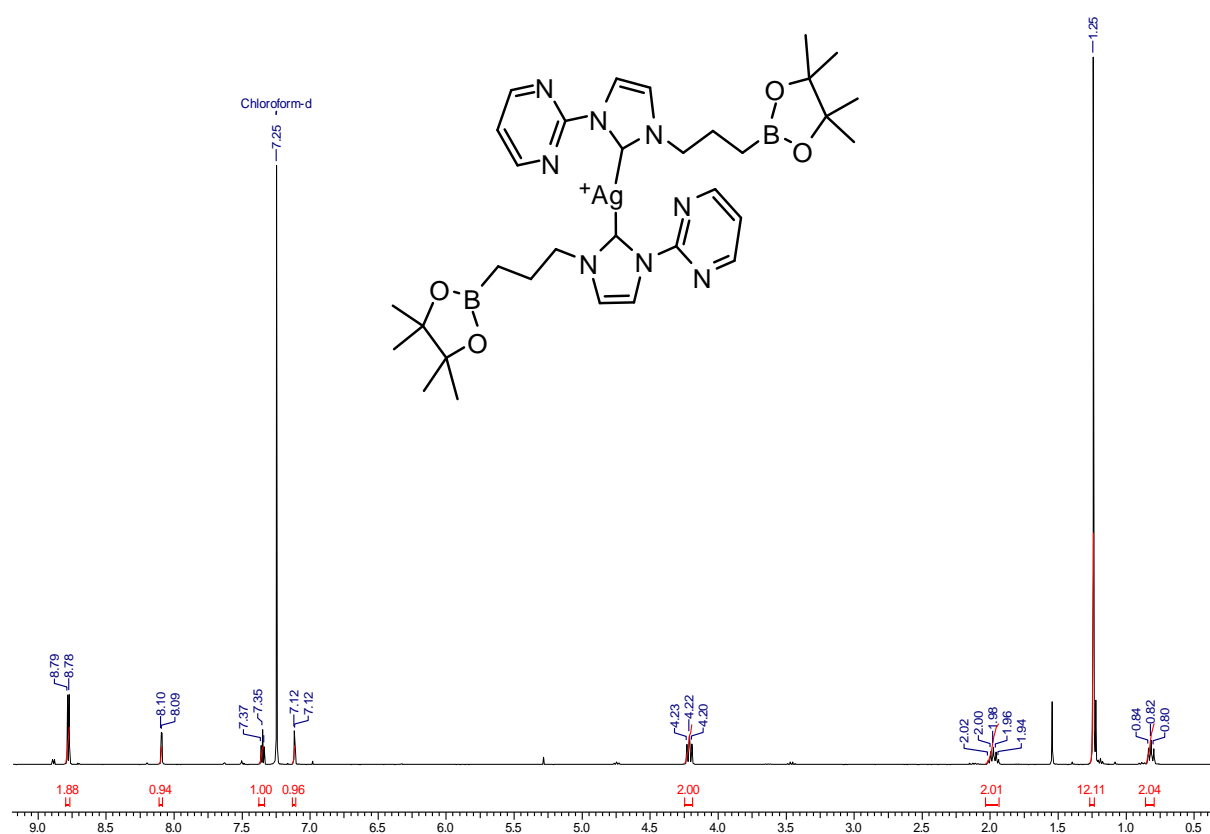
Figure 1 – Spectre de masse haute résolution en mode électrospray positif de l'échantillon **8** (exp. n° 1). L'ion ciblé est détecté à  $m/z$  731.3083 et les pics retenus pour l'étalonnage interne sont observés respectivement à  $m/z$  696.4375 et  $m/z$  740.4637.

#### 4. Conclusion

L'analyse par spectrométrie de masse haute résolution de l'échantillon **8** permet de conclure à la présence d'un cation de formule brute  $C_{36}H_{50}N_4O_4B_2Ag^+$ , soit une masse exacte au maximum isotopique de **731.3063 Da** avec une **erreur inférieure à 3 ppm**.

Il pourrait donc s'agir du cation dont la structure a été proposée.

RMN  $^1H$                       400 MHz                      solvant : chloroforme                      composé **9**



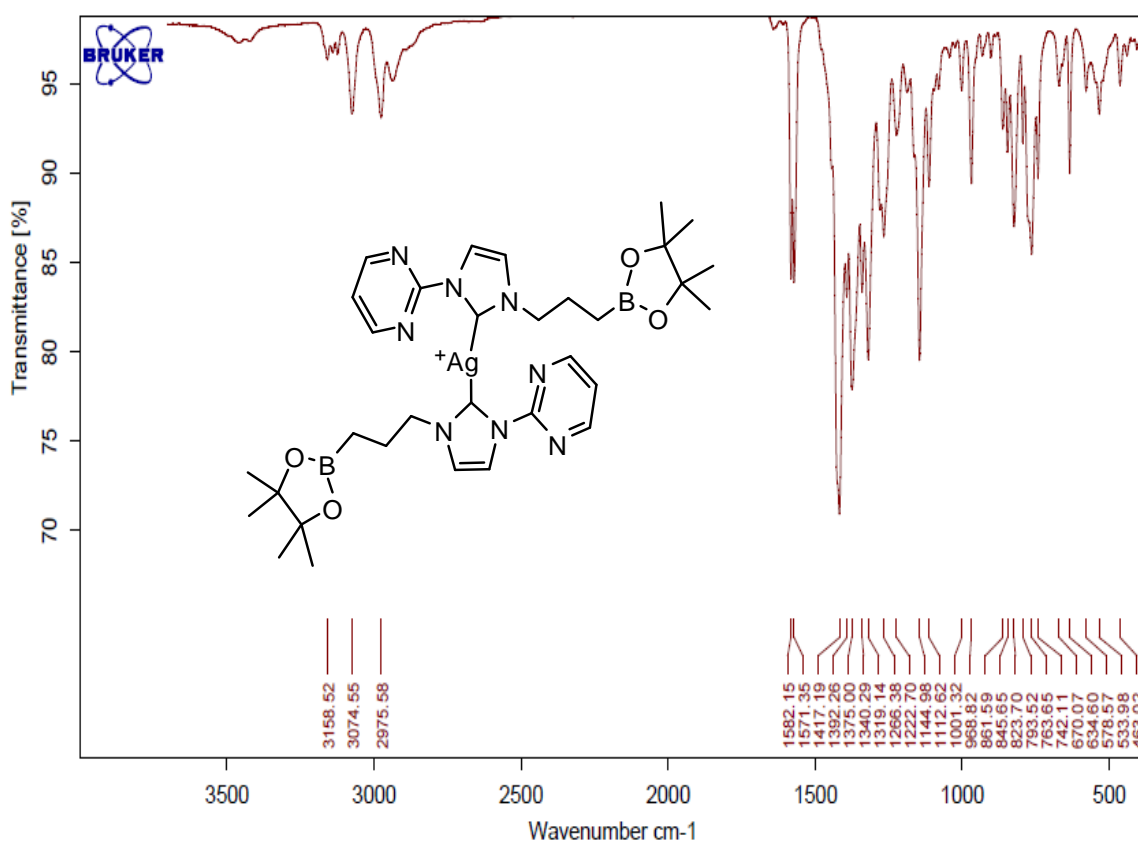
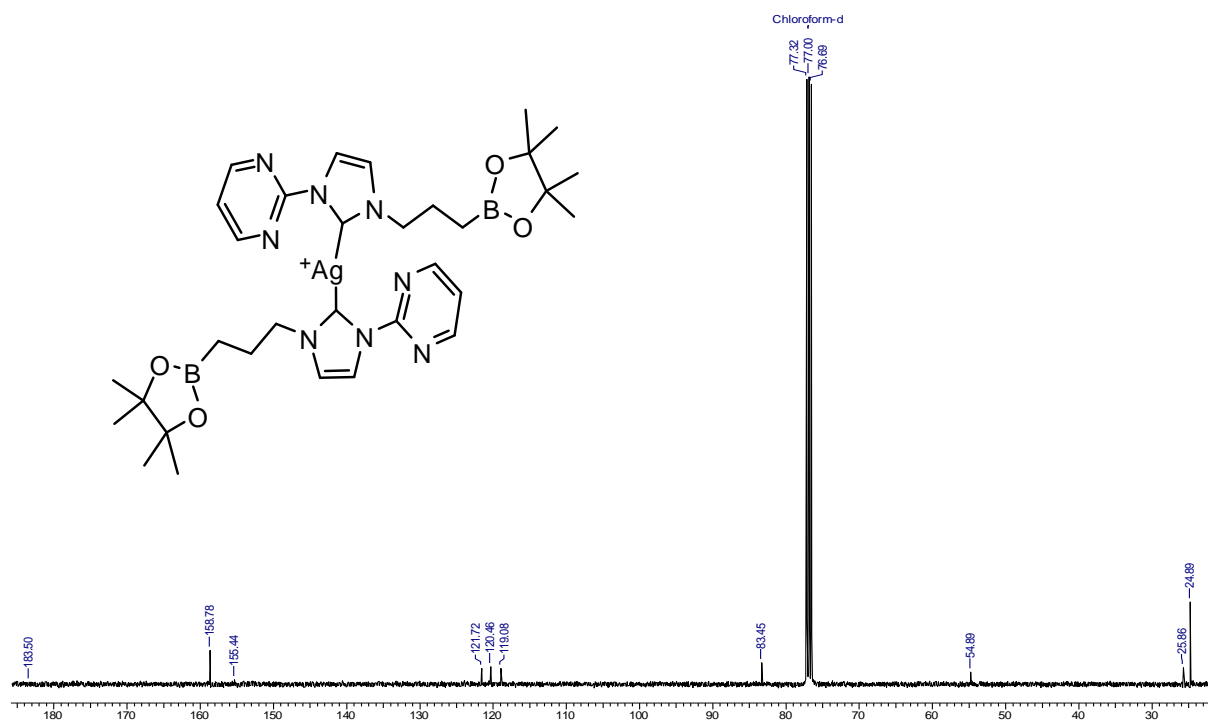


RMN  $^{13}\text{C}$ 

100 MHz

solvant : chloroforme

composé 9

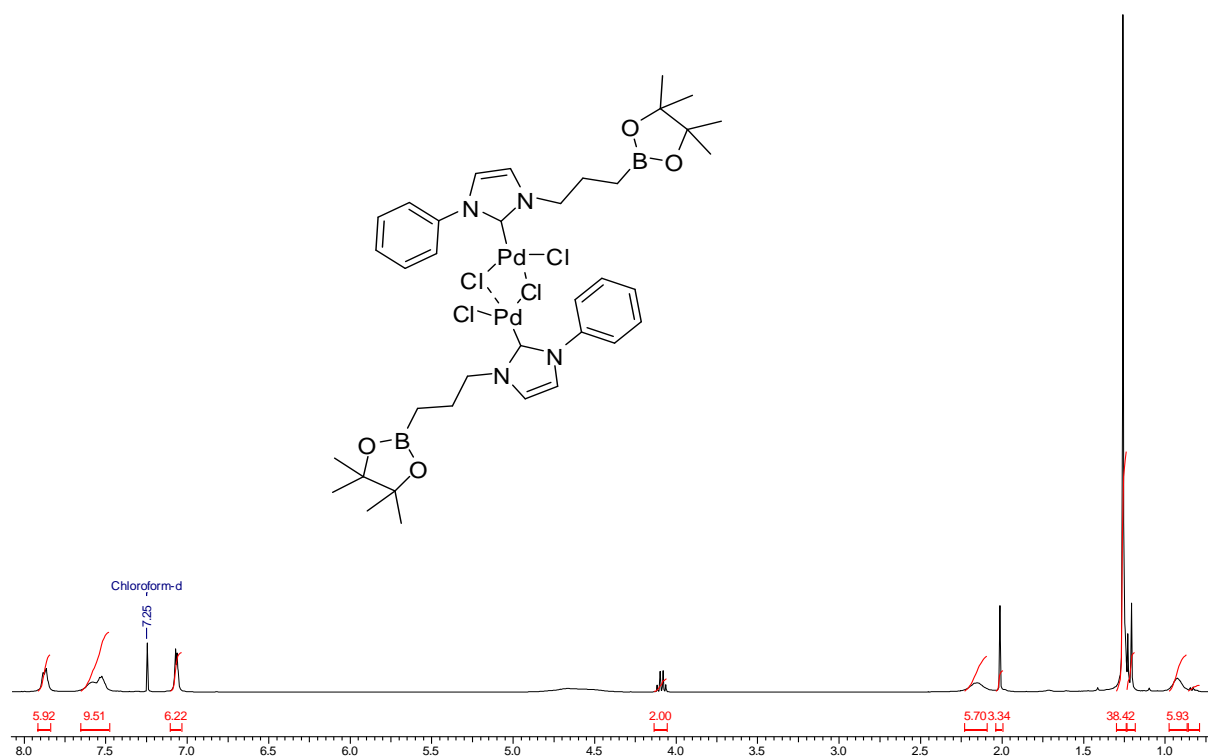


Spectre IR du complexe d'argent AgBr(pyrimidin-CarbImid) 9.

RMN  $^1\text{H}$ 

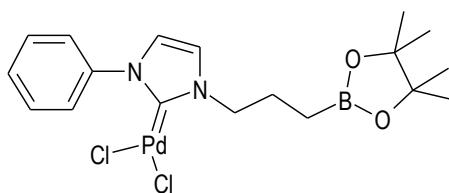
400 MHz

solvant : chloroforme

composé **10**

Mesure de la masse exacte du composé (**10**) par MS haute résolution.

### 1. Echantillon



Composé : **10**

Formule brute :  $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2\text{BPdCl}_2$

Maximum isotopique : 490.0425 Da

### 2. Conditions expérimentales

#### Matériel

Les analyses ont été effectuées avec un spectromètre de masse QStar Elite (Applied Biosystems SCIEX) équipé d'une source d'ionisation à pression atmosphérique (API) assistée pneumatiquement.

L'échantillon a été ionisé en mode electrospray positif dans les conditions suivantes : tension electrospray (ISV) : 5500 V ; tension d'orifice (OR) : 10 V ; pression du gaz de nébulisation (air) : 20 psi.

Le spectre de masse haute résolution (MS) a été obtenu avec un analyseur temps de vol (TOF). La mesure de masse exacte a été effectuée en triplicat avec un double étalonnage interne.

### Méthode

L'échantillon est dissout dans 450 $\mu$ L de dichlorométhane puis dilué au 1/10<sup>4</sup> dans une solution de méthanol à 0.1mM de chlorure de sodium.

Etant donnée la masse du composé ciblé, les ions choisis pour références internes sont les adduits sodium, [M+Na]<sup>+</sup>, de deux oligomères du poly(éthylène glycol) (PEG600) attendus respectivement à m/z 481.2619 et m/z 525.2881.

La solution de l'extrait est introduite dans la source d'ionisation par infusion à un débit de 10  $\mu$ L/min.

### 3. Résultats

L'ionisation electrospray en mode positif de l'échantillon **10** génère principalement l'adduit sodium, [M+Na]<sup>+</sup>, dont la masse exacte théorique du maximum isotopique est 513.0318.

Les mesures de masse haute résolution ont été effectuées pour ce maximum isotopique. Les données expérimentales obtenues sont présentées dans le Tableau 1.

Un exemple de spectre de masse haute résolution obtenu après ionisation electrospray en mode positif de l'échantillon **10** est présenté Figure 1. Le massif isotopique observé correspond bien à celui d'un cation contenant un atome de bore, deux atomes de chlore et un atome de palladium.

|  |   | m/z      | erreur (mDa) | erreur (ppm) |
|--|---|----------|--------------|--------------|
| valeur théorique   |   | 513.0318 | -            | -            |
| valeurs expérimentales   | 1 | 513.0303 | - 1.5        | - 2.9        |
|  | 2 | 513.0299 | - 1.9        | - 3.7        |
|  | 3 | 513.0302 | - 1.6        | - 3.1        |
| Ces mesures expérimentales sont associées au maximum isotopique d'un ion de composition élémentaire C <sub>18</sub> H <sub>25</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> BCl <sub>2</sub> PdNa. |   |          |              |              |

Tableau 1 – Mesures de masse haute résolution de l'ion  $[M+Na]^+$  obtenu après ionisation électrospray en mode positif de l'échantillon **10**.

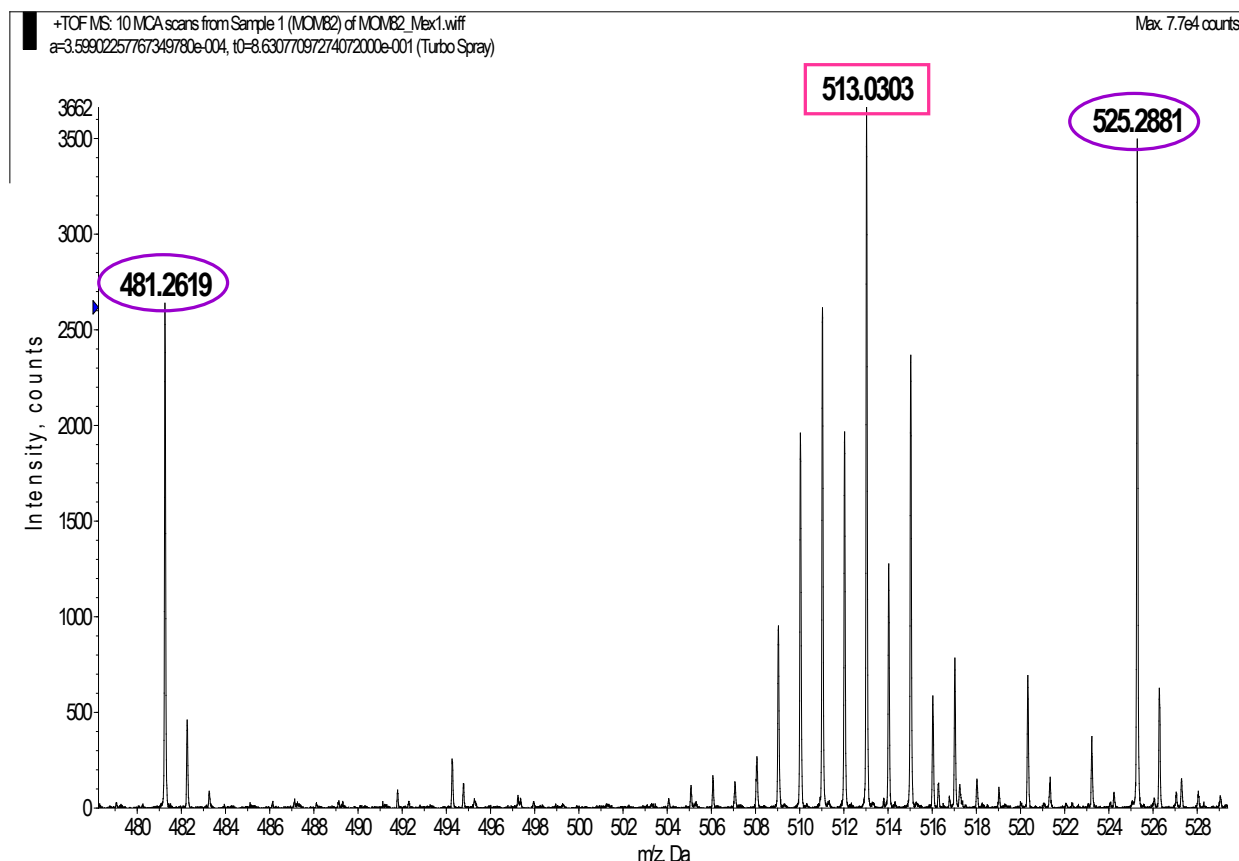


Figure 1 – Spectre de masse haute résolution en mode électrospray positif de l'échantillon **10** (exp. n° 3). L'ion ciblé est détecté à  $m/z$  513.0303 et les pics retenus pour l'étalonnage interne sont observés respectivement à  $m/z$  481.2619 et  $m/z$  525.2881.

#### 4. Conclusion

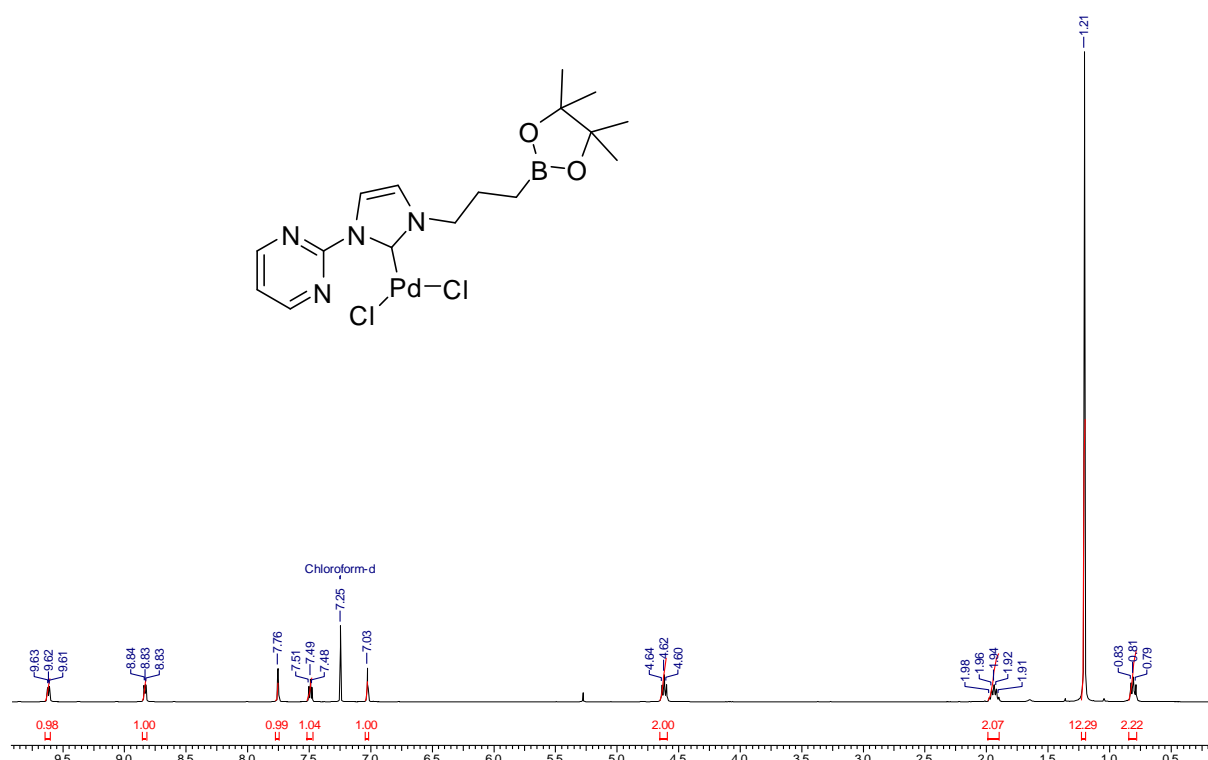
L'analyse par spectrométrie de masse haute résolution de l'échantillon **10** permet de conclure à la présence d'un composé de formule brute  $C_{18}H_{25}N_2O_2BCl_2Pd$ , soit une masse exacte au maximum isotopique de **490.0425 Da** avec une **erreur inférieure à 4 ppm**.

Il pourrait donc s'agir du composé dont la structure a été proposée.

RMN  $^1\text{H}$ 

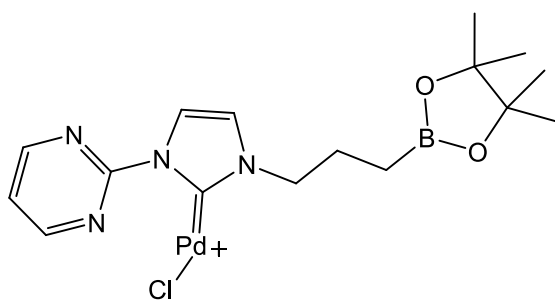
400 MHz

solvant : chloroforme

composé **11**

Mesure de la masse exacte du composé (**11**) par MS haute résolution.

### 1. Echantillon



Composé : **11**

Formule brute :  $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_2\text{ClBPd}^+$

Maximum isotopique : 455.0632 Da

### 2. Conditions expérimentales

#### Matériel

Les analyses ont été effectuées avec un spectromètre de masse QStar Elite (Applied Biosystems SCIEX) équipé d'une source d'ionisation à pression atmosphérique (API) assistée pneumatiquement.

L'échantillon a été ionisé en mode electrospray positif dans les conditions suivantes : tension electrospray (ISV) : 5500 V ; tension d'orifice (OR) : 50 V ; pression du gaz de nébulisation (air) : 16 psi.

Le spectre de masse haute résolution (MS) a été obtenu avec un analyseur temps de vol (TOF). La mesure de masse exacte a été effectuée en triplicat avec un double étalonnage interne.

### Méthode

L'échantillon est dissout dans 400 $\mu$ L de dichlorométhane puis dilué au 1/10<sup>2</sup> dans une solution d'isopropanol à 3mM d'acétate d'ammonium.

Etant donnée la masse du composé ciblé, les ions choisis pour références internes sont les adduits ammonium,  $[M+NH_4]^+$ , de deux oligomères du poly(propylène glycol) (PPG425) attendus respectivement à m/z 442.3374 et m/z 500.3792.

La solution de l'extrait est introduite dans la source d'ionisation par infusion à un débit de 10  $\mu$ L/min.

### 3. Résultats

L'ionisation electrospray en mode positif de l'échantillon **11** génère principalement un massif isotopique à la valeur de m/z attendue pour le cation recherché. La masse exacte théorique du maximum isotopique est 455.0632 Da.

Les mesures de masse haute résolution ont été effectuées pour ce maximum isotopique. Les données expérimentales obtenues sont présentées dans le Tableau 1.

Un exemple de spectre de masse haute résolution obtenu après ionisation electrospray en mode positif de l'échantillon **11** est présenté Figure 1. Le massif isotopique observé correspond bien à celui d'un cation contenant un atome de chlore, un atome de bore et un atome de palladium.

|  |   | m/z      | erreur (mDa) | erreur (ppm) |
|--|---|----------|--------------|--------------|
| valeur théorique   |   | 455.0632 | -            | -            |
| valeurs expérimentales   | 1 | 455.0632 | 0            | 0            |
|  | 2 | 455.0634 | + 0.2        | + 0.4        |
|  | 3 | 455.0637 | + 0.5        | + 1.1        |
| Ces mesures expérimentales sont associées au maximum isotopique d'un ion de composition élémentaire C <sub>16</sub> H <sub>23</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> ClBPd. |   |          |              |              |

Tableau 1 – Mesures de masse haute résolution de l'ion obtenu après ionisation electrospray en mode positif de l'échantillon **11**.

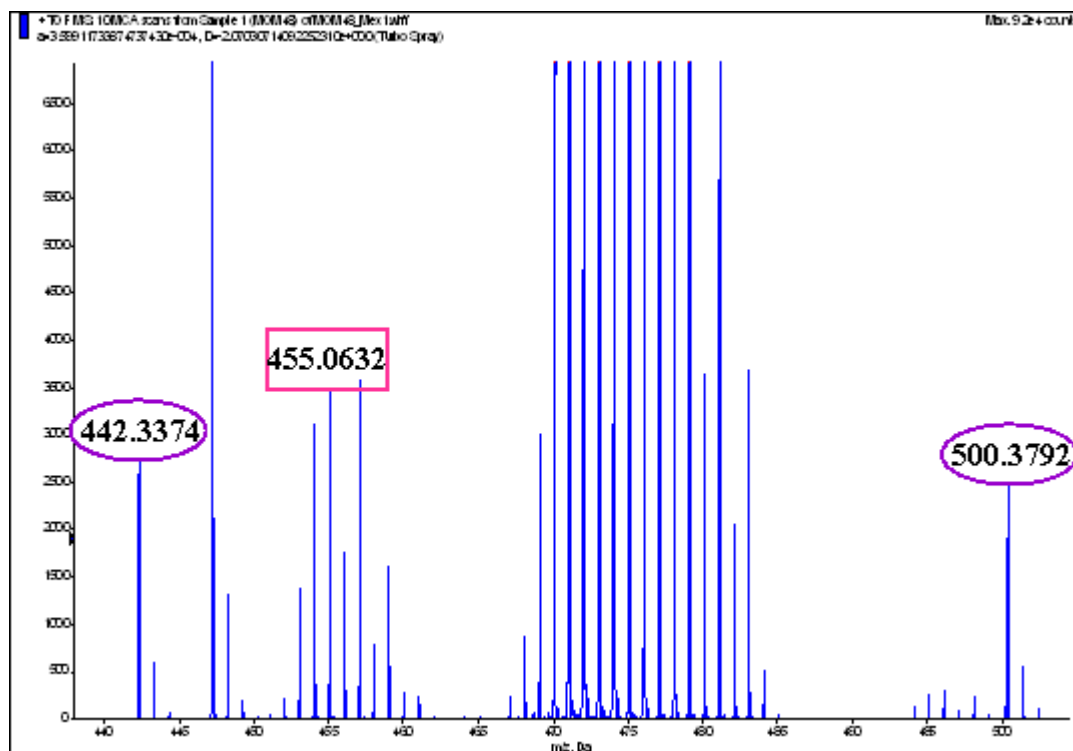


Figure 1 – Spectre de masse haute résolution en mode electrospray positif de l'échantillon **11** (exp. n° 1). L'ion ciblé est détecté à m/z 455.0632 et les pics retenus pour l'étalonnage interne sont observés respectivement à m/z 442.3374 et m/z 500.3792.

#### 4. Conclusion

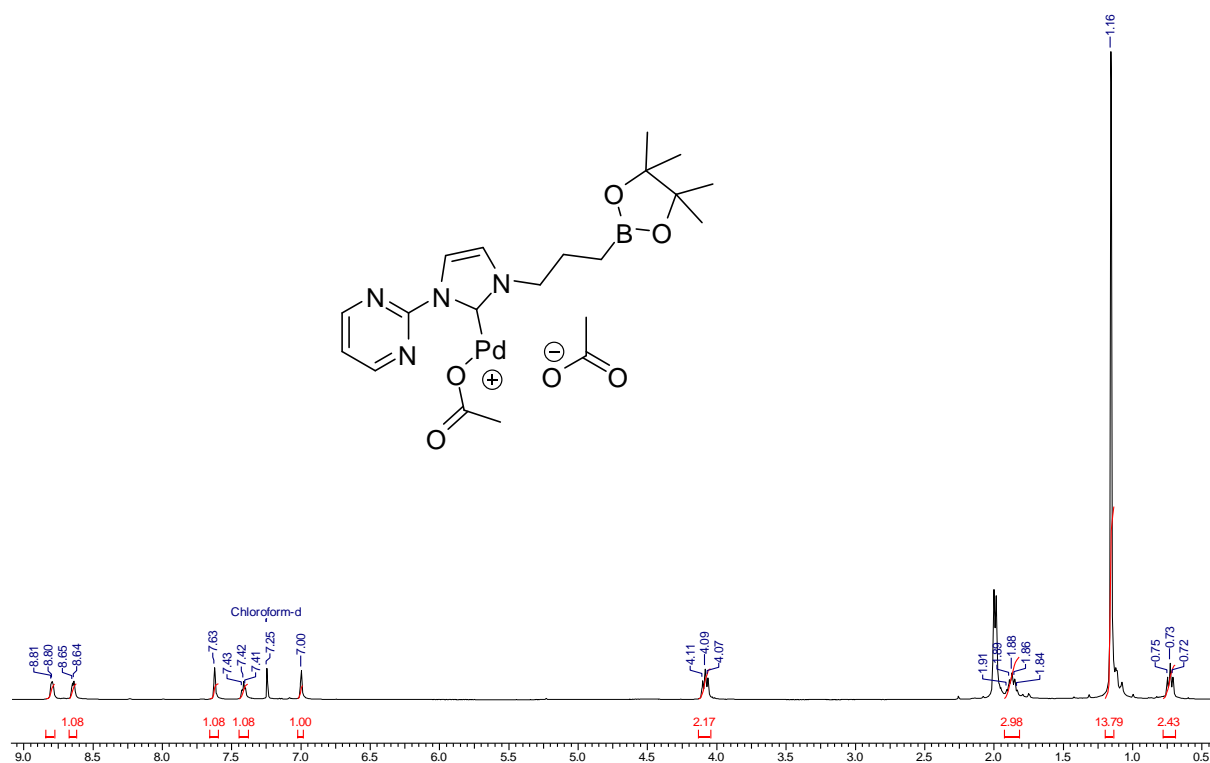
L'analyse par spectrométrie de masse haute résolution de l'échantillon **11** permet de conclure à la présence d'un cation de formule brute  $C_{16}H_{23}N_4O_2ClBPd^+$ , soit une masse exacte au maximum isotopique de **455.0632 Da** avec une **erreur inférieure à 2 ppm**.

Il pourrait donc s'agir du cation dont la structure a été proposée.

RMN  $^1\text{H}$ 

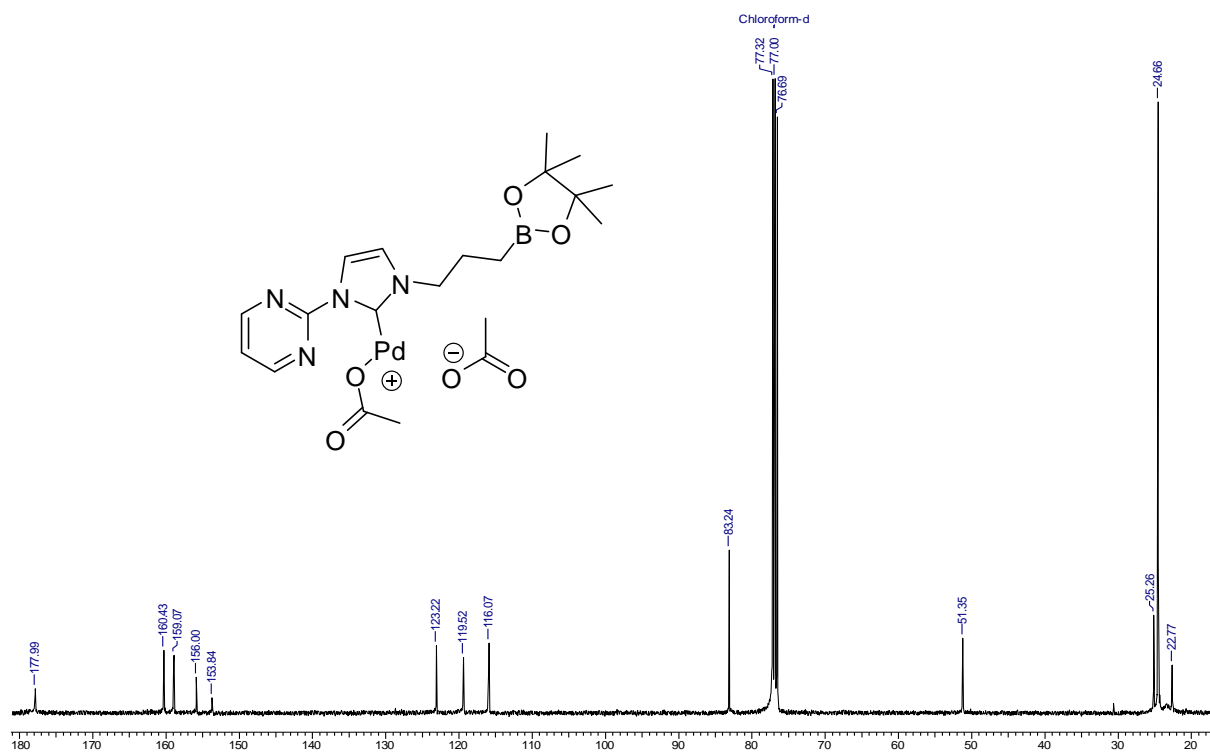
400 MHz

solvant : chloroforme

composé **12**RMN  $^{13}\text{C}$ 

100 MHz

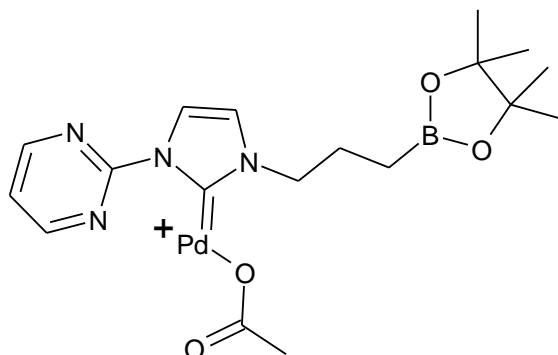
solvant : chloroforme

composé **12**



## Mesure de la masse exacte du composé (12) par MS haute résolution.

### 1. Echantillon



**Composé : 12**

Formule brute :  $C_{18}H_{26}N_4O_4BPd^+$

Maximum isotopique : 479.1076 Da

### 2. Conditions expérimentales

#### Matériel

Les analyses ont été effectuées avec un spectromètre de masse QStar Elite (Applied Biosystems SCIEX) équipé d'une source d'ionisation à pression atmosphérique (API) assistée pneumatiquement.

L'échantillon a été ionisé en mode electrospray positif dans les conditions suivantes : tension electrospray (ISV) : 5500 V ; tension d'orifice (OR) : 20 V ; pression du gaz de nébulisation (air) : 20 psi.

Le spectre de masse haute résolution (MS) a été obtenu avec un analyseur temps de vol (TOF). La mesure de masse exacte a été effectuée en triplicat avec un double étalonnage interne.

#### Méthode

L'échantillon est dissout dans 1mL de dichlorométhane puis dilué au  $1/10^3$  dans une solution de méthanol à 3mM d'acétate d'ammonium.

Etant donnée la masse du composé ciblé, les ions choisis pour références internes sont les adduits ammonium,  $[M+NH_4]^+$ , de deux oligomères du poly(propylène glycol) (PPG425) attendus respectivement à  $m/z$  442.3374 et  $m/z$  500.3792.

La solution de l'extrait est introduite dans la source d'ionisation par infusion à un débit de 20  $\mu$ L/min.

### 3. Résultats

L'ionisation electrospray en mode positif de l'échantillon **12** génère principalement un massif isotopique à la valeur de  $m/z$  attendue pour le cation recherché. La masse exacte théorique du maximum isotopique est 476.1076 Da.

Les mesures de masse haute résolution ont été effectuées pour ce maximum isotopique. Les données expérimentales obtenues sont présentées dans le Tableau 1.

Un exemple de spectre de masse haute résolution obtenu après ionisation electrospray en mode positif de l'échantillon **12** est présenté Figure 1. Le massif isotopique observé correspond bien à celui d'un cation contenant un atome de bore et un atome de palladium.

|                        |   | m/z      | erreur (mDa) | erreur (ppm) |
|------------------------|---|----------|--------------|--------------|
| valeur théorique       |   | 479.1076 | -            | -            |
| valeurs expérimentales | 1 | 479.1089 | + 1.3        | + 2.7        |
|                        | 2 | 479.1091 | + 1.5        | + 3.1        |
|                        | 3 | 479.1091 | + 1.5        | + 3.1        |

Ces mesures expérimentales sont associées au maximum isotopique d'un ion de composition élémentaire  $C_{18}H_{26}N_4O_4BPd$ .

**Tableau 1** – Mesures de masse haute résolution de l'ion  $m/z$  479, obtenues après ionisation electrospray en mode positif de l'échantillon **12**.

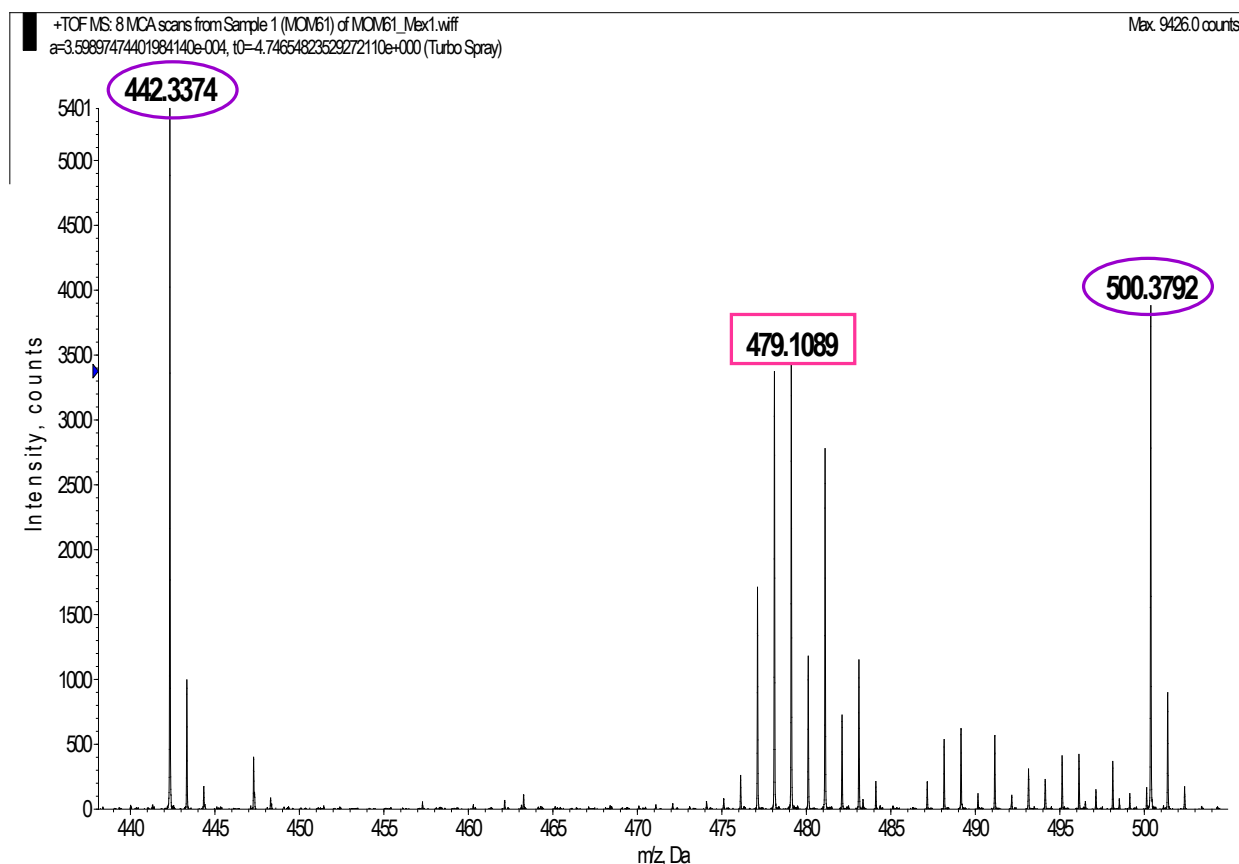


Figure 1 – Spectre de masse haute résolution en mode électrospray positif de l'échantillon **12** (exp. n° 1). L'ion ciblé est détecté à  $m/z$  479.1089 et les pics retenus pour l'étalonnage interne sont observés respectivement à  $m/z$  442.3374 et  $m/z$  500.3792.

#### 4. Conclusion

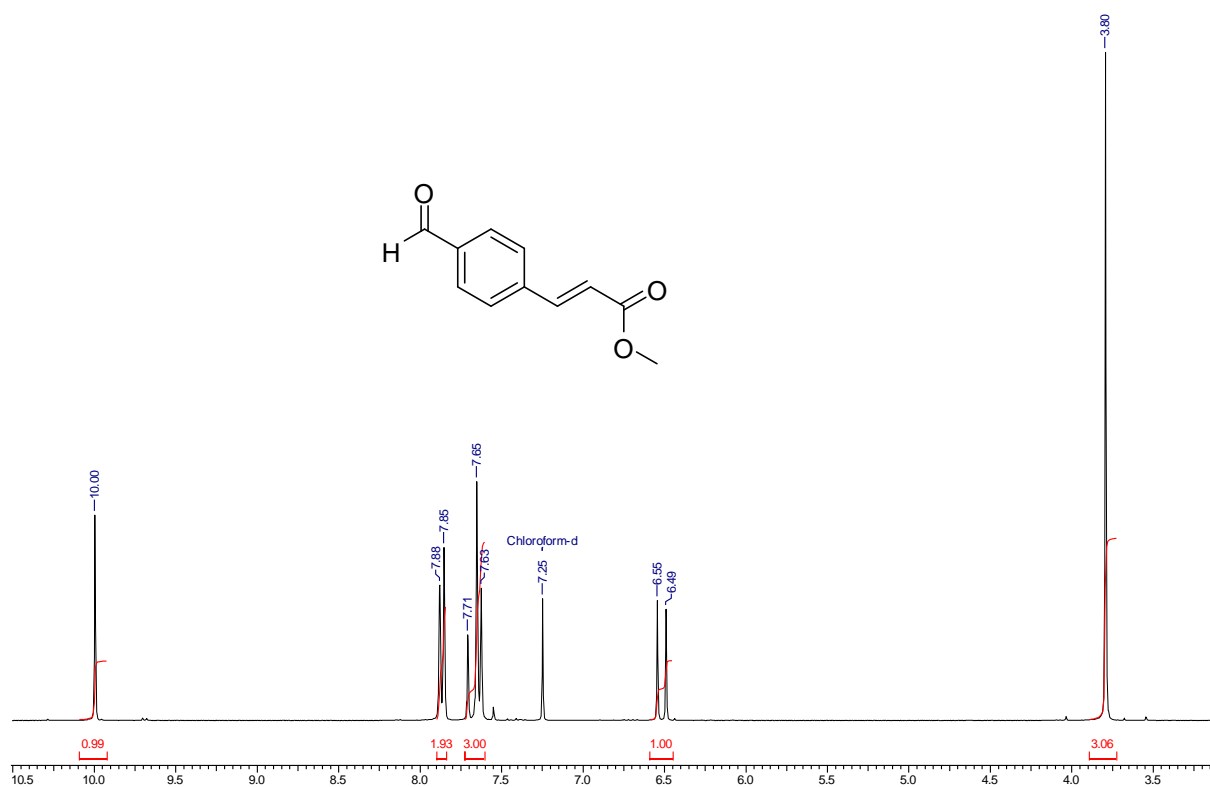
L'analyse par spectrométrie de masse haute résolution de l'échantillon **12** permet de conclure à la présence d'un composé de formule brute  $C_{18}H_{26}N_4O_4BPd^+$ , soit une masse exacte au maximum isotopique de **479.1076 Da** avec une **erreur inférieure à 4 ppm**.

Il pourrait donc s'agir du cation dont la structure a été proposée.

RMN  $^1H$ 

400 MHz

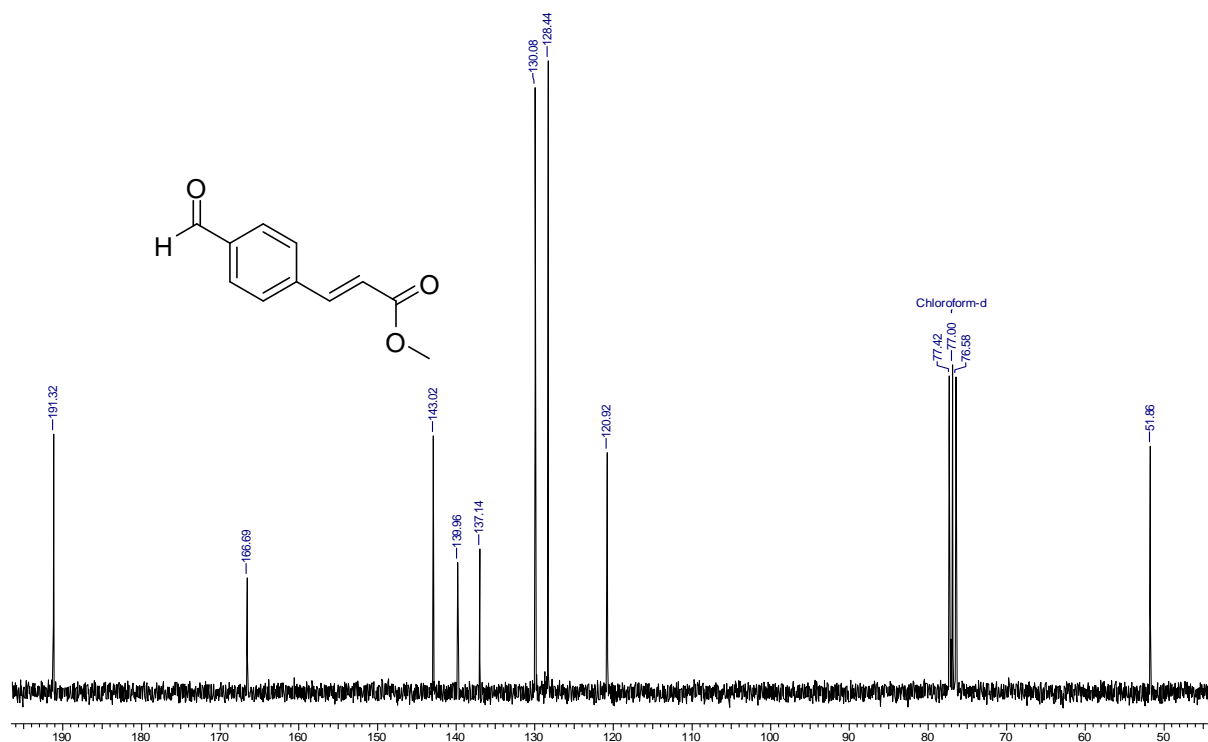
solvant : chloroforme

composé **13**

RMN  $^{13}\text{C}$ 

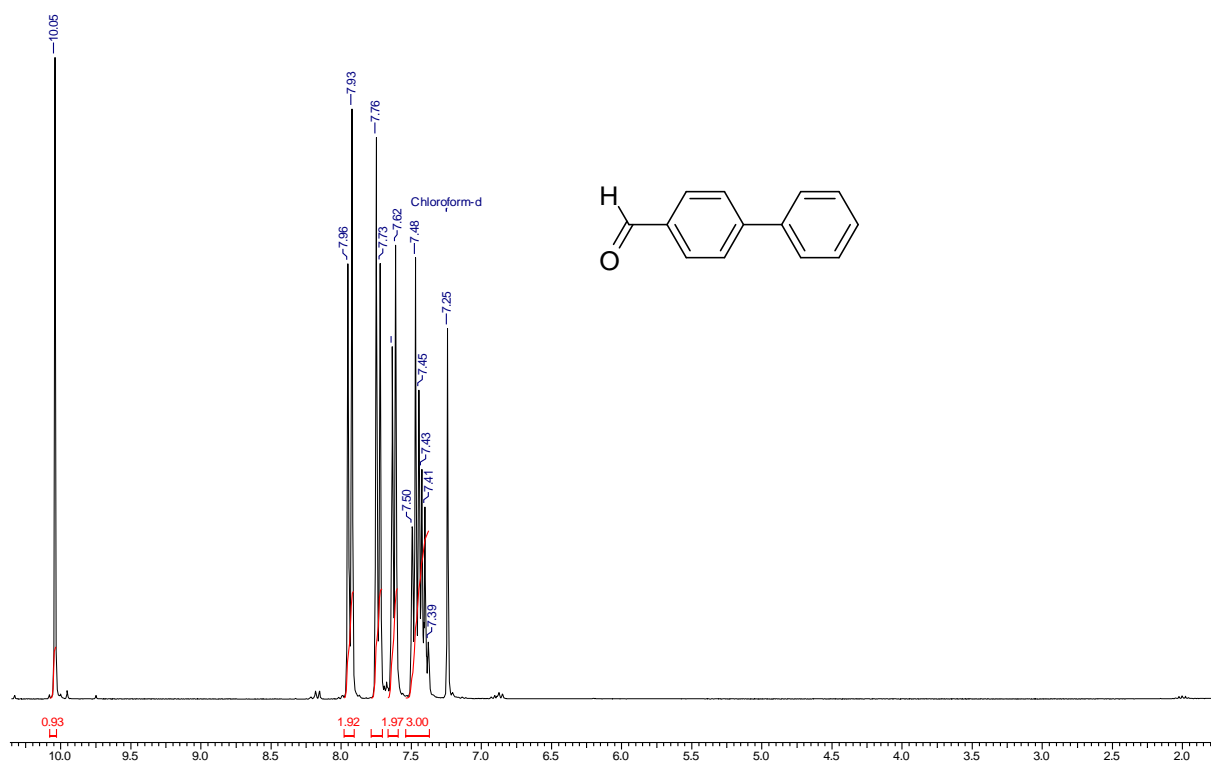
100 MHz

solvant : chloroforme

composé **13**RMN  $^1\text{H}$ 

400 MHz

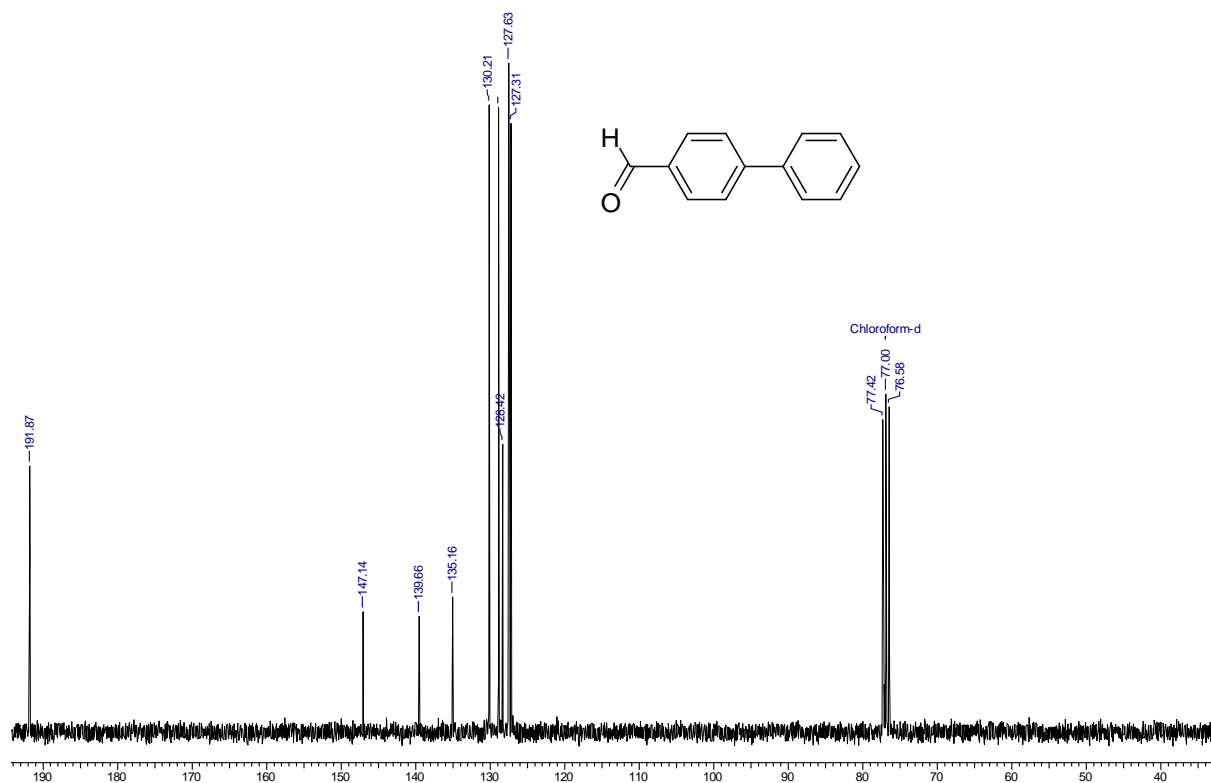
solvant : chloroforme

composé **14**

RMN  $^{13}\text{C}$ 

100 MHz

solvant : chloroforme

composé **14**



# *Partie expérimentale*

---

# *Partie expérimentale*

## *I. Conditions générales*

---



## I. Conditions générales

### I.1. Le milieu réactionnel

Toutes les manipulations sensibles à l'air et/ou à l'humidité sont effectuées sous atmosphère inerte (argon) avec des solvants anhydres. La verrerie a été séchée à l'étuve à 80 °C.

### I.2. Réactifs et solvants

Les réactifs utilisés au cours de ce travail proviennent essentiellement des compagnies : Aldrich, Acros, Alfa Aesar, Prolabo. Tous ces produits sont utilisés sans traitement préalable.

La plupart des réactions sont réalisées avec les solvants commerciaux. Lorsque les traces d'eau doivent être éliminées, ils sont purifiés par distillation sous argon et conservés sur tamis moléculaires 4 Å. Tandis que le tétrahydrofurane est distillé sur le sodium et le benzophénone, le dichlorométhane, toluène, le dioxane et le DFM sont distillés sur CaH<sub>2</sub>.

### I.3. Techniques d'analyse et appareillage

#### I.3.a. Spectrométrie RMN

Les spectres RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C ont été enregistrés sur spectromètres Bruker AV 300 (<sup>1</sup>H 300 MHz, <sup>13</sup>C 75 MHz, <sup>11</sup>B128 MHz) et Bruker AM 400 (<sup>1</sup>H 400 MHz, <sup>13</sup>C 100 MHz, <sup>11</sup>B128 MHz). Les déplacements chimiques  $\delta$  sont donnés en partie par million (ppm) en utilisant le TMS comme référence interne et les constantes de couplage (*J*) en Hertz (Hz).

La multiplicité est exprimée de la manière suivante : singulet (s), singulet élargit (br s), doublet (d), doublet élargit (br d), doublet de doublet (dd), doublet de doublet de doublet (ddd), triplet (t), doublet de triplet (dt), quadriplet (q), multiplet (m),...etc.

La numérotation utilisée lors de la description des spectres RMN n'est pas forcément celle correspondant à la nomenclature systématique.

Les solvants deutérés de solubilisation des produits pour la réalisation des spectres sont précisés à chaque fois.

#### I.3.b. Spectrométrie de masse à haute résolution (HRMS)

Les analyses ont été effectuées avec un spectromètre de masse QStar Elite (Applied Biosystems SCIEX) équipé d'une source d'ionisation à pression atmosphérique (API) assistée pneumatiquement.

L'échantillon a été ionisé en mode electrospray positif dans les conditions suivantes : tension electrospray (ISV) : 5500 V ; tension d'orifice (OR) : 15-45 V ; pression du gaz de nébulisation (air) : 20-22 psi.

Le spectre de masse haute résolution (MS) a été obtenu avec un analyseur temps de vol (TOF). La mesure de masse exacte a été effectuée en triplicat avec un double étalonnage interne.

### **I.3.c. Point de fusion**

Les températures de fusion (Tf) sont mesurées en tube capillaire sur un appareil à point de fusion digital Buchi B-450. Les valeurs obtenues ne sont pas corrigées.

### **I.3.d. Chromatographie**

Les contrôles chromatographiques sur couche mince (CCM) sont réalisés sur des feuilles d'aluminium recouvertes de gel de silice Merck 60 F254 (épaisseur 0.2 mm). La révélation des plaques est effectuée sous une lampe UV et d'une immersion dans une solution éthanolique de *p*-anisaldéhyde ou d'acide phosphomolybdique puis chauffage au moyen d'une plaque chauffante.

Les chromatographies sur colonne ont été réalisées avec gel de silice de type Merck 60 (230-400 mesh ASTM). Le solvant d'élution est un gradient éther de pétrole / EtOAc. Les phases organiques ont été séchées sur sulfate de magnésium et évaporées à l'évaporateur rotatif sous pression réduite.

### **I.3.e. Les rayons X**

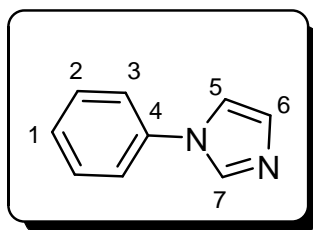
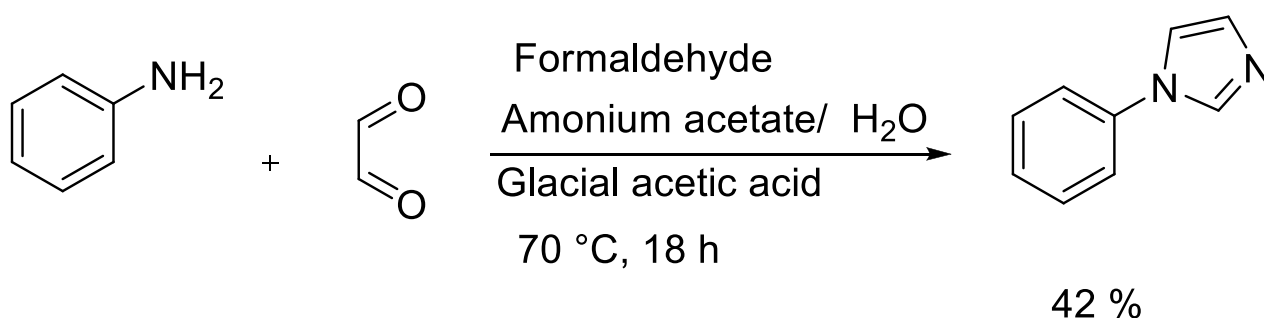
Les données d'intensité ont été recueillies sur un diffractomètre CCD Bruker – Nonius Kappa utilisant un rayonnement MoK  $\alpha$  ( $\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$ ). La collecte des données a été réalisée avec COLLECT (Nonius, 2001), le raffinement des cellules et la réduction des données avec DENZO/SCALEPACK (Otwinowski & Minor, 1997).

La structure a été résolue par SIR92 (Altomare et al. 1994) et SHELXL-97 (Sheldrick, 2008) a été utilisé pour le raffinement complet des moindres carrés de la matrice.

# *Partie expérimentale*

## *II. Procédés expérimentaux*

---

**II.1. Synthèse des précurseurs des réactions de couplage :****II.1.1. Préparation du 1-phényl-1H-imidazole (1).****1****La réaction :****Procédure de synthèse :**

L'acide acétique glacial (30.25 mL, 528.47 mmol, 4.3 eq), le formaldéhyde aqueux (9.04 mL, 328.14 mmol, 2.67 eq), et le glyoxal aqueux (13.87 mL, 302.3 mmol, 2.46 eq) ont été transférés dans un ballon à fond rond (150 mL) et chauffés à 70 °C. Une solution d'acide acétique glacial (30.25 mL, 528.47 mmol, 4.3 eq), d'acétate d'ammonium dans l'eau (9.47 g/6.15 mL), et d'aniline (11.2 mL, 122.9 mmol, 1eq) a été ajoutée goutte à goutte au ballon sur une période de 1 heure. La solution a été agitée en continu et chauffée à 70 °C pendant 18 h. Le mélange réactionnel a ensuite été refroidi à température ambiante et ajouté en goutte-à-goutte à une solution diluée de NaHCO<sub>3</sub> (88.9 g) dans de l'eau (900 mL), et la couche aqueuse a été extraite avec de l'éther diéthylique (3x150 mL). Les couches organiques combinées ont été lavées avec de la saumure, séchées sur du MgSO<sub>4</sub> anhydre, et évaporées sous vide. Les extraits organiques combinés ont été concentrés et le résidu résultant a été purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole/EtOAc = 20:80) pour donner du 1-phényl-1H-imidazole sous forme d'huile jaune (7,48 g, rendement de 42 %).

**RMN<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ =7.20 (s, 1H, H<sub>7</sub>), 7.23-7.30 (m, 1H, H<sub>6</sub>), 7.31-7.42 (m, 3H, H<sub>1</sub> et H<sub>2</sub>), 7.43-7.55 (m, 2H, H<sub>3</sub>), 7.84 (s, 1H, H<sub>5</sub>) ppm.

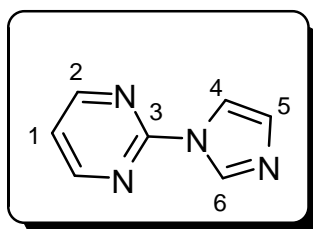
**RMN<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ =118.1 (C<sub>5</sub>), 121.4 (C<sub>3</sub>), 127.3 (C<sub>1</sub>), 129.8 (C<sub>2</sub>), 130.3 (C<sub>6</sub>), 135.5 (C<sub>7</sub>), 137.3 (C<sub>4</sub>) ppm.

**HRMS** (ESI) Calcd for  $C_9H_8N_2$   $[M+H]^+$ : 145.0760. Found : 145.0760.

$C_9H_8N_2$  (144.17). Rf (AcOEt, 100 %) = 0.4 Flash chromatography eluent PE/AcOEt, 20/80.

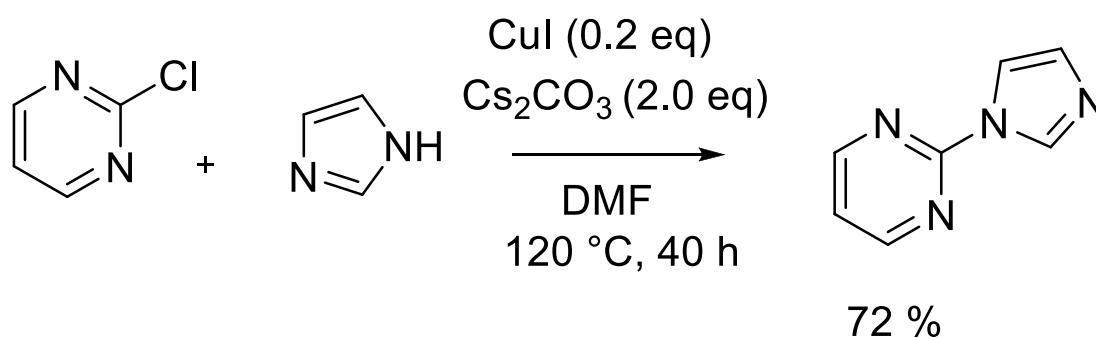
L'huile jaune. Rendement = 42 %.

### II.1.2. Préparation de la 2-(1H-imidazol-1-yl) pyrimidine (2).



2

**La réaction :**



**Procédure de synthèse :**

Dans un tube à essai Schlenk séché à la flamme et muni d'un barreau d'agitation magnétique, on a chargé CuI (0,76 g, 4,0 mmol, 0,2 éq.),  $Cs_2CO_3$  (13,00 g, 40,0 mmol, 2,0 éq.), imidazole (1,90 g, 28,0 mmol, 1,4 éq.), 2-chloropyrimidine (2,28 g, 20,0 mmol, 1,0 éq.) et DMF (40 mL) sous argon. Un septum en caoutchouc a été remplacé par un bouchon en verre, et le système a ensuite été évacué deux fois et rempli à nouveau d'argon. Le mélange réactionnel a été agité pendant 30 minutes à température ambiante, puis chauffé à 120 °C pendant 40 heures. Le mélange réactionnel a ensuite été refroidi à température ambiante, dilué avec (20 mL) d'acétate d'éthyle, filtré à travers un tampon de gel de silice, et lavé avec de l'acétate d'éthyle (100 mL). Les extraits organiques combinés ont été concentrés et le résidu résultant a été purifié par chromatographie sur colonne sur gel de silice (éther de pétrole/EtOAc = 20:80) pour donner la 2-(1H-imidazol-1-yl)pyrimidine comme un solide blanc (2,29 g, rendement de 78 %).

**Mp** . 128-129 °C .

**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ =7.16-7.20 (m, 2H,  $\text{H}_6$  and  $\text{H}_5$ ), 7.88 (s, 1H,  $\text{H}_4$ ), 8.61 (s, 1H,  $\text{H}_1$ ), 8.68 (d, 2H,  $^3J$ =4.8 Hz,  $\text{H}_2$ ) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ =116.5 ( $\text{C}_4$ ), 118.8 ( $\text{C}_1$ ), 130.7 ( $\text{C}_5$ ), 136.2 ( $\text{C}_6$ ), 154.8 ( $\text{C}_2$ ), 158.7.3 ( $\text{C}_3$ ) ppm.

**HRMS** (ESI) Calcd for  $\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 147.0665. Found : 147.0666.

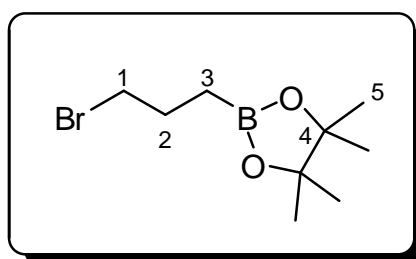
Anal. Calcd for  $\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_4$  (146.15) : C, 57.53; H, 4.4; N, 38.34 %.

Found : C, 57.61; H, 4.12; N, 38.09 %.

$\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_4$  (146.15). Rf (AcOEt, 100 %) = 0.4. Flash chromatography eluent PE/AcOEt, 20/80.

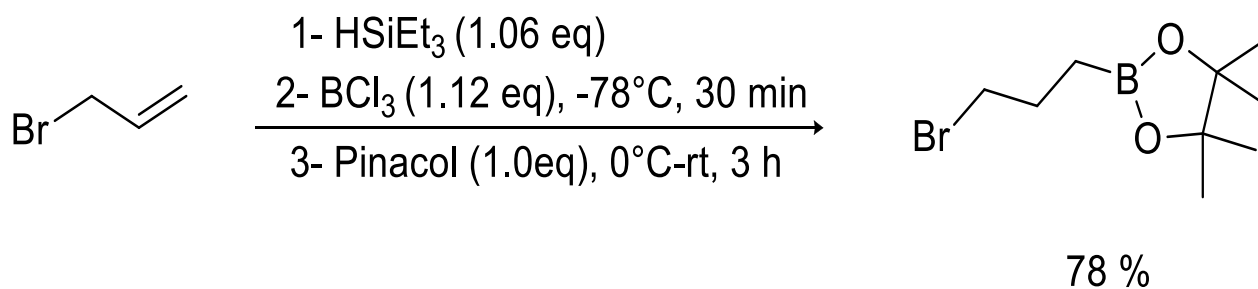
Solide blanc. Rendement = 78 %.

### II.1.3. Préparation du 2-(3-Bromopropyl)-4, 4, 5, 5-tétraméthyl-1, 3, 2 dioxaborolane (3).



3

La réaction :



#### Procédure de synthèse :

A un mélange de bromure d'allyle (5.6 mL, 64.71 mmol, 1.0 equiv) et de  $\text{HSiEt}_3$  (10.95 mL, 68.59 mmol, 1.06 eq.) a été ajoutée une solution de  $\text{BCl}_3$  (1 M dans l'hexane, 72.0 mL, 72.47 mmol, 1.12 eq.) à  $-78^\circ\text{C}$  sous atmosphère d'argon. La suspension résultante a été agitée à cette température pendant 30 min, après quoi on l'a laissée se réchauffer à température ambiante pendant 1 heure. Le mélange a été refroidi à  $0^\circ\text{C}$ , et une solution de pinacol (7,64 g, 64,71 mmol, 1,0 éq.) dans de l'éther diéthylique (30 mL) a été ajoutée goutte à goutte, et le mélange a été agité pendant 3 heures supplémentaires. La solution a été diluée avec de l'eau (80 mL) et de l'éther diéthylique (40 mL), et la couche aqueuse a été extraite avec de l'éther diéthylique (3x40 mL). Les couches organiques combinées ont été lavées avec de la saumure

et séchées avec  $\text{MgSO}_4$ . Après élimination du solvant sous pression réduite, le résidu huileux a été purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (PE/EtOAc ; 95/5) pour donner du 2-(3-bromopropyl)-4, 4, 5, 5-tétraméthyl-1, 3, 2-dioxaborolane sous forme d'huile incolore. (12.61 g, rendement = 78 %).

**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 0.93 (m, 2H,  $\text{H}_3$ ), 1.23 (s, 12H,  $\text{H}_5$ ), 1.94 (qt, 2H,  $^3J=7.8$  Hz,  $\text{H}_2$ ), 3.41 (t, 2H,  $^3J=6.9$  Hz,  $\text{H}_1$ ) ppm.

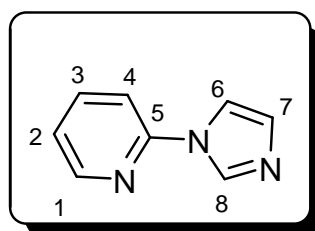
**RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ =24.8 ( $\text{C}_5$ ), 27.5 ( $\text{C}_2$ ), 36.2 ( $\text{C}_1$ ), 83.2 ( $\text{C}_4$ ). (C attaché à quadrupole B non observé) ppm.

**RMN  $^{11}\text{B}$**  (128 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 33.7 ( $\text{B}_5$ ) ppm.

**HRMS** (ESI) Calcd for  $[\text{C}_9\text{H}_{22}\text{NO}_2\text{BBr}]^+$ : 266.0924; found: 266.0920

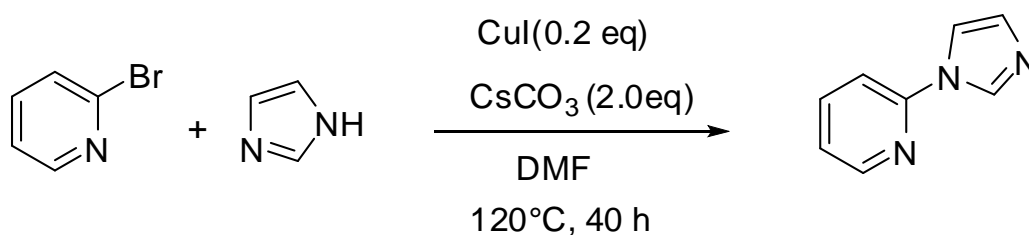
$\text{C}_9\text{H}_{18}\text{BBrO}_2$  (248.90).  $R_f$  (PE/AcOEt, 80 /20) = 0.62. Flash chromatography eluent PE/AcOEt, 95/5. L'huile incolore. Rendement = 78 %.

#### II.1.4. Préparation du 2-(1H-imidazol-1-yl)pyridine (4)



4

#### La réaction :



#### Procédure de synthèse :

Dans un tube à essai Schlenk séché à la flamme avec un barreau d'agitation magnétique, on a chargé  $\text{CuI}$  (0,76 g, 4,0 mmol, 0,2 équiv),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (13,00 g, 40,0 mmol, 2,0 équiv), Imidazole (1,90 g, 28,0 mmol, 1,4 équiv), 2-bromopyridine (1,9 mL, 20,0 mmol, 1,0 équiv) et DMF (40 mL) sous argon. Un septum en caoutchouc a été remplacé par un bouchon en verre, et le système a ensuite été évacué deux fois et rempli d'argon. Le mélange réactionnel a été agité pendant 30 minutes à température ambiante, puis chauffé à  $120^\circ\text{C}$  pendant 40 heures. Le mélange réactionnel a ensuite été refroidi à température ambiante, dilué avec 20 ml

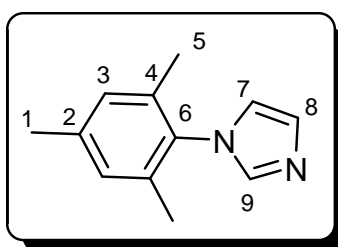
d'acétate d'éthyle, filtré à travers un tampon de gel de silice et lavé avec 100 ml d'acétate d'éthyle. Les extraits organiques combinés ont été concentrés et le résidu résultant a été purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole/EtOAc = 2:8) pour donner la 2-(1H-imidazol-1-yl) pyridine sous la forme d'un solide jaune clair (1,98 g, rendement de 68 %).

**RMN  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ =7.11 (bs, 1H,  $\text{H}_8$ ), 7.14-7.17 (m, 1H,  $\text{H}_2$ ), 7.26 (d, 1H,  $^3J = 8.2$  Hz,  $\text{H}_7$ ), 7.53 (d, 1H,  $^3J = 8.5$  Hz,  $\text{H}_6$ ), 7.71-7.77 (m, 1H,  $\text{H}_4$ ), 8.28 (bs, 1H,  $\text{H}_3$ ), 8.39 (dd, 1H,  $^3J = 1.5$  Hz,  $^4J = 1.4$  Hz,  $\text{H}_1$ ) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ =112.3 ( $\text{C}_6$ ), 116.1 ( $\text{C}_4$ ), 121.5 ( $\text{C}_2$ ), 122.0 ( $\text{C}_7$ ), 130.6 ( $\text{C}_8$ ), 135.0 ( $\text{C}_3$ ), 139.0 ( $\text{C}_1$ ), 149.1 ( $\text{C}_5$ ) ppm.

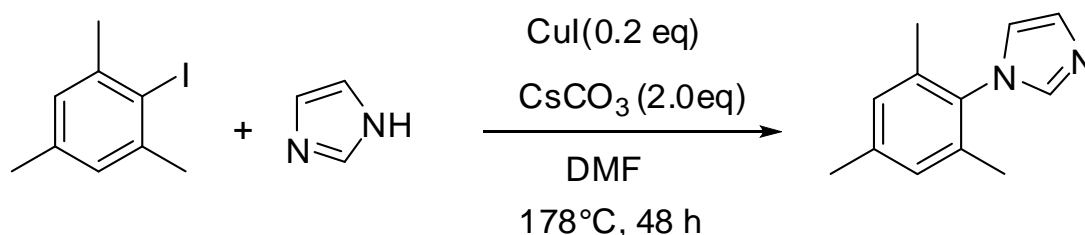
$\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_3$  (145,16). Rf (AcOEt, 100 %) = 0.37. Flash chromatography eluent PE/AcOEt, 20/80. Solide jaune clair. Rendement = 68 %.

### II.1.5. Préparation du 1-mesityl-1H-imidazole (5)



5

La réaction :



Procédure de synthèse :

Dans un tube à essai de Schlenk séché à la flamme avec un barreau d'agitation magnétique, on a chargé  $\text{CuI}$  (0,38 g, 2,0 mmol, 0,1 équiv),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (13,70 g, 42,0 mmol, 2,1 équiv), Imidazole (1,63 g, 24,0 mmol, 1,2 équiv), 2-iodo mésitylène (4,92 g, 20,0 mmol, 1,0 équiv),  $N,N'$ -diméthyléthylènediamine (0,9 mL, 8,0 mmol, 0,4 équiv) et DMF (20 mL) sous argon. Un septum en caoutchouc a été remplacé par un bouchon en verre, et le système a ensuite été évacué deux fois et rempli d'argon. Le mélange réactionnel a été agité pendant 30 minutes à température ambiante, puis chauffé à  $170^\circ\text{C}$  pendant 48 heures. Le mélange réactionnel a ensuite été refroidi à température ambiante, dilué avec 20 ml d'acétate d'éthyle, filtré à travers



un tampon de gel de silice et lavé avec 100 ml d'acétate d'éthyle. Les extraits organiques combinés ont été concentrés et le résidu résultant a été purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole/EtoAc = 2:8) pour donner du 1-mésityl-1H-imidazole sous la forme d'un solide jaune clair (1,2 g, rendement de 33 %).

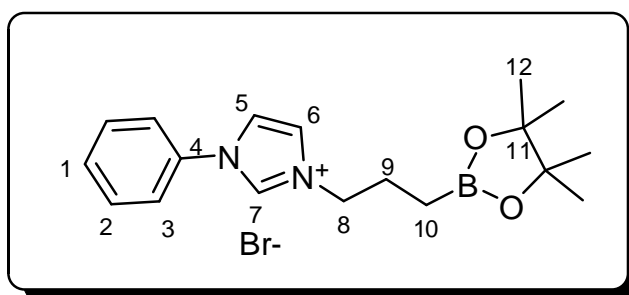
**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=1.97 (s, 6H, H<sub>5</sub>), 2.32 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 6.87 (s, 2H, H<sub>3</sub>), 6.95 (s, 1H, H<sub>9</sub>), 7.21 (d, 1H, <sup>3</sup>J=1.8 Hz, H<sub>8</sub>), 7.42 (d, 1H, <sup>3</sup>J=1.5 Hz, H<sub>7</sub>) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=17.2 (C<sub>5</sub>), 20.9 (C<sub>1</sub>), 120.0(C<sub>7</sub>), 128.9 (C<sub>4</sub>), 129.5 (C<sub>8</sub>), 133.3 (C<sub>3</sub>), 135.3 (C<sub>6</sub>), 137.4 (C<sub>9</sub>), 138.7(C<sub>2</sub>) ppm.

C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub> (186.25). R<sub>f</sub> (AcOEt, 100 %) = 0.28. Flash chromatography eluent PE/AcOEt, 20/80. Solide jaune clair. Rendement = 33 %.

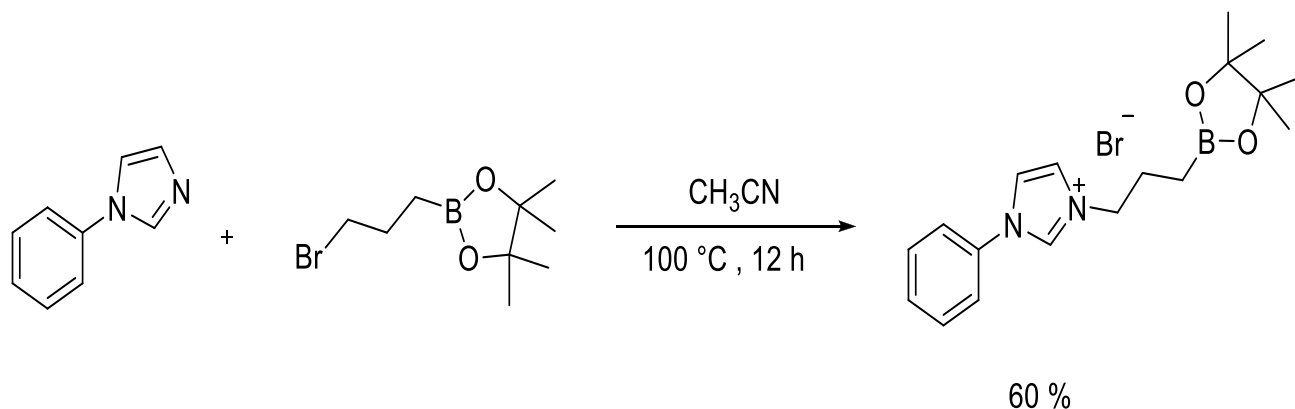
## II.2. Synthèse de sels d'imidazolium :

### II.2.1. Préparation du bromure de 1-phényl-3-(3-(4, 4, 5, 5-tétraméthyl-1, 3, 2-dioxaborolan-2-yl) propyl)-1H-imidazol-3-ium (6).



6

**La réaction :**



**Procédure de synthèse :**

Dans un tube à essai Schlenk de 25 mL, séché à la flamme et muni d'une barre d'agitation magnétique, contenant du 2-(3-Bromopropyl)-4, 4, 5, 5-tétraméthyl-1, 3, 2-dioxaborolane (3,0 g, 12,05 mmol, 1,0 éq.), on a ajouté du 1-phényl-1H-imidazole (1,73 g, 12,05 mmol, 1,0 éq.) et du CH<sub>3</sub>CN (4 mL). Le mélange a ensuite été chauffé à 100 °C pendant 12 heures. Le mélange réactionnel a ensuite été refroidi à température ambiante et de l'éther diéthylique (20 mL) a été ajouté pour précipiter le sel d'imidazolium, filtré et lavé avec de l'éther diéthylique (20 mL). Le solide a été séché sous pression réduite pour donner le bromure de 1-phényl-3-(3-(4, 4, 5, 5-tétraméthyl-1, 3, 2-dioxaborolan-2-yl)propyl)-1H-imidazol-3-ium (2,87 g, rendement de 60 %) comme solide blanc.

**Mp.** 182.5 °C.

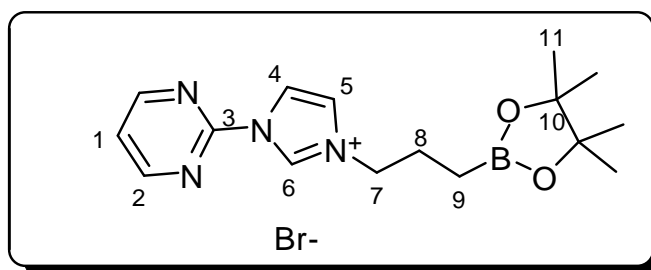
**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ= 0.84 (t, 2H, <sup>3</sup>J=8.1 Hz, H<sub>10</sub>), 1.20 (s, 12H, H<sub>12</sub>), 2.06 (qt, <sup>3</sup>J=7.7 Hz, H<sub>9</sub>), 4.55 (t, 2H, <sup>3</sup>J=7.3 Hz, H<sub>8</sub>), 7.46-7.57 (m, 4H, H<sub>1</sub>, H<sub>3</sub> and H<sub>5</sub>), 7.73-7.81 (m, 3H, H<sub>2</sub> and H<sub>6</sub>), 10.97 (s, 1H, H<sub>7</sub>) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ= 24.8 (C<sub>12</sub>), 25.1 (C<sub>9</sub>), 51.9 (C<sub>8</sub>), 83.4 (C<sub>11</sub>), 120.4 (C<sub>6</sub>), 121.8 (C<sub>2</sub>), 122.8 (C<sub>5</sub>), 130.2 (C<sub>1</sub>), 130.5 (C<sub>3</sub>), 134.4 (C<sub>4</sub>), 136.1 (C<sub>7</sub>). (C attaché à quadrupole B non observé) ppm.

**RMN <sup>11</sup>B** (128 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ =34.0 (B<sub>5</sub>) ppm.

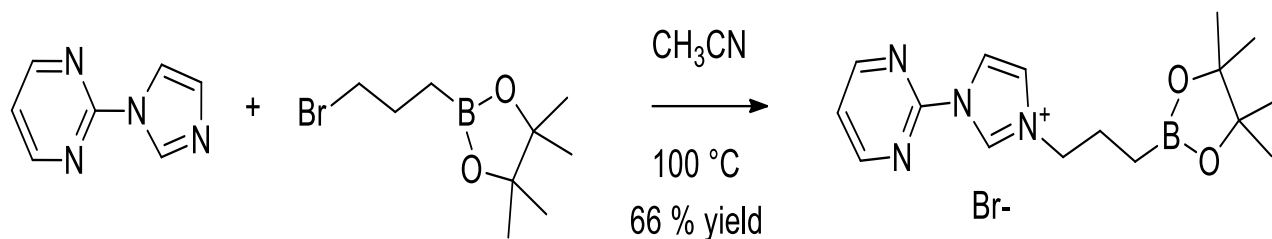
C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>BBrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (393,1262). Solide blanc. Rendement = 60 %.

## II.2.2. Préparation du bromure de 1-(pyrimidin-2-yl)-3-(3-(4, 4, 5, 5-tétraméthyl-1, 3, 2-dioxaborolan-2-yl)propyl)-1H-imidazol-3-ium (7) :



7

**La réaction :**



### Procédure de synthèse :

A un mélange de 2-(1H-imidazol-1-yl) pyrimidine (1,02 g, 6,9 mmol, 1,0 éq.) et de 2-(3-bromopropyl)-4, 4, 5, 5-tétraméthyl-1, 3, 2-dioxaborolane (1,74 g, 6,9 mmol, 1,0 éq.) sous argon a été ajouté de l'acétonitrille (5 mL). La solution résultante a été agitée à 100 °C sous pression pendant 24 heures, après quoi le produit s'est écrasé. La matière solide a été filtrée et lavée avec du pentane sec (5 mL), puis recueillie et séchée sous vide pour donner le produit souhaité (1,82 g, 4,6 mmol, rendement de 66 %) sous forme de solide blanc.

**Mp.** 236.4 °C

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 0.86 (t, 2H, <sup>3</sup>J=7.9 Hz, H<sub>9</sub>), 1.19 (s, 12H, H<sub>11</sub>), 2.08 (qt, 2H, <sup>3</sup>J=7.6 Hz, H<sub>8</sub>), 4.76 (t, 2H, <sup>3</sup>J=7.2 Hz, H<sub>7</sub>), 7.59 (m, 1H, H<sub>1</sub>), 7.89 (d, 1H, <sup>3</sup>J=1.5 Hz, H<sub>4</sub>), 8.20 (d, 1H, <sup>3</sup>J=1.8 Hz, H<sub>5</sub>), 8.88 (d, 2H, <sup>3</sup>J=4.8 Hz, H<sub>2</sub>), 10.72 (s, 1H, H<sub>6</sub>) ppm.

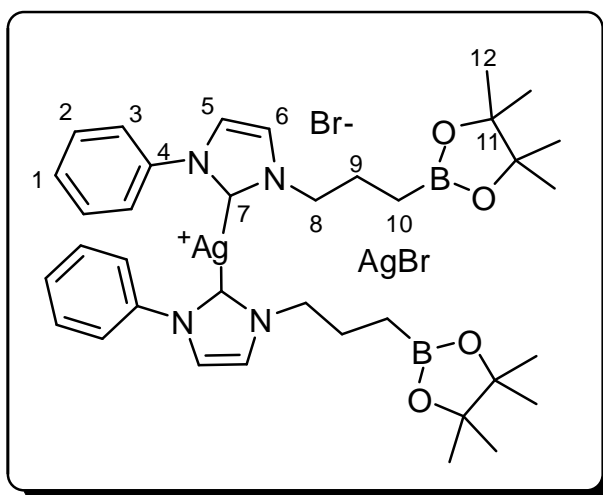
**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 24.4 (C<sub>11</sub>), 24.6 (C<sub>8</sub>), 52.0 (C<sub>7</sub>), 82.9 (C<sub>10</sub>), 118.3 (C<sub>5</sub>), 122.2 (C<sub>1</sub>), 124.1 (C<sub>4</sub>), 134.9 (C<sub>6</sub>), 151.6 (C<sub>3</sub>), 159.5 (C<sub>2</sub>) (C attaché à quadrupole B non observé) ppm.

**RMN <sup>11</sup>B** (128 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 33.3 (B<sub>5</sub>) ppm.

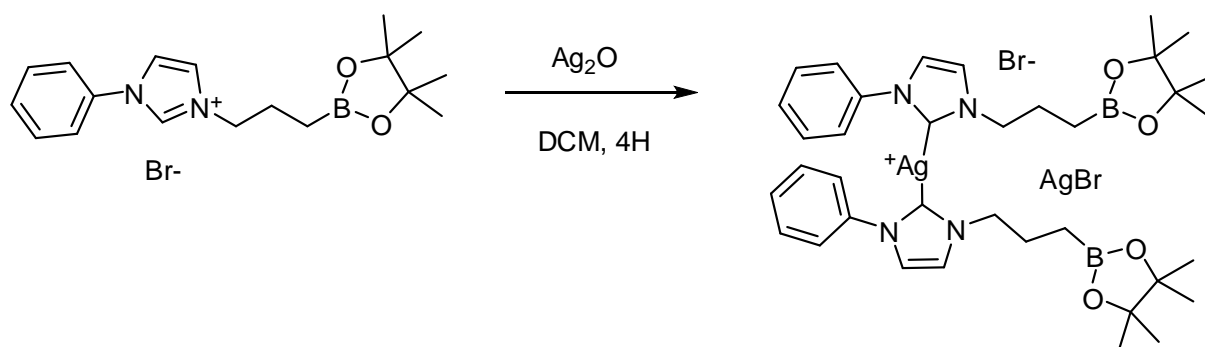
**HRMS** (ES, [M-Br]<sup>+</sup>) calcd for [C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>BN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>: 315.1986; found: 315.1986

## II.3.Synthèse des complexes Ag-NHC :

### II.3.1.Préparation du complexe [AgBr(Ph-CarbImid)] (8).



8

**La réaction:****Procédure de synthèse:**

Le sel d'imidazolium 400 mg, 1,0 mmol, 1,0 eq) et  $\text{Ag}_2\text{O}$  (117,8 mg, 0,5 mmol, 0,5 eq) dans du dichlorométhane (1 mL) ont été agités sous argon à température ambiante pendant 4 heures après quoi le produit brut a été filtré à travers un bouchon de célite. Le solvant a été évaporé et le solide blanc a été séché sous vide pour donner 489 mg (0,49 mmol, rendement 98 %) sous la forme d'un solide blanc.

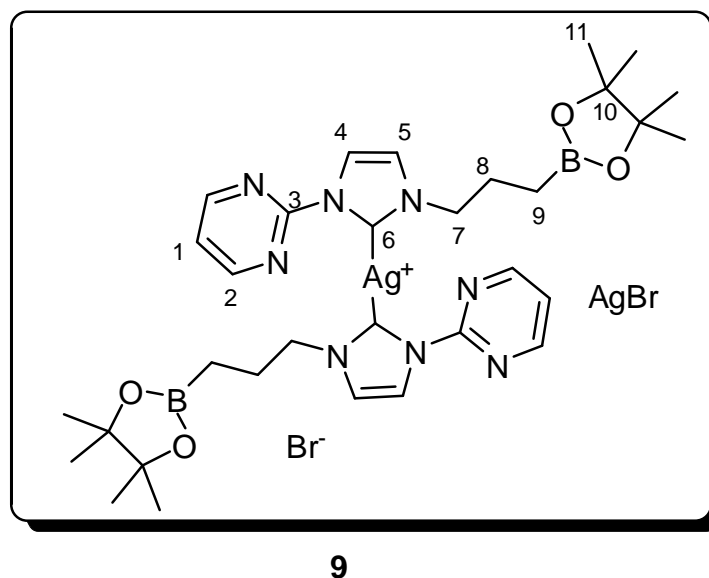
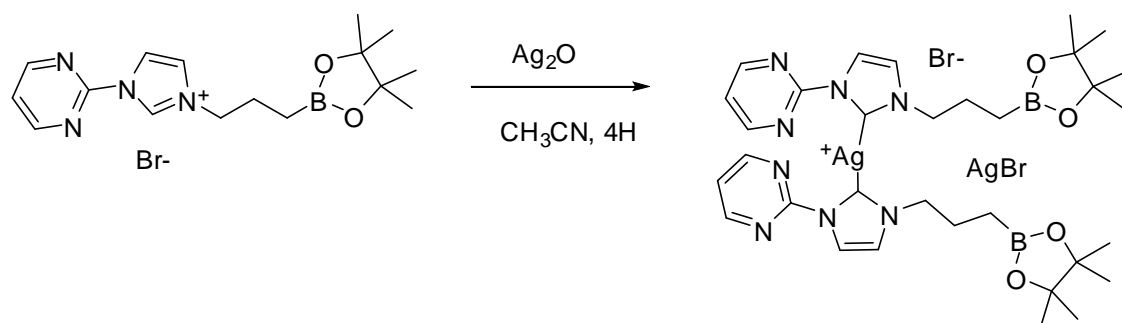
**Mp.** 75.3 °C

**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 0.76 (t, 2H,  $^3J=8.0$  Hz,  $\text{H}_{10}$ ), 1.21 (s, 12H,  $\text{H}_{12}$ ), 1.92 (qt, 2H,  $^3J=7.6$  Hz,  $\text{H}_9$ ), 4.12 (t, 2H,  $^3J=7.3$  Hz,  $\text{H}_8$ ), 7.18 (d, 1H,  $^3J=1.7$  Hz,  $\text{H}_6$ ) 7.25 (overlap with the residual signal from  $\text{CDCl}_3$ , 1H,  $\text{H}_5$ ), 7.38-7.51 (m, 5H,  $\text{H}_1$ ,  $\text{H}_2$  and  $\text{H}_3$ ) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 24.7 ( $\text{C}_{12}$ ), 26.0 ( $\text{C}_9$ ), 54.0 ( $\text{C}_8$ ), 83.3 ( $\text{C}_{11}$ ), 121.6 ( $\text{C}_5$ ), 121.7 ( $\text{C}_6$ ), 123.8 ( $\text{C}_2$ ), 128.8 ( $\text{C}_1$ ), 129.7 ( $\text{C}_3$ ), 139.7 ( $\text{C}_4$ ), 179.7 ( $\text{C}_7$ ). (C attaché à quadrupole B non observé) ppm.

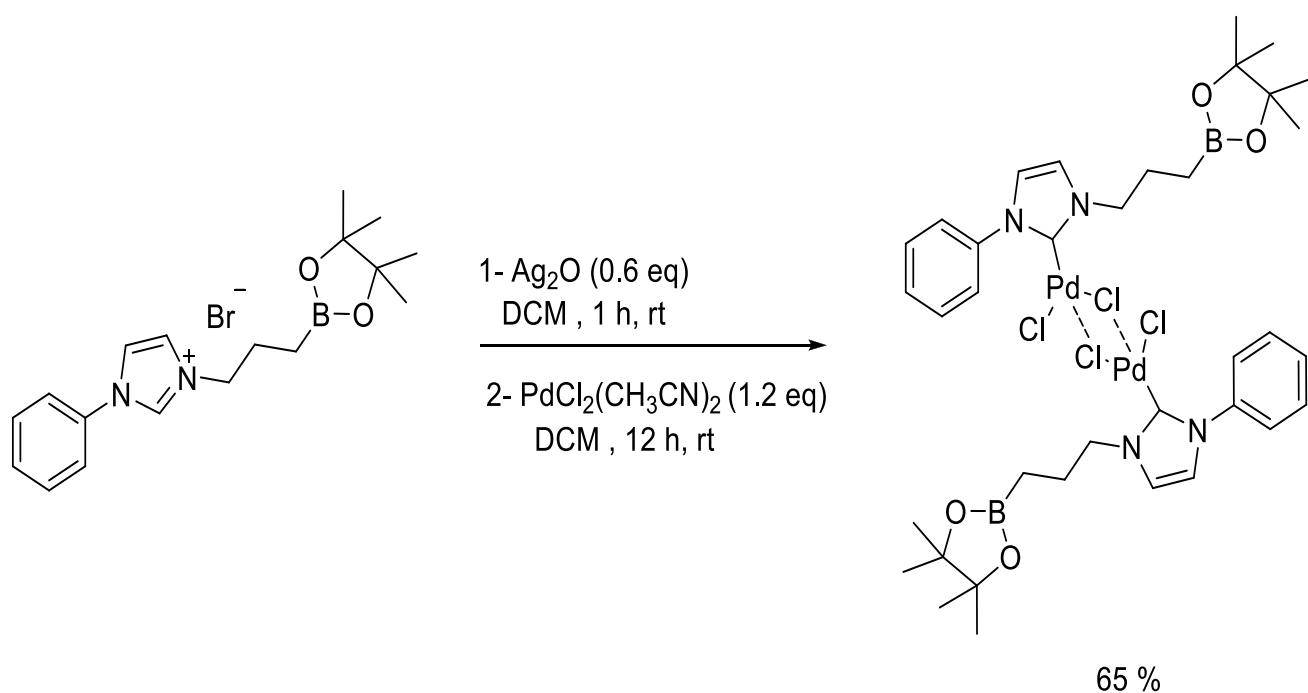
**RMN  $^{11}\text{B}$**  (128 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 33.2 ( $\text{B}_5$ ) ppm.

**HRMS** (ES,  $[\text{M}-\text{AgBr}_2]^+$ ) calcd for  $[\text{C}_{32}\text{H}_{46}\text{N}_8\text{O}_4\text{B}_2\text{Ag}]^+$ : 731.3063; found: 731.3083.

**II.3.2. Préparation du complexe [AgBr(pyrimidin-CarbImid)] (9).****La réaction:****Procédure de synthèse:**

Le sel d'imidazolium (39,5 mg, 0,1 mmol, 1,0 eq) et  $\text{Ag}_2\text{O}$  (11,6 mg, 0,05 mmol, 0,5 eq) dans de l'acétonitrile (1 mL) ont été agités sous argon à température ambiante pendant 4 heures après quoi le précipité noir est devenu blanc. De l'éther (2 ml) lavé a été ajouté puis le précipité a été filtré et lavé avec de l'éther (1 ml). Le solide blanc a été recueilli et séché sous vide pour donner 49,7 mg (0,49 mmol, rendement 99 %).





### Procédure de synthèse :

Dans un ballon à fond rond de 25 ml contenant du bromure de 1-phényl-3-(3-(4, 4, 5, 5-tétraméthyl-1, 3, 2-dioxaborolan-2-yl) propyl)-1H-imidazol-3-ium (0,5 g, 1,27 mmol, 1,0 éq.) et  $\text{Ag}_2\text{O}$  (0,18 g, 0,77 mmol, 0,6 éq.), on a ajouté du DCM (6 ml). Après avoir agité pendant (1 h) à température ambiante, le solvant s'est évaporé et  $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$  (0,39 g, 1,52 mmol, 1,2 éq.) a été ajouté, suivi de DCM (6 mL). Le mélange a ensuite été chauffé à température ambiante pendant 12 heures. Le mélange a été dilué avec (20 mL) d'acétate d'éthyle, filtré à travers un tampon de gel de silice, lavé avec de l'acétate d'éthyle (20 mL) et le solvant a été évaporé. Le résidu résultant a été purifié par chromatographie sur colonne sur gel de silice (éther de pétrole/ $\text{EtOAc}$  = 50:50) pour donner du chlorure de (1-phényl-3-(3-(4, 4, 5, 5-tétraméthyl-1, 3, 2-dioxaborolan-2-yl)propyl)-2, 3-dihydro-1H-imidazol-2-yl)palladium(III) sous forme d'un solide jaune (0,40 g, rendement de 65 %).

**Mp.** 133.1 °C

**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 0.94 (bs, 2H,  $\text{H}_{10}$ ), 1.27 (s, 12H,  $\text{H}_{12}$ ), 2.17 (bs, 2H,  $\text{H}_9$ ), 4.65 (bs, 2H,  $\text{H}_8$ ), 7.08 (d, 2H,  $^3J=3.3$  Hz,  $\text{H}_5$  and  $\text{H}_6$ ), 7.50-7.52 (m, 3H,  $\text{H}_1$  and  $\text{H}_3$ ), 7.88 (d, 2H,  $^3J=6.9$  Hz,  $\text{H}_2$ ) ppm.

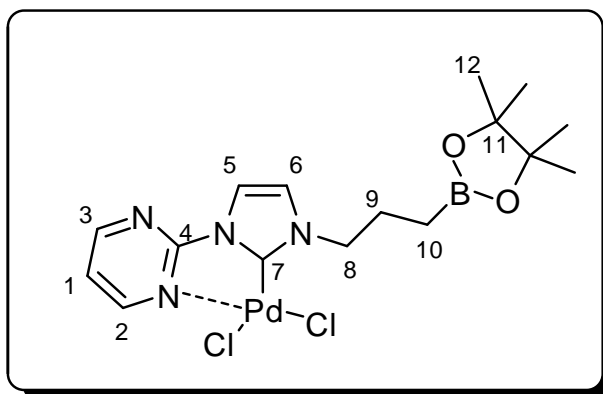
**RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 24.9 ( $\text{C}_{12}$ ), 25.0 ( $\text{C}_9$ ), 53.0 ( $\text{C}_8$ ), 83.3 ( $\text{C}_{11}$ ), 122.5 ( $\text{C}_6$ ), 123.3 ( $\text{C}_5$ ), 125.9 ( $\text{C}_2$ ), 129.0 ( $\text{C}_1$ ), 129.5 ( $\text{C}_3$ ), 138.6 ( $\text{C}_4$ ), 141.5 ( $\text{C}_7$ ). (C attaché à quadropole B non observé) ppm.

**R MN  $^{11}\text{B}$**  (128 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 33.5$  ( $\text{B}_5$ ) ppm.

**HRMS** (ES,  $[\text{M}-\text{AgBr}_2]^+$ ) calcd for  $[\text{C}_{32}\text{H}_{46}\text{N}_8\text{O}_4\text{B}_2\text{Ag}]^+$ : 513.0318; found: 513.0303.

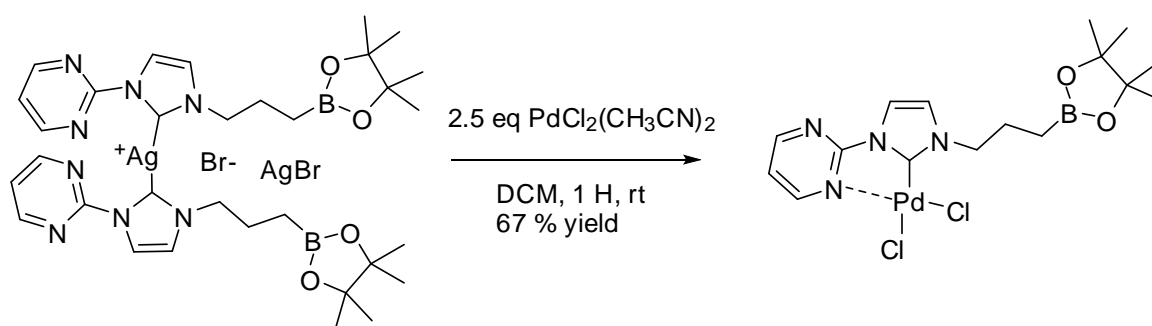
$\text{C}_{36}\text{H}_{52}\text{B}_2\text{Cl}_4\text{N}_4\text{O}_4\text{Pd}_2$  (981,0965). rendement = 65 %.

**II.4.2 Préparation de (1-(pyrimidin-2-yl)-3-(3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)propyl)-1H-imidazol-2(3H)-ylidene)palladium(II) chloride (11).**



11

**La réaction :**



**Procédure de synthèse :**

Du  $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$  (130 mg, 0,5 mmol, 1,25 eq) et un complexe d'argent (I) (200 mg, 0,2 mmol, 1,0 eq) ont été dissous dans du dichlorométhane (5 ml) et agités à température ambiante. Une précipitation immédiate d'halogénure d'argent (I) a été observée. Après 1 h, le mélange réactionnel a été filtré sur un tampon de célite, la solution jaune clair a été concentrée



à un petit volume à pression réduite et purifiée sur un CHROMABOND Flash RS 40 SiOH (12 g) dans un Combiflash Companion, en éluant à 20 mL /minute avec un gradient allant de 0 % à 100 % d'acétate d'éthyle/éther de pétrole en 25 minutes. Les fractions souhaitées ont été combinées et concentrées pour donner 132 mg (0,26 mmol, rendement 67 %) sous la forme d'un solide jaune.

**Mp.** 283.6 °C

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 0.84 (t, 2H, <sup>3</sup>J=7.9 Hz, H<sub>10</sub>), 1.23 (s, 12H, H<sub>12</sub>), 1.98 (qt, 2H, <sup>3</sup>J=7.7 Hz, H<sub>9</sub>), 4.69 (t, 2H, <sup>3</sup>J=7.4 Hz, H<sub>8</sub>), 7.04 (d, 1H, <sup>3</sup>J=2.2 Hz, H<sub>5</sub>), 7.48 (t, 1H, <sup>3</sup>J=5.2 Hz, H<sub>1</sub>), 7.76 (d, 1H, <sup>3</sup>J=2.2 Hz, H<sub>6</sub>), 8.85 (dd, 1H, <sup>3</sup>J=2.2 Hz, H<sub>3</sub>), 9.73 (dd, 1H, <sup>3</sup>J=2.2 Hz, H<sub>2</sub>) ppm.

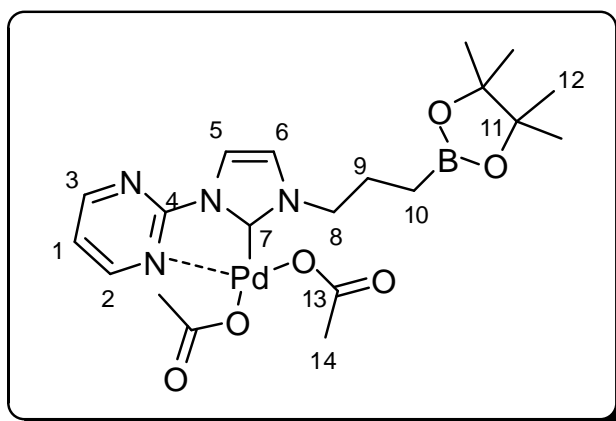
**RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 24.8 (C<sub>12</sub>), 25.8 (C<sub>9</sub>), 52.2 (C<sub>8</sub>), 83.2 (C<sub>11</sub>), 116.5 (C<sub>6</sub>), 119.6 (C<sub>1</sub>), 124.1 (C<sub>5</sub>), 153.2 (C<sub>4</sub>), 156.7 (C<sub>7</sub>), 159.0 (C<sub>3</sub>), 160.4 (C<sub>2</sub>). (C attaché à quadrupole B non observé) ppm.

**RMN <sup>11</sup>B** (128 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 34.0 (B<sub>5</sub>) ppm.

**HRMS** (ES, [M-Cl]<sup>+</sup>) calcd for [C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>ClBPd]<sup>+</sup>: 455.0632; found: 455.0632.

**IR-TF** (ATR) ν = (3143 (w), 3061 (w), 2975 (w), 2927 (w), 1670 (w), 1597 (m), 1556 (w), 1481 (m), 1453 (w), 1408 (w), 1377 (w), 1359 (s), 1319 (w), 1295 (m), 1269 (w), 1191 (w), 1165 (w), 1139 (s), 1108 (w), 1073 (w), 1026 (w), 999 (w), 965 (m), 881 (w), 847 (m), 827 (w), 780 (m), 763 (w), 736 (w), 724 (m), 659 (m), 620 (w), 568 (w), 540 (w), 513 (w), 443 (w), 391 (w) cm<sup>-1</sup>.

### II.4.3. Préparation de l'acétoxy(1-(pyrimidin-2-yl)-3-(3-(4, 4, 5, 5-tétraméthyl-1, 3, 2-dioxaborolan-2-yl)propyl)-2, 3-dihydro-1H-imidazol-2-yl)palladium(III) acétate (12).



12

**La réaction :****Procédure de synthèse :**

Le  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (45 mg, 0,2 mmol, 1,0 eq) et le complexe d'argent (I) (100 mg, 0,1 mmol, 0,5 eq) ont été dissous dans du dichlorométhane (2 ml) et agités à température ambiante. Une précipitation immédiate d'halogénure d'argent (I) a été observée. Après 1 h, le mélange réactionnel a été filtré à travers un tampon de célite et la solution jaune clair a été évaporée et séchée sous vide pour donner 86 mg (0,15 mmol, rendement 80 %) sous la forme d'un solide jaune.

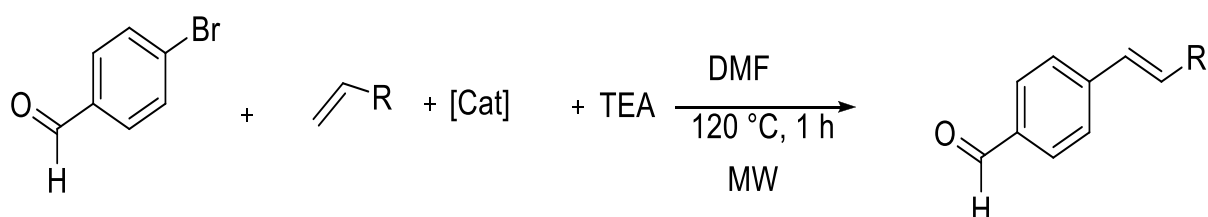
Mp. 119.3 °C

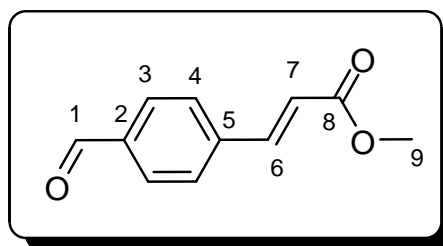
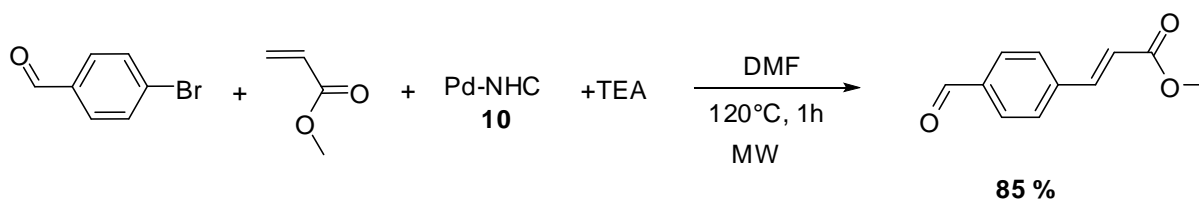
**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 0.74 (t, 2H,  $^3J=7.8$  Hz,  $\text{H}_{10}$ ), 1.17 (s, 12H,  $\text{H}_{12}$ ), 1.88 (qt, 2H,  $^3J=7.5$  Hz,  $\text{H}_9$ ), 2.00 (s, 3H,  $\text{H}_{14}$ ), 2.02 (s, 3H,  $\text{H}_{14}$ ), 4.09 (t, 2H,  $^3J=7.5$  Hz,  $\text{H}_8$ ), 7.01 (s, 1H,  $\text{H}_5$ ), 7.42 (t, 1H,  $^3J=4.9$  Hz,  $\text{H}_1$ ), 7.64 (s, 1H,  $\text{H}_6$ ), 8.65 (d, 1H,  $^3J=4.7$  Hz,  $\text{H}_3$ ), 8.81 (d, 1H,  $^3J=2.8$  Hz,  $\text{H}_2$ ) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 22.7 ( $\text{C}_{14}$ ), 24.7 ( $\text{C}_{12}$ ), 25.3 ( $\text{C}_9$ ), 51.3 ( $\text{C}_8$ ), 83.2 ( $\text{C}_{11}$ ), 116.1 ( $\text{C}_5$ ), 119.5 ( $\text{C}_1$ ), 123.2 ( $\text{C}_6$ ), 153.8 ( $\text{C}_4$ ), 155.9 ( $\text{C}_7$ ), 159.1 ( $\text{C}_3$ ), 160.4 ( $\text{C}_2$ ), 177.9 ( $\text{C}_{13}$ ). (C attaché à quadrupole B non observé) ppm.

**RMN  $^{11}\text{B}$**  (128 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 33.3 ( $\text{B}_5$ ) ppm.

**HRMS** (ES,  $[\text{M}-\text{OAc}]^+$ ) calcd for  $[\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4\text{BPd}]^+$ : 479.1076; found: 479.1089.

**II.5. La réaction de Heck :**

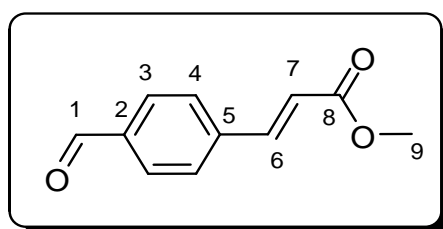
**II.5.1. Préparation de l'acrylate de (E)-méthyle 3-(4-formylphényle) (13).****13****La réaction :****Procédure de synthèse :**

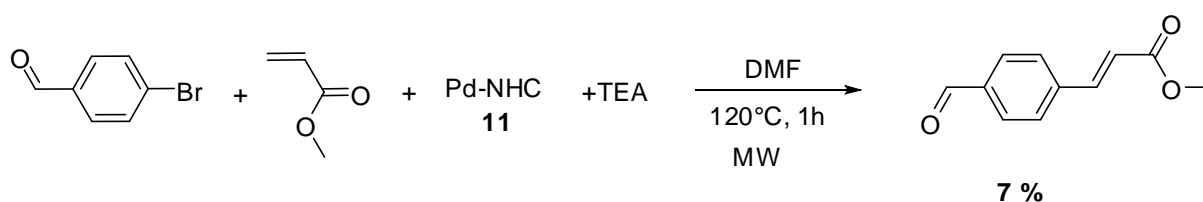
L'halogénure d'aryle (200 mg, 1,08 mmol, 1,0 éq.), l'alcène (145 $\mu$ L, 1,62 mmol, 1,5 éq.), la triéthylamine (226 $\mu$ L, 1,62 mmol, 1,5 éq.), (10,6 mg, 1 % molaire) de Pd-NHC **10** ont été ajoutés à 1 mL de DMF dans un tube de verre à paroi épaisse de 10 mL à fermeture par sertissage, équipé d'un capteur de pression et d'un agitateur magnétique. Le tube de réaction a ensuite été placé dans la cavité d'un four à micro-ondes, fonctionnant à 120 °C, à une puissance de 4-6 W et à une pression de 0,6-1,2 psi pendant 60 min. Après l'achèvement de la réaction, le solvant s'est évaporé et le brut a été soumis à une chromatographie sur colonne sur gel de silice (éther de pétrole/EtOAc = 90:10) pour donner l'acrylate de (E)-méthyle 3-(4-formylphényle) comme un solide blanc (0,18 g, rendement de 85 %).

**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 3.80 (s, 3H, H<sub>9</sub>), 5.51 (d, 1H,  $^3J=16.0$  Hz, H<sub>7</sub>), 7.65 (d, 2H  $^3J=8.2$  Hz, H<sub>4</sub>), 7.69 (d, 1H,  $^3J=16.0$  Hz, H<sub>6</sub>), 7.87 (d, 2H,  $^3J=8.2$  Hz, H<sub>3</sub>), 10.00 (s, 1H, H<sub>1</sub>) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 52.0 (C<sub>9</sub>), 121.1 (C<sub>7</sub>), 128.6 (C<sub>4</sub>), 130.2 (C<sub>3</sub>), 137.3 (C<sub>2</sub>), 140.1 (C<sub>5</sub>), 143.2 (C<sub>6</sub>), 166.8 (C<sub>8</sub>), 191.5 (C<sub>1</sub>) ppm.

$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_3$  (190,20). Rendement = 85 %.

**II.5.2. Préparation de l'acrylate de (E)-méthyle 3-(4-formylphényle) (13).****13**

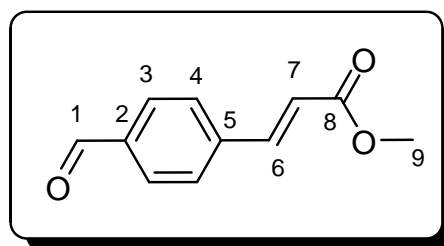
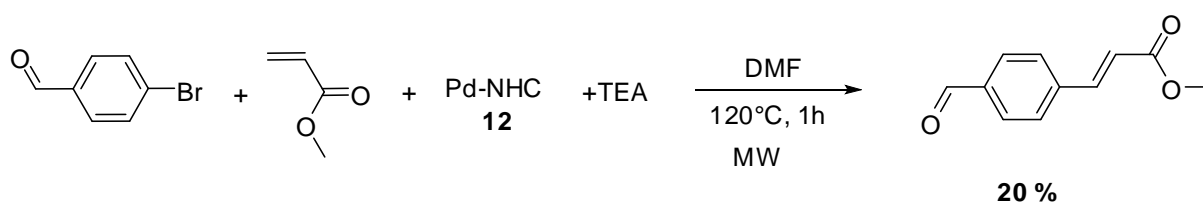
**La réaction :****Procédure de synthèse :**

L'halogénure d'aryle (200 mg, 1,08 mmol, 1,0 éq.), l'alcène (145 $\mu$ L, 1,62 mmol, 1,5 éq.), la triéthylamine (226 $\mu$ L, 1,62 mmol, 1,5 éq.), (5,8 mg, 1 % molaire) de Pd-NHC **11** ont été ajoutés à 1 mL de DMF dans un tube de verre à paroi épaisse de 10 mL scellé par sertissage, équipé d'un capteur de pression et d'un agitateur magnétique. Le tube de réaction a ensuite été placé dans la cavité d'un four à micro-ondes, fonctionnant à 120 °C, à une puissance de 4-6 W et à une pression de 0,6-1,2 psi pendant 60 min. Après l'achèvement de la réaction, le solvant s'est évaporé et le brut a été soumis à une chromatographie sur colonne sur gel de silice (éther de pétrole/EtOAc = 90:10) pour donner le (E)-méthyl 3-(4-formylphényl)acrylate sous forme de solide blanc (0,015 g, rendement de 7 %).

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 3.80 (s, 3H, H<sub>9</sub>), 5.51 (d, 1H, <sup>3</sup>J=16.0 Hz, H<sub>7</sub>), 7.65 (d, 2H <sup>3</sup>J=8.2 Hz, H<sub>4</sub>), 7.69 (d, 1H, <sup>3</sup>J=16.0 Hz, H<sub>6</sub>), 7.87 (d, 2H, <sup>3</sup>J=8.2 Hz, H<sub>3</sub>), 10.00 (s, 1H, H<sub>1</sub>) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 52.0 (C<sub>9</sub>), 121.1(C<sub>7</sub>), 128.6(C<sub>4</sub>), 130.2(C<sub>3</sub>), 137.3(C<sub>2</sub>), 140.1 (C<sub>5</sub>), 143.2 (C<sub>6</sub>), 166.8 (C<sub>8</sub>), 191.5 (C<sub>1</sub>) ppm.

C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub> (190,20). Rendement= 7 %.

**II.5.3. Préparation de l'acrylate de (E)-méthyle 3-(4-formylphényle) (13) .****13****La réaction :**

**Procédure de synthèse :**

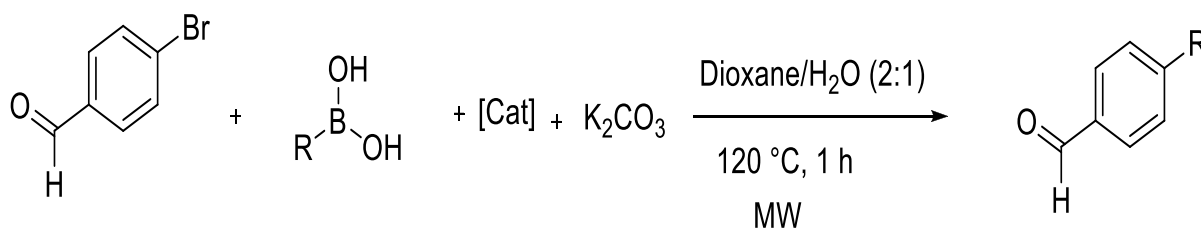
L'halogénure d'aryle (200 mg, 1,08 mmol, 1,0 éq.), l'alcène (145 $\mu$ L, 1,62 mmol, 1,5 éq.), la triéthylamine (226 $\mu$ L, 1,62 mmol, 1,5 éq.), (5,82 mg, 1 mol%) de Pd-NHC **12** ont été ajoutés à 1 mL de DMF dans un tube de verre à paroi épaisse de 10 mL, scellé par sertissage, équipé d'un capteur de pression et d'un agitateur magnétique. Le tube de réaction a ensuite été placé dans la cavité d'un four à micro-ondes, fonctionnant à 120 °C, à une puissance de 4-6 W et à une pression de 0,6-1,2 psi pendant 60 min. Après l'achèvement de la réaction, le solvant s'est évaporé et le brut a été soumis à une chromatographie sur colonne sur gel de silice (éther de pétrole/EtOAc = 90:10) pour donner le (E)-méthyl 3-(4-formylphényl)acrylate sous forme de solide blanc (0,043 g, rendement de 20 %).

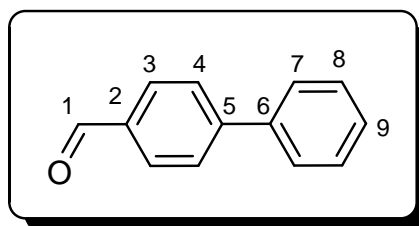
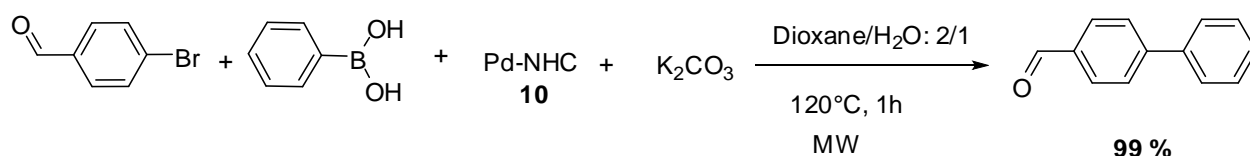
**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 3.80 (s, 3H, H<sub>9</sub>), 5.51 (d, 1H, <sup>3</sup>J=16.0 Hz, H<sub>7</sub>), 7.65 (d, 2H, <sup>3</sup>J=8.2 Hz, H<sub>4</sub>), 7.69 (d, 1H, <sup>3</sup>J=16.0 Hz, H<sub>6</sub>), 7.87 (d, 2H, <sup>3</sup>J=8.2 Hz, H<sub>3</sub>), 10.00 (s, 1H, H<sub>1</sub>) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 52.0 (C<sub>9</sub>), 121.1(C<sub>7</sub>), 128.6(C<sub>4</sub>), 130.2(C<sub>3</sub>), 137.3(C<sub>2</sub>), 140.1 (C<sub>5</sub>), 143.2 (C<sub>6</sub>), 166.8 (C<sub>8</sub>), 191.5 (C<sub>1</sub>) ppm.

C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub> (190,20). Rendement = 20 %.

| R                  | % Cat               | Base              | Solvant | T °C           | Temps | Rdt  |
|--------------------|---------------------|-------------------|---------|----------------|-------|------|
| CO <sub>2</sub> Me | <b>10</b> (1mol %)  | Et <sub>3</sub> N | DMF     | 120 ( $\mu$ W) | 1 h   | 85 % |
| CO <sub>2</sub> Me | <b>11</b> (1 mol %) | Et <sub>3</sub> N | DMF     | 120 ( $\mu$ W) | 1 h   | 7%   |
| CO <sub>2</sub> Me | <b>12</b> (1 mol %) | Et <sub>3</sub> N | DMF     | 120 ( $\mu$ W) | 1 h   | 20%  |

**II.6. La réaction de Suzuki :**

**II.6.1 Préparation du biphenyl-4-carbaldéhyde (14).****14****La réaction :****Procédure de synthèse :**

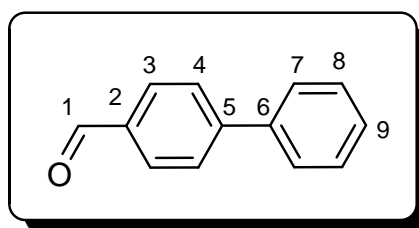
L'halogénure d'aryle (200 mg, 1,08 mmol, 1,0 eq), l'acide boronique (197,5 mg, 1,62 mmol, 1,5 eq),  $K_2CO_3$  (224 mg, 1,62 mmol, 1,5 eq), et (10. 6 mg, 1 mol%) de Pd-NHC **10** ont été ajoutés à 1,5 mL de Dioxane/ $H_2O$  (2:1) dans un tube de verre à paroi épaisse de 10 mL à fermeture par sertissage, équipé d'un capteur de pression et d'un agitateur magnétique. Le tube de réaction a ensuite été placé dans la cavité d'un four à micro-ondes, qui a fonctionné à 120 °C, à une puissance de 4-6 W et à une pression de 0,6-1,2 psi pendant 60 min. Après achèvement de la réaction, le solvant s'est évaporé et le brut a été soumis à une chromatographie sur colonne sur gel de silice (éther de pétrole/EtOAc = 95:5) pour donner du biphenyl-4-carbaldéhyde sous forme de solide blanc (0,18 g, rendement de 99 %).

**RMN  $^1H$**  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 7.46 (m, 3H,  $H_8$  et  $H_9$ ), 7.64 (d, 2H,  $^3J=6.8$  Hz,  $H_8$ ), 7.75 (d, 2H  $^3J=8.2$  Hz,  $H_7$ ), 7.95 (d, 2H,  $^3J=8.3$  Hz,  $H_3$ ), 10.00 (s, 1H,  $H_1$ ) ppm.

**RMN  $^{13}C$**  (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 127.5 ( $C_9$ ), 127.8 ( $C_7$ ), 128.6 ( $C_4$ ), 129.1( $C_8$ ), 130.4 ( $C_3$ ), 135.3 ( $C_2$ ), 139.8 ( $C_6$ ), 147.3 ( $C_5$ ), 192.0 ( $C_1$ ) ppm.

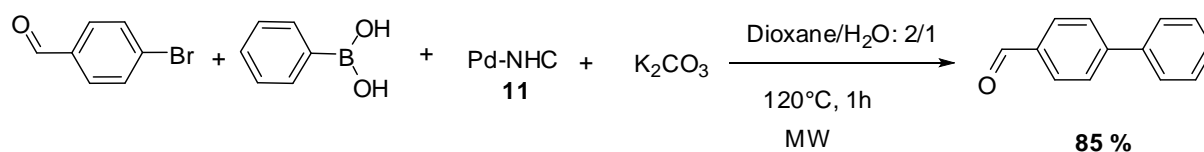
$C_{13}H_{10}O$  (182,22). Rendement = 99 %.

## II.6.2. Préparation du biphenyl-4-carbaldéhyde (14).



14

### La réaction :



### Procédure de synthèse :

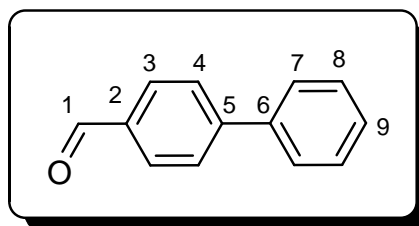
L'halogénure d'aryle (200 mg, 1,08 mmol, 1,0 éq.), l'acide boronique (197,5 mg, 1,62 mmol, 1,5 éq.),  $K_2CO_3$  (224 mg, 1,62 mmol, 1,5 éq.), et (5,8 mg, 1 mol%) de Pd-NHC **11** ont été ajoutés à 1,5 mL de Dioxane/ $H_2O$  (2:1) dans un tube de verre à paroi épaisse de 10 mL à fermeture par sertissage, équipé d'un capteur de pression et d'un agitateur magnétique. Le tube de réaction a ensuite été placé dans la cavité d'un four à micro-ondes, qui a fonctionné à 120 °C, à une puissance de 4-6 W et à une pression de 0,6-1,2 psi pendant 60 min. Après achèvement de la réaction, le solvant s'est évaporé et le brut a été soumis à une chromatographie sur colonne sur gel de silice (éther de pétrole/EtOAc = 95:5) pour donner du biphenyl-4-carbaldéhyde sous forme de solide blanc (0,16 g, rendement de 85 %).

**RMN  $^1H$**  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 7.46 (m, 3H,  $H_8$  et  $H_9$ ), 7.64 (d, 2H,  $^3J=6.8$  Hz,  $H_8$ ), 7.75 (d, 2H,  $^3J=8.2$  Hz,  $H_7$ ), 7.95 (d, 2H,  $^3J=8.3$  Hz,  $H_3$ ), 10.00 (s, 1H,  $H_1$ ) ppm.

**RMN  $^{13}C$**  (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 127.5 ( $C_9$ ), 127.8 ( $C_7$ ), 128.6 ( $C_4$ ), 129.1 ( $C_8$ ), 130.4 ( $C_3$ ), 135.3 ( $C_2$ ), 139.8 ( $C_6$ ), 147.3 ( $C_5$ ), 192.0 ( $C_1$ ) ppm.

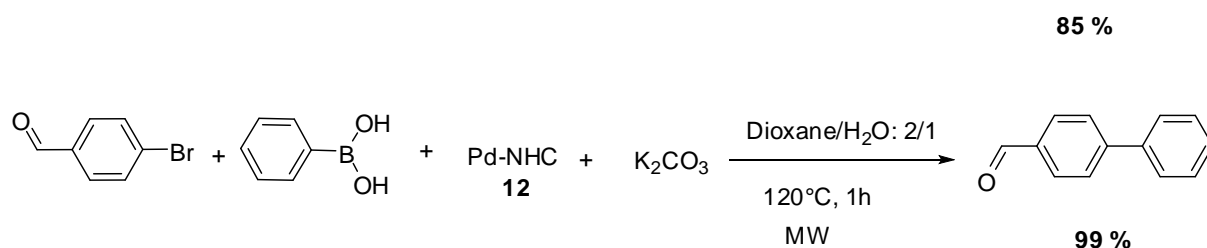
$C_{13}H_{10}O$  (182,22). Rendement = 85 %.

## II.6.3. Préparation du biphenyl-4-carbaldéhyde (14).



14

## La réaction :



## Procédure de synthèse :

L'halogénure d'aryle (200 mg, 1,08 mmol, 1,0 éq.), l'acide boronique (197,5 mg, 1,62 mmol, 1,5 éq.),  $K_2CO_3$  (224 mg, 1,62 mmol, 1,5 éq.), et (5. 82 mg, 1 mol%) de Pd-NHC **12** ont été ajoutés à 1,5 mL de Dioxane/ $H_2O$  (2:1) dans un tube de verre à paroi épaisse de 10 mL à fermeture par sertissage, équipé d'un capteur de pression et d'un agitateur magnétique. Le tube de réaction a ensuite été placé dans la cavité d'un four à micro-ondes, qui a fonctionné à 120 °C, à une puissance de 4-6 W et à une pression de 0,6-1,2 psi pendant 60 min. Après achèvement de la réaction, le solvant s'est évaporé et le brut a été soumis à une chromatographie sur colonne sur gel de silice (éther de pétrole/EtOAc = 95:5) pour donner du biphenyl-4-carbaldéhyde sous forme de solide blanc (0,19 g, rendement de 99 %).

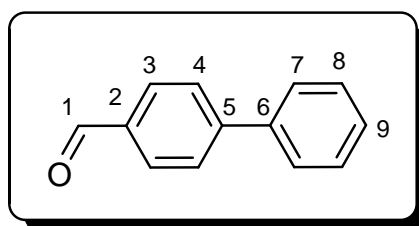
**RMN  $^1H$**  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 7.46 (m, 3H,  $H_8$  et  $H_9$ ), 7.64 (d, 2H,  $^3J=6.8$  Hz,  $H_8$ ), 7.75 (d, 2H  $^3J=8.2$  Hz,  $H_7$ ), 7.95 (d, 2H,  $^3J=8.3$  Hz,  $H_3$ ), 10.00 (s, 1H,  $H_1$ ) ppm.

**RMN  $^{13}C$**  (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 127.5 ( $C_9$ ), 127.8 ( $C_7$ ), 128.6 ( $C_4$ ), 129.1( $C_8$ ), 130.4 ( $C_3$ ), 135.3 ( $C_2$ ), 139.8 ( $C_6$ ), 147.3 ( $C_5$ ), 192.0 ( $C_1$ ) ppm.

$C_{13}H_{10}O$  (182,22). rendement = 99 %.

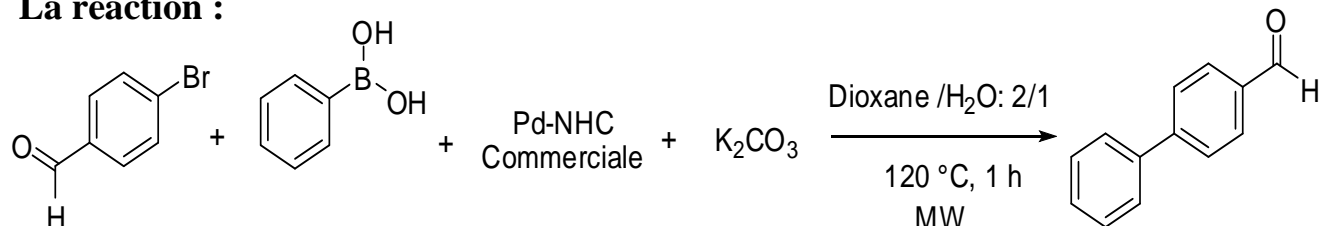


## II.6.4. Préparation du biphenyl-4-carbaldéhyde (14).



14

### La réaction :



### Procédure de synthèse :

L'halogénure d'aryle (200 mg, 1,08 mmol, 1,0 éq.), l'acide boronique (197,5 mg, 1,62 mmol, 1,5 éq.),  $K_2CO_3$  (224 mg, 1,62 mmol, 1,5 éq.), et (5. 3 mg, 1 mol%) de Pd-NHC commerciale ont été ajoutés à 1,5 mL de Dioxane/ $H_2O$  (2:1) dans un tube de verre à paroi épaisse de 10 mL à fermeture par sertissage, équipé d'un capteur de pression et d'un agitateur magnétique. Le tube de réaction a ensuite été placé dans la cavité d'un four à micro-ondes, qui a fonctionné à 120 °C, avec une puissance de 4-6 W et une pression de 0,6-1,2 bar pendant 60 min. Après achèvement de la réaction, le solvant s'est évaporé et le brut a été soumis à une chromatographie sur colonne sur gel de silice (éther de pétrole/EtOAc = 95:5) pour donner du biphenyl-4-carbaldéhyde sous forme de solide blanc (0,17 g, rendement de 88 %).

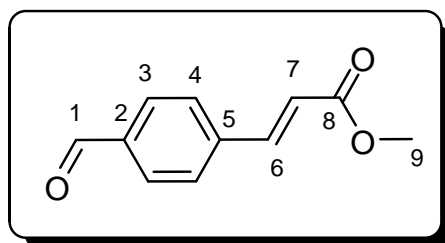
**RMN  $^1H$**  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 7.46 (m, 3H,  $H_8$  et  $H_9$ ), 7.64 (d, 2H,  $^3J=6.8$  Hz,  $H_8$ ), 7.75 (d, 2H  $^3J=8.2$  Hz,  $H_7$ ), 7.95 (d, 2H,  $^3J=8.3$  Hz,  $H_3$ ), 10.00 (s, 1H,  $H_1$ ) ppm.

**RMN  $^{13}C$**  (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 127.5 ( $C_9$ ), 127.8 ( $C_7$ ), 128.6 ( $C_4$ ), 129.1( $C_8$ ), 130.4 ( $C_3$ ), 135.3 ( $C_2$ ), 139.8 ( $C_6$ ), 147.3 ( $C_5$ ), 192.0 ( $C_1$ ) ppm.

$C_{13}H_{10}O$  (182,22). Rendement = 88%.

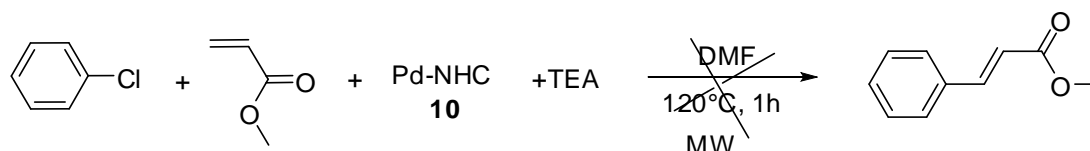
| R  | % Cat               | Base                           | Solvant                           | T °C     | Temps | Rdt  |
|----|---------------------|--------------------------------|-----------------------------------|----------|-------|------|
| Ph | <b>10</b> (1 mol %) | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | Dioxane/H <sub>2</sub> O<br>(2:1) | 120 (μW) | 1 h   | 99 % |
| Ph | <b>11</b> (1 mol %) | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | Dioxane/H <sub>2</sub> O<br>(2:1) | 120 (μW) | 1 h   | 85 % |
| Ph | <b>12</b> (1 mol %) | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | Dioxane/H <sub>2</sub> O<br>(2:1) | 120 (μW) | 1 h   | 99 % |

### II.6.5. Préparation du cinnamate de méthyle (13).



13

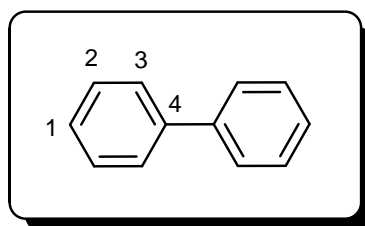
#### La réaction :



#### Procédure de synthèse :

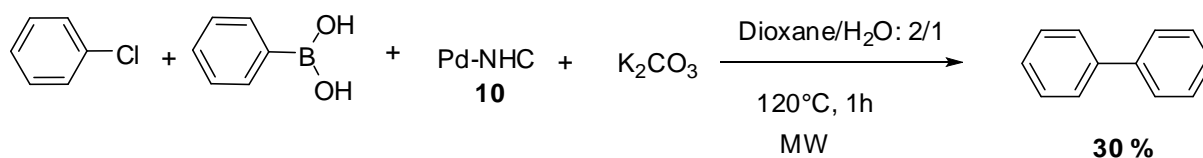
L'halogénure d'aryle (180 μL, 1,77 mmol, 1,0 éq.), l'alcène (238 μL, 2,65 mmol, 1,5 éq.), la triéthylamine (368 μL, 2,65 mmol, 1,5 éq.), (17,36 mg, 1 % molaire) de Pd-NHC **10** ont été ajoutés à 1 mL de DMF dans un tube de verre à paroi épaisse de 10 mL à fermeture par sertissage, équipé d'un capteur de pression et d'un agitateur magnétique. Le tube de réaction a ensuite été placé dans la cavité d'un four à micro-ondes, fonctionnant à 120 °C, à une puissance de 4-6 W et à une pression de 0,6-1,2 psi pendant 60 min. Une fois la réaction terminée, le solvant s'est évaporé et le brut a été soumis à une chromatographie sur colonne sur gel de silice (éther de pétrole/EtOAc = 90:10) pour ne rien donner. Donc, la réaction ne fonctionne pas.

## II.6.6. Préparation du biphenyle (15).



15

### La réaction :



### Procédure de synthèse :

L'halogénure d'aryle (180  $\mu$ L, 1,77 mmol, 1,0 éq.), l'acide boronique (323 mg, 2,65 mmol, 1,5 éq.),  $K_2CO_3$  (366 mg, 2,65 mmol, 1,5 éq.) et (17.36 mg, 1 mol%) de Pd-NHC **10** ont été ajoutés à 1,5 mL de Dioxane/ $H_2O$  (2:1) dans un tube de verre à paroi épaisse et scellé par sertissage de 10 mL, équipé d'un capteur de pression et d'un agitateur magnétique. Le tube de réaction a ensuite été placé dans la cavité d'un four à micro-ondes, qui a fonctionné à 120 °C, avec une puissance de 4-6 W et une pression de 0,6-1,2 bar pendant 60 min. Après achèvement de la réaction, le solvant s'est évaporé et le brut a été soumis à une chromatographie sur colonne sur gel de silice (éther de pétrole/EtOAc = 95:5) pour donner du phényl-benzène sous forme de solide blanc (0,11 g, rendement de 30 %).

**RMN  $^1H$**  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 7.38 (t, 2H,  $^3J=7.3$  Hz,  $H_1$ ), 7.48 (t, 4H,  $^3J=7.4$  Hz,  $H_2$ ), 7.63 (d, 4H,  $^3J=7.0$  Hz,  $H_3$ ).

**RMN  $^{13}C$**  (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 127.3 ( $C_1$ ), 127.4 ( $C_3$ ), 128.9 ( $C_2$ ), 141.4 ( $C_4$ ) ppm.

$C_{12}H_{10}$  (154,21). Rendement = 30 %.

# *Conclusion Générale*

---



## Conclusion Générale

Nous avons développé une nouvelle famille de ligands carbènes N-hétérocycliques à forte potentialité d'induction asymétrique. Ils sont constitués par un dérivé borane liée directement au cycle imidazolylidène. Ces ligands complètent la série des ligands de type carbène-oxazoline précédemment développés par les groupes de Herrmann et Burgess. Nous avons adopté une stratégie de synthèse des précurseurs imidazoliums qui consiste en une dernière étape de couplage des deux cycles. Cette approche permet une grande modularité et la création rapide d'une large librairie de ligands.

Dans un deuxième temps, la chimie de coordination de cette famille de ligands a été explorée à l'aide du représentant achiral (Ph-Carb-Dioxabor) et (Pyrimidine-Carb-Dioxabor).

Différents complexes de configuration  $d^8$  furent synthétisés et étudiés. Les analyses structurales indiquent une coordination chélatante du ligand sur les centres palladium(II) avec un angle de chélation variant très légèrement autour de  $176^\circ$  à  $80^\circ$ . Le complexe de palladium(II) se révéla être efficace en réactions de couplage de type Heck et en particulier de Suzuki.

La synthèse d'une nouvelle famille de sels d'imidazolium a été réalisée.

La formation des sels d'imidazolium achiral **6** et **7** se fait de manière aisée, alors que les conditions opératoires sont extrêmement importantes pour le couplage. En particulier, il a été montré que la concentration est le point critique de cette synthèse.

Le concept modulaire de la synthèse a pu également être validé par la création d'une librairie de précurseurs de ligands qui serviront par la suite à l'optimisation du système catalytique en catalyse asymétrique notamment dans la synthèse des composés optiquement purs.

Les dérivés de type carbènes N-hétérocycliques (NHCs) que nous envisageons de synthétiser sont nouveaux, originaux et pourraient trouver des

applications très importantes aussi bien dans le domaine de la catalyse organométallique que dans le domaine de l'organocatalyse. Certes l'utilisation de ces NHCs est déjà très importante et ne cesse de croître, mais leurs applications en catalyse asymétriques sont encore relativement rares. La bifonctionnalité (acide et base de Lewis) que nous projetons d'apporter à ces nouveaux dérivés NHCs pourrait potentiellement répondre à ce problème.

*Annexe I: Article*  
*GUERRI et al., Orient. J. Chem., Vol. 30(2),*  
*427-434 (2014), [www.orientjchem.org](http://www.orientjchem.org).*

---



*Annexe II: Article*

---

*GUERRI et al.,. Heterocyclic Letters, Vol.  
10 | No.3 | 383-388 | May-July | 2020, ISSN:  
(print) 2231–3087 / (online) 2230-9632,  
CODEN:HLEEAJ, <http://heteroletters.org>*

## Synthesis of some fluorinated phosphonium iodide derivatives; study of their biological antibacterial activities and the effect of synergy of these compounds with penicillin-G and penicillin-V

ELIAS BABARBI, MAAMMAR HAFFAS, MESSAOUD GUERRI and LAKHDAR SEKHRI\*

Department of Chemistry, Faculty of Sciences,  
University of Kasdi Merbah, Ouargla - 300 00 (Algeria).

(Received: July 25, 2010; Accepted: August 25, 2010)

### ABSTRACT

Tris (pentafluorophenyl) phosphine, bis (pentafluorophenyl) phenylphosphine, tris (4-fluorophenyl) phosphine and triphenylphosphine are readily reacted with an excess of methyl iodide in chloroform at boiling point to afford respectively phosphonium salts of methyl tris (pentafluorophenyl)phosphonium iodide, methyl bis (pentafluorophenyl)phenylphosphonium iodide, methyl tris (4-fluorophenyl) phosphonium iodide and methyl triphenylphosphonium iodide. These phosphonium salts showed significant activity against all the bacteria tested, Escherichia Coli, Protius, Staphylococcus Aureus and Pseudomonas. The combination of these phosphonium salts with the penicillin G or V gives a synergistic effect.

**Key words:** (pentafluorophenyl), phosphine, synergistic effect, bacteria, penicillin-G, V.

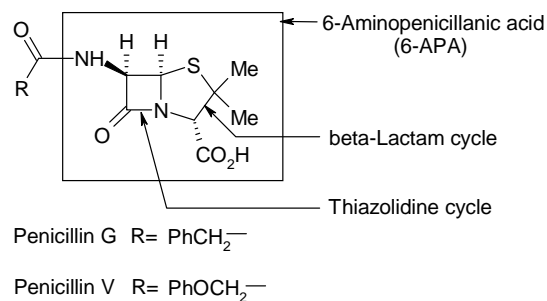
### INTRODUCTION

Since the 1940's, chemists have developed all sorts of highly effective antibiotics (Sulfa drugs, Penicillins, Tetracyclines, and others that are effective) against bacterial infections and viral infections. In recent years there has been a flood of papers describing the synthesis of new antibacterial compounds and isolation of some natural products and study of their biological antimicrobial activities penicillin derivatives,<sup>1</sup> lignan named crossandrin,<sup>2</sup> triazolo-thiadiazinyl comarins,<sup>3</sup> *p*-bromo and *p*-nitrophenylsele-nocyanate,<sup>4</sup> pyrazoline-5-ones,<sup>5</sup> thiocarbamides,<sup>6</sup> substituted benzimidazole derivatives,<sup>7</sup> and others.<sup>8-10</sup> In this introduction we have paid attention in penicillines and organophosphorus compounds.

The penicillin is one of the most widely used antibiotics and its antibacterial activity against both gram-positive and gram-negative organisms.<sup>11,12</sup> The penicillin has two heterocyclic

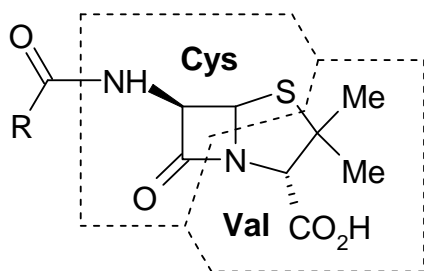
rings, the smaller,  $\beta$ -lactam, of which is crucial to biological activity and contain bulky side chains attached to the 6-aminopenicillanic acid.<sup>13-15</sup>

The establishment of the precise structure of penicillin was very difficult and was completed only in 1945, when Dorothy Hodgkin (Nobel Prize of chemistry 1964) brought the final tests thanks to work of diffraction of x-rays (Scheme-1) .



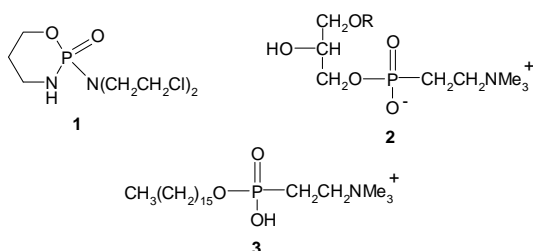
**Scheme 1: Structure of penicillin**

The molecular skeleton lets foresee that it probably derives from two amino acids, in fact cysteine and valine what was indeed proven. Its general structure is shown in Scheme-2



**Scheme 2: The general structure of penicillin (consists of two amino acids Cys and Val.)**

There is also considerable interest in the synthesis and chemistry of organophosphorus compounds due to their utility in medicine and agricultural applications. Before World War II, there were almost no practical applications for synthetic organophosphorus compounds since they possessed exceedingly high levels of mammalian toxicity. Over the years, it was discovered that the mammalian toxicity levels could greatly reduced by proper structural modification, but that toxicity level to insects was very high. Since that time, Many organophosphorus compounds have been made and used in very large quantities in agriculture, not only as insecticides but also later as herbicides and in other applications. Medicinal organophosphorus chemistry is now an active and exciting area, with many opportunities for fresh research. High level anti cancer activity has been found in a number of phosphorus compounds such as cyclophosphamide-1, lysophosphatidyl choline-2, which are cytotoxic againt tumor cells, and mitefosine-3, a choline phosphate (Scheme-3).



**Scheme 3:**

In recent years, there have been numerous papers describing the synthesis and chemistry of phosphorus compounds, such as fluorovinyl-containing phosphines,<sup>16</sup> and application due to their utility as corrosion inhibitors of iron,<sup>17,18</sup>

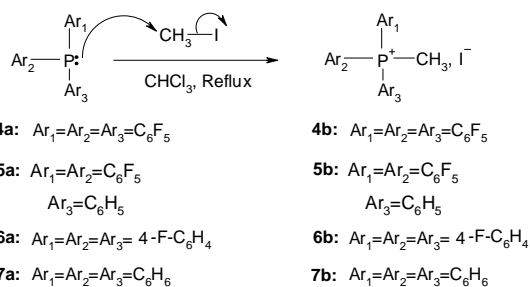
Now we found that the combination of penicillin G or V with phosphonium salts gives a synergistic effect and brought a high degree of antibacterial activity for this drug.

## RESULTS AND DISCUSSION

The strategy we have adopted for carrying this research consists of the following steps

Synthesis of some fluorinated phosphonium iodide derivatives using Wittig reaction, this route has been widely used for the synthesis of alkenes and more recently, for the synthesis of phosphonium salts. Tris (pentafluorophenyl) phosphine 4a, bis (pentafluorophenyl) phenylphosphine 4a and tris (4-fluorophenyl) phosphine 4a are readily reacted with 1.3 equivalents of methyl iodide in chloroform at boiling point to afford respectively phosphonium salts of tris (pentafluorophenyl)phosphonium 5b iodide, bis (pentafluorophenyl)phenylphosphonium 5b and tris (4-fluorophenyl) phosphonium iodide 5b as shown in Scheme-4.

Study of their biological antibacterial activities and the effect of synergy of these compounds with penicillin G.



**Scheme 4:**

**EXPERIMENTAL****Synthesis****General**

$^{19}\text{F}$ ,  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  and  $^1\text{H}$  NMR spectra were recorded on a Bruker DPX400 spectrometer operating at 376.5, 162.0 and 400.1 MHz, respectively. Peak positions are quoted relative to external  $\text{CFCl}_3$ ,  $85\%\text{H}_3\text{PO}_4$  and TMS, respectively, using the high frequency positive convention.  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR spectra (reference TMS) were recorded on a Bruker DPX 400 spectrometer, operating at 100.5 MHz. All NMR spectra were recorded using  $\text{CHCl}_3$  as internal standard. Fast atom bombardment (FAB) was recorded with a Crates MS50 with an m-nitrobenzyl alcohol matrix. Accurate mass determinations were carried out on a Kartos Concept IS spectrometer. Infra red spectra were recorded using a Perkin-Elmer 783

spectrometer equipped with a PE 600 data station. Melting points were determined using an Electrothermal melting point apparatus and were uncorrected. Silica thin layer chromatography (TLC) was conducted on percolated aluminium sheets (60 F254) with a 0.2 mm thickness (Aldrich Chemical Co.).

**Synthesis of methyl tris (penta-fluorophenyl)phosphonium iodide 4a**

A dry 250 ml, three-necked-round bottomed flask equipped with a rubber septum, a magnetic stirrer and reflux condenser was charged with tris (pentafluorophenyl) phosphine (2.5g, 3.76 mmol) in (50 mL) of chloroform. Methyl iodide (1.0 g, 0.5 mL, 7 mmol) was added over a 5 minutes period. The reaction mixture was refluxed on a water bath with gentle stirring for 3 hrs. The reaction is exothermic; care must be taken to ensure that the

**Table 1: Antibacterial activity concentration – 3.5-4.0 µg/ml**

| S<br>No | Compounds                | Diameter of zone of inhibition in (mm) |                 |                    |
|---------|--------------------------|--|-----------------|--------------------|
|         |                          | <i>E.Coli</i>                          | <i>S.Aureus</i> | <i>Pseudomonas</i> |
| 1.      | Pin.G (6.0 µg/mL)        | -                                      | 31.0-38.5       | -                  |
| 2.      | Oxacillin (5.0 µg/mL)    | -                                      | 27.0-34.0       | -                  |
| 3.      | Amoxicillin (25.0 µg/mL) | 22.0-26.5                              | -               | -                  |
| 4.      | 7b (3.5 µg/mL)           | 20                                     | -               | 12                 |
| 5.      | Pin.G+7b (3.5 µg/mL v/v) | 22                                     | -               | 13                 |
| 6.      | 6b (3.5 µg/mL)           | -                                      | 20              | -                  |
| 7.      | Pin.G+6b(3.5 µg/mL v/v)  | -                                      | 26              | -                  |
| 8.      | 4b (4.0 µg/mL)           | 10                                     | 18              | -                  |
| 9.      | Pin.G+4b (4.0 µg/mL v/v) | 13                                     | 22              | -                  |

**Table 2: Antibacterial activity concentration-3.5-4.0 µg/ml**

| S<br>No | Compounds                | Diameter of zone of inhibition in (mm) |                     |
|---------|--------------------------|--|---------------------|
|         |                          | <i>S. aureus</i>                       | <i>Sreptococcus</i> |
| 1.      | Pin.V+4a (160 µg/mL v/v) | 24                                     | 22                  |
| 2.      | Pin.V+5b (3.5 µg/mL v/v) | 21                                     | 30                  |
| 3.      | Pin.V+6b (3.5 µg/mL v/v) | 19                                     | 28                  |
| 4.      | Pin.V+5a (96 µg/mL v/v)  | 24                                     | 22                  |
| 5.      | Pin.V+4b (3.5 µg/mL v/v) | 20                                     | 23                  |
| 6.      | Pin.V+7b (4.0 µg/mL v/v) | 23                                     | 19                  |
| 7.      | Pin.V+7a (3.5 µg/mL v/v) | 22                                     | 20                  |

reaction is not too vigorous, by appropriate cooling. The mixture was transferred to a single rotavapor to leave colourless oil that crystallized on standing. This can, if required, recrystallised from propan-2-ol to give pure tris (pentafluorophenyl)phosphonium iodide (2.1 g, 3.12 mmol, 83%), m.p. 114-116°C. The material is sufficiently pure to suit most purposes. <sup>1</sup>H NMR (400MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 1.05 (3H, d, CH<sub>3</sub>); <sup>19</sup>F NMR (376.5MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ -160 (6F, m, Ar-F ortho), -147(6F, m, Ar-F meta), -130 (3F, m, Ar-F para); <sup>31</sup>P NMR (162 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ -74.35 (1P, dddd, J=34Hz, P); IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 2860-2980 (CH aliphatic), 1625 (C=C), 1250 (C-P), 1094 (C-F).

#### Synthesis of methyl bis (penta-fluorophenyl) phenylphosphonium 4b

A dry 250 ml, three-necked-round bottomed flask equipped with a rubber septum, a magnetic stirrer and reflux condenser was charged with bis (pentafluorophenyl) phenylphosphine (1.0 g, 2.26 mmol) in (50 mL) of chloroform. Methyl iodide (0.5 g, 0.25 mL, 3.5 mmol) was added over a 5 minutes period. The reaction mixture was refluxed on a water bath with gentle stirring for 2.5 hrs. The reaction is exothermic; care must be taken to ensure that the reaction is not too vigorous, by appropriate cooling. The mixture was transferred to a single rotavapor to leave colourless oil that crystallized on standing. This can, if required, recrystallised from propan-2-ol to give pure bis (pentafluorophenyl) phenylphosphonium iodide (1.12g, 1.92 mmol, 85%), m.p. 130-132°C. The material is sufficiently pure to suit most purposes. <sup>1</sup>H NMR (400.1MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 1.35 (3H, d, J=28 Hz, CH<sub>3</sub>), 7.4 (3H, m, Ar-H, ortho and para), 7.9 (2H, t, Ar-H meta); <sup>31</sup>P NMR (162MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ -34.78 (1P, dd, J=45Hz, P); IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 2860-2980 (CH aliphatic), 1625 (C=C), 1225(C-P), 1150 (C-F).

#### Synthesis of methyl tris (4-fluoro-phenyl) phosphonium iodide 4c

A dry 250 ml, three-necked-round bottomed flask equipped with a rubber septum, a magnetic stirrer and reflux condenser was charged with tris (pentafluorophenyl) phosphine (2.0 g, 3.75 mmol) in (75 mL) of chloroform. Methyl iodide (1.0g, 0.5 ml, 7 mmol) was added over a 5 minutes period. The reaction mixture was refluxed on a water bath with gentle stirring for 3 hrs. The reaction is exothermic; care must be taken to ensure that the

reaction is not too vigorous, by appropriate cooling. The mixture was transferred to a single rotavapor to leave colourless oil that crystallized on standing. This can, if required, recrystallised from propan-2-ol to give pure tris (4-fluorophenyl) phosphonium iodide (80%), m.p. 128-130°C. The material is sufficiently pure to suit most purposes. <sup>1</sup>H NMR (400.1MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 1.40 (3H, d, J=28 Hz, CH<sub>3</sub>), 7.4 (6H, m, Ar-H, ortho), 7.5 (2H, t, Ar-H meta); <sup>19</sup>F NMR (400MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ -155 (1F, m, Ar-F); <sup>31</sup>P NMR (162MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ -35.86 (1P, m, P); IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 2860-2980 (CH aliphatic), 1470-1590 (C=C), 1250 (C-P), 1125 (C-F).

#### Synthesis of methyl triphenyl-phosphonium iodide 4d

A dry 250 ml, three-necked-round bottomed flask equipped with a rubber septum, a magnetic stirrer and reflux condenser was charged with triphenylphosphine (20 g, 76.5 mmol) in (100 mL) of chloroform. Methyl iodide (12.0 g, 6.0 mL, 84 mmol) was added over a 5 minutes period. The reaction mixture was refluxed on a water bath with gentle stirring for 1 h. The reaction is exothermic; care must be taken to ensure that the reaction is not too vigorous, by appropriate cooling. The mixture was transferred to a single rotavapor to leave colourless oil that crystallized on standing. This can, if required, recrystallised from propan-2-ol to give pure methyl triphenylphosphonium iodide (87%), m.p. 180-182 °C. The material is sufficiently pure to suit most purposes. <sup>1</sup>H NMR (400.1MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 3.1 (3H, d, J<sub>p-H</sub>=13.0 Hz, CH<sub>3</sub>), 7.7 (15H, m, Ar-H); <sup>13</sup>C NMR (376.5MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 11.5 (d, J<sub>p-H</sub>=57.3 Hz, CH<sub>3</sub>), 117.78 (C), 118.96 (C), 130.59 (d, J<sub>p-C</sub>=12.1 Hz, CH), 132.94 (d, J<sub>p-C</sub>=10.56 Hz, CH), 134.68 (CH), ; m/z (FAB): 403 [(M+H),<sup>+</sup> 4], 278 [M+H-I],<sup>+</sup> 11], [(M-I),<sup>+</sup> 100], 276 (17), 225 (6), 200 (8), 183 (28); IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 2860-2980 (CH aliphatic), 1625 (C=C), 1250 (C-P).

#### Microbiological studies

Antibacterial activity of all the newly synthesized compounds 4b, 6b and 7b was studied using the disc diffusion method. The bacterial strain used was Escherichia Coli, Staphylococcus Aurous, and Pseudomonas.

The compounds were tested at a concentration of 3.5-4.0 µg/mL and were prepared

in DMSO. The Petri dishes used for antibacterial screening were incubated at  $37 \pm 1^\circ\text{C}$  for 24 hrs. The results were compared to Penicillin G, Oxacilline, and Amoxicillin by measuring zone of inhibition in mm using well plate method. These phosphonium salts showed significant activity against all the bacteria tested, *Escherichia Coli*, *Streptococcus pneumonia*, *Protius*, *Staphylococcus Aureus* and *Pseudomonas*. The combination of compounds 7b, 6b and 4b with penicillin G gives a synergistic effect. The determinations antibacterial activity is summarized in table-1.

In microbiological study the penicillin derivatives showed significant activity against all the bacteria tested. These drugs showing significant bacterial activity are due to the presence of protective groups.

The combination of compounds 4a, 5b, 6b, 5a and 4b with penicillin V gives also a synergistic effect for the bacteria *S. Aureus*, and *Sreptococcus*. The determinations antibacterial activity are summarized in table-2.

The synthesized compounds were also tested at a concentration of 3.5-4  $\mu\text{g/ml}$  and were prepared in DMSO. The results were compared to penicillin V by measuring zone of inhibition in mm using well plate method.

#### ACKNOWLEDGEMENTS

The authors are thankful to Dr. alen Brisdon and the staff of analytical and spectroscopic services of the Chemistry Department, University of Manchester for their assistance.

#### REFERENCES

1. L. Sekhri, M. L. Kadri, S. Choula and M. Snigra, *Biomedical & Pharmacology Journal*, **1**(2): 257 (2008).
2. Thirupathaiiah, Yoshihisha Takaishi and G. Venkateshwar Rao, *Biomedical & Pharmacology Journal*, **1**(2): 331 (2008).
3. B.S. Jayashree, A.R. Sahu, M. Srinivasa Murthy and K.N.Venugopala, *Asian J. Chem.*, **19** (1): 73 (2007).
4. S. Cete, H. Ozkan, F. Arslan, Y.Yildirim and A. Yasar, *Asian J. Chem.*, **19**(1): 550 (2007).
5. M. Shiradkar, R. Kale, B. Baviskar and R. Dighe, *Asian J. Chem.*, **19**(1): 449 (2007).
6. D.T.Tayade, J. S. Waghmare and S. U. Patile, *Asian J. Chem.*, **19**(1): 443 (2007).
7. O. Algul, N. Duran and G. Gulbol, *Asian J. Chem.*, **19**(4): 3085 (2007).
8. K. Singh, J. Gautam, A. K. Jain and P. K.Mishra, *Oriental Journal of Chemistry*, **23**(2): 641 (2007).
9. S. Suresh Kumar, R. Rajesh and Annes A. Siddiqui, *Oriental Journal of Chemistry*, **22**(3): 641 (2006).
10. W. Byczynska, I. Gajewski, A Bromiskirski, B. Carlson, R. Kozba, W. Majewska, I. Kups and J. Szkiela, *Pol PL* **173**: 542 (1998).
11. W. Byczynska, I. Gajewski, A Bromiskirski, B. Carlson, R. Kozba, W. Majewska, I. Kups and J. Szkiela, *Chem. Abstr.*, **129**: 204 (1998).
12. W. M. A. Nissen, *J. Chromatogr. A* **812**: 53 (1998).
13. D. F. Wishart, *J. Am. Vet Med Assoc.*, **185**: 1106 (1984).
14. K. L. Tyczkowska, R. D. Voyksner, A. L. Aronson, *J. Chromatogr.* **594**: 195 (1991).
15. M. M. Siegel, R. K. Isensee, D. J. Beck, *Anal. Chem.* **59**: 989 (1987).
16. N.A. barnes, A. K. Brisdon, F.R.William. Brown, Wendy I Cross, I. R. Crossley, C. Fish, J. V. Morey, R. G. Pritchard, and L. Sekhri, *New. J. Chem.*, **28**: 828 (2004).
17. K.F. Khaled, *Applied Surface Science* **230**: 307-318 (2004).
18. L. Sekhri, A. A. Bebbba, and Z. Hassini, *Asian Journal Chemistry*, **17**(4): 2455 (2005).
19. J. S. Frank, S. C. Patrick, *J. Chromatogr.* **A812**: 99 (1998).
20. J.R. Mehta, R.R. Shah, S.K. patel and K. C. Patel, *Acta Cienc. Indica*, **30C**: 9 (2004).
21. R.S. Patel, P.S. Patel, K.C. Patel and S. K.

- Patel, *Asian J Chem.*, **14**: 420 (2002).
22. M. Shamsipur, Z. Talebpour, H. R. Bijanzadeh, S. Tabatabaei, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **30**:1075 (2002).
23. K. L. Tyczkowska, R. D. Voyksner, R. Strauk, A. L. Aronson, *J. Chromatogr.* **594**: 195 (1992).
24. A. Marzo, N. Monti, M. Ripamonti, *J. Chromatogr.* **507**: 235 (1990).



## Synthesis of Precursor Imidazolium Salts for the Synthesis of N-heterocyclic Carbines Used as Ligands for the Enantioselective Preparation of Heterosteroids Compounds

MESSAOUD GUERRI<sup>1,2</sup>, LAKHDAR SEKHRI<sup>2\*</sup>, CHUZEL OLIVIER<sup>2</sup> and PARRAIN JEAN-LUC<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Laboratoire de Dynamique Interaction et Réactivité des Systèmes. Département de génie des procédés, Faculté des sciences appliquées. Université Kasdi-Merbah Ouargla, Algérie

<sup>2</sup>Laboratoire de Synthèse Totale et de Réactivité Organique. Université Aix-Marseille III, Stéréo UMR 6263, France.

\*Corresponding author E-mail : sekhril@yahoo.fr

(Received: March 02, 2014; Accepted: March 31, 2014)

The imidazolium salts 1-phenyl-3-(3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)propyl)-1H-imidazol-3-ium bromide (4), and 1-(pyrimidin-2-yl)-3-(3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)propyl)-1H-imidazol-3-ium bromide (5) were respectively prepared by coupling reaction of the precursors 1-phenyl-1H-imidazole (1) and 2-(1H-imidazol-1-yl)pyrimidine (2) with 2-(3-Bromopropyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane(3). The purity of these compounds was confirmed by spectroscopic data. The NMR spectra showed all the signals and the structures were confirmed by HRMS.

**Key words:** Imidazolium salts, ligand, NHC-Carines, Heterosteroids

### INTRODUCTION

Since the discovery of the first N-heterocyclic carbene (NHC) complexes in 1968 by Öfele<sup>1</sup> and by Wanzlick<sup>2</sup> and the isolation of the first stable free carbene in 1991 by Arduengo. *A et al.*,<sup>3</sup> NHCs are playing an increasingly important role in major areas of organometallic, organic, and polymer chemistry<sup>4</sup>. Their metal complexes are known as extremely versatile and stable catalysts for a wide range of reactions including C-C coupling reactions<sup>5-11</sup>, olefin metathesis<sup>12-15</sup>, hydroformylation<sup>16-17</sup> & polymirization reactions<sup>18-19</sup>.

The control of the stereoselectivity in transition-metal-catalyzed organic transformation reactions depends on development of a versatile ligand that would strongly coordinate with the metal center<sup>20</sup>. Polydentate ligands having stereodirecting groups could help control the stability and reactivity of mrtals efficiently in a variety of homogeneous catalysis reactions. Thus, a ligand that combines a strongly coordinating unit with a functional group having great influence on the electronic and steric properties of the metal center has considerable potential.



In recent years, there has been growing interest in using N-heterocyclic carbene (NHC) as a ligand for homogenous catalysis [21]. An attractive feature of NHC is not only its strong  $\sigma$ -donating capability to metals but also the possibility of varying the substituents on the nitrogen atom. It is possible that introduction of chiral substituents into NHC would result in enantioselective transformations in asymmetric catalysis. However, the standard chiral NHC obtained by this strategy often leads to low chiral inductions, mainly because of rapid internal rotation of the chiral substituents around the C-N axis. Therefore, to lock the N substituents in fixed conformation, a proposed strategy employs an NHC that bears both a chiral center and a hard chelating functional group on the N substituents resulting in generation of polydentate ligands<sup>20-22</sup>.

In the last decade, heteroatom-functionalized NHC-metal complexes having stereodirecting groups have been developed. These are classified as NHC-based chelate ligands that incorporate a neutral or an anionic functional group. For the neutral functionalized NHC, a breakthrough has been achieved by Burgess, who reports highly efficient asymmetric hydrogenation catalysis based on carbene/oxazoline iridium complexes<sup>23</sup>. Other important chiral bidentate NHC complexes have been developed by Gade *et al.*,<sup>24</sup> and Douthwaite and coworkers<sup>25</sup> for enantioselective hydrosilylation and alkylation, respectively. For the anionic-functionalized NHC, anionic aryloxy- or alkoxy-tethered NHC has been designed and successfully applied in catalytic asymmetric transformations. Pioneering work was done by Hoveyda and coworkers<sup>26</sup>, where metathesis and alkylation reactions proceeded with high enantioselectivity by the use of NHC-Ag complexes as ligand precursors. Arnold *et al.*,<sup>27</sup> as well as Mauduit and coworkers<sup>28</sup> independently introduced chelating alkoxy NHC-Cu complexes for asymmetric alkylations. Thus, the anionic, tightly coordinating polydentate NHC-ligand system is expected to enhance catalyst stability and to offer a key structure for the construction of efficient stereodirecting elements.

More recently, mixed systems, containing one NHC and one pyrimidine coordinating site have been described as ligands for Ag(I)[30] and Hg(II)<sup>30-</sup>

<sup>31</sup> complexes. Neither palladium nor platinum complexes of these ligands had been reported when we filed the patent<sup>29</sup> until very recently similar palladium complexes were published<sup>32-34</sup>. Related palladium complexes with nitrogen based heterocyclic ligands like NHC coupled pyridines<sup>35-46</sup> benzimidazoles<sup>47</sup>, pyridazine<sup>48</sup>, and pyrazoles<sup>49-50</sup> have been described as ligands for transition metal complexes.

An important advance, Wang and Lin showed that Ag<sub>2</sub>O can be used to form a Ag-NHC complex from an imidazolium salt that readily transfers the NHC to palladium<sup>51</sup>. The great advantage of this method is the broad tolerance for sensitive N-substituents, which can be destroyed by conventional deprotonation of an imidazolium salt with strong bases. Transmetalation to various metal species gives a wide variety of NHCs coordinate to rhodium, copper, ruthenium, and iridium. However, Ag-induced oxidative degradation of the imidazolium precursors severely limits the use of this method<sup>52</sup>.

Herein, we present a novel series of mixed NHC-pyrimidine salts with alkyl, aryl and Lewis acid substituents. Moreover, the use of a Lewis acid could support the activation of an electrophile (aldehydes, imines,...) and confine the sphere of coordination by bringing closer the substrate to the catalytic center (metal) and to the chiral environment brought by the Lewis acid.

At present, the conception and the elaboration of new imidazolium salts for organometallic chemistry evolved towards a design with several functionalities to increase the affinity ligand/metal/substrate, so promoting, in most of the cases, bigger one reactivity and enantioselectivity in the catalytic process.

The design of our precursor imidazolium salts was so guided towards a multifunctional salt affording several complementary active sites for the metal and the substrate (scheme 1).

## RESULTS AND DISCUSSION

The precursors **1**, **2** and **3** for the synthesis of imidazolium salts have been prepared according

to the (Scheme 2).

We recently performed the synthesis of imidazolium salts **4** and **5** from the precursors which have been prepared previously by conversion of N-substituted imidazole **1** or **2** with 2-(3-Bromopropyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane **3** in CH<sub>3</sub>CN at 100 °C for 12h (Scheme 3).

The structure of compounds **4** and **5** was confirmed by NMR spectra.

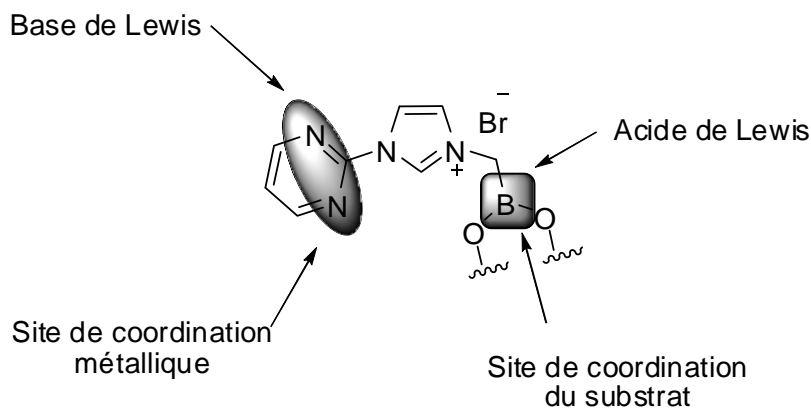
## EXPERIMENTAL

### Synthesis of precursors of coupling reactions : Preparation of 1-phenyl-1H-imidazole (**1**)<sup>53</sup>

Glacial acetic acid (30.25 mL, 528.47 mmol, 4.3 eq), aqueous formaldehyde (9.04 mL, 328.14 mmol, 2.67 eq), and aqueous glyoxal (13.87 mL, 302.3 mmol, 2.46 eq) were transferred to a round bottom flask (150 mL) and heated at 70 °C.

A solution of glacial acetic acid (30.25 mL, 528.47 mmol, 4.3 eq), ammonium acetate in water (9.47 g/6.15 mL), and aniline (11.2 mL, 122.9 mmol, 1eq) was added drop-wise to the flask over a period of 1 hour. The solution was continuously stirred and heated at 70 °C for 18 h. The reaction mixture was then cooled to room temperature and added drop-wise to a stirred solution of NaHCO<sub>3</sub> (88.9 g) in water (900 mL), and the aqueous layer was extracted with diethyl ether (3x150 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub>, and evaporated *in vacuo*. The combined organic extracts were concentrated and the resulting residue was purified by column chromatography on silica gel (Petroleum ether/EtOAc = 20:80) to yield 1-phenyl-1H-imidazole as a yellow oil (7.48 g, 42 % yield).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.20 (s, 1H), 7.23-7.30 (m, 1H), 7.31-7.42 (m, 3H), 7.43-7.55 (m, 2H), 7.84 (s, 1H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 118.1, 121.4, 127.3, 129.8, 130.3, 135.5, 137.3 ppm.



Scheme 1: Design of precursor imidazolium salts

HRMS (ESI) Calcd for C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 145.0760.  
Found : 145.0760

C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub> (144.17). Rf (AcOEt, 100 %) = 0.4  
Flash chromatography eluent PE/AcOEt, 20/80.  
Yellow oil. Yield = 42 %.

### Preparation of 2-(1H-imidazol-1-yl)pyrimidine (**2**)<sup>54</sup>

To a flame-dried Schlenk test tube with a magnetic stirring bar was charged with CuI (0.76 g, 4.0 mmol, 0.2 equiv), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (13.00 g, 40.0

mmol, 2.0 equiv), imidazole (1.90 g, 28.0 mmol, 1.4 equiv), 2-chloropyrimidine (2.28 g, 20.0 mmol, 1.0 equiv) and DMF (40 mL) under argon. A rubber septum was replaced with a glass stopper, and the system was then evacuated twice and back filled with argon. The reaction mixture was stirred for 30 min at room temperature, and then heated at 120 °C for 40 hours. The reaction mixture was then cooled to ambient temperature, diluted with (20 mL) of ethyl acetate, filtered through a plug of silica gel, and washed with ethyl acetate (100 mL). The

combined organic extracts were concentrated and the resulting residue was purified by column chromatography on silica gel (Petroleum ether/EtOAc = 20:80) to yield 2-(1H-imidazol-1-yl)pyrimidine as a white solid (2.29 g, 78 % yield) m.p : 128-129 °C .

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 7.12 (s, 1H), 7.16 (t,  $^3J$ = 4.9 Hz, 1H), 7.85 (t,  $^4J$ = 1.3 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.65 (d,  $^3J$ = 4.9 Hz, 2H) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 116.4, 118.8, 130.6, 136.0, 158.6 ppm.

**Ms (ESI) for  $\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_4$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ : 168.7.**

HRMS (ESI) Calcd for  $\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_4$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ : 147.0665. Found : 147.0666.

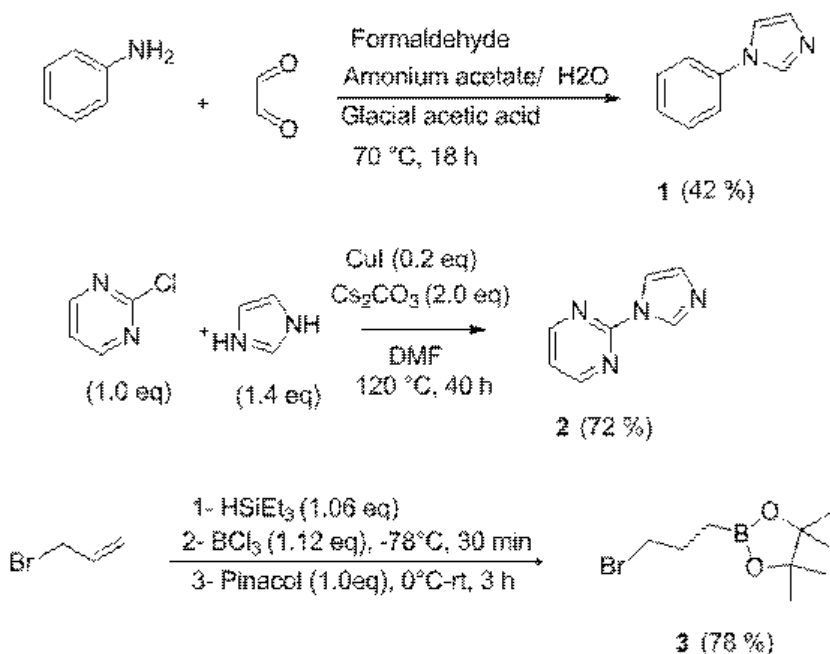
Anal. Calcd for  $\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_4$  (146.15) : C, 57.53; H, 4.4; N, 38.34 %.

Found : C, 57.61; H, 4.12; N, 38.09 %.

$\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_4$  (146.15). Rf (AcOEt, 100 %) = 0.4. Flash chromatography eluent PE/AcOEt, 20/80. White solid. Yield = 78 %.

**Preparation of 2-(3-Bromopropyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane(3)<sup>55</sup>**

To a mixture of allyl bromide (5.6 mL, 64.71 mmol, 1.0 equiv) and  $\text{HSiEt}_3$  (10.95 mL, 68.59 mmol, 1.06 equiv) was added a solution of  $\text{BCl}_3$  (1 M in hexane, 72.0 mL, 72.47 mmol, 1.12 equiv) at  $-78^\circ\text{C}$  under argon atmosphere. The resulting suspension was stirred at this temperature for 30 min, after which it was allowed to warm to room temperature for 1 hour. The mixture was cooled to  $0^\circ\text{C}$ , and a solution of pinacol (7.64 g, 64.71 mmol, 1.0 equiv) in diethyl ether (30 mL) was added dropwise, and the mixture was stirred for an additional 3 hours. The solution was diluted with water (80 mL) and diethyl ether (40 mL), and the aqueous layer was extracted with diethyl ether (3x40 mL). The



**Scheme 1: Synthesis of precursors for the preparation of imidazolium salts**

combined organic layers were washed with brine and dried with  $\text{MgSO}_4$ . After removal of the solvent under reduced pressure, the oily residue was purified by silica gel column chromatography (PE/EtOAc; 95/5) to yield 2-(3-bromopropyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane as a colorless oil. (12.61 g, 78 %)

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 0.74 (m, 2H), 1.18 (s, 12H), 1.89 (qt,  $^3J$ =7.7 Hz, 2H), 3.34 (t,  $^3J$ =6.9 Hz, 2H).

$\text{C}_9\text{H}_{18}\text{BBrO}_2$  (248.90). Rf (PE/AcOEt, 80 / 20) = 0.62. Flash chromatography eluent PE/AcOEt, 95/5. A colorless oil. Yield = 78 %.

### Synthesis of imidazolium salts

Preparation of 1-phenyl-3-(3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)propyl)-1H-imidazol-3-ium bromide (4)

To a 25 mL flame-dried Schlenk test tube with a magnetic stirring bar containing 2-(3-bromopropyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (3.0 g, 12.05 mmol, 1.0 eq) was added 1-phenyl-1H-imidazole (1.73 g, 12.05 mmol, 1.0 eq) and CH<sub>3</sub>CN (4 mL). The mixture was then heated at 100 °C for 12 hours. The reaction mixture was then cooled to room temperature and diethyl ether (20 mL) was added to precipitate the imidazolium salt, filtered and washed with diethyl ether (20 mL). The solid was dried under reduced pressure to yield 1-phenyl-3-(3-(4,4,5,5-

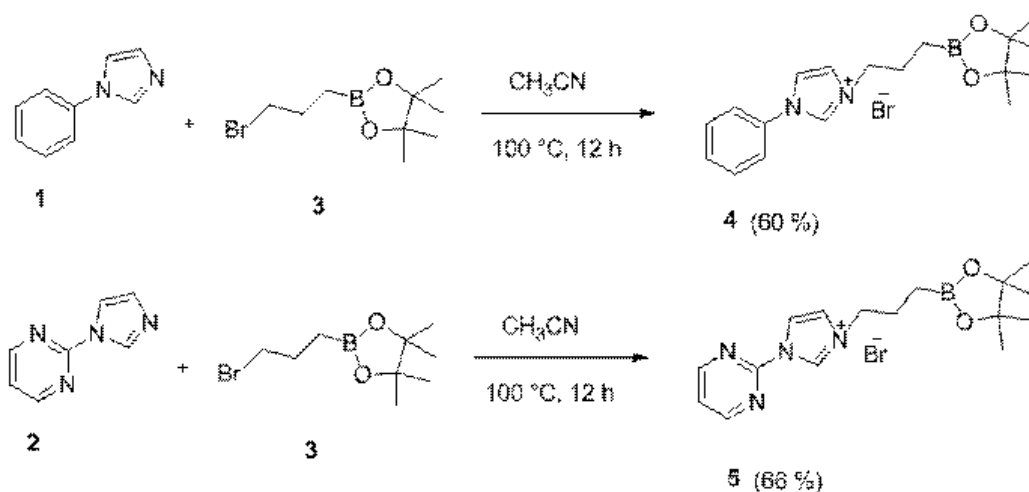
tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)propyl)-1H-imidazol-3-ium bromide (2.87 g, 60 % yield) as a white solid m.p : 182.5 °C.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 0.85 (t, <sup>3</sup>J=7.9 Hz, 2H), 1.21 (s, 12H), 2.06 (qt, <sup>3</sup>J=7.6 Hz, 2H), 4.56 (t, <sup>3</sup>J=7.3 Hz, 2H), 7.47-7.56 (m, 4H), 7.73 (s, 1H), 7.78 (d, <sup>3</sup>J=7.9 Hz, 2H), 11.03 (s, 1H)

C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>BBrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (393,1262). White solid. Yield = 60 %.

### Preparation of 1-(pyrimidin-2-yl)-3-(3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)propyl)-1H-imidazol-3-ium bromide (5)

To a mixture of 2-(1H-imidazol-1-yl)pyrimidine (1.02 g, 6.9 mmol, 1.0 eq) and 2-(3-



Scheme 3: Synthesis of imidazolium salts

bromopropyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (1.74 g, 6.9 mmol, 1.0 eq) under argon was added acetonitrile (5 mL). The resulting solution was stirred at 100 °C under pressure for 24 hours, after which the product crashed out. The solid material was filtered and washed with dry pentan (5 mL), then collected and dried under vacuo to give the desired product (1.82 g, 4.6 mmol, 66 % yield) as a white solid.

### Mp. 236.4 °C

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 0.86 (t, 2H, <sup>3</sup>J=7.9 Hz, H<sub>9</sub>), 1.19 (s, 12H, H<sub>11</sub>), 2.08 (qt, 2H,

<sup>3</sup>J=7.6 Hz, H<sub>8</sub>), 4.76 (t, 2H, <sup>3</sup>J=7.2 Hz, H<sub>7</sub>), 7.59 (m, 1H, H<sub>1</sub>), 7.89 (d, 1H, <sup>3</sup>J=1.5 Hz, H<sub>4</sub>), 8.20 (d, 1H, <sup>3</sup>J=1.8 Hz, H<sub>5</sub>), 8.88 (d, 2H, <sup>3</sup>J=4.8 Hz, H<sub>2</sub>), 10.72 (s, 1H, H<sub>6</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.69 (C<sub>9</sub>(HMOC)), 24.4 (C<sub>11</sub>), 24.6 (C<sub>8</sub>), 52.0 (C<sub>7</sub>), 82.9 (C<sub>10</sub>), 118.3 (C<sub>5</sub>), 122.2 (C<sub>1</sub>), 124.1 (C<sub>4</sub>), 134.9 (C<sub>6</sub>), 151.6 (C<sub>3</sub>), 159.5 (C<sub>2</sub>).

<sup>11</sup>B NMR (128 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 33.3 (B). HRMS (ES, [M-Br]<sup>+</sup>) calcd for [C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>BN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>: 315.1986; found: 315.1986

ESI MS (MeOH) m/z [M-Br]<sup>+</sup> calcd for [C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>BN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>: 315.2; found: 315.0

heterocyclic Carbines used as ligands for the preparation of heterosteroids compounds.

### CONCLUSION

In conclusion, we have developed a new concept for the design and synthesis of highly active precursor imidazolium salts for the synthesis of N-

### ACKNOWLEDGEMENTS

We gratefully acknowledge the financial support of the MESRS of our country, the Laboratory of Molecular Science of Marseille-France and Ouargla University-Algerie.

### REFERENCES

- Öfele, K. *J. Organomet. Chem.* **1968**, *12*, 42.
- Wanzlick, H. W.; Wanzlick, H. *J. Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1968**, *7*, 141.
- (a) Arduengo, A. J.; Harlow, R. L.; Kline, M. J. *Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 361.  
(b) Arduengo, A. J.; Dias, H. V. R.; Harlow, R. L.; Kline, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5530.
- (a) Herrmann, W. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 1290.  
(b) Jafarpour, L.; Nolan, S. P. *Adv. Organomet. Chem.* **2001**, *46*, 181.  
(c) Bourrissou, D.; Guerret, O.; Gabbai, F. P.; Bertrand, G. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 39.  
(d) Herrmann, W. A.; Koecher, C. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2162.  
(e) Nair, V.; Bindu, S.; Sreekumar, V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *117*, 1941.  
(f) Scholten, M. D.; Hedrick, J. L.; Waymouth, R. M. *Macromolecules* **2008**, *41*, 7399.  
(g) McGuinness, D. S.; Suttill, J. A.; Gardiner, M. G.; Davies, N.W. *Organometallics.* **2008**, *27*, 4238.  
(h) Raynaud, J.; Ciolino, A.; Baceiredo, A.; Destarac, M.; Bonnette, F.; Kato, T.; Gnanou, Y.; Taton, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 5390.  
(i) Herrmann, W. A.; Elison, M.; Fischer, J.; Koecher, C.; Artus, G. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1995**, *34*, 2371–2374.
- Nonnenmacher, M.; Kunz, D.; Rominger, F.; Oeser, T. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 2554–2563.
- Taige, M. A.; Zeller, A.; Ahrens, S.; Goutal, S.; Herdtweck, E.; Strassner, T. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 1519–1529.
- Ackermann, L.; Althammer, A. *Synlett.* **2006**, 3125–3129.
- Huynh, H. V.; Neo, T. C.; Tan, G. K. *Organometallics.* **2006**, *25*, 1298–1302.
- Scherg, T.; Schneider, S. K.; Frey, G. D.; Schwarz, J.; Herdtweck, E.; Herrmann, W. A. *Synlett.* **2006**, 2894–2907.
- Kremzow, D.; Seidel, G.; Lehmann, C. W.; Fuerstner, A. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 1833–1853.
- Magill, A. M.; McGuinness, D. S.; Cavell, K. J.; Britovsek, G. J. P.; Gibson, V. C.; White, A. J. P.; Williams, D. J.; White, A. H.; Skelton, B. W. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *617-618*, 546–560.
- Weskamp, T.; Schattenmann, W. C.; Spiegler, M.; Herrmann, W. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 2490–2493.
- Weskamp, T.; Kohl, F. J.; Hieringer, W.; Gleich, D.; Herrmann, W. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 2416–2419.
- Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953–956.
- Sanford, M. S.; Love, J. A.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6543–6554.
- Herrmann, W. A.; Kulpe, J. A.; Konkol, W.; Bahrmann, H. *J. Organomet. Chem.* **1990**, *389*, 85–101.
- Herrmann, W. A.; Kohlpaintner, C. W. *Angew. Chem, Int. Ed.* **1993**, *32*, 1524–1544.
- Gardiner, M. G.; Herrmann, W. A.; Reisinger, C.-P.; Schwarz, J.; Spiegler, M. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *572*, 239–247.
- Schwarz, J.; Herdtweck, E.; Herrmann, W. A.; Gardiner, M. G. *Organometallics.* **2000**, *19*, 3154–3160.
- (a) Gade, L.H.; Bellemin-Lapponnaz, S. *Organometallic Chemistry.* **2007**, *21*, 117–157.  
(b) Gade L.H.; Bellemin-Lapponnaz, S. *Chem. Rev.* **2007**, *251*, 718–725.

- (c) Perry, M.C.; Burgess, K. *Tetrahedron Asymmetry*. **2003**, *14*, 951–961.
21. (a) Hahn, F.E.; Jahnke, M.C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 3122–3172.  
(b) Sigman, M.S.; Jensen, A.D.; *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 221–229.  
(c) Herrmann, W.A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 1290–1309.  
(d) Bourissou, D.; Guerret, O.; Gabba, F.; Bertrand, G. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 39–92.
  22. (a) Liddle, S.T.; Edworthy, I.S.; Arnold, P.L. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1732–1744.  
(b) Pugh, D.; Danopoulos, A.A. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 610–641.
  23. (a) Cui, X.H.; Fan, Y.B.; Hall, M.B.; Burgess, K. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 6859–6868.  
(b) Perry, M.C.; Cui, X.H.; Powell, M.T.; Hou, D.R.; Reibenspies, J.H.; Burgess, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 113–123.  
(c) Nanchen, S.; Pfaltz, A. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4550–4558.
  24. Gade, L.H.; César, V.; Bellemin-Laponnaz, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 1014–1017.
  25. (a) Douthwaite, R.E. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 702–717.  
(b) Hodgson, R.; Douthwaite, R.E. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 5822–5831.
  26. (a) May, T.L.; Brown, M.K.; Hoveyda, A.H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 7358–7362.  
(b) Brown, M.K.; May, T.L.; Baxter, C.A.; Hoveyda, A.H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 1097–1100. And references cited therein.
  27. Arnold, P.L.; Rodden, M.; Davis, K.M.; Scarisbrick, A.C.; Blake, A.J.; Wilson, C. *Chem. Commun.* **2004**, 1612–1613.
  28. (a) Hénon, H.; Mauduit, M.; Alexakis, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 9122–9124.  
(b) Martin, D.; Kehrl, S.; Augustin, M.; Clavier, H. R.; Mauduit, M.; Alexakis, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8416–8417.  
(c) Clavier, H.; Coutable, L.; Toupet, L.; Guillemain, J.C.; Mauduit, M. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 5237–5254.
  29. Strassner, T.; Ahrens, S.; Zeller, A. *WO 2006058535*, A2, **2006**.
  30. Lee, K. M.; Chen, J. C. C.; Huang, C. J.; Lin, I. J. B. *Cryst. Eng. Comm.* **2007**, *9*, 278–281.
  31. Lee, K. M.; Chen, J. C. C.; Lin, I. J. B. *J. Organomet. Chem.* **2001**, 617–618, 364–375.
  32. Ye, J.; Chen, W.; Wang, D. *Dalton Trans.* **2008**, 4015–4022.
  33. Chen, C.; Qiu, H.; Chen, W.; Wang, D. *J. Organomet. Chem.* **2008**, *693*, 3273–3280.
  34. Chen, W.; Ye, J. *CN 101219399. A*, **2008**.
  35. Tanase, A. D.; Herdtweck, E.; Herrmann, W. A.; Kuehn, F. E. *Heterocycles*. **2007**, *73*, 651–659.
  36. Wang, C.Y.; Liu, Y.H.; Peng, S.M.; Chen, J.T.; Liu, S. T. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 3976–3983.
  37. Tulloch, A. A. D.; Danopoulos, A. A.; Cafferkey, S. M.; Kleinhenz, S.; Hursthouse, M. B.; Tooze, R. P. *Chem. Commun.* **2000**, 1247–1248.
  38. McGuinness, D. S.; Cavell, K. J. *Organometallics* **2000**, *19*, 741–748.
  39. Loch, J. A.; Albrecht, M.; Peris, E.; Mata, J.; Faller, J.W.; Crabtree, R. H. *Organometallics*. **2002**, *21*, 700–706.
  40. Gruendemann, S.; Albrecht, M.; Kovacevic, A.; Faller, J.W.; Crabtree, R. H. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2002**, 2163–2167.
  41. Tulloch, A. A. D.; Winston, S.; Danopoulos, A. A.; Eastham, G.; Hursthouse, M. B. *Dalton Trans.* **2003**, 699–708.
  42. Frey, G. D.; Schuetz, J.; Herdtweck, E.; Herrmann, W. A. *Organometallics* **2005**, *24*, 4416–4426.
  43. Yagyu, T.; Oya, S.; Maeda, M.; Jitsukawa, K. *Chem. Lett.* **2006**, *35*, 154–155.
  44. Danopoulos, A. A.; Tsoureas, N.; Macgregor, S. A.; Smith, C. *Organometallics* **2007**, *26*, 253–263.
  45. Catalano, V. J.; Etogo, A. O. *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 5608–5615.
  46. Fiddy, S. G.; Evans, J.; Neisius, T.; Newton, M. A.; Tsoureas, N.; Tulloch, A. A. D.; Danopoulos, A. A. *Chem.-Eur. J.* **2007**, *13*, 3652–3659.
  47. Li, F.; Bai, S.; Hor, T. S. A. *Organometallics* **2008**, *27*, 672–677.
  48. Scheele, U. J.; Dechert, S.; Meyer, F. *Chem.-Eur. J.* **2008**, *14*, 5112–5115.
  49. Wang, R.; Twamley, B.; Shreeve, J. n. M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 426–429.
  50. Wang, R.; Zeng, Z.; Twamley, B.; Piekarski, M. M.; Shreeve, J. n. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 655–661.
  51. Wang, H. M. J.; Lin, I. J. B. *Organometallics*.

- 1998**, *17*, 972.
52. Baskakov, D.; Herrmann, W. A.; Herdtweck, E.; Hoffmann, S. *Organometallics*. **2007**, *26*, 626.
53. Occhipinti, G.; Bjorsvik, H. R.; Tornroos, K. W.; Furstner A.; Jensen, V. R. *Organometallics*. **2007**, *26*, 4383.
54. Xie, Y.; Pi, S.; Wang, J.; Yin, D.; Li, J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8324.
55. Molander, G.A.; Yun, C-S.; Ribagorda, M.; Biolatto, B. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5534.



**PREPARATION AND QUANTITATIVE STRUCTURE-ACTIVITY  
RELATIONSHIPS PROPERTIES OF PRECURSORS FOR THE SYNTHESIS OF  
IMIDAZOLIUM SALTS USED AS LIGANDS FOR THE ENANTIOSELECTIVE  
SYNTHESIS OF HETEROSTEROIDS COMPOUNDS**

**Messaoud Guerri<sup>a,b</sup>, Oumelkheir Rahim<sup>b\*</sup> and Soulef Benabdesselam<sup>c</sup>**

<sup>a</sup>Laboratoire de Synthèse Totale et de Réactivité Organique. Université Aix-Marseille III,  
Stéréo UMR 6263, France.

<sup>b\*</sup> Department of Chemistry, Faculty of mathematics and Matter sciences, Pollution & Waste  
Treatment Laboratory, Kasdi Merbah University, Ouargla, Algeria.

<sup>c\*</sup> Department of Process Engineering, Faculty of applied sciences, Laboratory of  
Engineering of Water and Environment in Saharan Environment, Kasdi Merbah University,  
Ouargla, Algeria

E-mail: [romolkheir1@gmail.com](mailto:romolkheir1@gmail.com)

**ABSTRACT**

1-phenyl-1H-imidazole (**3**) and 2-(1H-imidazol-1-yl)pyridine(**5**), have respectively been prepared by the reaction of 1-bromobenzene (**1**) and 2-bromopyridine (**4**) with imidazole (**2**) in DMF. While, 1-mesityl-1H-imidazole (**7**) and 2-(1H-imidazol-1-yl) pyrimidine (**9**) have been respectively prepared by the reaction of 2-iodo mesitylene **6** and 2-chloropyrimidine (**8**) with imidazole (**2**) in DMF. The purity of these compounds was confirmed by spectroscopic data. The NMR spectra showed all the signals and the structures were confirmed by HRMS. Quantitative structure-activity relationships properties of the fourth compounds; octanol/water partition coefficient, hydration energy, molar polarisability, molar refractivity, molar volume, molar weight and surface grid calculated.

**KEYWORDS:** Imidazolium salts; Synthesis; Ligands; Enantioselective; Heterosteroids; QSAR

**INTRODUCTION**

N-Arylimidazoles compounds have received great attention in a variety of fields throughout the chemical, pharmaceutical, and material sciences [i-vi]. Traditionally, these N-arylazoles have been synthesized via S<sub>N</sub>Ar (nucleophilic aromatic substitution) of N-containing heterocycles with electron-deficient aryl halides [vii-x] or via the classical Ullmann-type coupling with aryl halides [xi-xiii]. These well-known reactions, however, generally suffer from several limitations : (i) high reaction temperatures (Often 120 °C), (ii) the use of stoichiometric amounts of copper reagents, (iii) moderate yields, and (iv) poor substrate generality.



Despite significant progress in the Cu-catalyzed N-arylation of nitrogen heterocycles with aryl halides, only a few reports have appeared describing the couplings of imidazoles with aryl bromides or of functional substrates or of hindered substrates [xiv-xxxvii]. After optimizing of the conditions, we explored the scope of the coupling reactions of aryl and heteroaryl halides with imidazole in the presence of 20 % of CuI and 2 equiv of Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in DMF at 120 °C under Argon, and the results are summarized in the Scheme 1.

## EXPERIMENTAL

### Synthesis

#### Preparation of 1-phenyl-1H-imidazole (3)

To a flame-dried Schlenk test tube with a magnetic stirring bar was charged with CuI (0.76 g, 4.0 mmol, 0.2 equiv), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (13.00 g, 40.0 mmol, 2.0 equiv), Imidazole (1.90 g, 28.0 mmol, 1.4 equiv), 1-bromobenzene (2.10 g, 20.0 mmol, 1.0 equiv) and DMF (40 mL) under argon. A rubber septum was replaced with a glass stopper, and the system was then evacuated twice and back filled with argon. The reaction mixture was stirred for 30 min at room temperature, and then heated at 120 °C for 24 hours. The reaction mixture was then cooled to ambient temperature, diluted with (20 mL) of ethyl acetate, filtered through a plug of silica gel, and washed with ethyl acetate (100 mL). The combined organic extracts were concentrated and the resulting residue was purified by column chromatography on silica gel (Petroleum ether/EtOAc = 20:80) to yield 1-phenyl-1H-imidazole as a yellow oil (2.30 g, 80 % yield).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=7.20 (s, 1H), 7.23-7.30 (m, 1H), 7.31-7.42 (m, 3H), 7.43-7.55 (m, 2H), 7.84 (s, 1H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=118.1, 121.4, 127.3, 129.8, 130.3, 135.5, 137.3 ppm.

HRMS (ESI) Calcd for C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 145.0760. Found : 145.0760.

#### Preparation of 2-(1H-imidazol-1-yl)pyridine(5)

To a flame-dried Schlenk test tube with a magnetic stirring bar was charged with CuI (0.76 g, 4.0 mmol, 0.2 equiv), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (13.00 g, 40.0 mmol, 2.0 equiv), Imidazole (1.90 g, 28.0 mmol, 1.4 equiv), 2-bromopyridine (1.9 mL, 20.0 mmol, 1.0 equiv) and DMF (40 mL) under argon. A rubber septum was replaced with a glass stopper, and the system was then evacuated twice and back filled with argon. The reaction mixture was stirred for 30 min at room temperature, and then heated at 120 °C for 40 hours. The reaction mixture was then cooled to ambient temperature, diluted with 20 mL of ethyl acetate, filtered through a plug of silica gel, and washed with 100 mL of ethyl acetate. The combined organic extracts were concentrated and the resulting residue was purified by column chromatography on silica gel (Petroleum ether/EtOAc = 2:8) to yield 2-(1H-imidazol-1-yl)pyridine as a clear yellow solid (1.98 g, 68 % yield) m.p : 36 – 38 °C.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=7.14 (bs, 1H), 7.17 (ddd, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, <sup>3</sup>J = 4.9 Hz, <sup>4</sup>J = 0.9 Hz, 1H), 7.29 (dt, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, <sup>4</sup>J = 0.9 Hz, 1H), 7.59 (bs, 1H), 7.75 (ddd, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, <sup>4</sup>J = 1.9 Hz, 1H), 8.29 (bs, 1H), 8.41 (ddd, <sup>3</sup>J = 4.9 Hz, <sup>4</sup>J = 1.8 Hz, <sup>5</sup>J = 0.8 Hz, 1H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=112.3, 116.1, 121.5, 122.0, 130.6, 135.0, 139.0, 149.1 ppm.

#### Preparation of 1-mesityl-1H-imidazole (7)

To a flame-dried Schlenk test tube with a magnetic stirring bar was charged with CuI (0.38 g, 2.0 mmol, 0.1 equiv), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (13.70 g, 42.0 mmol, 2.1 equiv), Imidazole (1.63 g, 24.0 mmol, 1.2 equiv), 2-iodo mesitylene (4.92 g, 20.0 mmol, 1.0 equiv), *N,N'*-dimethylethylenediamine (0.9 mL, 8.0 mmol, 0.4 equiv) and DMF (20 mL) under argon. A rubber septum was replaced with a glass stopper, and the system was then evacuated twice and back filled with argon. The reaction mixture was stirred for 30 min at room temperature, and then heated at 170 °C for 48 hours. The reaction mixture was then cooled to ambient

temperature, diluted with 20 mL of ethyl acetate, filtered through a plug of silica gel, and washed with 100 mL of ethyl acetate. The combined organic extracts were concentrated and the resulting residue was purified by column chromatography on silica gel (Petroleum ether/EtOAc = 2:8) to yield 1-mesityl-1H-imidazole as a clear yellow solid (1.2 g, 33 % yield) m.p : 115 – 116 °C.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=1.97 (s, 6H), 2.32 (s, 3H), 6.87 (s, 1H), 6.95 (s, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.42 (s, 1H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=17.2, 20.9, 120.0, 128.9, 129.4, 133.3, 135.3, 137.4, 138.7 ppm.

HRMS (ESI) Calcd for C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 187.1230. Found : 187.1234.

#### **Preparation of 2-(1H-imidazol-1-yl) pyrimidine (9)**

To a flame-dried Schlenk test tube with a magnetic stirring bar was charged with CuI (0.76 g, 4.0 mmol, 0.2 equiv), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (13.00 g, 40.0 mmol, 2.0 equiv), imidazole (1.90 g, 28.0 mmol, 1.4 equiv), 2-chloropyrimidine (2.28 g, 20.0 mmol, 1.0 equiv) and DMF (40 mL) under argon. A rubber septum was replaced with a glass stopper, and the system was then evacuated twice and back filled with argon. The reaction mixture was stirred for 30 min at room temperature, and then heated at 120 °C for 40 hours. The reaction mixture was then cooled to ambient temperature, diluted with (20 mL) of ethyl acetate, filtered through a plug of silica gel, and washed with ethyl acetate (100 mL). The combined organic extracts were concentrated and the resulting residue was purified by column chromatography on silica gel (Petroleum ether/EtOAc = 20:80) to yield 2-(1H-imidazol-1-yl)pyrimidine as a white solid (2.29 g, 78 % yield) m.p : 128-129 °C .

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=7.12 (s, 1H), 7.16 (t, <sup>3</sup>J = 4.9 Hz, 1H), 7.85 (t, <sup>4</sup>J = 1.3 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.65 (d, <sup>3</sup>J = 4.9 Hz, 2H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=116.4, 118.8, 130.6, 136.0, 158.6 ppm.

Ms (ESI) for C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>N<sub>4</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 168.7.

HRMS (ESI) Calcd for C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>N<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 147.0665. Found : 147.0666.

Anal. Calcd for C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>N<sub>4</sub> (146.15) : C, 57.53; H, 4.4; N, 38.34 %.

Found : C, 57.61; H, 4.12; N, 38.09 %.

#### **QSAR's properties study**

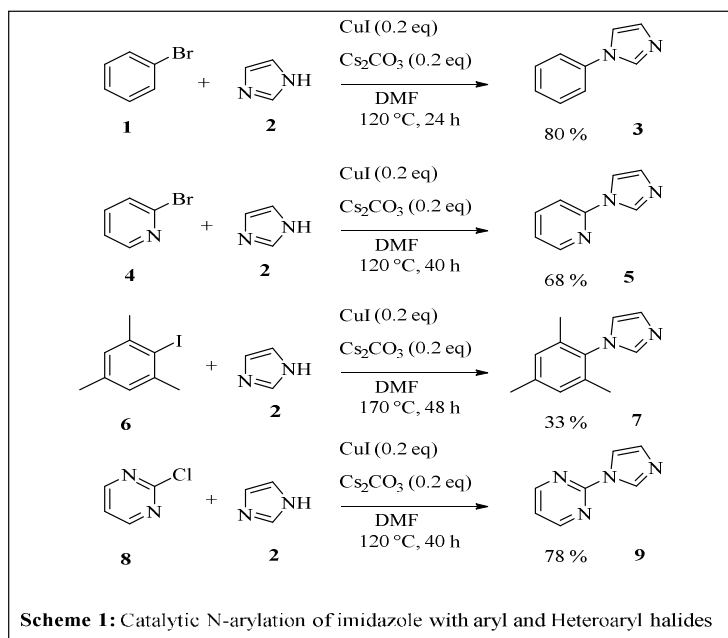
The four prepared molecules have been pre-optimized using the Molecular Mechanics (MM<sup>+</sup>) force field included in HyperChem version 8.0.3.

HyperChem's QSAR property module was used to calculate: molar weight (MW), molar polarisability (Pol), molar refractivity (MR), octanol/water partition coefficient (logP), hydration energy (HE), molar volume (MV), surface grid (SAG) and Surface Area Approx (SAA).

## **RESULTS AND DISCUSSION**

### **Synthesis**

We were delighted to find that the catalytic system was able to tolerate a broad range of aryl bromides such as 1-bromobenzene (**1**) and 2-bromopyridine (**4**) to afford respectively the corresponding N-arylimidazoles such as 1-phenyl-1H-imidazole (**3**) and 2-(1H-imidazol-1-yl)pyridine (**5**). In addition, Ullmann-type condensations are generally sensitive to steric hindrance near the halogen atom, and there are rare examples describing the Cu-catalyzed couplings of imidazoles with sterically hindered aryl halides. Our catalytic system could be applied to N-arylation of imidazole with ortho, meta and para substituted aryl iodide such as 2-iodo mesitylene (**6**) to afford 1-mesityl-1H-imidazole (**7**). Preliminary results suggest that the current system could be applicable to aryl chlorides such as 2-chloropyrimidine (**8**) to yield 2-(1H-imidazol-1-yl)pyrimidine (**9**). Scheme 1 presents the catalytic N-arylation of imidazole with aryl and heteroaryl halides



### Relationship structure-activity (SAR)

We studied 8 physico-chemical properties of series of 4 imidazole derivatives (3, 5, 7 and 9), using HyperChem software. QSAR properties such as van der Waals surface, molecular volume (MV), Surface Area Grid (SAG) and Surface Area Approx (SAA), octanol-water partition coefficient (log P), molar refractivity (MR), polarisability (Pol), molecular volume and molecular weight (MW) accessible to solvents and bound to the surface were studied and are gathered in the table 1.

Table 1. QSAR Properties

| Compound<br>ds | (MW)<br>amu | (Pol)<br>Cm <sup>3</sup> | (MR)<br>Cm <sup>3</sup> | (log P) | (HE)<br>kcal/mol | (MV)<br>Cm <sup>3</sup> | (SAG)<br>Cm <sup>2</sup> | (SAA)<br>Cm <sup>2</sup> |
|----------------|-------------|--------------------------|-------------------------|---------|------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 3              | 144.176     | 17.258                   | 49.598                  | -5.231  | -5.231           | 476.417                 | 316.670                  | 250.423                  |
| 5              | 145.164     | 16.549                   | 45.468                  | -0.039  | -6.003           | 465.197                 | 316.537                  | 237.158                  |
| 7              | 186.257     | 22.763                   | 62.444                  | 0.202   | -1.914           | 615.663                 | 382.014                  | 334.140                  |
| 9              | 146.151     | 15.840                   | 42.581                  | -0.475  | -6.853           | 455.423                 | 313.700                  | 224.068                  |

### CONCLUSION

In conclusion, we have developed relatively mild and highly efficient CuI-catalyzed N-arylation procedures for nitrogen containing heterocycles with aryl and heteroaryl halides. The system is effective for aryl bromides and aryl chlorides, but to a less extent, for aryl iodides. In addition, the procedures could be performed easily. This work should find wide application for synthesis of imidazolium salts used as ligands for the enantioselective synthesis of Heterosteroids compounds.

### REFERENCES

- [i]. Craig, P. N; In *Comprehensive Medicinal Chemistry*; Drayton, C. J., Ed.; Pergamon Press: New York, 1991; **Vol. 8**.
- [ii]. Cozzi, P.; Carganico, G.; Fusar, D.; Grosioni, M.; Menichincheri, M.; Pinciroli, V.; Tonani, R.; Vaghi, F.; Salvati, P. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 2964.
- [iii]. Negwer, M. In *Organic-Chemical Drugs and their Synonyms: An International Survey*, 7th ed.; AkademieVerlag GmbH: Berlin, Germany, 1994.

- [iv]. Kundu, N. G.; Mahanty, J. S.; Chowdhury, C.; Dasgupta, S. K.; Das, B.; Spears, C. P.; Balzarini, J.; De Clercq, E. *Eur. J. Med. Chem.* **1999**, *34*, 389.
- [v]. Kunz, K.; Scholtz, U.; Ganzer, D. *Synlett***2003**, *15*, 2428.
- [vi]. Herrmann, W. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 1290.
- [vii]. Bambal, R.; Haznlik, R. P. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 729.
- [viii]. Venuti, M. C.; Stephenson, R. A.; Alvarez, R.; Bruno, J. J.; Strosberg, A. M. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 2136.
- [ix]. Qiao, J. X.; Cheng, X.; Modi, D. P.; Rossi, K. A.; Luetzgen, J. M.; Knabb, R. M.; Jadhav, P. K.; Wexler, R. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 29.
- [x]. Gu'ngö'r, T.; Fouquet, A.; Teulon, J.-M.; Provost, D.; Cazes, M.; Cloarec, A. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 4455.
- [xi]. Jacobs, C.; Frotscher, M.; Dannhardt, G.; Hartmann, R. W. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 1841.
- [xii]. Fan, J.; Sun, W.; Okamura, T.; Tang, W.; Ueyama, N. *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 3168.
- [xiii]. Martinez, G. R.; Walker, K.A. M.; Hirschfeld, D. R.; Bruno, J. J.; Yang, D. S.; Maloney, P. J. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 620.
- [xiv]. Cristau, H. J.; Cellier, P. P.; Spindler, J. F.; Taillefer, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 695.
- [xv]. Taillefer, M.; Cristau, H. J.; Cellier, P. P.; Spindler, J. F. FR 0116547, 2001.
- [xvi]. Cristau, H. J.; Cellier, P. P.; Spindler, J. F.; Taillefer, M. *Chem.sEur. J.* **2004**, *10*, 5607.
- [xvii]. Ma, D.; Cai, Q. *Synlett***2004**, 128.
- [xviii]. Zhang, H.; Cai, Q.; Ma, D. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5164.
- [xix]. Lv, X.; Wang, Z.; Bao, W. *Tetrahedron***2006**, *62*, 4756.
- [xx]. Alcalde, E.; Dinare's, I.; Rodri'guez, S.; de Miguel, C. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1637.
- [xxi]. Kuil, M.; Bekedam, E. K.; Visser, G. M.; van den Hoogenband, A.; Terpstra, J. W.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M.; van Strijdonck, G. P. F. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2405.
- [xxii]. Jerphagnon, T.; van Klink, G. P. M.; de Vries, J. G.; van Koten, G. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5241.
- [xxiii]. Xu, L.; Zhu, D.; Wu, F.; Wang, R.; Wan, B. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6553.
- [xxiv]. Rao, H.; Jin, Y.; Fu, H.; Jiang, Y.; Zhao, Y. *Chem.sEur. J.* **2006**, *12*, 3636.
- [xxv]. Zhang, Z.; Mao, J.; Zhu, D.; Wu, F.; Chen, H.; Wan, B. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 4435.
- [xxvi]. Xie, Y.; Pi, S.; Wang, J.; Yin, D.; Li, J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8324.
- [xxvii]. Liu, L.; Frohn, M.; Xi, N.; Dominguez, C.; Hungate, R.; Reider, P. J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10135.
- [xxviii]. Guo, X.; Rao, H.; Fu, H.; Jiang, Y.; Zhao, Y. *AdV.Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2197.
- [xxix]. Lv, X.; Bao, W. L. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3863.
- [xxx]. Altman, R. A.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2779.
- [xxxii]. Chang, J. W. W.; Xu, X.; Chan, P. W. H. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 245.
- [xxxiii]. Vargas, V. C.; Rubio, R. J.; Hollis, T. K.; Salcido, M. E. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4847.
- [xxxiv]. Wu, Q.; Hook, A.; Wang, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 3933.
- [xxxv]. Choudary, B. M.; Sridhar, C.; Kantam, M. L.; Venkanna, G. T.; Sreedhar, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9948.

- [xxxv]. Taillefer, M.; Xia, N.; Ouali, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 934.  
[xxxvi]. Altman, R. A.; Koval, E. D.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6190.  
[xxxvii]. Zhu, L.; Cheng, L.; Zhang, Y.; Xie, R.; You, J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2737.

Received on May 29, 2020