

**RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE  
UNIVERSITE DES FRERES MENTOURI - CONSTANTINE  
FACULTE DES SCIENCES EXACTES  
DEPARTEMENT DE CHIMIE**

*N° d'ordre 60/D3C/2017  
Série 13/Ch/2017*

## **THÈSE**

**Présentée pour l'obtention du diplôme de Doctorat 3<sup>ème</sup> Cycle  
(LMD)**

**Spécialité : Chimie Organique**

**Synthèse de précurseurs NHC et obtention de molécules  
polyfonctionnelles par réactions de métathèse au ruthénium**

**Par :**

**ABDERREZAK Meriem Khaizourane**

**Devant le jury :**

**Pr. D. TEBBANI**

**Président :** Université des frères Mentouri- Constantine

**Pr. Z. KABOUCHE**

**Rapporteur :** Université des frères Mentouri- Constantine

**Dr. C. FISCHMEISTER**

**Examineur :** Université de Rennes-1

**Pr. N. BOUZEMI**

**Examineur :** Université Badji Mokhtar- Annaba

**Pr. C. BEHLOUL**

**Examineur :** Université des frères Mentouri- Constantine

Soutenue le 25/09/2017

## Remerciements

Ce travail a été effectué en collaboration entre le laboratoire d'Obtention de Substances Thérapeutiques (LOST) de l'Université des frères Mentouri- Constantine et l'unité de recherche UMR CNRS 6226 Sciences Chimiques de l'Université de Rennes-1 Equipe Organométallique et Catalyse.

Mes remerciements vont tout d'abord à Madame la Professeure Zahia KABOUCHE, ma directrice de thèse qui a bien voulu m'accueillir au sein de son laboratoire, je la remercie pour sa grande disponibilité, sa patience, sa gentillesse, son optimisme et sa très grande pédagogie. Tous ses qualificatifs m'ont permis de prendre confiance en moi.

Mes vifs remerciements vont au Docteur Cédric FISCHMEISTER qui a dirigé mes travaux durant les deux dernières années, qui m'a beaucoup appris durant nos discussions scientifiques. Je le remercie également pour sa patience, sa gentillesse et sa disponibilité.

J'aimerais remercier le Docteur Christian BRUNEAU de m'avoir accueilli au sein de l'équipe d'Organométallique et Catalyse (OMC), pour tous ses encouragements, sa grande gentillesse et toutes ces bonnes orientations.

Je tiens à remercier le Professeur Dahmane TEBBANI (Université des frères Mentouri-Constantine) à qui j'exprime toute ma reconnaissance de m'avoir fait l'honneur de présider le jury de cette thèse.

Mes remerciements s'adressent également à Madame la Professeure Nassima BOUZEMI (Université Badji-Mokhtar de Annaba) et Monsieur le Professeur Cherif BEHLOUL (Université des frères Mentouri-Constantine) qui me font l'honneur de juger ce travail en tant qu'examineurs.

Je souhaite remercier tout le groupe de recherche de l'équipe d'Organométallique et Catalyse de l'unité de recherche UMR CNRS 6226 Sciences Chimiques de l'Université de Rennes-1 ainsi que l'ensemble de chercheurs et ingénieur de l'équipe LOST.

## Notes techniques

Techniques et appareillages utilisés :

### Les spectres de Résonance Magnétique Nucléaire « RMN »

Les spectres ont été effectués à 20°C et les déplacements chimiques sont exprimés en partie par million (ppm). Les constantes de couplage sont exprimées en Hz. La multiplicité des signaux est ainsi notée: s (singulet), d (doublet), dd (doublet de doublet), t (triplet), q (quadruplet), et m (multiplet). La référence interne prise pour le CDCl<sub>3</sub> est de 7.26 ppm pour le <sup>1</sup>H et 77.16 ppm pour le <sup>13</sup>C.

Les spectres RMN ont été enregistrés sur des appareils Bruker de type:

Avance 300, à 300 MHz pour le proton et 75 MHz pour le carbone.

Avance 400, à 400 MHz pour le proton et 100 MHz pour le carbone

### Chromatographies:

Les réactions sont suivies par les chromatographies sur couches minces (CCM) où elles sont effectuées sur plaques de silice Merck 60F254 et sont révélées par UV.

Les chromatographies sur colonne sur gel de silice ont été réalisées avec de la micro silice Merck 230-400 mesh.

Les analyses par chromatographie en phase gazeuse (CPG) ont été faites sur un appareil Shimadzu GC-2014: colonne Supelco Equity<sup>TM</sup> -5 Fused Silica colonne capillaire 30M × 0.25 mM épaisseur du film: 0.25µM.

Toutes les réactions ont été effectuées sous argon (à l'aide d'une rampe à vide), dans des tubes de Schlenk à vis propres et secs. Le DMA et le dioxane sont de qualité analytique, et les différents réactifs employés n'ont pas été distillés avant utilisation.

### Spectrométrie de masse

Spectrométrie de masse de haute résolution a été enregistré sur Waters Q-ToF2.

### Solvants et réactifs

Tous les solvants utilisés sont distillés préalablement et conservés sur tamis moléculaire 3Å pré-activé et sous atmosphère inerte d'argon. Les réactifs commerciaux n'ont subi aucune purification supplémentaire.

Le DCM, DMC, DEC, THF, toluène et  $\text{NEt}_3$  sont fraîchement distillés et séchés respectivement avec de l'hydrure de calcium. Le DMC, DEC sont distillés sous pression réduite et sont conservés sur tamis moléculaire 3Å préalablement activé et sous atmosphère inerte d'argon.

L'acrylate de méthyle et le 1,2-époxyhex-5-ène sont commandés chez Acros Organics et sont conservés sur tamis moléculaire 3Å préalablement activé et sous atmosphère inerte d'argon.

L'acrylonitrile est distillé sous pression atmosphérique et conservés sur tamis moléculaire 3Å préalablement activé et sous atmosphère inerte d'argon

### *Abréviation en spectroscopie*

<b>d</b>	doublet
<b>J</b>	constante de couplage
<b>m</b>	multiplet
<b>RMN</b>	résonance magnétique nucléaire
<b>s</b>	singulet
<b>t</b>	triplet
<b>dd</b>	doublet de doublets
<b>td</b>	triplet de doublets
<b>q</b>	quadruplet
<b>ppm</b>	Partie par million
<b>δ</b>	déplacement chimique

### *Unités et constantes physiques:*

<b>°C</b>	Degré Celsius
<b>eq</b>	Equivalent
<b>h</b>	Heure
<b>j</b>	Jour
<b>atm</b>	atmosphère
<b>mol%</b>	Pourcentage molaire
<b>rdt</b>	Rendement
<b>t(h)</b>	temps
<b>T°</b>	Température
<b>T<sub>amb</sub></b>	Température ambiante
<b>T<sub>fus</sub></b>	Température de fusion

### *Autres abréviations et symboles utilisés*

<b>Ac</b>	Acétyle
<b>AcOEt</b>	acétate d'éthyle
<b>Adam</b>	adamantyle
<b>AFA</b>	Anhydride formique acétique
<b>Ar</b>	Aryle
<b>Boc</b>	tert-Butoxycarbonyle
<b>Bu</b>	Butyle
<b>Cat</b>	Catalyseur
<b>CPG</b>	chromatographie phase gazeuse
<b>CCM</b>	chromatographie sur couche mince
<b>DBE</b>	dibromoéthane

<b>DCE</b>	dichloroéthane
<b>DCM</b>	dichlorométhane
<b>DEC</b>	carbonate de diéthyle
<b>DIPEA</b>	diisopropylethylamine
<b>DMC</b>	carbonate de diméthyle
<b>DME</b>	diméthoxyéthane
<b>DMF</b>	<i>N,N</i> -diméthylformamide
<b>DMSO</b>	Diméthylsulfoxyde
<b>EP</b>	Ether de pétrole
<b>Et</b>	Ethyle
<b>Me</b>	Méthyle
<b>Mes</b>	Mesityle, 2,4,6-trimethylaniline
<b>NBS</b>	N-bromosuccinimide
<b>NHC</b>	carbènes <i>N</i> -Hétérocycliques.
<b><i>p</i>-BQ</b>	<i>para</i> - benzoquinone
<b>Ph</b>	Phényle
<b>R</b>	Radical
<b>rac-BINAP</b>	(±)-2,2'-Bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphthalene
<b>rdt</b>	rendement
<b>TBHP</b>	hydroperoxyde de tert-butyle
<b>tBu</b>	tertiobutyle
<b>TFA</b>	Acide trifluoroacétique
<b>THF</b>	Tétrahydrofurane
<b>TMS</b>	Tétraméthylsilane (Me <sub>4</sub> Si)

## Listes des tableaux

### Chapitre 1

<b>Tableau 1</b>	Tolérance des catalyseurs	4
<b>Tableau 2</b>	Constante d'initiation des catalyseurs de seconde et troisième génération	28
<b>Tableau 3</b>	Cyclisation de la bisamine en sel d'imidazolinium	30
<b>Tableau 4</b>	Conditions de synthèse des formamidines via la méthode de DeWolfe.	32
<b>Tableau 5</b>	Variations des temps de réaction pour la synthèse de sel d'imidazolinium	34
<b>Tableau 6</b>	Synthèse de la bisimine selon la méthode d'Arduengo.	38
<b>Tableau 7</b>	Variation des temps de réaction pour la préparation de sel d'imidazolinium selon la méthode de Bertrand	44

### Chapitre 2

<b>Tableau 8</b>	Optimisation de la réaction de l'addition de l'éthylène	72
<b>Tableau 9</b>	Scope et limitation de la réaction d'addition d'éthylène	78
<b>Tableau 10</b>	Optimisation de la réaction d'oxydation.	83

### Chapitre 3

<b>Tableau 11</b>	Classification des oléfines selon leur réactivité	98
<b>Tableau 12</b>	Optimisation de la réaction de métathèse croisée (CM) entre l'acrylate de méthyle avec le 1,2-époxyhex-5-ène	100

## Liste des figures

<b>Chapitre 1</b>		
<b>Figure 1</b>	Grubbs de 1 <sup>ère</sup> génération(GI)	5
<b>Figure 2</b>	Hoveyda 1 <sup>ère</sup> génération (HI)	6
<b>Figure 3</b>	Structure des sels d'imidazoli(ni)um	7
<b>Figure 4</b>	Exemples des catalyseurs synthétisés par Hermann et Nolan.	8
<b>Figure 5</b>	Catalyseurs de Grubbs 2 <sup>nde</sup> génération et Hoveyda 2 <sup>nde</sup> génération	9
<b>Figure 6</b>	Catalyseur de Grubbs 3 <sup>ème</sup> génération	10
<b>Figure 7</b>	Les trois unités constituant les précurseurs NHC.	10
<b>Figure 8</b>	Formamidines- <i>N, N'</i> - disubstitués	19
<b>Figure 9</b>	Dérivés aminothiazole futur précurseur de NHC	37
<b>Chapitre 2</b>		
<b>Figure 10</b>	Représentation d'une dicétone	48
<b>Figure 11</b>	Structure du ruthénium tétr oxyde	56
<b>Figure 12</b>	Anolignane A	69
<b>Figure 13</b>	Anolignane B	69
<b>Figure 14</b>	Structure du Produit issu de l'hydrovinylation de l'alcyne	76
<b>Chapitre 3</b>		
<b>Figure 15</b>	intermédiaire $\pi$ -cyclobutane métal	93
<b>Figure 16</b>	complexe tetraméthylène	93
<b>Figure 17</b>	intermédiaire métallacyclopentane	93
<b>Figure 18</b>	Catalyseur de type Hoveyda de seconde génération.	102
<b>Figure 19</b>	Spectre RMN <sup>1</sup> H du composé ( <b>127</b> )( <i>E</i> )-5-(oxiran-2-yl) pent-2-énoate de méthyle (400MHz, CDCl <sub>3</sub> )	103
<b>Figure 20</b>	Spectre RMN <sup>13</sup> C du composé ( <b>127</b> ): ( <i>E</i> )-5-(oxiran-2-yl) pent-2-énoate de méthyle (100MHz, CDCl <sub>3</sub> )	104
<b>Figure 21</b>	Spectre RMN <sup>1</sup> H du composé ( <b>128</b> ): ( <i>E, Z</i> )-1-Cyano-4-(oxiran-2-yl.) but-1-ène (400MHz, CDCl <sub>3</sub> )	106
<b>Figure 22</b>	Spectre RMN <sup>13</sup> C du composé ( <b>128</b> ): ( <i>E, Z</i> )-1-Cyano-4-(oxiran-2-yl) but-1-ène (100MHz, CDCl <sub>3</sub> )	108

<b>Figure 23</b>	Spectre RMN $^1\text{H}$ du composé ( <b>129</b> ): 5-(oxiran-2-yle) pentanoate de méthyle (400MHz, $\text{CDCl}_3$ )	110
<b>Figure 24</b>	Spectre RMN $^{13}\text{C}$ du composé ( <b>129</b> ): 5-(oxiran-2-yle) pentanoate de méthyle (100MHz, $\text{CDCl}_3$ )	112
<b>Figure 25</b>	Spectre RMN $^1\text{H}$ du composé ( <b>130</b> ): 5-(oxiran-2-yle) pentanenitrile (400MHz, $\text{CDCl}_3$ )	114
<b>Figure 26</b>	Spectre RMN $^{13}\text{C}$ du composé ( <b>130</b> ): 5-(oxiran-2-yle) pentanenitrile (100MHz, $\text{CDCl}_3$ )	115
<b>Figure 27</b>	Spectre RMN $^1\text{H}$ du composé ( <b>131</b> ): 6,7-dihydroxyhépatnoate de méthyle (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ )	117
<b>Figure 28</b>	Spectre RMN $^{13}\text{C}$ du composé ( <b>131</b> ): 6,7-dihydroxyhépatnoate de méthyle (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ )	118
<b>Figure 29</b>	Spectre RMN $^1\text{H}$ du composé ( <b>132</b> ): 6,7-dihydroxyhépatnoate de méthyle (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ )	119
<b>Figure 30</b>	Spectre RMN $^{13}\text{C}$ et DEPT 135 du composé ( <b>132</b> ): 6,7-dihydroxyhépatnoate de méthyle (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).	121
<b>Figure 31</b>	Spectre RMN $^1\text{H}$ du composé ( <b>133</b> ): 6-hydroxy-7-(phénylamino) héptanoate de méthyle (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).	122
<b>Figure 32</b>	Spectre RMN $^{13}\text{C}$ du composé ( <b>133</b> ): 6-hydroxy-7-(phénylamino) héptanoate de méthyle (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).	124
<b>Conclusion générale</b>		
<b>Figure 33</b>	Substituants triméthylsilyle et tertio-butyle	190
<b>Figure 34</b>	Substituants de type aminothiophène	190

## Liste des schémas

### Chapitre 1

<b>Schéma 1</b>	Synthèse du premier ruthénium vinyl carbène	5
<b>Schéma 2</b>	Cycle de Chauvin	6
<b>Schéma 3</b>	Condensation d'une diamine avec la trialkylorthoformiate	11
<b>Schéma 4</b>	Synthèse de sels imidazolinium par Arduengo	11
<b>Schéma 5</b>	Synthèse de l'imidazolinium dissymétrique de Hoveyda	12
<b>Schéma 6</b>	Synthèse du sel imidazolinium tetrasubstitué de Grubbs	12
<b>Schéma 7</b>	Obtention du sel d'imidazolinium dissymétrique	13
<b>Schéma 8</b>	Méthode de Kotschy	13
<b>Schéma 9</b>	Monosubstitution de bisamine par amination réductrice indirecte	14
<b>Schéma 10</b>	Amination Buchwald- Hartwig	14
<b>Schéma 11</b>	Synthèse de Perillo	15
<b>Schéma 12</b>	Synthèse de Bildestein	15
<b>Schéma 13</b>	Synthèse de sel d'imidazolium par Nolan	16
<b>Schéma 14</b>	Synthèse de sel d'imidazolium	16
<b>Schéma 15</b>	Synthèse de dipyrimidoimidazolium par Sasse	17
<b>Schéma 16</b>	Synthèse de Weiss	17
<b>Schéma 17</b>	Synthèse de sel imidazolium par Arduengo	17
<b>Schéma 18</b>	Synthèse d'imidazolium par Glorius	18
<b>Schéma 19</b>	Méthode de Mauduit	18
<b>Schéma 20</b>	Synthèse de formamidine symétrique	19
<b>Schéma 21</b>	Mécanisme réactionnel et formation de formamidines dissymétriques	20
<b>Schéma 22</b>	Synthèse de dialkyl formamididine	20
<b>Schéma 23</b>	Synthèse de formamidine catalysé par le cerium (IV) ammonium nitrate CAN	21
<b>Schéma 24</b>	Obtention de sel d'imidozalinium à partir des formamidines selon la méthode de Bertrand	22
<b>Schéma 25</b>	Synthèse de sel formadinium <i>via</i> hydroiminiumation	22

<b>Schéma 26</b>	Synthèse de sel d'imidazolium selon la méthode Grubbs-Kuhn	23
<b>Schéma 27</b>	Synthèse de <i>N</i> -aryle et <i>N</i> -alkyle selon la méthode Iglesias	23
<b>Schéma 28</b>	Synthèse d'imidazolium triflate en utilisant la méthode McGarrigle et Aggarwal	24
<b>Schéma 29</b>	Obtention des sels d'imidazolium via la méthode de Glorius	24
<b>Schéma 30</b>	Rétro synthèse des précurseurs NHC	27
<b>Schéma 31</b>	Protection du groupement amine en formamidine	27
<b>Schéma 32</b>	Substitution électrophile	28
<b>Schéma 33</b>	Déprotection de l'aniline selon la méthode Lebeau	28
<b>Schéma 34</b>	Préparation de la bisimine ( <b>31</b> ) selon le procédé Arduengo	29
<b>Schéma 35</b>	Préparation de la bisamine ( <b>32</b> )	29
<b>Schéma 36</b>	Préparation de sel d'imidazolium selon la méthode d'Arduengo	30
<b>Schéma 37</b>	Cyclisation des diamines volumineuses via la méthode d'Organ	31
<b>Schéma 38</b>	Préparation de l'intermédiaire monoformamide ( <b>35</b> )	31
<b>Schéma 39</b>	Préparation des formamidines selon la méthode de DeWolfe	32
<b>Schéma 40</b>	Synthèse de formamidines <i>via</i> l'iminoether isolé	33
<b>Schéma 41</b>	Synthèse de formamidines <i>via</i> l'iminoether ( <b>38</b> ) isolé	33
<b>Schéma 42</b>	Préparation de sel d'imidazolium selon la méthode de Grubbs	34
<b>Schéma 43</b>	Préparation de sel d'imidazolium silylé avec la méthode de Glorius	35
<b>Schéma 44</b>	Préparation de sel d'imidazolium selon la méthode de Mauduit.	36
<b>Schéma 45</b>	Synthèse de la 4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]thiazol-2-ylamine( <b>43</b> )	37

<b>Schéma 46</b>	Synthèse de la bisimine selon la méthode d'Arduengo	37
<b>Schéma 47</b>	Préparation du diamide	38
<b>Schéma 48</b>	Synthèse de la diamine (46) à partir diamide (45)	38
<b>Schéma 49</b>	Synthèse du dérivés 2-chloroacétamide (47)	39
<b>Schéma 50</b>	Condensation entre l'amine (43) et le dérivé 2-chloroacétamide (46)	39
<b>Schéma 51</b>	Préparation du dérivé 2-Iodo acétamide.	39
<b>Schéma 52</b>	Réaction du dérivé iodé(47) avec l'amine de départ (43).	40
<b>Schéma 53</b>	Préparation du sel d'imidazolium (50) selon la voie (C) de Grubbs	40
<b>Schéma 54</b>	Préparation des formamidines selon la procédure de DeWolfe	41
<b>Schéma 55</b>	Préparation de sel d'imidazolium (50) selon la voie (A) de Grubbs	41
<b>Schéma 56</b>	Préparation du sel d'imidazolium (51) selon la voie A de Grubbs en remplaçant le DCE par DBE	42
<b>Schéma 57</b>	Procédé Iglesias et Fallis	42
<b>Schéma 58</b>	Synthèse de sel d'imidazolium à partir du 1,3,2-dioxathiolane-2,2-dioxyde	43
<b>Schéma 59</b>	Synthèse de sel d'imidazolium à partir d halogénure d'allyle	43
<b>Schéma 60</b>	Synthèse de sel d'imidazolium selon la méthode de Mauduit.	45
<b>Schéma 61</b>	Obtention des sels d'imidazolium avec la méthode de Glorius	46
<b>Chapitre 2</b>		
<b>Schéma 62</b>	Obtention de dérivés benzil par oxydation de la benzoïne	49
<b>Schéma 63</b>	Méthode de Weiss et Appel	49

<b>Schéma 64</b>	Oxydation catalytique de la benzoïne par les complexes de thiolate de fer (II)	50
<b>Schéma 65</b>	Oxydation de l'hydrobenzoïne par Kinoshita	50
<b>Schéma 66</b>	Oxydation des 1,2-diol avec la méthode de Sain	50
<b>Schéma 67</b>	Oxydation des 1,2-diol avec la méthode de Sain	51
<b>Schéma 68</b>	Oxydation des 1,2-diol avec la méthode de Khurana.	51
<b>Schéma 69</b>	Méthode de Jing et Bi	52
<b>Schéma 70</b>	Méthode de Provot et d'Alami	52
<b>Schéma 71</b>	Méthode de Wan	53
<b>Schéma 72</b>	Deuxième méthode de Wan de synthèse de Dicétone	53
<b>Schéma 73</b>	Méthode de préparation des 1,2-dicétones avec la méthode de Bruneau et Fischmeister	53
<b>Schéma 74</b>	Méthode de préparation d' $\alpha$ -dicétone par Jung	54
<b>Schéma 75</b>	Méthode de Sun	54
<b>Schéma 76</b>	Méthode de préparation de 1,2-dicétone par Wan à partir d'alcène	55
<b>Schéma 77</b>	Oxydation tandem des dérivés styrènes par Schmidt	55
<b>Schéma 78</b>	Obtention de 1,2-dicétone avec la méthode de Jiao	55
<b>Schéma 79</b>	Oxydation de diphenylesulfide en sulfone par RuO <sub>4</sub>	57
<b>Schéma 80</b>	Oxydation de la cholest-4-en-3-one en céto-acide avec RuO <sub>4</sub>	57
<b>Schéma 81</b>	Interaction du tétroxyde d'osmium et du tétroxyde de ruthénium avec les oléfines	58
<b>Schéma 82</b>	Mécanisme réactionnel du tétroxyde de ruthénium avec les oléfines	59
<b>Schéma 83</b>	Oxydation des dérivés 1,3-butadiènes avec le tétroxyde de ruthénium	60
<b>Schéma 84</b>	Obtention des diènes conjugués avec la méthode Nakayama	60
<b>Schéma 85</b>	Obtention de diènes conjugués avec la méthode de Ricke	61
<b>Schéma 86</b>	Préparation des 1,3-butadiènes avec la méthode de Grigg	61
<b>Schéma 87</b>	Méthode de Matsubara	62

<b>Schéma 88</b>	Préparation des dérivés 1,3-butadiènes selon la méthode de Lee	62
<b>Schéma 89</b>	Méthode Shimuzu et Hiyama	63
<b>Schéma 90</b>	Synthèse de diarylbuta-1,3-diènes dissymétriques	63
<b>Schéma 91</b>	Obtention de dérivés 1,3-butadiène avec la méthode de Prabhu	64
<b>Schéma 92</b>	Méthode de Contreras-Celedon	64
<b>Schéma 93</b>	Synthèse de buta-1,3-diènes <i>via</i> la méthode de Taylor	65
<b>Schéma 94</b>	Réaction de Jia	65
<b>Schéma 95</b>	Réaction de Gao et ses collaborateurs	66
<b>Schéma 96</b>	EYCM entre une oléfine et un alcyne	66
<b>Schéma 97</b>	EYCM d'alcyne avec l'éthylène	66
<b>Schéma 98</b>	Synthèse de diènes-1,3-conjugués avec la méthode de Mori en utilisant le catalyseur <b>GI</b>	67
<b>Schéma 99</b>	Synthèse de diènes-1,3-conjugués avec la méthode de Mori en utilisant le catalyseur ( <b>GII</b> )	68
<b>Schéma 100</b>	Synthèse d'Anolignane A et B grâce à l'EYCM en utilisant le <b>G II</b>	69
<b>Schéma 101</b>	Cycle catalytique de la métathèse d'ényne intermoléculaire en présence d'éthylène	70
<b>Schéma 102</b>	Réaction d'EYCM avec l'éthylène	72
<b>Schéma 103</b>	Oxydation en mode tandem du 1,3-diphénylbutadiène ( <b>79</b> ) en benzil ( <b>123</b> )	83
<b>Schéma 104</b>	Produits obtenus lors de l'oxydation du 1,3-diphénylbutadiène	87
<b>Schéma 105</b>	Tandem EYCM et oxydation	87
<b>Chapitre 3</b>		
<b>Schéma 106</b>	Echange de carbènes/ carbynes par réaction de métathèse	90
<b>Schéma 107</b>	Procédé SHOP	91
<b>Schéma 108</b>	Métathèse des oléfines terminales	92
<b>Schéma 109</b>	Mécanismes réactionnels proposés pour la réaction de métathèse	93

<b>Schéma 110</b>	Mécanisme réactionnel de la réaction de métathèse proposé par Chauvin	93
<b>Schéma 111</b>	Réaction de métathèse croisée	95
<b>Schéma 112</b>	Préparation du polynorborène	95
<b>Schéma 113</b>	Réaction de métathèse de diène acyclique	96
<b>Schéma 114</b>	Réaction de métathèse par fermeture du cycle	96
<b>Schéma 115</b>	Métathèse croisée entre les oléfines électrodefiscentes et le 1,2-époxyhex-5-ène(126)	99
<b>Schéma 116</b>	Métathèse croisée entre l'acrylate de méthyle et le 1,2-époxyhex-5-ène(126)	102
<b>Schéma 117</b>	Métathèse croisée entre l'acrylonitrile et le 1,2-époxyhex-5-ène(126)	105
<b>Schéma 118</b>	Hydrogénation catalytique en mode tandem	109
<b>Schéma 119</b>	Hydrogénation catalytique en mode tandem du produit (127) en (129)	110
<b>Schéma 120</b>	Hydrogénation catalytique en mode tandem du produit (128) en (130)	113
<b>Schéma 121</b>	Synthèse de composés trifonctionnels <i>via</i> ouverture de l'époxyde	116
<b>Conclusion générale</b>		
<b>Schéma 122</b>	Tandem EYCM avec éthylène / oxydation	191
<b>Schéma 123</b>	Oxydation du dérivés 1,3-butadiènes en benzil et en 2,2'-diphenyl-2,2'-bioxirane	191
<b>Schéma 124</b>	Tandem métathèse croisée/ hydrogénation catalytique	192

## Tables des matières

<b>Introduction générale</b>	1
<b>Chapitre 1 : synthèse de précurseurs de carbènes <i>N</i>-Hétérocycliques.</b>	3
<b>I-Aperçu bibliographique sur la synthèse de précurseurs de carbènes <i>N</i>-Hétérocycliques.</b>	3
1. Introduction	3
2. Histoires des catalyseurs de métathèse :	3
3. Introduction des carbènes <i>N</i> -hétérocycliques (NHC) sur les complexes du ruthénium	7
3.1. Définition des carbènes <i>N</i> -hétérocycliques (NHC)	7
3.2. Histoires des carbènes <i>N</i> -hétérocycliques (NHC)	7
3.3. Propriétés électroniques des carbènes <i>N</i> -hétérocycliques (NHC)	8
3.4. Synthèse de complexe à base de ruthénium comportant des carbènes <i>N</i> -Heterocyclique	8
4. Préparation de précurseurs de NHC	10
5. Synthèse des NHC saturés par introduction de l'unité précarbénique C <sub>1</sub>	10
5.1. A partir du Trialkylorthoformiate HC(OR) <sub>3</sub>	11
5.1.1. Formation de la bisimine et réduction	11
5.1.2. La méthode oxalique	13
5.1.3. La méthode de Kotschy	13
5.1.4. A partir d'une diamine préformée	14
5.1.4.1. L'amination réductrice indirecte	14
5.1.4.2. L'amination Buchwald- Hartwig	14
5.2. Le formaldéhyde	15
6. Synthèse des NHC insaturés par introduction de l'unité précarbénique C <sub>1</sub>	15
6.1. A partir du paraformaldéhyde	15
6.2. A partir d'un bis électrophile	16
6.2.1. Dihalogénure	16
6.2.2. Réactif de Weiss	17
6.2.3. Chlorométhyléther	17
6.2.4. Pivalate de chlorométhyl ou le réactif de Glorius	18
6.2.5. La méthode en un seul pot « One pot »	18
7. Cyclisation en liant le squelette fonctionnel aux unités précarbénique et amine préalablement assemblés ( à partir de la formamidine)	19

7. 1. Préparation des formamidines- <i>N, N'</i> - disubstitués	19
7.1.1. Préparation des formamidines- <i>N, N'</i> - disubstitués selon le procédé de De Wolfe	19
7.1.2. Préparation des formamidines avec le cerium (IV) ammonium nitrate (CAN)	21
7.2. Synthèse de précurseurs de NHC saturé via bisalkylation de la formamidine :	21
7.2.1. A partir du 1,3,2,dioxathiolane-2,2-dioxyde et d'autres électrophiles	21
7.2.2. A partir, d'un halogénure d'allyle	22
7.2.3. La méthode de Grubbs et Kuhn	23
7.2.4. La méthode de Cavell, Dervisi, Fallis et Iglesias	23
7.2.5. La méthode de McGarrigle et Aggarwal	24
8. Synthèse de carbènes N-hétérocycliques insaturés	24
8.1. Cyclisation par alkylation puis condensation	24
9. Conclusion	25
<b>II-Description de nos travaux de synthèse de précurseurs de carbènes N-Hétérocycliques</b>	<b>26</b>
1. Introduction	26
2. Préparation des précurseurs NHC saturés	27
2.1. La protection du groupement Amine	27
2.2. Silylation du groupement bromure	28
2.3. Déprotection de l'amine	28
2.4. Synthèse de la bisimine	29
2.5. Synthèse de la bisamine	29
2.6. Introduction de l'unité précarbénique C <sub>1</sub>	29
2.6.1. Méthode d'Organ	31
2.7. Synthèse de la formamidine disubstituée	32
3. Synthèse de précurseur NHC insaturé	34
3.1. Par la méthode de Glorius	34
3.2. La méthode de Mauduit :	35
4. Synthèse de précurseurs de carbènes dérivés de l'aminothiazole	36
4. 1. Synthèse du sel imidazolium	36
4.1.1. Synthèse du groupement 4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]thiazol-2-ylamine	37
4.1.2.Synthèse de la bisimine	37
4.1.3 Synthèse de la diamide et réduction	38

4.1.4. La méthode de Kotcschy	39
4.1.5. La voie C de Grubbs et Kuhn	40
4.2. Synthèse des formamidines	40
4.2.1. Cyclisation par la voie A de Grubbs	41
4.2.2. Cyclisation avec la méthode de Dervisi, Fallis et Iglesias	42
4.2.3. Utilisation du 1,3,2-dioxathiolane-2,2-dioxyde	43
4.2.4. Utilisation d'un halogénure d'allyle dite «méthode hydroiminium »	43
5. Synthèse du sel d'imidazolium	44
5.1. A partir de l'amine(43)	44
5.1.1. La méthode Mauduit	44
5.2. A partir de la formamidine (49)	45
5.2.1. Méthode Glorius	45
<b>III- Conclusion</b>	<b>46</b>
<b>Chapitre 2 : Synthèse des 1,2-dicétones</b>	<b>48</b>
<b>I. Aperçu bibliographique sur la synthèse des 1,2-dicétones</b>	<b>48</b>
1. Définition	48
2. Applications des dicétones	48
3. Méthodes de synthèse des $\alpha$ -dicétones	49
3.1. A partir de la benzoïne	49
3.2. A partir de l'hydrobenzoïne	50
3.3. A partir du benzaldéhyde	51
3.4. A partir de dérivés d'alcyne	52
3.5. A partir d'alcènes	54
4. Oxydation avec RuO <sub>4</sub>	56
4.1. Définition	56
4.2. Histoire et développement de la réaction d'oxydation avec RuO <sub>4</sub>	56
4.3. Mécanisme d'oxydation des alcènes avec RuO <sub>4</sub>	58
5. Obtention des dérivés 1,3-butadiènes	60
5.1. Couplage réducteur à partir des $\alpha$ , $\alpha'$ -dicéto-sulfides	60
5.2. Par substitution nucléophile sur le 1,4-dichloro( ou ditosyl)-2-butyne	60
5.3. Couplage oxydant croisé avec le Palladium(0)	61

5.3.1. A partir de dérivés carbonates propargyliques	61
5.3.2.A partir d'un intermédiaire silyle	61
5.3.3. A partir d' $\alpha$ -bromostyrène substitués	62
5.3.4. A partir de 2,3-bis (pinacolatoboryl)-1,3-butadiène	62
5.3.5. La Méthode de Lee	63
5.3.5.1. Les diaryl-1,3-diènes symétriques	63
5.3.5.2. Les diaryles 1,3-diènes dissymétriques	63
5.3.6. A partir de N-tosylhydrazone	64
5.3.7. A partir d'acides boroniques	64
5.4. Couplage oxydant avec Cu(I)	64
5.4.1. <i>Via</i> la réaction de Shapiro	65
5.4.2. Couplage avec le Sm(II)	65
5.4.3. Hydratation de l'alcyne	65
6. Par réaction de métathèse Alcyne- alcène (EYCM)	66
6.1. Définition	66
6.2. Historique de la synthèse de dérivés buta-1,3-diènes	67
6.3. Mécanisme de l'EYCM avec l'éthylène	69
<b>II. Description de nos travaux de synthèse des 1,2-dicétones</b>	<b>71</b>
1. Introduction	71
2. Optimisation de la réaction d'EYCM	71
2.1. Mode opératoire	71
2.2. Résultats et discussions	76
3. Généralisation et limitation de la réaction	78
3.1. Résultats et discussions	81
4. Oxydation des dérivés buta-1,3-diènes en 1,2-dicétones	82
4.1. Optimisation de la réaction	82
4.2. Résultats et discussion	86
<b>III. Conclusion</b>	<b>88</b>
<b>Chapitre 3 : Synthèse de molécules polyfonctionnelles</b>	
<b>par métathèse croisée d'oléfines</b>	<b>89</b>

<b>I. Aperçu bibliographique sur la synthèse de molécules polyfonctionnelles par métathèse croisée d'oléfines</b>	<b>89</b>
1. Introduction	89
2. Définition de la réaction de métathèse	89
3. Histoire de la réaction de métathèse	90
4. Mécanisme réactionnel de la réaction de métathèse	92
5. Types de réactions de métathèses	95
5.1. La métathèse croisée d'oléfines	95
5.2. La polymérisation métathétique par ouverture du cycle (Ring opening metathesis polymerization ROMP)	95
5.3. La métathèse de diène acyclique (ADMET)	96
5.4. La métathèse par fermeture du cycle (Ring Closing metathesis RCM)	96
6. Obtention de molécules polyfonctionnelles par métathèse croisée (CM)	96
<b>II. Description de nos travaux de synthèse de molécules polyfonctionnelles par métathèse croisée d'oléfines</b>	<b>100</b>
1. Métathèse croisée du 1,2- époxyhex-5-ène et de l'acrylate de méthyle	100
2. Métathèse croisée du 1,2- époxyhex-5-ène et de l'acrylonitrile	105
3. L'hydrogénation catalytique en mode tandem	109
3.1. Définition d'une réaction à mode tandem	109
3.2. Hydrogénation catalytique du produit <b>127</b>	109
3.3. Hydrogénation catalytique du produit <b>128</b>	113
4. Synthèse de molécules trifonctionnelles via ouverture de l'époxyde à partir du produit <b>129</b>	116
4.1. Identification du produit <b>131</b>	116
4.2. Identification du produit <b>132</b>	119
4.3. Identification du produit <b>133</b>	121
<b>III. Conclusion</b>	<b>125</b>
<b>Chapitre 4 : Partie expérimentale</b>	<b>126</b>
<b>Conclusion générale</b>	<b>189</b>
<b>Annexe</b>	<b>193</b>

## **Introduction générale**

La catalyse en phase homogène occupe actuellement une grande place dans la chimie moderne, car elle facilite l'élaboration de molécules complexes qui possèdent divers champs d'applications.

La synthèse de molécules par création de nouvelles liaisons carbonées C-C demeure le plus grand défi à relever. Cependant, c'est grâce au développement de la chimie organométallique, conduisant à la conception de catalyseurs de plus en plus performants, qu'il a été permis d'élargir les champs d'exploitations de la catalyse homogène. De ce fait, diverses méthodes sont rapportées dans la littérature, et parmi celles-ci on cite les réactions de couplage oxydant comme la réaction de Suzuki<sup>1</sup>, Sonogashira<sup>2</sup> et Negishi<sup>3</sup> qui permettent la préparation de squelettes carbonés relativement complexes.

La catalyse reste à la recherche de nouvelles stratégies synthétiques qui facilitent la construction rapide et efficace de molécules complexes. Mais celle-ci doit adhérer au principe de la chimie verte dont les objectifs sont :

- augmenter la sélectivité des réactions.
- éliminer la production de produits dangereux.
- économiser les atomes des transformations
- réduire les étapes intermédiaires (de purification)
- économiser le temps.
- économiser l'énergie consommée<sup>4</sup>.

La métathèse d'oléfines opérant en phase homogène, est une réaction catalytique qui s'inscrit parfaitement dans le contexte de la chimie verte<sup>5</sup>. L'importance de cette réaction a conduit le comité Nobel en 2005 à récompenser les professeurs Y. Chauvin, R. H. Grubbs et R. R. Schrock pour le mécanisme ainsi que pour la création de nombreux catalyseurs possédant diverses applications<sup>6</sup>.

---

<sup>1</sup> N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457.

<sup>2</sup> K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron. Lett.* **1975**, *16*, 4467.

<sup>3</sup> S. Baba, E. I. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 6729.

<sup>4</sup> P. T. Anastas, J. C. Warner, *Green chemistry : Theory and practice* Oxford, University Press : New-York, **1998**.

<sup>5</sup> Y. Chauvin, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 3740.

<sup>6</sup> G. C. Vougioukalakis, R. H. Grubbs, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1746.

Aux catalyseurs à base de molybdène et de tungstène développés par Schrock, se sont ajoutés d'autres catalyseurs à base de ruthénium, aussi réactifs que leurs prédécesseurs mais qui possèdent beaucoup plus de stabilité.

Notre travail a porté sur la réaction de métathèse, au cours de laquelle nous avons eu à développer :

- la synthèse de nouveaux précurseurs de carbènes *N*-hétérocycliques (NHC).
- la synthèse de 1,2-dicétones par métathèse croisée ényne suivie de l'oxydation catalytique des produits obtenus en mode tandem.
- la synthèse de composés polyfonctionnels par métathèse croisée entre deux oléfines terminales suivie de l'hydrogénation catalytique des produits obtenus en mode tandem.

Le premier chapitre est consacré à la synthèse de nouveaux précurseurs de carbènes *N*-hétérocycliques (NHC) comportant des substituants volumineux et d'autres de types hétérocycliques très électrodonneur, afin de préparer de nouveaux catalyseurs pour la réaction de métathèse.

Le deuxième chapitre est consacré à la préparation de 1,2-dicétones à partir de dérivés buta-1,3-diènes dissymétriques. Ceux-ci sont obtenus par addition d'éthylène sur des alcynes disubstitués, qui par la suite sont oxydés en mode tandem.

Le troisième chapitre rassemble les résultats sur des réactions de métathèse croisée entre des oléfines électrodéficientes et une oléfine terminale comportant un époxyde. L'hydrogénation catalytique du produit obtenu en mode tandem et l'ouverture de l'époxyde par la suite conduisent à la formation de molécules polyfonctionnelles.

Enfin, une conclusion générale permettra de présenter les perspectives engendrées par ce travail.

Cette thèse a fait l'objet d'une publication parue :

1. Beilstein Journal of Organic Chemistry (I. Factor= 2.78)

**Meriem K. Abderrezak**, Kristýna Šichová , Nancy Dominguez-Boblett , Antoine Dupé, Zahia Kabouche, Christian Bruneau, Cédric Fischmeister, *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, *11*, 1876–1880.

## **Chapitre 1**

### **Synthèse de précurseurs de carbènes *N*- Hétérocycliques (NHC)**

## I. Aperçu bibliographique sur la synthèse de précurseurs de carbènes *N*-Hétérocycliques

### 1. Introduction

La métathèse d'oléfines est une réaction catalytique qui consiste à échanger les groupements alkylidènes de deux ou de plusieurs oléfines de départ.

Ce procédé révolutionnaire est un outil de formation de nouvelles liaisons carbone insaturées C=C, qui est très utilisé dans le domaine de la pétrochimie<sup>7</sup>, dans la synthèse des polymères<sup>8</sup>, en oléochimie et en chimie fine<sup>9</sup>.

La réaction de métathèse possède diverses applications telles que : la RCM (Ring Closing Metathesis), ADMET (Acyclic Diene Metathesis), ROMP (Ring Opening Polymerization Metathesis), CM (Cross Metathesis) et ROM (Ring Opening Metathesis). Ceci a permis d'obtenir un large éventail de molécules insaturées difficiles, voire impossibles à préparer selon les simples réactions organiques.

### 2. Histoires des catalyseurs de métathèse

La réaction de métathèse se produit en présence de divers catalyseurs, à base de métaux de transition des groupes IV et VIII B.

En 1965, les premiers systèmes catalytiques actifs en métathèse apparaissent avec RuCl<sub>3</sub>.H<sub>2</sub>O dans une ROMP du norborène<sup>10</sup>, leur défaut étant un temps d'initiation de plusieurs heures<sup>11</sup>. Mais, en réduisant le ruthénium au degré d'oxydation II, en utilisant Ru(H<sub>2</sub>O)<sub>6</sub>[tos]<sub>2</sub><sup>12</sup>, le temps d'initiation s'améliore en se réduisant à quelques minutes.

D'autres systèmes générés *in situ* à partir des métaux de transition tel que WCl<sub>6</sub><sup>13</sup>, Re<sub>2</sub>O<sub>7</sub><sup>14</sup> et d'agent alkylant (SnMe<sub>4</sub>, MgMe<sub>2</sub>) ont été utilisés. Mais en raison de leur grande toxicité, ils ont été remplacés par d'autres catalyseurs.

<sup>7</sup> R. H. Grubbs, Handbook of metathesis, Ed Wiley-VCH : Weinheim Germany, **2003**.

<sup>8</sup> K. Ivin, J. C. Mol, Olefin Metathesis and Metathesis Polymerisation, Ed San Diego : academic Press, **1997**.

<sup>9</sup> A.M. Rouhi, *Chemical & Engineering News*. **2002**, 29.

<sup>10</sup> F. W. Michelotti, W. P. Keaveney, *J. Polym. Sci.* **1965**, A3, 89.

<sup>11</sup> B. M. Novak, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 960.

<sup>12</sup> B. M. Novak, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 7542.

<sup>13</sup> N. Calderon, H. Y. Chen, K. W. Scott, *Tetrahedron Lett.* **1967**, 8, 3327.

<sup>14</sup> H. Junga, S. Blechert, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 3731.

En 1980, le complexe alkyldène de Schrock à base de tantale [Ta(OCH-tBu)Cl(PMe<sub>3</sub>)(O-tBu)<sub>2</sub>] catalysant la métathèse du *cis*-pentène-2<sup>15</sup> apporte une première confirmation du mécanisme proposé par Chauvin dix années auparavant<sup>16</sup>.

Dans les années 90, des complexes homogènes dont la formule est (NAr)(OR)<sub>2</sub>M(CH=R) où les métaux employés sont principalement le molybdène et le tungstène sont développés par Schrock<sup>17</sup>. Ces catalyseurs ont une forte réactivité mais sont également très sensibles à l'humidité et à l'air, rendant leur préparations, conservations et manipulations relativement délicates. Aussi, ces catalyseurs ont une faible tolérance pour plusieurs groupements fonctionnels, car ils peuvent se coordonner ou se lier au centre métallique, détruisant de ce fait le catalyseur comme l'explique le **tableau 1**.

**Tableau 1** : Tolérance des catalyseurs.

Titane	Tungstène	Molybdène	Ruthénium
Acides	Acides	Acides	Oléfines
Alcools, eau	Alcools, eau	Alcools, eau	Acides
Aldéhydes	Aldéhydes	Aldéhydes	Alcools, eau
Cétones	Cétones	Oléfines	Aldéhydes
Esters, amides	Oléfines	Cétones	Cétones
Oléfines	Esters, amides	Esters, amides	Esters, amides



Réactivité  
Croissante

L'affinité des métaux vis-à-vis des oléfines augmente de gauche vers la droite, c'est ce qui confère au ruthénium une grande sélectivité envers la double liaison C=C conduisant à des catalyseurs stables en présence des groupements fonctionnels polaires tels que les acides, les amides et les alcools<sup>18</sup>.

Au début des années 1990, Grubbs développe la synthèse de complexe à base de ruthénium, par la synthèse de l'espèce vinyle carbène à partir de RuCl<sub>2</sub>(PPH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> et du diphenylcyclopropène. Le catalyseur obtenu est très réactif en ROMP de diènes rigides acycliques et en RCM. Cependant, il possède un temps d'initiation relativement long<sup>19</sup>.

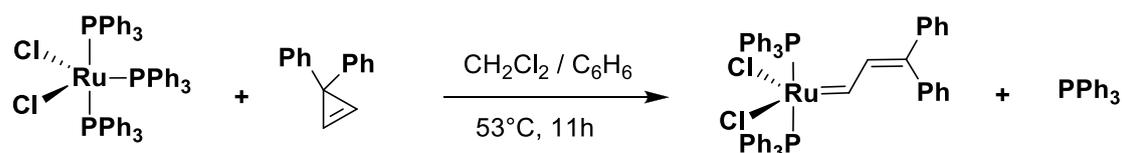
<sup>15</sup> R. R. Schrock, S. M. Rocklage, J. H. Wengrovius, G. Rupprecht, J. Feldmann, *J. Mol. Catal.* **1980**, 8, 73.

<sup>16</sup> J. L. Herisson, Y. Chauvin, *Makromol. Chem.* **1970**, 141, 161.

<sup>17</sup> R. R. Schrock, J. S. Murdzek, G. C. Bazan, J. Robbins, M. DiMare, M. O'Regan, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 3875.

<sup>18</sup> R. H. Grubbs, *introduction in* : Handbook of metathesis, Ed Wiley-VCH : Weinheim Germany, **2003**, 1-3.

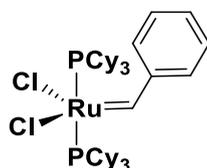
<sup>19</sup> S. T. Nguyen, L. K. Johnson, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 3974.



**Schéma 1.** Synthèse du premier ruthénium vinyl carbène.

Une nette amélioration de l'activité catalytique est observée en remplaçant la triphénylphosphine ( $\text{PPh}_3$ ) par la triisopropylphosphine ( $\text{PiPr}_3$ ) et surtout par la tricyclohexylphosphine ( $\text{PCy}_3$ ). Cette amélioration est dû au fait que plus les groupements sur les ligands sont électrodonneurs plus la stabilisation du métallacyclobutane est meilleure et ce, selon l'ordre croissant  $\text{PPh}_3 < \text{PiPr}_3 < \text{PCy}_3$ <sup>20</sup>.

En 1995, le catalyseur de Grubbs de première génération (**G1**) (**Figure 1**) apparaît comme substitut de son prédécesseur, non seulement il est plus facile à synthétiser (à partir du phényldiazomethane) mais encore, il possède la même activité catalytique<sup>21</sup>. Cependant, ce catalyseur possède une mauvaise stabilité thermique et à température élevée, il se décompose par dégradation de la liaison P-C<sup>22</sup>.



(1)

**Figure 1.** Grubbs 1<sup>ère</sup> génération(**G1**).

En 1998, Hoveyda développe un catalyseur dérivé de celui de Grubbs de première génération, dans lequel il remplace le groupement benzylidène par un ligand bidentant qui contient une fonction éther d'isopropyle (**Figure2**)<sup>23</sup>. Ce complexe très stable à l'air et à l'humidité peut être recyclé par simple filtration sur silice. Néanmoins, ni le complexe de Grubbs première

<sup>20</sup> S. T. Nguyen, L. K. Johnson, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 9856

<sup>21</sup> P. Schwab, M. B. France, J. W. Ziller, R. H. Grubbs, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 2039.

<sup>22</sup> J. P. Collman, L. S. Hegedus, J. R. Norton, R. G. Finke, *Principles and Application of Organotransition Metal Chemistry*, 2<sup>nd</sup> edn., University Science, Mill Valley, CA, **1987**.

<sup>23</sup> J. P. A. Harrity, D. S. La, D. R. Cefalo, M. S. Visser, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 2343.

génération (**GI**) (1) ni le Hoveyda de première génération (**HI**) (2) ne permettent de former des oléfines tri-et tetrasubstituées par RCM.

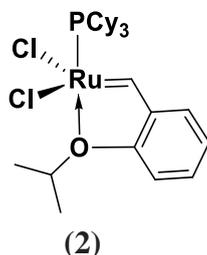


Figure 2. Hoveyda 1<sup>ère</sup> génération (**HI**).

Dans le but de développer des catalyseurs de métathèse à base de ruthénium plus performant, les chercheurs se sont concentrés sur la connaissance et la compréhension du mécanisme réactionnel de cette réaction. De ce fait, plusieurs propositions ont été faites tels que le mécanisme de Calderon<sup>24</sup> ou bien de Grubbs<sup>25</sup>. Toutefois, c'est le mécanisme proposé par Chauvin en 1970<sup>16</sup> impliquant un intermédiaire ruthénacyclobutane qui s'avère être le plus adéquat.

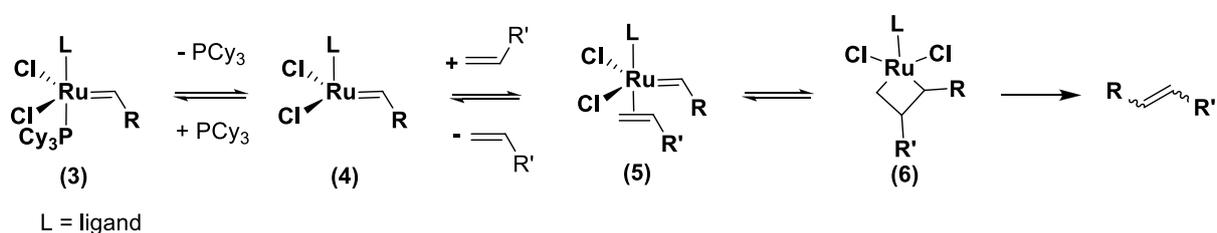


Schéma 2. Cycle de Chauvin.

La dissociation de la phosphine conduit à la formation de l'intermédiaire monophosphine (4) à 14 électrons suivie de la coordination de l'oléfine (5). Une cycloaddition [2+2] est alors réalisée formant un métallacyclobutane (6) qui va se scinder générant une nouvelle oléfine. Pour une meilleure stabilisation de cet intermédiaire (4) très instable et surtout très réactif, il était nécessaire de trouver et d'incorporer des ligands stables thermiquement, possédant une gêne stérique et plus électrodonneur que les phosphine. C'est ainsi que les carbènes *N*-hétérocycliques (NHC) ont été introduit comme ligands sur les catalyseurs de métathèse<sup>26</sup>.

<sup>24</sup> N. Calderon, *Acc. Chem. Res.* **1972**, 5, 127.

<sup>25</sup> R. H. Grubbs, D. D. Carr, C. Hoppin, P. L. Burk, D. D. Carr, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 3478.

<sup>16</sup> Y. Chauvin, J. L. Hérisson, *Die Makromol. Chem.* **1970**, 141, 161.

<sup>26</sup> S. P. Nolan, Ed *N-Heterocyclic Carbenes in Synthesis*, Wiley-VCH : Weinheim Germany, **2006**. 2.

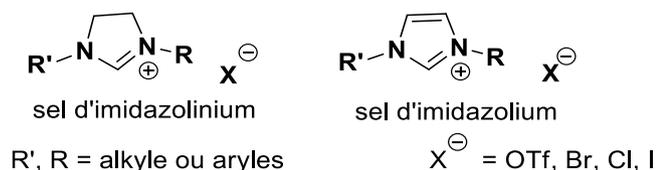
### 3.Introduction des carbènes *N*-hétérocycliques (NHC) sur les complexes du ruthénium

#### 3.1. Définition des carbènes *N*-hétérocycliques (NHC)

Les NHC sont des carbènes singulet ou l'unité carbenique divalente est reliée directement à au moins un atome d'azote au sein d'un hétérocycle à 5, 6 ou 7 chaînons<sup>27</sup>. Mais de façon générale les carbènes utilisés en catalyse organométallique sont des carbènes à 5 chaînons.

Les carbènes *N*- Hétérocycliques se trouvent :

- sous forme saturée nommée noyau imidazolin-2-ylidene obtenu par déprotonation du sel d'imidazolium correspondant.
- sous forme insaturée nommée noyau imidazol-2-ylidène obtenu par déprotonation du sel d'imidazolium correspondant.



**Figure 3.** Structure des sels d'imidazoli(ni)um.

#### 3.2. Histoires des carbènes *N*-hétérocycliques (NHC)

Au début des années 1960, Wanzlick suggère leur existence<sup>28</sup> et propose un moyen pratique pour les générer *in situ*. Cette constatation a ouvert la voie sur leur utilisation en tant que ligands en chimie organométallique. Ceci a été décrit dans les travaux de Wanzlick<sup>29</sup> et Öfele<sup>30</sup> en 1968 et Lappert en 1970 et 1980<sup>31</sup>.

En 1988, Bertrand<sup>32</sup> rapporte le premier carbène stable phosphino silylé. En 1991, un résultat important qui catalyse le développement des NHC est obtenu par Arduengo qui réussit à isoler et à caractériser le 1,3-di(adamantyl)imidazol-2-ylidène (IAd), obtenu en déprotonant son précurseur imidazolium<sup>33,34</sup>.

<sup>27</sup>P. de Fremont, N. Marion, S. P. Nolan, *Coord. Chem. Rev.* **2009**, 253, 862.

<sup>28</sup>H. W. Wanzlick, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1962**, 1, 75.

<sup>29</sup>H. W. Wanzlick, H. J. Schönherr, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1968**, 7, 141.

<sup>30</sup>K. Öfele, *J. Organomet. Chem.* **1968**, 12, P42.

<sup>31</sup>M.F. Lappert, *J. Organomet. Chem.* **1988**, 358.

<sup>32</sup>A. Igau, H. Grützmacher, A. Baceiredo, G. Bertrand, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 6463.

<sup>33</sup>A. J. Arduengo, R. L. Harlow, M. Kline, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 361.

<sup>34</sup>A. J. Arduengo, R. Krafczyk, R. Schmutzler, H. A. Craig, J. R. Goerlich, W. J. Marshall, M. Unverzagt, *Tetrahedron.* **1999**, 55, 14523.

### 3.3. Propriétés électroniques des carbènes N-hétérocycliques (NHC)

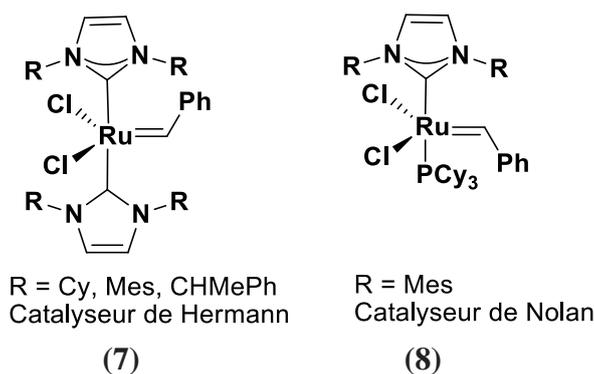
Contrairement à d'autres carbènes, généralement considérés comme électrophiles, les NHC sont des entités nucléophiles très riches en électrons. Le centre carbénique est stabilisé avec les deux atomes d'azote par un effet inductif électroattracteur de type  $\sigma$  et un effet électrodonneur de type  $\pi$ .

Les NHC sont considérés comme des ligands de types  $\sigma$ -donneurs, ils forment des liaisons très forte avec le centre métallique donnant ainsi des complexes robustes et résistants à la décomposition<sup>35</sup>. Aussi, ils offrent une meilleure protection du site actif de la sphère de coordination interne du métal par la présence des groupements alkyles sur l'atome d'azote.

Toutes ces caractéristiques contribuent à reconnaître les NHC comme ligands en organométallique<sup>36</sup>, qui ont diverses applications en catalyse homogène<sup>37</sup>.

### 3.4. Synthèse de complexe à base de ruthénium comportant des carbènes N-Hétérocycliques

En 1998 et 1999, Hermann (7)<sup>38</sup> et Nolan (8)<sup>39</sup> remplacent le ligand phosphine par un ou deux carbènes N-hétérocycliques insaturés de type imidazol-2-ylidène. Ces complexes sont plus performants que le catalyseur de Grubbs de première génération (G I) (Figure 1) car il devient possible de former des liaisons tri et tétrasubstitués (Figure 4).



**Figure 4.** Exemples des catalyseurs synthétisés par Hermann et Nolan.

<sup>35</sup>T. Dröge, F. Glorius, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, 49, 6940.

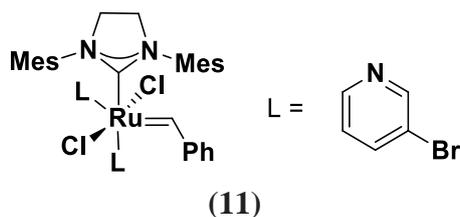
<sup>36</sup>F. Glorius, Ed. *N-Heterocyclic Carbenes in Transition Metal Catalysis*; Topics in Organometallic Chemistry, Springer-Verlag: Berlin/Heidelberg, **2007**, Vol 21.

<sup>37</sup>L. Mercks, M. Albrecht, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 1903.

<sup>38</sup>T. Weskamp, W. C Schattermann, M. Spiegler, W. A. Hermann, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, 37, 2490.

<sup>39</sup>J. Huang, E. D. Stevens, S. P. Nolan, J. L. Peterson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, 2674.



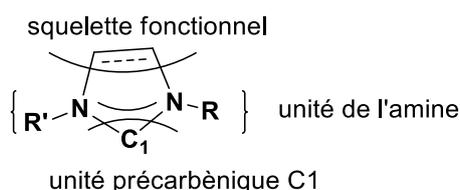


**Figure 6.** Catalyseur de Grubbs 3<sup>ème</sup> génération.

#### 4. Préparation de précurseurs de NHC

Les précurseurs des NHC saturés ou insaturés sont formés de trois sous unités bien distinctes qui sont :

- l'unité précarbénique C<sub>1</sub>,
- l'unité de l'amine
- le squelette fonctionnel (**Figure 7**).



**Figure 7.** Les trois unités constituant les NHC.

Plusieurs protocoles de synthèse de précurseurs de carbènes N-Hétérocycliques ont été rapportés dans la littérature, qu'on divise en trois modes opératoires bien distincts classés selon la nature de la dernière sous-unité introduite durant l'étape de cyclisation. Ces procédés sont :

- la cyclisation par introduction de l'unité précarbénique C<sub>1</sub>
- la cyclisation en liant le squelette fonctionnel aux unités précarbénique et amine préalablement assemblés (à partir de la formamidine).
- la cyclisation par introduction de l'unité de l'amine <sup>41</sup>.

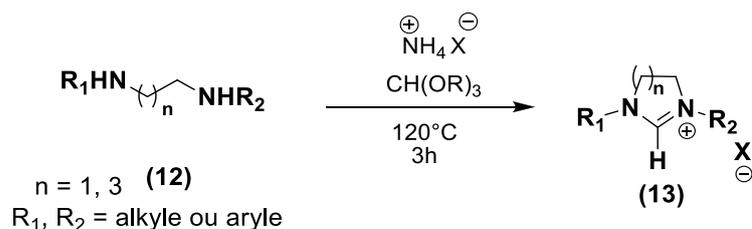
#### 5. Synthèse des NHC saturés par introduction de l'unité précarbénique C<sub>1</sub>

C'est la stratégie la plus utilisée pour la synthèse d'NHC car elle est facile à réaliser, tolère plusieurs substituants et fournit d'excellents rendements.

<sup>41</sup> L. Benhamou, E. Chardon, G. Lavigne, S. Bellemin-Lapponnaz, V. César, *Chem. Rev.* **2011**, 111, 2705.

### 5.1. A partir du Trialkylorthoformiate HC(OR)<sub>3</sub>

En 1991, Saba et Kaloustian ont rapporté que le traitement de N, N'- $\alpha$ - $\omega$ -alkanediamines (**12**) avec un trialkylorthoformiate CH(OR)<sub>3</sub> en présence d'un acide ou d'un sel d'ammonium conduit au sel d'imidazolium correspondant (**13**). D'excellents rendements sont obtenus (>90%)<sup>42</sup>.



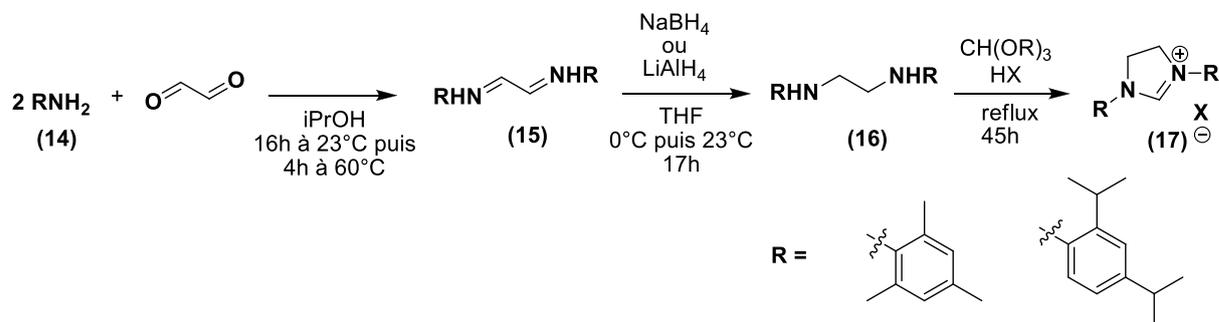
**Schéma 3.** Condensation d'une diamine avec la trialkylorthoformiate

De façon générale, c'est la méthode la plus utilisée lors de la dernière étape de cyclisation par introduction de l'unité précarbénique C<sub>1</sub>. Facile à réaliser, le sel d'imidazolium formé est récupéré par simple filtration avec de très bons rendements.

Plusieurs stratégies ont été rapportées pour l'obtention de l'alkanediamine, second réactif essentiel utilisé dans de ce procédé. Pour sa synthèse, six voies majeures sont employées :

#### 5.1.1. Formation de la bisimine et réduction :

Décrit en 1999 par Arduengo, c'est le protocole le plus populaire et le plus employé où la diamine est obtenue par une simple condensation entre l'alkylamine ou l'arylamine correspondant et le glyoxal formant une bisimine (**15**) réduite par la suite en bisamine (**16**) libre ou sous forme de sel qui réagira avec le triethylorthoformiate en présence d'un acide pour former le sel d'imidazolium correspondant (**17**) (**Schéma 4**)<sup>34</sup>.



**Schéma 4.** Synthèse de sels imidazolium par Arduengo.

<sup>42</sup> S. Saba, A. M. Brescia, M. K. Kaloustian, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 5031.

<sup>34</sup> A. J. Arduengo, R. Krafczyk, R. Schmutzler, H.A. Craig, J. R. Goerlich, W. J. Marshall, M. Unverzagt, *Tetrahedron.* **1999**, 55, 14523.

Une grande variété d'amines aromatiques primaires a été utilisée telles que la 1-naphtyl,3,5-diméthylphénylamine, la 4-biphénylamine, la 2-méthylphénylamine et la 2,6-diméthylphénylamine. Ces amines ont été étudiées par plusieurs auteurs dont Noels<sup>43</sup>, Plenio<sup>44</sup> qui ont généré une série de diarylimidazolium symétrique portant divers substituants en *para* et Bellimin-Laponaz<sup>45</sup> qui a utilisé des groupements aryles monosubstitués en position *ortho*. Cette technique se limite à la formation de bisamine symétrique, en utilisant deux amines différentes on obtiendra trois bisimines. Malgré cela, Hoveyda<sup>46</sup> a appliqué cette méthode pour la synthèse d'un sel d'imidazolium dissymétrique à partir de la S-NOBIN et d'un amino Aldéhyde protégé par un groupement Boc. La déprotection a lieu lors de la formation des sels de diamine qui, se cyclise en sel d'imidazolium en présence de triéthylorthoformiate (Schéma 5).

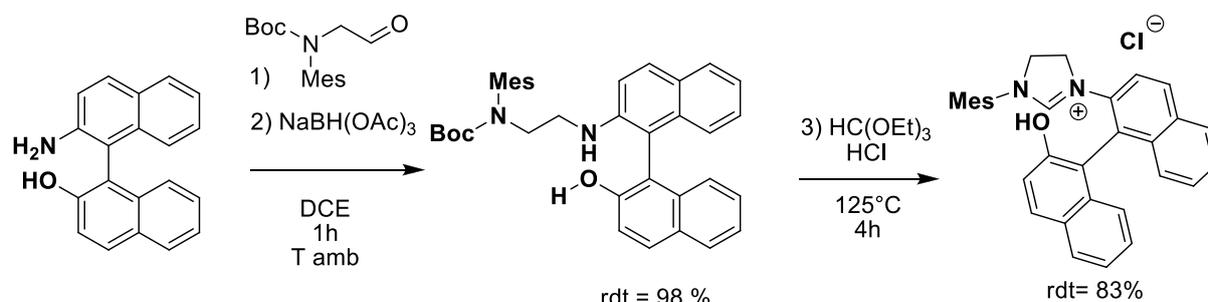


Schéma 5. Synthèse de l'imidazolium dissymétrique de Hoveyda.

En s'inspirant des travaux effectués par Lassetta qui a réussi à synthétiser des précurseurs de carbènes dissymétriques<sup>47</sup>, Grubbs synthétise des sels d'imidazolium tetrasubstitués à partir de l'aniline et du 2,3-butanedione. La bisimine qui en résulte, réagit avec un réactif de Grignard conduisant la bisamine qui cyclise en présence de triéthylorthoformiate catalysé par HCl<sup>48</sup>.

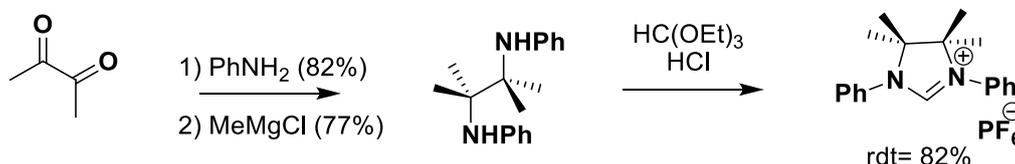


Schéma 6. Synthèse du sel imidazolium tetrasubstitué de Grubbs.

<sup>43</sup> L. Delaude, M. Szyba, A. Demonceau, A. F. Noels, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344, 749.

<sup>44</sup> S. Leuthäusser, V. Schmidts, C. M. Thiele, H. Plenio, *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 5465

<sup>45</sup> C. Fliedel, A. Maisse-François, S. Bellemin-Laponnaz, *Inorg. Chim. Acta.* **2007**, 360, 143.

<sup>46</sup> J. J. Van Veldhuizen, S. B. Garber, J. S. Kingsbury, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 4954.

<sup>47</sup> M. Alcarazo, S. J. Roseblade, E. Alonso, R. Fernandez, E. Alvarez, F. J. Lahoz, J. M. Lassaletta, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 13242.

<sup>48</sup> C. K. Chung, R.H. Grubbs, *Org. Lett.* **2008**, 10, 2693.

### 5.1.2. La méthode oxalique

Le remplacement du glyoxal par le chlorure d'oxalyle permet l'obtention de sel d'imidazolium dissymétrique. C'est en passant par un intermédiaire oxalamide qui, une fois réduit, se cyclise en présence de triéthylorthoformiate.

Mol et ces collaborateurs ont appliqué cette méthode pour la synthèse d'un oxalamide mixte à partir de la mesitylamine et de l'adamantylamine<sup>49</sup>(Schéma 7).

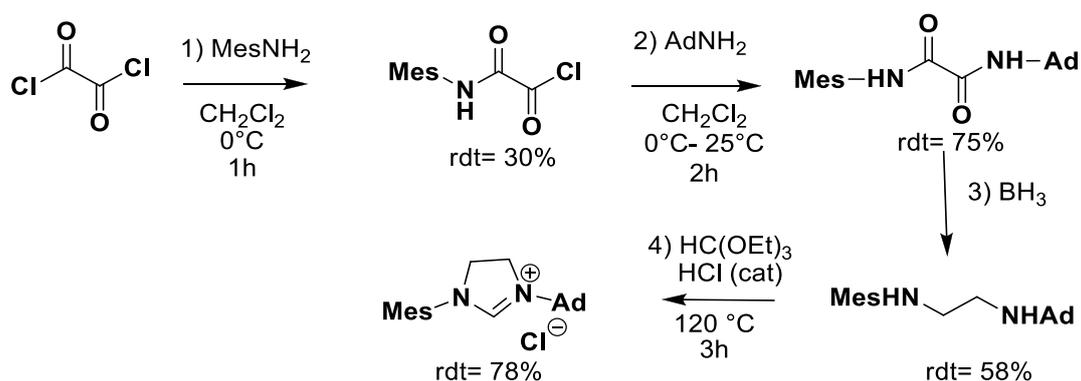


Schéma 7. Obtention du sel d'imidazolium dissymétrique.

### 5.1.3. La méthode de Kotschy<sup>50</sup>

Par addition nucléophile, l'amine attaque le chlorure de chloroacétyle et forme ainsi un  $\alpha$ -chloroacétamide (**18**). Celui-ci subit une substitution nucléophile par la seconde amine conduisant à l' $\alpha$ -aminoacétamide (**19**). Après une réduction au tétrahydruroaluminate de lithium, la bisamine cyclise en sel d'imidazolium, en présence de HC(OMe)<sub>3</sub> et de NH<sub>4</sub>BF<sub>4</sub> (Schéma 8).

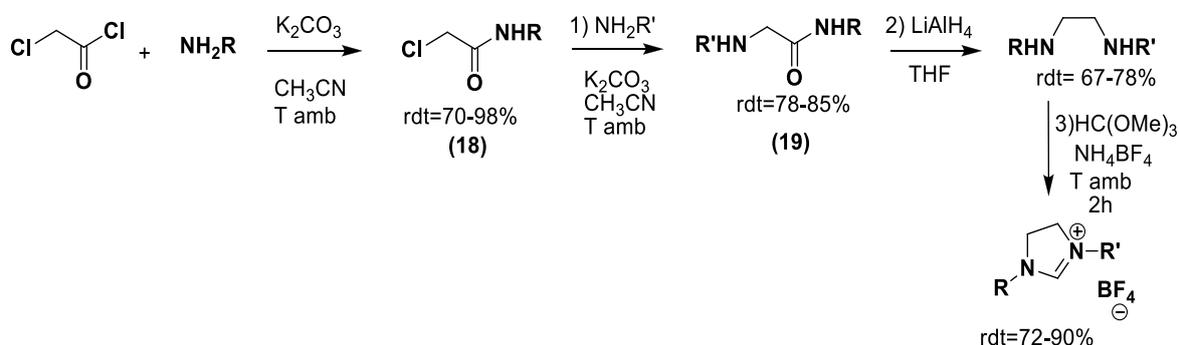


Schéma 8. Méthode de Kotschy.

<sup>49</sup> M.B. Dinger, P. Nieczypor, J. C. Mol, *Organometallics*. **2003**, 22, 5291.

<sup>50</sup> A. Paczal, A. C. Bényei, A. Kotschy, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 5969.

### 5.1.4. A partir d'une Diamine préformée

En raison de la facilité d'obtention des diamines et de leur commercialisation, cette méthode se base sur la *N*-monosubstitution par deux voies :

#### 5.1.4.1. L'amination réductrice indirecte

Comme l'illustre la synthèse du 1,3-dibenzylimidazolium<sup>51</sup> l'avantage de cette méthode s'arrête au niveau de la *N*-monofonctionnalisation de l'amine, suivie de la cyclisation avec HC(OEt)<sub>3</sub> et NH<sub>4</sub>Br (Schéma 9).

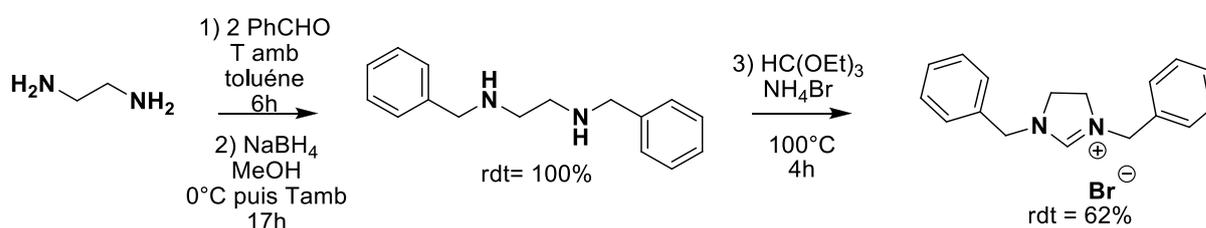


Schéma 9. Monosubstitution de la bisamine par amination réductrice indirecte.

#### 5.1.4.2. L'amination Buchwald- Hartwig

C'est une réaction de couplage entre un halogénure d'aryle et une amine. Elle nécessite la présence d'une base, d'un ligand phosphine et d'un catalyseur au Pd(II)<sup>52</sup>. Par exemple la réaction du 1,2-diaminocyclohexane avec 2 équivalents de bromotoluène en présence de NaOtBu et de Pd(OAc)<sub>2</sub> et rac-BINAP, conduit à la bisamine correspondante qui cyclise en présence de HC(OEt)<sub>3</sub> et NH<sub>4</sub>BF<sub>4</sub><sup>53</sup> (Schéma 10).

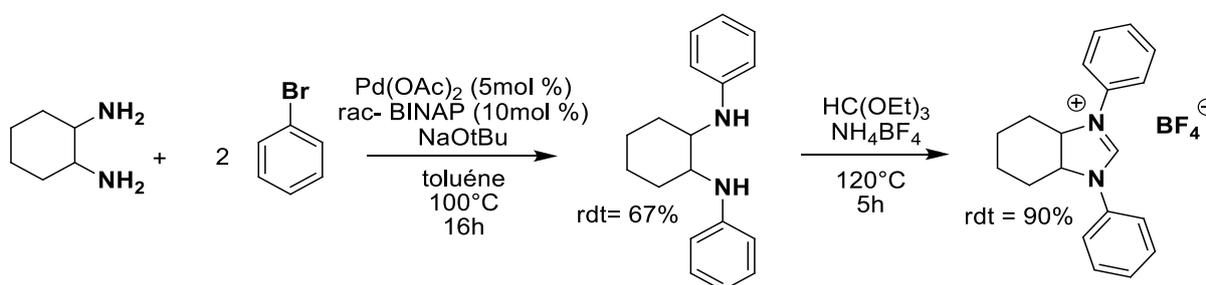


Schéma 10. Amination Buchwald- Hartwig.

<sup>51</sup> H. V. Huynh, Y. Han, R. Jothibasu, J. A. Yang, *Organometallics*. **2009**, 28, 5395.

<sup>52</sup> a) J. P. Wolfe, S. Wagaw, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 7215. b) M. S. Driver, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 7217.

<sup>53</sup> T. J. Seiders, D. W. Ward, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **2001**, 3, 3225.

## 5.2. Le formaldéhyde

Le formaldéhyde est un réactif utilisé aussi dans la synthèse de précurseurs de carbènes N-Hétérocycliques saturés ou insaturés. Deux voies de synthèse existent, elles dépendent de la nature du produit de départ utilisé.

Ce protocole a été rapporté par l'équipe de Buchmeiser en 2004, il consiste à une condensation entre la diamine et le formaldéhyde formant un aminal « hexahydropyrimidine (20) »<sup>54</sup> qui est oxydé par NBS/DME<sup>55</sup> conduisant à l'obtention des sels 1,3-aryl-3,4,5,6-tetrahydropyrimidinium correspondants avec de bons rendements (Schéma 11).

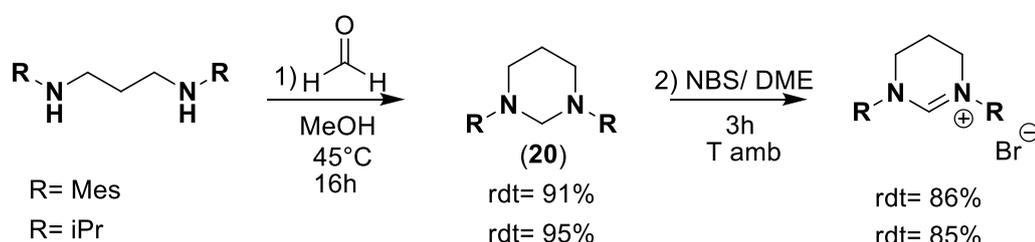


Schéma 11. Synthèse de l'équipe de Buchmeiser

## 6. Synthèse des NHC insaturés par introduction de l'unité précarbénique C<sub>1</sub>

### 6.1. A partir du paraformaldéhyde

Les diarylazabutadiène (DAD) ont été synthétisés par Bildstein en 1999, en condensant le *N,N'*-diferrocenyl-1,4-diaza-1,3-butadiène avec le paraformaldéhyde catalysé par le triflate de zinc Zn(OTf)<sub>2</sub><sup>56</sup> (Schéma 12).

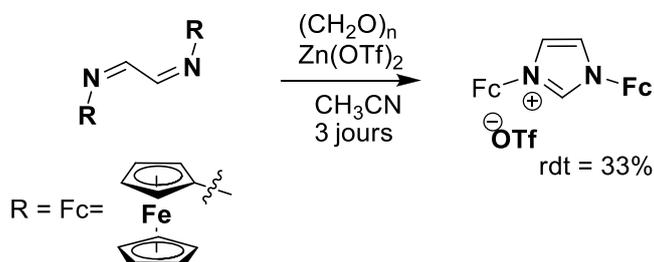


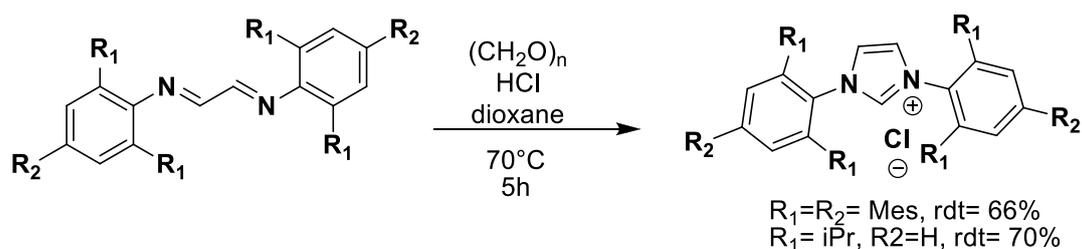
Schéma 12. Synthèse de Bildstein.

<sup>54</sup> R. A. Donia, J. A. Shotton, L. O. Bentz, G. E. P. Smith, *J. Org. Chem.* **1949**, 14, 952.

<sup>55</sup> M. Mayr, K. Wurst, K. H. Ongania, M. R. Buchmeiser, *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 1256.

<sup>56</sup> B. Bildstein, M. Malaun, H. Kopacka, K. Wurst, M. Mitterböck, K. H. Ongania, G. Opromolla, P. Zanello, *Organometallics.* **1999**, 18, 4325.

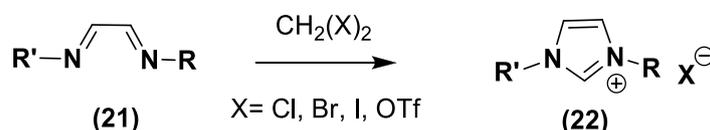
En 2000, Nolan synthétise les sels d'imidazolium les plus employés et les plus étudiés en catalyse, en faisant réagir dans des conditions anhydres, les bisimines formées avec le paraformaldéhyde. La réaction catalysée par HCl (4M dans le dioxane) a fourni d'excellents rendements (**Schéma 13**)<sup>57</sup>.



**Schéma 13.** Synthèse de sel d'imidazolium par Nolan.

## 6.2. A partir d'un bis électrophile

Cette réaction est réalisée par une double substitution nucléophile de la bisimine (**21**) sur un méthylène possédant des bons groupements partant (**22**) (**Schéma 14**) tels que :



**Schéma 14.** Synthèse de sel d'imidazolium.

### 6.2.1. Dihalogénure

En 1963, la réaction décrite par Sasse est réalisée par une double substitution nucléophile des dérivés 2,2'-bipyridyle sur le diiodométhane  $\text{CH}_2\text{I}_2$ . Cependant, la méthode possède des temps de réaction long et les rendements fournis sont faibles<sup>58</sup> (**Schéma 15**).

<sup>57</sup> L. Jafarpour, E. D. Stevens, S. P. Nolan, *J. Organomet. Chem.* **2000**, 606, 49.

<sup>58</sup> I. C. Calder, T. M. Spotswood, W. H. F. Sasse, *Tetrahedron Lett.* **1963**, 2, 95.

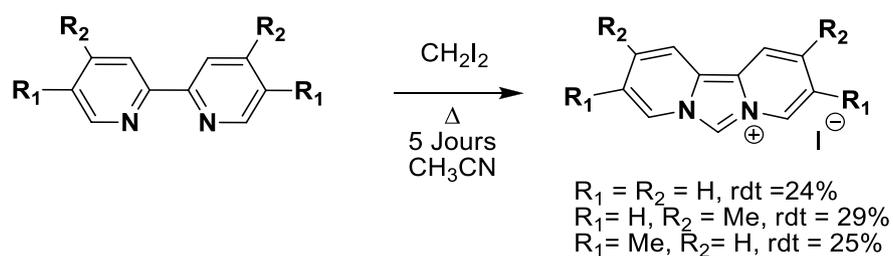


Schéma 15. Synthèse de dipyrimidoimidazolium par Sasse.

### 6.2.2. Réactif de Weiss

Weiss a développé une stratégie de synthèse de pyrimidoimidazolium en employant un sel arsonium. De bons rendements sont obtenus mais en raison de la toxicité du réactif d'arsenic, l'utilisation de cette méthode a été écartée (Schéma 16)<sup>59</sup>.

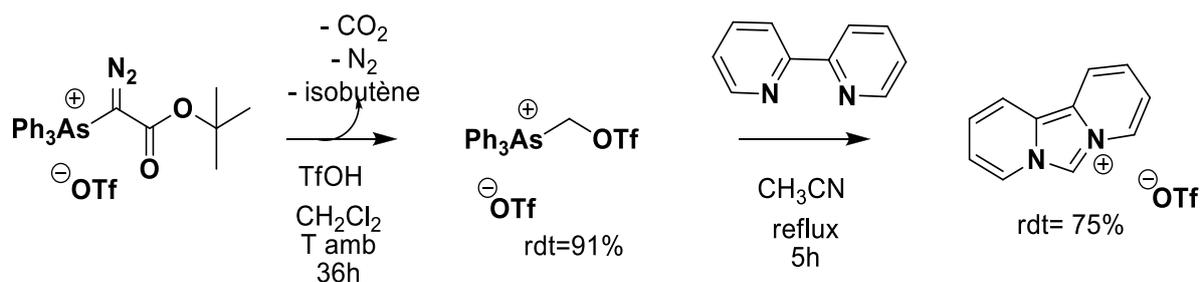


Schéma 16. Synthèse de Weiss.

### 6.2.3. Chloromethylether

Arduengo introduit en 1999<sup>33</sup> une méthode qui donne un accès direct à des sels d'imidazolium symétriques très encombrés. Son utilisation conduit à des bons rendements (Schéma 17).

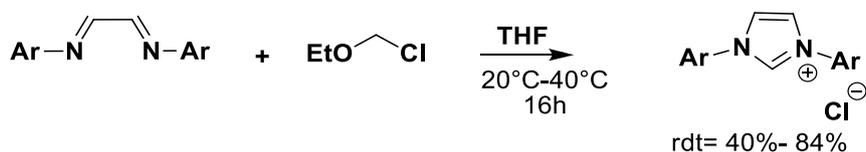


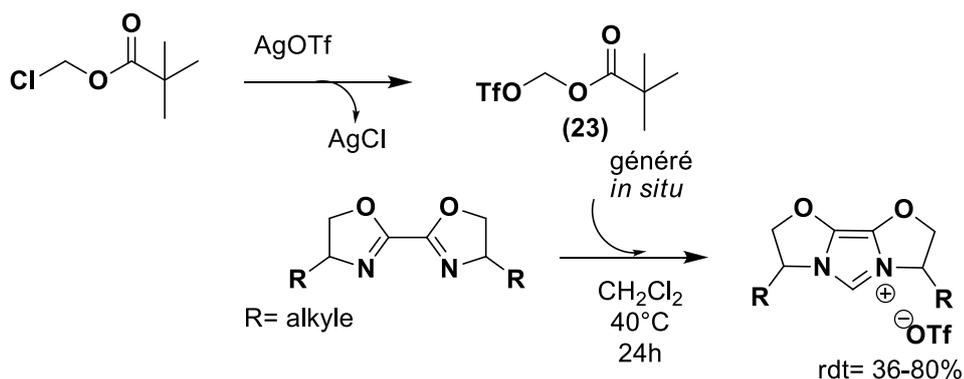
Schéma 17. Synthèse de sel imidazolium par Arduengo.

<sup>59</sup> R. Weiss, S. Reichel, M. Handke, F. Hampel, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, 37, 344.

<sup>33</sup> A. J. Arduengo, R. Krafczyk, R. Schmutzler, H.A. Craig, J. R. Goerlich, W. J. Marshall, M. Unverzagt, M. *Tetrahedron.* **1999**, 55, 14523.

### 6.2.4. Pivalate de chlorométhyl ou réactif de Glorius

Cette méthode a été initialement introduite en 2008 par Glorius et ses collaborateurs lors de la synthèse des sels d'imidazolium bisoxaline à partir de bisoxaline et de chlorométhyl pivalate catalysée par AgOTf. De bons rendements sont obtenus (**Schéma 18**)<sup>60</sup>.

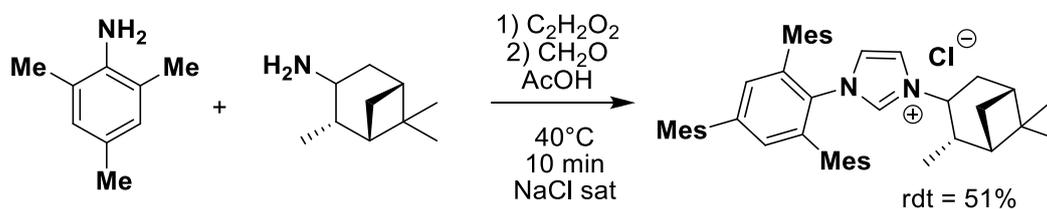


**Schéma 18.** Synthèse d'imidazolium par Glorius.

### 6.2.5. La méthode en un seul pot « One pot »

En 2013, Mauduit et son équipe ont rapporté une méthode de synthèse très originale de synthèse de sel d'imidazolium dissymétrique qui consiste à :

Introduire dans un premier ballon, la mesitylamine, l'adamantylamine et le glyoxal et l'acide acétique, dans le second, il introduit le formaldéhyde, le glyoxal et l'acide acétique. Les deux mélanges sont ensuite mixés ensemble dans un même ballon. Cette méthode conduit à un bon rendement (**Schéma 19**)<sup>61</sup>.



**Schéma 19.** Méthode de Mauduit.

<sup>60</sup> S. Würtz, F. Glorius, *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 1523.

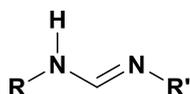
<sup>61</sup> P. Queval, C. Jahier, M. Rouen, I. Artur, J. C. Legeay, L. Falivene, L. Toupet, C. Crvisy, L. Cavallo, O. Basl, M. Mauduit, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 125, 14353.

## 7. Cyclisation par introduction du squelette fonctionnel

Cette méthode a émergé tout récemment depuis environ 7 ans. Elle est maintenant utilisée de plus en plus fréquemment en raison des structures plus sophistiquées disponibles uniquement grâce à cette stratégie de synthèse. Ces structures sont répertoriées selon le type de cyclisation qu'elles impliquent.

### 7. 1. Préparation des formamidines-*N*, *N'*- disubstitués

Les *N*, *N'*-Diarylformamidines (**Figure 8**) sont connus depuis plus d'un siècle<sup>62</sup>, leur première synthèse a été décrite par Roberts en 1949, qui a mis en évidence la nécessité d'une catalyse acide<sup>63</sup>.

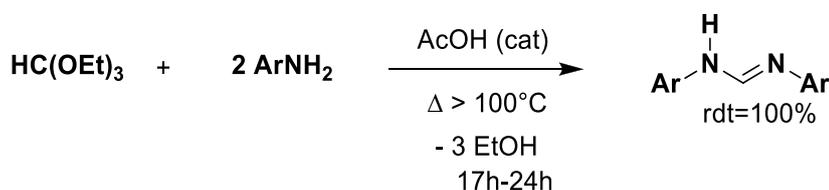


**Figure 8.** Formamidines-*N*, *N'*- disubstitués.

#### 7.1.1. Préparation des formamidines-*N*, *N'*- disubstitués selon DeWolfe<sup>64</sup>

Cette procédure de synthèse est facile à effectuer. Elle fournit d'excellents rendements et peut être menée sur une grande variété d'anilines<sup>65</sup>.

Les formamidines sont obtenus par condensation d'anilines primaires (2 équivalents) pour un équivalent de  $\text{CH}(\text{OEt})_3$ , en présence d'une quantité catalytique d'acide acétique en chauffant entre 110-120°C. L'éthanol formé est éliminé par distillation afin de déplacer la réaction dans le sens de la formation des formamidines (**Schéma 20**).



**Schéma 20.** Synthèse de formamidine symétrique.

Son mécanisme réactionnel est simple. La première étape est une addition nucléophile de l'aryl amine sur  $\text{CH}(\text{OEt})_3$  qui conduit à un iminoether (**24**).

<sup>62</sup> R. Walther, *J. Prakt. Chem.* **1896**, 53, 472.

<sup>63</sup> R. M. Roberts, *J. Org. Chem.* **1949**, 14, 277.

<sup>64</sup> R. H. DeWolfe, *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 490.

<sup>65</sup> M. L. Cole, P. C. Junk, *J. Organomet. Chem.* **2003**, 666, 55.

L'iminoéther formé (**24**) subit une attaque nucléophile de la seconde molécule d'aryle amine qui conduit à la formation de la formamidine correspondante (**25**).

Dans le cas des formamidines dissymétriques, DeWolfe<sup>64</sup> a rapporté que la condensation de l'iminoéther avec la seconde aniline doit se faire sans catalyse acide, car elle rend la réaction réversible et favorise la formation de la formamidine symétrique<sup>66</sup>. C'est ce que illustre la synthèse du *N*-(anisidyl-2)-*N'*-arylformamide<sup>67</sup> (Schéma 21).

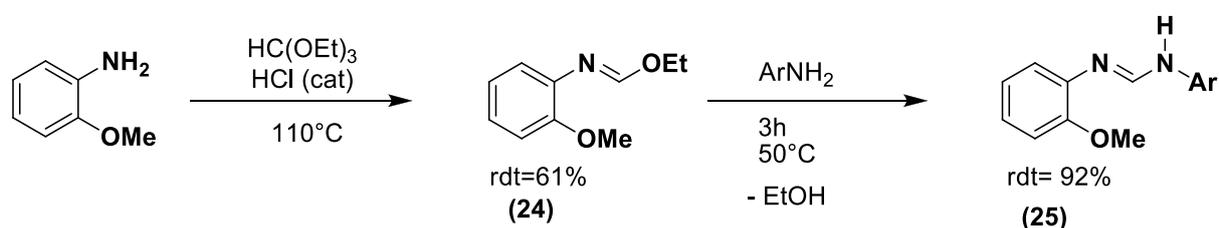


Schéma 21. Mécanisme réactionnel et formation de formamidines dissymétriques.

Rapportées par Taylor, les alkylformamidines ne sont pas obtenues de la même manière que les arylformamidines. L'alcanamine est peu réactif en présence de  $\text{HC(OEt)}_3$  et nécessite un équivalent d'acide acétique pour la formation de *N,N'*-dialkylformamidinium acétate qui, à son tour, requiert une déprotonation avec le carbonate de sodium  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  afin d'obtenir le *N,N'*-alkyl formamidine correspondant<sup>68</sup> (Schéma 22).

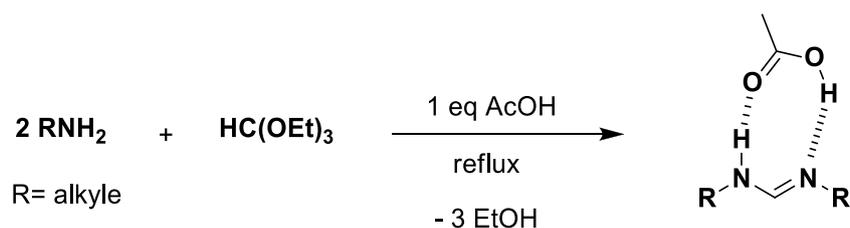


Schéma 22. Synthèse de dialkyl formamididine.

<sup>64</sup> R. H. DeWolfe, *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 490.

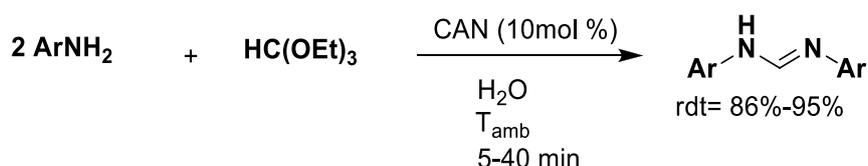
<sup>66</sup> R. M. Roberts, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 3603.

<sup>67</sup> A. Binobaid, M. Iglesias, D. J. Beetstra, B. Kariuki, A. Dervisi, I. A. Fallis, K.J. Cavell, *Dalton Trans.* **2009**, 7099.

<sup>68</sup> E. C. Taylor, W. A. Ehrhart, *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 1108.

### 7.1.2. Préparation des formamidines avec le cerium (IV) ammonium nitrate (CAN)

En 2011, l'équipe de Sadek a mis au point une nouvelle méthodologie de synthèse de formamidine, à partir d'amines aromatiques et de  $\text{CH}(\text{OEt})_3$ . Catalysée par le cerium (IV) ammonium nitrate (CAN), elle se fait à température ambiante et emploie l'eau comme solvant. Ce procédé conduit à d'excellents rendements<sup>69</sup> (**Schéma 23**).



**Schéma 23.** Synthèse de formamidine catalysé par le cerium (IV) ammonium nitrate « CAN ».

### 7.2. Synthèse de précurseurs de NHC saturé *via* bisalkylation de la formamidine

Les formamidines sont des produits de départ stables. En présence d'un bis-électrophile adéquat, elles cyclisent en sel d'imidazolinium ou d'imidazolium correspondant.

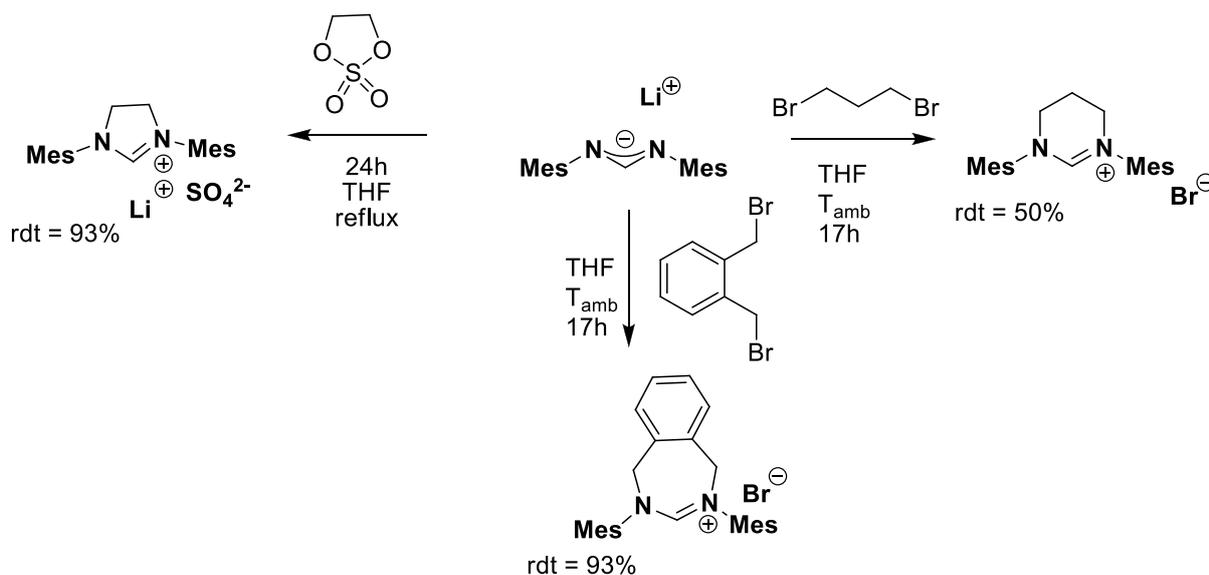
Plusieurs méthodes de cyclisation ont été publiées parmi lesquelles :

#### 7.2.1. A partir du 1,3,2-dioxathiolane-2,2-dioxyde et d'autres électrophiles

En 2006, Bertrand rapporte la synthèse de sel d'imidazolinium à sept, six ou cinq chaînons en déprotonant la formamidine avec du *n*-BuLi dans le THF et en présence des bis-électrophiles suivants :  $\alpha, \alpha'$ -dibromoorthoxylène, 1,3-dibromopropane et 1,3,2-dioxathiolane-2,2-dioxyde<sup>70</sup> (**Schéma 24**).

<sup>69</sup> K. U. Sadek, A. Alnajjar, R. A. Mekheimer, N. K. Mohamed, H. A. Mohamed, *GSC*. **2011**, *1*, 92.

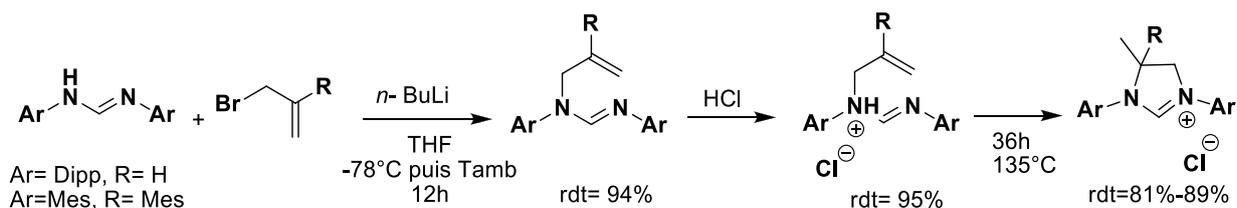
<sup>70</sup> R. Jazzar, H. Liang, B. Donnadieu, G. Bertrand, *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 3201.



**Schéma 24.** Obtention des sels d'imidozalinium à partir des formamidines selon la méthode de Bertrand.

### 7.2.2. A partir d'un halogénure d'allyle

En 2007, Bertrand et son équipe décrivent une autre méthode de synthèse de sel d'imidazolium à partir de la formamidine et d'un chlorure ou bromure d'allyle. De bons rendements sont obtenus *via* cette méthode (**Schéma 25**)<sup>71</sup>.



**Schéma 25.** Synthèse de sel formadinium *via* hydroiminiumation

Les méthodes introduites par Bertrand conduisent certes, au sel d'imidazolium correspondant, mais elles nécessitent des conditions inertes et des solvants préalablement distillés ce qui rend les réactions plus ou moins difficiles à réaliser.

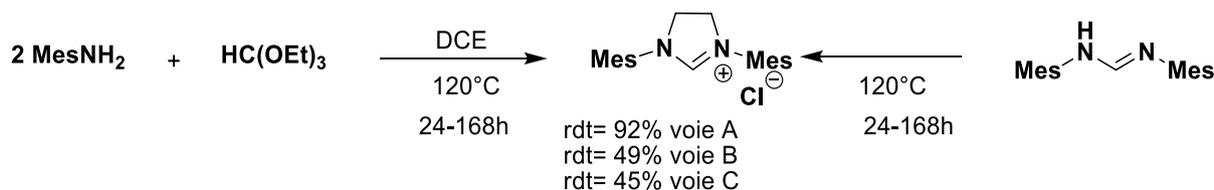
<sup>71</sup> R. Jazzar, R. D. Dewhurst, J. B. Bourg, B. Donnadieu, Y. Canac, G. Bertrand, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, 46, 2899.

### 7.2.3. La méthode de Grubbs et Kuhn

Pour remédier à cela, Grubbs et Kuhn<sup>72</sup> ont développé en 2008 un procédé simple à partir de formamidines symétriques ou dissymétriques et de DCE (dichloroéthane) en utilisant une base non nucléophile : la diisopropylethylamine (DIPEA).

Par la suite, trois dérivations dans cette méthode sont apparues :

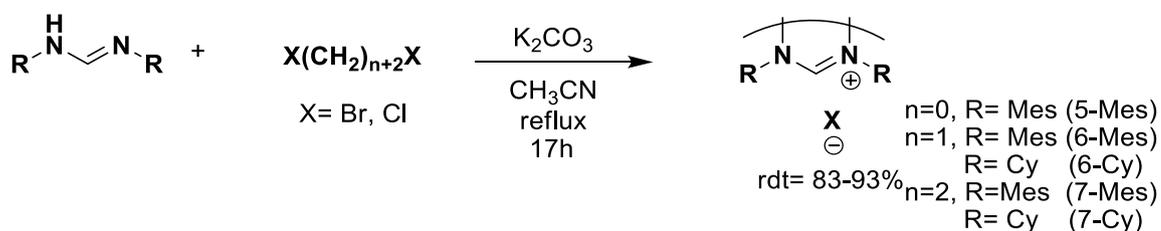
- **La voie A** : ils utilisent la DIPEA en tant que base ce qui fournit d'excellents rendements.
- **La voie B** : l'absence de base conduit la formamidine à jouer ce rôle.
- **La voie C** ou la méthode « one-pot » : on utilise l'arylamine de départ, HC(OEt)<sub>3</sub> et DCE. Ces deux dernières méthodes fournissent des rendements moyens (**Schéma 26**).



**Schéma 26.** Synthèse de sel d'imidazolium selon la méthode Grubbs-Kuhn<sup>72</sup>.

### 7.2.4. La méthode de Cavell, Dervisi, Fallis et Iglesias

Cavell, Dervisi, Fallis et Iglesias<sup>73</sup> ont eux aussi synthétisé des carbènes cycliques de différentes tailles de type imidazolium, tetrahydropyridinium, tetrahydrodiazepinium. Ils utilisent le carbonate de potassium K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en tant que base et un dihalogénure d'alkyles comme électrophile à reflux dans l'acétonitrile (**Schéma 27**).



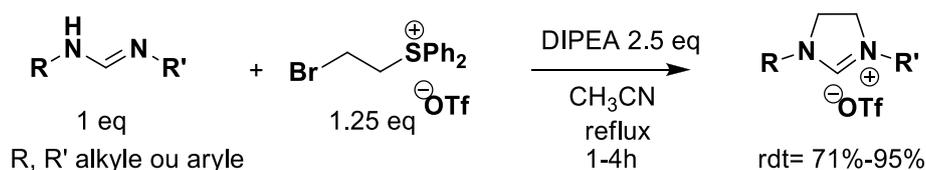
**Schéma 27.** Synthèse de *N*-aryle et *N*-alkyle selon la méthode Iglesias.

<sup>72</sup> K.M. Kuhn, R.H. Grubbs, *Org. Lett.* **2008**, 10, 2075.

<sup>73</sup> M. Iglesias, D. J. Beetstra, J. C. Knight, L. L. Ooi, A. Stasch, S. Coles, L. Male, M. B. Hursthouse, K. J. Cavell, A. Dervisi, I. A. Fallis, *Organometallics*. **2008**, 27, 3279.

### 7.2.5. La méthode de McGarrigle et Aggarwal

En 2011, McGarrigle et Aggarwal ont synthétisé des sels d'imidazolium symétriques et dissymétriques substitués par différents groupements alkyles ou aryles, à partir de la formamidine et du (2-bromoethyl) diphenylsulfonium triflate en présence de DIPEA (diisopropylethylamine). De bons rendements sont obtenus<sup>74</sup> (**Schéma 28**).

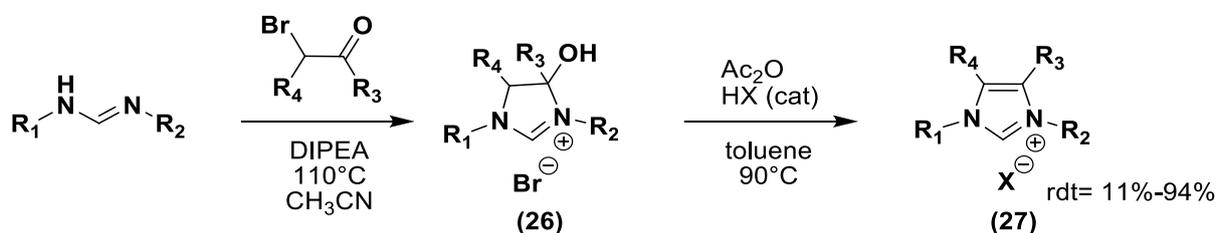


**Schéma 28.** Synthèse de sel d'imidazolium triflate en utilisant la méthode McGarrigle et Aggarwal.

## 8. Synthèse de carbènes *N*-hétérocycliques insaturés

### 8.1. Cyclisation par alkylation puis condensation

Glorius et ses collaborateurs ont développé une méthode d'obtention de sels d'imidazolium symétriques ou dissymétriques à partir de la formamidine et en présence d'une base et d'un  $\alpha$ -bromocétone. On passe par un intermédiaire, le 4-hydroxyimidazolium (**26**), qui après déshydratation avec l'anhydride acétique catalysé par un acide HX, conduit à la formation du sel d'imidazolium correspondant (**27**). Les rendements obtenus par cette méthode sont moyens (**Schéma 29**)<sup>75</sup>.



**Schéma 29.** Obtention des sels d'imidazolium *via* la méthode de Glorius.

<sup>74</sup> E. M. McGarrigle, S. P. Fritz, L. Favereau, M. Yar, V. K. Aggarwal, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3060.

<sup>75</sup> K. Hirano, S. Urban, C. Wang, F. Glorius, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1019.

## 9. Conclusion

Les NHC sont devenus avec le temps, des ligands indispensables en chimie organométallique et en chimie de coordination ceci grâce à :

- La disponibilité et la diversité de leurs procédés de préparations.
- Leur sélectivité par effets stériques est induite par les substituants présents sur l'atome d'azote et/ ou le squelette fonctionnel ainsi que la taille du cycle conduisant à une certaine stéréochimie.
- La flexibilité de leurs propriétés électroniques a un impact direct et très important sur le cycle catalytique de la réaction de métathèse.

## II. Description de nos travaux de synthèse de précurseurs de carbènes *N*-Hétérocycliques

### 1. Introduction

La conception de nouveaux catalyseurs qui comporte de nouveaux précurseurs de NHC robustes, plus stables et surtout plus réactifs continue d'être le gros défi à relever.

La nature des substituants portés par les atomes d'azote des NHC contribue fortement aux propriétés catalytiques des catalyseurs. D'une manière générale, les NHC qui comportent des groupements aryles *ortho*-substitués sont plus stables et plus actifs dans de nombreuses réactions catalytiques.

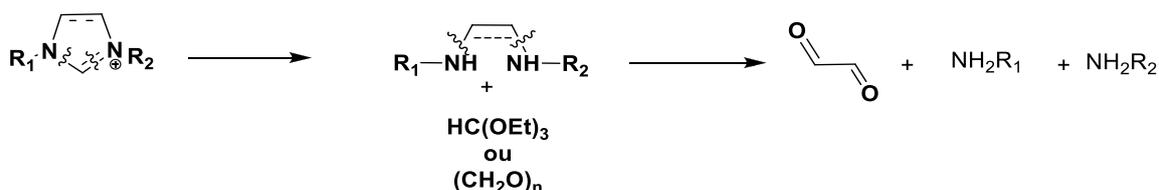
Dans ce but, nous nous sommes intéressés à la synthèse de nouveaux précurseurs de NHC en gardant l'importance des effets stériques et électroniques des substituants sur les propriétés catalytiques. Notamment des exemples de NHC comportant des groupements stériquement encombrants ont été récemment décrit dans la littérature. Nous nous sommes intéressés surtout à la synthèse des précurseurs originaux encombrés et électrodonneurs. De ce fait, nous avons essayé de préparer des ligands NHC comportant des substituants le trimethylsilyle et thiazole carbènes qui semblent être de premier choix.

Le groupement trimethylsilyle est un substituant qui possède le même effet électrodonneur d'un méthyle et induit la gêne stérique d'un tertio-butyle.

La présence de silicium devrait avoir un effet bénéfique sur la stabilité thermique du système catalytique. Ceci rend ce complexe parfait pour la polymérisation des oléfines. Etant donné qu'aucun rapport de synthèse de ce type précurseur NHC n'a été publié, nous nous sommes intéressés à son introduction en tant que substituant sur le noyau aromatique, notre but étant de synthétiser de nouveaux précurseurs.

Par rétro-synthèse (**Schéma 30**), 3 synthons forment le squelette des précurseurs NHC :

- l'amine,
- le glyoxal
- la triéthylorthoformiate  $\text{HC(OEt)}_3$  et/ ou le formaldéhyde.



**Schéma 30.** Rétro synthèse des précurseurs NHC.

La première étape est la condensation de 2 eq d'amines avec le glyoxal qui conduit à la formation de la bisimine, qui en présence de formaldéhyde et de catalyse acide cyclise conduisant au précurseur NHC insaturé.

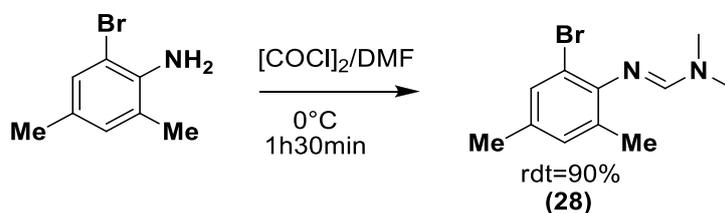
La bisimine est d'abord réduite en bisamine qui, en présence de  $\text{HC(OEt)}_3$  et de catalyse acide cyclise conduisant au précurseur NHC saturé.

Ayant une stratégie de synthèse bien claire, la première étape s'avère être la préparation de l'amine comportant les substituants trimethylsilyl selon la procédure suivante :

## 2. Préparation des précurseurs NHC saturés

### 2.1. La protection du groupement amine

La protection du groupement amine par formation de l'imine correspondante à partir de  $[\text{COCl}]_2$  et de  $\text{DMF}$ <sup>76</sup> est nécessaire. Elle permet d'éviter la formation de la *N*-trimethylsilyl aniline substitué<sup>77</sup> (**Schéma 31**).



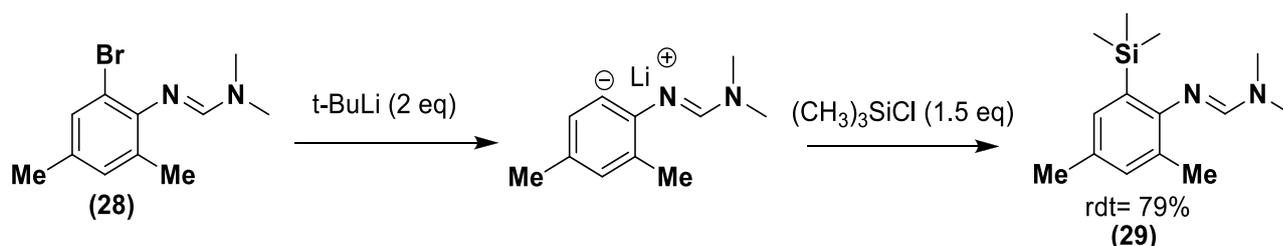
**Schéma 31.** Protection du groupement amine en formamidine.

<sup>76</sup> P. Zhichkin, S. Krasutsky, R. Krishnamoorthy, *Synlett*. **2010**, 20, 3034.

<sup>77</sup> P.A. Storozhenko, Z. V. Belyakova, O. A. Starikova, V. M. Nosova, T. I. Shulyat'eva, A. S. Frenkel', M. V. Pecherskii, *RUSS. J. GEN. CHEM.* **2008**, 78, 892.

## 2.2. Silylation du groupement bromure

Après protection du groupement amine de départ, un échange halogène- métal est effectué en présence de 2 équivalents de *t*-BuLi suivie d'une substitution électrophile. Il est probable que la présence de la formamidine facilite l'*ortho*-lithiation<sup>78</sup> (**Schéma 32**).



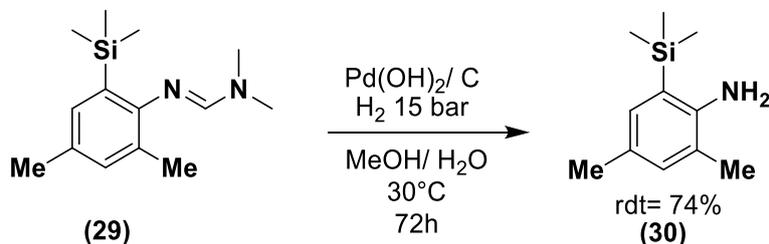
**Schéma 32.** Substitution électrophile.

On utilise 2 eq de *t*-BuLi car le *t*-BuBr formé est très réactif et consomme spontanément 1 eq de *t*-BuLi pour former de l'isobutène, du *t*-BuH et LiBr.

## 2.3. Déprotection de l'amine

Plusieurs méthodes conventionnelles de déprotection tels que HCl[conc]<sup>79</sup> ou KOH (30 eq) ont été testées pour régénérer l'aniline de départ.

Aucun procédé n'a donné de résultats satisfaisants. Seule la méthode développée par Mioskowski et Lebeau<sup>80</sup> a permis la déprotection de l'aniline (**Schéma 33**).



**Schéma 33.** Déprotection de l'aniline selon la méthode Mioskowski et Lebeau.

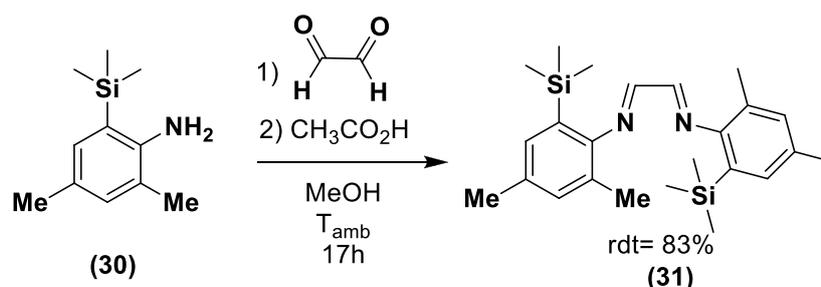
<sup>78</sup> V. Snieckus, *Chem. Rev.* **1990**, 90, 879.

<sup>79</sup> P. Zhichkin, L. Peterson, C. Beer, M. Rennells, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 8954.

<sup>80</sup> S. Vincent, C. Mioskowski, L. Lebeau, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 991.

### 2.4. Synthèse de la bisimine

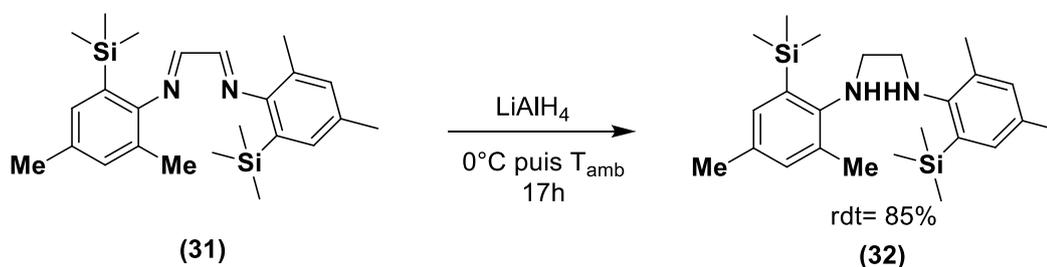
Arduengo a décrit cette synthèse<sup>33</sup>, qui consiste à une simple condensation entre le 2-triméthysilyl-4,6-diméthylaniline et le glyoxal auxquels on ajoute quelques gouttes catalytiques d'acide acétique (**Schéma 34**).



**Schéma 34.** Préparation de la bisimine (**31**) selon le procédé Arduengo.

### 2.5. Synthèse de la bisamine

Par suite de la réaction de réduction de la bisimine (**31**) obtenu à l'étape précédente, la bisamine (**32**) est obtenu en utilisant le  $LiAlH_4$  car le  $NaBH_4$  donne des résultats peu satisfaisants.



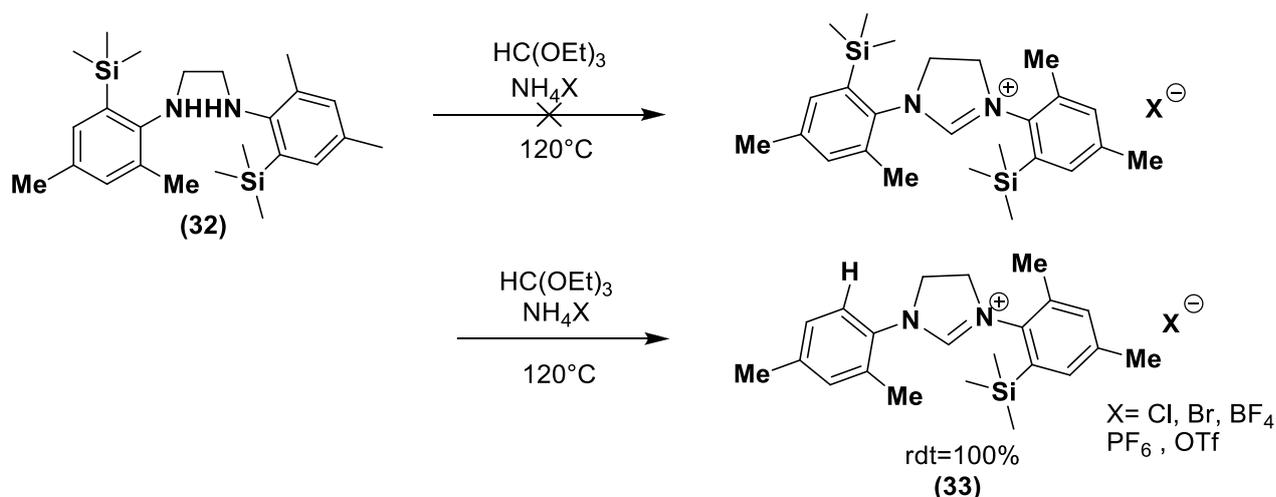
**Schéma 35.** Préparation de la bisamine (**32**).

### 2.6. Introduction de l'unité précarbénique C<sub>1</sub>

Selon la méthode décrite par Arduengo précédemment, on a essayé de préparer un sel d'imidazolinium (**33**) à partir de la diamine (**32**) et  $HC(OEt)_3$  en présence de différents halogénures d'ammonium  $NH_4X$ <sup>34</sup> (**Schéma 36**).

<sup>33</sup> A. J. Arduengo, R. L. Harlow, M. Kline, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 361.

<sup>34</sup> A. J. Arduengo, R. Krafczyk, R. Schmutzler, H.A. Craig, J. R. Goerlich, W. J. Marshall, M. Unverzagt, *Tetrahedron*. **1999**, 55, 14523.



**Schéma 36.** Préparation de sel d'imidazolium selon la méthode d'Arduengo.

Comme résumé dans le **tableau 3** toutes les réactions conduisent à un sel d'imidazolium différent de celui attendu. En effet le sel obtenu comporte en RMN deux noyaux aromatiques différents du fait d'une réaction de protodésilylation conduisant formellement à la substitution d'un groupement triméthylsilyle par un proton. Cette réaction est connue en chimie du silicium et est catalysée par les halogénures. Par conséquent nous avons testé d'autres sels d'ammonium comme le tétrafluoroborate d'ammonium (tableau 3, Entrée 6), l'hexafluorophosphate d'ammonium (tableau 3, entrée 7) ou le triflate d'ammonium (tableau 3, entrée 8). Dans la plupart des cas la protodésilylation n'est pas supprimée. Il est fort probable que ces sels se décomposent partiellement dans les conditions de réaction pour libérer des traces d'acide HX qui vont catalyser la réaction de protodésilylation.

En remplaçant le sel d'ammonium par l'acide acétique « catalyse acide » (tableau 3, entrée 10) il n'y a pas de fermeture du cycle ce qui rend le sel d'ammonium indispensable à la cyclisation du carbène.

**Tableau 3 :** Cyclisation de la bisamine en sel d'imidazolium

Entrée	Sel d'ammonium $\text{NH}_4\text{X}$	Temps (h)	Température ( $^\circ\text{C}$ )	Observations
1	$\text{NH}_4\text{Cl}$	1'30	120	Protodesilylation
2	$\text{NH}_4\text{Cl}$	1'30	50	Pas de réaction
3	$\text{NH}_4\text{Cl}$	17	50	Protodesilylation
4	$\text{NH}_4\text{Cl}$	17	60	Protodesilylation
5	$\text{NH}_4\text{Br}$	3	100	Protodesilylation
6	$\text{NH}_4\text{BF}_4$	17	80	Mélange complexe
7	$\text{NH}_4\text{PF}_6$	3	120	Protodesilylation
8	$\text{NH}_4\text{OTf}$	1'30	120	Protodesilylation
9	-	48	120	Aucune réaction de cyclisation
10	$\text{CH}_3\text{COOH}$	18	130	Aucune cyclisation, Dégradation du produit

Pour ces raisons, nous avons décidé de changer de mode opératoire et ce en nous inspirant des travaux rapportés par Organ<sup>81</sup> par activation et cyclisation de formamide, à partir de la diamine et de l'anhydride formique acétique (AFA), la réaction entre ces molécules conduit à l'intermédiaire (34) qui en présence de l'anhydride triflique cyclise en sel d'imidazolium correspondant avec de bons rendements (Schéma 37).

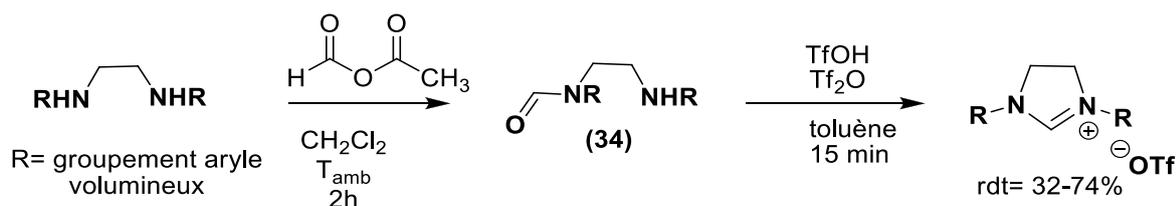


Schéma 37. Cyclisation des diamines volumineuses via la méthode d'Organ.

### 2.6.1. Méthode d'Organ

Cependant en appliquant cette méthode de synthèse sur notre *N,N'*-bis-(2-triméthylsilyl-4,6-diméthyle) phényle ethane-1,2-diamine, nous avons réussi à obtenir l'intermédiaire correspondant (35) ou le monoformamide, cependant avec un rendement très faible rdt = 20% (Schéma 38).

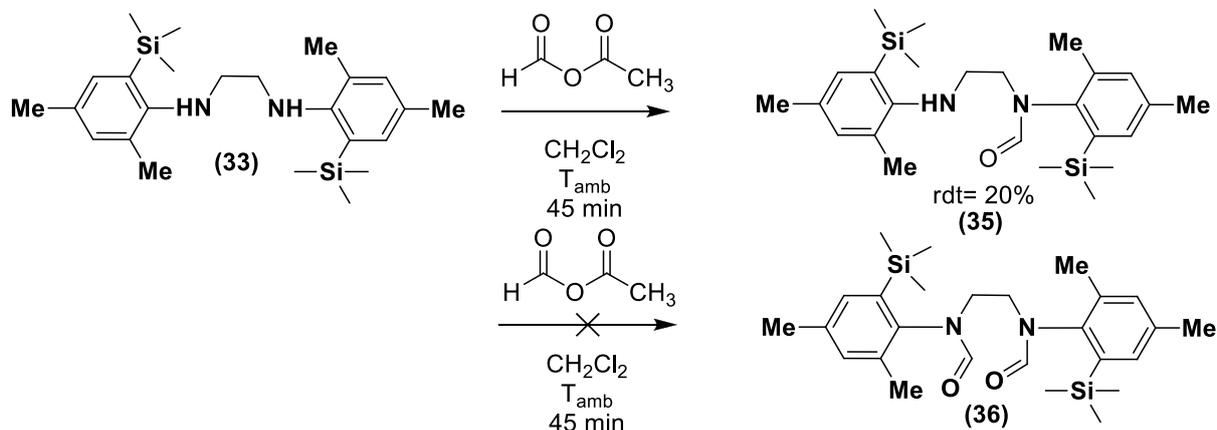


Schéma 38. Préparation de l'intermédiaire monoformamide (35)

Devant l'impossibilité d'améliorer les rendements du précurseur escompté, nous avons décidé de changer de procédé de synthèse et d'utiliser des formamidines pour accéder au sel d'imidazolium correspondant.

<sup>81</sup> M. Tsimerman, D. Mallik, T. Matsuo, T. Otani, K. Tamao, M. G. Organ, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 10352.

## 2.7. Synthèse de formamidines disubstituées

Comme rapporté par DeWolfe<sup>64</sup>, la synthèse de formamidine se fait à partir de 2 eq du 2-triméthylsilyl-4,6-diméthyl aniline et d'1 eq de CH(OR)<sub>3</sub>, catalysée par l'acide acétique (Schéma 39).

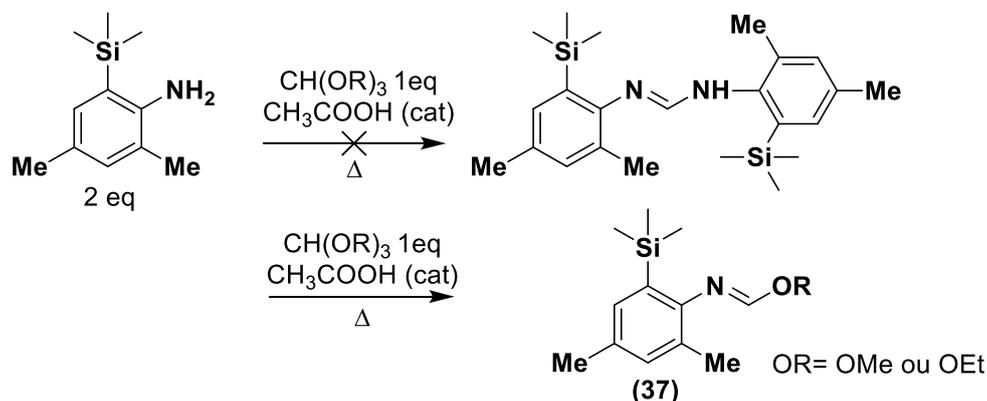


Schéma 39. Préparation des formamidines selon la méthode de DeWolfe.

Les résultats obtenus sont résumés dans le **tableau 4** :

**Tableau 4** : Conditions de synthèse des formamidines via la méthode de DeWolfe.

Entrée	Conversions (%)	Température (°C)	Temps (h)	CH(OR) <sub>3</sub>	Observations
1	50	130	17h	CH(OEt) <sub>3</sub>	On s'arrête à l'intermédiaire iminoéther (37)
2	50	160	48h	CH(OEt) <sub>3</sub>	
3	50	120	48h	CH(OMe) <sub>3</sub>	

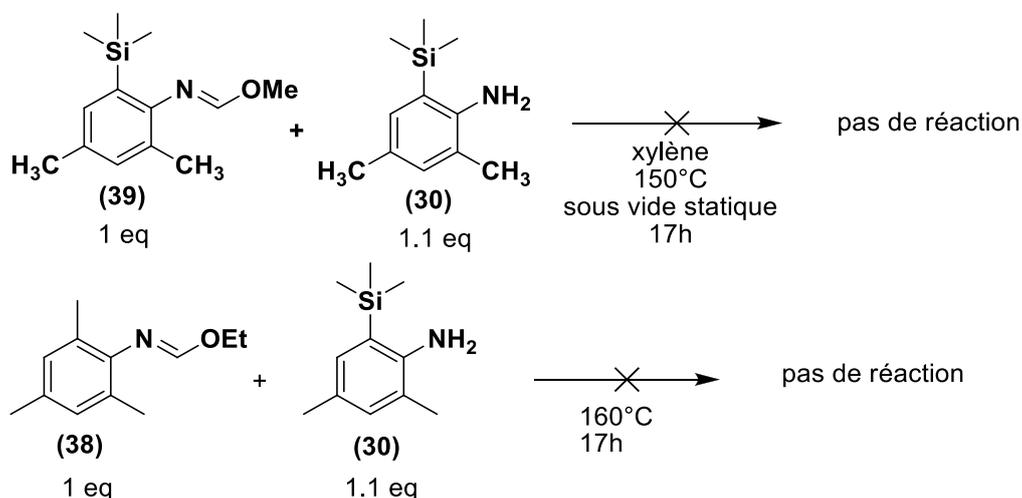
Malgré la variation des conditions réactionnelles (temps, température), il nous a été impossible d'obtenir la formamidine correspondante. En effet, la réaction ne va pas plus loin que l'intermédiaire (37) iminoéther.

Le remplacement du précurseur précarbénique C<sub>1</sub> « CH(OEt)<sub>3</sub> » par « CH(OMe)<sub>3</sub> » ne change en rien le résultat obtenu et on s'arrête toujours à l'intermédiaire iminoéther (37).

Ce manque de réactivité est peut-être dû à la gêne stérique induite par le groupement triméthylsilyle. Pour essayer de nous affranchir de ce problème, nous avons fait réagir les

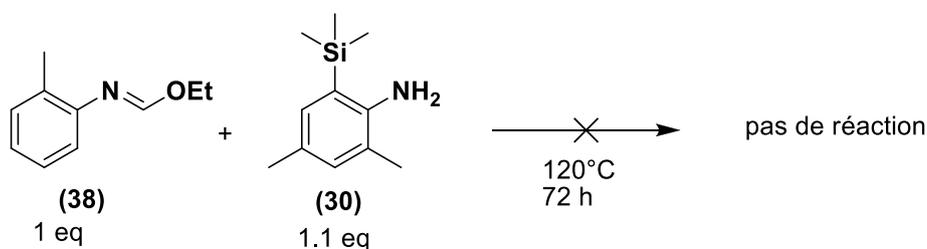
<sup>64</sup> R. H. DeWolfe, *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 490.

intermédiaires **(38)** et **(39)** isolés avec 1.1 eq de 2-triméthylsilyl-4,6-diméthylaniline dans des conditions plus dures, mais en vain, comme le montrent les réactions suivantes : (**Schéma 40**)



**Schéma 40.** Synthèse de formamidines *via* l'iminoéther isolé.

Afin de vérifier cette hypothèse, nous avons effectués d'autres réactions qui impliquent des dérivés moins encombrés mais aucune réaction n'est observée (**Schéma 41**).



**Schéma 41.** Synthèse de formamidine *via* l'iminoéther **(38)** isolé.

Malgré les difficultés rencontrées pour chaque étape, dans ces synthèses par étape, nous avons tout de même essayé une synthèse en un pot « one pot » selon la méthode de Grubbs<sup>72</sup>. Mais, de nouveau, la réaction s'arrête à l'intermédiaire **(38)** iminoether silylé, malgré la prolongation du temps de la réaction (**Schéma 42**)

<sup>72</sup> K.M. Kuhn, R.H. Grubbs, *Org. Lett.* **2008**, 10, 2075.

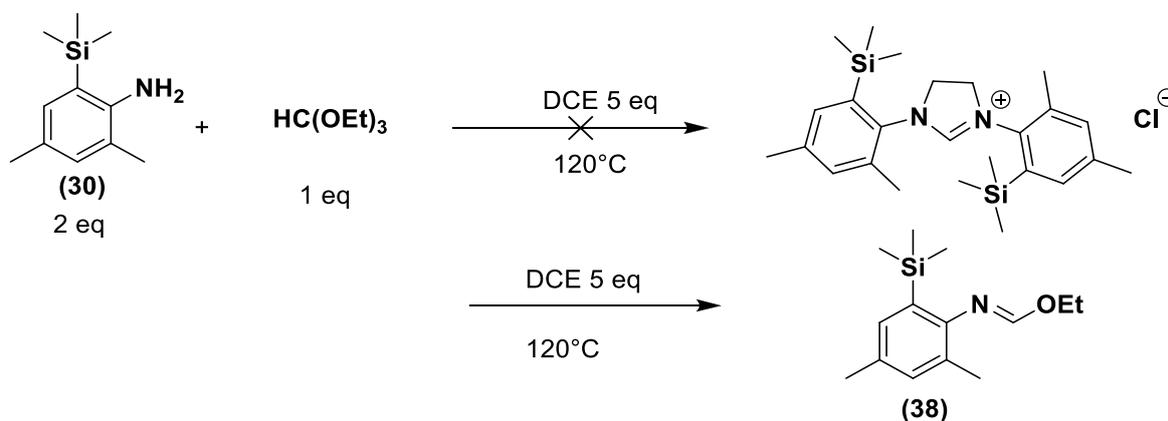


Schéma 42. Préparation de sel imidazolinium selon la méthode de Grubbs

Tableau 5 : Variations des temps de réaction pour la synthèse de sel d'imidazolinium.

Entrée	Température (C°)	Conversions (%)	Temps (h)	Observations
1	120	50	24	On s'arrête à l'intermédiaire (38) iminoether
2	120	50	120	

Ne pouvant pas synthétiser le sel d'imidazolinium silylé précurseur de NHC saturé, nous nous sommes tournés vers la synthèse de sels d'imidazolium précurseurs de NHC.

### 3. Synthèse de précurseur NHC insaturé

#### 3.1. Par la méthode de Glorius<sup>60</sup>

Après avoir isolé la bisimine silylée, nous avons tenté d'appliquer la méthode de Glorius en la modifiant légèrement. En remplaçant le chlorométhyle pivalate par le chlorométhylether et en présence de triflate d'argent Ag(OTf). Avec cette méthode, nous obtenons un produit complètement décomposé et difficile à déterminer par RMN <sup>1</sup>H.

Il faut noter que cette méthode modifiée a été validée sur la bisimine de la mesitylaniline conduisant à un rendement bon (rdt=55%) (Schéma 43).

<sup>60</sup> S. Würtz, F. Glorius, *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 1523.

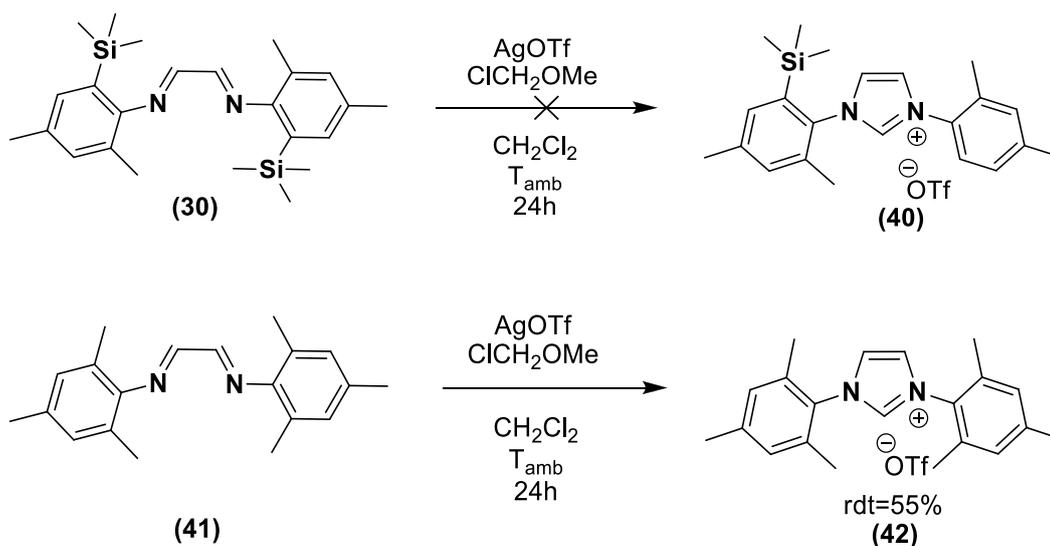


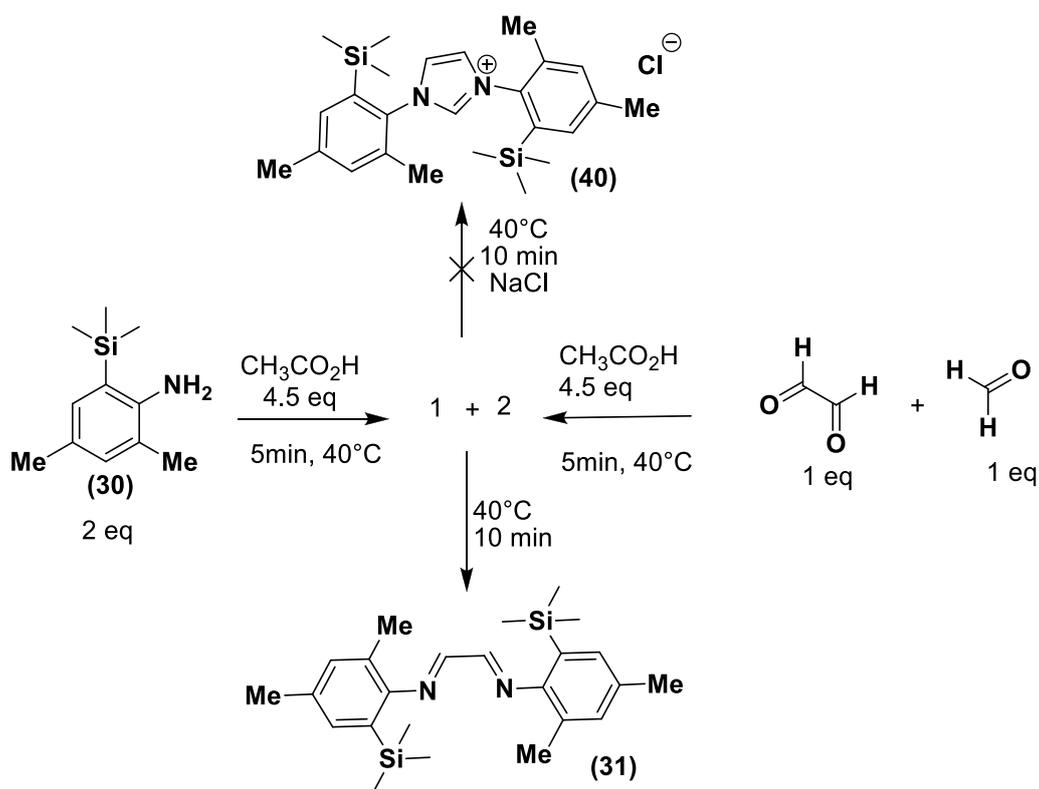
Schéma 43. Préparation de sel d'imidazolium silylé avec la méthode de Glorius

### 3.2. La méthode de Mauduit <sup>61</sup>

Selon cette méthode, l'aniline silylé (30) et l'acide acétique sont ajoutés à un mélange de glyoxal, paraformaldéhyde et d'acide acétique aussi. Après 10 min de réaction seule la bisimine est obtenue (Schéma 44).

Il est important à noter que cette méthode a été testée sur la mesitylaniline et qu'elle conduit au sel d'imidazolium correspondant avec un rdt =60% (m=150mg).

<sup>61</sup> P. Queval, C. Jahier, M. Rouen, I. Artur, J. C. Legeay, L. Falivene, L. Toupet, C. Crvisy, L. Cavallo, O. Basl, M. Mauduit, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 125, 14353.



**Schéma 44.** Préparation de sel d'imidazolium selon la méthode de Mauduit.

#### 4. Synthèse de précurseurs de carbènes *N*-Hétérocycliques dérivés de l'aminothiazole

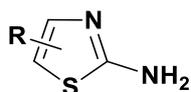
##### 4. 1. Synthèse du sel d'imidazolinium

Dans une autre partie, nous nous sommes intéressés à la synthèse de NHC comportant des substituants hétérocycliques. Ce type de NHC n'a jamais été rapporté dans la littérature.

Bien que moins encombrés que les substituants aryles classiques, ils sont plus riches en électrons et devraient conférer des propriétés intéressantes aux NHC et par conséquent, aux catalyseurs portant ces NHC.

Comme décrit précédemment (voir **Schéma 30**), 3 substrats de base sont nécessaires à la synthèse des précurseurs NHC, ces substrats sont : l'amine de départ, le glyoxal, la triéthylorthoformiate et/ ou le formaldéhyde.

La première étape de la synthèse consiste en la préparation de l'amine primaire portant le groupement aminothiazole (**Figure 9**) selon la méthode décrite par Ueda après.

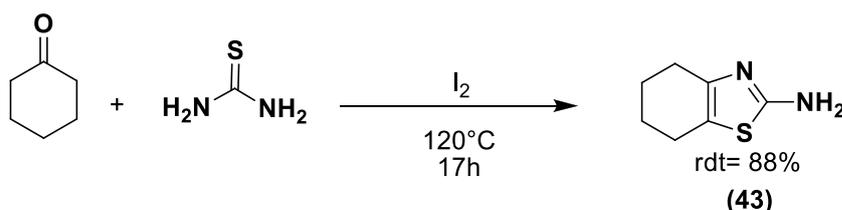


**Figure 9.** Dérivés aminothiazole futur précurseur de NHC

Des résultats précédant au laboratoire ont montré la nécessité d'introduire un cyclohexyle pour assurer une bonne solubilité des produits.

#### 4.1.1. Synthèse du groupement 4,5,6,7-tetrahydrobenzo[*d*]thiazol-2-ylamine

Par condensation entre la cyclohexanone et la thiourée en présence de l'Iode, le mélange est chauffé à 100°C pendant 17h. La 4,5,6,7-tetrahydrobenzo[*d*]thiazol-2-ylamine (**43**) est obtenue en rendement satisfaisant (rdt=88%)<sup>82</sup>(Schéma 45).

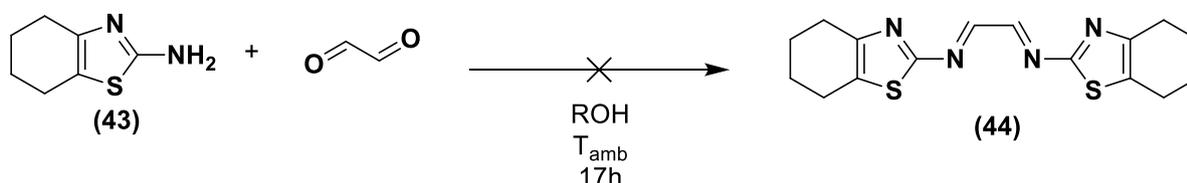


**Schéma 45.** Synthèse de la 4,5,6,7-tetrahydrobenzo[*d*]thiazol-2-ylamine(**43**).

L'amine (**43**) enfin prête, est engagée dans la synthèse de précurseurs de NHC comme il suit :

#### 4.1.2. Synthèse de la bisimine

Dans un premier temps, la synthèse de la bisimine se fait selon la méthode classique d'Arduengo en utilisant le glyoxal<sup>33</sup>. Mais, ce procédé ne conduit pas à la bisimine correspondante (Schéma 46).



**Schéma 46.** Synthèse de la bisimine selon la méthode d'Arduengo.

<sup>82</sup> S. Ueda, H. Terauchi, M. Kawasaki, A. Yano, M. Ido, *Chem. Phar. Bull.* **2004**, 52, 634.

<sup>33</sup> A. J. Arduengo, R. Krafczyk, R. Schmutzler, H.A. Craig, J. R. Goerlich, W. J. Marshall, M. Unverzagt, *Tetrahedron.* **1999**, 55, 14523.

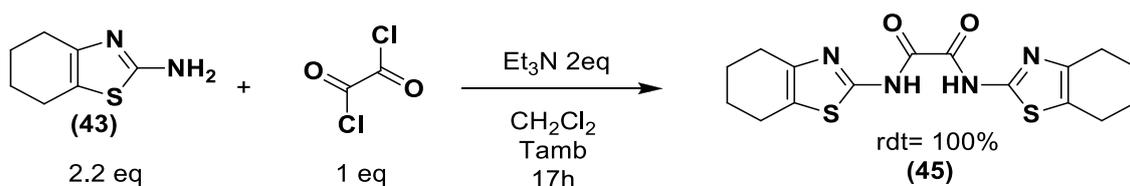
Le **tableau 6** englobe les réactions entreprises dans le but d'accéder à la bisimine

**Tableau 6 :** Synthèse de la bisimine selon la méthode d'Arduengo.

Entrée	Température (°C)	Solvant	Temps (h)	Conversion (%)	Observations
1	T <sub>amb</sub>	MeOH	17	0	Produit de départ
2	T <sub>amb</sub>	EtOH	17	100	Mélanges complexes d'intermédiaires
3	40°C	EtOH	24	0	Dégradation du produit de départ

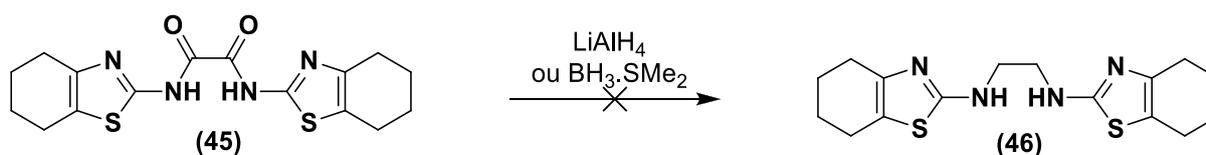
### 4.1.3 Synthèse de la diamide et réduction

En raison de l'impossibilité d'accéder à la bisamine via la bisimine, nous nous sommes tournés vers d'autres méthodes et ce, à partir du diamide correspondant obtenu, en faisant réagir l'amine (**43**) et le chlorure d'oxalyle. Cette réaction est quantitative (**Schéma 47**).



**Schéma 47.** Préparation du diamide.

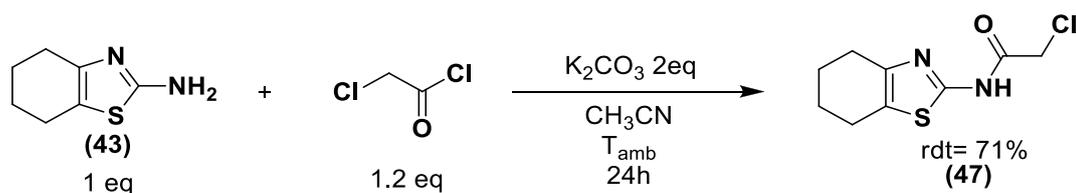
Après l'obtention du diamide, nous avons testés plusieurs réducteurs tels que LiAlH<sub>4</sub> et BH<sub>3</sub>.SMe<sub>2</sub>. Cependant, une dégradation totale du produit (**45**) est observée (**Schéma 48**).



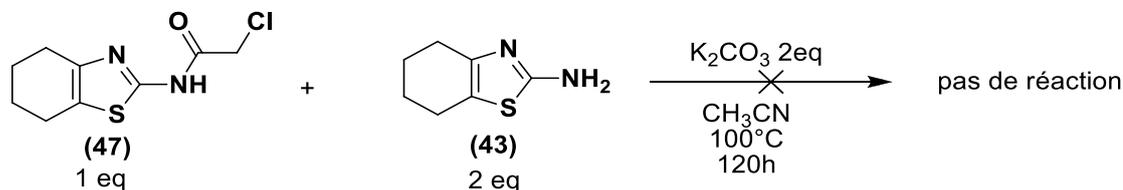
**Schéma 48.** Synthèse de la diamine (**46**) à partir diamide (**45**).

## 4.1.4. La méthode de Kotschy

Nous avons essayé d'appliquer la méthode de Kotschy<sup>50</sup>, afin d'obtenir le dérivé 2-chloroacétamide (**47**) et ce, à partir de l'amine (**43**) et du chlorure de chloroacétyle en présence de  $K_2CO_3$ . Après 24h à température ambiante, le 2-chloro-*N*-(4,5,6,7-tetrahydrobenzo[*d*]thiazol-2-yl)acétamide (**47**) est obtenu avec un rendement acceptable (rdt=71%) (Schéma 49).

Schéma 49. Synthèse du dérivé 2-chloroacétamide (**47**).

Ensuite, nous avons tenté de faire une condensation entre le dérivé 2-chloroacétamide (**47**) et l'amine (**43**). Après une durée de 120h à  $100^\circ C$ , aucune conversion n'est observée (Schéma 50).

Schéma 50. Condensation entre l'amine (**43**) et le dérivé 2-chloroacétamide (**46**).

Le dérivé chloré est moins réactif que le dérivé iodé. Ce dérivé iodé obtenu de façon quantitative est préparé comme il est décrit dans le Schéma 51:

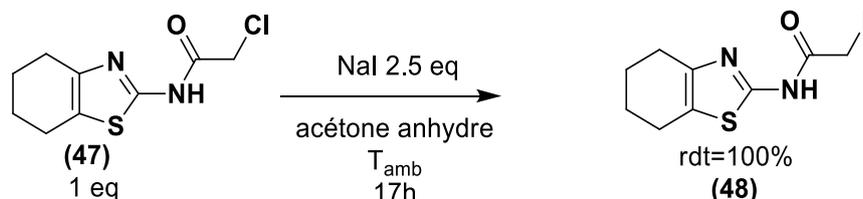
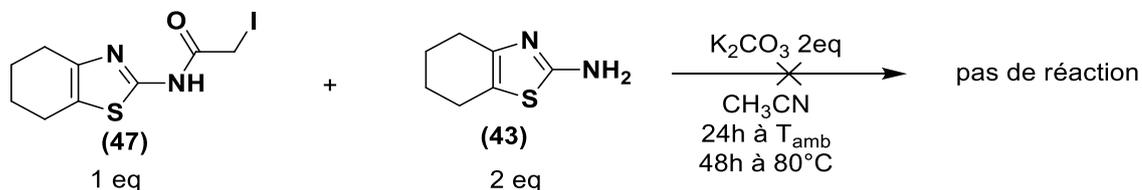


Schéma 51. Préparation du dérivé 2-Iodo acétamide.

<sup>50</sup> A. Paczal, A. C. Bényei, A. Kotschy, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 5969.

Après avoir isolé ce produit, on le fait réagir avec une autre molécule de l'amine (**43**) correspondante. Plusieurs solvants ont été essayés CH<sub>3</sub>CN, DMF, sans succès, aucune conversion n'est observée (**Schéma 52**).

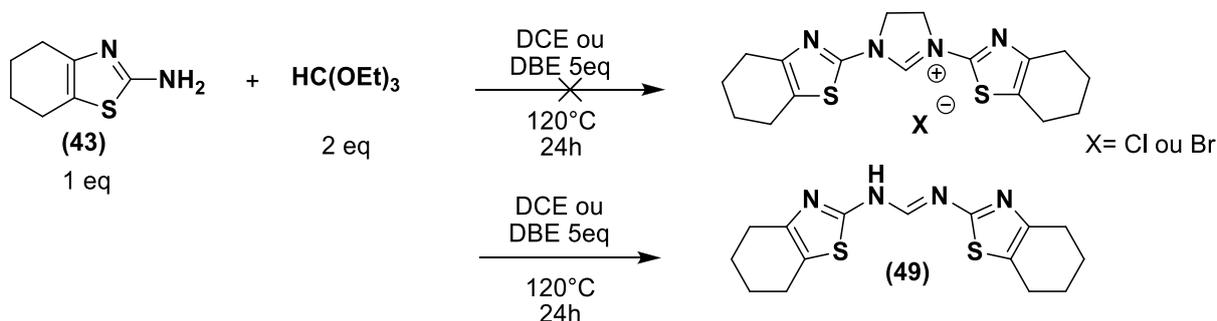


**Schéma 52.** Réaction du dérivé iodé(**47**) avec l'amine de départ (**43**).

#### 4.1.5. La voie C de Grubbs et Kuhn<sup>72</sup>

Même si c'est une voie qui engendre des rendements relativement bas, nous avons tout de même tenté de synthétiser le sel d'imidazolinium en un pot (one-pot).

Aucun sel d'imidazolinium n'est obtenu et la réaction s'arrête à la formation de la formamidine (**49**). (**Schéma 53**)



**Schéma 53.** Préparation de sel d'imidazolinium selon la voie (C) de Grubbs.

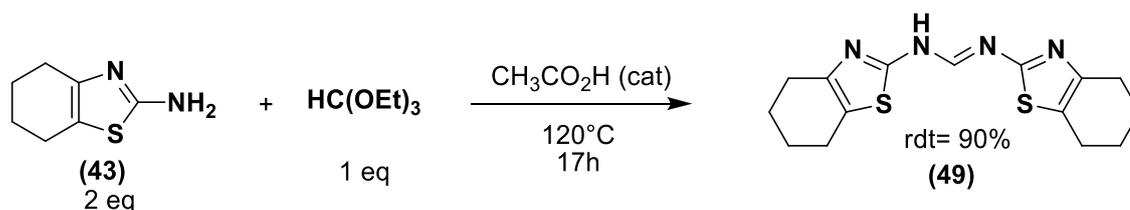
N'ayant pas pu accéder au précurseur NHC *via* bisimine, nous nous sommes tournés vers la synthèse du sel imidazolinium correspondant à partir de la formamidine.

#### 4.2. Synthèse des formamidines

Cette méthodologie de synthèse implique d'abord la préparation de la formamidine comme substrat de départ. Celle-ci est obtenue selon la méthodologie de DeWolfe<sup>64</sup> en excellent rendement (**Schéma 54**).

<sup>72</sup> K.M. Kuhn, R.H. Grubbs, *Org. Lett.* **2008**, 10, 2075.

<sup>64</sup> R. H. DeWolfe, *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 490.

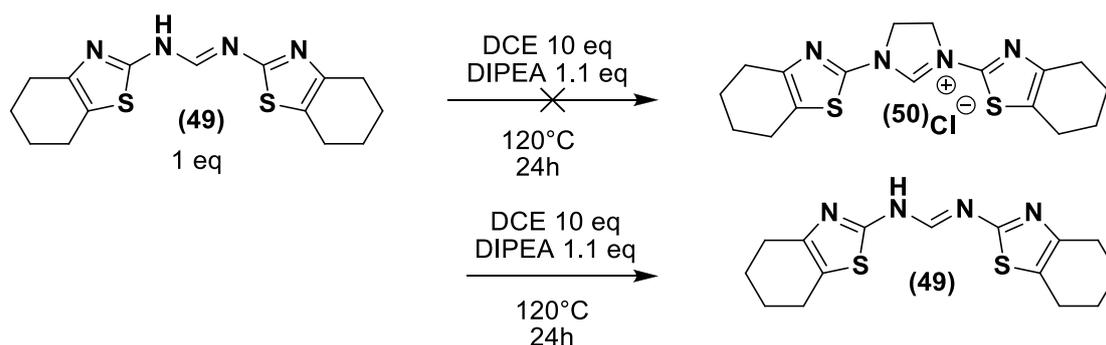


**Schéma 54.** Préparation des formamidines selon la procédure de DeWolfe<sup>64</sup>.

#### 4.2.1. Cyclisation par la voie A de Grubbs

La synthèse du sel imidazolium est ensuite tentée par addition de dichloroéthane (DCE) et de la base de Hünig (diisopropylethylamine DIPEA).

Après 24h à 120°C, la formamidine (49) est récupérée intact et aucune conversion n'est observée (Schéma 54).

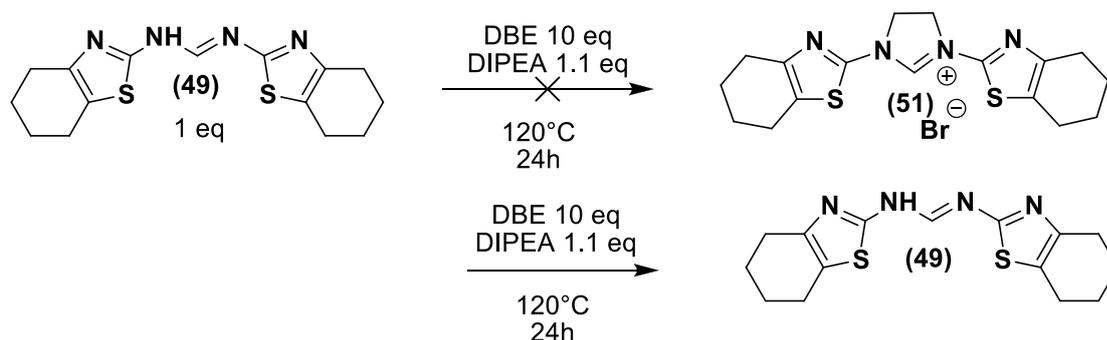


**Schéma 55.** Préparation du sel d'imidazolium (50) selon la voie A de Grubbs<sup>72</sup>.

Le dichloroéthane a été remplacé par le dibromoéthane sans qu'aucune amélioration ne soit obtenue. Aucune réaction n'est observée, et la formamidine n'est ni consommée ni transformée au sel d'imidazolium (51) correspondant (Schéma 56).

<sup>64</sup> R. H. DeWolfe, *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 490.

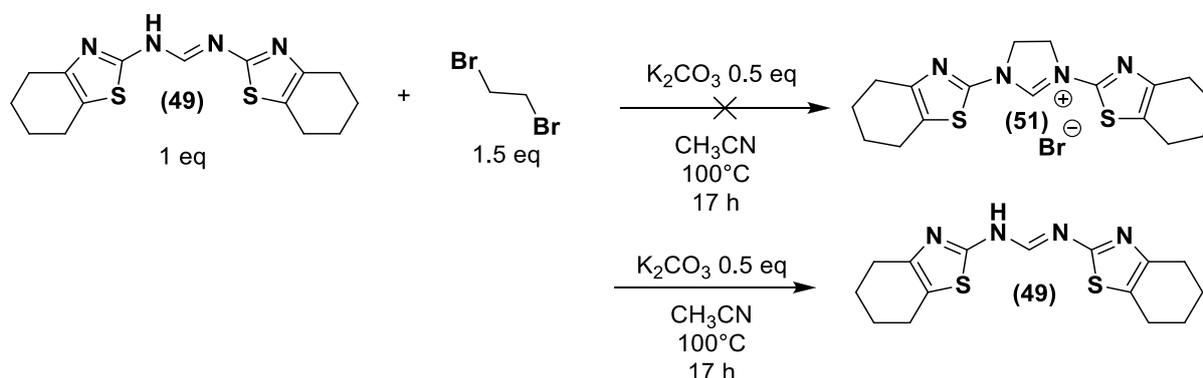
<sup>72</sup> K. M. Kuhn, R.H. Grubbs, *Org. Lett.* **2008**, 10, 2075



**Schéma 56.** Préparation du sel d'imidazolinium (51) selon la voie A de Grubbs en remplaçant le DCE par DBE.

#### 4.2.2. Cyclisation avec la méthode de Dervisi, Fallis et Iglesias <sup>73</sup>

Nous avons aussi tenter une autre méthode de cyclisation, et ce, en employant le procédé décrit par Iglesias, Fallis et leur collaborateurs, en utilisant  $\text{K}_2\text{CO}_3$  en tant que base. Malgré cela la formamidine ne cyclise pas et aucun sel d'imidazolinium n'est formé (Schéma 57).



**Schéma 57.** Procédé Iglesias et Fallis.

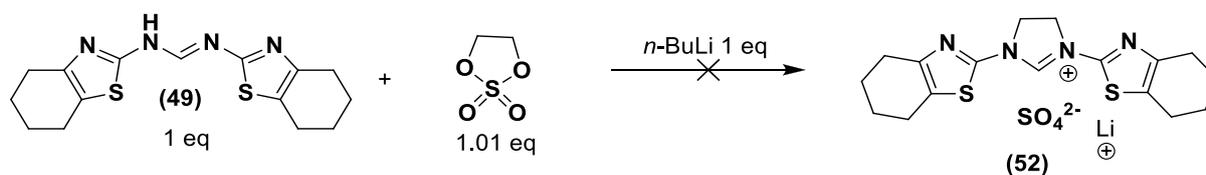
Ceci nous a mené à employer deux des procédés rapportés par Bertrand pour la synthèse de sel d'imidazolinium. Ces procédés sont classés selon le bis électrophile utilisé dans la réaction :

<sup>73</sup> M. Iglesias, D. J. Beetstra, J. C. Knight, L. L. Ooi, A. Stasch, S. Coles, L. Male, M. B. Hursthouse, K. J. Cavell, A. Dervisi, I. A. Fallis, *Organometallics*. **2008**, 27, 3279.

### 4.2.3. Utilisation du 1,3,2-dioxathiolane-2,2-dioxyde

La première méthode publiée par Bertrand qui consiste à utiliser le *n*-BuLi comme base pour déprotonner la formamidine suivie de sa réaction avec le 1,3,2-dioxathiolane-2,2-dioxyde en tant que bis-électrophile<sup>71</sup>.

Toutefois, cette méthode ne conduit pas au sel d'imidazolium désiré (**Schéma 58**).

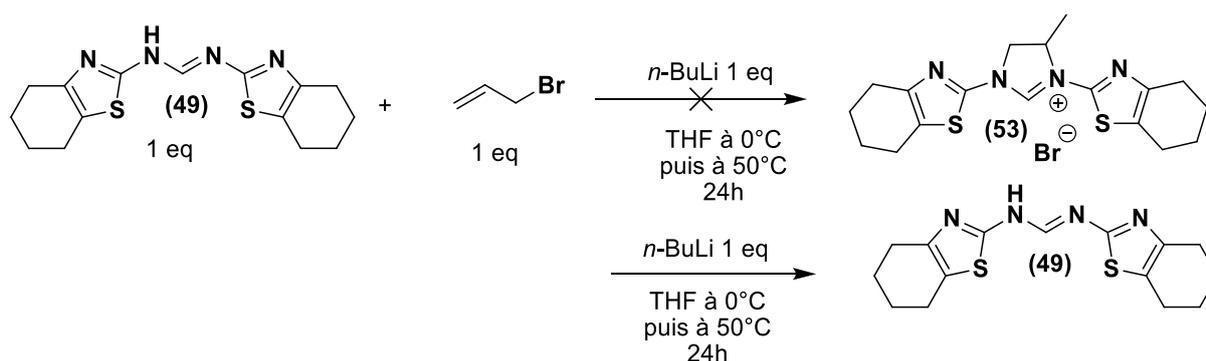


**Schéma 58.** Synthèse de sel d'imidazolium à partir du 1,3,2-dioxathiolane-2,2-dioxyde.

### 4.2.4. Utilisation d'un halogénure d'allyle dite «méthode hydroiminium»<sup>72</sup>

La deuxième méthode publiée par Bertrand consiste à obtenir le sel d'imidazolium à partir de la formamidine, d'un bromure d'allyle et en présence de *n*-BuLi.

Cependant aucune conversion n'est observée lors de l'application de cette méthode sur la formamidine (49) (**Schéma 59**) qui est récupérée inchangée et ce malgré la prolongation du temps réactionnel. (**Tableau 7**).



**Schéma 59.** Synthèse de sel d'imidazolium à partir d'halogénure d'allyle.

<sup>71</sup> R. Jazzar, H. Liang, B. Donnadieu, G. Bertrand, *J. Organomet. Chem.* **2006**, 691, 3201.

<sup>72</sup> R. Jazzar, R. D. Dewhurst, J. B. Bourg, B. Donnadieu, Y. Canac, G. Bertrand, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, 46, 2899.

**Tableau 7** :Variation des temps de réaction pour la préparation de sel d'imidazolinium selon la méthode de Bertrand.

Entrée	Température (°C)	Temps (h)	Conversion (%)	Observations
1	50	26	0	Formamidine de départ
2	50	34	0	

## 5. Synthèse du sel d'imidazolium

Malgré les résultats décevants obtenus lors de la synthèse du sel d'imidazolinium, nous avons encore tenté de synthétiser le sel d'imidazolium correspondant. L'obtention de la bisimine étant impossible, seules deux méthodes furent utiliser dans le but de cette synthèse.

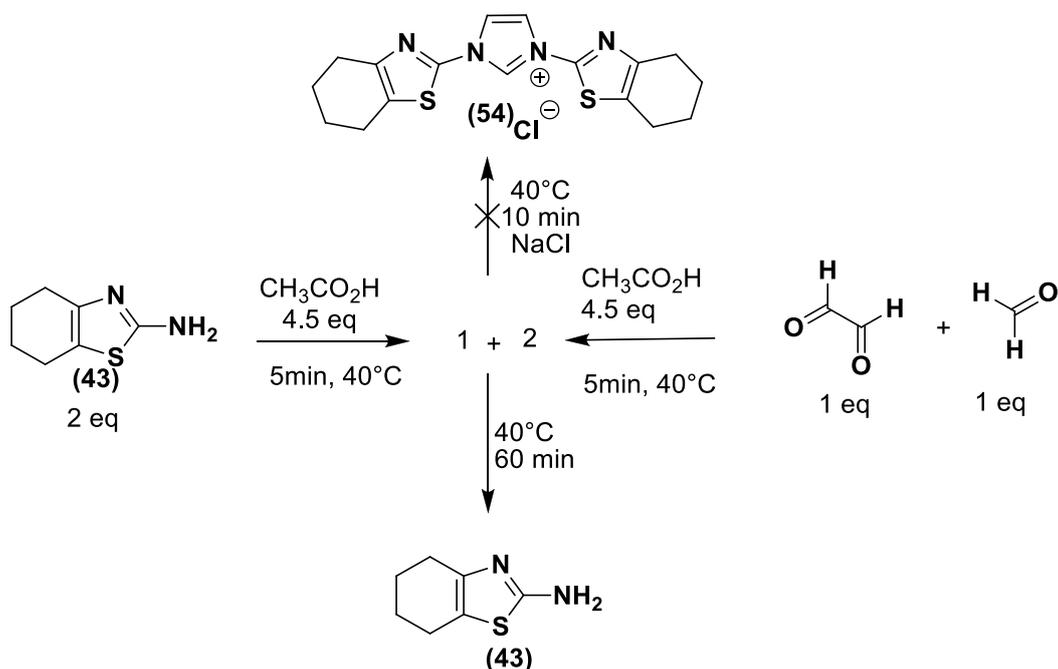
### 5.1. A partir de l'amine(43)

#### 5.1.1. La méthode Mauduit<sup>61</sup>

Selon cette méthode, l'amine (**43**) et l'acide acétique sont ajoutés à un mélange de glyoxal, paraformaldéhyde et d'acide acétique aussi.

Après 60 min (au lieu de 10min) de réaction, seule l'amine (**43**) est récupérée inchangée (**Schéma 60**).

<sup>61</sup> P. Queval, C. Jahier, M. Rouen, I. Artur, J. C. Legeay, L. Falivene, L. Toupet, C. Crvisy, L. Cavallo, O. Basl, M. Mauduit, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 125, 14353.



**Schéma 60.** Synthèse de sel d'imidazolium selon la méthode de Mauduit.

En général, cette méthode est plus efficace lors de la synthèse d'imidazolium dissymétrique. Ceci doit nous pousser vers d'autres investigations.

## 5.2. A partir de la formamidine (49)

### 5.2.1. Méthode Glorius<sup>75</sup>

Par condensation entre une cétone- $\alpha$ -halogénée et la formamidine, on passe par un intermédiaire -hydroxy- qui se déshydrate en présence de l'anhydride acétique et d'un acide conduisant au sel adéquat.

Cependant, en raison de l'impossibilité de déprotonner notre formamidine (49) ainsi que de son insolubilité, aucune réactivité n'est observée et ce même après 120h de réaction (**Schéma 61**).

<sup>75</sup> K. Hirano, S. Urban, C. Wang, F. Glorius, *Org. Lett.* **2009**, 11, 1019.

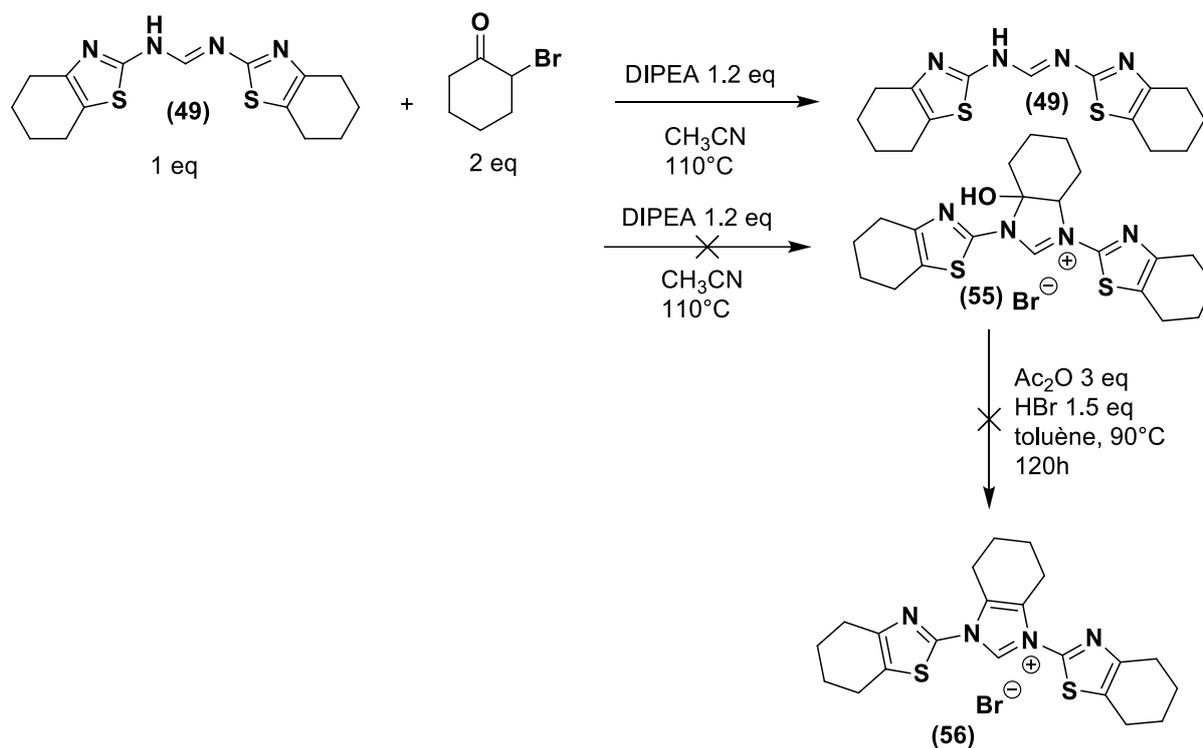


Schéma 61. Obtention des sels d'imidazolium avec la méthode de Glorius<sup>75</sup>.

### III. Conclusion

Nous avons essayé de développer de nouveaux précurseurs de NHC et ce, à partir de molécules complètement nouvelles jamais décrites dans la littérature, ceci rend les procédés de synthèse existants et publiés, difficiles à appliquer voire impossible sur ces produits.

La Synthèse d'un carbène comportant un groupement *o*-trimethylsilyle n'a pas pu être réalisée. L'introduction de ce groupement à partir des bis-imine ou diamines s'est heurtée à des problèmes de protodesilylation liée à l'utilisation de sel d'halogénures.

L'utilisation d'autres dérivés silylés plus robustes vis-à-vis de la protodesilylation serait une piste à explorer pour de futurs essais.

Une autre voie consistant en l'introduction des groupements silylés via l'unité précarbéniques C<sub>1</sub> s'est elle aussi, heurtée à des problèmes liés à l'encombrement stérique des groupements

<sup>75</sup> K. Hirano, S. Urban, C. Wang, F. Glorius, *Org. Lett.* **2009**, 11, 1019.

triméthylsilyles. Seules les conditions réactionnelles pourront être modifiée pour essayer d'obtenir le produit attendu.

La formamidine dérivées de l'amino-thiazole n'est pour le moment pas un bon produit de départ dans le but de préparer des sels d'imidazolium et d'imidazolinium.

Cette synthèse reste un grand défi à relever, et les résultats obtenus sont très encourageants et prouvent que malgré les avancées scientifiques, il n'y a pas vraiment de synthèse générale de précurseur de NHC qui pourrait s'appliquer aux molécules originales, volumineuses et possédant des propriétés électroniques très électrodonneuses.

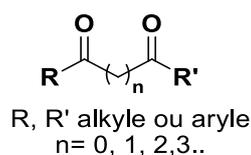
## **Chapitre 2**

### **Synthèse de 1,2-dicétones**

## I. Aperçu bibliographique de la synthèse des 1,2-dicétones

### 1. Définition

Les dicétones sont des composés organiques comprenant deux fonctions carbonyles substitués par un alkyle ou un aryle identique ou différent. Ils existent différents types de structures telles que les 1,4 ou les 1,3 ou les 1,2-dicétones selon le positionnement des groupements carbonyles (**Figure 10**).



**Figure 10.** Représentation d'une dicétone

### 2. Applications des $\alpha$ -dicétones

Les  $\alpha$ -dicétones ou 1,2-dicétones sont une classe de composés très importante en raison de leur application dans différents domaines comme par exemple :

- Dans le domaine industriel, les  $\alpha$ -dicétones sont employées en tant qu'inhibiteurs de la corrosion de l'acier<sup>1</sup> et comme revêtement photodurcissable<sup>2</sup>.
- Dans le domaine médical, elles sont utilisées en tant qu'inhibiteurs de la carboxylesterase chez les mammifères<sup>3</sup>.
- Dans le domaine de la chimie, ces substrats sont utilisés comme précurseurs dans la synthèse d'hétérocycles tels que les imidazoles<sup>4</sup> et les quinoxalines<sup>5</sup>.

En raison de ce large spectre d'application surtout dans le domaine industriel, de plus en plus de procédés ont été rapportés dans la littérature. Ces méthodes plus ou moins efficaces les unes que les autres seront classées selon le substrat de départ utilisé dans la synthèse des  $\alpha$ -dicétones :

<sup>1</sup> B.I. Ita, O. E. Offing, *Mater. Chem. Phys.* **2001**, 70, 330.

<sup>2</sup> Matsuchita Electric Industrial Co. Ltd. *JPN. Kokai Tokkyo Koho.* **1981**, 203, 188163u.

<sup>3</sup> R. M. Wadkins, J. L. Hyatt, X. Wei, K. J. P. Yoon, M. Wierdl, C. C. Edwards, C. L. Morton, J. C. Obenauer, K. Damodaran, P. Beroza, M. K. Danks, P. M. Potter, *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 2906.

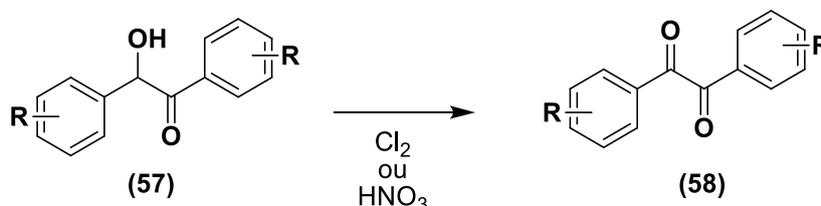
<sup>4</sup> X. Deng, N. Mani, *Org. Lett.* **2006**, 8, 269.

<sup>5</sup> X. Hui, J. Desrivot, C. Bories, P.M. Loiseau, X. Franck, R. Hocquemiller, B. Figadère, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 16, 815.

### 3. Méthodes de synthèse des $\alpha$ -dicétones

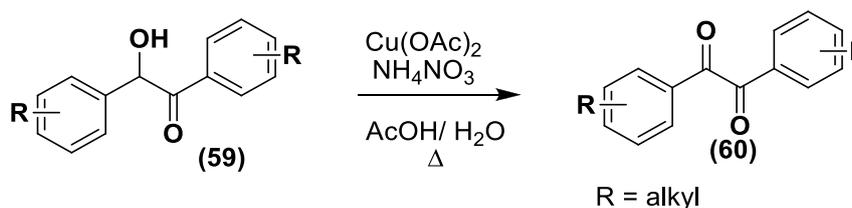
#### 3.1. A partir de la benzoïne

La première oxydation de benzoïne (**57**) en benzil (**58**) fut rapportée en 1836<sup>6</sup> et 1840<sup>7</sup> en utilisant  $\text{Cl}_2$  ou l'acide nitrique ( $\text{HNO}_3$ ) comme oxydant.



**Schéma 62.** Obtention de dérivés benzil par oxydation de la benzoïne.

Ce n'est qu'en 1948<sup>8</sup> que Weiss et Appel étendent cette réaction à d'autres substrats en employant  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  comme catalyseur dans l'acide acétique. Des rendements quantitatifs sont obtenus (**Schéma 64**)



**Schéma 63.** Méthode de Weiss et Appel

Cependant, l'utilisation de réactif très toxique comme le nitrate d'ammonium ( $\text{NH}_4\text{NO}_3$ ) rend cette méthode peu attractive.

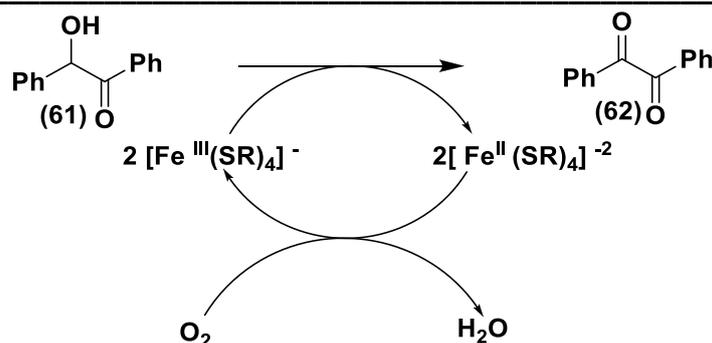
En 1993 Sun et Nakamura<sup>9</sup> ont oxydé la benzoïne (**61**) à l'air en utilisant un complexe thiolate de fer (II). Le benzil (**62**) est obtenu de façon quantitative, néanmoins cette méthode n'a pas été généralisée à d'autres substrats (**Schéma 64**).

<sup>6</sup> Laurent, *Ann.* **1836**, 17, 91.

<sup>7</sup> Zinin, *Ann.* **1840**, 188.

<sup>8</sup> M. Weiss, M. Appel, *Contribution from the Laboratory of the American Pharmaceutical Company.* **1948**, 70, 3666.

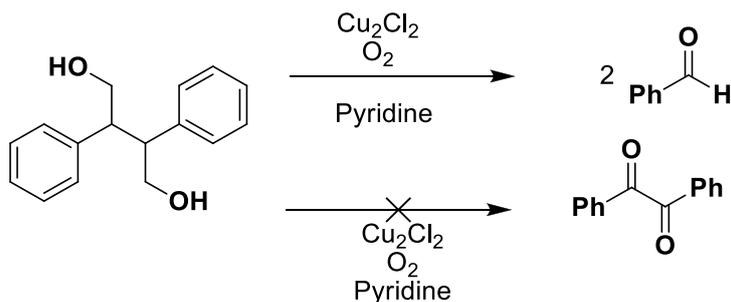
<sup>9</sup> W. Y. Sun., N. Ueyama., A. Nakamura. *Tetrahedron.* **1993**, 49, 1357.



**Schéma 64** oxydation catalytique de la benzoïne par les complexes de thiolate de fer (II).

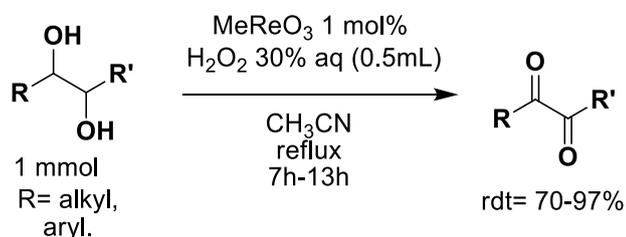
### 3.2. A partir de l'hydrobenzoïne

La première tentative de transformation de l'hydrobenzoïne en benzil fut rapportée en 1959 par Kinoshita<sup>10</sup> avec l'air ( $\text{O}_2$ ) comme oxydant et  $\text{Cu}_2\text{Cl}_2$  comme catalyseur. Cette méthode conduit à la formation de benzaldéhyde (**Schéma 65**).



**Schéma 65.** Oxydation de l'hydrobenzoïne par Kinoshita.

Plus tard en 2004, Jain et Sain décrivent une synthèse où ils utilisent le trioxométhyle de rhénium ( $\text{MeReO}_3$ ) comme catalyseur et  $\text{H}_2\text{O}_2$  comme oxydant. D'autres molécules sont oxydées par ce procédé avec d'excellents rendements (**Schéma 66**)<sup>11</sup>.

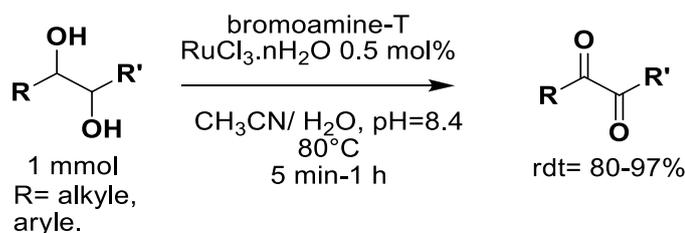


**Schéma 66.** Oxydation des 1,2-diol avec la méthode de Sain.

<sup>10</sup> K. Kinoshita. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1959**, 32, 777.

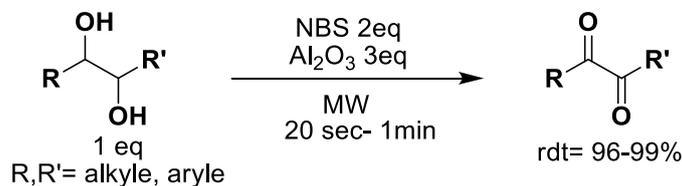
<sup>11</sup> S. L. Jain, V. B. Sharma, B. Sain, *Tetrahedron Letters.* **2004**, 45, 1233.

En 2005, la même équipe de Jain et Sain développe une autre méthodologie de synthèse en utilisant  $\text{RuO}_4$  comme oxydant généré *in situ* à partir de  $\text{RuCl}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$  et de bromamine-T ( $\text{TsNHBrNa}$ )<sup>12</sup>. Les rendements ont été aussi bons qu'avec la méthode précédente (**Schéma 67**).



**Schéma 67.** Oxydation des 1,2-diol avec la méthode de Sain.

En 2008, Khurana met au point une nouvelle méthode d'oxydation des 1,2-diols en utilisant NBS et l'alumine neutre ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ). La réaction se fait dans le microonde et ne nécessite pas de solvant. D'excellents rendements sont fournis<sup>13</sup> (**Schéma 68**).



**Schéma 68.** Oxydation des 1,2-diol avec la méthode de Khurana.

### 3.3. A partir du benzaldéhyde :

En 2011 Jing et Bi décrivent une méthode de synthèse directe de dérivés benziles par un couplage d'aldéhyde en utilisant un carbène *N*-Hétérocyclique généré *in situ* comme catalyseur. Les rendements obtenus sont bons<sup>14</sup> (**Schéma 69**).

<sup>12</sup> S. L. Jain, V. B. Sharma, B. Sain, *Synth. Commun.* **2005**, 35, 465.

<sup>13</sup> R. Arora, J. K. Khurana, *arkivoc*, **2008**, 11, 211.

<sup>14</sup> X. Bi, L. Wu, C. Yan, X. Jing, H. Zhu, *J. Chil. Chem. Soc.* **2011**, 56, 663.

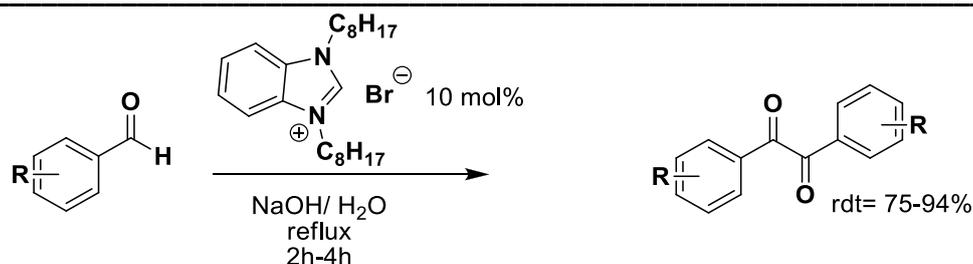


Schéma 69. Méthode de Jing et Bi.

### 3. 4. A partir de dérivés d'alcynes :

L'oxydation des dérivés d'alcynes est la méthode la plus courante et la plus utilisée pour la synthèse des dicétones. De nombreux systèmes d'oxydation ont été décrits dans la littérature parmi lesquels :  $\text{Co}(\text{OAc})_2/\text{Mn}(\text{OAc})_2/\text{NaBr}$ <sup>15</sup>,  $\text{ZnCr}_2\text{O}_7 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ <sup>16</sup>,  $\text{H}_5\text{IO}_6$ <sup>17</sup>.

Malheureusement, ces procédés nécessitant des temps de réaction longs, sont toxiques et conduisent à de faibles rendements.

Pour y remédier, d'autres méthodes requérant ou pas la présence d'un métal de transition comme catalyseur ont été développées par les chercheurs, les plus performantes et les plus récentes sont citées comme suit :

En 2006, Provot et Alami ont publié une méthode où ils utilisaient le DMSO comme oxydant et le  $\text{PdI}_2$  comme catalyseur dans un microonde, des rendements satisfaisants sont obtenus<sup>18</sup>(Schéma 70).



Schéma 70. Méthode de Provot et d'Alami.

En 2010, Wan et ses collaborateurs utilisent le dimère  $[\text{Ru}(\text{Cymène})\text{Cl}_2]_2$  comme catalyseur et le diiode  $\text{I}_2$  comme cocatalyseur. L'oxydant employé est l'hydroperoxyde de tertibutyle

<sup>15</sup> P. Li, F.H. Cheong, L. C.F. Chao, Y. H. Lin, I. D. Williams, *J. Mol. Catal.* **1999**, 145, 111.

<sup>16</sup> H. Firouzabadi, A. R. Sardarian, H. Moosavipour, G. M. Afshari, *Synthesis*. **1986**, 285.

<sup>17</sup> G. Gebeyehu, E. McNelis, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 4280.

<sup>18</sup> A. Giraud, O. Provot, J. F. Peyrat, M. Alami, J. D. Brion, *Tetrahedron*. **2006**, 62, 7667.

(TBHP). Une grande variété d'alcynes fut convertie en dicétone correspondante générant de très bons rendements<sup>19</sup>(Schéma 71).

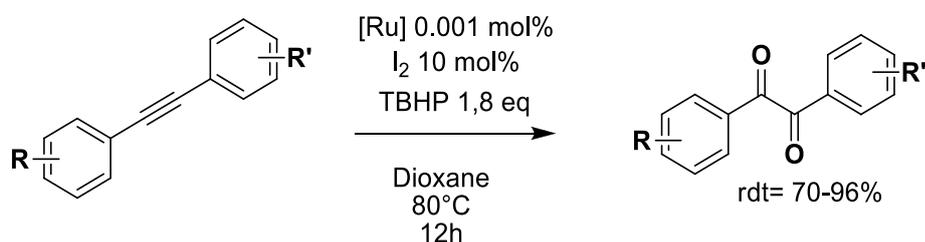


Schéma 71. Méthode de Wan.

Une année plus tard, en tentant de développer une méthode « one pot » de synthèse des dérivés quinoxalines, l'équipe de Wan arrive à obtenir des dicétones avec de très bons rendements, en utilisant [Ru(Cymène)Cl<sub>2</sub>]<sub>2</sub> comme catalyseur et le TEMPO comme cocatalyseur. L'oxydant employé sera l'oxone ou KHSO<sub>5</sub><sup>20</sup>(Schéma 72).

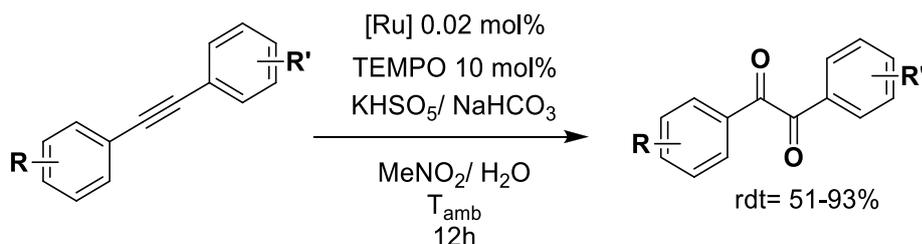


Schéma 72. Deuxième méthode de Wan de synthèse de Dicétone.

En 2014, Bruneau et Fischmeister obtiennent des  $\alpha$ -dicétones avec de très bons rendements à partir d'alcynes oxydés par RuO<sub>4</sub> généré *in situ* par NaOCl à partir de RuCl<sub>3</sub>. nH<sub>2</sub>O<sup>21</sup>. (Schéma 73).

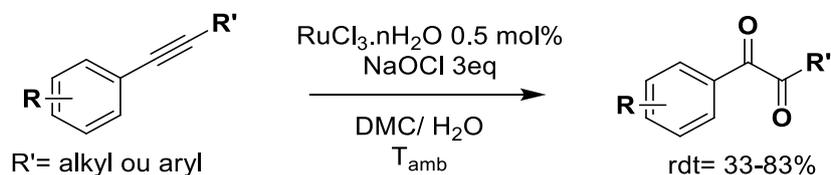


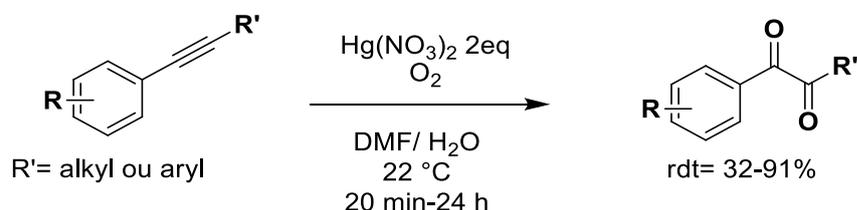
Schéma 73. Méthode de préparation des 1,2-dicétones avec la méthode de Bruneau et Fischmeister.

<sup>19</sup> R. Wei, L. Jinfeng, C. Long, X. Wan, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 1424.

<sup>20</sup> X. Yuan, X. Wan, *Tetrahedron Letters.* **2013**, 54, 642.

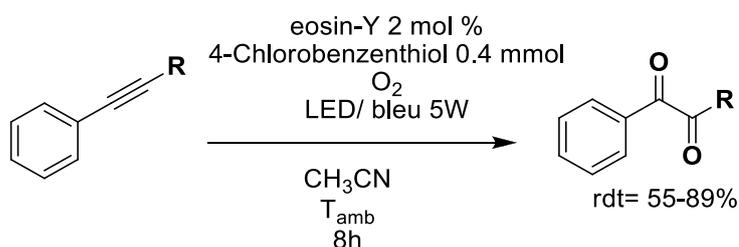
<sup>21</sup> Y. Miao, A. Dupé, C. Bruneau, C. Fischmeister, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 5071.

Toujours durant la même année, Jung emploie les nitrates de mercure monohydraté  $\text{Hg}(\text{NO}_3)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  en tant que catalyseur et l'air comme oxydant, de bons rendements sont fournis, mais l'utilisation d'un catalyseur aussi toxique rend l'application de cette méthode particulièrement non appropriée<sup>22</sup>. (Schéma 74)



**Schéma 74.** Méthode de préparation d' $\alpha$ -dicétones par Jung.

En 2016, l'équipe de Sun révolutionne la préparation des  $\alpha$ -dicétones en utilisant la photocatalyse et l'air comme oxydant. Ils emploient l'éosine Y et le 4-chlorobenzenthiole comme photosensibilisateur. Aucun métal n'est utilisé dans cette synthèse et d'excellents rendements sont obtenus<sup>23</sup>(Schéma 75).



**Schéma 75.** Méthode de Sun.

### 3.5. A partir d'alcènes

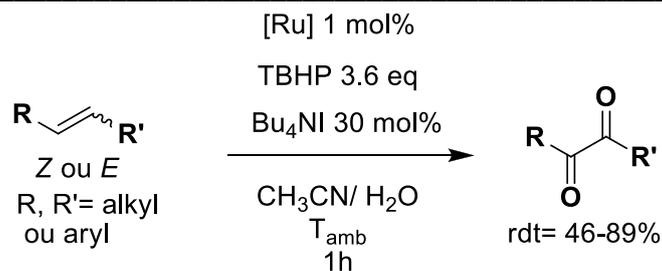
Beaucoup d'exemples d'oxydation d'alcènes sont retrouvés dans la littérature, mais, très peu d'exemples de transformation de ceux-ci en  $\alpha$ -dicétones existent, ce qui rend cette voie d'accès peu explorée, plus attractive. Parmi les chercheurs pionniers de cette voie on citera :

En 2011, l'équipe de Wan utilise le catalyseur  $[\text{Ru}(\text{Cymène})(\text{Cl})_2]_2$  précédemment utilisé lors de l'oxydation des alcynes afin d'oxyder les alcènes avec TBHP en présence d'iodure de tetrabutylammonium comme co-catalyseur. De bons rendements sont obtenus<sup>24</sup> (Schéma 76).

<sup>22</sup> M. E. Jung, G. Deng, *Org. Lett.* **2014**, 16, 2142.

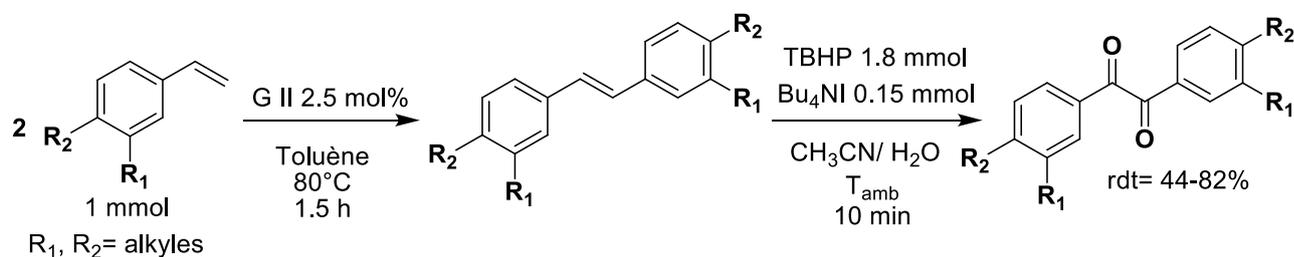
<sup>23</sup> X. Liu, T. Cong, P. Liu, P. Sun, *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 7256.

<sup>24</sup> S. Chen, Z. Liu, E. Shi, L. Chen, W. Wei, H. Li, Y. Cheng, X. Wan, *Org. Lett.* **2011**, 13, 2274.



**Schéma 76.** Méthode de préparation de 1,2-dicétones par Wan à partir d'alcènes.

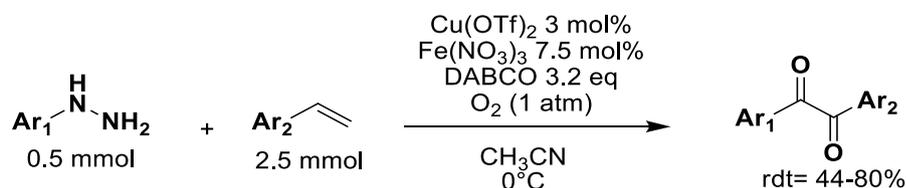
En 2013, l'équipe de Schmidt développe un procédé de synthèse de dicétones à partir de stilbènes obtenus par métathèse croisée de styrènes. L'oxydation de ces composés se fait en mode tandem, en employant TBHP comme oxydant et de bons rendements en résulte (**Schéma 77**)<sup>25</sup>.



**Schéma 77.** Oxydation tandem des dérivés styrènes par Schmidt.

La même année, Jiao et ses collaborateurs rapportent une nouvelle méthode de préparation des dicétones en utilisant l'oxygène (1 atm) comme oxydant à partir d'un alcène et de phenylhydrazine.

La réaction est catalysée par Cu(OTf)<sub>2</sub> et Fe(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>·9H<sub>2</sub>O en présence de la base DABCO. De très bons rendements sont obtenus (**Schéma 78**)<sup>26</sup>.



**Schéma 78.** Obtention de 1,2-dicétones avec la méthode de Jiao.

<sup>25</sup> B. Schmidt, S. Krehl, S. Hauke, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 5427.

<sup>26</sup> Y. Su, X. Sun, G. Wu, N. Jiao, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52, 9808.

Parmi tous les modes opératoires rapportés dans la littérature, on remarque que la majorité des oxydations sont catalysées par  $\text{RuO}_4$ , qui semble être l'oxydant le plus réactif, le plus sélectif et surtout le moins polluant. Ceci nous a incité à mieux connaître cet oxydant dans le but de l'utiliser dans des réactions ultérieures.

## 4. Oxydation avec $\text{RuO}_4$

### 4. 1. Définition

Le tétroxyde de ruthénium est une molécule tétraédrique, diamagnétique possédant 16 électrons et une sous couche  $d^0$ . Il est très soluble dans les solvants organiques chlorés.

Le tétroxyde de ruthénium est stable à l'air et possède une nature d'acide de Lewis, ce qui rend son pouvoir oxydant plus fort que celui de son homologue isoélectronique  $\text{OsO}_4$  aussi largement utilisé en oxydation <sup>27</sup> (Figure 11).

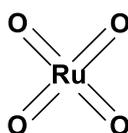


Figure 11. Structure du ruthénium tétroxyde

$\text{RuO}_4$  est généré *in situ* en général à partir de  $\text{RuCl}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$  ou  $\text{RuO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$  et d'un co-oxydant tels que : le sodium periodate  $\text{NaIO}_4$  <sup>28</sup>(qui est le plus fréquemment utilisé),  $\text{IO}(\text{OH})_5$ <sup>29</sup>,  $\text{NaBrO}_3$ <sup>30</sup>,  $\text{NaOCl}$ <sup>31</sup>,  $\text{O}_3 / \text{O}_2$ <sup>32</sup>(par bullage), ou l'Oxone  $\text{KHSO}_5$ <sup>33</sup>(qui nécessite la présence de  $\text{NaHCO}_3$ ),  $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ (KPS) <sup>34</sup>.

### 4. 2. Histoire et développement de la réaction d'oxydation avec $\text{RuO}_4$

Le tétroxyde de ruthénium (volatile à  $T_{\text{amb}}$ ) fut synthétisé et analysé en premier par Claus en 1860. Il a réussi à l'isoler en passant du dichlore  $\text{Cl}_2$  (gaz) dans une solution de  $\text{Na}_2[\text{RuO}_4]$ <sup>35</sup>.

<sup>27</sup> E. A. Seddon, K. R. Seddon, *The Chemistry of Ruthenium*, Elsevier: Amsterdam, **1984**.

<sup>28</sup> P.H. J. Carlsen, T. Katsuki, V. S. Martin, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 3936.

<sup>29</sup> W. P. Griffith, E. Kwong, *Synth. Commun.* **2003**, 33, 2945.

<sup>30</sup> Y. Yamamoto, H. Suzuki, Y. Morooka, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 2107.

<sup>31</sup> H. Gopal, A. J. Gordon, *Tetrahedron Lett.* **1971**, 2941.

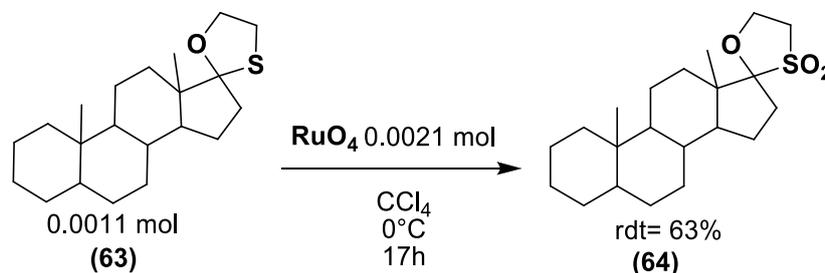
<sup>32</sup> A. J. Bailey, W. P. Griffith, S. P. Marsden, A. J. P. White, D. J. Williams, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1998**, 3673.

<sup>33</sup> L. A. Paquette, J. Dressel, P. D. Pansengrau, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 7719.

<sup>34</sup> L. A. Paquette, J. Dressel, P. D. Pansengrau, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4965.

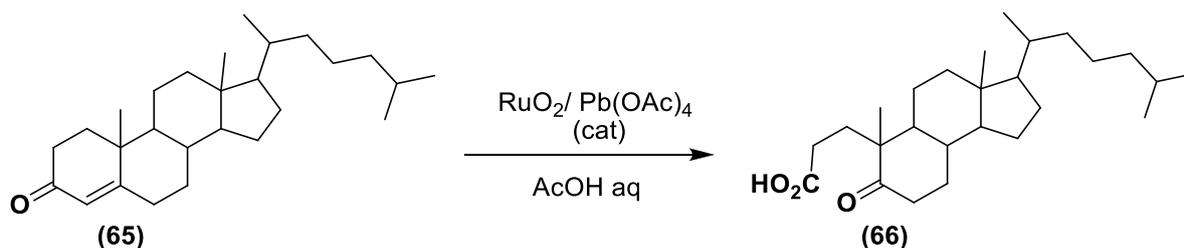
<sup>35</sup> J. C. Claus, *J Prakt Chem.* **1860**, 79, 28.

$\text{RuO}_4$  fut utilisé pour la première fois par Djerassi et Engle en 1953 dans l'oxydation (stœchiométrique) du phénanthrène en 9,10-phénanthrènequinone et du diphenylesulfide (**63**) en sulfone (**64**) (Schéma 79)<sup>36</sup>.



**Schéma 79.** Oxydation de diphenylesulfide en sulfone par  $\text{RuO}_4$ .

Ce système oxydant a un caractère versatile, car en 1956 Pappo et Becker l'utilisent de façon catalytique dans l'oxydation du cholest-4-én-3-one (**65**) en céto acide (**66**) et du 1,2-bis(1-acétoxycyclohexane) éthyne en dicéto. Le  $\text{RuO}_4$  est généré *in situ* par un mélange de  $\text{RuO}_2/\text{Pb}(\text{OAc})_4/\text{aq. AcOH}$  (Schéma 80)<sup>37</sup>.



**Schéma 80.** Oxydation de la cholest-4-en-3-one en céto-acide avec  $\text{RuO}_4$ .

En 1958 Rylander et Berkowitz emploient  $\text{RuO}_4$  de façon stœchiométrique dans l'oxydation d'alcool primaire en aldéhyde et en acide carboxylique, les alcools secondaires en cétones, les aldéhydes en acides carboxyliques, les diols en diones, les alcènes en acides carboxylique, les éthers en esters et les amides en imides<sup>38</sup>.

<sup>36</sup> C. Djerassi, R. R. Engle, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 3838.

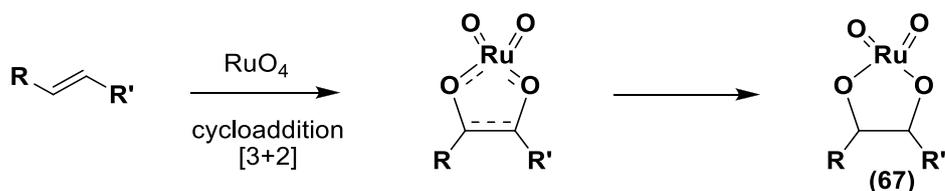
<sup>37</sup> R. Pappo, A. Becker, *Bull Res Council Israel.* **1956**, 5A, 300.

<sup>38</sup> L.M. Berkowitz, P.N. Rylander, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 6682.

En 1959, l'équipe de Dixon<sup>39</sup> trouve le premier système de génération *in situ* de RuO<sub>4</sub>, à partir de RuO<sub>2</sub>.n H<sub>2</sub>O/ NaIO<sub>4</sub>. aq/ CCl<sub>4</sub> et en 1963 Nakata est le premier à utiliser ce système avec CCl<sub>4</sub> comme solvant dans des oxydations stœchiométriques<sup>40</sup>.

En raison de cette très grande réactivité, RuO<sub>4</sub> fut utilisé de plus en plus dans la fragmentation des liaisons C=C, mais ces réactions sont souvent lentes. Elles exigent une grande charge catalytique et se passent dans un mélange biphasique (CCl<sub>4</sub> ou CHCl<sub>3</sub> et H<sub>2</sub>O). Cependant en 1981, Sharpless<sup>28</sup> révolutionne la réaction en substituant le solvant organique chloré par CH<sub>3</sub>CN, une nette amélioration est alors observée, car les temps et la charge catalytique se retrouvent réduits avec de bons rendements.

En 1994, Piccialli et Sica<sup>41</sup> puis Shing<sup>42</sup> en 1996 rapportent les premières dihydroxylations d'alcènes avec RuO<sub>4</sub>, longtemps considéré comme un fragmenteur de la liaison C=C. Ceci a poussé à des études plus approfondies de l'oxydant dont les résultats ont permis à Sica et Piccialli<sup>43</sup> d'élucider par diffraction des rayons X l'interaction de l'oléfine avec RuO<sub>4</sub> qui se trouve similaire au mécanisme réactionnel du tétroxyde d'osmium OsO<sub>4</sub> (**Schéma 81**).



**Schéma 81.** Interaction du tétroxyde d'osmium et du tétroxyde de ruthénium avec les oléfines.

### 4.3. Mécanisme d'oxydation des alcènes avec RuO<sub>4</sub>

En se basant sur les travaux de Sica<sup>43</sup>, le rapport de Lee<sup>44</sup>, et les calculs quantiques de Frenking<sup>45</sup>, le tétroxyde de ruthénium (VIII) s'additionne à la double liaison *via* une cycloaddition [3+2] pour former le premier intermédiaire soit le metalladiol-2,5-dioxolane (VI) (**67**) qui n'est pas responsable de la scission de la liaison C-C.

<sup>39</sup> F.G. Oberender, J.A. Dixon, *J. Org. Chem.* **1959**, 24, 1226.

<sup>40</sup> H. Nakata, *Tetrahedron.* **1963**, 19, 1959.

<sup>28</sup> P.H. J. Carlsen, T. Katsuki, V. S. Martin, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 3936.

<sup>41</sup> V. Piccialli, D. M. A. Smaldone, D. Sica, *Tetrahedron.* **1993**, 49, 4211.

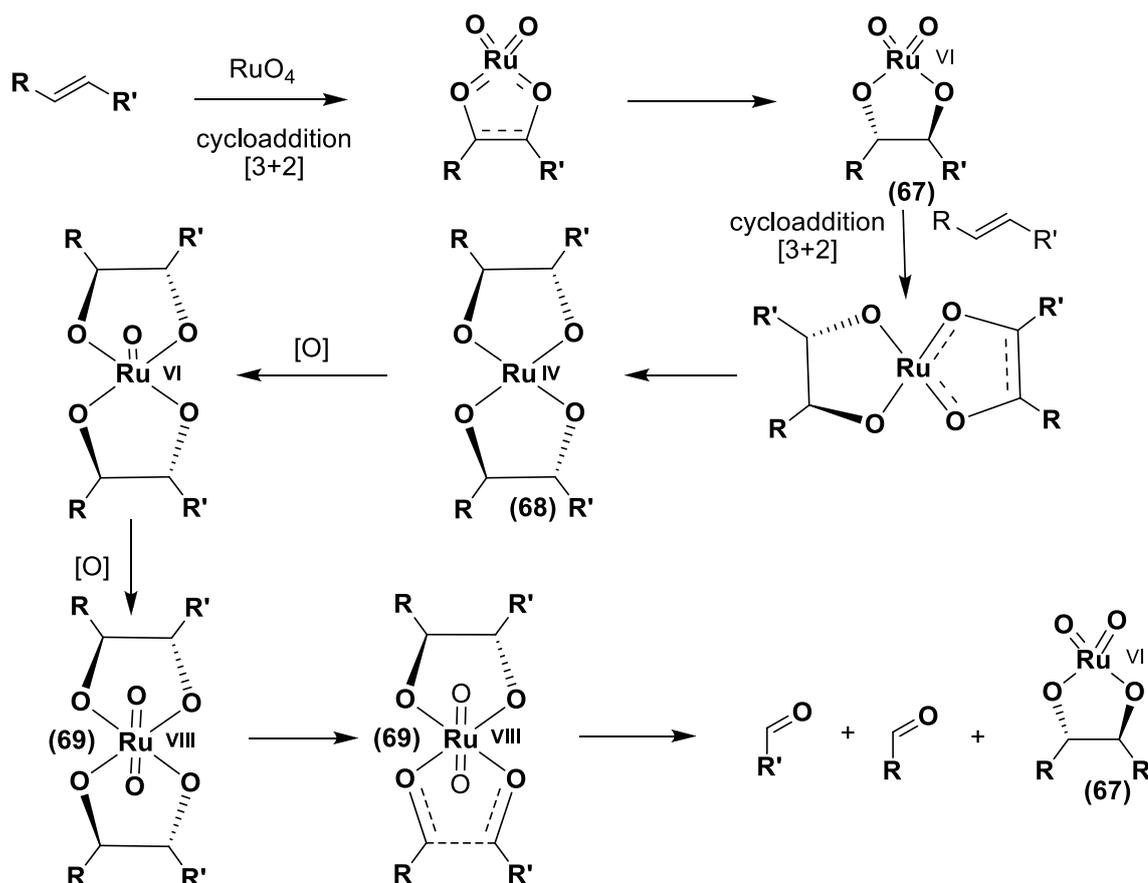
<sup>42</sup> T. K. M. Shing, E. K. W. Tam, V. W. F. Tai, I. H. F. Chung, Q. Jiang, *Chem. Eur. J.* **1996**, 2, 50.

<sup>43</sup> V. Piccialli, D. Sica, D. M. A. Smaldone, *Tetrahedron.* **1995**, 35, 7093.

<sup>44</sup> D. G. Lee, U. A. Spitzer, *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 3644.

<sup>45</sup> J. Frunzke, C. Loschen, G. Frenking, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 3642.

Ce premier intermédiaire additionne une autre oléfine *via* une autre cycloaddition [3+2] qui conduit à la formation du ruthénium bisglycolate (IV) (68). Le ruthénium bisglycolate(IV) (68) formé subit deux oxydations consécutives qui conduisent au ruthénium bisglycolate (VIII)(69). Cette molécule est l'intermédiaire direct de la fragmentation de la liaison C-C et donc de l'obtention des dérivés carbonyles (Schéma 82).



**Schéma 82.** Mécanisme réactionnel du tétroxyde de ruthénium avec les oléfines.

En se référant aux données bibliographiques, on remarque que très peu d'exemples d'obtention d' $\alpha$ -dicétones sont rapportées à partir de l'oxydation des oléfines correspondantes.

Inspirés par les résultats des travaux effectués par Schmidt<sup>25</sup>, et dans le but d'innover et d'améliorer la réactivité de certaines molécules peu réactives, nous nous sommes intéressés à la synthèse de 1,2-dicétones à partir des alcènes, soit un dérivé 2,3-alkyle ou (aryl)1,3-

<sup>25</sup> B. Schmidt, S. Krehl, S. Hauke, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 5427.

butadiènes, suivi par l'oxydation de ce dernier par  $\text{RuO}_4$  généré *in situ* dans un mode tandem (Schéma 83).

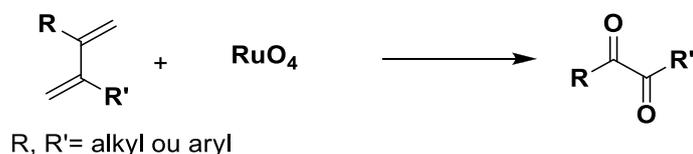


Schéma 83. Oxydation des dérivés 1,3-butadiènes avec le tétraoxyde de ruthénium.

## 5. Obtention des dérivés 1,3-butadiènes

Les dérivés 1,3-butadiènes sont des synthons très importants en synthèse organique ; diverses méthodologies de leurs synthèse sont rapportées dans la littérature, qui seront classées selon le type de la réaction ainsi que le métal permettant la génération de ces molécules:

### 5. 1. Couplage réducteur à partir des $\alpha, \alpha'$ -dicéto-sulfides

En 1985, Nakayama<sup>46</sup> obtient des 2,5-dihydrothiophènes (70) par couplage réducteur intramoléculaire en utilisant  $\text{TiCl}_4/\text{Zn}$  comme catalyseur.

En oxydant (70) avec *m*-CPBA, il forme des 2,5-dihydrothiophène-1,1'-dioxides (71) qui se décomposent thermiquement (élimination de  $\text{SO}_2$ ) conduisant au 1,3-diènes (poly)substitués (72) avec de bons rendements (Schéma 84).

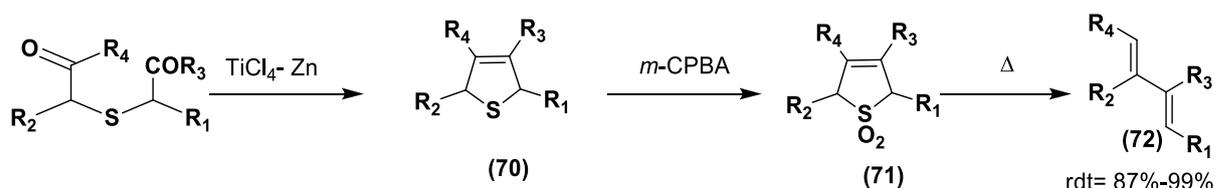


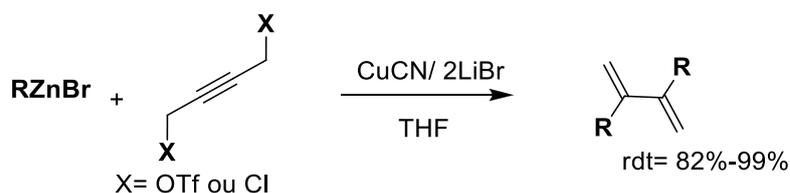
Schéma 84. Obtention des diènes conjugués avec la méthode Nakayama.

### 5. 2. Par substitution nucléophile sur le 1,4-dichloro(ou ditosyl)-2-butyne

En 1991, l'équipe de Ricke<sup>47</sup> décrit la réaction de type  $\text{S}_{\text{N}}2'$  avec un alkyle ou aryle organozincique, et où le groupement partant utilisé n'influe pas sur les rendements obtenus (Schéma 85).

<sup>46</sup> J. Nakayama, H. Machida, R. Saito, *Chemistry Letters*. **1985**, 1173.

<sup>47</sup> L. Zhu, R. D. Ricke, *Tetrahedron Letters*. **1991**, 32, 2865.

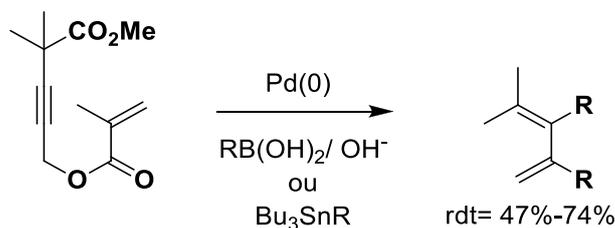


**Schéma 85.** Obtention de diènes conjugués avec la méthode de Ricke.

### 5.3. Couplage oxydant croisé avec le Palladium(0)

#### 5.3.1.A partir de dérivés carbonates propargyliques

En 1999, Grigg<sup>48</sup> utilise le Pd(0) comme catalyseur dans une réaction de cyclisation en présence de groupements « capteur d'anion » tel que RB(OH)<sub>2</sub> ou Bu<sub>3</sub>SnR. Les rendements fournis par cette méthode sont bons (**Schéma 86**).



**Schéma 86.** Préparation des 1,3-butadiènes avec la méthode de Grigg.

#### 5.3.2. A partir d'un intermédiaire silylé

En 2005, Matsubara<sup>49</sup> rapporte le couplage entre l'intermédiaire 2-aryl-3-silyl-2-propyne et l'halogénure d'aryle correspondant en présence du Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, néanmoins un seul 2,3-diaryl-1,3-butadiène dissymétrique est obtenu avec un rendement faible (**Schéma 87**).

<sup>48</sup> J. Böhmer, R. Grigg, *Tetrahedron*. **1999**, 55, 13463.

<sup>49</sup> Z. Ikeda, K. Oshima, S. Matsubara, *Org. Lett.* **2005**, 22, 4859.

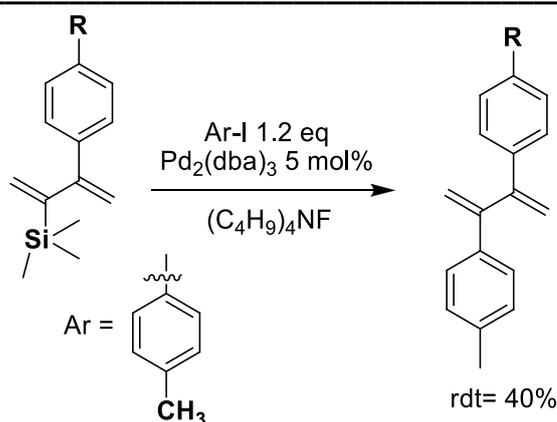


Schéma 87. Méthode de Matsubara.

### 5.3.3. A partir d' $\alpha$ -bromostyrène substitués

Rapportée par Lee en 2005<sup>50</sup>, cette méthode décrit qu'en présence de Pd/C, d'indium et de chlorure de lithium, les bromures d'aryles sont convertis en dérivés 2,3-diaryl-1,3-butadiène avec des rendements satisfaisants (Schéma 88).

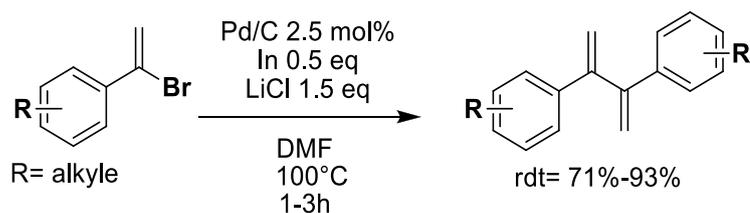


Schéma 88. Préparation des dérivés 1,3-butadiènes selon la méthode de Lee.

### 5.3.4. A partir de 2,3-bis (pinacolatoboryl)-1,3-butadiène

En 2007, Shimizu et Hiyama<sup>51</sup> rapportent que le couplage croisé entre le 2,3-bis (pinacolatoboryl)-1,3-butadiène et un iodure d'aryle en utilisant le Pd(OAc)<sub>2</sub>/ PPh<sub>3</sub> comme catalyseur en présence de KOH (1M) fournit des rendements relativement bons selon la nature des substituants présents sur le noyau aromatique.

Cependant, l'importance de la charge catalytique (10 mol%) rend cette méthode peu attractive (Schéma 89).

<sup>50</sup> P. H. Lee, D. Seomon, K. Lee, *Org. Lett.* **2005**, 7, 343.

<sup>51</sup> M. Shimizu, T. Kurahashi, K. Shimono, K. Tanaka, I. Nagao, S. Kiyomoto, T. Hiyama, *Chem. Asian. J.* **2007**, 2, 1400.

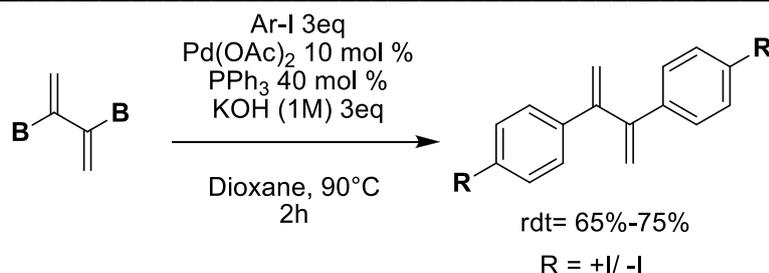


Schéma 89. Méthode Shimuzu et Hiyama.

### 5.3.5. La Méthode de Lee

En 2012, Lee <sup>52</sup> rapporte une nouvelle méthode de synthèse d'indènes par cyclisation de l'intermédiaire diaryl-1,3-diènes correspondant. Ces derniers symétriques ou dissymétriques sont obtenus par deux méthode différentes :

#### 5.3.5.1. Les diaryl-1,3-diènes symétriques

Cette méthode fut rapportée par Lee et ses collaborateurs en 2005, en utilisant l' $\alpha$ -bromostyrène<sup>53</sup> comme substrat de transformation (voir **Schéma 88**)

#### 5.3.5.2. Les diaryles 1,3-diènes dissymétriques

Dans le but d'obtenir de diènes dissymétriques, Lee emploie les résultats des travaux décrit en 2002 par Takagi et Miyaura<sup>54</sup>. Ceux-ci rapportent une réaction de couplage entre un 4-ethyl-(1-(trifluoromethylsulfonyloxy)vinyl)benzoate en présence de  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2/\text{PPh}_3$  et  $\text{KOPh}$  comme base. Les rendements obtenus sont faibles.

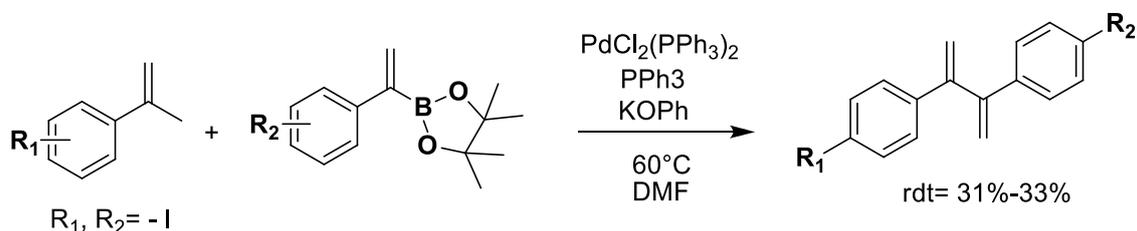


Schéma 90. Synthèse de diarylbuta-1,3diènes dissymétriques.

<sup>52</sup> D. Eom, S. Park, Y. Park, T. Ryu, P. H. Lee, *Org. Lett.* **2012**, 14, 5392.

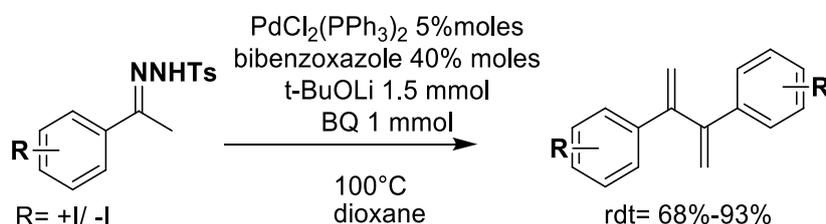
<sup>53</sup> P. H. Lee, D. Seomon, K. Lee, *Org. Lett.* **2005**, 7, 343.

<sup>54</sup> J. Takagi, K. Takahashi, T. Ishiyama, N. Miyaura, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 8001.

### 5.3.6. A partir de *N*-tosylhydrazone

En 2013, Prabhu obtient des dérivés de buta-1,3-diènes symétriques par couplage oxydant de *N*-tosylhydrazone en employant le  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  comme catalyseur, en présence de *t*-BuOLi (base), d'un ligand (bibenzoxazole) et de benzoquinone (oxydant). Cette méthode fournit d'excellents rendements. (**Schéma 91**).

Cependant, les charges catalytiques appliquées et la présence d'oxydant tel que la benzoquinone rendent ce procédé peu attractif<sup>55</sup>.



**Schéma 91.** Obtention de dérivés 1,3-butadiène avec la méthode de Prabhu.

### 5.3.7. A partir d'acides boroniques

En 2015, Contreras-Celedon<sup>56</sup> rapporte un couplage oxydant d'acide boronique. Le 4-aminoantipyrine-Pd (II) est utilisé comme catalyseur en présence de  $\text{KMnO}_4$  et de  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . Un seul diène conjugué est obtenu avec cette méthode (**Schéma 92**).



**Schéma 92.** Méthode de Contreras-Celedon.

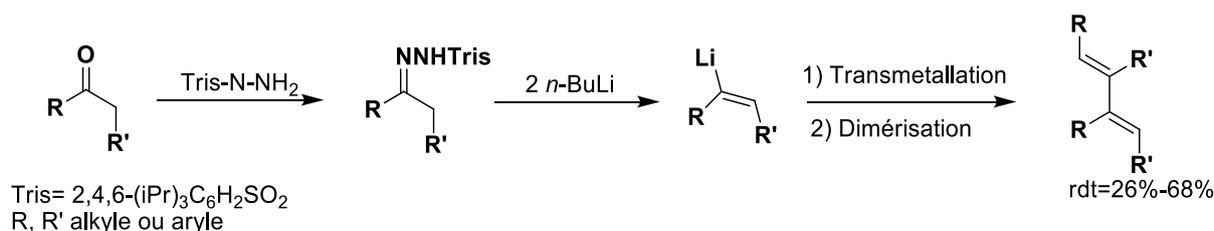
<sup>55</sup> D. P. Ojha, K. R. Prabhu, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 12136.

<sup>56</sup> C. A. Contreras-Celedon, J. A. Rincon-Medina, D. Mendoza-Rayó, L. Chacon-Garcia, *Appl. Organometal. Chem.* **2015**, 29, 439.

## 5.4. Couplage oxydant avec Cu(I)

### 5.4.1. Via la réaction de Shapiro

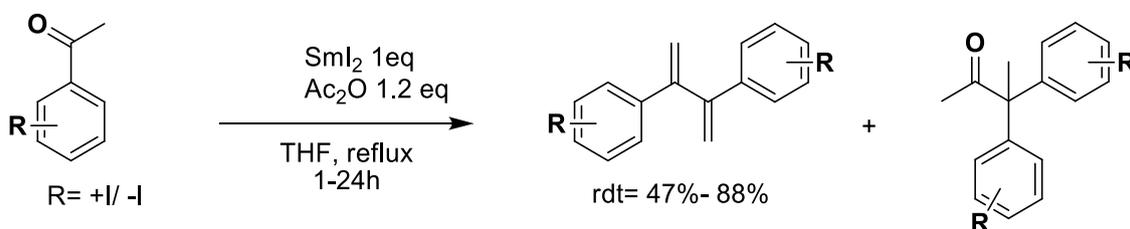
Addie et Taylor décrivent en 2000<sup>57</sup>, une méthode de synthèse de dérivés 1,3-butadiène à partir de la phenylhydrazone par catalyse en présence de  $(\text{CuI.PBu}_3)_4$  qui conduit à des rendements faibles à moyens (28-68%) sont obtenus (**Schéma 93**).



**Schéma 93.** Synthèse de buta-1,3-diènes via la méthode de Taylor

### 5.4.2. Couplage avec le Sm(II)

Dans le but de synthétiser des 2,3-diarylebuta-1,3-diènes, Jia rapporte en 2008<sup>58</sup> une méthode d'homocouplage de dérivés acétophénone en employant SmI<sub>2</sub> et l'anhydride acétique. Malgré la formation d'un produit secondaire, issu du réarrangement de la cétone correspondante, de bons rendements sont obtenus (**Schéma 94**).



**Schéma 94.** Réaction de Jia.

### 5.4.3. Hydratation de l'alcyne

En 2013, dans le but de synthétiser des cétones, Gao et ses collaborateurs<sup>59</sup> rapportent une hydratation d'alcynes en utilisant In(OTf)<sub>3</sub> comme catalyseur et l'acide paratoluènesulfonique (APTS) comme co-catalyseur. En utilisant le 1,4-diéthynylbenzène comme substrat de départ, ils observent la formation du dérivés 1,4-butadiène comme produit secondaire (**Schéma 95**).

<sup>57</sup> M. S. Addie, R. J. K. Taylor, *arkivoc.* **2000**, 1, 660.

<sup>58</sup> J. Li, S. Li, X. Jia, *Synlett.* **2008**, 10, 1529.

<sup>59</sup> Q. Gao, S. Li, Y. Pan, Y. Xu, H. Wang, *Tetrahedron.* **2013**, 69, 3775.

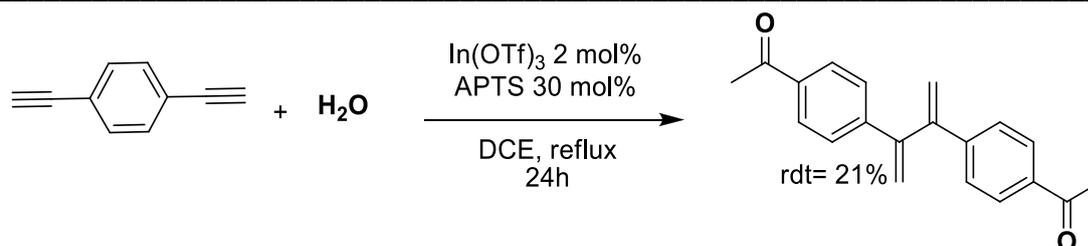


Schéma 95. Réaction de Gao et ses collaborateurs.

## 6. Par réaction de métathèse Alcyne- alcène (EYCM)

### 6.1. Définition

L'EYCM (Enyne Cross Metathesis) est une transformation bimoléculaire entre une double liaison C=C et une triple liaison C≡C. Elle consiste en un transfert des deux groupements alkylidènes de l'oléfine de départ vers l'alcyne présent dans le milieu réactionnel. Ceci conduit à la formation d'un diène 1,3-conjugué comme l'explique le schéma 96<sup>60</sup> :

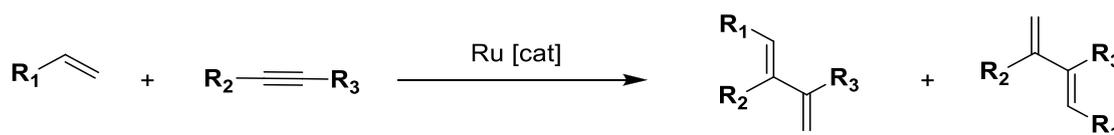


Schéma 96. EYCM entre une oléfine et un alcyne.

On considère L'EYCM avec l'éthylène (C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>) comme la méthode la plus simple et la plus rapide d'obtention de diène-1,3-conjugué contenant deux méthylènes terminaux<sup>61</sup>. C'est surtout la méthode la plus économe en matière car en général, aucun produit secondaire n'est formé durant cette réaction (Schéma 97).

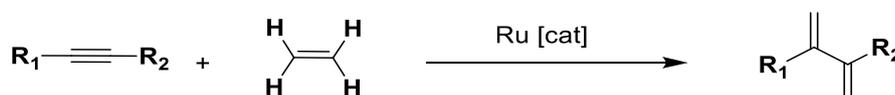


Schéma 97. EYCM d'alcyne avec l'éthylène.

<sup>60</sup> C. Fischmeister, C. Bruneau, *Belistein J. Org. Chem.* **2011**, 7, 156.

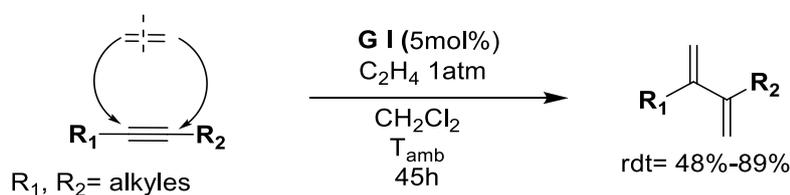
<sup>61</sup> A. Kinoshita, N. Sakakibara, M. Mori, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 12388.

## 6.2. Historique de la synthèse de dérivés buta-1,3-diènes

Divers catalyseurs de métathèse sont utilisés pour cette synthèse tels que des complexes à base de tungstène<sup>62</sup> et le molybdène<sup>63</sup>, cependant ceux à base de ruthénium restent les plus utilisés en raison de leur stabilité et leurs réactivités. Parmi les catalyseurs utilisés en EYCM on citera le Grubbs de première génération (**GI**)<sup>64</sup> et le Grubbs de seconde génération (**G II**)<sup>65</sup> ainsi que le catalyseur Hoveyda de première génération (**H I**) et de seconde génération (**H II**)<sup>60</sup>.

M. Mori est considérée comme la pionnière de la réaction d'EYCM avec l'éthylène, en effet les travaux qu'elle a rapportés ont permis une meilleure compréhension du mécanisme réactionnel conduisant à l'obtention des diènes-1,3-conjugués.

En effet en 1997, Mori publie la première obtention de 1,3- diènes conjugués par métathèse d'alcyne et d'éthylène sous 1 atm en utilisant le catalyseur de Grubbs de première génération (**GI**). Des rendements moyens sont obtenus (42-66%)<sup>61</sup>. (**Schéma 98**).



**Schéma 98.** Synthèse de diènes-1,3-conjugués avec la méthode de Mori en utilisant le catalyseur **GI**.

<sup>62</sup> T. J. Katz, S. J. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 422.

<sup>63</sup> R. R. Schrock, J. S. Murdzek, G. C. Bazan, J. Robin, M. DiMare, M. O'Regan, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 3875.

<sup>64</sup> G. Zheng, T. J. Dogherty, R. K. Pandey, *Chem. Commun.* **1999**, 2469.

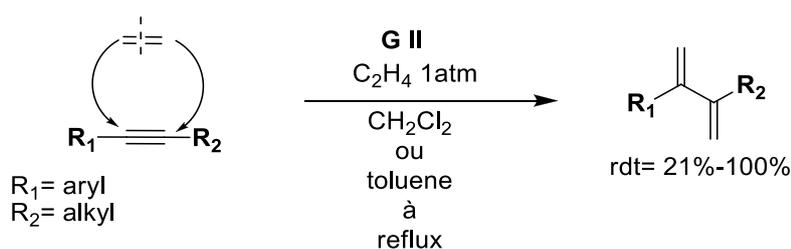
<sup>65</sup> M. Mori, N. Sakakibara, A. Kinoshita, *Org. Synth.* **2005**, 81, 01.

<sup>61</sup> A. Kinoshita, N. Sakakibara, M. Mori, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 12388.

Néanmoins, un doute subsiste, quelle espèce entre le ruthénium benzylidène et le ruthénium méthylidène est active sur le cycle catalytique de l'EYCM avec l'éthylène. Ce dernier n'a-t-il pas un double rôle ?

C'est ce que confirme Mori en 1998, en rapportant les effets du gaz d'éthylène sur l'EYCM intramoléculaire d'alcynes terminaux <sup>66</sup>. En effet en absence d'éthylène, aucune conversion n'est observée, ce qui confirme qu'un milieu relativement saturé en éthylène est nécessaire à la réaction et surtout est en faveur d'une entité catalytique de type ruthénium méthylidène généré *in situ* grâce à la présence de l'éthylène (milieu saturé). Ceci a été confirmé par les travaux rapportés par Smulik en 2000 <sup>67</sup>.

En 2002, Mori améliore les rendements de l'EYCM avec l'éthylène en remplaçant le catalyseur de Grubbs de première génération (**GI**) par le complexe de Grubbs de seconde génération (**GII**), néanmoins la charge catalytique variant entre 5 à 10% moles reste tout de même un problème majeur à résoudre<sup>68</sup> (**Schéma 99**).



**Schéma 99.** Synthèse de diènes-1,3-conjugués avec la méthode de Mori en utilisant le catalyseur (**GII**)

La même année, Mori rapporte la synthèse d'Anolignane A (**Figure 12**) et B (**Figure 13**) reconnus en tant qu'inhibiteurs de la transcriptase inverse du VIH *via* EYCM avec l'éthylène en employant le complexe de Grubbs de seconde génération (**GII**). De très bons rendements sont obtenus (66%- 88%). Cependant la charge catalytique (5-10% moles) reste relativement importante <sup>69</sup>(**Schéma 100**).

<sup>66</sup> M. Mori, N. Sakakibara, A. Kinoshita, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 119, 6082.

<sup>67</sup> J. A. Smulik, S. T. Diver, *J. Org. Lett.* **2000**, 65, 1788.

<sup>68</sup> K. Tonogaki, M. Mori, *Tetrahedron letters.* **2002**, 43, 12388.

<sup>69</sup> M. Mori, K. Tonogaki, N. Nishigushi, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 224.

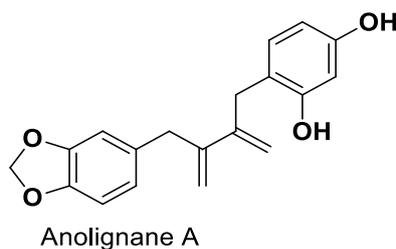


Figure 12

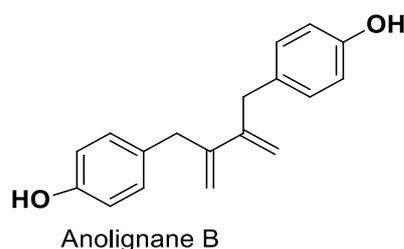
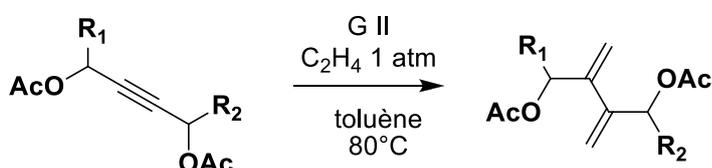


Figure 13

Schéma 100. Synthèse d'Anolignane A et B grâce à l'EYCM en utilisant le **G II**.

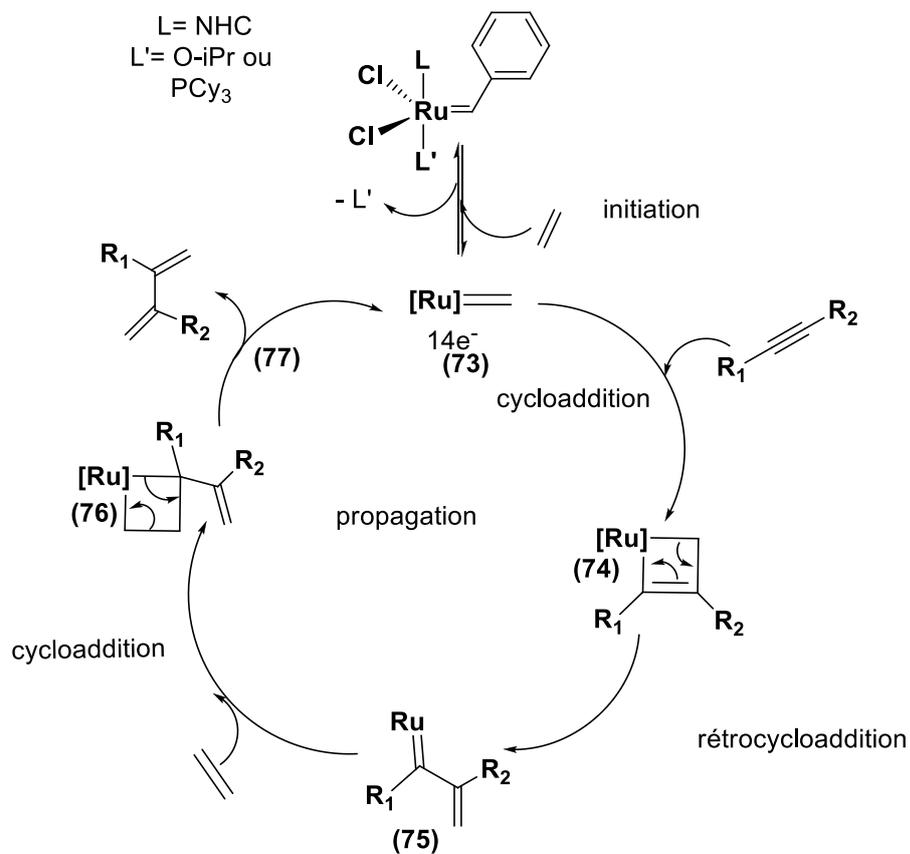
### 6.3. Mécanisme de l'EYCM avec l'éthylène

La première étape est l'**initiation** qui conduit à la formation de l'espèce ruthénium méthylidène à 14 électrons (**73**) qui est l'espèce active du cycle catalytique de l'EYCM avec l'éthylène.

La seconde étape est la **propagation** qui commence par l'insertion irréversible de l'alcyne menant à une cycloaddition [2+2] conduisant à la formation du métalcyclobutène (**74**).

Le métalcyclobutène (**74**) subit une rétrocycloaddition conduisant à la formation de l'espèce ruthénium vinylcarbène (**75**).

Ensuite, une nouvelle molécule d'éthylène s'additionne sur le centre métallique suivie d'une autre cycloaddition [2+2] formant cette fois le métalcyclobutane (**76**). Celui-ci subit à son tour une rétrocycloaddition qui conduit à la formation du diène conjugués et à la régénération de l'espèce active, soit le ruthénium méthylidène qui peut entrer dans un nouveau cycle catalytique (Schéma 101).



**Schéma 101.** Cycle catalytique de la métathèse d'ényne intermoléculaire en présence d'éthylène.

## II. Description de nos travaux de synthèse des 1,2-dicétones

### 1. Introduction

En observant bien la littérature, on remarque que la majorité des synthèses de dérivés 1,3-butadiènes se fait avec la réaction de couplage oxydant en utilisant le palladium (0) comme catalyseur.

Toutefois, le chauffage, la charge catalytique et l'utilisation d'additifs comme la base, les ligands et parfois même un oxydant rendent ces méthodes peu attractives dans le cadre d'une chimie plus responsable et plus protectrice de l'environnement.

Malgré l'efficacité du couplage au palladium (0) il n'existe que trois exemples rapportés par Lee<sup>52</sup> sur la synthèse de dérivés 1,3-butadiène aromatiques dissymétriques dont les rendements sont moyens.

Aucun exemple de synthèse des dérivés 1,3-butadiène aromatiques symétriques ou dissymétrique n'a été rapporté dans la littérature par EYCM avec l'éthylène, ce qui nous a poussé à axer nos recherches sur cette voie, afin de l'explorer et d'essayer de la développer.

### 2. Optimisation de la réaction d'EYCM

Nous avons choisi le tolane (diphénylacétylène) comme substrat d'optimisation de la réaction d'addition d'éthylène pour la synthèse de 1,3-diphénylbutadiènes (**78**) en raison de sa disponibilité dans le commerce.

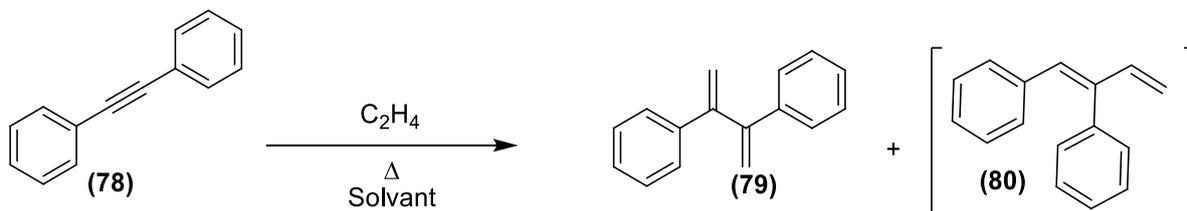
#### 2.1. Mode opératoire

Dans un Autoclave, on introduit successivement le tolane (**78**) (0,51 mmol - 0,1g) qu'on dissout dans un solvant, on ajoutera 2 mol % d'un catalyseur de métathèse, puis on charge le réacteur

---

<sup>52</sup> D. Eom, S. Park, Y. Park, T. Ryu, P. H. Lee, *Org. Lett.* **2012**, 14, 5392.

avec  $C_2H_4$ . Le chauffage dépend du solvant utilisé, comme l'explique le **schéma 102** et le **tableau 8**:



**Schéma 102.** Réaction d'EYCM avec l'éthylène.

**Tableau 8 :** Optimisation de la réaction de l'addition de l'éthylène.

Références	Catalyseurs	Pression (bar)	Solvants	$\Delta$ (°C)	Temps (h)	Conversion* (%)
1	Grubbs II 2 mol% (0,01 M)	Ballon	DMC 49 mL	25	4	0
2	Grubbs II 2 mol%	Ballon	DCM 10 mL	25	4	0
3	Grubbs II 2 mol%	Ballon	DMC 10 mL	25	4	5
4	Grubbs II (hydrate) 2 mol%	Ballon	DMC 10 mL	25	4	5
5	Grubbs II 2 mol%	8	DMC 10 mL	80	4	38 produit de l'addition d'éthylène
6	Grubbs II 2 mol	7	DMC 10 mL	80	22	57 Produit de l'addition d'éthylène
7	sans catalyseur (test du réacteur)	7	DMC 10 mL	80	4	0

8	Grubbs II 2 mol%	7	DMC 10 mL	80	22	90 produit de l'addition d'éthylène EYCM
9	Grubbs II 2 mol%	7	DMC 10 mL	80	17	60 produit de l'addition d'éthylène
10	Grubbs II 2 mol%	5	Toluène 10 mL	100	17	64 produit de l'addition d'éthylène
11	Zhanan 2 mol%	5	DMC 10 mL	80	17	55 produit de l'addition d'éthylène
12	Hoveyda I 2 mol%	5	DMC 10 mL	80	24	10 Présence que du produit de l'hydrovinylation
13	Grubbs II 2 mol%	5	DMC 10 mL	80	24	60 produit de l'addition d'éthylène
14	Hoveyda II 2 mol%	5	DCM 10 mL	50	45	20 Quelques traces de la réaction parasite
15	Hoveyda II 2 mol%	5	DMC 10 mL	80	22	60 -quelques traces de la réaction parasite - produit de l'addition de l'éthylène est majoritaire

16	Hoveyda II 2 mol%	5	DMC 10 mL	80	24	50 Quelques traces de la réaction parasite
17	Hoveyda II 2 mol%	5	DMC 5mL	80	24	87 produit addition d'éthylène
18	Hoveyda II 2 mol%	5	DMC 5mL	80	23	94 produit d'addition de l'éthylène
19	Hoveyda II 2 mol%	25	DMC 5mL	80	72	0%
20	Hoveyda II 2 mol%	5	DMC 5mL	90	24	89 produit d'addition de l'éthylène
21	Hoveyda II 2 mol%	5	DMC 2mL	90	17	92 produit d'addition de l'éthylène
22	Hoveyda II 2 mol%	3	DMC 2mL	90	17	95 produit d'addition de l'éthylène

23	Hoveyda II 2 mol%	3	Toluène 2mL	100	17	100 produit d'addition de l'éthylène
24	Hoveyda II 1 mol%	3	Toluène 2mL	100	24	100 produit d'addition de l'éthylène
25	Hoveyda II 2 mol%	25	Toluène 2mL	100	72	0
27	Hoveyda II 2 mol%	3	Toluène 2 mL	70	17	67
28	Hoveyda II 1 mol%	3	Toluène 2mL	100	17	50 EYCM
29	Hoveyda II 1 mol%	3	Toluène 2mL	100	17	80
30	Hoveyda II 2 mol%	3	Toluène 2mL	120	8	90
31	Hoveyda II 2 mol%	3	AcOEt 2mL	100	17	100 produit EYCM

\* Les conversions sont calculées par RMN et par CPG en utilisant le n-tétradécane (10 $\mu$ L) comme étalon interne.

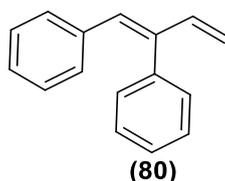
## 2.2. Résultats et discussions

Le tableau 8 regroupe tous les résultats que l'on a obtenus lors de la mise au point de la réaction d'EYCM avec l'éthylène. En utilisant le complexe de deuxième génération de Grubbs aux entrées (1, 2, 3) on n'observe pas ou très peu de conversion (5%) du tolane (**78**), ce qui signifie que cette réaction nécessite un milieu saturé en éthylène ainsi qu'une température élevée et qui confirme encore une fois les travaux rapportés précédemment par Mori. Aussi, une nette amélioration de la réactivité est observée aux entrées (4, 5 et 6) lors du remplacement du ballon de baudruche utilisé précédemment (entrée 1, 2, 3) par un réacteur -milieux sous pression d'éthylène de 7 à 8- qui nous a permis aussi d'augmenter la température à 80°C et d'atteindre des conversions de l'ordre de 50% .

Aux entrées 16, 17, 18, 20, 21 une nette amélioration de la conversion du substrat de départ est observée lors de la diminution du volume du solvant utilisé de 10mL à 2mL, c'est ce qui a permis d'écourter les temps de réaction de 24h à 17h. Ce qui confirme que la réaction exige un milieu concentré.

Aux entrées 19, 21, 22, 23, 25 on remarque que lors de l'emploi d'une pression élevée d'éthylène (25 bar) aucune conversion n'est obtenue et ce même après 72h en travaillant en milieu concentré (2mL) (entrée 25), en revanche, en diminuant la pression de C<sub>2</sub>H<sub>4</sub> de meilleures conversions sont observées (entrées 21 et 22).

Dans toutes les réactions précédentes, malgré la conversion totale du substrat de départ, il y'a toujours un problème de sélectivité de la réaction, car on observe toujours en faible quantité variant de 13% à 5% le sous-produit issu de la réaction d'hydrovinylation de l'alcyne (**Figure 14**) (entrées 17 et 22).



**Figure 14.** Structure du Produit issu de l'hydrovinylation de l'alcyne.

Toutefois, nous avons établi les meilleures conditions réactionnelles permettant la conversion du tolane en 2,3-diphényl-1,3-butadiène. Cette addition d'éthylène nécessite un temps de réaction relativement long (17h), un chauffage élevé à 90°C, une pression d'éthylène de 3 bar et un milieu réactionnel concentré (2 mL) dans le solvant vert qu'est le DMC (entrée 22).

Après avoir optimisé le temps et la température de la réaction, nous nous sommes concentrés sur l'outil clé de cette réaction qu'est le catalyseur et dans ce but, différents complexes de métathèse à base de ruthénium commercialisés et disponible dans notre laboratoire ont été employés, parmi lesquels, on citera le catalyseur de Hoveyda de seconde génération et de première génération, ainsi que les catalyseurs de Grubbs de seconde génération et le Zhanan-1B. A l'exception du catalyseur de Hoveyda de seconde génération, on remarquera que les trois derniers ne conduisent pas à la conversion totale du substrat de départ (50%) même après 17h (entrée 11) et 6-24h (entrées 12 et 13) à 80°C. En plus, ces complexes engendrent tous sans exception une hydrovinylation de l'alcyne de départ et ce, dans le DMC.

Le catalyseur de Hoveyda de seconde génération est le plus réactif comparé à ses prédécesseurs car il conduit à une conversion totale du tolane de départ après 17h de réaction à 90°C, dans le DMC en dérivé 1,3-butadiène mais la présence de produit issu de l'hydrovinylation continue à être présent mais en quantité minoritaire (2%- 10%) (entrées 21 et 22).

En remplaçant le solvant DMC par le toluène, le produit d'hydrovinylation n'est plus du tout observé.

A l'entrée (24 et 29), Nous avons essayé de diminuer la charge catalytique à 1 mol%, la conversion du tolane est totale, mais nécessite un temps de réaction plus long de 24h au lieu de 17h.

Nous avons aussi essayé d'augmenter la température de la réaction à 120°C dans le toluène (entrée 30) tout en diminuant le temps de réaction de 17h à 8h, on obtient une très bonne conversion de 90% du substrat de départ mais elle ne reste pas totale.

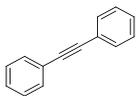
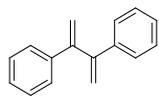
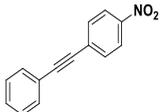
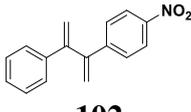
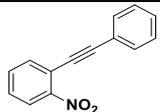
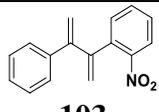
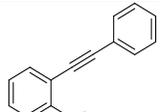
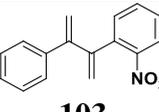
On remarque que lors de l'utilisation de solvants relativement polaires tels que  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  et DMC et AcOEt, on observe la formation d'un produit secondaire issu de la réaction de

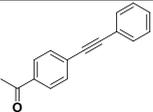
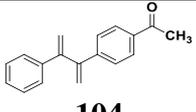
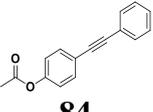
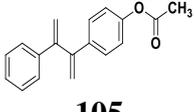
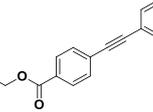
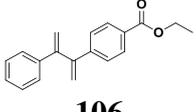
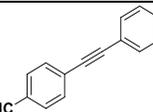
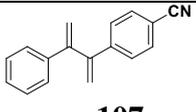
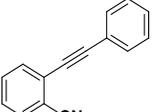
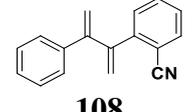
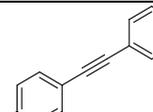
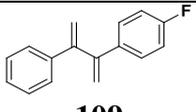
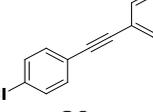
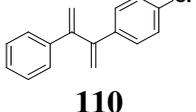
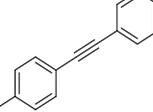
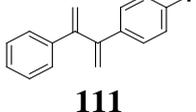
l'hydrovinylation de l'alcyne. Il en est de même avec les catalyseurs de Grubbs de seconde génération, Zhanan-1B mais surtout Hoveyda de première génération qui semble favoriser plus la réaction d'hydrovinylation de l'alcyne que l'EYCM avec C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>.

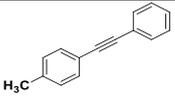
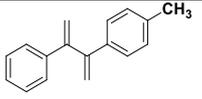
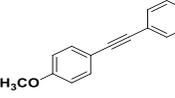
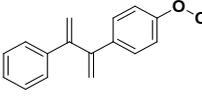
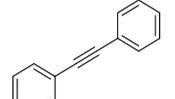
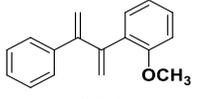
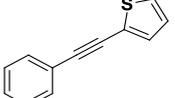
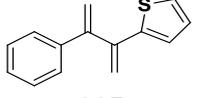
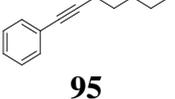
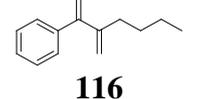
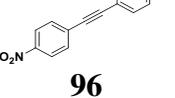
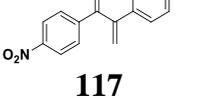
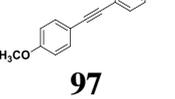
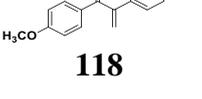
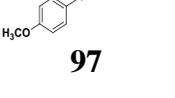
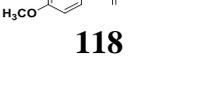
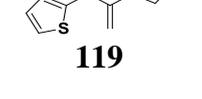
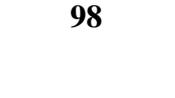
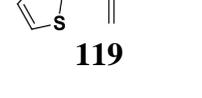
### 3. Généralisation et limitation de la réaction

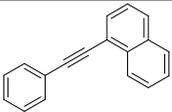
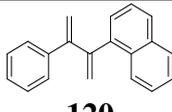
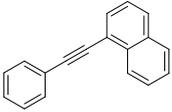
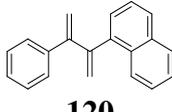
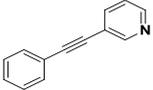
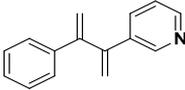
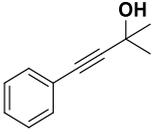
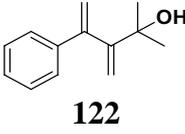
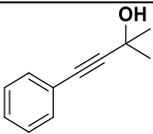
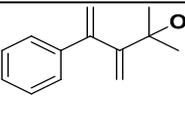
Après avoir optimisé les conditions de la réaction, nous nous sommes intéressés à la généraliser sur d'autres alcynes symétriques ou dissymétriques. Tous les résultats obtenus sont rapportés dans le **tableau 9**. Les conversions sont calculées par rapport à l'étalon interne introduit préalablement dans le mélange réactionnel ainsi que par RMN :

**Tableau 9:** Scope et limitation de la réaction d'addition d'éthylène.

Réf	Substrats	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> (bar)	Température (°C)	Temps de réaction (h)	Conversion* (%)	Produits obtenus	Rdt isolés (%)
1	 <b>78</b>	3	100	17	100	 <b>79</b>	90
2	 <b>81</b>	3	100	24	100	 <b>102</b>	97
3	 <b>82</b>	3	100	24	0	 <b>103</b>	0
3	 <b>82</b>	10	120	48	0	 <b>103</b>	0

4	 <b>83</b>	3	100	17	100	 <b>104</b>	91
5	 <b>84</b>	3	100	17	100	 <b>105</b>	91
6	 <b>85</b>	3	100	17	100	 <b>106</b>	91
7	 <b>86</b>	3	100	24	92	 <b>107</b>	91
8	 <b>87</b>	3	100	48	40	 <b>108</b>	18
9	 <b>88</b>	3	100	22	100	 <b>109</b>	89
10	 <b>89</b>	3	100	17	100	 <b>110</b>	89
11	 <b>90</b>	3	100	17	100	 <b>111</b>	90

12	 <b>91</b>	3	100	24	100	 <b>112</b>	91
13	 <b>92</b>	3	100	17	100	 <b>113</b>	100
14	 <b>93</b>	3	100	24	20	 <b>114</b>	0
15	 <b>94</b>	3	100	27	100	 <b>115</b>	60
16	 <b>95</b>	3	100	24	100	 <b>116</b>	100
17	 <b>96</b>	3	100	24	100	 <b>117</b>	81
18	 <b>97</b>	3	100	17	20	 <b>118</b>	0
	 <b>97</b>	3	100	24	46	 <b>118</b>	0
19	 <b>98</b>	3	100	17	40	 <b>119</b>	0
	 <b>98</b>	3	100	48	60	 <b>119</b>	0

20	 <b>99</b>	3	100	17	10	 <b>120</b>	0
	 <b>99</b>	3	100	48	10	 <b>120</b>	0
21	 <b>100</b>	3	100	24	0	 <b>121</b>	0
22	 <b>101</b>	3	100	17	0	 <b>122</b>	0
	 <b>101</b>	3	100	48	0	 <b>122</b>	0

\* Les conversions sont calculées par RMN et par CPG en utilisant le n-tétradécane (10 $\mu$ L) comme étalon interne.

### 3.1. Résultats et discussions

Le tableau 9 rassemble l'ensemble des résultats obtenus à partir d'alcynes variés. D'excellentes conversions sont observées mais les rendements obtenus sont moyens à faibles en raison de la dégradation des diènes formées sur colonne lors de leur purification ainsi que leur instabilité dans les solvants chlorés (entrée 15).

Aucune conversion (entrée 3) ou une conversion très faible (entrées 8 et 14) sont observées lors de l'utilisation de substrats substitués en *ortho* par des hétéroatomes (NO<sub>2</sub>, CN et OMe), ceci semble dû à la gêne stérique exercée par ces derniers en plus de la coordination du doublet libre de l'oxygène et de l'azote sur le centre métallique, qui peuvent désactiver le catalyseur.

L'inhibition par la gêne stérique ou la coordination est confirmée par les résultats négatifs obtenus aux entrées 20, 21 et 22.

On observe aussi que, lors de l'utilisation de substituant en *ortho* aux entrées 8 et 14, en plus du produit issu de l'addition de l'éthylène par métathèse, le sous-produit issu de l'hydrovinylation de l'alcyne est présent malgré l'utilisation du toluène comme solvant, ce qui explique les faibles rendements isolés obtenus à ces entrées.

L'EYCM avec l'éthylène fonctionne bien avec les substrats comportant des substituants en *para* ou la conversion est de 100% après 17h- à l'exception de l'entrée 7 où le substrat comporte un hétéroatome (CN) comme substituant et où la conversion est de 92%.

Le temps de réaction du tolane est de 17h, mais il doit être optimisé pour les autres alcynes de départ utilisés. Lors de l'utilisation d'alcynes à groupements très électroattracteurs tels que NO<sub>2</sub>, CN, F (entrées 2, 7,9) les temps requis sont plus longs (de 24 à 22h), ce qui est étonnant car ces substituants devraient appauvrir les substrats de départ en électrons, ce qui devrait faciliter l'addition de l'éthylène sur l'alcyne, conduisant à la diminution des temps de réaction. Il en est de même aussi pour le réactif comportant le groupement donneur CH<sub>3</sub> (entrée 12) où la réaction est de 24h.

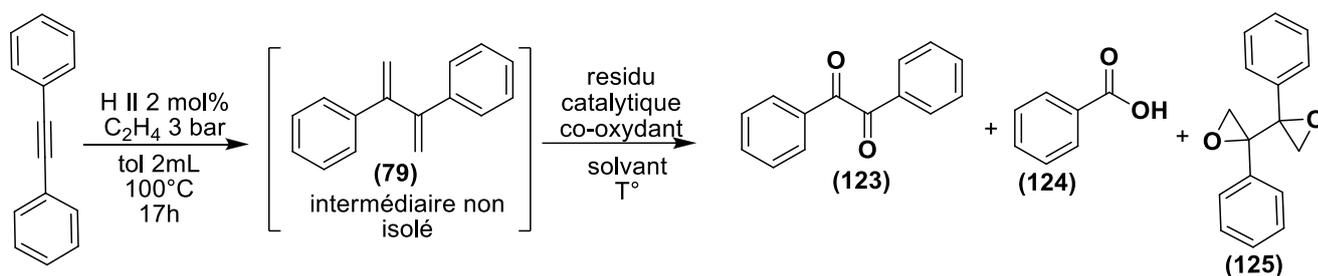
En utilisant des alcynes symétriques (entrées 17, 18,19) on remarque que lors de l'utilisation du groupement électroattracteur (NO<sub>2</sub>) (entrée 17), une conversion totale est observée, après 24h, contrairement à l'alcyne substitué par le groupement électrodonneur (OMe) (entrée 18) qui atteint 46% de conversion après 24h de réaction. Il en sera de même lors de l'utilisation d'un hétérocycle (entrée 19) où même après 48h de réaction, la conversion n'est que de 60%. Les rendements isolés des produits obtenus sont très faibles en raison de l'impossibilité de séparation de ces derniers du substrat de départ.

#### 4. Oxydation des dérivés buta-1,3-diènes en 1,2-dicétones

##### 4.1. Optimisation de la réaction

Après avoir mis au point la formation des 1,3-butadiènes conjugués, nous nous sommes tournés vers la seconde étape qui est l'oxydation et la formation de dicétones en mode tandem. On emploiera le 1,3-diphénylbutadiène (**79**) formés lors de la première étape comme substrat

d'optimisation de la réaction, différents oxydants et différentes conditions réactionnelles ont été testés (**Schéma 103**).



**Schéma 103.** Oxydation en mode tandem du 1,3-diphénylbutadiène (79) en benzil (123).

Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau 10 :

**Tableau 10 :** Optimisation de la réaction d'oxydation.

Entrées	Solvants	T° (C°)	Temps de réaction (h)	Co-Oxydants	Conversions* (%)	Observations*
1	DMC/H <sub>2</sub> O 3,4 mL 3,4mL	25	2	NaIO <sub>4</sub> 4eq	100	l'acide benzoïque majoritaire benzil (59%) (40%) époxyde
2	DMC/H <sub>2</sub> O 2,3 mL 2,3mL	80	2	NaIO <sub>4</sub> 4eq	100	l'acide benzoïque majoritaire benzil (65%) époxyde (45%)
3	DMC 2mL	25	2	NaOCl (13%) 4eq	100	présence de produits chlorés
4	DMC 2mL	80	2	NaOCl (13%) 4eq	100	présence de produits chlorés
5	tol/H <sub>2</sub> O 1,5mL 1,5mL	25	2	NaIO <sub>4</sub> 4eq	10	Présence du produit de départ majoritairement

6	DMC/H <sub>2</sub> O 2mL 2mL	25	2	NaIO <sub>4</sub> 4eq	100	présence de l'acide benzoïque majoritairement et du benzil
7	DMC 2mL buffer solution pH:10 1mL	25	6	NaOCl (13%) 4eq	100	présence de produits chlorés
8	DEC 2mL	25	2	TBHP (70%) 4eq	100	Présence de traces de benzil, et de diols
9 <sup>70</sup>	CH <sub>3</sub> CN/ H <sub>2</sub> O 1,5 mL/ 1mL	25	0,5	oxone/ NaHCO <sub>3</sub> 2eq/ 6,2eq	0	Pas de conversion
10 <sup>70</sup>	DCE/H <sub>2</sub> O 2mL 2mL	25	0,7	NaIO <sub>4</sub> 3 eq	0	Pas de conversion
11 <sup>71</sup>	AcOEt/ CH <sub>3</sub> CN/ H <sub>2</sub> O 3mL 3mL 0,5mL	0 Puis 25		Oxone/ NaHCO <sub>3</sub> 8eq/ 4eq	0	Pas de conversion
12	AcOEt/ CH <sub>3</sub> CN/ H <sub>2</sub> O 3mL 3mL 0,5 mL	0 Puis 25	17	Oxone/ NaHCO <sub>3</sub> 8 eq/ 4 eq	0	Pas de conversion

<sup>70</sup> D. Yang, C. Zhang, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4814.<sup>71</sup> A.A. Scholte, M. Hyun An, M. L. Snapper, *Org. Lett.* **2006**, 8, 4759.

13 <sup>72</sup>	TbuOH/ CH <sub>3</sub> CN/ H <sub>2</sub> O 3mL 3mL 1mL	0 puis 25	2	NaIO <sub>4</sub> 3 eq	0	Pas de conversion
14	DMC/ H <sub>2</sub> O 2mL /2mL	25	2	NaIO <sub>4</sub> 4 eq	0	Substrat purifié absence de résidu catalytique Pas de conversion
15 <sup>25</sup>	Tol/ CH <sub>3</sub> CN/ H <sub>2</sub> O 3mL /3mL/ 0,6mL	25	1	NBu <sub>4</sub> I 0,3 eq/ TBHP 70% aq 3,6 eq	0	Pas de conversion
16	Tol/ CH <sub>3</sub> CN /H <sub>2</sub> O /3mL /3mL 0,6mL	25	2	NBu <sub>4</sub> I 0,3 eq TBHP (70% aq ) 3.6 eq	0	Pas de conversion
17	Tol/ CH <sub>3</sub> CN /H <sub>2</sub> O 3mL/3mL/ 0,6mL	25	17	NBu <sub>4</sub> I 0,3 eq  TBHP (70% aq) 8 eq	0	Pas de conversion
18	Tol/ CH <sub>3</sub> CN /H <sub>2</sub> O 6mL/6mL 1,2 mL	25	17	NaIO <sub>4</sub> 4 eq	10	Conversion en l'acide benzoïque

<sup>72</sup> B. Plietker, M. Niggemann, *Org. Lett.* **2003**, 3353.<sup>25</sup> B. Schmidt, S. Krehl, S. Hauke, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 5427.

19 <sup>70</sup>	CH <sub>3</sub> CN/ H <sub>2</sub> O 15mL / 9mL	25	0,5	Oxone / NaHCO <sub>3</sub> 2/ 6,2	0	Pas de conversion
20	tol/DMC/ H <sub>2</sub> O 1mL/1mL/ 2mL	25	17	8 eq NaIO <sub>4</sub>	100	benzil (71%) plus la présence d'un produit secondaire le 2,2'-diphenyl-2,2'- bioxirane(29%)
21	tol/DMC /H <sub>2</sub> O 1mL/1mL/ 2mL	25	17	4 eq NaIO <sub>4</sub>	100	74% de benzil 26% de 2,2'- diphenyl-2,2'- bioxirane
22	tol/DMC/ H <sub>2</sub> O 2mL/2mL/ 2mL	25	17	8 eq NaIO <sub>4</sub>	100	73% benzil 27% 2,2'- diphenyl-2,2'- bioxirane
23	tol/DMC/ H <sub>2</sub> O 2mL/2mL/ 2mL	25	20	8 eq NaIO <sub>4</sub>	100	50% époxide 49% benzil
24	tol/DMC / H <sub>2</sub> O 1mL/1mL/ 2mL	25	17	3 eq NaIO <sub>4</sub>	10	La présence de 10% de l'époxide aucune trace de benzil

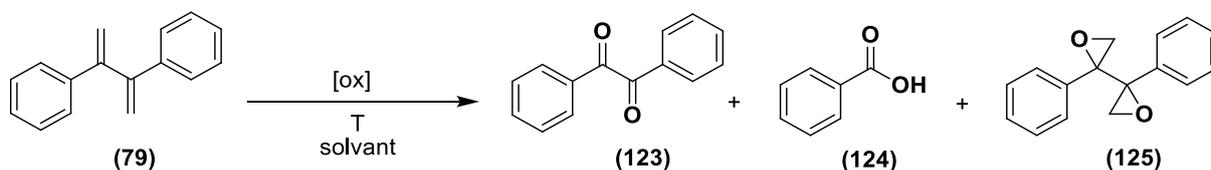
\* Les conversions sont calculées par RMN

#### 4.2. Résultats et discussion

Le tableau 10 englobe toutes les réactions d'oxydations en mode tandem entreprises lors de la seconde étape du processus réactionnel avec différents oxydants, solvants et concentrations. On remarque que l'oxydation n'est pas sélective car, en plus du benzil (**123**) on observe la

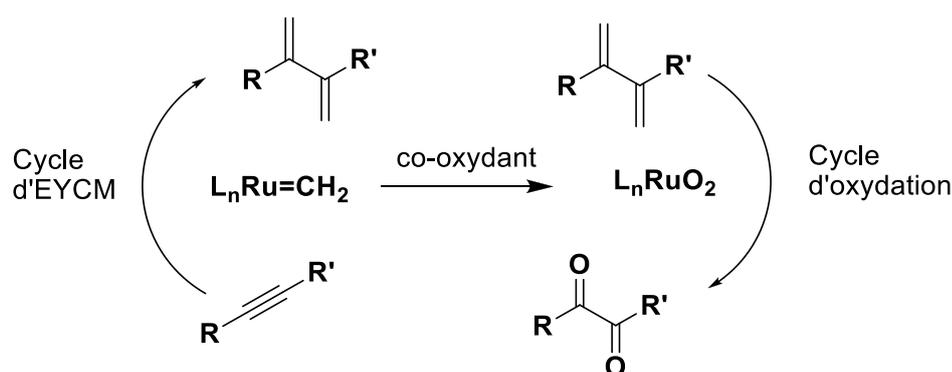
<sup>70</sup> D. Yang, C. Zhang, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4814.

formation de l'acide benzoïque (**124**) (issu de la suroxydation du benzil) et d'un époxyde (**125**) (tableau 10, entrées 1,2 et 6) en utilisant 4 eq de NaIO<sub>4</sub> dans un mélange biphasique DMC/ H<sub>2</sub>O (**Schéma 104**).



**Schéma 104.** Produits obtenus lors de l'oxydation du 1,3-diphénylbutadiène.

En utilisant des co-oxydants autres que NaIO<sub>4</sub> tels que NaOCl, TBHP, oxone/ NaHCO<sub>3</sub> (tableau 10 entrées 3, 4, 8, 9, 11, 12, 15, 16, 17, 19), aucune conversion n'est observée. Il en est de même lors de l'emploi d'autres mélanges biphasiques que DMC/ H<sub>2</sub>O en tant que solvant tels que : tol/H<sub>2</sub>O, CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O, DCE/H<sub>2</sub>O, AcOEt/ CH<sub>3</sub>CN/ H<sub>2</sub>O, tBuOH/ CH<sub>3</sub>CN/ H<sub>2</sub>O, tol/ CH<sub>3</sub>CN/ H<sub>2</sub>O (tableau 10, entrées 5, 9,10, 11, 12, 13, 15, 16, 17, 18) ou aucune conversion n'est observée. Il ressort de cette étude préliminaire que le meilleur oxydant pour cette réaction est NaIO<sub>4</sub> et que le solvant adéquat semble être le mélange biphasique DMC/H<sub>2</sub>O. La réaction d'oxydation du substrat (**79**) en benzil (**123**) nécessite la présence de résidu catalytique car (tableau 10, entrée 14) en utilisant seulement NaIO<sub>4</sub> en tant qu'oxydant aucune conversion n'est observée comme l'explique le **schéma 105**.



**Schéma 105.** Tandem EYCM et oxydation.

La formation de l'acide benzoïque (**124**) peut être évitée en remplaçant le mélange biphasique binaire DMC/H<sub>2</sub>O (tableau 10, entrées 1-2) par un mélange ternaire de solvant de solvant en

ajoutant le toluène (tableau 10, entrées 20-24). En effet, les temps de réactions sont prolongés cependant la suroxydation du benzil formé en acide carboxylique est stoppée.

Toutefois, la formation de l'époxyde (**125**) ne peut être évitée et ce, même en augmentant la quantité de l'oxydant employé de 4 à 8 équivalent (tableau 10, entrées 20 et 21).

La quantité de NaIO<sub>4</sub> nécessaire à l'oxydation du substrat (**78**) en benzil (**123**) est de 4 équivalents. En présence d'une plus faible quantité (tableau 10, entrée 24) aucune conversion n'est observée.

### III. Conclusion

L'observation des résultats expérimentaux montre que la réaction d'EYCM avec C<sub>2</sub>H<sub>4</sub> est sélective et donne des résultats satisfaisants avec tout les alcynes dissymétriques comportant des groupements électroattracteurs et électrodonneurs en position *para*. Par contre, la présence de substituants en position *ortho*, défavorise la réaction de métathèse avec l'éthylène soit en raison de problèmes stériques, soit à cause de coordination inhibitrice des groupements fonctionnels. Parallèlement, la formation de produits secondaires issu de l'hydrovinylation de l'alcyne est souvent observée dans ces cas particulier.

La réaction se montre sélective lors de l'emploi d'alcynes symétriques, et est favorisée avec les substrats appauvris en électrons. Par contre, la réaction est moins efficace avec les alcynes comportant des groupements électrodonneurs.

La réaction d'oxydation en mode tandem de dérivés-1,3-butadiènes dissymétriques s'avère difficile car elle n'est pas sélective et dépend de plusieurs paramètres tels que le co-oxydant, la température et la concentration du milieu réactionnel. Cependant, cette synthèse reste un grand défi à relever.

Malgré la présence de quelques méthodes d'oxydations rapportées par la littérature, il n'y a pas eu vraiment de procédé général pouvant s'appliquer aux dérivés-1,3-butadiènes dissymétriques.

Les résultats obtenus sont très encourageants ; ils justifient selon ces enchainements réactionnels d'oxydations, l'aboutissement et le dénouement de futures étapes, afin d'aller vers d'autres résolutions et d'autres résultats.

## **Chapitre 3**

### **Synthèse de molécules polyfonctionnelles par métathèse croisée d'oléfines**

## I. Aperçu bibliographique sur la synthèse de molécules polyfonctionnelles par métathèse croisée d'oléfines

### 1. Introduction

La découverte du catalyseur Wilkinson-Osborn permettant l'hydrogénation des oléfines<sup>1</sup> et sa version asymétrique développée par Kagan peu de temps après<sup>2</sup> furent d'envergure primordiale dans le développement de la catalyse homogène. De plus en plus d'efforts sont fournis dans cette voie dont l'intérêt premier est la compréhension des mécanismes réactionnels incluant dans la formation des nouvelles molécules.

Les répercussions de cette compréhension sont directement observées dans le domaine de la synthèse organique. Elles ont permis d'une part, une meilleure optimisation de plusieurs réactions et d'autre part, une augmentation nette de leur sélectivité.

Parmi les nombreuses réactions catalytiques en phase homogène, les plus importantes demeurent celles qui impliquent la formation de nouvelles liaisons C-C. Celles-ci occupent une place essentielle dans la chimie organique et la science des matériaux.

De ce fait, La réaction de métathèse est devenue l'une des réactions chimiques les plus importantes dont l'application varie du domaine industriel, lors de la préparation des polymères<sup>3</sup>, au domaine pharmaceutique, lors de la préparation de molécules biologiquement actives<sup>4,5</sup>.

### 2. Définition de la réaction de métathèse

L'étymologie du mot métathèse provient du mot grec « Metayesiz » qui signifie transposition. Ainsi, le mot métathèse peut être utilisé lorsque, par exemple, dans une solution contenant deux paires d'ions, ils sont échangés afin de produire la paire la plus stable<sup>6</sup>.

De la même manière, deux carbènes appartenant à une oléfine peuvent être échangés pour former, s'ils sont différents, deux oléfines symétriques.

Il en sera de même lors de l'emploi d'alcynes disubstitués (**Schéma 106**).

<sup>1</sup> D. Evans, J. A. Osborn, F. H. Jardine, G. Wilkinson, *Nature*. **1965**, 208, 1203.

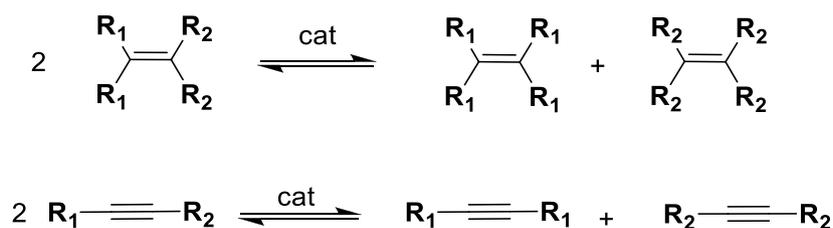
<sup>2</sup> H. Kagan, T. P. Dang, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 481.

<sup>3</sup> K. J. Ivin, J. C. Mol, *Olefin Metathesis and Metathesis Polymerization*, Academic Press, New York, **1997**

<sup>4</sup> A. Deithers and S. F. Martin, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 2199.

<sup>5</sup> C. S. Higman, J. A. M. Lummiss, D. E. Fogg, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, 55, 3552.

<sup>6</sup> A. Loupy, B. Tchoubar and D. Astruc, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 1141.



**Schéma 106.** Echange de carbènes/ carbynes par réaction de métathèse.

### 3. Histoire de la réaction de métathèse

Le nom « métathèse » a été attribué pour cette réaction par Calderon en 1967<sup>7</sup>. Toutefois, la première observation de métathèse s'est faite en 1931, lors de l'utilisation du propène à température élevée.

Les premières réactions catalysées ont été signalées en 1950 dans les rapports des chimistes H. S. Eleuterio, E. F. Peters, B. L. Evering, R. L. Banks et G. C. Bailey des industries pétrolières « Du Pont », « Standard Oil » et « Phillips Petroleum » qui décrivent que le propène conduit à l'éthylène et au but-2-ène lorsqu'il est chauffé en présence de molybdène<sup>8</sup>.

Ceci a mené à la mise au point d'un important procédé industriel nommé « SHOP », pour synthétiser des alcènes linéaires par oligomérisation de l'éthylène<sup>9</sup>.

Cette réaction se fait en présence d'oxyde de ruthénium(IV) supporté sur de l'alumine. Elle permet la préparation de plusieurs alcènes en même temps et de les séparer à la fin du procédé (**Schéma 107**).

<sup>7</sup> N. Calderon, *Tetrahedron Lett.* **1967**, 34, 3327.

<sup>8</sup> M. R. Rouhi, *Chem. Eng. News.* **2002**, 29 (December 23).

<sup>9</sup> W. Keim, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1990**, 29, 235.

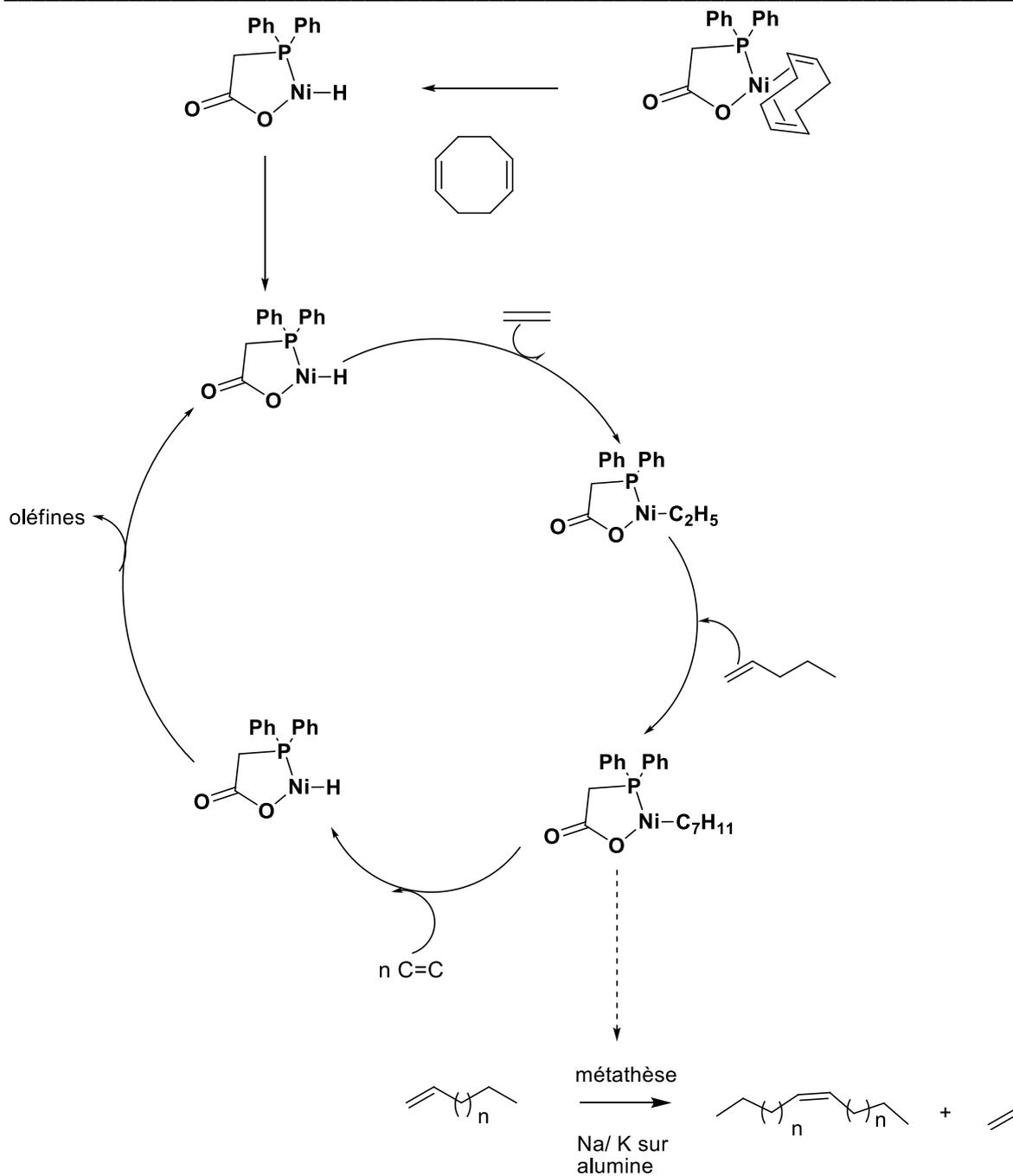
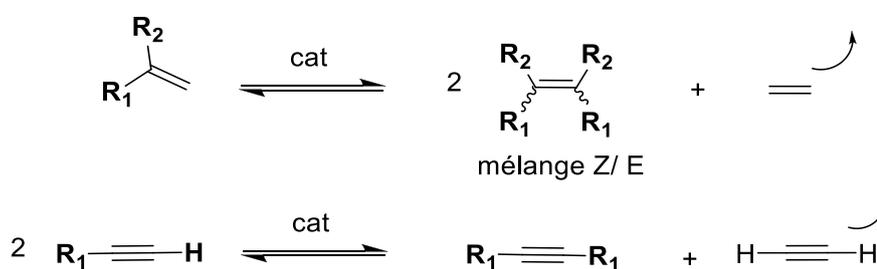


Schéma 107. Procédé SHOP.

#### 4. Mécanisme réactionnel de de métathèse d'oléfines

La première polymérisation du norbornène par le système  $WCl_6 / AlEt_2Cl$  a été rapporté indépendamment en 1960 par Eleuterio<sup>10</sup>, puis par Truett<sup>11</sup>. Mais il faut attendre jusqu'en 1967 pour que la ROMP et l' ADMET soit reconnues en tant que réaction de métathèse.

La réaction de métathèse est une réaction sous contrôle thermodynamique, d'où la réversibilité des étapes de la réaction. Néanmoins, en chimie fine ce problème peut être contourné en employant des oléfines terminales (alcène ou alcyne) lors de la réaction qui permettent la génération de l'éthylène (acétylène). Ceci aide à déplacer l'équilibre dans le sens de la formation des produits de la réaction de la métathèse (**Schéma 108**).



**Schéma 108.** Métathèse des oléfines terminales.

À la fin des années 1960, la réaction de métathèse était très mystérieuse. Les systèmes catalytiques définis à cette époque étaient :

- soit des oxydes tels que  $WO_3/SiO_2$  utilisés dans l'industrie pour la transformation du propène en éthylène ou en but-2-ène,
- soit des dérivés du système Ziegler- Natta  $WCl_6$  (ou  $MoCl_5$ ) +  $AlX_nR_3$  n ou  $(SnR_4)$ .

Plusieurs mécanismes réactionnels ont été proposés notamment ceux de Calderon<sup>12</sup>, Casey<sup>13,14</sup> et Grubbs<sup>15</sup>. Le premier passe par un intermédiaire  $\pi$ -cyclobutane métal (**Figure 15**), le deuxième par un complexe tetraméthylène (**Figure 16**) et le troisième par intermédiaire métallacyclopentane (**Figure 17**) (**Schéma 109**) .

<sup>10</sup> H. S. Eleuterio, German Pat. 1072811, **1960**.

<sup>11</sup> W. L. Truett, D. R. Johnson, I. M. Robinson, B. P. Montague, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 2337.

<sup>12</sup> N. Calderon, *Acc. Chem. Res.* **1972**, 5, 127.

<sup>13</sup> C. P. Casey, H. E. Tuinstra, M. C. Saeman, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 608.

<sup>14</sup> C. P. Casey, T. J. Burkhardt, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 96, 7808.

<sup>15</sup> R. H. Grubbs, D. D. Cam, C. Hoppin, P. L. Burk, D. D. Carr, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 3478.

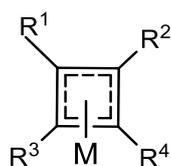


Figure 15

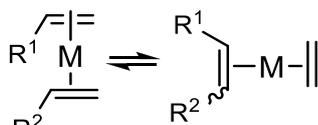


Figure 16

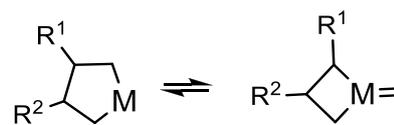
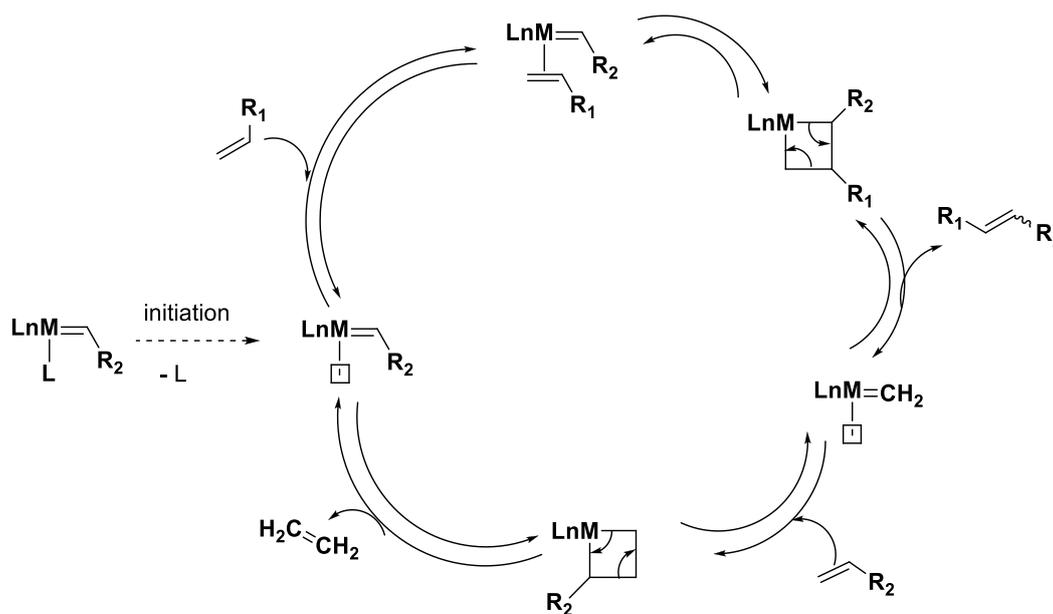


Figure 17

**Schéma 109.** Mécanismes réactionnels proposés pour la réaction de métathèse.

Prenant en considération le rapport de Fischer sur la synthèse de complexe tungstène-carbène<sup>16</sup>, de Natta sur la polymérisation par ouverture du cycle catalysée avec un mélange  $WCl_6/AlEt_3$ <sup>17</sup> et celui de Bailey sur la synthèse d'éthylène et de but-2-ène à partir du propène catalysé par  $W(CO)_6$  sur alumine<sup>18</sup>, Yves Chauvin propose en 1970, un autre mécanisme réactionnel dont l'intermédiaire est un métallacyclobutane qui va se scinder par rétrocycloaddition ce qui va conduire à la formation d'un carbène et d'une oléfine<sup>19</sup> (Schéma 110).



**Schéma 110.** Mécanisme réactionnel de la réaction de métathèse proposé par Chauvin

Chauvin ne s'arrête pas là. Il publie différents rapports qui confirment son mécanisme réactionnel tels que :

- la préparation de diène C-9, C-10 et C-11 à partir de cyclopentène et de pent-2-ène.

<sup>16</sup> E. O. Fischer, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1964**, 580.

<sup>17</sup> G. Natta, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1964**, 3, 723.

<sup>18</sup> R. L. Banks, G. C. Bailey, *Int. Eng. Prod. Dev.* **1964**, 3, 170.

<sup>19</sup> Y. Chauvin, J. L. Hérisson, *Die Makromol. Chem.* **1970**, 141, 161.

- 
- la synthèse du propène, à partir du but-2-ène qui procède par méthylation du tugestène, qui met en évidence l'espèce de propagation de la réaction de métathèse, soit « le complexe métal-carbène  $W=CH_2$ <sup>20</sup> ».

Le mécanisme proposé par Chauvin fut validé en premier lieu par Katz<sup>21,22</sup>. Par la suite, d'autres travaux mécanistiques ont été menés par Schrock<sup>23</sup> et Casey<sup>13</sup>, puis viennent à la fin les résultats de Grubbs qui concordent avec ceux de Chauvin sur l'espèce de propagation dans la réaction de métathèse et qui est bien un métal-carbène<sup>15</sup>.

Toutefois, c'est Schrock qui a réussi à préparer et à isoler un tel carbène dit alkylidène, qui porte désormais son nom<sup>24</sup> soit « carbènes de Schrock ».

A la différence du carbène de Fischer, le carbène de Schrock ne comporte pas d'hétéroatome en  $\alpha$  de la liaison métal-alkylidène. Ceci rend le centre métallique électrophile et le carbène nucléophile.

La compréhension du mécanisme réactionnel a permis un bond aux réactions de métathèse à partir des anciens systèmes catalytiques qui étaient alors mal définis. Aussi, une course accrue et acharnée vers la préparation de catalyseurs de plus en plus performants en métathèse. A la fin des années 1980, Schrock<sup>25</sup> synthétise des catalyseurs de base de molybdène et de tungstène qui sont très réactifs mais très sensibles à l'humidité et à l'air ce qui rend leurs préparations, leurs conservations et leurs manipulations délicates.

Cependant, ce problème fut rapidement résolu grâce à l'apparition des catalyseurs de Grubbs à base de ruthénium. C'est un métal moins oxophile que le molybdène et le tungstène. Ceci rend son utilisation facile et lui confère une grande stabilité envers différents groupements fonctionnels<sup>26</sup>.

Ce progrès dans le domaine de la recherche scientifique a été récompensé du prix Nobel de 2005, attribué aux trois chercheurs pionniers de la réaction de métathèse soit Schrock, Grubbs et Chauvin.

Depuis, la réaction de métathèse a été classifiée en quatre réactions bien distinctes :

---

<sup>20</sup> Y. Chauvin, C. R. Seances, Acad. Sci., Ser. C, **1973**, 276, 169

<sup>21</sup> T. J. Katz, J. McGinnis, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 1592.

<sup>22</sup> T. J. Katz, R. Rothchild, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 2519.

<sup>23</sup> R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, 42, 4592

<sup>13</sup> C. P. Casey, H. E. Tuinstra, M. C. Saeman, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 608.

<sup>15</sup> R. H. Grubbs, D. D. Cam, C. Hoppin, P. L. Burk, D. D. Carr, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 3478.

<sup>24</sup> R. R. Schrock, J. D. Fellmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 3359

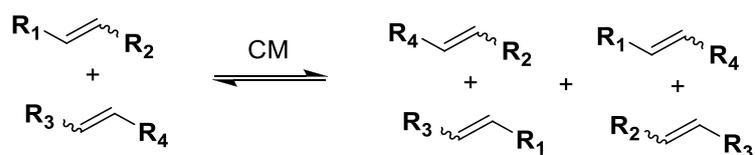
<sup>25</sup> R. R. Schrock, J. S. Murdzek, G. C. Bazan, J. Robbins, M. DiMare, M. O'Regan, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 3875.

<sup>26</sup> P. Schwab, M. B. France, J. W. Ziller, R. H. Grubbs, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1995**, 34, 2039.

## 5. Types de réactions de métathèse

### 5.1. La métathèse croisée (CM)

La métathèse croisée d'oléfine (cross metathesis CM) consiste à une redistribution des groupements alkylidènes, comportés par deux oléfines différentes. Ceci conduit à la formation de nouvelles oléfines sous forme d'un mélange *Z/E*<sup>27</sup> (**Schéma 111**).



**Schéma 111.** Réaction de métathèse croisée

Une des applications industrielles de la réaction de CM en pétrochimie est la transformation du propène en but-2-ène et éthylène<sup>28</sup>.

### 5.2. La polymérisation métathétique par ouverture du cycle (Ring opening metathesis polymerization ROMP)

La ROMP est une réaction de polymérisation en chaîne qui permet de casser les liaisons C=C appartenant à un cycle tendu et de les lier entre elles pour former un polymère.

Parmi les applications industrielles de la ROMP, on peut citer la préparation du polynorborène et du polyoctènène<sup>29</sup> (**Schéma 112**).



**Schéma 112.** Préparation du polynorborène

<sup>27</sup> A. K. Chatterjee, T.L. Choi, D. P. Sanders, R. H. Grubbs. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125,11360

<sup>28</sup> L. F. Heckelsberg, R. L. Banks, G. C. Bailey, *Ind. Eng. Chem. Prad. Res. Dev.* **1968**, 7, 29.

<sup>29</sup> R. H Grubbs, B.M. Novak, *Adv. Polym. Sei.* **1992**, 102, 47.

### 5.3. La métathèse de diène acyclique (ADMET)

La métathèse de diène acyclique (ADMET) est une réaction de polymérisation par condensation d'une oléfine  $\alpha,\omega$  conduisant à la formation d'un polymère insaturé terminale et d'une oléfine à basse masse molaire<sup>30</sup> (Schéma 113).



Schéma 113. Réaction de métathèse de diène acyclique.

### 5.4. La métathèse par fermeture du cycle (Ring Closing metathesis RCM)

La RCM est une réaction où l'on forme une oléfine cyclique (5, 6 voire 7 chaînons) avec un dégagement d'alcène à basse masse molaire.

La RCM emploie une di-oléfine comme substrat de départ<sup>31</sup> (Schéma 115).

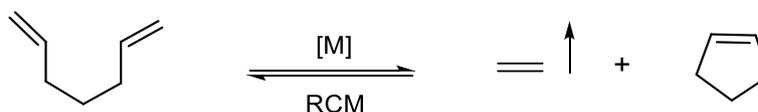


Schéma 114. Réaction de métathèse par fermeture du cycle.

## 6. Obtention de molécules polyfonctionnelles par métathèse croisée (CM)

Parmi toutes ces réactions catalytiques dont l'objectif est la formation de nouvelles liaisons C-C, la seule méthode qui permette une fonctionnalisation directe de l'oléfine obtenue reste la métathèse croisée (CM). Ceci est permis grâce à la commercialisation de catalyseurs possédants une grande réactivité et tolérance vis-à-vis de divers groupements fonctionnels comportés par les oléfines utilisées. Parmi ces complexes, on citera le catalyseur de Grubbs de première (GI)<sup>32</sup> et de seconde génération (GII)<sup>33</sup>.

<sup>30</sup> T. W. Baughman, K. B. Wagener, In *Metathesis Polymerization*; Buchmeiser, M. R., Ed.; Advances in Polymer Science; Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, **2005**; Vol. 176, pp. 1.

<sup>31</sup> R. H. Grubbs, S. J. Miller, G. C. Fu, *Ace. Chem. Res.* **1995**, 28, 446.

<sup>32</sup> M. S. Sanford, J. A. Love, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 6543.

<sup>33</sup> P. Schwab, R. H. Grubbs, J. W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 100.

Comparativement à ces consœurs comme la ROMP<sup>34</sup> et la RCM<sup>35</sup>, la métathèse croisée (CM) reste moins étudiée car le catalyseur nécessite une forte enthalpie afin d'être actif et les produits formés ont une stéréosélectivité impossible à prédire.

Cependant, une nette amélioration de la sélectivité et de la stéréosélectivités<sup>36</sup> est observée lors de l'emploi d'oléfines comportant des groupements électroattracteurs en  $\alpha$  de la double liaison C=C.

Stéréotypées selon la fonction qu'elle comporte et leur réactivité, les oléfines utilisées en CM en présence d'un catalyseur de Grubbs seconde génération (**GII**) sont divisées en 4 groupes bien distincts<sup>27</sup> :

#### **Oléfines de Type I :**

Ce sont des oléfines terminales qui homodimérisent très rapidement (self-métathèse) et qui conduisent à un produit aussi réactif en CM que les substrats de départ employés.

Parmi ces oléfines on citera : les alcools<sup>37</sup>, esters<sup>38</sup> et halogénures allyliques<sup>39</sup>, allyles silane<sup>40</sup> et allyles phosphonate<sup>41</sup>.

#### **Oléfines de Type II :**

Ce sont des oléfines terminales qui homodimérisent très lentement (self-métathèse) et qui conduisent à un produit peu réactif en CM.

Parmi ces oléfines on citera : les acrylates, l'acroléine, vinylcétone, vinylépoxyde<sup>42</sup>, acide acrylique et acrylamide<sup>43</sup>.

#### **Oléfines de Type III :**

Ce sont des oléfines qui n'homodimérisent pas, mais qui restent actives en CM avec les oléfines de types I et II. Parmi ces oléfines on citera les vinylphenylsulfone<sup>44</sup>.

<sup>34</sup> U. Frenzel, O. Nuyken, *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* **2002**, *40*, 2895.

<sup>35</sup> T. M. Trnka, R. H. Grubbs, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18.

<sup>36</sup> A. K. Chatterjee, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1751.

<sup>27</sup> A. K. Chatterjee, T. L. Choi, D. P. Sanders, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11360.

<sup>37</sup> F. D. Toste, A. K. Chatterjee, R. H. Grubbs, *Pure Appl. Chem.* **2002**, *74*, 7.

<sup>38</sup> L. Zhang, J. W. Herndon, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4471.

<sup>39</sup> A. K. Chatterjee, F. D. Toste, T. L. Choi, R. H. Grubbs, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 634.

<sup>40</sup> S. BouzBouz, E. De Lemos, J. Cossy, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 627.

<sup>41</sup> A. K. Chatterjee, T. L. Choi, R. H. Grubbs, *Synlett.* **2001**, 1034.

<sup>42</sup> A. K. Chatterjee, J. P. Morgan, M. Schöll, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3783.

<sup>43</sup> T. L. Choi, A. K. Chatterjee, R. H. Grubbs, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 1277

<sup>44</sup> K. Grela, M. Bieniek, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6425.

**Oléfines de Type IV :**

Ce sont des oléfines qui sont inertes en CM et qui ne désactivent pas le catalyseur, tels que les vinyl-nitro oléfines.

Grace à la classification des oléfines, une meilleure sélectivité peut être assurée lors de la CM en choisissant des substrats de type différent lors de la réaction<sup>27</sup> (**tableau 11**).

**Tableau 11** : Classification des oléfines selon leur réactivité

Type I- Homodimérise rapidement, les homodimères formés sont actifs en CM.	↑ réactivité croissante
Type II- Homodimérise moins rapidement, les homodimères formés sont peu actifs en CM.	
Type III- N'homodimérise pas.	
Type IV- Inerte en CM.	

Cela nous conduit à la formation de substrats polyfonctionnels variant de la synthèse de polymères<sup>45</sup> aux molécules plus complexes<sup>46</sup> et ce par post-transformations sur la fonction comportées sur le produit obtenu.

Par exemple lors de l'hydrogénation catalytique du produit obtenu lors métathèse croisée avec l'acrylonitrile conduisant à la formation de dérivés aminées<sup>47</sup> ainsi que d'autres exemples rapportés par Andrade en 2011<sup>48</sup>.

Classés en tant qu'oléfines de type II, les dérivés acryliques homodimérisent très lentement en présence du catalyseur de Grubbs seconde génération (**Schéma 115**).

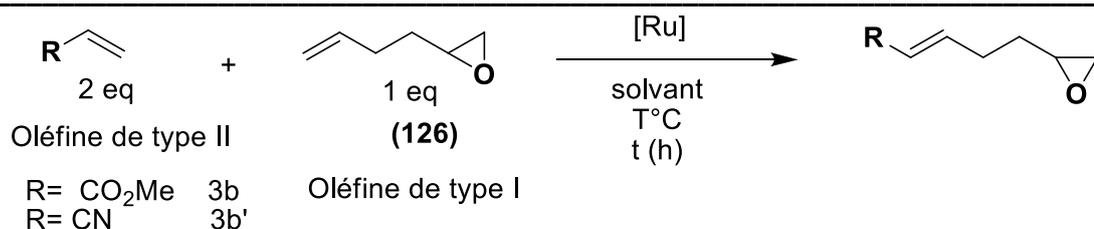
<sup>27</sup> A. K. Chatterjee, T.L. Choi, D. P. Sanders, R. H. Grubbs. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125,11360.

<sup>45</sup> X. Miao, R. Malacea, C. Fischmeister, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *Green Chem.* **2011**, 13, 2911.

<sup>46</sup> M. Commandeur, C. Commandeur, J. Cossy, *Org. Lett.* **2011**, 13, 6018.

<sup>47</sup> X. Miao, C. Fischmeister, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, J. L. Dubois, J. L. Couturier, *ChemSusChem.* **2012**, 5, 1410.

<sup>48</sup> G. Sirasani, T. Paul, R. B. Andrade, *Tetrahedron.* **2011**, 67, 2197.



**Schéma 115.** Métathèse croisée entre les oléfines électrodefiscentes et le 1,2-époxyhex-5-ène(126)

Classé en tant qu'oléfine de type I, le 1,2-époxyhex-5-ène, homodimérise rapidement en présence d'un catalyseur de Grubbs seconde génération. Ce substrat n'a jamais été utilisé en métathèse croisée avec un dérivé acrylique mais fut employé déjà une fois par Grela pour tester l'activité catalytique de ces catalyseurs<sup>49</sup> et une autre fois par Cossy, lors de la préparation de dérivés vinyloxazole<sup>50</sup>.

Dans le but d'obtenir des molécules polyfonctionnelles, nous nous sommes intéressés à la métathèse croisée de l'acrylate de méthyle ainsi que l'acrylonitrile avec le 1,2-époxyhex-5-ène, suivie de l'hydrogénation catalytique du produit obtenu en mode tandem puis à l'ouverture de l'époxyde en utilisant divers nucléophile, les résultats obtenus seront résumés ci-dessous :

<sup>49</sup> A. Kirschning, Ł. Gułajski, K. Mennecke, A. Meyer, T. Busch, K. Grela, *Synlett*. **2008**, 17, 2692.

<sup>50</sup> T. J. Hoffman, J. H. Rigby, S. Arseniyadis, J. Cossy, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 2400.

## II. Description de nos travaux de synthèse de molécules polyfonctionnelles par métathèse croisée d'oléfines

### 1. Métathèse croisée du 1,2-époxyhex-5-ène et de l'acrylate de méthyle

La métathèse croisée avec l'acrylate de méthyle est la première étape de cette transformation qui nécessite une optimisation de la réaction. Différentes conditions réactionnelles sont testées incluant

- La concentration
- Les solvants
- Les catalyseurs
- La charges catalytiques (sachant que dans les réactions de métathèse croisée avec les oléfines comportant des groupements électroattracteurs, la charge catalytique varie entre 5 mol %<sup>51</sup>-20 mol %<sup>52</sup>). Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau 12:

**Tableau 12** : Optimisation de la réaction de métathèse croisée (CM) entre l'acrylate de méthyle avec le 1,2-époxyhex-5-ène.

Entrées	[C] (mol/L)	catalyseur (mol %)	BQ (mol %)	Conversion* (%)	Isomérisation (%)
1	0.5	1	5	100	13
2	0.5	2	5	100	15
3	0.5	1	10	95	7.6
4	0.5	2	10	100 (69)	7
5	0.25	2	10	95	8
6	1	2	10	100	10
7	0.5	2	10	100	8
8	0.5	2	10	90	11

\* Les conversions sont calculées par RMN et CPG en utilisant le n-dodécane (20µL) comme étalon interne.

<sup>51</sup> S. J. Connon, S. Blechert, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, 42, 1900.

<sup>52</sup> S. Fustero, M. Sanchez-Rosello, J. F. Sanz-Cervera, J. L. Acena, C. del Pozo, B. Fernandez, A. Bartolome, A. Asensio, *Org. Lett.* **2006**, 8, 4633.

Basés sur les travaux rapportés par Meier<sup>53</sup> et des résultats obtenus, l'utilisation d'un large excès en acrylate de méthyle (2 eq), du chauffage à haute température (80°C) ainsi que d'une concentration de [0.5 M] sont nécessaires afin d'assurer une conversion totale des substrats de départ.

La réaction de métathèse croisée n'est pas sélective, en plus du premier sous-produit issu de l'homodimérisation de l'acrylate de méthyle, le deuxième sous-produit obtenu est issu de la migration de la double liaison de l'oléfine terminale. Cependant, cette réaction ne peut être complètement évitée mais peut être diminuée (isomérisation < 10%) (tableau 12, entrées 3,4) en utilisant la *p*-benzoquinone comme additif<sup>54</sup> à 10 mol %.

Par contre la charge catalytique ne peut être diminuée à 1 mol% car d'une part la conversion se retrouve réduite à 95 % (tableau 12, entrée 2) et de l'autre le taux de l'isomérisation de la double liaison augmente (tableau 12, entrées 1-2).

Le remplacement des solvants généralement utilisés<sup>55</sup> par le diméthylcarbonate (DMC) qui est un solvant vert compatible avec les catalyseurs de métathèse à base de ruthénium<sup>56</sup> conduit à la conversion totale du substrat de départ (tableau 12, entrée 7).

En se basant sur des résultats précédant obtenus lors de la métathèse croisée du 1,2-époxyhex-5-ène avec l'acrylate de méthyle, l'utilisation du catalyseur de Zhan-1B est essentiel afin d'assurer des conversions totales des substrats de départ (tableau 12, entrée 8).

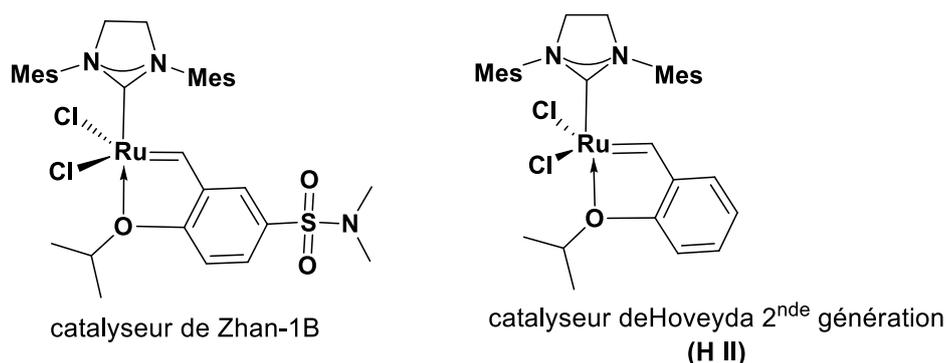
Le catalyseur de Zhan-1B est un catalyseur de type Hoveyda de seconde génération qui ne contient pas de phosphine, c'est ce qui nous permet de chauffer à haute température sans pour autant craindre la décomposition du catalyseur (**Figure 18**).

<sup>53</sup> A. Rybak, M. A. R. Meier, *Green Chem.* **2007**, *9*, 1356.

<sup>54</sup> S. H. Hong, D. P. Sanders, C. W. Lee, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17160.

<sup>55</sup> R. K. Henderson, C. Jiménez-González, D. J. C. Constable, S. R. Alston, G. G. A. Inglis, G. Fisher, J. Sherwood, S. P. Binks, A. D. Curzons, *Green Chem.* **2011**, *13*, 854.

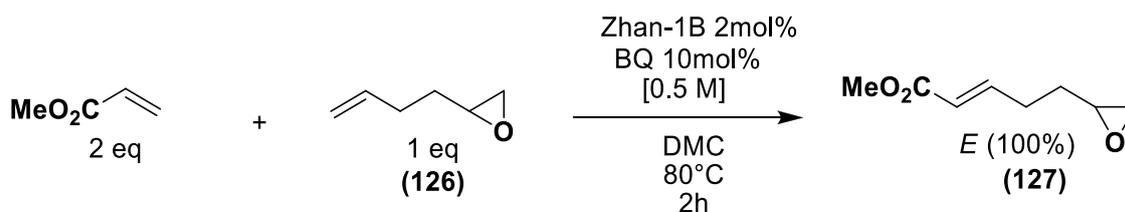
<sup>56</sup> X. Miao, C. Fischmeister, C. Bruneau, P.H. Dixneuf, *ChemSusChem.* **2008**, *1*, 813.



**Figure 18.** Catalyseur de type Hoveyda de seconde génération.

Des travaux récemment publiés par Fogg<sup>57</sup> confirment la performance catalytique de la seconde génération Hoveyda par rapport à celle de Grubbs seconde génération contenant une phosphine qui, une fois libérée, va réagir avec l'acrylate de méthyle conduisant à la décomposition du catalyseur.

Les meilleures conditions réactionnelles lors de la métathèse croisée entre l'acrylate de méthyle et le 1,2-époxyhex-5-ène sont l'utilisation du catalyseur Zhan-1B à 2mol%, en présence de 10mol% de benzoquinone, le produit est isolé avec un bon rendement de 69% par distillation fractionnée sous forme d'un seul isomère *E* ce qui est toujours observée lors de l'utilisation de l'acrylate de méthyle<sup>45</sup> (**Schéma 116**).



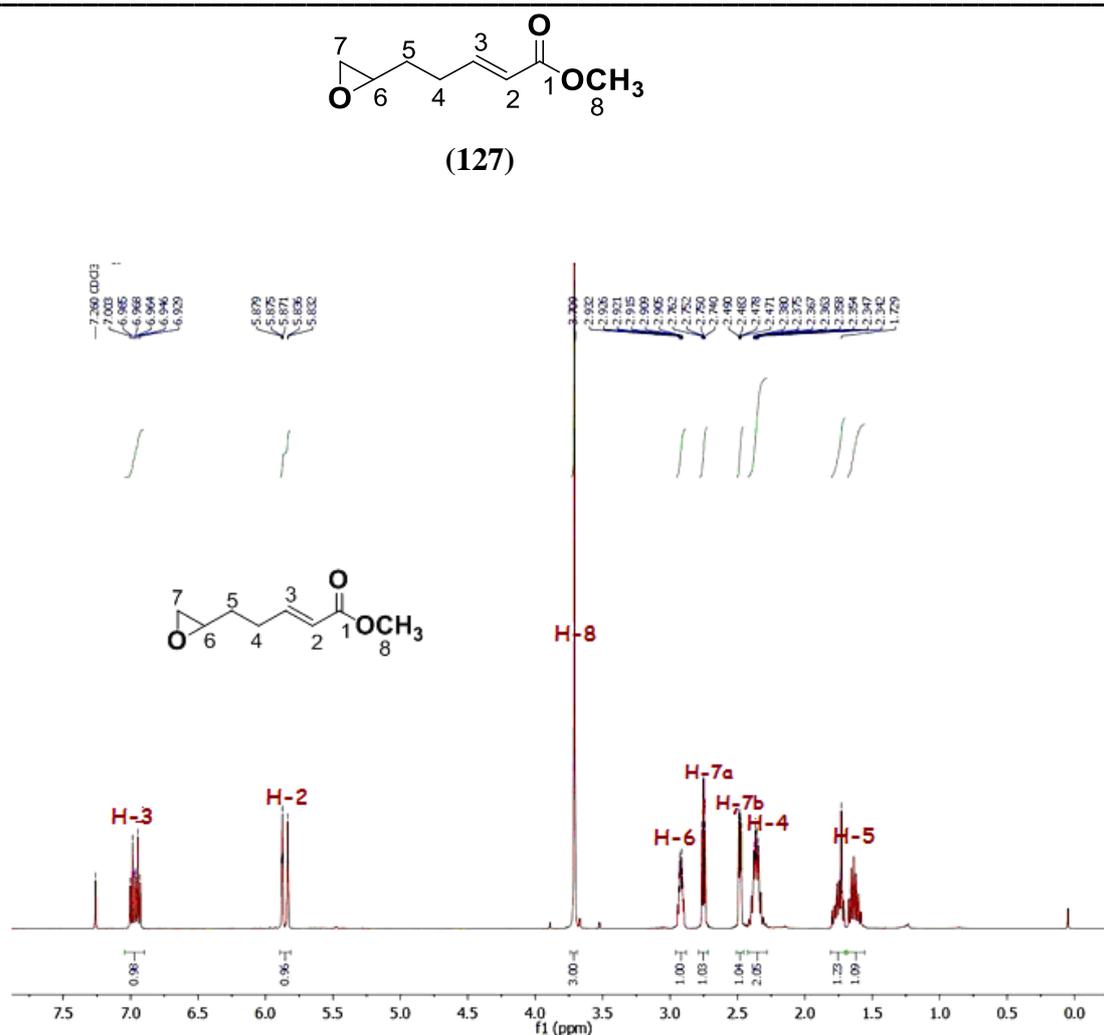
**Schéma 116.** Métathèse croisée entre l'acrylate de méthyle et le 1,2-époxyhex-5-ène(**126**)

Les résultats de l'identification établis par les méthodes spectroscopiques (RMN du proton et du carbone-13) du produit (**127**) sont en accord avec la structure proposée.

Le produit (**127**) est caractérisé en RMN <sup>1</sup>H par les signaux suivants :

<sup>57</sup> G. A. Bailey, D. E. Fogg, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 7318.

<sup>45</sup> X. Miao, R. Malacea, C. Fischmeister, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *Green Chem.* **2011**, 13, 2911.

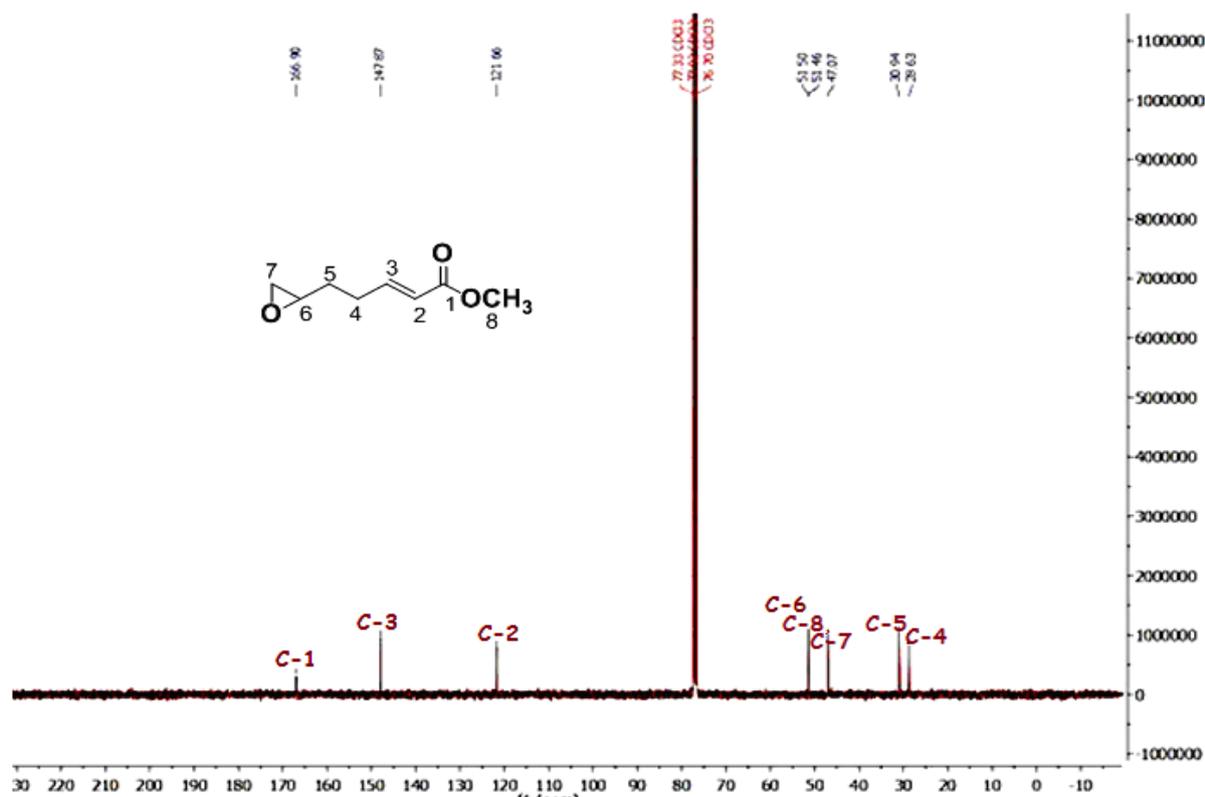


**Figure 19.** Spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé (127): (*E*)-5-(oxiran-2-yl) pent-2-énoate de méthyle (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

- Le premier signal apparaît dans la zone aliphatique insaturée sous forme de doublet de triplet d'intégration 1H à 6.96 ppm avec une constante de couplage ( $^3J$ ) de 15.6 Hz et 6.8Hz. Ce signal correspond à un proton H-3 appartenant à l'oléfine qui couple tout d'abord avec un proton H-2 appartenant à l'oléfine qui se trouve en position *trans* (*E*) formant un doublet. Ensuite, ce même proton résonne avec 2 autres protons avec une constante de couplage ( $J^3$ ) de 6.8 Hz formant un doublé de triplet.
- Le deuxième signal apparaît dans la zone aliphatique insaturée sous forme de doublet d'intégration 1H à 5.85 ppm avec une constante de couplage ( $^3J$ ) de 15.6 Hz qui correspond au proton H-2 qui couple avec le proton H-3 en position *trans* (*E*) formant un doublet.

- Le troisième signal apparaît sous forme d'un singulet d'intégration 3H à 3.71 ppm qui correspond au proton H-8 appartenant au groupement O-CH<sub>3</sub>.
- Le quatrième signal apparaît sous forme d'un multiplet d'intégration 1H à 2.95-2.90ppm correspondant au proton H-6 appartenant à l'époxyde.
- Le cinquième signal apparaît sous forme d'un multiplet d'intégration 1H à 2.78 ppm correspondant au proton H-7a appartenant à l'époxyde.
- Le sixième signal apparaît sous forme d'un doublet dédoublés d'intégration 1H à 2.48 ppm avec une constante de couplage de 4.9 Hz et de 2.7 Hz correspondant au proton H-7b appartenant à l'époxyde.
- Le septième signal apparaît sous forme d'un multiplet d'intégration 2H à 2.40-2.30 ppm correspondant au H-4 (CH<sub>2</sub>) en position α de la double liaison.
- Le huitième signal apparaît sous forme d'un multiplet d'intégration 2H à 1.78-1.55ppm correspondant au H-5 (CH<sub>2</sub>) en α de l'époxyde.

Le produit (**127**) est caractérisé en RMN <sup>13</sup>C par les signaux suivants :



- Le (C-1) apparaît à 166.9 ppm correspond au carbone du carbonyle de la fonction ester.
- Les carbones hybridés  $sp^2$  appartenant à la zone aliphatique insaturée à 147.8 (C-3) et (C-2) à 121.7 ppm.
- Les carbones hybridés  $sp^3$  qui sont dans les champs forts entre 51.5, 51.4 et 47.1 ppm correspondent successivement aux carbones (C-6), (C-8) et (C-7) liés à l'oxygène.
- Le carbone hybridé  $sp^3$  à 30.9 ppm est le carbone (C-5) qui se trouve en  $\alpha$  de l'époxyde.
- Le carbone hybridé  $sp^3$  à 28.6 ppm correspond au carbone (C-4) en  $\alpha$  de la double liaison.

## 2. Métathèse croisée du 1,2-époxyhex-5-ène et de l'acrylonitrile

Après avoir optimisé la métathèse croisée avec l'acrylate de méthyle et du 1,2-époxyhex-5-ène, nous avons modifié un peu le mode opératoire lors de la métathèse croisée avec l'acrylonitrile ou la concentration doit être diluée [0.05M] et où l'addition du catalyseur Zhan-1B (2mol%) se fait lentement dans le mélange réactionnel grâce l'aide d'une pompe à seringue selon les travaux rapportés précédemment par notre équipe<sup>15</sup>. Une conversion de 100% est obtenue et le produit (**128**) est isolé avec un rendement de 71% sous forme d'un mélange d'isomère *Z/E* (4/1). L'isomères *Z* est toujours majoritaire dans le cas de la métathèse croisée avec l'acrylonitrile<sup>58</sup> (Schéma 117).

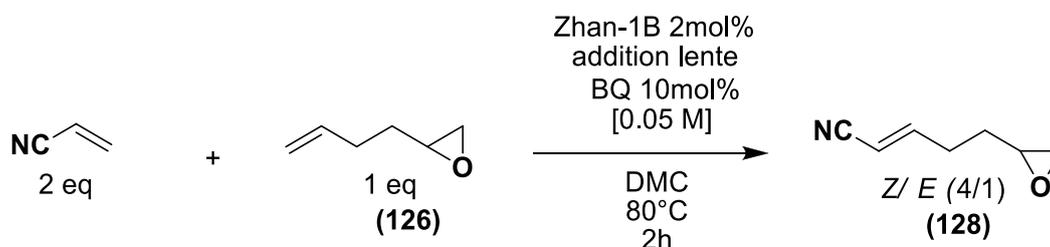
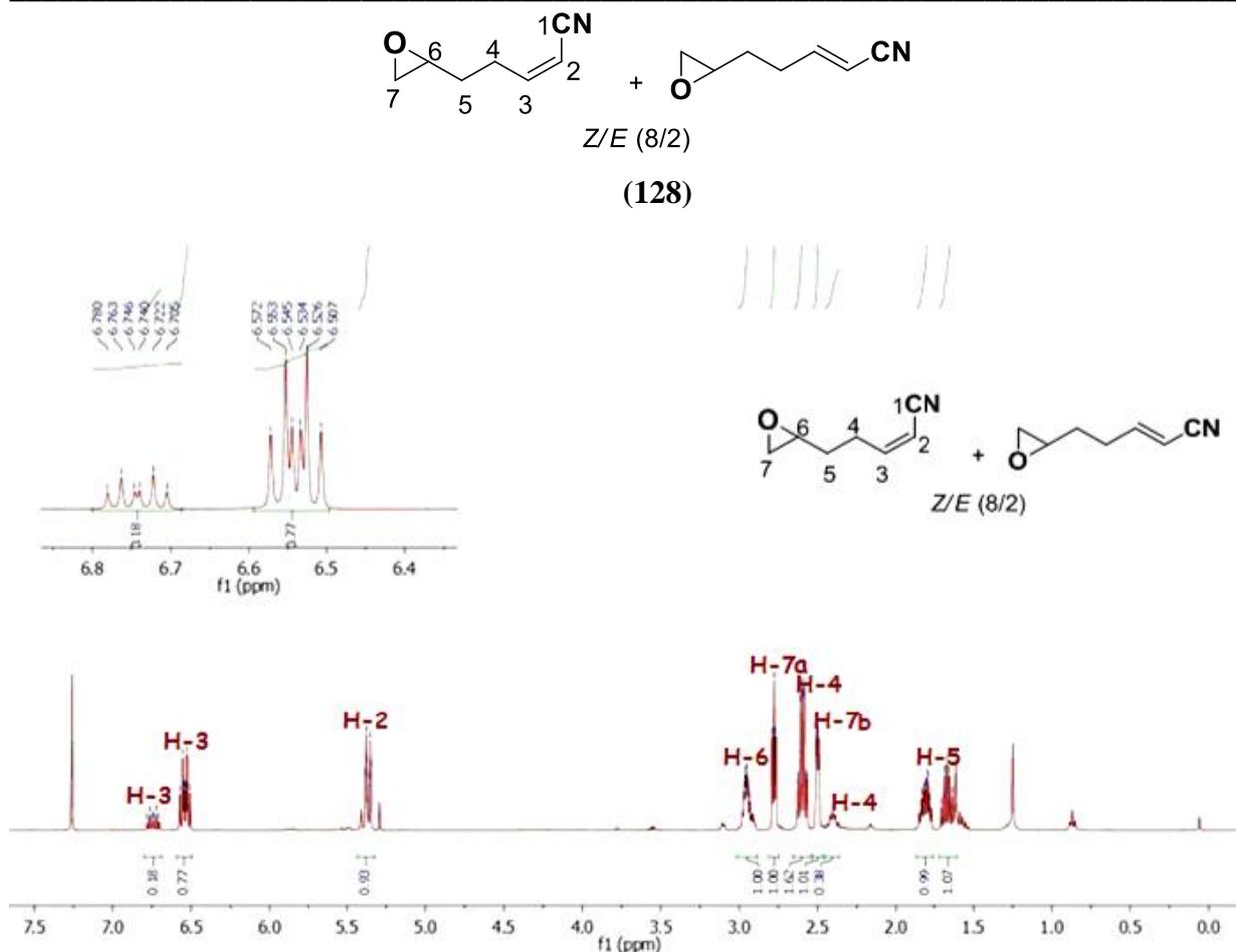


Schéma 117. Métathèse croisée entre l'acrylonitrile et le 1,2-époxyhex-5-ène(**126**).

Les résultats de l'identification établis par les méthodes spectroscopiques (RMN du proton et du carbone-13) du produit (**128**) sont en accord avec la structure proposée.

Le produit (**128**) se présente sous forme d'un mélange d'isomères *Z/E* (8/2), il se caractérise en RMN <sup>1</sup>H par les signaux suivants :

<sup>58</sup> K. Aihara, C. Komiya, A. Shikenaga, T. Inokuma, D. Takahashi, A. Otaka, *Org. Lett.* **2014**, 17, 696.

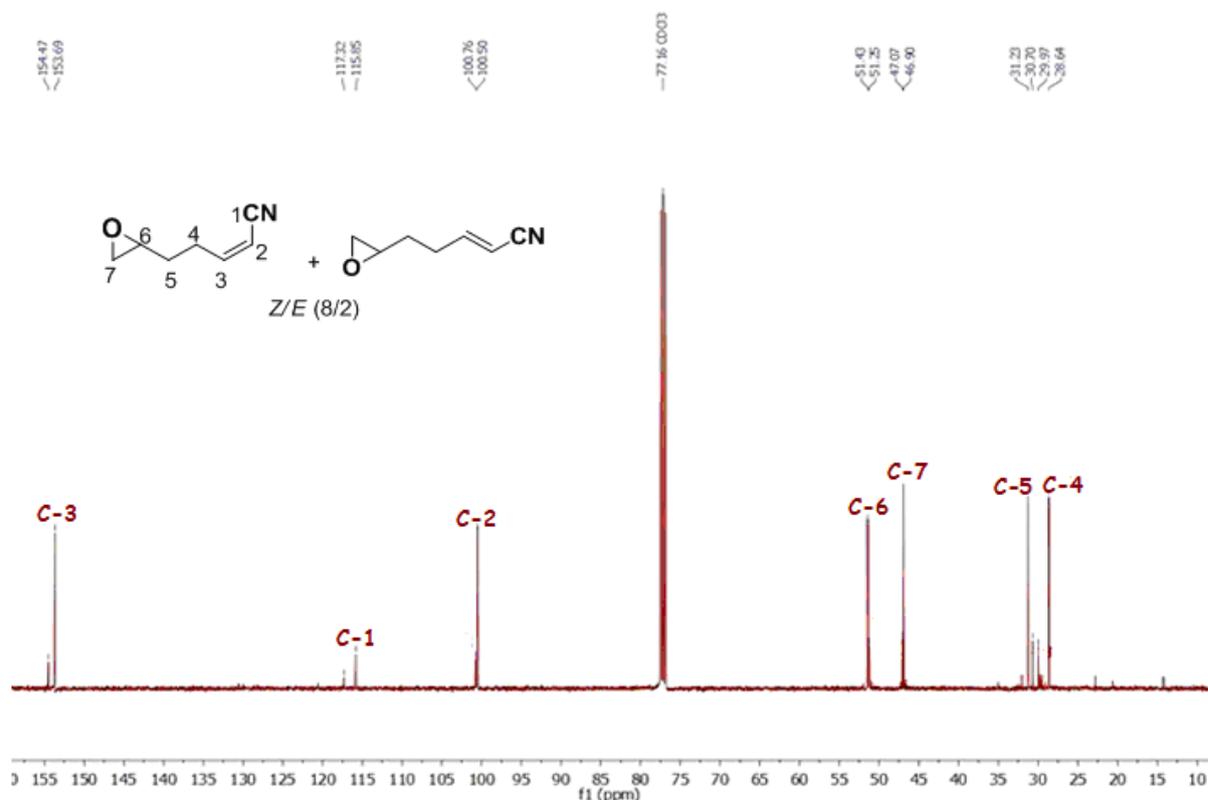


**Figure 21.** Spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé (128) : (*E*, *Z*) -1-Cyano-4-(oxiran-2-yl) but-1-ène (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

- Le premier signal apparaît dans la zone aliphatique insaturée sous forme d'un doublet de triplet d'intégration 0.18 H à 6.74 ppm avec une constante de couplage ( $^3J$ ) de 16.4 Hz et 6.9Hz. Ce signal correspond à un proton H-3 appartenant à l'oléfine qui couple tout d'abord avec un proton H-2 appartenant à l'oléfine qui se trouve en position *trans* (*E*) formant un doublet. Ensuite, ce même proton résonne avec 2 autres protons avec une constante de couplage ( $J^3$ ) de 6.8 Hz formant un doublet de triplet.
- Le deuxième signal apparaît dans la zone aliphatique insaturée sous forme d'un doublet de triplet d'intégration 0.77 H à 6.54 ppm avec une constante de couplage ( $^3J$ ) de 10.9 Hz et 7.6Hz. Ce signal correspond à un proton H-3 appartenant à l'oléfine qui couple tout d'abord avec un proton H-2 appartenant à l'oléfine qui se trouve en position *cis* (*Z*) formant un doublet. Ensuite, ce même proton résonne avec 2 autres protons avec une constante de couplage ( $J^3$ ) de 7.6 Hz formant un doublet de triplet.

- Le troisième signal apparaît dans la zone aliphatique insaturé sous forme 5.4-5.37 ppm sous forme de multiplet d'intégration 0.93 H. Ce signal est un mélange de 2 signaux superposés dont le premier correspond au proton H-2 qui couple avec H-3 avec une constante de couplage ( $^3J$ ) de 16.4 Hz correspondant à l'isomère *trans* (*E*). Le deuxième correspond au proton H-2 qui couple avec H-3 avec une constante de couplage ( $^3J$ ) de 10.9 Hz correspondant à l'isomère *cis* (*Z*).
- Le quatrième signal apparaît sous forme de multiplet d'intégration 1H à 2.96-2.90ppm correspondant au premier proton H-6 (CH) appartenant à l'époxyde .
- Le cinquième signal apparaît sous forme d'un multiplet d'intégration 1H à 2.80-2.75 ppm correspondant au proton H-7a appartenant à l'époxyde.
- Le sixième signal apparaît sous forme de multiplet d'intégration 1.6H à 2.65-2.55 ppm correspondant au H-4 (CH<sub>2</sub>) en position  $\alpha$  de la double liaison appartenant à l'isomère *cis* (*Z*).
- Le septième signal apparaît sous forme d'un multiplet d'intégration 1H à 2.51ppm correspondant au proton H-7b appartenant à l'époxyde.
- Le huitième signal apparaît sous forme de multiplet d'intégration 0.4H à 2.40 ppm correspondant au H-4 (CH<sub>2</sub>) en position  $\alpha$  de la double liaison appartenant à l'isomère *trans* (*E*).
- Le neuvième signal apparaît sous forme de multiplet d'intégration 2H à 1.85-1.60 ppm correspondant au H-5 (CH<sub>2</sub>) en  $\alpha$  de l'époxyde.

Le produit (**128**) est caractérisé en RMN <sup>13</sup>C par les signaux suivants :



**Figure 22.** Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du composé (128) : (*E*, *Z*) -1-Cyano-4-(oxiran-2-yl) but-1-ène (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

- Les carbones hybridés  $\text{sp}^2$  qui apparaissent dans la zone aliphatique insaturée à 154.5 et 153.8 ppm correspondent au (C-3) appartenant successivement aux isomères *E* et *Z*. Aussi, les carbones hybridés  $\text{sp}^2$  qui apparaissent dans la zone aliphatique insaturée à 100.8 et à 100.5 ppm correspondent au (C-2) appartenant successivement aux isomères *E* et *Z*.
- Les carbones (C-1) hybridés  $\text{sp}$  appartenant à la fonction nitrile sont dans le champs faibles à 117.3 ppm (C-1) de l'isomère *E* et 115.9 ppm (C-1) de l'isomère *Z*.
- Les carbones hybridés  $\text{sp}^3$  dans les champs forts entre 51.4, 51.3, 47.1 et 46.9 ppm sont les carbones (C-6) et (C-7) appartenant à la fonction époxyde des isomères *E* et *Z*.
- Le carbone hybridé  $\text{sp}^3$  à 31.2 et 30.7 sont les carbones (C-5) des isomères *E* et *Z* qui se trouvent en  $\alpha$  de l'époxyde.
- Le carbone hybridé  $\text{sp}^3$  à 30.0 et 28.6 ppm sont les carbones (C-4) des isomères *E* et *Z* qui se trouvent en  $\alpha$  de la double liaison.

Après avoir mis au point la réaction de métathèse croisée entre les oléfines électrodefiscentes et le 1,2-époxyhex-5-ène, nous nous sommes tournés vers la seconde étape de la réaction qui est l'hydrogénation catalytique des produits (127) et (128).

### 3. L'hydrogénation catalytique en mode tandem

#### 3.1. Définition d'une réaction à mode tandem

La séquence tandem est une réaction où de nouvelles liaisons sont formées et ce sans ajouter de catalyseur ni d'isoler d'intermédiaire<sup>59</sup>.

Par conséquent, le ruthénium résiduel de l'étape de métathèse sert de catalyseur d'hydrogénation lors de l'hydrogénation<sup>60,61</sup>. Ce protocole nécessite certes une température élevée mais il n'a pas besoin d'ajout d'un catalyseur et s'effectue sans isoler d'intermédiaires par conséquent permet d'économiser le temps et de réduire l'énergie consommée<sup>62</sup> (Schéma 118).

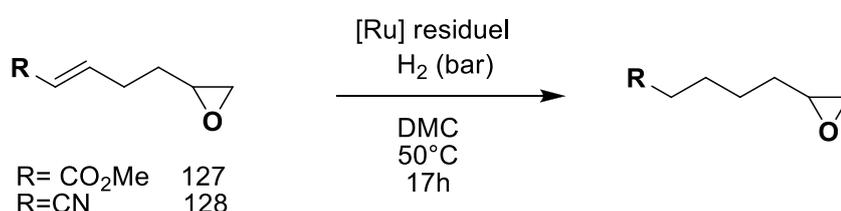


Schéma 118. Hydrogénation catalytique en mode tandem.

#### 3.2. Hydrogénation catalytique du produit (127)

Dans la littérature, cette réaction est le premier exemple d'hydrogénation catalytique en mode tandem en présence d'une oléfine comportant un époxyde. Le composé (127) est transféré sans traitement dans un autoclave qui sera purgé puis chargé d'hydrogène à 20bar, le mélange sera chauffé à 50°C pendant 17h. La RMN <sup>1</sup>H du brut réactionnel révèle une conversion totale de l'intermédiaire (127) en produit saturé (129) avec un rendement moyen de 53% (Schéma 119).

<sup>59</sup> L. F. Tietze. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 115.

<sup>60</sup> H. Bonin, A. Keraani, J. L. Dubois, M. Brandhorst, C. Fischmeister, C. Bruneau, *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* **2015**, 117, 209.

<sup>61</sup> A. Fürstner, A. Leitner, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, 42, 308.

<sup>62</sup> G. K. Zieliński, C. Samońłowicz, T. Wdowik, K. Grela, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 2684.

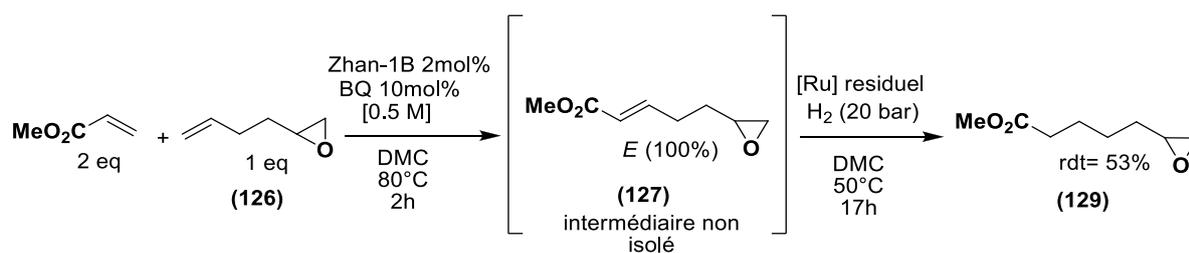


Schéma 119. Hydrogénation catalytique en mode tandem du produit (127) en (129)

Les résultats de l'identification établis par les méthodes spectroscopiques (RMN du proton et du carbone-13) du produit (129) sont en accord avec la structure proposée.

Le produit (129) est caractérisé en RMN  $^1\text{H}$  par les signaux suivants :

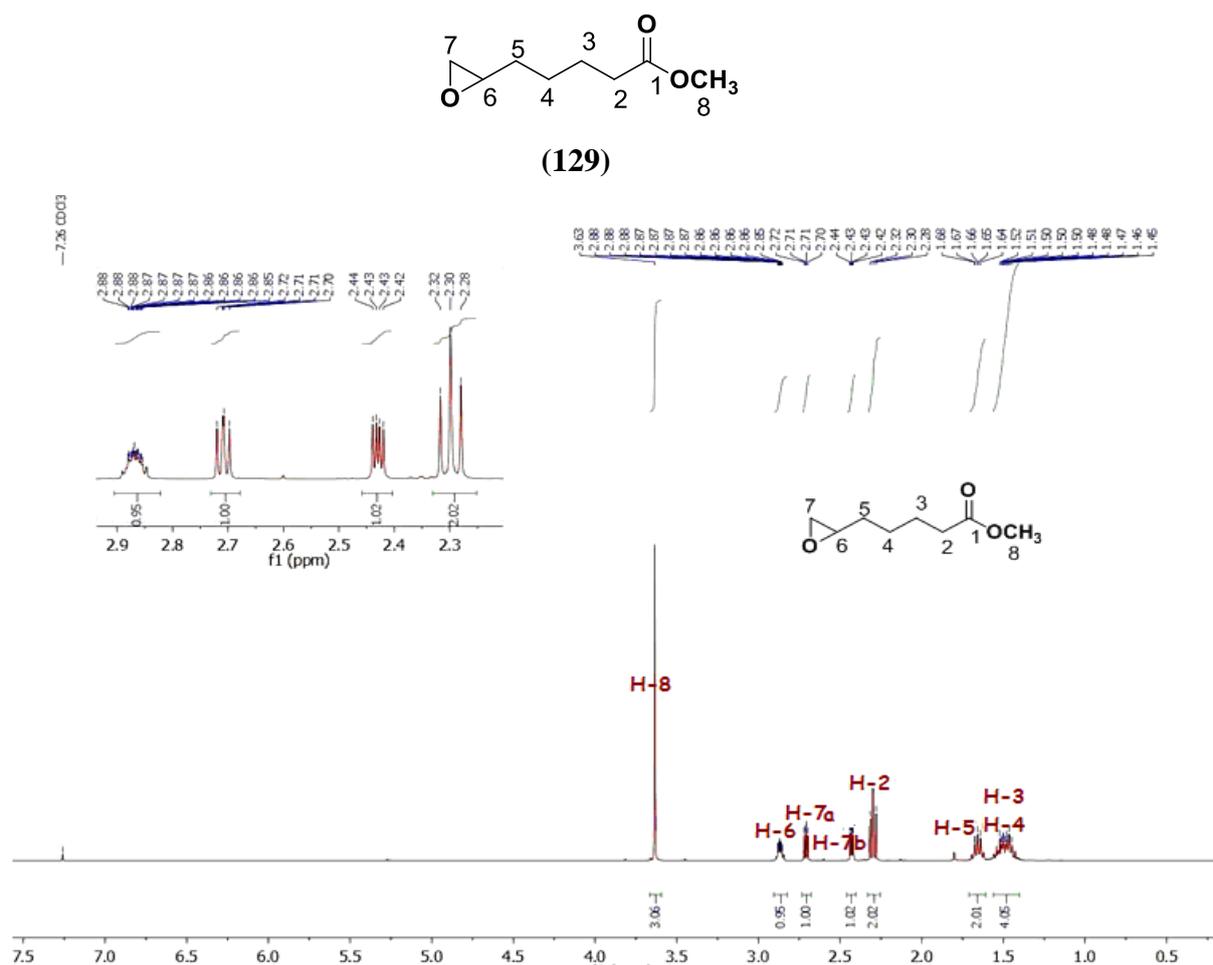
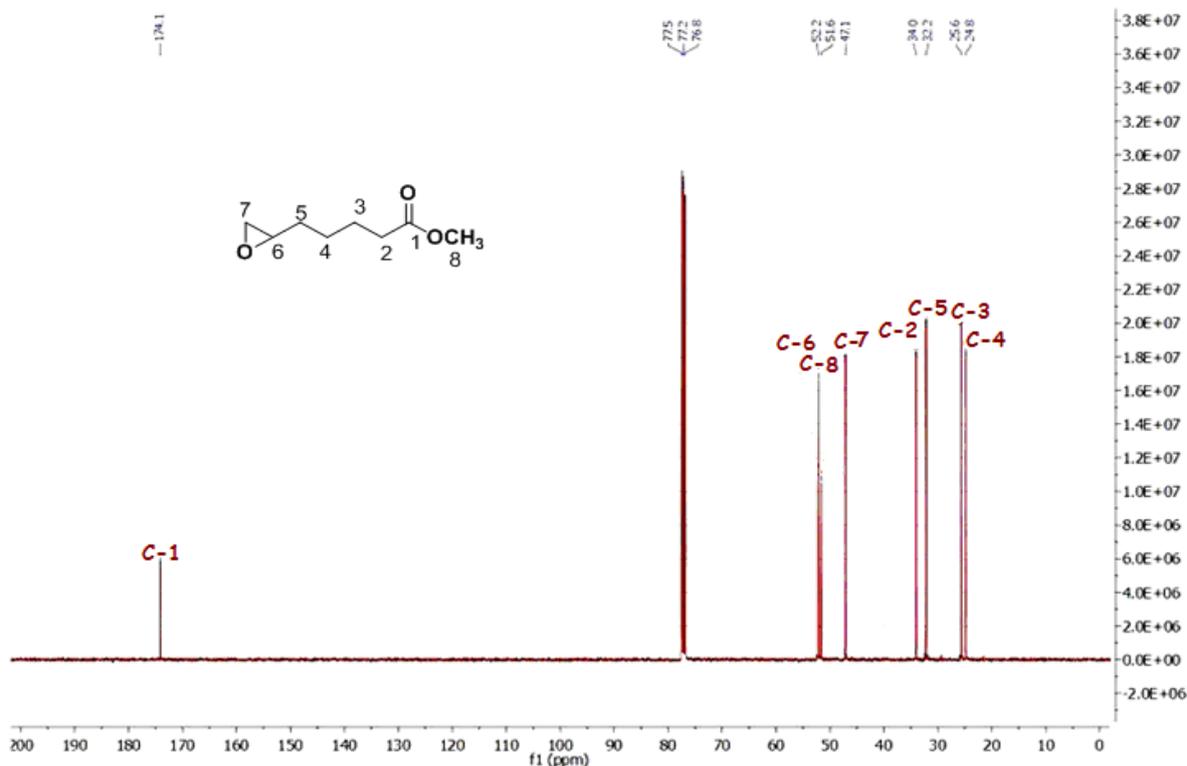


Figure 23. Spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé (129): 5-(oxiran-2-yle) pentanoate de méthyle (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

- La disparition des protons appartenant à la zone aliphatique insaturé à 6.96 et 5.85 ppm.
- Le premier signal apparait sous forme d'un singulet d'intégration 3H à 3.63ppm correspondant au proton H-8 appartenant au groupement OCH<sub>3</sub>.
- Le deuxième signal apparait sous forme d'un multiplet d'intégration 1H à 2.88ppm correspondant au proton H-6 appartenant à l'époxyde.
- Le troisième et quatrième signaux correspondent au proton H-7 du CH<sub>2</sub> appartenant à l'époxyde, qui sont diastéréotopiques et donc couple ensemble comme suit :
- Le troisième signal apparait sous forme d'un doublet dédoublé d'intégration 1H à 2.71 ppm correspondant au H-7a du appartenant à l'époxyde. Le proton H-7a couple une première fois avec le proton H-6 avec une constante de couplage (<sup>3</sup>J) de 5Hz ensuite le proton H-7a couple avec le proton H-7b (proton diastéréotopique) avec une constante de couplage (<sup>2</sup>J) de 2Hz conduisant à la formation du doublet dédoublé.
- Le quatrième signal apparait lui aussi sous forme d'un doublet dédoublé d'intégration 1H à 2.43 ppm correspondant au H-7b du (CH<sub>2</sub>) appartenant à l'époxyde. Le proton H-7b couple une première fois avec le proton H-6 avec une constante de couplage (<sup>3</sup>J) de 5Hz ensuite il couple avec le proton H-7a avec une constante de couplage (<sup>2</sup>J) de 2Hz conduisant à la formation du second doublet dédoublé.
- Le cinquième signal apparait sous forme d'un triplet d'intégration 2H à 2.30ppm correspondant au proton H-2 (CH<sub>2</sub>) en α de la fonction carbonyle.
- Le sixième signal apparait sous forme d'un multiplet d'intégration 2H à 1.70-1.62ppm correspondant au H-5 des protons CH<sub>2</sub> en α de l'époxyde.
- Le septième signal apparait sous forme d'un multiplet d'intégration 4H à 1.55-1.40 ppm correspondant aux protons H-3 et H-4 appartenant aux 2 groupements CH<sub>2</sub> de la chaîne aliphatique.

Le produit (**129**) est caractérisé en RMN <sup>13</sup>C par les signaux suivants :



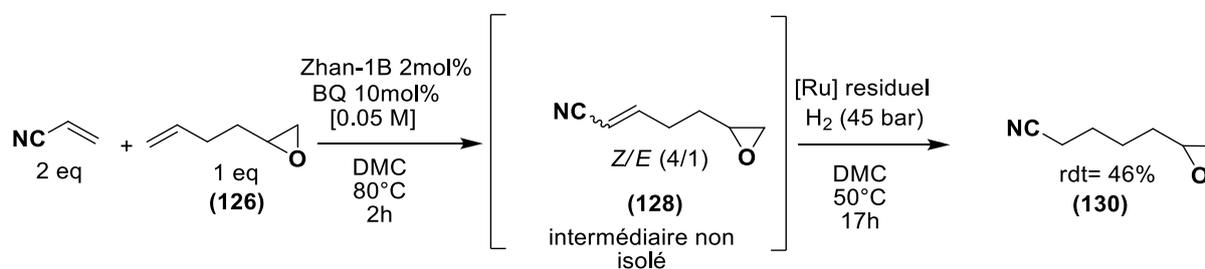
**Figure 24.** Spectre RMN <sup>13</sup>C du composé (129): 5-(oxiran-2-yle) pentanoate de méthyle (100MHz, CDCl<sub>3</sub>).

- Le carbone du carbonyle de la fonction ester (C-1) apparaît à 174.1ppm.
- Les carbones hybridés sp<sup>2</sup> appartenant à la zone aliphatique insaturée à 147.8 (=CH-CH<sub>2</sub>)et 121.7 (=CH-CO) ont complètement disparu.
- Les carbones hybridés sp<sup>3</sup> qui sont dans les champs forts entre 52.2, 51.6, 47.1 ppm sont successivement les carbones (C-6), (C-8) et (C-7) liés à l'oxygène.
- Le carbone hybridé sp<sup>3</sup> à 34.0ppm est le carbone (C-2) qui se trouve en α de la fonction carbonyle.
- Le carbone hybridés sp<sup>3</sup> à 32.2 ppm est le (C-5) qui se trouve en α de l'époxyde.
- Les carbones hybridés sp<sup>3</sup> à 25.6 et 24.8 ppm sont les carbones aliphatiques (C-3) et (C-4).

Aucune réaction secondaire tel que l'ouverture de l'époxyde ou la réduction de l'ester n'est observée lors de l'hydrogénation catalytique du produit (129).

### 3.3. Hydrogénation catalytique du produit 128

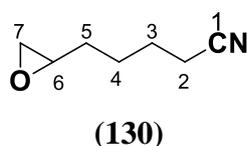
Il en sera de même pour le composé (**128**) qui sera transféré sans traitement dans un autoclave purgé puis chargé d'hydrogène mais à 45 bar, le mélange sera chauffé à 50°C pendant 17h. La RMN<sup>1</sup>H du brut réactionnel révèle une conversion totale de l'intermédiaire (**128**) en produit saturé (**130**) avec un rendement moyen de 46% sans (**Schéma 120**) pour autant l'ouverture de l'époxyde ou l'obtention de dérivé aminé correspondant comme il a été rapporté par notre équipe dans la littérature<sup>47</sup>.



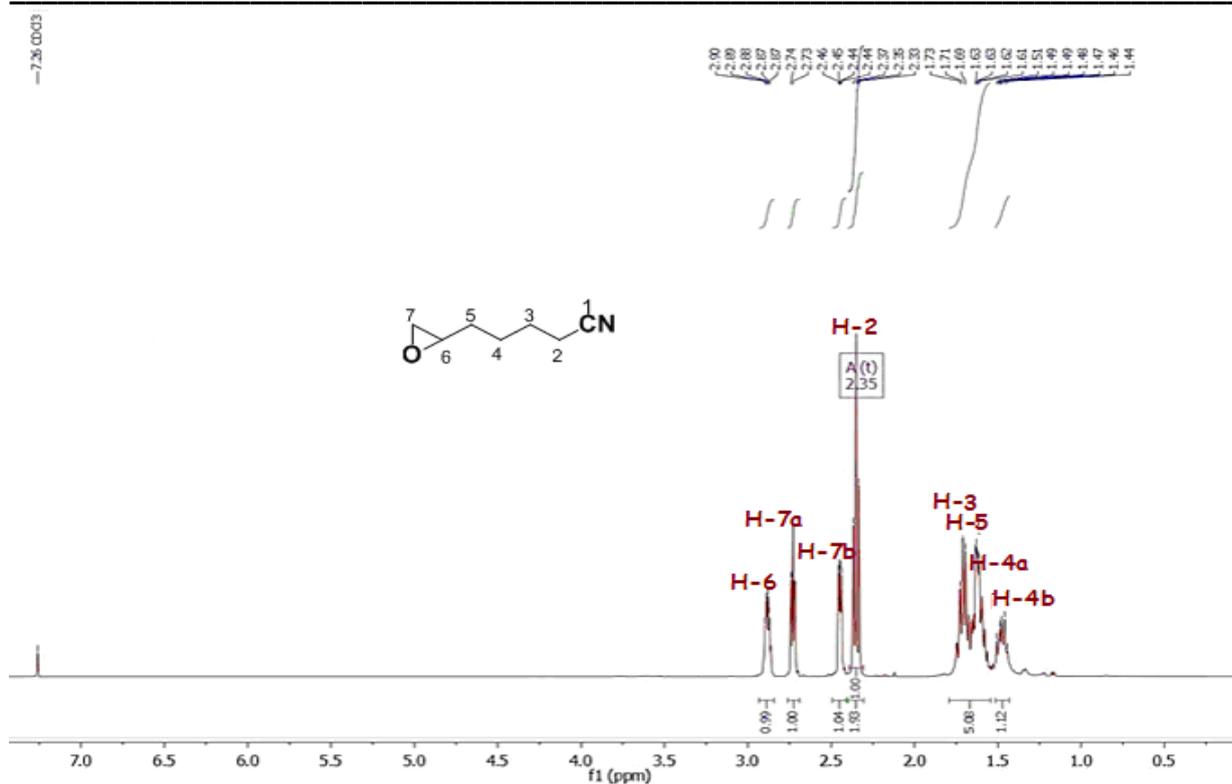
**Schéma 120.** Hydrogénation catalytique en mode tandem du produit (**128**) en (**130**).

Les résultats de l'identification établis par les méthodes spectroscopiques (RMN du proton et du carbone-13) du produit (**130**) sont en accord avec la structure proposée.

Le produit (**130**) est caractérisé en RMN <sup>1</sup>H par les signaux suivants :



<sup>47</sup> X. Miao, C. Fischmeister, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, J. L. Dubois, J. L. Couturier, *ChemSusChem*. **2012**, 5, 1410.

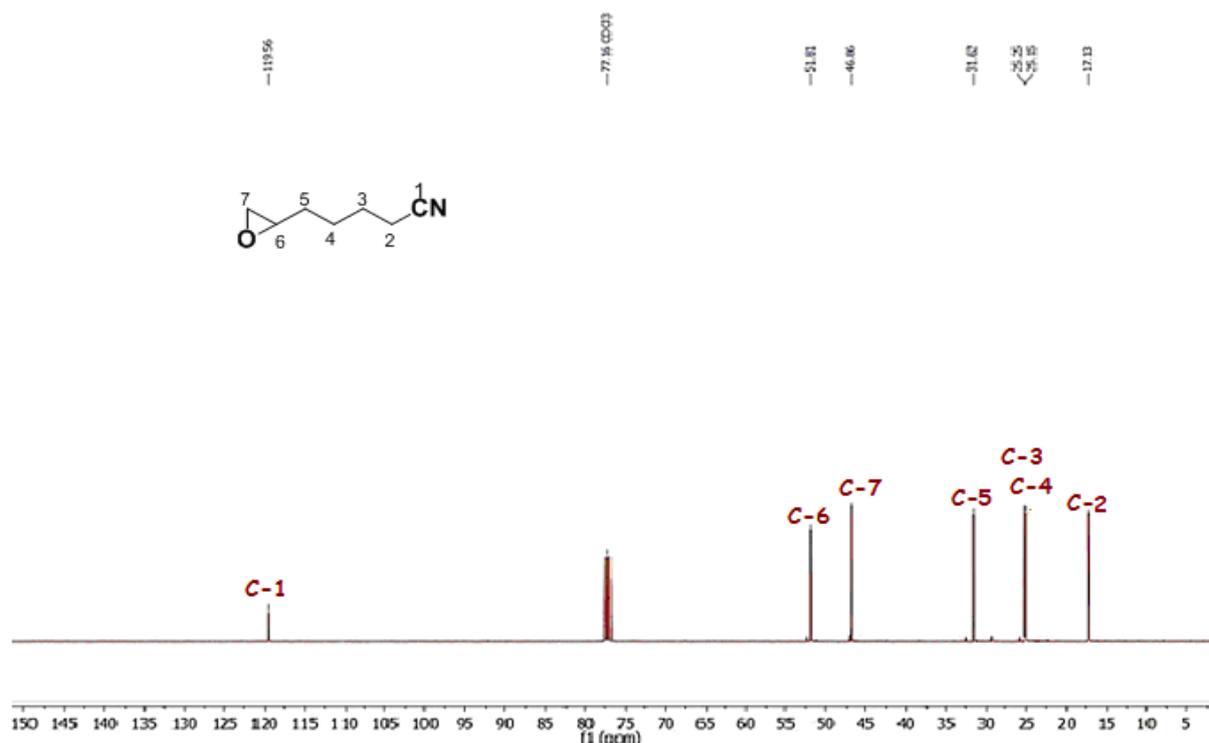


**Figure 25.** Spectre RMN <sup>1</sup>H du composé (130): 5-(oxiran-2-yle) pentanenitrile (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

- La disparition des protons appartenant à la zone aliphatique insaturé à 6.74, 6.54 et 5.4-5.37 ppm.
- Le premier signal apparaît sous forme d'un multiplet d'intégration 1H à 2.95-2.85 ppm correspondant au proton H-6 appartenant à l'époxyde.
- Le deuxième et troisième signaux correspondent au proton H-7 du CH<sub>2</sub> appartenant à l'époxyde, qui sont diastéréotopiques et donc couple ensemble comme suit :
- Le deuxième signal apparaît sous forme d'un multiplet d'intégration 1H à 2.74 ppm correspondant au premier proton H-7a du (CH<sub>2</sub>) appartenant à l'époxyde.
- Le troisième signal apparaît sous forme d'un multiplet d'intégration 1H à 2.45 ppm correspondant au second proton H-7b du (CH<sub>2</sub>) appartenant à l'époxyde.
- Le quatrième signal apparaît sous forme d'un triplet d'intégration 2H à 2.35 ppm correspondant aux protons H-2 du CH<sub>2</sub> en α de la fonction nitrile.
- Le cinquième signal apparaît sous forme d'un multiplet d'intégration 5H à 1.78-1.5 ppm correspondant aux protons H-3, H-5 et H-4a appartenant aux groupements CH<sub>2</sub> de la chaîne aliphatique.

- Le sixième signal apparaît sous forme d'un multiplet d'intégration 1H correspondant au proton H-4b appartenant à un groupement CH<sub>2</sub> diastéréotopique dans la zone aliphatique.

Le produit (**130**) est caractérisé en RMN <sup>13</sup>C par les signaux suivants :



**Figure 26.** Spectre RMN <sup>13</sup>C du composé (**130**): 5-(oxiran-2-yle) pentanenitrile (100MHz, CDCl<sub>3</sub>).

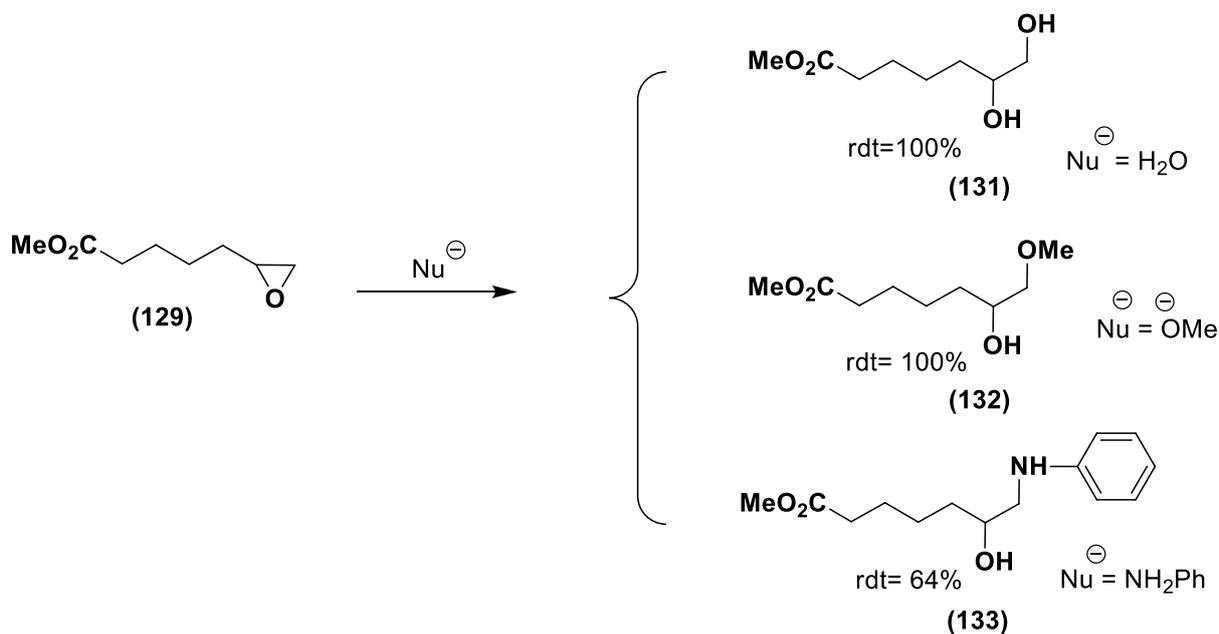
- Disparition des carbones hybridés sp<sup>2</sup> appartenant à la zone aliphatique insaturée.
- Le carbone (C-1) hybridé sp appartenant à la fonction nitrile apparaît à 119.6ppm.
- Les carbones (C-6) et (C-7) hybridé sp<sup>3</sup> appartenant à l'époxyde apparaissent à 51.1 et 46.7 ppm.
- Le carbone (C-5) hybridé sp<sup>3</sup> en α de l'époxyde apparaît à 31.6 ppm.
- Les carbones (C-3), (C-4) et (C-2) hybridé sp<sup>3</sup> à 25.3, 25.2 et 17.1 ppm sont les carbones de la chaîne aliphatique.

Après avoir mis au point ces deux étapes en mode tandem, nous nous sommes tournés vers la synthèse de composés trifonctionnels à partir du produit isolé **129** présentés dessous, le **130** est en cours d'investigation.

#### 4. Synthèse de molécules trifonctionnelles via ouverture de l'époxyde à partir du produit (**129**)

Le produit saturé (**129**) isolé subit diverses post-transformations par ouverture de l'époxyde en utilisant différents nucléophiles tels que l'eau distillée, le méthoxide de sodium et l'aniline (distillée) conduisant successivement à la formation d' $\alpha$ -diol, d' $\alpha$ -méthoxide alcool sous forme d'un seul régioisomère et de façon quantitative (100% de conversion) (**Schéma 122**).

Cependant l' $\alpha$ -amino alcool obtenu est isolé lui aussi sous forme d'un seul régioisomère avec un rendement de 64% et ou le produit secondaire n'est autre que l' $\alpha$ -diol correspondant (**Schéma 121**).

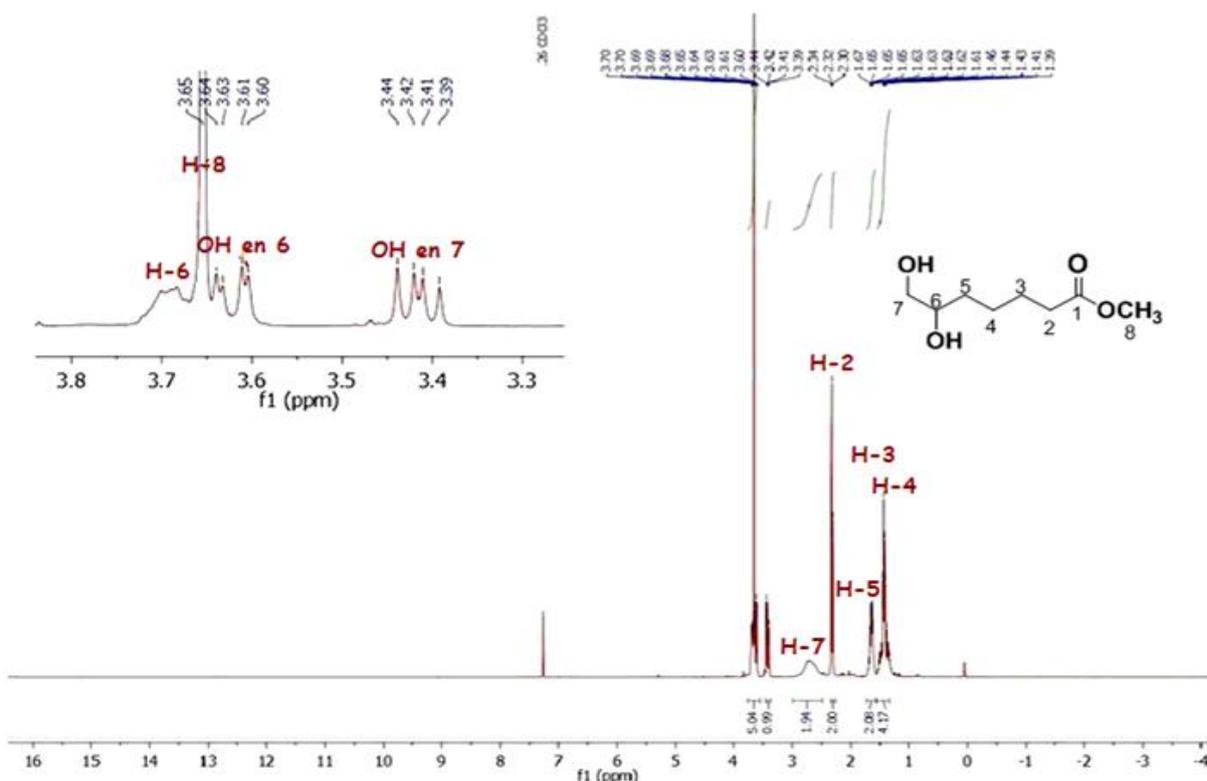
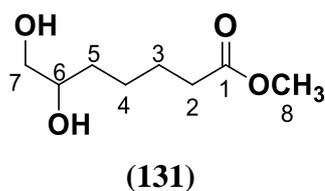


**Schéma 121.** Synthèse de composés trifonctionnels *via* ouverture de l'époxyde.

##### 4.1. Identification du produit (**131**)

Les résultats de l'identification établis par les méthodes spectroscopiques (RMN du proton et du carbone-13) du produit (**131**) sont en accord avec la structure proposée.

Le produit (**131**) est caractérisé en RMN  $^1\text{H}$  par les signaux suivants :

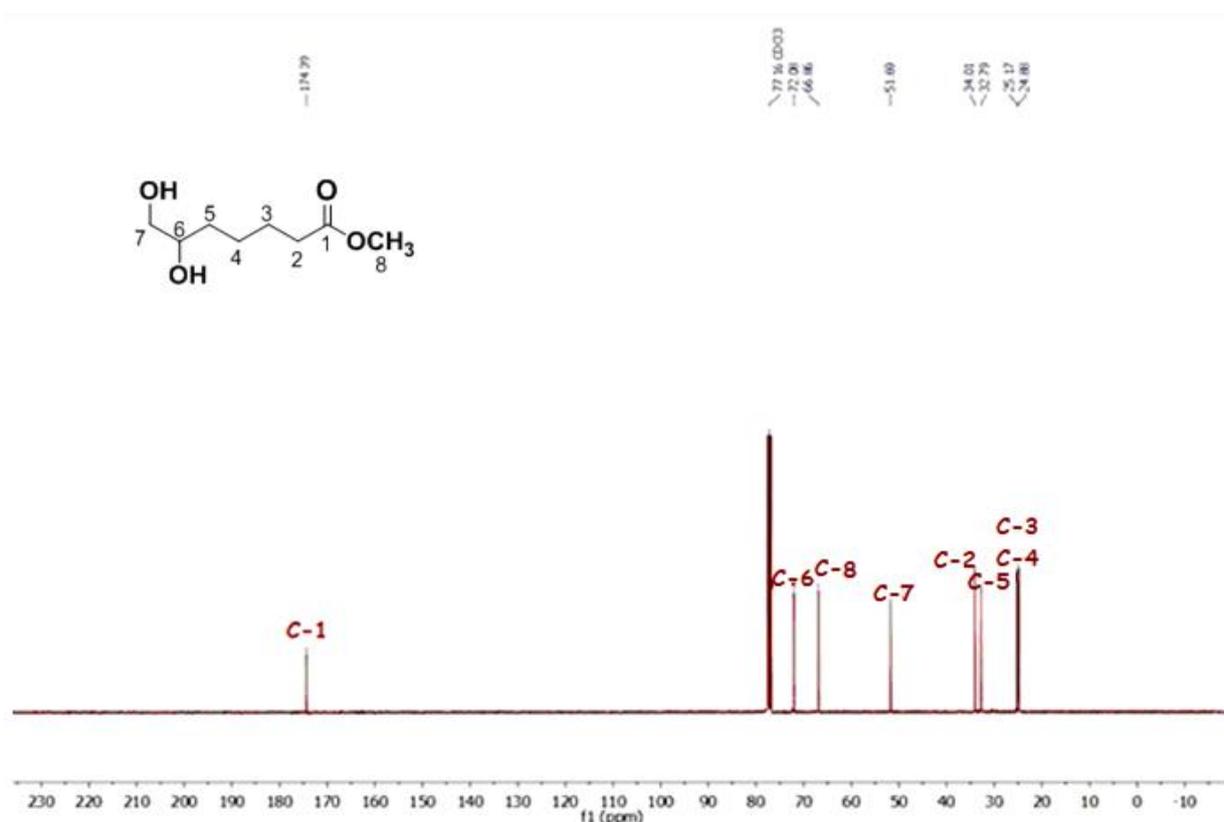


**Figure 27.** Spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé (131): 6,7-dihydroxyhéptanoate de méthyle (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

- Le premier signal apparaît sous forme d'un multiplet d'intégration 1H à 3.75-3.65 qui correspond au H-6 appartenant à la fonction alcool secondaire  $\text{CHOH}$ .
- Le deuxième signal apparaît sous forme d'un singulet d'intégration 3H à 3.66ppm correspond au H-8 du groupement  $\text{O-CH}_3$
- Le troisième signal apparaît sous forme d'un doublet dédoublé d'intégration 1H à 3.62 ppm qui correspond au proton appartenant à la fonction alcool  $\text{CHOH}$  en 6.
- Le quatrième signal apparaît sous forme de doublet dédoublé d'intégration 1H à 3.42 ppm à qui correspond au proton appartenant à la fonction alcool  $\text{CH}_2\text{OH}$  en 7 .
- Le cinquième signal apparaît sous forme de multiplet d'intégration 2H à 2.90-2.50ppm correspond au proton H-7 du groupement  $\text{CH}_2\text{OH}$ .

- Le sixième signal apparaît sous forme de triplet d'intégration 2H à 2.32ppm correspond aux protons H-2 appartenant au CH<sub>2</sub> qui se trouve en α de la fonction carbonyle.
- Le septième signal apparaît sous forme de multiplet d'intégration 2H à 1.73-1.57ppm qui correspondent aux protons H-5 du groupement CH<sub>2</sub> de la zone aliphatique en α de la fonction alcool.
- Le huitième signal apparaît sous forme de multiplet d'intégration 4H à 1.55-1.35ppm qui correspondent aux protons H-3 et H-4 des deux groupements CH<sub>2</sub> de la zone aliphatique.

Le produit (**131**) est caractérisé en RMN <sup>13</sup>C par les signaux suivants :



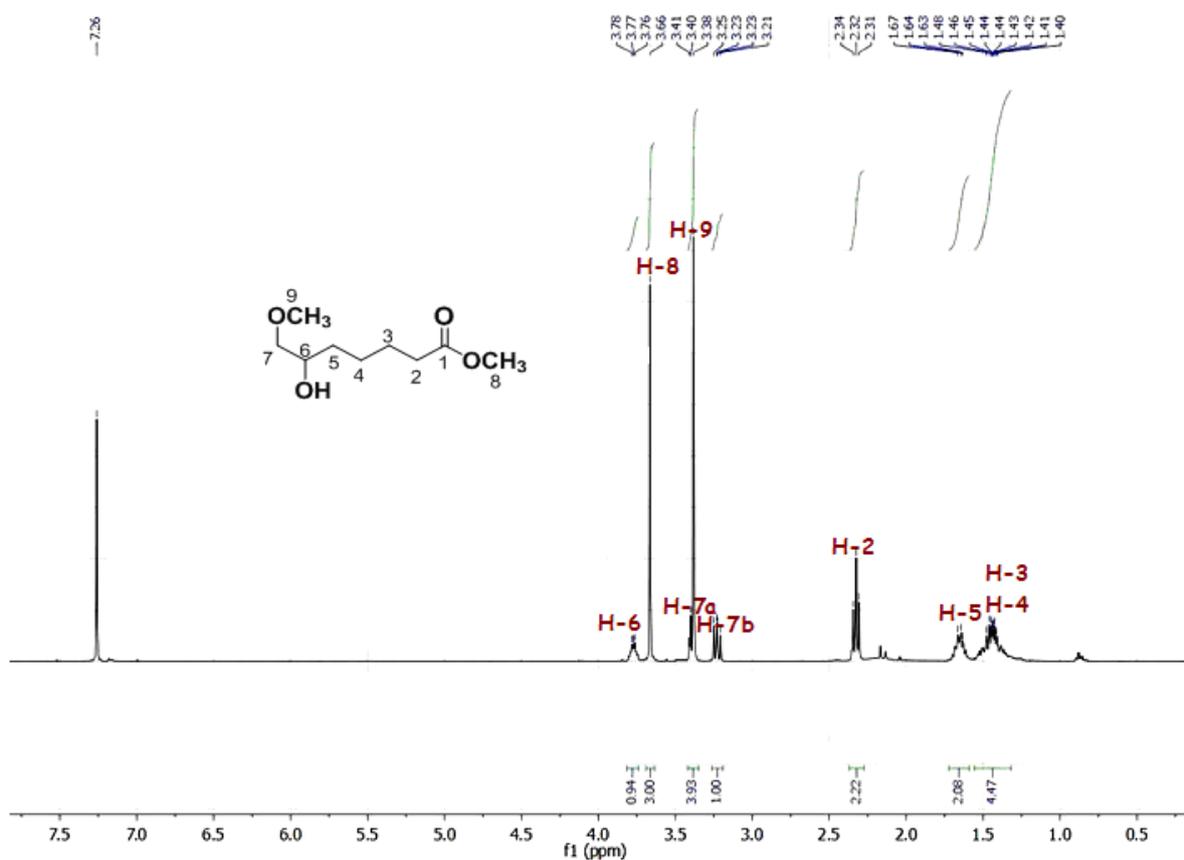
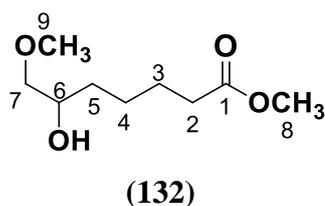
**Figure 28.** Spectre RMN <sup>13</sup>C du composé (**131**): 6,7-dihydroxyheptanoate de méthyle (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>).

- Le carbone du carbonyle de la fonction ester (C-1) apparaît à 174.4 ppm.
- Les carbones hybridés sp<sup>3</sup> qui sont dans les champs faibles entre 72.1, 66.9 et 51.7 ppm, correspondent aux carbones (C-6), (C-8) et (C-7) liés à l'oxygène.
- Le carbone hybridé sp<sup>3</sup> à 34.0ppm est le carbone (C-2) qui se trouve en α de la fonction carbonyle.

- Les carbones hybridés  $sp^3$  à 32.8 ppm est le (C-5) qui se trouve en  $\alpha$  de la fonction alcool secondaire.
- Les carbones hybridés  $sp^3$  à 25.2 et 24.9ppm sont les carbones aliphatiques (C-3) et (C-4).

#### 4.2. Identification du produit (132)

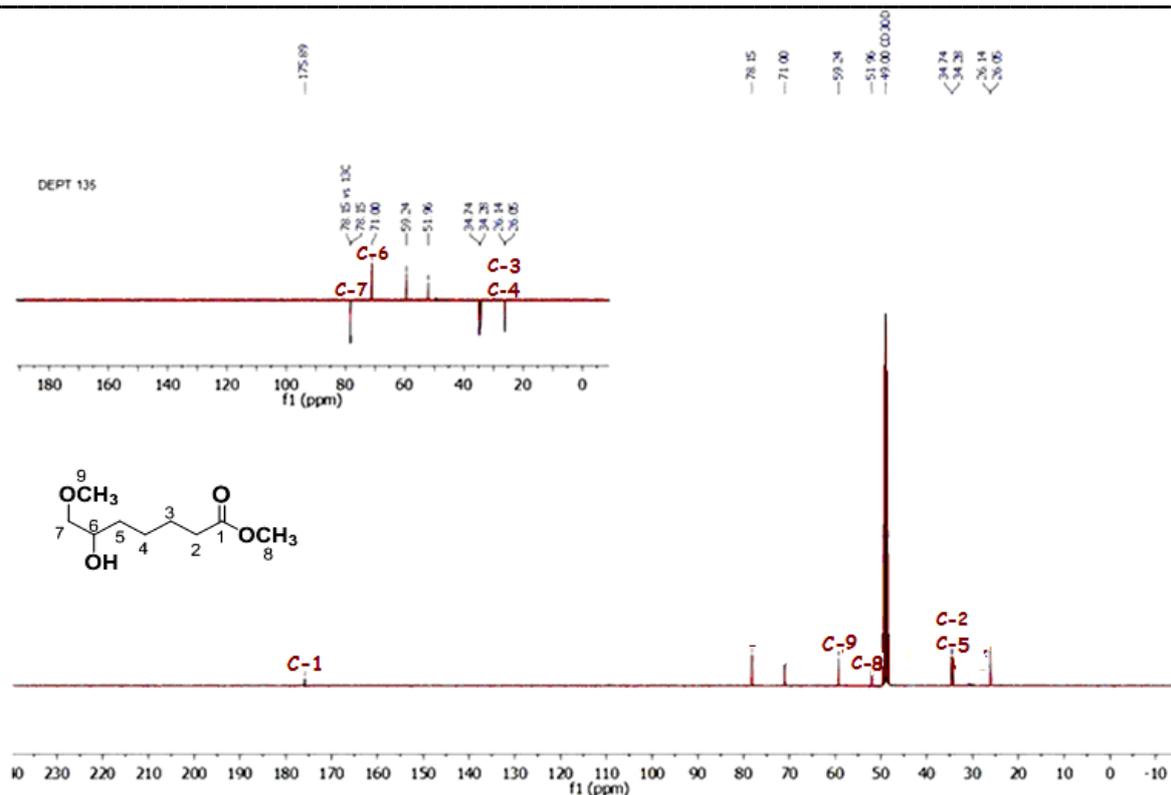
Il en est de même lors de l'ouverture de l'époxyde avec le méthanolate de sodium où le produit obtenu (132) est caractérisé en RMN  $^1H$  par les signaux suivants :



**Figure 29.** Spectre RMN  $^1H$  du composé (132) : 6,7-dihydroxyhéptanoate de méthyle (400 MHz,  $CDCl_3$ ).

- 
- Le premier signal apparaît sous forme d'un multiplet d'intégration 1H à 3.80-3.72 ppm correspond au proton H-6 appartenant à la fonction alcool secondaire  $\text{CHOH}$ .
  - Le deuxième signal apparaît sous forme d'un singulet d'intégration 3H à 3.66ppm qui correspond au proton H-8 appartenant au groupement  $\text{O-CH}_3$ .
  - Le troisième signal apparaît sous forme d'un multiplet d'intégration 1H à 3.41-3.38 ppm qui correspond au proton H-7a diastéréotopique appartenant au groupement  $\text{CH}_2\text{-OCH}_3$ .
  - Le quatrième signal apparaît sous forme d'un singulet d'intégration 3H à 3.38 ppm correspondant au proton H-9 appartenant au second groupement  $\text{OCH}_3$ .
  - Le cinquième signal apparaît sous forme de doublet dédoublé d'intégration 1H à 3.23 ppm qui correspondent au proton H-7b diastéréotopique appartenant au groupement  $\text{CH}_2\text{-OCH}_3$ .
  - Le sixième signal apparaît sous forme de triplet d'intégration 2H à 2.32ppm qui correspond au proton H-2 appartenant au  $\text{CH}_2$  qui se trouve en  $\alpha$  de la fonction carbonyle.
  - Le septième signal apparaît sous forme de multiplet d'intégration 2H à 1.72-1.60ppm qui correspondent aux protons H-5 du groupement  $\text{CH}_2$  qui se trouve en  $\alpha$  de la fonction alcool secondaire.
  - Le huitième signal apparaît sous forme de de multiplet d'intégration 4H à 1.55-1.35ppm qui correspondent aux protons H-3 et H-4 des deux groupement  $\text{CH}_2$  de la zone aliphatique.

Le produit (**132**) est caractérisé en RMN  $^{13}\text{C}$  par les signaux suivants :

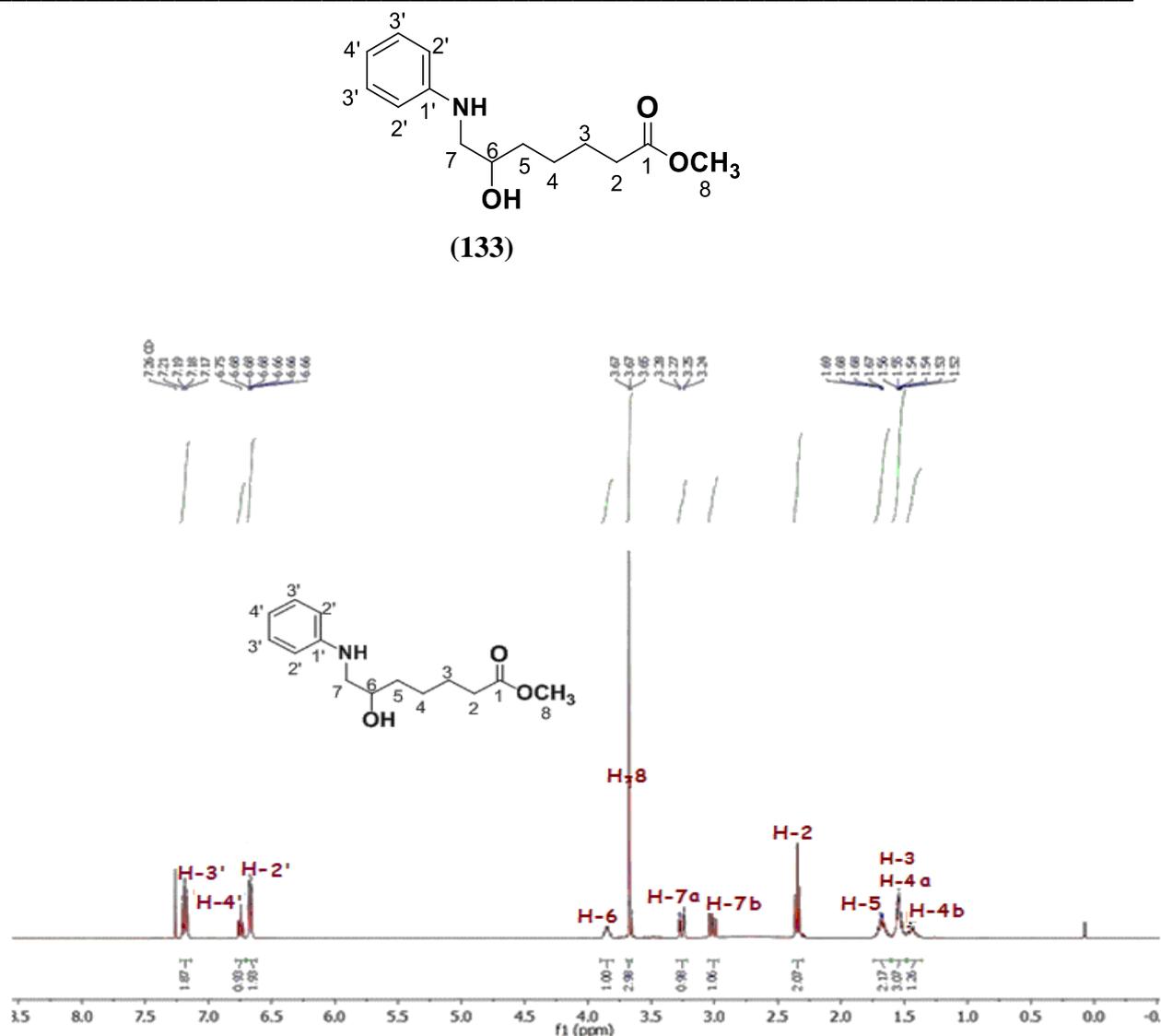


**Figure 30.** Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  et DEPT 135 du composé (132): 6,7-dihydroxyhéptanoate de méthyle (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

- Le carbone du carbonyle de la fonction ester (C-1) apparaît à 175.8 ppm.
- Les carbones hybridés  $\text{sp}^3$  qui sont dans les champs faibles entre 78.2, 71.0, 59.2 et 52.0 ppm correspondent aux carbones (C-7), (C-6), (C-9) et (C-8) liés à l'oxygène.
- Le carbone hybridé  $\text{sp}^3$  à 34.7 ppm est le carbone (C-2) qui se trouve en  $\alpha$  de la fonction carbonyle.
- Les carbones hybridés  $\text{sp}^3$  à 34.3 ppm est le (C-5) ( $\text{CH}_2$ ) qui se trouve en  $\alpha$  de la fonction alcool.
- Les carbones hybridés  $\text{sp}^3$  à 26.1 et 26.0 ppm sont les carbones (C-3) et (C-4) (2 des groupements  $\text{CH}_2$  appartenant à la chaîne aliphatique saturé.

### 4.3. Identification du produit (133)

Le produit (133) formé lors de l'ouverture de l'époxyde par l'aniline est caractérisé en RMN  $^1\text{H}$  par les signaux suivants :

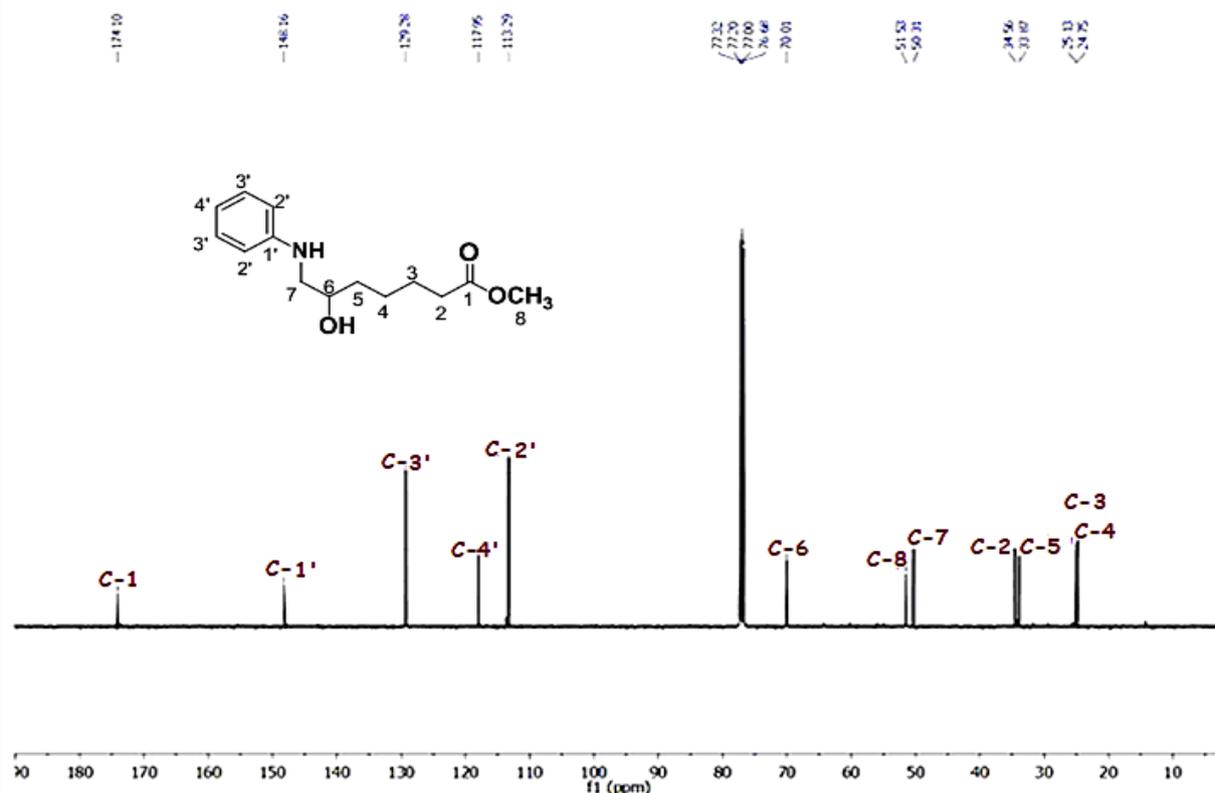


**Figure 31.** Spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé (133): 6-hydroxy-7-(phénylamino) héptanoate de méthyle (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

- Le premier signal apparaît sous forme d'un doublet dédoublé d'intégration 2H à 7.19 ppm correspondant au proton H-3' appartenant au noyau aromatique qui couple avec un premier proton H-4' avec une constante de couplage ( $^3J_{ortho}$ ) de 8.5 Hz formant un doublet puis il couple avec un deuxième proton H-2' avec une constante de couplage ( $^3J_{ortho}$ ) de 7.4 Hz formant un doublet dédoublé (au lieu d'un doublet de triplet) (système AB).
- Le deuxième signal apparaît sous forme d'un triplet de triplet d'intégration 1H à 6.75 ppm correspondant au proton H-4' appartenant au noyau aromatique. Le proton H-4' couple une première fois avec les deux protons H-3' avec une constante de couplage

- ( $^3J_{ortho}$ ) de 8Hz formant un triplet puis le proton H-4' couple avec deux autres protons aromatiques H-2' avec une constante de couplage ( $^3J_{méta}$ ) de 4 Hz formant un triplet de triplet.
- Le troisième signal apparaît sous forme d'un doublet d'intégration 2H à 6.67 ppm correspondant au proton H-2' appartenant au noyau aromatique. Le proton H-2' couple avec le proton H-3' avec une constante de couplage ( $^3J_{ortho}$ ) de 8Hz formant un doublet.
  - Le quatrième signal apparaît sous forme de multiplet d'intégration 1H à 3.88-3.81 ppm correspondant au proton H-6 appartenant au groupement  $\underline{\text{C}}\text{HOH}$ .
  - Le cinquième signal apparaît sous forme d'un singulet d'intégration 3H à 3.67 ppm correspond au proton H-8 appartenant au groupement O-CH<sub>3</sub>.
  - Le sixième signal apparaît sous forme d'un doublet dédoublé d'intégration 1H à 3.26 ppm correspondant au proton diastéréopique H-7a du groupement  $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-NHP}$ . Ce proton H-7a couple avec le proton H-6 avec une constante de couplage ( $^3J$ ) de 12.9 Hz formant un doublet puis le proton H-7a couple avec H-7b avec une constante de couplage ( $^2J$ ) de 3.2 Hz formant un doublet dédoublé.
  - Le septième signal apparaît sous forme d'un doublet dédoublé d'intégration 1H à 3.01ppm correspondant au proton H-7b du groupement  $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-NHP}$ . Ce proton H-7b couple avec le proton H-6 avec une constante de couplage ( $^3J$ ) de 12.9 Hz formant un doublet puis le proton H-7b couple avec le proton lié à l'atome d'azote avec une constante de couplage ( $^3J$ ) de 8.5 Hz formant un doublet dédoublé.
  - Le huitième signal apparaît sous forme de triplet d'intégration 2H à 2.32ppm qui correspond au proton H-2 appartenant au groupement CH<sub>2</sub> qui se trouve en  $\alpha$  de la fonction carbonyle.
  - Le neuvième signal apparaît sous forme de multiplet d'intégration 2H à 1.75-1.60ppm qui correspondent aux protons H-5 appartenant au groupement CH<sub>2</sub> en  $\alpha$  de la fonction alcool secondaire.
  - Le dixième signal apparaît sous forme de multiplet d'intégration 3H à 1.60-1.47ppm qui correspondent aux protons (CH<sub>2</sub> et CH) H-3 et H-4a de la zone aliphatique.
  - Le onzième signal apparaît sous forme de multiplet d'intégration 1H à 1.47-1.33ppm qui correspond au H-4b (diastéréotopique) appartenant à la zone aliphatique.

Le produit (**133**) est caractérisé en RMN <sup>13</sup>C par les signaux suivants :



**Figure 32.** Spectre RMN <sup>13</sup>C du composé (133): 6-hydroxy-7-(phénylamino) héptanoate de méthyle (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>).

- Le carbone du carbonyle de la fonction ester (C-1) apparaît à 174.1 ppm.
- Les carbones hybridés sp<sup>2</sup> qui apparaissent à 148.2, 129.3, 117.9 et 113.3 ppm sont les carbones (C-1'), (C-3'), (C-4') et (C-2') qui appartiennent au noyau aromatique.
- Les carbones hybridés sp<sup>3</sup> à 70.0, 51.5 et 50.3 ppm correspondent aux carbones (C-6), (C-8) et (C-7) liés successivement à l'oxygène et à l'azote.
- Le carbone hybridé sp<sup>3</sup> à 34.6 ppm est le carbone (C-2) qui se trouve en α de la fonction carbonyle
- Les carbones hybridés sp<sup>3</sup> à 33.9 ppm est le (C-5) qui se trouve en α de la fonction alcool.
- Les carbones hybridés sp<sup>3</sup> à 25.1 et 24.8 ppm sont les carbones appartenant à la chaîne aliphatique (C-3) et (C-4).

### III. Conclusion

Nous avons réussi à synthétiser des composés trifonctionnels à partir des composés issus de la métathèse croisée entre des oléfines électrodéficientes et une oléfine terminale contenant un époxyde. Cette métathèse croisée sera suivie de l'hydrogénation catalytique en mode tandem sans pour autant qu'il y ait l'ouverture de l'époxyde.

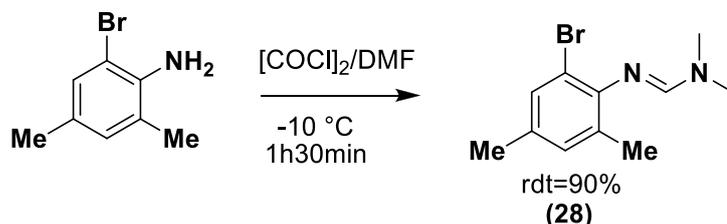
Le produit saturé (**129**) est alors isolé, puis transformé en produit trifonctionnel par trois attaques nucléophiles sur l'époxyde formant les produits **131**, **132** et **133**.

## **Chapitre 4**

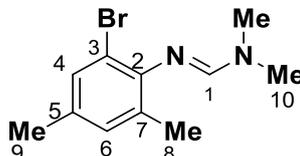
### **Partie expérimentale**

**Partie expérimentale**

**Chapitre 1**

Synthèse du (*E*)-*N'*-(2-bromo-4,6-diméthylphényle)-*N,N*-diméthylformimidamide

Dans un ballon bicol muni d'un barreau magnétique, on introduit successivement à  $-10^{\circ}\text{C}$  dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200mL), le DMF (1.1 eq, 0.86mL) et le  $(\text{COCl})_2$  (1.05 eq, 0.92 mL) de on laisse revenir à température ambiante pendant 30 min puis on refroidit à  $-10^{\circ}\text{C}$  et on ajoute par petites portions le 2-bromo-4,6-diméthylaniline (2g). On laisse le mélange réactionnel revenir à température ambiante pendant 1h. La réaction est stoppée avec  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (solution 10%), la phase organique est lavée et séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Une fois le solvant évaporé à sec, le résidu organique est purifié par colonne chromatographique sur gel de silice en utilisant un mélange d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle EP/ AcOEt (98 /02 ; v/v) comme éluant, le produit(**28**) isolé est sous forme d'une huile marron clair (rdt= 90% ,2.3 g).



**Formule brute :**  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{BrN}_2$

**Masse molaire :**  $255.15 \text{ g.mol}^{-1}$

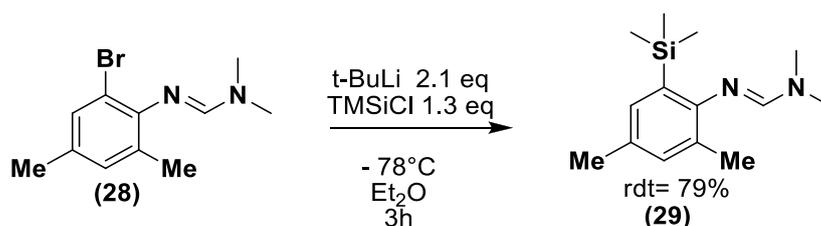
**Analyse élémentaire :**

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) :  $\delta$  ppm= 7.23 (s, 1H, H-1), 7.20 (s, 1H, H-4), 6.88 (s, 1H, H-6), 3.02 (s, 6H, H-10), 2.23(s, 3H, H-8), 2.15 (s,3H, H-9) ppm.

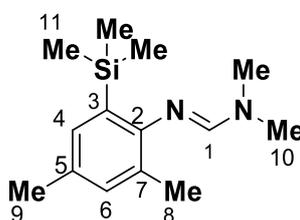
RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) :  $\delta$  ppm= 154.6 (C-1), 146.6 (C-2), 132.3 (C-5), 132.0 (C-7), 130.4 (C-4), 129.9 (C-6), 116.9 (C-3), 20.2 (C-10), 19.1 (C-8,C-9).

Théorique : C (51.78%), H(5.93%), Br (31.32%) N(10.98%)

Expérimentale : C( 51.8%), H(5.98%), N (11.09%)

Synthèse de (*E*)-*N'*-(2,4-diméthyl-6-(triméthylsilyl)phényl)-*N,N*-diméthylformimidamide

Dans un tube de Schlenk bien sec muni d'un barreau magnétique et placé sous atmosphère inerte d'argon à  $-78^{\circ}\text{C}$  on dissout 1 eq (8.89 mmol, 2.27g ) de **(28)** dans de l' $\text{Et}_2\text{O}$  dégazé (200mL) , on ajoute goutte à goutte 2,3 eq (100.46 mmol, 12.03mL) de t-BuLi(1.6 M). Le mélange est laissé sous agitation à  $-78^{\circ}\text{C}$  pendant 1h puis on ajoutera 1,5 eq (13.33mmol, 1.7 mL)de TMSiCl, goutte à goutte. Le mélange réactionnel est laissé à  $-78^{\circ}\text{C}$  pendant 2h ensuite il est laissé revenir à température ambiante. La réaction est stoppée avec de l'eau distillée. La phase organique est extraite par  $\text{Et}_2\text{O}$  (3x100mL) puis elle est séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrée et évaporée à sec, le résidu est purifié par colonne chromatographique sur gel de silice en utilisant l'EP/ AcOEt (98/ 2) comme éluant, le produit (3) est obtenu sous forme d'une huile marron foncé (1.7g, rdt=79%).



**Formule brute :**  $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{Si}$

**Masse molaire :**  $248.44 \text{ g.mol}^{-1}$

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) :  $\delta$  ppm= 7.22 (s, 1H, H-1), 7.15 (s, 1H, H-4) 7.07(s, 1H, H-6), 3.06 (s, 6H, H-10), 2.36 (s, 3H, H-9), 2.20 (s, 3H, H-8), 0.31 (s, 9H, H-11)

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) :  $\delta$  ppm= 154.7 (C-2), 153.5 (C-1), 132.7 (C-4), 132.5 (C-6), 131.9 (C-5), 130.7 (C-3), 128.0 (C-7), 20.8 (C-10), 18.6 (C-8,C-9), - 0.26 (C-11)

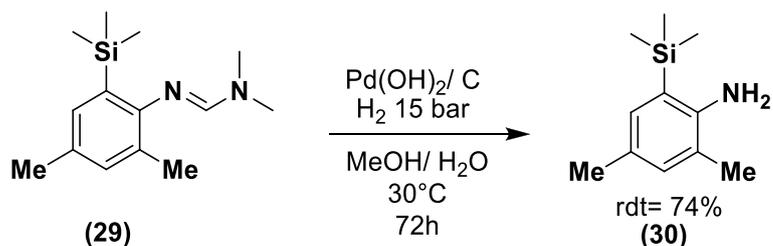
RMN  $^{29}\text{Si}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 80MHz) :  $\delta$  ppm= -5.83.

**Analyse élémentaire :**

Théorique : C (68.67%), H(9.74%), N(11.28%), Si (11.30),

Expérimentale : C(68.5%), H (9.71%), N(11.35%).

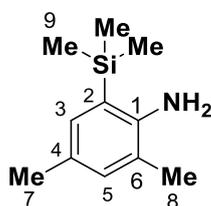
## Synthèse de 2,4-diméthyl-6-(triméthylsilyl)aniline



Dans un réacteur on introduit successivement 1eq (1.7 g, 6.95mmol) de **(2)** suivi de 20%w/eq de Pd(OH)<sub>2</sub>/C qu'on dissout dans un mélange méthanol et eau distillée MeOH/H<sub>2</sub>O (3/1 ; v/v). Le réacteur est chargé à 15 bar et est chauffé à 30°C durant 72h. Le mélange est filtré par colonne sur gel de silice (100% MeOH) puis le filtrat est extrait avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3x50mL). Les phases organiques sont séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> puis filtrées et évaporées à sec. Le résidu organique est purifié par colonne chromatographique sur gel de silice en utilisant l'éther de pétrole EP (100%) comme éluant, le produit **(30)** est isolé sous forme d'une huile incolore (m= 99.4 mg, rdt= 74%).

**Formule brute :** C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>NSi

**Masse molaire :** 193.36 g.mol<sup>-1</sup>



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) : δ ppm= 7.37 (s, 1H, H-5), 7.26 (s, 1H, H-3), 3.92 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 2.61(s, 3H, H-7), 2.47 (s, 3H, H-8), 0.72 (s, 9H, H-9).

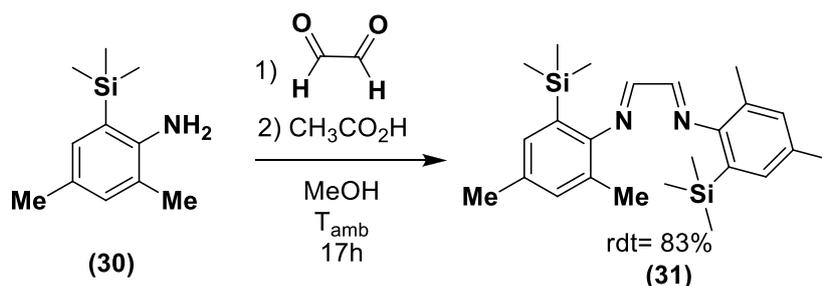
RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz) : δ ppm=147.0 (C-1), 133.1 (C-3), 132.6 (C-5), 126.8 (C-4), 121.9 (C-2), 121.6 (C-6), 20.5 (C-7), 17.6 (C-8), -0.53 (C-9)

RMN <sup>29</sup>Si (CDCl<sub>3</sub>, 80 MHz) : δ ppm= -5.65

**Analyse élémentaire :**

Théorique : C ( 68.31%), H(9.9%), N (7.24%), Si (14.52%).

Expérimentale : C (68.7%), H(9.9%), N (7.8%).

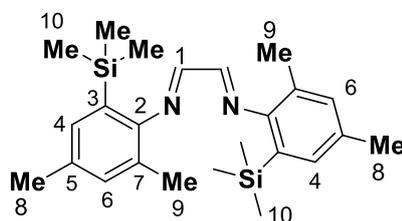
Synthèse du *N1,N2*-bis(2,4-diméthyl-6-(triméthylsilyl)phényl)éthane-1,2-diimine

Dans un ballon muni d'un barreau magnétique on introduit successivement 1eq (1.97mmol, 380mg) de l'aniline silylée (**30**) et 0,45 eq (0.89 mmol, 0.1 mL) de glyoxal(40%) qu'on dissout dans le méthanol MeOH (50 mL), quelques gouttes d'acide acétiques sont ajoutées. Le mélange est chauffé à 50°C durant cet ajout, puis on le laisse revenir à température ambiante.

Après 17h on a la formation d'un précipité, le solvant est évaporé à sec, le résidu est lavé avec du méthanol glacé. Après filtration du solvant et séchage du précipité à la rampe, le produit (**31**) est obtenu sous forme d'aiguilles de couleur jaune vif (m=333mg, rdt= 83%).

**Formule brute** :  $C_{24}H_{36}N_2Si_2$

**Masse molaire** : 408.73 g.mol<sup>-1</sup>



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) :  $\delta$  ppm = 8.10 (s 2H, H-1), 7.19 (s, 2H, H-6), 7.09 (s, 2H, H-4), 2.34 (s, 6H, H-9), 2.18 (s, 6H, H-8), 0.26 (s, 18H, H-10)

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) :  $\delta$  ppm = 163.2 (C-1), 154.1 (C-2), 134.0 (C-5), 133.1 (C-4), 133.0 (C-6), 130.6 (C-3), 127.4 (C-7), 21.0 (C-8), 18.5 (C-9), 0.2 (C-10).

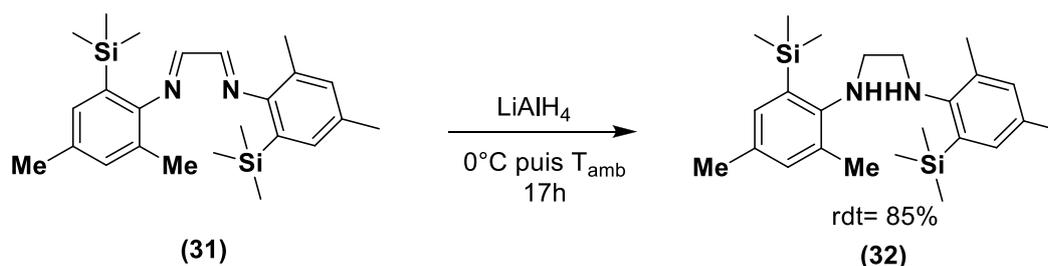
RMN <sup>29</sup>Si (CDCl<sub>3</sub>, 80MHz) :  $\delta$  ppm = -4.60

**Analyse élémentaire :**

Théorique : C (70.53%), H(8.88%), N(6.85%), Si (13.74%).

Expérimentale : C (70.6%), H(8.9%), N(6.8%).

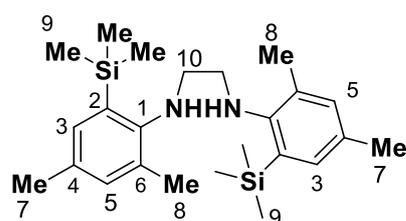
### Synthèse de *N1,N2*-bis(2,4-diméthyl-6-(triméthylsilyl)phényl)éthane-1,2-diamine



Dans un tube de Schlenk muni d'un barreau magnétique et sous atmosphère inerte d'argon on introduit successivement la bisimine **(31)** 1 eq (1.11 mmol, 456 mg) qu'on dissout dans le THF (80mL). En parallèle et dans un autre tube de Schlenk refroidi à 0°C et sous atmosphère inerte, on dissoudra 2,5 eq (2.8 mmol, m=106 mg) de LiAlH<sub>4</sub> dans (50mL) de THF. L'ajout de la bisimine sur la solution contenant LiAlH<sub>4</sub> se fait goutte à goutte sous Ar. A la fin de l'ajout, on laisse le mélange réactionnel revenir à température ambiante. Après 17h, on refroidit à 0°C puis on stoppe la réduction avec H<sub>2</sub>O glacé puis KOH 3M(50mL). La phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle AcOEt (3x50mL). Les phases organiques rassemblées sont séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> puis filtrées et évaporées à sec. Le résidu organique est purifié par colonne chromatographique sur gel de silice en utilisant l'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle EP/AcOEt (98/02 ; v/v) comme éluant. Le produit **(32)** est isolé sous forme de cristaux jaune pâle (m=396 mg, rdt =85%).

**Formule brute :** C<sub>24</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>Si<sub>2</sub>

**Masse molaire :** 412.76g.mol<sup>-1</sup>



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) : δ ppm=7.19 (s, 2H, H-5), 7.15 (s, 2H, H-3), 3.47 (s, 2H, 2 NH), 3.29 (s, 4H, H-10), 2.46(s, 6H, H-7), 2.40(s, 6H, H-8), 0.48 (s, 18H, H-9).

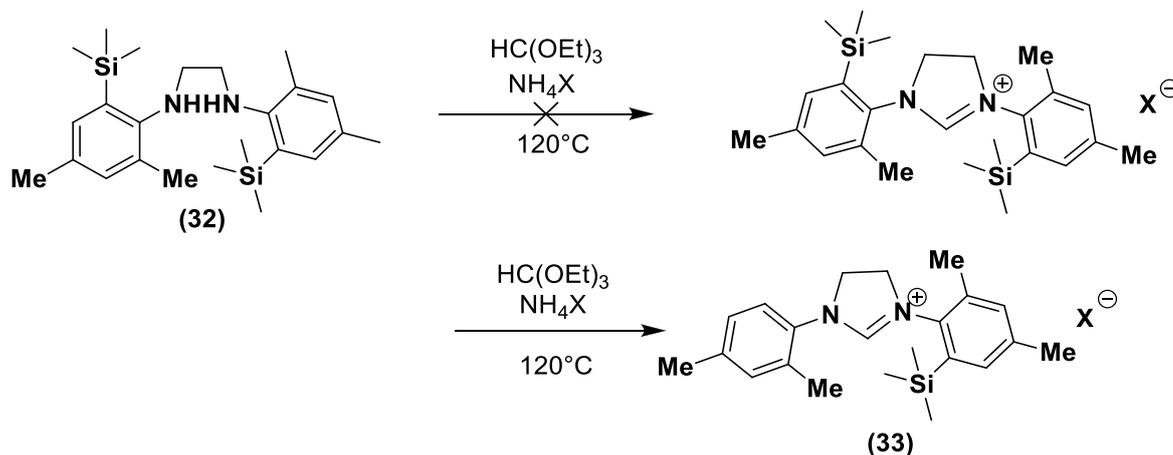
RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz) : δ ppm= 150.3 (C-1), 133.9( C-3), 133.5 (C-5), 132.2 (C-4), 131.8 (C-6), 131.0( C-2), 50.2 (C-10), 20.8 (C-7), 18.7 (C-8), 0.7( C-9)

RMN <sup>29</sup>Si (CDCl<sub>3</sub>, 80MHz) : δ ppm= -5.96.

**Analyse élémentaire :**

AE théorique C(69.84%), H(9.77%), N(6.79%), Si(13.61%),

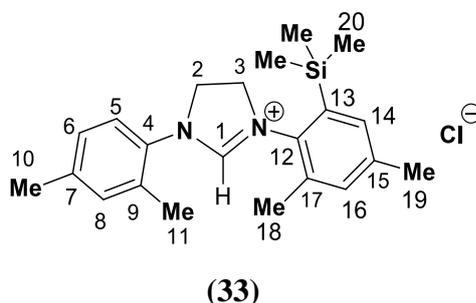
Expérimentale C(69.80%), H(9.80%), N(6.80%).

**Synthèse du sel d'imidazolinium**

Dans un tube de Schlenk bien sec muni d'un barreau magnétique et placé sous atmosphère d'argon, on introduit successivement la bisamine (32) 1 eq (0.24 mmol, 100mg), 4eq (0.96mmol, 0.08 mL) de  $\text{CH(OEt)}_3$  et 1,1 eq de  $\text{NH}_4\text{X}$ , le mélange est chauffé à  $120^\circ\text{C}$  pendant 90 min. Après la fin de la réaction, le mélange est laissé revenir à température ambiante, puis 2mL d'éther diéthylique  $\text{Et}_2\text{O}$  y sont ajoutés. On remarque la formation d'un précipité blanc au fond du tube de Schlenk. Le précipité est lavé avec de l' $\text{Et}_2\text{O}$  (3x5mL) puis filtré et séché sous vide, le produit (33) est isolé sous forme de cristaux blanc avec (m= 100mg, rdt 100%).

**Formule brute :**  $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{Si}^+\text{Cl}^-$

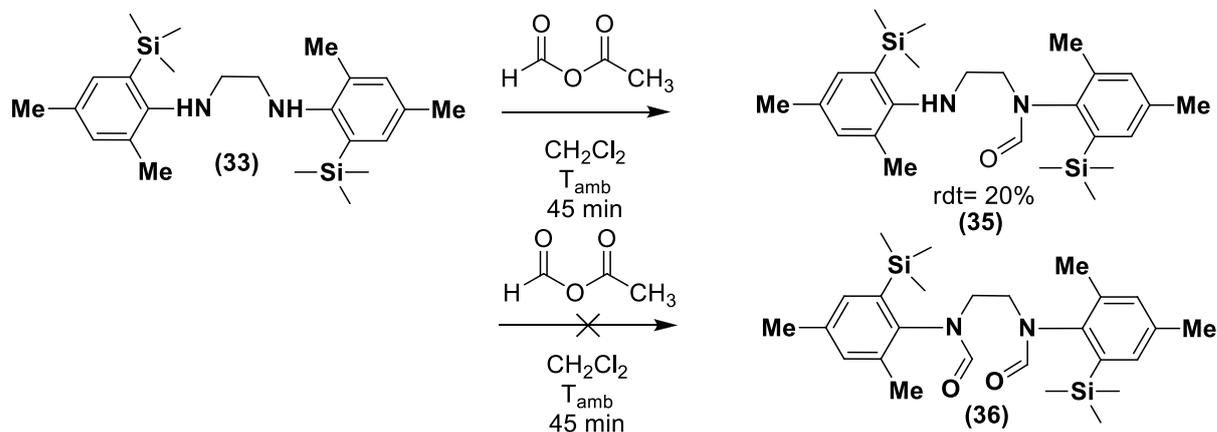
**Masse molaire :**  $351.58 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$



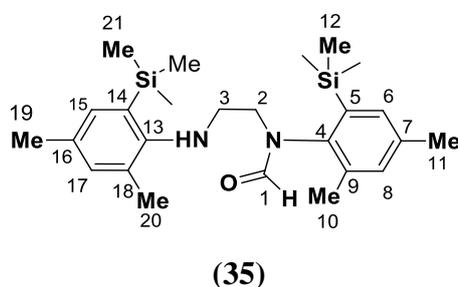
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) :  $\delta$  ppm= 8.91 (s, 1H, H-1), 7.40(d,  $J= 7.8$  Hz, 1H, H-5), 7.20 (s, 1H, H-14), 7.15 (s,1H, H-16), 7.10(d,  $J= 7.9$  Hz, 2H, H-6), 5.18-4.76(m, 2H, H-2), 4.60-4.24 (m, 2H, H-3), 2.49(s, 3H, H-10), 2.44(s, 3H, H-11), 2.33 (s, 6H, H-18, H-19), 0.38 (s, 9H, H-20).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100MHz) :  $\delta$  ppm= 176.9 (C-1), 141.5 (C-12), 140.3 (C-4), 137.6 (C-14), 136.8 (C-15), 134.7 (C-13), 134.1 (C-17), 134.0 (C-7), 133.5 (C-8, C-6), 132.8 (C-9), 128.6 (C-16), 126.3 (C-5), 53.8 (C-3), 53.3 (C-2), 21.3 (C-19), 21.2 (C-18), 18.6 (C-10), 18.4 (C-11), 0.8 (C-20).

### Synthèse du dérivé monoformamide



Dans un tube de Schlenk, bien sec muni d'un barreau magnétique et sous atmosphère inerte d'argon, on introduit successivement 1 eq (0.24 mmol, 100 mg) de (33) de 2 eq (0.49 mmol, 0.04mL) d'anhydride formique acétique (AFA) qu'on dissout dans 2mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Après 45min, on a la conversion totale de la bisamine de départ (33), on ajoutera 3mL d'eau distillé puis la phase aqueuse sera extraite avec du dichlorométhane  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x 10mL). Les phases organiques sont rassemblées et séchées sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrées et évaporées à sec. Le résidu organique est purifié par colonne chromatographique sur gel de silice en utilisant un mélange d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle EP/ AcOEt (90/10 ; v/v) comme éluant. Le produit (35) est isolé sous forme d'une huile transparente (m=20 mg, rdt=20% ).



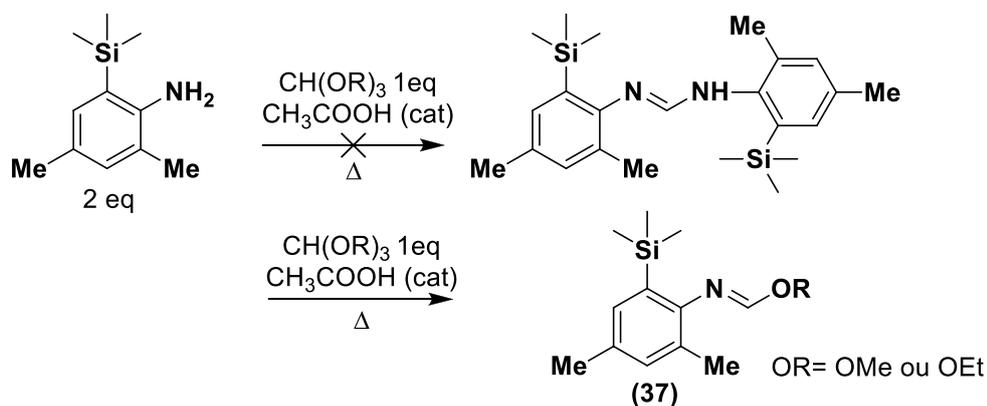
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) :  $\delta$  ppm= 8.06 (s, 1H, H-1), 7.23 (s, 1H, H-6), 7.09 (s, 1H, H-8), 7.01(s, 1H, H-15), 6.96 (s, 1H, H-17), 4.29-4.22 (ddd,  $J= 13.4, 10.2, 5.7$  Hz, 1H, H-2), 3.47-3.40 (m, 1H, H-2), 3.19-3.16 (m, 1H, H-3), 2.96-2.89 (td,  $J= 10.8, 5.4$  Hz, 1H, H-3), 2.35 (s,

3H, H-10), 2.24 (s, 3H, H-11), 2.19(s, 3H, H-13), 2.15(s,3H, H-20), 0.29 (s, 9H, H-12), 0.26(s, 9H, H-21).

**Formule brute** : C<sub>25</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>OSi<sub>2</sub>

**Masse molaire** : 440.77 g.mol<sup>-1</sup>

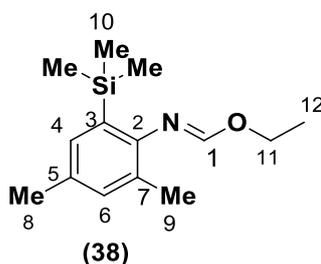
**Synthèse du (*E*)-ethyl N-2,4-dimethyl-6-(trimethylsilyl)phenylformimidate**



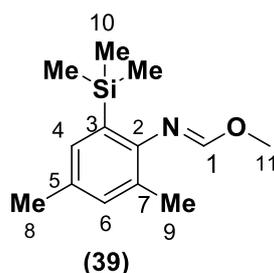
Dans un tube de Schlenk, bien sec, muni d'un agitateur magnétique et placé sous atmosphère inerte d'argon, on introduit successivement 1 eq (100mg) de **(30)** et 0.5 eq de CH(OR)<sub>3</sub> catalysée par quelques gouttes d'acide acétique CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H, quelques soit la température (120°C-160°C) et le temps de réaction (17h-48h), on a toujours 50% de conversion (voir **Chapitre I. Tableau 3**) et la réaction stoppe à la formation de l'intermédiaire iminoether correspondant qu'on purifie par trituration au toluène à chaud.

**Formule brute** : C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>NOSi

**Masse molaire** : 249.42 g.mol<sup>-1</sup>



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) : δ ppm= 7.44(s, 1H, H-1), 7.09(s, 1H, H-6), 7.02 (s, 1H, H-4), 4.40-4.35 (q, *J*= 7.1 Hz, 2H, H-11), 2.29 (s, 3H, H-8), 2.11 (s, 3H, H-9), 1.43-1.39 (t, *J*= 7.1 Hz, 3H, H-12), 0.24 (s, 9H, H-10).

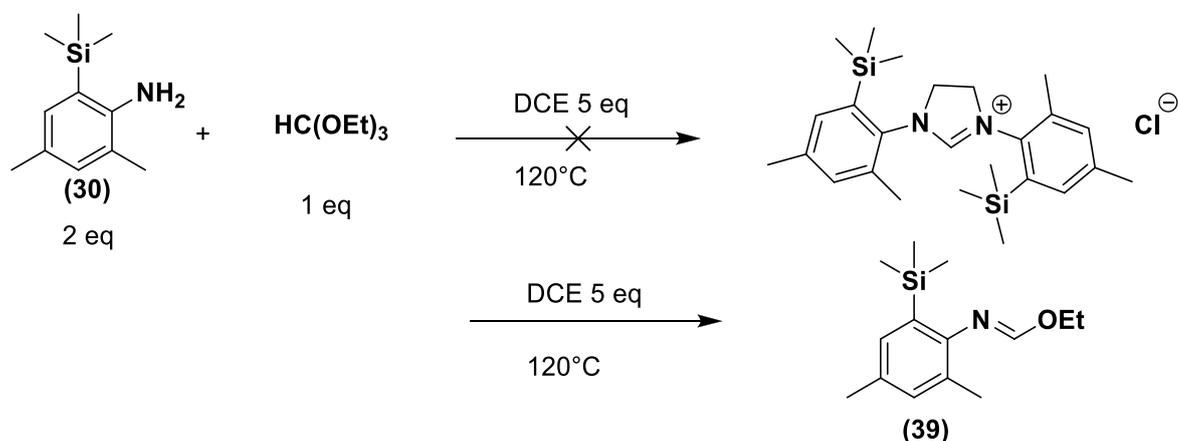


**Formule brute :** C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>NOSi

**Masse molaire :** 235.40 g.mol<sup>-1</sup>

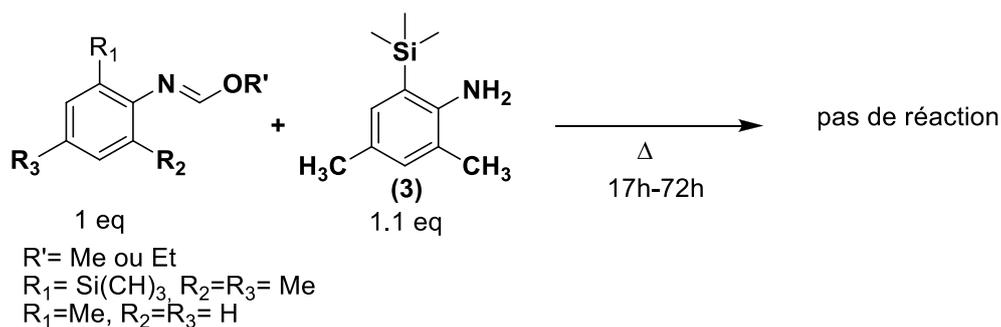
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) : δ ppm=7.49 (s, 1H, H-1), 7.11(s, 1H, H-6), 7.03(s, 1H, H-4), 3.94 (s, 3H, H-11), 2.30(s, 3H, H-8), 2.11 (s, 3H, H-9), 0.27 (s, 9H, H-10).

### Synthèse de sel d'imidazolinium en un seul pot « one pot »



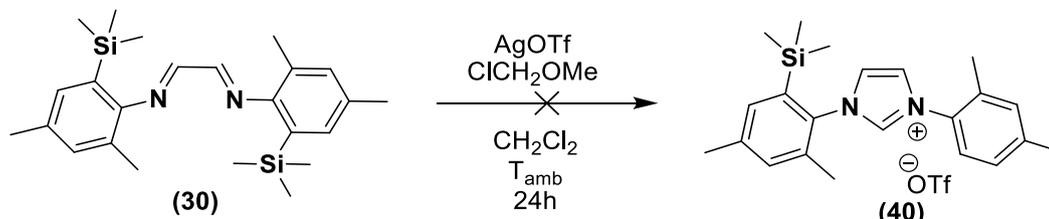
Dans un tube de Schlenk bien sec et muni d'un agitateur magnétique et placé sous atmosphère inerte d'argon on introduit successivement 2 eq l'aniline silylé(30) (0.51 mmol, 100mg), 1 eq de triéthylorthoformate CH(OEt)<sub>3</sub> (0.25mmole, 0.04mL) et 5 eq de dichloroéthane (C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)(2.58 mmol, 0.2mL) le mélange réactionnel est sellé sous vide statique et placé dans un bain d'huile chauffé à 120°C. Après 24h et même 120h (5jours) (**Chapitre I. Tableau 4.**), on observe 50% de conversion de l'amine de départ (30) en l'iminoéther(39).

### Synthèse de formamidines dissymétriques



Dans un tube de Schlenk bien sec, muni d'un agitateur magnétique et placé sous atmosphère inerte d'argon, on introduit successivement 1.1 eq l'aniline silylée (**30**) et 1eq (0.514 mmol, 128 mg) de l'intermédiaire l'iminoéther (**38 ou 39**) le mélange réactionnel est chauffé de 120°C à 150°C pendant 17h à 72h, mais aucune conversion en formamidine n'est observée.

### La méthode de Glorius



Dans un tube de Schlenk à l'abri de la lumière, muni d'un agitateur magnétique, et sous atmosphère inerte d'argon, on introduit successivement 1eq (150 mg, 0.36 mmol) de la bisimine (**31**) 1.2 eq (110 mg, 0.44 mmol) de triflate d'argent Ag(OTf) qu'on dissout dans 4.5mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Après quelques minutes d'agitation vigoureuse, on ajoutera 1.4eq (0.04mL) de chlorométhoxyméthane ClCH<sub>2</sub>OMe. Le mélange réactionnel est chauffé à 40°C pendant 24h. Après 24h, le solvant est évaporé à sec et le résidu organique est purifié par colonne chromatographique sur gel de silice en utilisant un mélange d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle EP/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (93/07 ; v/v) comme éluant conduisant à une huile marron (290mg).

L'huile obtenu est recristallisée en utilisant un mélange ternaire de solvant THF-toluène-Pentane (1 /5/1 ; v/v/v). Cette réaction ne conduit pas à la formation du sel d'imidazolium correspondant (**40**) mais à un produit difficile à déterminer en RMN.

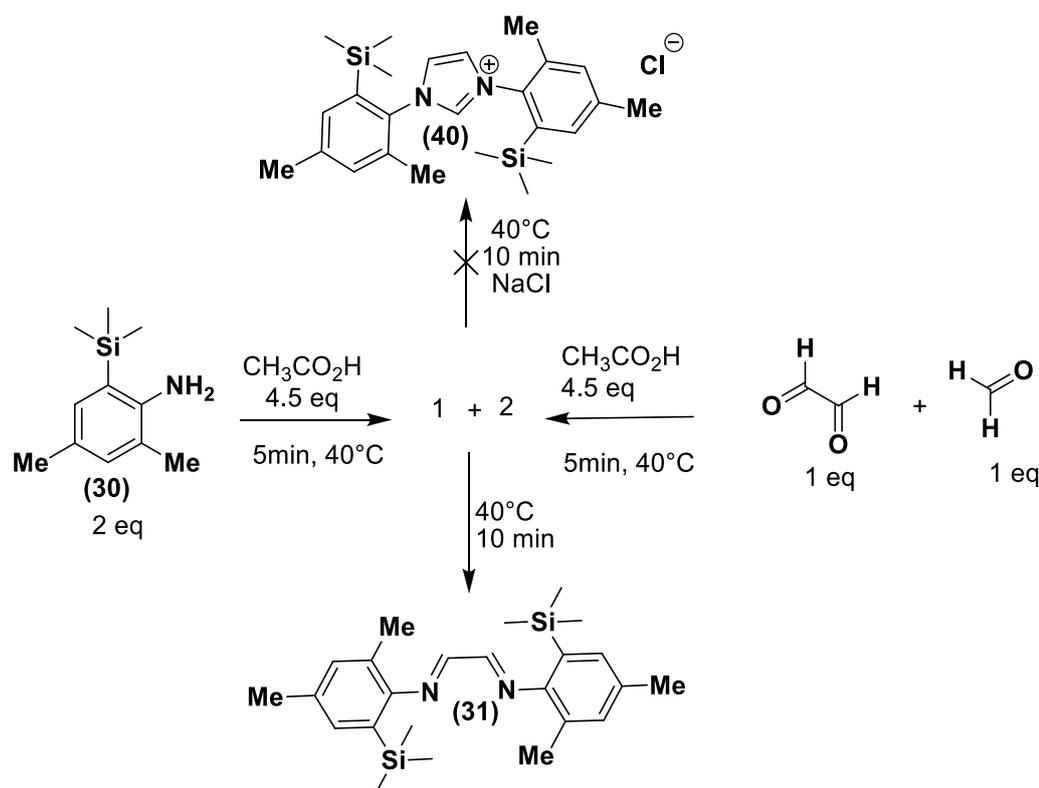
### La méthode de Mauduit

Dans un premier ballon on introduit successivement 1 eq (100mg, 0.51mmol) de l'amine silylée (**30**), 4.5 eq d'acide acétique CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H (2.32mmol, 0.13mL). Le mélange est chauffé à 40°C pendant 5 min.

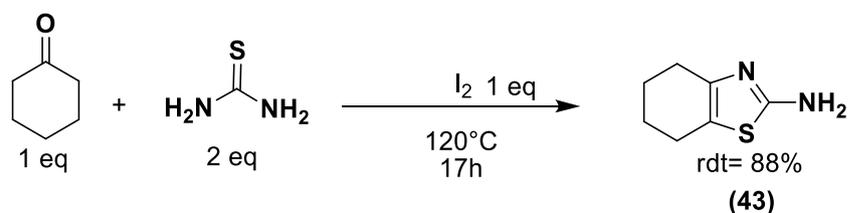
Dans un deuxième ballon on introduit successivement 1eq de glyoxal (0.51mmol, 0.06mL), 1eq de formaldéhyde (0.51mmol, 0.04mL) et 4.5 eq d'acide acétique CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H (2.32mmol, 0.13mL). Le mélange est chauffé à 40°C pendant 5min.

Le contenu du premier ballon est transféré vers le second puis, le mélange réactionnel est chauffé à 40°C pendant 10 min. Ensuite la réaction est laissée revenir à température ambiante,

le mélange sera alors dissout dans 5mL de dichlorométhane  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La phase organique est lavée avec (2x5mL) d'eau distillée ( $\text{H}_2\text{O}$ ) puis avec (2x10mL) de saumure. Les phases organiques sont séchées sur  $\text{MgSO}_4$  puis filtrées et évaporées à sec. Le résidu organique est dissout dans de l'acétate d'éthyle  $\text{AcOEt}$  (5mL) et chauffé à reflux pendant 2h à  $78^\circ\text{C}$ . Le mélange est refroidi à  $0^\circ\text{C}$ , après filtration du solvant, on a pas la formation du sel imidazolium (40) correspondant et la réaction s'arrête à la formation bisimine(31).



### Synthèse du 4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]thiazol-2-amine



Dans un tube de Schlenk bien placé sous atmosphère inerte d'argon et muni d'un agitateur magnétique on introduit successivement 1 eq de cyclohexanone (15 mmol, 1.55mL) 2eq de

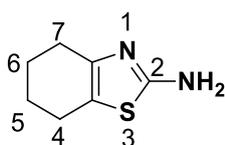
thiourée (30 mmol, 2.28g) et 1 eq de diiode (15 mmol, 3.80g). Le mélange est chauffé à 120°C pendant 17h.

Après 17h, on laisse le mélange revenir à température ambiante puis on ajoutera 20mL d'eau distillée chaude et 1g de charbon actif, le mélange est laissé sous agitation vigoureuse pendant 30 min.

Après filtration du charbon actif, la phase aqueuse est extraite avec (5x20mL) d'ether diéthylique Et<sub>2</sub>O, les phases organiques sont séchées sur MgSO<sub>4</sub> puis filtrées et évaporées à sec. Le résidu organique est purifié par colonne chromatographique sur gel de silice normale prétraitée avec de la triéthylamine Net<sub>3</sub> (2%) en utilisant un mélange de dichlorométhane et de méthanol CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ MeOH (100/05 ; v/v) comme éluant. Le produit (**43**) est isolé sous forme d'un solide blanc cristallin (m= 1.84g, rdt =88%).

**Formule brute** : C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>S

**Masse molaire** : 154.23 g.mol<sup>-1</sup>



(**43**)

Les données RMN sont similaires à celles décrites dans la littérature<sup>1</sup>

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) : δ ppm= 4.93 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 2.54(dd, J= 7.7, 1.9Hz, 4H, H-4, H-7), 1.79 (m, 4H, H-5, H-6).

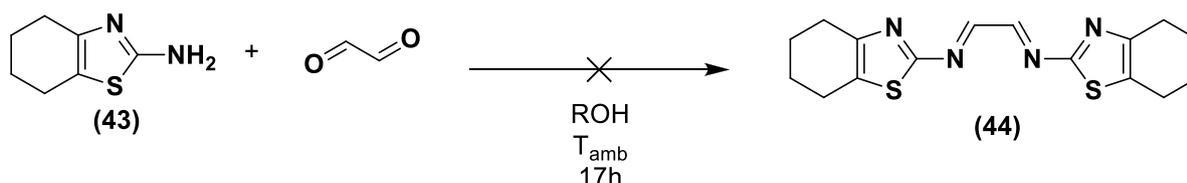
**Analyses élémentaires :**

Théorique :C (54.51%), H(6.54%), N(18.16%), S (20.79%)

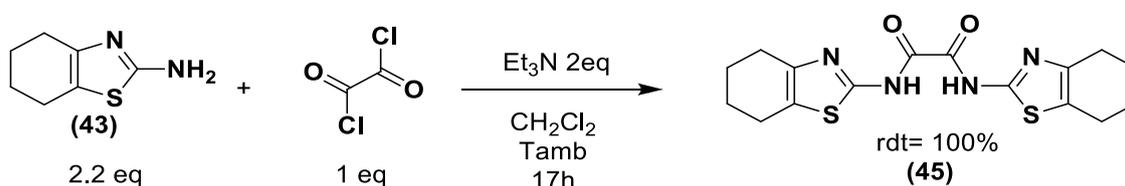
Expérimentale : C(54.5%), H(6.6%), N(18.2%), S( 20.8%).

<sup>1</sup> S. Ueda, H. Terauchi, M. Kawasaki, A. Yano, M. Ido, *Chem. Phar. Bull.* **2004**, 52, 634.

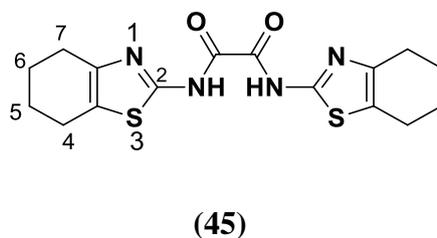
## Synthèse de la bisimine



Dans un ballon muni d'un agitateur magnétique on introduit successivement 1eq (0.648 mmol, 100 mg) de l'amine **(43)** et 0.45 eq (0.29mmol, 0.04mL) de glyoxal, Le mélange est dissout dans 2mL d'alcool puis est laissé sous agitation vigoureuse à température ambiante ou chauffé à 40. Après 17h, on a l'apparition d'un précipité blanc, le solvant est évaporé à sec, le brut réactionnel montre la formation de divers produits difficiles à identifier et à isoler.

Synthèse de *N1, N2*-bis(4,5,6,7-tetrahydrobenzo[*d*]thiazol-2-yl)oxalamide

Dans un tube de Schlenk bien sec muni d'un agitateur magnétique et placé sous argon, on introduit successivement 2.2eq (10.12 mmol, 1.56g) de l'amine **(43)** et 1 eq de  $[\text{COCl}]_2$  (4.6 mmol, 0.4mL), la mixture est dissoute dans 13mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  dégazé. Après quelques minutes, on ajoutera, goutte à goutte 2.2 eq (10.12mmol, 1.37mL) de triéthylamine  $\text{NEt}_3$ . Après la fin de l'ajout, la réaction est laissée sous agitation vigoureuse à température ambiante durant 17h. Après 17h, on a la formation d'un précipité blanc, il est récupéré par filtration, puis trituré avec du dichlorométhane  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , le produit **(45)** est isolé sous forme d'une poudre blanche avec un rendement de 100% ( $m= 1.66\text{g}$ ). Le produit **(45)** est insoluble dans tous les solvants à l'exception du DMSO ou il y est partiellement.



**Formule brute** :  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$

**Masse molaire** :  $362.47 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{C}_2\text{D}_6\text{OS}$ , 400 MHz) :  $\delta$  ppm= 2.23-2.15 (d,  $J= 32.1$  Hz, 8H, H-4, H-7), 1.34 (s, 8H, H-5, H-6)

### Réduction de la diamide

#### Avec $\text{LiAlH}_4$

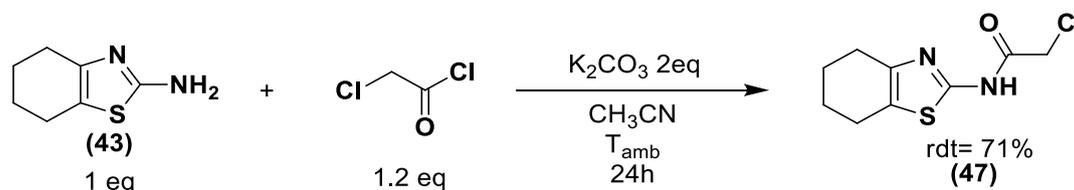
Dans un tube de Schlenk, muni d'un barreau magnétique et sous atmosphère inerte d'argon, on introduit successivement la diamide (**45**) 1 eq (767mg, 2.11mmol) qu'on dissout dans le THF (20mL). En parallèle et dans un autre tube de Schlenk, sous atmosphère inerte, on dissoudra 4 eq (8.22 mmol, 322,2 mg) de  $\text{LiAlH}_4$  dans 50mL de THF. L'ajout de la diimide sur la solution contenant  $\text{LiAlH}_4$  se fait goutte à goutte sous flux d'argon. A la fin de l'ajout, le mélange réactionnel est chauffé à  $80^\circ\text{C}$  pendant 48h.

Après 48h, on refroidit à  $0^\circ\text{C}$  puis on stoppe la réduction avec  $\text{H}_2\text{O}$  glacée puis  $\text{KOH}$  3M (50mL). La phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt (3x50mL). Les phases organiques rassemblées sont séchées sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  puis filtrées et évaporées à sec. Le brut réactionnel nous montre la dégradation du produit de départ.

#### Avec $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$

Dans un tube de Schlenk, muni d'un barreau magnétique, on introduit successivement la diamide (**45**) 1eq (4.33mmol, 1.57g), et 4 eq (17.33mmol, 1.64mL) de borane dimethyl sulfide ( $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ ) qu'on dissout dans 40mL de THF, le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 17h. La réaction est stoppée avec de l'eau distillé glacé, la phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt (3x25mL), les phases organiques sont séchées sur  $\text{MgSO}_4$  puis filtrées et évaporées à sec, la RMN du brut réactionnel ne montre que les pics du  $\text{C}_2\text{D}_6\text{OS}$ .

### Synthèse du 2-chloro-*N*-(4,5,6,7-tetrahydrobenzo[*d*]thiazol-2-yl) acétamide



Dans un tube de Schlenk, muni d'un barreau magnétique placé sous atmosphère inerte d'argon, on introduit successivement 1eq (4.47mmol, 690 mg) l'amine (**43**), 1.2 eq (5.36 mmol, 0.43mL) de chlorure de choroacétyle  $\text{ClCH}_2\text{COCH}_3$ , le tout dissout dans 10.8 mL d'acétonitrile

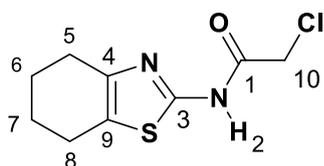
distillé et dégazé. Après quelques minutes d'agitation à température ambiante, on ajoutera 2 eq de  $K_2CO_3$  (1.73mmol, 240mg). La réaction est laissée sous vive agitation à température ambiante durant toute une nuit.

Après 17h, le solvant est évaporé à sec et le résidu est extrait avec (3x50mL)  $CH_2Cl_2$ , les phases organiques sont séchées sur  $MgSO_4$ , filtrées et évaporés à sec, le résidu organique est purifié par colonne chromatographique sur gel de silice en utilisant  $CH_2Cl_2/MeOH$  (99/1 ; v/v) comme éluant. Le produit (**47**) est isolé sous forme d'un solide cristallin blanc ( $m=730mg$ , rdt= 71%).

**Formule brute** :  $C_9H_{11}ClN_2OS$

**Masse molaire** :  $230.71 \text{ g.mol}^{-1}$

RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz) :  $\delta$  ppm= 9.76 (s, 1H, H-2, NH), 4.21 (s, 2H, H-10), 2.67-2.62 (d,  $J=20.6$  Hz, 4H, H-5,8), 1.86-1.79 (m, 4H, H-6,7).



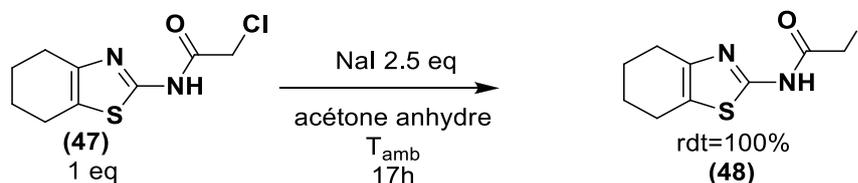
RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 100 MHz) :  $\delta$  ppm = 164.0 (C-1), 154.7 (C-3), 144.2 (C-4), 123.9 (C-9), 42.2 (C-10), 26.3 (C-5), 23.5 (C-8), 22.9 (C-6), 22.9 (C-7).

**Analyses élémentaires** :

Théorique : C (46.85%), H(4.81%), N(12.14%), S (13.90%), Cl (15.37%), O (6.93%)

Expérimentale C(46.90%), H(4.88%), N(12.40%), S( 13.96%).

**Synthèse de 2-iodo-N-(4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]thiazol-2-yl) acétamide**



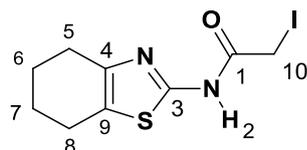
Dans un tube de Schlenk à l'abri de la lumière, muni d'un barreau magnétique placé sous atmosphère inerte d'argon, on introduit successivement 2.5eq (3.25 mmol, 487mg) d'iodure de sodium (NaI) et 1eq (1.3 mmol, 300mg) du 2-chloro-N-(4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]thiazol-2-yl) acétamide (**47**) qu'on dissout dans 2.5mL d'acétone anhydre, le mélange réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante pendant 17h. A la fin de la réaction, le solvant est évaporé à sec et le résidu organique est convertit de façon quantitative ( $m=680mg$ , rdt =100%)

en 2-iodo-*N*-(4,5,6,7-tetrahydrobenzo[*d*]thiazol-2-yl) acétamide (**48**) qui apparait sous forme de cristaux beige.

**Formule brute** : C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>IN<sub>2</sub>OS

**Masse molaire** : 322.17 g.mol<sup>-1</sup>

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) : δ ppm=3.86 (s, 2H, H-10), 2.71-2.66 (d, *J*= 19.5 Hz, 4H, H-5, H-8), 1.87-1.85 (m, 4H, H-6, H-7).



(48)

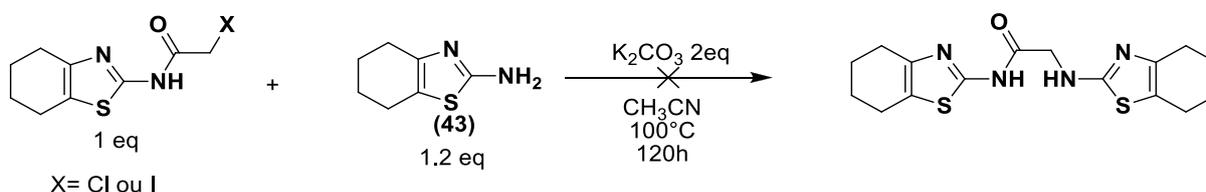
RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) : δ ppm=165.4 (C-1), 156.0 (C-3), 144.1 (C-4), 124.1 (C-9), 26.7 (C-5), 23.3 (C-8), 23.1 (C-6), 23.0 (C-7), -2.36 (C-10).

**Analyses élémentaire** :

Théorique C (33.55%), H (3.44%), N(8.7%), S (9.95%), I (39.39%), O (4.97%)

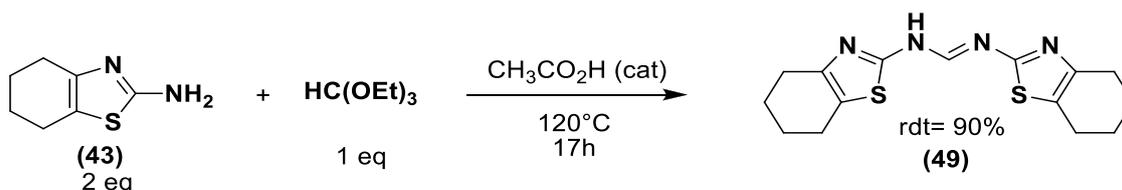
Expérimentale : C (33.6%), H (3.3%), N(8.8%), S (9.9%).

**Synthèse du *N*-(4,5,6,7-tetrahydrobenzo[*d*]thiazol-2-yl)-2-(4,5,6,7-tetrahydrobenzo[*d*]thiazol-2-ylamino)acétamide**



Dans un tube de Schlenk sec et muni d'un agitateur magnétique, on introduit 1 eq (100mg) du produit (**47** ou **48**) et 1.2 eq de l'amine (**43**) (0.52mmol, 80mg) et 2eq (0.86mmol, 120mg) de carbonate de potassium K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, le mélange est dissout dans de l'acétonitrile CH<sub>3</sub>CN distillé et dégazé. La réaction est chauffée à 100°C pendant 120h. La réaction est filtrée et le solvant est évaporé à sec, la RMN <sup>1</sup>H du brut réactionnel ne montre que la présence de l'amine (**43**).

## Synthèse de la formamidine



Dans un ballon muni d'un agitateur magnétique, on introduit successivement 2eq (5.46 mmol, 842mg) de l'amine (**43**) et 1 eq (2.73 mmol, 0.46mL) de triéthylorthoformiate  $\text{HC(OEt)}_3$  on ajoutera quelques gouttes d'acide acétique, le mélange réactionnel est chauffé à  $120^{\circ}\text{C}$  pendant 17h.

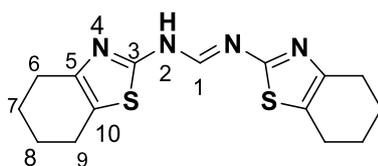
On observe la formation d'un précipité alors la réaction est laissée revenir à température ambiante puis les solvants sont évaporés à sec. Précipité est trituré avec de l'acétone à chaud puis filtrés, le produit (**49**) est séché sous vide pendant 24h. Il apparait sous forme de cristaux jaune pâle (m=782mg, rdt =90%).

Le produit (**49**) est complètement insoluble dans tous les solvants à l'exception du Chloroforme ou il n'y est que partiellement.

**Formule brute** :  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{S}_2$

**Masse molaire** :  $318.46 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) :  $\delta$  ppm=12.68 (s, 1H, H-1), 8.45 (s, 1H, H-2), 2.69(s, 8H, H-6, H-9), 1.85 (m, 8H, H-7, H-8)



(49)

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) :  $\delta$  ppm =26.7 (C-6), 23.4(C-7), 23.1 (C-8)

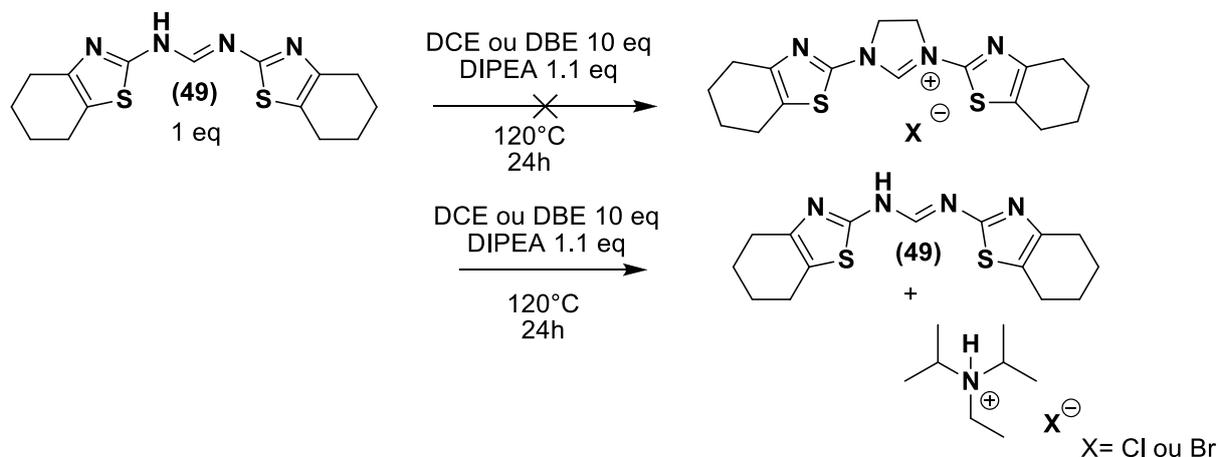
**Analyse élémentaire :**

Théorique C (56.57%), H (5.70%), N (17.59%), S (20.14%),

Expérimentale C (56.6%), H (5.6%), N(17.6 %), S (20.2%).

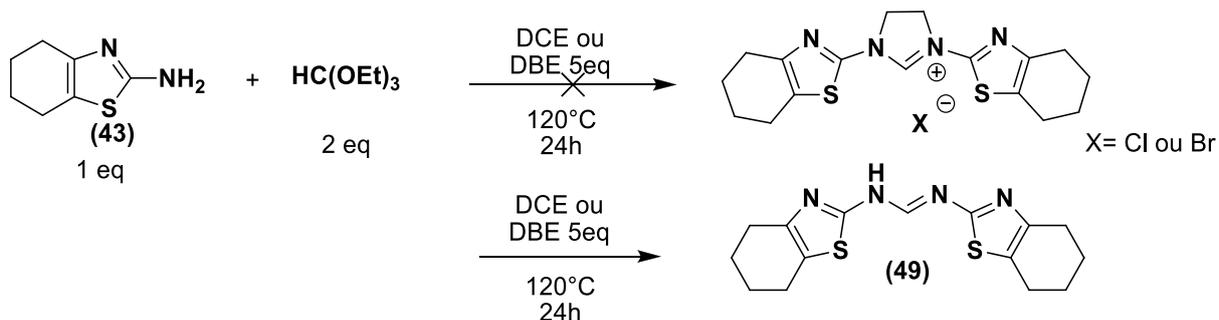
## Synthèse de sel imidazolium selon les méthodes de Grubbs

## La Voie A :



Dans un tube de Schlenk, muni d'un barreau magnétique et placé sous atmosphère inerte d'argon, on introduit successivement 1eq (0.314 mmol, 100mg) de la formamidine (**49**), 10eq de dichloroéthane (3.14mmol, 0.25mL)(DCE) ou dibromoéthane (3.14mmol, 0.27mL) DBE et 1.1 eq (0.34mmol, 0.06mL) de base de Hünig ou diisopropylethylamine(DIPEA). Le mélange est sellé sous vide statique, puis est chauffé à 120°C pendant 24h. Après évaporation des solvants à sec, le brut réactionnel est passé en RMN, on ne verra que les pics caractéristiques de la base de Hünig protonée et ce de la formamidine (**49**) mais pas de sel d'imidazolium formé.

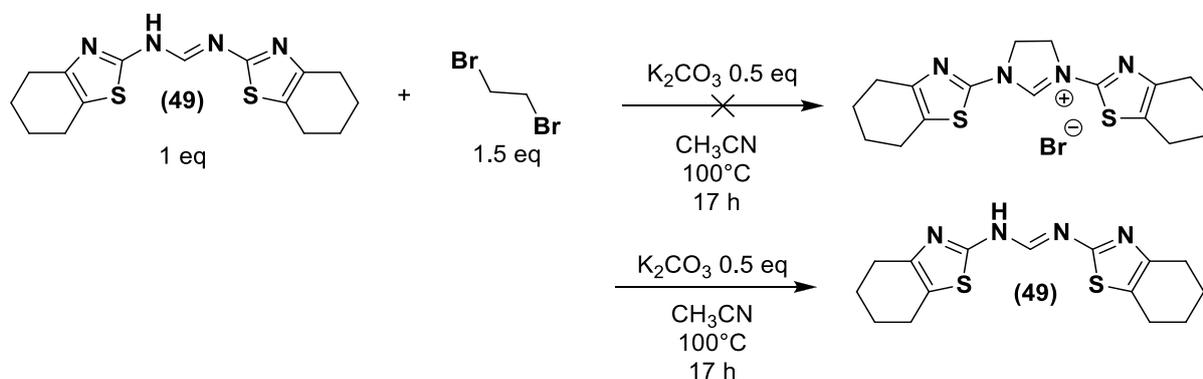
## La voie C



Dans un tube de Schlenk, muni d'un barreau magnétique et placé sous atmosphère inerte d'argon, on introduit successivement 2 eq (6.29 mmol, 970mg) de l'amine (**43**), 5 eq de dichloroéthane (15.17mmol, 1.24mL) (DCE) ou dibromoéthane (15.17 mmol, 1.26mL) (DBE). Le mélange est sellé sous vide statique, puis est chauffé à 120°C pendant 24h.

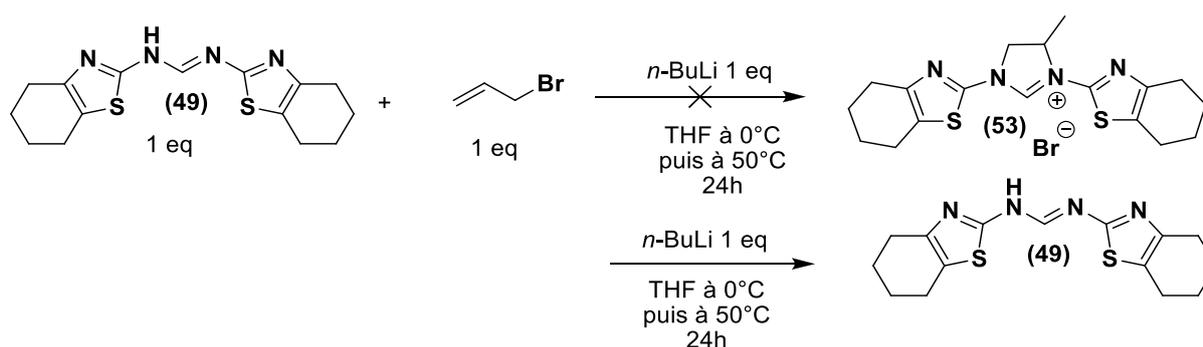
On a la formation d'un précipité, les solvants sont évaporés à sec et le solide est trituré avec du toluène à chaud, après identification par RMN  $^1\text{H}$ , le produit isolé n'est pas le sel d'imidazolium correspondant mais la formamidine (**49**).

### Synthèse de sel d'imidazolium selon la méthode de Fallis et Iglesias



Dans un tube de Schlenk muni, d'un barreau magnétique et on introduit successivement 1eq de la formamidine (**49**) (0.63 mmol, 200mg), 0.5 eq (0.31 mmol, 40 mg) de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  et 1.5eq (0.94 mmol, 0.08mL) de DBE. Le mélange réactionnel est dissout dans 25mL de  $\text{CH}_3\text{CN}$  anhydre puis chauffé à reflux pendant 17h. La réaction est stoppée et laissée revenir à température ambiante, puis les solvants sont évaporés à sec. Le résidu n'est autre que la formamidine (**49**) de départ.

### La méthode hydroiminium de Bertrand

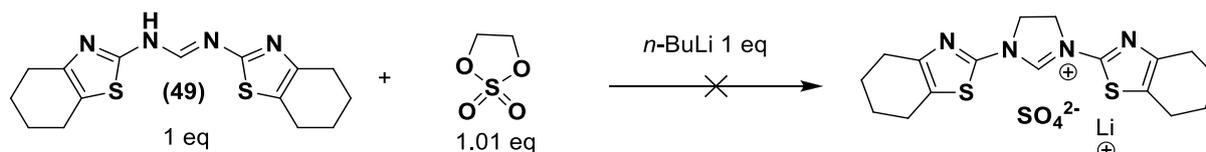


Dans un tube de Schlenk, refroidi à  $-78^\circ\text{C}$ , muni d'un barreau magnétique et placé sous atmosphère inerte d'argon, on introduit successivement 1eq (0.55mmol, 175mg) de formamidine (**49**) qu'on dissout dans 4mL de THF anhydre et dégazé puis on ajoutera au mélange 1 eq (0.55mmol, 0.35mL) de  $n\text{-BuLi}$ . Après 30 min à  $-78^\circ\text{C}$ , le mélange réactionnel est laissé revenir à température ambiante sous agitation vigoureuse pendant 17h au lieu de 12h.

Ensuite, on refroidit le mélange à  $-78^{\circ}\text{C}$  puis, on ajoutera goutte à goutte 1eq de bromure d'allyle (0.55mmol, 0.048mL). Après la fin de l'ajout, le mélange réactionnel est chauffé à  $50^{\circ}\text{C}$  pendant 17h au lieu de 12h.

Après 24h, les solvants sont évaporés à sec, le résidu organique n'est que la formamidine (**49**) inchangée.

### La seconde méthode de Bertrand



Dans un tube de Schlenk, refroidi à  $-10^{\circ}\text{C}$ , muni d'un barreau magnétique et placé sous atmosphère inerte d'argon, on introduit successivement 1eq (0.71 mmol, 200mg) de formamidine (**49**) qu'on dissout dans 4mL de THF anhydre et dégazé et 1 eq (0.71 mmol, 0.215mL) de  $n\text{-BuLi}$ . Après 20 min d'agitation vigoureuse à  $-10^{\circ}\text{C}$ , on ajoutera par petites portions 1.01 eq (0.71 mmol, 100mg) de 1,3,2-Dioxothiolane-2,2-dioxyde. Le mélange est laissé revenir à température ambiante sous vive agitation pendant 17h.

Le mélange réactionnel est ensuite chauffé à reflux pendant 24h à  $80^{\circ}\text{C}$ , puis la réaction est refroidie et les solvants sont évaporés à sec, on lave le résidu avec de l'Hexane/ $\text{Et}_2\text{O}$  et on évapore à sec, la réaction n'aboutit pas au sel imidazolium correspondant.

## Synthèses des sels imidazolium

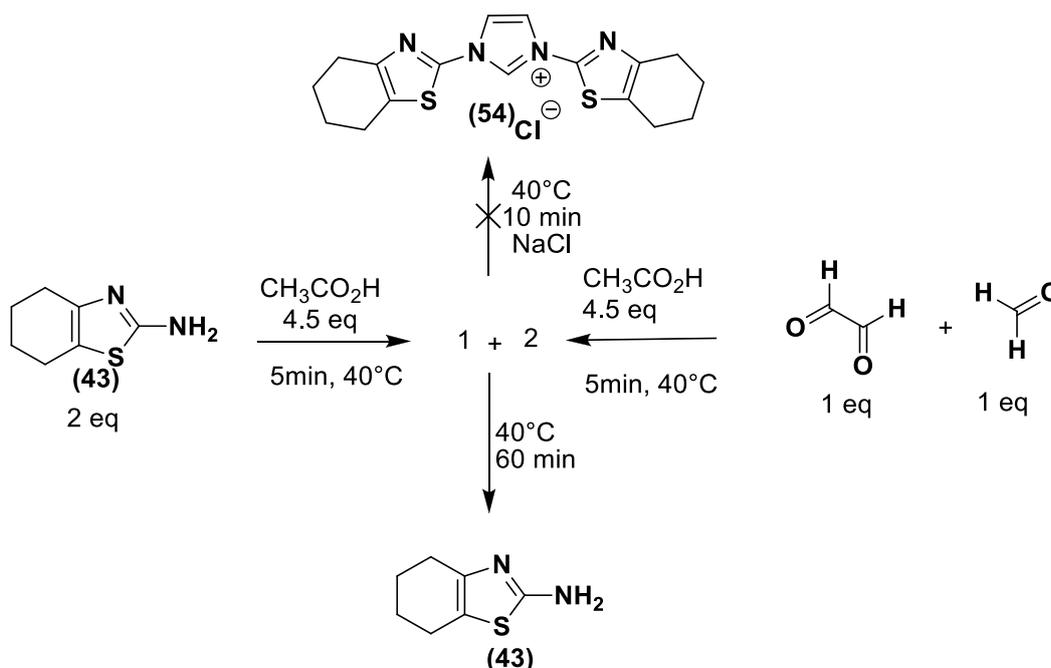
### La méthode de Mauduit

Dans un premier ballon on introduit successivement 1 eq (200mg, 1.3 mmol) de l'amine (**43**), 4.5 eq d'acide acétique  $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$  (5.83mmol, 0.4 mL). Le mélange est chauffé à  $40^\circ\text{C}$  pendant 5 min.

Dans un deuxième ballon on introduit successivement 1eq de glyoxal (1.3 mmol, 0.16mL), 1eq de formaldéhyde (1.3 mmol, 0.1mL) et 4.5 eq d'acide acétique  $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$  (5.83 mmol, 0.4 mL). Le mélange est chauffé à  $40^\circ\text{C}$  pendant 5 min.

Le contenu du premier ballon est transféré vers le second, le mélange réactionnel est chauffé à  $40^\circ\text{C}$  pendant 60 min.

La réaction est laissée revenir à température ambiante, puis le mélange sera dissout dans 5mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La phase organique est lavée avec (2x5mL) d'eau distillée ( $\text{H}_2\text{O}$ ) puis avec (2x10mL) de saumure. Les phases organiques sont séchées sur  $\text{MgSO}_4$  puis filtrées et évaporées à sec. Le résidu organique est dissout dans de l'AcOEt (5mL) et chauffé à reflux pendant 2h à  $78^\circ\text{C}$ . Le mélange est ensuite refroidi à  $0^\circ\text{C}$ , après filtration du solvant, on n'a pas la formation du sel imidazolium (**54**) correspondant et l'amine de départ (**43**) est récupérée.



## La méthode Iglesias

### Préparation de l' $\alpha$ -bromocétone

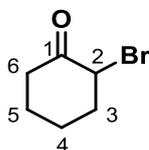
Dans un ballon muni d'un agitateur magnétique contenant 10mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  on introduit 1eq de cyclohexanone (10.18 mmol, 1.05mL), 0.1 eq (1.018 mmol, 0.190 g) d'acide paratoluène sulfonique (APTS) monohydraté et 1 eq (10.18 mmol, 1.81g) de *n*-bromosucinimide La réaction est laissée sous agitation vigoureuse à température ambiante pendant 72h.

On ajoute au mélange 50mL de pentane, puis on filtre sur verre fritté, le précipité est lavé 3x5mL avec du pentane puis le filtrat est lavé avec une solution saturée de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$  (40mL) puis une solution demi-saturée de  $\text{NaHCO}_3$  (40mL) ensuite la saumure (40mL), les phases organiques sont séchées sur  $\text{MgSO}_4$  puis filtrées et évaporées, conduisant à l'obtention de l' $\alpha$ -bromocyclohexanone sous forme d'une huile orangée ( $m= 1.23$  g,  $\text{rdt}= 61\%$ ).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) :  $\delta$  ppm=4.45-4.42 (t,  $J= 5.3\text{Hz}$ , 1H, H-2), 3.02-2.94 (m, 1H, H-4), 2.37-2.28 (m, 2H, H-3), 2.26-2.21 (ddd,  $J=11.9, 9.0, 5.8$  Hz, 1H, H-4), 2.04-1.94(m, 2H, H-5), 1.86-1.70 (dddd,  $J= 16.8, 10.3, 8.0, 3.7$  Hz, 2H, H-6)

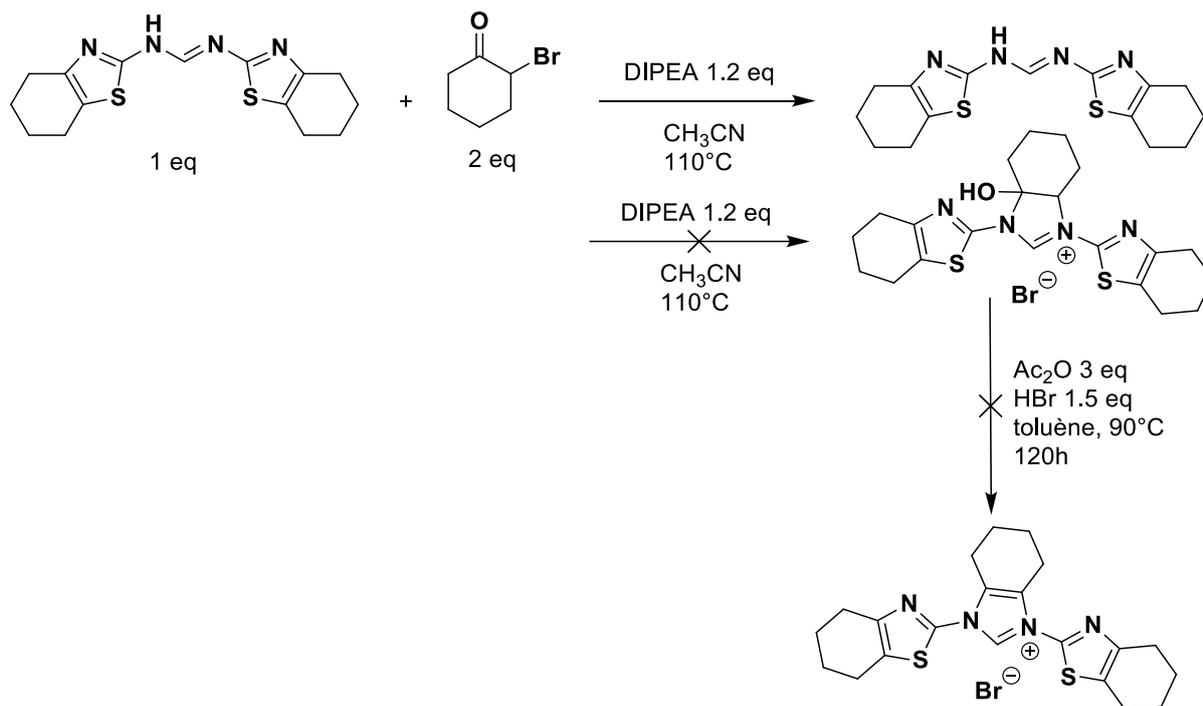
**Formule brute** :  $\text{C}_6\text{H}_9\text{BrO}$

**Masse molaire** :  $177.04$  g.mol $^{-1}$



### Condensation de la formamidine et de l' $\alpha$ -bromocyclohexanone

Dans un tube de Schlenk muni d'un barreau magnétique et placé sous atmosphère inerte d'argon, on introduit successivement 1eq (0.94 mmol, 300mg) de la formamidine (**49**), 2eq (1.88 mmol, 330mg) dissout dans 3mL d'acétonitrile anhydre puis, on ajoutera 1.2 eq (1.13mmol, 0.2mL) de DIPEA, le mélange réactionnel est chauffé à reflux à  $110^\circ\text{C}$  pendant 120h. Après le traitement de la réaction et évaporation des solvants, aucune conversion n'est observée et la formamidine est récupérée inchangée.



**Partie expérimentale**

**Chapitre 2**

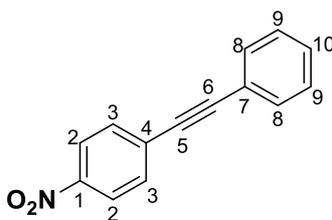
## Synthèse des alcynes

### Procédure générale de synthèse des alcynes dissymétriques par couplage de Sonogashira

Dans un tube de Schlenk muni d'un barreau magnétique, un mélange de phénylacétylène (2.97mmol, 1.1 eq) d'un halobenzène (1eq, 2.67 mmol), de PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (1 mol %), PPh<sub>3</sub> (2 mol %) sont dissous dans 20 mL de NEt<sub>3</sub> fraîchement distillée, le mélange réactionnel est laissé sous Ar pendant 5min à température ambiante. Après l'ajout de CuI (1 mol %) le mélange réactionnel est sellé et chauffé à 60°C pendant tout une nuit (17h).

Le mélange réactionnel est filtré, le filtrat est lavé avec Et<sub>2</sub>O. la phase organique est lavée avec NH<sub>4</sub>Cl (solution saturée 20mL) HCl (1N, 20 mL) et KOH (1N, 20mL) puis la saumure (20mL). La phase organique récupérée est séchée sur MgSO<sub>4</sub>. Après filtration et évaporation du solvant, le résidu organique est purifié sur gel de silice par colonne chromatographique.

### Synthèse de 1-Nitro-4-(phényléthynyl)benzène



### 81

Le 1-Nitro-4-(phényléthynyl)benzène (**81**) est synthétisé selon la procédure générale en utilisant le 4-iodonitrobenzène comme substrat de départ. Le résidu organique est purifié sur gel de silice en utilisant un mélange d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle EP/ AcOEt (v / v ; 80/ 20) comme éluant. Le produit est obtenu sous forme d'un solide jaune (m = 460 mg, rdt =68%).

Les données RMN sont similaires à celle décrites dans la littérature <sup>2</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ ppm = 8.24-8.21 (m, 2H, H-2), 7.69-7.65 (m, 2H, H-3), 7.58-7.55 (ddd, J= 5.5, 4.0, 2.2 Hz, 2H, H-8), 7.41-7.38 (m, 3H, H-9, H-10).

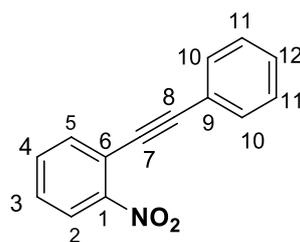
RMN <sup>13</sup>C (100 MHz CDCl<sub>3</sub>) : δ ppm = 147.0 (C-1), 132.2 (C-3), 131.8 (C-8), 130.3 (C-4), 129.3 (C-10), 128.5 (C-9), 123.6(C-2), 122.1 (C-7), 94.7 (C-5), 87.5 (C-6)

**Formule brute** : C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>.

**Masse molaire** : 223.23 g.mol<sup>-1</sup>

<sup>2</sup> Y. Miao, A. Dupé, C. Bruneau, C. Fischmeister, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 5071.

### Synthèse de 1-Nitro-2-(phényléthynyl)benzène



**82**

Le 1-Nitro-2-(phényléthynyl)benzène (**82**) est synthétisé selon la procédure générale en utilisant le 4-bromonitrobenzène comme substrat de départ. Le résidu organique est purifié sur gel de silice en utilisant un mélange d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle EP/ AcOEt (v/v ;96/04) comme éluant. Le produit obtenu est une huile rouge foncé (m= 431 mg, rdt =73%).

Les données RMN sont similaires à celle décrites dans la littérature<sup>3</sup>.

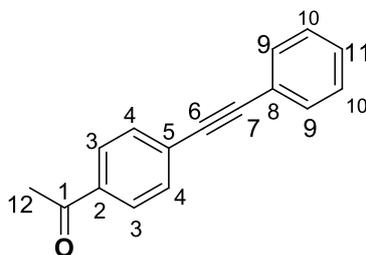
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ ppm = 8.08 (dd, *J*= 8.3, 1.0 Hz, 1H, H-2), 7.72 (dd, *J*= 7.8, 1.3Hz, 1H, H-3), 7.60 (m, 3H, H-4, 2H-10), 7.47 (m, 1H, H-5), 7.38 (m, 3H, H-11, H-12).

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz CDCl<sub>3</sub>) : δ ppm= 146.6 (C-1), 133.9 (C-4), 132.8 (C-5), 132.1 (C-10), 128.9 (C-12), 128.6 (C-11), 128.1 (C-3), 125.4 (C-2), 122.4 (C-9), 119.1 (C-6), 99.2 (C-8), 85.2 (C-7).

**Formule brute** : C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>.

**Masse molaire** : 223.23 g.mol<sup>-1</sup>

### Synthèse de 1-(4-(2-phényléthynyl)phényl)éthanone



**83**

Le 1-(4-(2-phényléthynyl)phényl)éthanone (**83**) est synthétisé selon la procédure générale en utilisant le 4-bromoacétophénone comme substrat de départ, le produit obtenu est un solide

<sup>3</sup> K. Karami, N. Haghghat Naeini, *Turk. J. Chem.* **2015**, 39, 1199.

blanc, le résidu organique est purifié sur gel de silice en utilisant l'éther de pétrole et l'acétate d'éthyle EP/ AcOEt (96/ 4 ; v/v) comme éluant (m=465 mg, rdt = 79%)

Les données RMN sont similaires à celle décrites dans la littérature<sup>2</sup>,

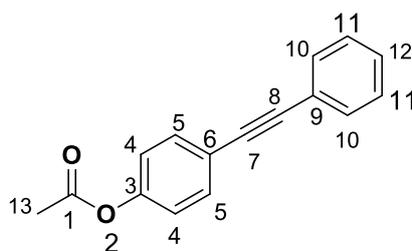
**Formule brute** : C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>O

**Masse molaire** : 220.27 g.mol<sup>-1</sup>

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ ppm = 7.94 (m, 2H, H-3), 7.61 (m, 2H, H-4), 7.58–7.53 (m, 2H, H-9), 7.40–7.35 (m, 3H, H-10,H-11 ), 2.62 (s, 3H, H-12).

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm = 197.2 (C-1), 136.2 (C-2), 131.7 (C-3), 131.6 (C-4), 128.8 (C-9), 128.4 (C-10), 128.3 (C-11), 128.2 (C-5), 122.7 (C-8), 92.7 (C-6), 88.6 (C-7), 26.6 (C-12).

### Synthèse de 4-(2-phényléthynyle)phényl)acétate



**84**

Le 4-(2-phényléthynyl)phényl)acétate (**84**) est synthétisé selon la procédure générale en utilisant 4-bromophénylacétate comme substrat de départ. Le résidu organique est purifié sur gel de silice en utilisant un mélange d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle EP/ AcOEt (8/2 ; v/v) comme éluant. Le produit obtenu est un solide blanc, (m= 523 mg, rdt = 83%).

Les données RMN sont similaires à celle décrites dans la littérature<sup>2</sup>.

**Formule brute** : C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>

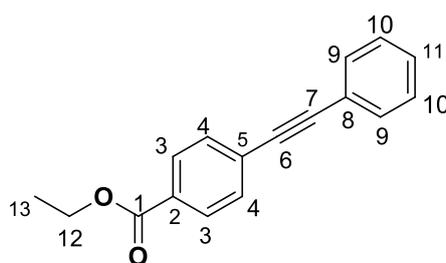
**Masse molaire** : 236.27 g.mol<sup>-1</sup>

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ ppm= 7.56–7.52 (m, 4H, 2 H-5, 2H-10), 7.37–7.32 (m, 3H, H-11, H-12), 7.10 (d, J= 8.6 Hz, 2H, H-4), 2.31 (s, 3H, H-13).

<sup>2</sup> Y. Miao, A. Dupé, C. Bruneau, C. Fischmeister, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 5071.

RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm = 169.1 (C-1), 150.5 (C-3), 132.7 (C-5), 131.6 (C-10), 128.3 (C-11), 128.3 (C-12), 123.1 (C-4), 121.7 (C-9), 121.0 (C-6), 89.4 (C-7), 88.5 (C-8), 21.1 (C-13).

### Synthèse du 4-(phényléthynyl)benzoate d'éthyle



85

Le 4-(phényléthynyl)benzoate d'éthyle (85) est synthétisé selon la procédure générale en utilisant le 4-bromoéthylbenzoate comme substrat de départ, le résidu organique est purifié sur gel de silice en utilisant un mélange d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle EP/ AcOEt (90/10 ;v/v) comme éluant. Le produit obtenu est un solide blanc cristallin (m=534mg, rdt=80%).

Les données RMN sont similaires à celles décrites dans la littérature<sup>2</sup>.

**Formule brute :**  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_2$

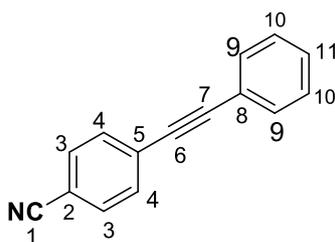
**Masse molaire :** 250.34  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  ppm = 8.04-8.02 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H, H-3), 7.6- 7.54 (ddd,  $J=8.8, 7.1, 5.4$  Hz, 4H, 2 H-4, 2H-9), 7.39- 7.34 (m, 3H, 2H-10,H-11), 4.42-4.35 (q,  $J= 7.1$  Hz, 2H, H-12), 1.42-1.39 (t,  $J= 7.1$  Hz, 3H, H-13).

RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  ppm = 166.0 (C-1), 131.7( C-4), 131.4 (C-9), 129.8 (C-2), 129.4 (C-3), 128.4 (C-10), 128.4 (C11), 127.8 (C-8), 122.7 (C-5), 92.2( C-6), 88.7( C-7), 61.1 (C-12), 14.3 (C-13)

<sup>2</sup> Y. Miao, A. Dupé, C. Bruneau, C. Fischmeister, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 5071.

### Synthèse du 4-phényléthynylbenzonitrile



**86**

Le 4-phényléthynylbenzonitrile (86) est synthétisé selon la procédure générale en utilisant le 4-brombenzonitrile comme substrat de départ. Le résidu organique est purifié sur gel de silice en utilisant un mélange d'éther de pétrole EP/ AcOEt (96/ 04 ; v/v) comme éluant. Le produit obtenu est un solide blanc ( $m = 445$  mg, rdt = 82%).

**Formule brute :**  $C_{15}H_9N$

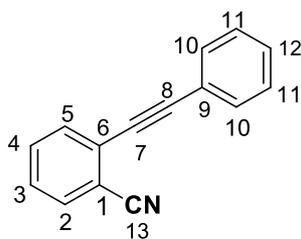
**Masse molaire :**  $203.24 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Les données RMN sont similaires à celles décrites dans la littérature<sup>2</sup>.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  ppm = 7.65-7.59 (m, 4H, H-3, H-9), 7.56–7.53 (dd,  $J = 6.5, 3.2$  Hz, 2H, H-4), 7.39–7.36 (m, 3H, H-10, H-11).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm = 132.1 (C-3), 132.0 (C-4), 131.8 (C-9), 129.1 (C-11), 128.5 (C-10), 128.2 (C-5), 122.2 (C-8), 118.5 (C-1), 111.5 (C-2), 93.8 (C-6), 87.7 (C-7).

### Synthèse du 2-phényléthynylbenzonitrile



**87**

Le 2-phényléthynylbenzonitrile (87) est synthétisé selon la procédure générale en utilisant le 2-brombenzonitrile comme substrat de départ. Le résidu organique est purifié sur gel de silice en utilisant le mélange d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle EP/ AcOEt (80/20 ; v/v) comme éluant. Le produit obtenu est un liquide jaune ( $m = 425$  mg, rdt = 78%).

**Formule brute :**  $C_{15}H_9N$

<sup>2</sup> Y. Miao, A. Dupé, C. Bruneau, C. Fischmeister, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 5071.

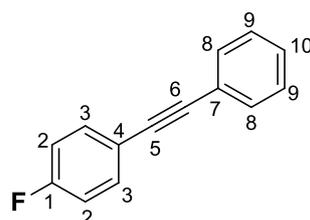
**Masse molaire** : 203.24 g.mol<sup>-1</sup>

Les données RMN sont similaires à celles décrites dans la littérature<sup>2</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ ppm = 7.69- 7.67 (d, *J*= 7.7 Hz, 1H, H-5), 7.64-7.60 (m, 3H, H-4, H-10), 7.57-7.55 (m, 1H, H-3), 7.43-7.35 (m, 4H, H-2, H-11, H-12).

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ ppm = 132.6 (C-2), 132.3 (C-5), 132.1 (C-10), 132.0 (C-3), 129.2 (C-12), 128.4 (C-4), 128.2 (C-11), 127.2 (C-6), 122.0 (C-9), 117.5 (C-13), 115.3 (C-1), 96.0 (C-7), 85.6 (C-8).

### Synthèse du 1-Fluoro-(4-phényléthynyl)benzène



### 88

Le 1-fluoro-(4-phényléthynyl)benzène (**88**) est synthétisé selon la procédure générale en utilisant le 4-bromofluorobenzène comme substrat de départ. Le résidu organique est purifié sur gel de silice en utilisant l'éther de pétrole l'EP(100%) comme éluant. Le produit obtenu est un solide cristallin blanc, (m=418mg, rdt = 80%).

Les données RMN sont similaires à celles décrites dans la littérature<sup>4</sup>.

**Formule brute** : C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>F.

**Masse molaire** : 196.22 g.mol<sup>-1</sup>

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm) : δ = 7.54-7.50(m, 4H, H-3, H-8), 7.37-7.34(m, 3H, H- 9, H-10), 7.07-7.03(m, 2H, H-2).

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ ppm= 163.8-161.4 (d, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub>= 246.0 Hz, C-1), 133.6-133.5 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>C-F</sub>, 8.4 Hz, C-3), 132.6 (C-7), 131.7 (C-8), 129.3 (C-9), 128.6 (C-10), 128.5-128.4 (d, <sup>4</sup>*J*<sub>C-F</sub>= 4.1 Hz, C-4), 115.9-115.6 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub>=22.1 Hz, C-2), 89.2 (C-5), 88.4 (C-6).

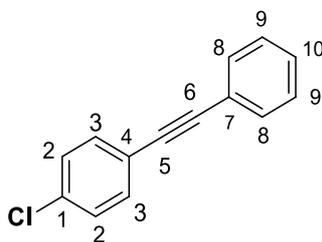
**Formule brute** : C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>F.

**Masse molaire** : 196.22 g.mol<sup>-1</sup>

<sup>2</sup> Y. Miao, A. Dupé, C. Bruneau, C. Fischmeister, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 5071.

<sup>4</sup> P. Li, L. Wang, M. Wang, Y. Feng, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5946.

### Synthèse du 1-Chloro-(4-phényléthynyl)benzène

**89**

Le 1-chloro-(4-phényléthynyl)benzène (**89**) est synthétisé selon la procédure générale en utilisant le 4-iodochlorobenzène comme substrat de départ. Le résidu organique est purifié sur gel de silice en utilisant l'EP (100%) comme éluant. Le produit obtenu est un solide cristallin blanc (m= 440 mg, rdt = 75%).

Les données RMN sont similaires à celle décrites dans la littérature<sup>2</sup>.

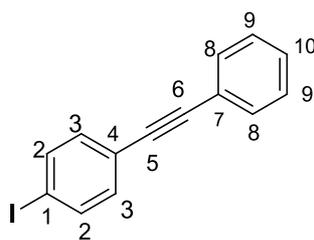
**Formule brute** : C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>Cl

**Masse molaire** : 212.67 g.mol<sup>-1</sup>

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ ppm = 7.56-7.54, (m, 2H, H-3), 7.49-7.46, (m, 2H, H-2), 7.38-7.33 (m, 5H, H-8, H-9, H-10).

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ ppm = 134.3 (C-1), 133.0 (C-3), 131.7 (C-8), 128.8(C-10), 128.8 (C-2), 128.5 (C-9), 123.0 (C-7), 121.9 (C-4), 90.4 (C-5), 88.3(C-6).

### Synthèse du 1-Iodo-(4-phényléthynyl)benzène

**90**

Le 1-iodo-(4-phényléthynyl)benzène (**90**) est synthétisé selon la procédure générale en utilisant le 1,4-diiodobenzène comme substrat de départ. Le résidu organique est purifié sur gel de silice en utilisant l'éther de pétrole EP (100%) comme éluant. Le produit obtenu est un solide cristallin blanc, (m=236mg, rdt = 30%).

<sup>2</sup> Y. Miao, A. Dupé, C. Bruneau, C. Fischmeister, *Eur. J. Org. Chem*, **2014**, 5071.

Les données RMN sont similaires à celles décrites dans la littérature<sup>5</sup>.

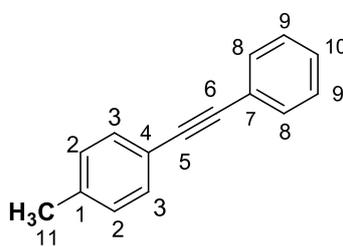
**Formule brute** : C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>I

**Masse molaire** : 304.13 g.mol<sup>-1</sup>

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ ppm = 7.71- 7.67, (m, 2H, H-2), 7.53-7.51, (m, 2H, H-8), 7.37-7.33, (m, 3H, H-9, H-10), 7.27- 7.24, (m, 2H, H-3).

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ ppm = 137.6 (C-2), 133.2 (C-3), 131.7(C-8), 128.6(C-10), 128.5 (C-9), 123.0 (C-7), 122.9(C-4), 94.2 (C-1), 90.9( C-5), 88.6 (C-6).

### Synthèse du 1-Méthyl-4-(phényléthyne)benzène



**91**

Le 1-méthyl-4-(phényléthyne)benzène (**91**) est synthétisé selon la procédure générale en utilisant le 1-Iodo-4-méthylbenzène comme substrat de départ. Le résidu organique est purifié sur gel de silice en utilisant un mélange d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle EP/ AcOEt (98/02 ; v/v) comme éluant. Le produit obtenu est un solide cristallin jaune (m= 460 mg, rdt = 90%).

Les données RMN sont similaires à celles décrites dans la littérature<sup>2</sup>.

**Formule brute** : C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>

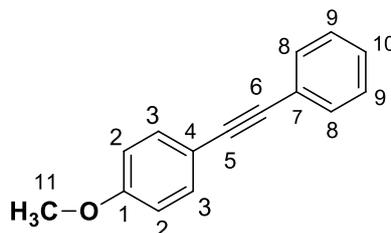
**Masse molaire** : 192.26 g.mol<sup>-1</sup>

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ ppm = 7.57-7.54 (m, 2H, H-8), 7.47-7.46 (d, *J*= 8.1 Hz, 2H, H-3), 7.38-7.34 (m, 3H, H-9, H-10), 7.19-7.17 (d, *J*= 7.9 Hz, 2H, H-2), 2.39 (s, 3H, H-11).

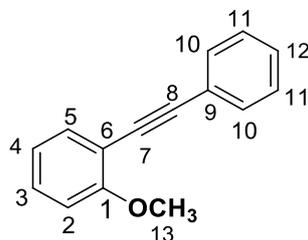
RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm = 138.9 (C-1), 131.7 (C-8), 131.6 (C-3), 129.2 (C-2), 128.4 (C-10), 128.1 (C-9), 123.6 (C-4), 120.3(C-7), 89.7 (C-6), 88.8 (C-5), 21.6 (C-11).

<sup>5</sup> A. M. Sladkov, L. Yu. Ukhin, V. V. Korshak, *Russian Chemical Bulletin*. **1963**, 12, 2043.

<sup>2</sup> Y. Miao, A. Dupé, C. Bruneau, C. Fischmeister, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 5071.

**Synthèse du 1-méthoxy-4-(phényléthynyl)benzène****92**

Le 1-méthoxy-4-(phényléthynyl)benzène (**92**) est synthétisé selon la procédure générale en utilisant le 1-Iodo-4-methoxybenzene comme substrat de départ. Le résidu organique est purifié sur gel de silice en utilisant un mélange d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle EP/ AcEt (98/02 ; v/v) comme éluant. Le produit obtenu est un solide cristallin jaune, (m = 410 mg, rdt = 74%).

**Formule brute** : C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>O**Masse molaire** : 208.25 g.mol<sup>-1</sup>Les données RMN sont similaires à celles décrites dans la littérature<sup>2</sup>.RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ ppm = 7.53-7.46 (m, 4H, H-3, H-8), 7.36-7.30, (m, 3H, H-9,H-10), 6.90-6.86, (m, 2H, H-2), 3.83, (s, 3H, H-11).RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ ppm = 159.7 (C-1), 133.2 (C-3), 131.6 (C-8), 128.4 (C-10), 128.1 (C-9), 123.7 (C-7), 115.5 (C-4), 114.1 (C-2), 89.5 (C-5), 88.2 (C-6), 55.4 (C-11).**Synthèse du 1-Méthoxy-2-(phényléthynyl)benzène****93**

<sup>2</sup> Y. Miao, A. Dupé, C. Bruneau, C. Fischmeister, *Eur. J. Org. Chem*, **2014**, 5071.

Le 1-méthoxy-2-(phényléthynyl)benzène ( **93** ) est synthétisé selon la procédure générale en utilisant le 1-Iodo-2-methoxybenzene comme substrat de départ. Le résidu organique est purifié sur gel de silice en utilisant l'éther de pétrole et l'acétate d'éthyle EP/ AcOEt (90/10) comme éluant. Le produit obtenu est un liquide jaune, (m= 555 mg, rdt = 100%).

**Formule brute** : C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>O

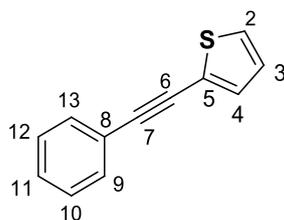
**Masse molaire** : 208.25 g.mol<sup>-1</sup>

Les données RMN sont similaires à celle décrites dans la littérature <sup>2</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ ppm = 7.58-7.55, (m, 2H, H-10), 7.52-7.49, (dd, J=7.6, 1.7 Hz, 1H, H-5), 7.36-7.29, (qd, J= 9.4, 3.5 Hz, 4H, H-3, H-11, H-12), 6.96-6.90, (m, 2H, H-2, H-4), 3.92 (s, 3H, H-13) .

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ ppm = 159.9 (C-1), 133.5 (C-5), 131.6 (C-10), 129.7 (C-3), 128.2 (C-12), 128.0 (C-11), 123.5 (C-9), 120.4 (C-4), 112.4 (C-2), 110.7 (C-6), 93.4 (C-8), 85.7 (C-7), 55.8-(C-1).

#### Synthèse du 2-(phényléthynyl)thiophène



**94**

Le 2-(phényléthynyl)thiophène (94) est synthétisé selon la procédure générale en utilisant le 2-bromothiophene comme de départ. Le résidu organique est purifié sur gel de silice en utilisant l'éther de pétrole EP (100%) comme éluant. Le produit obtenu est un solide cristallin blanc, (m= 491mg, rdt=100%).

Les données RMN sont similaires à celle décrites dans la littérature<sup>6</sup>.

**Formule brute** : C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>S

**Masse molaire** : 184.26 g.mol<sup>-1</sup>

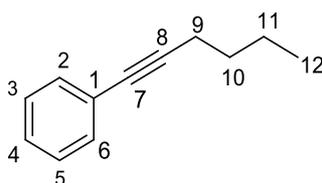
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ ppm = 7.56-7.51, (m, 2H, H-9), 7.38-7.35, (ddd, J= 9.5, 5.3, 1.4 Hz, 3H, H-2, H-10), 7.30- 7.29 (d, J= 4.5Hz, 2H, H-4, H-11), 7.03- 7.00, (m, 1H, H-3).

<sup>2</sup> Y. Miao, A. Dupé, C. Bruneau, C. Fischmeister, *Eur. J. Org. Chem*, **2014**, 5071.

<sup>6</sup> H. Oka, K. Kitai, T. Suzuki, Y. Obora, *RSC Adv.* **2017**, *7*, 22869.

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  ppm = 132.6 (C-4), 132.0 (C-13), 131.5 (C-9), 129.3 (C-11), 128.5 (C-12), 128.3 (C-10), 127.3 (C-2), 127.2 (C-3), 123.4 (C-5), 123.0 (C-8), 93.1 (C-7), 82.7 (C-6).

### Synthèse du Hex-1-ynyl-1-benzène



95

L'hex-1-ynyl-1-benzène (95) est synthétisé selon la procédure générale en utilisant l'iodobenzène comme substrat de départ. Le résidu organique est purifié sur gel de silice en utilisant l'EP (100%) comme éluant. Le produit obtenu est un liquide jaune clair ( $m = 352$  mg, rdt = 70%).

**Formule brute :**  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}$

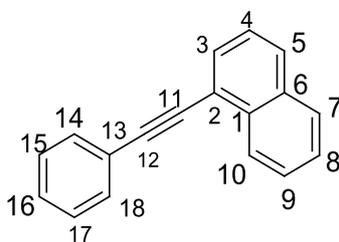
**Masse molaire :**  $158.24 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Les données RMN sont similaires à celle décrites dans la littérature<sup>2</sup>.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  ppm = 7.41- 7.39 (m, 2H, H-2,H-6), 7.30- 7.25 (m, 3H, H-3, H-4, H-5), 2.43-2.40 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H, H-9), 1.63-1.58 (m, 2H, H-10), 1.55-1.44 (m, 2H, H-11), 0.97-0.94 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H, H-12).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  ppm = 131.5 (C-2, C-6), 128.1 (C-4), 127.4 (C-3, C-5), 124.1 (C-1), 90.4 (C-7), 80.5 (C-8), 30.8 (C-9), 22.0 (C-10), 19.1 (C-11), 13.6 (C-12).

### Synthèse du 1-(phényléthynyl) naphthalène



99

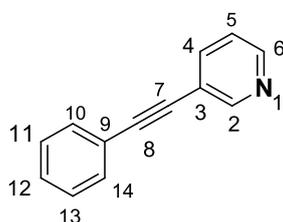
<sup>2</sup> Y. Miao, A. Dupé, C. Bruneau, C. Fischmeister, *Eur. J. Org. Chem*, **2014**, 5071.

Le 1-(phényléthylnyl)naphtalène (99) est synthétisé selon la procédure générale en utilisant le 1-bromonaphthalène comme substrat de départ. Le résidu organique est purifié sur gel de silice en utilisant l'éther de pétrole EP(100%) comme éluant. Le produit obtenu est un liquide jaune clair, (m=530 mg, rdt = 87%).

Les données RMN sont similaires à celles décrites dans la littérature<sup>7</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ ppm = 8.48-8.46 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H-5), 7.89-7.82 (t, *J* = 9.0 Hz, 2H, H-7, H-10), 7.80-7.79 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, H-8), 7.71-7.65(m, 2H, H-14, H-18), 7.62-7.60 (dd, *J*=11.1, 4.0Hz, 1H, H-3), 7.57-7.56 (dd, *J* = 11.0, 3.9 Hz, 1H, H-9), 7.51-7.45 (m, 1H-4), 7.42-7.37 (m, 3H, H-15, H-16, H-17).

### Synthèse du 3-(phényléthylnyl)pyridine



**100**

Le 3-(phényléthylnyl)pyridine (100) est synthétisé selon la procédure générale en utilisant le 3-bromopyridine comme substrat de départ. Le résidu organique est purifié sur gel de silice en utilisant un mélange d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle EP/ AcOEt (90/10 ; v/v) comme éluant. Le produit obtenu est un solide cristallin jaune clair (m= 380 mg, rdt = 85%)

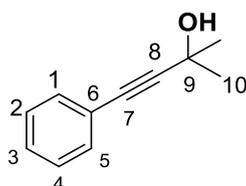
**Formule brute** : C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>N

**Masse molaire** : 179.22 g.mol<sup>-1</sup>

Les données RMN sont similaires à celle décrites dans la littérature<sup>8</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ ppm = 8.77 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H, H-2), 8.56-8.54 (dd, *J* = 4.9, 1.7 Hz, 1H, H-4), 7.82-7.81 (dt, *J* = 7.9, 1.9 Hz, 1H, H-5), 7.55-7.54 (m, 2H, H-10, H-14), 7.38-7.36 (m, 3H, H-6, H-11, H-12, H-13), 7.30-7.27 (ddd, *J* = 7.9, 4.9, 0.7 Hz, 1H, H-6).

### Synthèse du 2-méthyl-4-phénylbut-3-yn-2-ol



**101**

<sup>7</sup> T. Takeda, Y. Tobe, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 7841.

<sup>8</sup> H. Huang, H. Jiang, K. Chen, H. Liu, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 9061.

Le 2-méthyl-4-phénylbut-3-yn-2-ol (**101**) est synthétisé selon une procédure différente rapportée<sup>7</sup> ci-dessous :

Dans un tube de Schlenk muni d'un barreau magnétique, une mixture de bromobenzène (3.23 mmol, 1 eq) de PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (6 mol %), PPh<sub>3</sub> (12 mol %) de CuI (0.003 mol %) sont dissous dans 15 mL de NEt<sub>3</sub> distillée, le mélange réactionnel est laissé sous Ar pendant 5min à température ambiante. Après l'ajout du 2-méthylbut-3-yn-2-ol (1.2 eq, 3.56mmoles), le tube de Schlenk est fermé et chauffé à 80°C pendant 14h au lieu de 12h.

La réaction est stoppée avec H<sub>2</sub>O. La phase organique est extraite avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3x20mL) puis la saumure (20mL), la phase organique récupérée est séchée sur MgSO<sub>4</sub>. Après filtration et évaporation du solvant, le résidu organique est purifié sur gel de silice par colonne chromatographique en utilisant un mélange d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle l'EP/ AcOEt (80/ 20 ; v/v) comme éluant. Le produit obtenu est un liquide orangé, (m=440 mg, rdt= 85%).

**Formule brute** : C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>O

**Masse molaire** : 160.21 g.mol<sup>-1</sup>

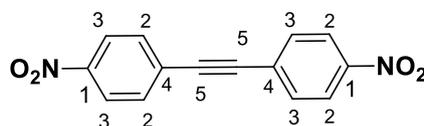
Les données RMN sont similaires à celles décrites dans la littérature<sup>9</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ ppm = 7.42-7.39 (m, 2H, H-1, H-5), 7.30-7.29 (m, 3H, H-2, H-3, H-4), 1.62 (s, 6H, H-10).

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ ppm = 131.7 (C-3), 128.3 (C-2, C-4), 128.3 (C-1), (C-5), 122.8 (C-6), 93.9 (C-7), 82.2 (C-8), 65.7(C-9), 31.6 (C-10).

### Synthèse des alcynes symétriques

#### Synthèse du 1,2-bis-(4-nitrophényl)éthyne



**96**

Le 1,2-bis-(4-nitrophényl)éthyne (**96**) est synthétisé selon la procédure rapportée ci-dessous :

---

<sup>9</sup> J. Cheng, Y. Sun, F. Wang, M. Guo, J. Xu, Y. Pan, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 5428.

Dans un tube de Schlenk muni d'un barreau magnétique, une mixture de 4-Iodo-1-nitrobenzene (200 mg, 0.8 mmole, 1eq) de PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.68 mol %) et de CuI (0.68 mol %) sont dissous dans 5 mL de NEt<sub>3</sub> distillée, le mélange réactionnel est bullé avec C<sub>2</sub>H<sub>2</sub> pendant 5min.

Après avoir chargé un ballon de baudruche avec C<sub>2</sub>H<sub>2</sub> qui sera placé au-dessus du tube de Schlenk le mélange réactionnel est laissé à température ambiante et est suivie par CCM.

Après 120h, la réaction sera traitée avec HCl (2M, 10mL) puis extraite avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5x20mL), la phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub>. Après évaporation du solvant, le résidu organique est purifié sur gel de silice par colonne chromatographique en utilisant un mélange d'éther de pétrole et de dichlorométhane EP/ CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5/5 ; v/v) comme éluant. Le produit obtenu est un solide jaune cristallin (m=77mg, rdt = 72%).

**Formule brute** : C<sub>18</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

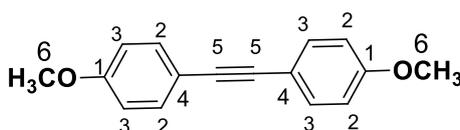
**Masse molaire** : 268.22 g.mol<sup>-1</sup>

Les données RMN sont similaires à celles décrites dans la littérature <sup>10</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ ppm = 8.27-8.22 (m, 4H, H-2), 7.73-7.69 (m, 4H, H-3)

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ ppm = 147.6 (C-1), 132.5 (C-2), 128.8 (C-3), 123.7 (C-4), 90.9 (C-5).

### Synthèse du 1,2-bis-(4-méthoxyphenyl)éthyne



97

Le 1,2-bis-(4-méthoxyphenyl)éthyne (97) est synthétisé selon la procédure rapportée ci-dessous:

Dans un tube de Schlenk muni d'un barreau magnétique, une mixture de 1-Iodo-4-méthoxybenzène (400mg, 1.7 mmol, 1eq) de PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (6.82 mol%) et de CuI (28.22 mol %) sont dissous dans 5 mL de NEt<sub>3</sub> distillée, le mélange réactionnel est bullé avec

<sup>10</sup> G.S. Kottas, T. Brotin, P. F. H. Schwab, K. Gala, Z. Havlas, J. P. Kirby, J. R. Miller, J. Michl, *Organometallics*. **2014**, 33, 3251

C<sub>2</sub>H<sub>2</sub> pendant 5min. Après avoir chargé un ballon de baudruche avec C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>, qui sera placé au-dessus du tube de Schlenk, le mélange réactionnel est laissé à température ambiante et est suivie par CCM.

Après 120h, la réaction sera traitée avec HCl (2M, 10mL) puis extraite avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5x20mL), la phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub>. Après évaporation du solvant le résidu organique est purifié sur gel de silice par colonne chromatographique en utilisant un mélange d'éther de pétrole et de dichlorométhane l'EP/ DCM (10/ 02 ; v/v) comme éluant. Le produit obtenu est un solide jaune cristallin, (m= 183mg, rdt = 90%).

**Formule brute** : C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>

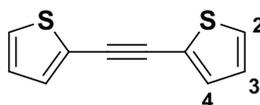
**Masse molaire** : 238.28 g.mol<sup>-1</sup>

Les données RMN sont similaires à celle décrites dans la littérature<sup>11</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ ppm = 7.46-7.44 (d, *J*= 8.4 Hz, 4H, H-2), 6.88-6.84 (t, *J*= 7.2 Hz, 4H, H-3), 3.82 (s, 6H, H-6).

RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ ppm = 159.5 (C-1), 134.1 (C-2), 133.0 (C-3), 115.8 (C-4), 88.0 (C- 5), 55.4 (C-6) .

### Synthèse du 1,2-dithiényléthyne



**98**

Le 1,2-dithiényléthyne (**98**) est synthétisé selon la procédure suivante :

Dans un tube de Schlenk muni d'un barreau magnétique, une mixture de 2-Iodothiophène (200mg, 1eq) de PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (3.5 mol %) et de CuI (11.5 mol %) sont dissous dans 5 mL de DMF distillé. Après l'ajout de (4.75 mmole) de NEt<sub>3</sub> distillée, le mélange réactionnel est bullé avec C<sub>2</sub>H<sub>2</sub> pendant 5min. Après avoir chargé un ballon de baudruche avec C<sub>2</sub>H<sub>2</sub> qui sera placé au-dessus du tube de Schlenk le mélange réactionnel est placé dans un bain à 30°C pendant 17h (au lieu de 12h).

<sup>11</sup> X. Li, F. Yang, Y. Wu, *RSC Adv.* **2014**, 4, 13738.

Après 17h, le mélange réactionnel est évaporé à sec, le résidu organique est purifié sur gel de silice par colonne chromatographique en utilisant l'éther de pétrole l'EP (100%) comme éluant. Le produit obtenu est un solide blanc cristallin, (m= 84 mg, rdt = 93%), les données RMN sont similaires à celles décrites dans la littérature<sup>12</sup>.

**Formule brute :** C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>S<sub>2</sub>

**Masse molaire :** 190.28 g.mol<sup>-1</sup>

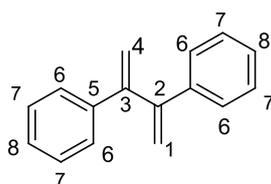
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm = 7.32-7.28 (m, 4H, H-1, H-3), 7.03-7.00 (dd, J= 5.1, 3.7 Hz, 2H, H-2)

### Synthèse des dérivés 1,3-butadiènes

#### Mode opératoire général

Dans un autoclave bien séché on introduit successivement (0,1g) d'un alcyne disubstitué, 2 mol% du catalyseur de Hoveyda seconde génération, on dissoudra le tout dans du toluène sec et bullé (2 mL), après l'ajout d'un étalon (10µL n-tétradécane), l'autoclave est purgé pendant 2 min à l'éthylène C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>. Après cela, l'autoclave est chargé à 3 bar. Le mélange réactionnel est chauffé à 100°C sur une durée variant de 17 à 48h et ce selon la conversion du produit départ. Après la fin de la réaction (17 ou 48h), le mélange réactionnel est laissé revenir à température ambiante puis l'autoclave est ouvert et le mélange est transféré dans un ballon et évaporé à sec, le résidu est purifié sur gel de silice par colonne chromatographique.

#### Synthèse du 1,3-diphénylbutadiène



**79**

Le 1,3-diphénylbutadiène (**79**) est obtenu selon le mode opératoire général en utilisant le toluène 1,2-(diphényl)éthyne comme substrat de départ, la réaction dure 17h. Après évaporation du solvant, le résidu organique est purifié sur colonne chromatographique sur gel de silice en utilisant l'éther de pétrole EP(100%)comme éluant. Le produit obtenu est un solide blanc cristallin (rdt= 90 %, m=99 mg).

**Formule brute :** C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>

<sup>12</sup> P. Manojit, N. G. Kundu, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1995**, 1, 449.

**Masse molaire** : 206.28 g.mol<sup>-1</sup>

Les données RMN sont similaires à celles décrites dans la littérature<sup>13</sup>.

Conversion GC : 100%

RMN <sup>1</sup>H : 100% conversion

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm = 7.52-7.49 (m, 4H, H-6), 7.38-7.29 (m, 6H, H-7, H-8), 5.66-5.65 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H, H-4), 5.43-5.42 (d, *J* = 1.6Hz, 2H, H-1).

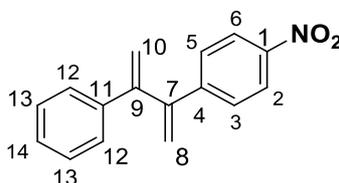
RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm= 149.9 (C-2, C-3), 140.3 (C-5), 128.3 (C-8), 127.6 (C-7, C-6), 116.4 (C-4, C-1).

#### Analyse élémentaire :

Théorique C (93.16%), H (6.84 %),

Expérimentale C(93.2%), H(6.8%)

#### Synthèse du 2-(4-nitrophényl)-3-phényl-1,3-butadiène



**102**

Le 2-(4-nitrophényl)-3-phényl-1,3-butadiène (102) est obtenu selon le mode opératoire général en utilisant le 1-nitro-4-(phényléthynyl)benzène comme substrat de départ, la réaction dure 24h. Après évaporation du solvant, le résidu organique est purifié sur colonne chromatographique sur gel de silice en utilisant un mélange d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle l'EP/ AcOEt (98/02 ; v/v). Le produit isolé est une huile jaune vif (rdt = 99%, 110 mg).

**Formule brute** : C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>

**Masse molaire** : 251.28 g.mol<sup>-1</sup>

<sup>13</sup> D. P. Ojha, K. R. Prabhu, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 12136.

Conversion GC : 100%

RMN  $^1\text{H}$  : Conversion 100%

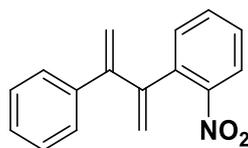
RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  ppm = 8.12-8.10 (m, 2H, H-2,H-6), 7.54-7.51 (m, 2H, H-3,H-5), 7.38- 7.35 (m, 2H, H-12), 7.31-7.26 (m, 3H, H-13,H-14), 5.7-7.69 (d,  $J=1.0$  Hz, 1H, H-8), 5.63-5.62 (d,  $J=1.3\text{Hz}$ , 1H, H-8), 5.55-5.54 (d,  $J=1.0$  Hz, 1H, H-10), 5.37 (d,  $J=1.3$  Hz, 1H, H-10).

RMN $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  ppm = 148.9 (C-7), 148.2 (C-1), 147.2 (C-9), 146.7 (C-4), 139.3 (C-11), 128.5 (C-3), (C-5), 128.3 (C-14), 128.0 (C-13), 127.4 (C-12), 123.6 (C-2)(C-6), 119.4 (C-8), 117.4 (C-10)

### Analyse élémentaire :

Théorique : C (76.48%), H (5.21%), N (5.57%), O (12.73%)

### Synthèse du 2-(2-nitrophenyle)-3-phényle-1,3-butadiène



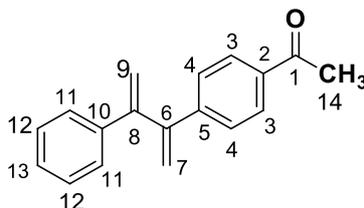
**103**

Le 2-(4-nitrophényle)-3-phényl-1,3-butadiène (103) est impossible à obtenir selon le mode opératoire général et même en le modifiant ( $120^\circ\text{C}$ , 10 bar de  $\text{C}_2\text{H}_4$ , 24h), aucune conversion n'est observée, le de départ est récupéré intact et inchangé.

Conversion GC : 0%.

RMN  $^1\text{H}$  : Conversion 0%.

### Synthèse du 1-(4-(3-phénylbuta-1,3-diène-2-yl)phényl)éthanone



**104**

Le 1-(4-(3-phénylbuta-1,3-diène-2-yl)phényl)éthanone (104) est obtenu selon le mode opératoire général en utilisant le 1-(4-(2-phényléthynyl)phényl)éthanone comme substrat de

départ, la réaction dure 17h. Après évaporation du solvant, le résidu organique est purifié sur colonne chromatographique sur gel de silice en utilisant un mélange d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle l'EP/ AcOEt (90/10 ; v/v), le produit isolé est un solide beige, (rdt = 99%, 110 mg).

**Formule brute :** C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>O

**Masse molaire :** 248.32 g.mol<sup>-1</sup>

Conversion GC: 100%

RMN <sup>1</sup>H: Conversion 100%

RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm = 7.87-7.85 (m, 2H, H-3), 7.49-7.47 (m, 2H, H-4), 7.39-7.36 (m, 2H, H-12,H-13), 7.29-7.29(m, 3H, H-4,H-11), 5.65 (d, *J*= 1.3 Hz, 1H, H-7), 5.59 (d, *J*=1.4Hz, 1H, H-7), 5.45 (d, *J*= 1.3, 1H, H-9), 5.34 (d, *J*=1.3 Hz, 1H, H-9), 2.56 (s, 3H, H-14).

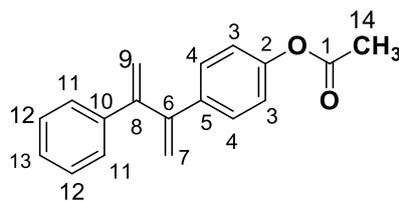
<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm = 197.7 (C-1), 149.4 (C-8), 149.1 (C-9), 144.9 (C-2), 139.8 (C-5), 136.2 (C-10), 128.5 (C-4), 128.4 (C-3), 127.8 (C-11), 127.7 (C-12), 122.5 (C-13), 118.2 (C-7), 116.8 (C-9), 26.7 (C-14).

**Analyse élémentaire :**

Théorique : C (87.06%), H (6.49%), O (6.44%),

Expérimentale : C (87.1%), H (6.5%).

#### Synthèse du 4-(3-phenylbuta-1,3-dièn-2-yl)phenyl)acétate



**105**

Le 4-(3-phenylbuta-1,3-dièn-2-yl)phenyl)acétate (105) est obtenu selon le mode opératoire général en utilisant le 4-(2-phenylethynyl)phenyl)acétate comme substrat de départ, la réaction dure 17h. Après évaporation du solvant, le résidu organique est purifié sur colonne chromatographique sur gel de silice en utilisant un mélange d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle l'EP/ AcOEt (96/04 ; v/v) comme éluant. Le produit isolé est un solide blanc cristallin (rdt = 91%, 100 mg).

Conversion GC: 100%

RMN <sup>1</sup>H: Conversion 100%

**Formule brute** : C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>

**Masse molaire** : 264.32 g.mol<sup>-1</sup>

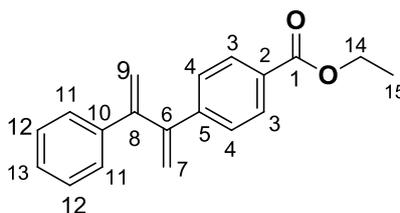
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm= 7.43-7.49 (m, 4H, H-4, H-11), 7.29-7.24 (m, 3H-H-12,H-13), 7.03- 7.00 (m, 2H, H-3), 5.58-5.56 (dd, *J*= 6.5, 1.5 Hz, 2H, H-7), 5.34 (t, *J*= 1.5 Hz, 2H, H-9), 2.28 (s, 3H, H-14).

RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm = 169.5 (C-1), 150.2 (C-2), 149.7 (C-6), 149.0( C-8), 140.0 (C-5), 137.9 (C-10), 128.6 (C-11), 128.3 (C-12), 127.7( C-13), 127.5 (C-4), 121.3 (C-3), 116.7 (C-7), 116.6 (C-9), 21.2 (C-14).

### Analyse élémentaire :

Théorique : C (81.79%), H (6.10%), O (12.11%)

### Synthèse du 4-(3-phenylebuta-1,3-diène-2-yl) benzoate d'éthyle



### 106

Le 4-(3-phenylebuta-1,3-diène-2-yl) benzoate d'éthyle (106) est obtenu selon le mode opératoire général en utilisant l'éthyl 4-(phenyléthynyl)benzoate comme substrat de départ, la réaction dure 17h. Après évaporation du solvant, le résidu organique est purifié sur colonne chromatographique sur gel de silice en utilisant l'EP/ AcOEt (100/10 ; v/v), le produit isolé est un liquide incolore, (rdt = 99%, 110 mg).

**Formule brute** : C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>

**Masse molaire** : 278.35 g.mol<sup>-1</sup>

Conversion GC : 100%

RMN <sup>1</sup>H : Conversion 100%

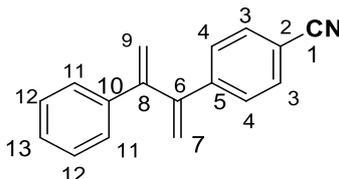
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ ppm= 8.00-7.98 (d, *J*= 8.5 Hz, 2H, H-3), 7.55-7.46 (m, 2H, H-4), 7.42-7.39 (m, 3H, H-12,H-13), 7.32-7.27 (m, 2H, H-11), 5.67(d, *J*= 1.4 Hz, 1H, H-7), 5.62 (d, *J*= 1.5Hz, 1H, H-7), 5.47 (d, *J*= 1.4 Hz, 1H, H-9), 5.38 (d, *J*= 1.5 Hz, 1H, H-9), 4.42-4.36 (q, *J*= 7.1 Hz, 2H, H-14), 1.42-1.39 (t, *J*= 7.1 Hz, 3H, H-15).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  ppm = 166.4 (C-1), 149.4 (C-6), 149.2 (C-8), 144.7 (C-2), 139.8 (C-10), 129.6 (C-4), 129.5 (C-3), 128.3 (C-11), 127.8 (C-12), 127.5 (C-13), 117.9 (C-7), 116.7 (C-9), 60.9 (C-14), 14.4 (C-15).

#### Analyse élémentaire :

Théorique : C(81.99%), H(6.52%), O (11.50%)

#### Synthèse du 4-(3-phénylbutadièn-2-yl)benzonitrile



107

Le 4-(3-phénylbutadièn-2-yl)benzonitrile (107) est obtenu selon le mode opératoire général en utilisant le 4-phényléthynylbenzonitrile comme substrat de départ, la réaction dure 24h. Après évaporation du solvant, le résidu organique est purifié par colonne chromatographique sur gel de silice en utilisant un mélange d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle l'EP/ AcOEt (96/04 ; v/v) comme éluant. Le produit isolé est un solide blanc cristallin, (rdt = 92%, 91 mg).

**Formule brute :**  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{CN}$

**Masse molaire :** 231.29  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Conversion GC : 92%

RMN  $^1\text{H}$  : Conversion 92%

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  ppm = 7.58- 7.56 (d,  $J= 8.2$  Hz, 2H, H-3), 7.51-7.49 (d,  $J=8.3$  Hz, 2H, H-4), 7.39-7.36 (d,  $J= 7.7$  Hz, 2H, H-11), 7.33-7.29 (m, 3H, H-12,H-13) 5.67 (s, 1H, H-7), 5.63 (s, 1H, H-7), 5.52 (s, 1H, H-9), 5.36 (s, 1H, H-9).

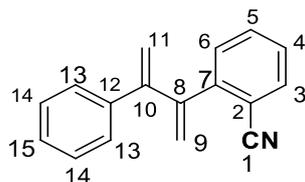
RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  ppm = 148.9 (C-6), 148.5 (C-8), 144.7 (C-5), 139.4 (C-10), 132.2 (C-3), 128.4 (C-11), 128.14 (C-4), 128.0 (C-12), 127.42 (C-13), 118.9 (C-7), 118.8 (C-9), 117.1 (C-2), 111.2 (C-1)

#### Analyse élémentaire :

Théorique : C (88.28%), H (5.67%), N(6.06).

Expérimentale C (88.3%), H (5.6%), N(6.1%).

### Synthèse du 2-(3-phénylbutadièn-2-yl)benzonitrile



**108**

Le 4-(3-phénylbutadièn-2-yl)benzonitrile (108) est obtenu selon le mode opératoire général en utilisant le 2-phénylethynylbenzonitrile comme substrat de départ, la réaction dure 48h. Après évaporation du solvant, le résidu organique est purifié sur colonne chromatographique sur gel de silice en utilisant un mélange d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle EP/ AcOEt (98/02 ; v/v). Le produit isolé est une huile jaune clair (m = 20 mg, rdt = 18%).

On observe dans cette réaction la présence du produit issu de la réaction d'hydrovinylation de l'alcyne de départ, inséparable du produit de l'addition de l'éthylène (m = 8.2 mg).

**Formule brute :** C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>CN

**Masse molaire :** 231.29 g.mol<sup>-1</sup>

Conversion GC: 40%

RMN <sup>1</sup>H: Conversion 40%

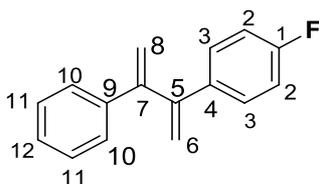
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ ppm= 7.69- 7.67 (dd, *J*= 7.7, 0.9 Hz, 1H, H-3), 7.60-7.56 (td, *J*= 7.7, 1.3 Hz, 1H, H-4), 7.46-7.43 (m, , 3H, H-5,H-13), 7.40-7.27 (m, 4H, H-6,H-14, H-15) 5.50 (s, 1H, H-9), 5.47 (s, 1H, H-9), 5.38 (s, 1H, H-11), 5.02 (s, 1H, H-11).

RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm= 149.6 (C-8), 147.1 (C-10), 145.2 (C-7), 140.3 (C-12), 133.3 (C-5), 132.5 (C-3), 130.16 (C-13), 128.5 (C-4), 128.3 (C-14), 127.9 (C-15), 127.8 (C-6), 121.4 (C-2), 118.3 (C-9), 118.2 (C-11), 112.3 (C-1).

**Analyse élémentaire :**

Théorique : C (88.28%), H (5.67%), N (6.06).

### Synthèse du 1-Fluoro-4-(3-phénylbuta-1,3-dièn-2-yl)benzène



**109**

Le 1-fluoro-4-(3-phénylbuta-1,3-diène-2-yl)benzène (**109**) est obtenu selon le mode opératoire général, en utilisant le 1-fluoro-(4-phenylethynyl)benzène comme substrat de départ la réaction dure 22h. Après évaporation du solvant, le résidu organique est purifié sur colonne chromatographique sur gel de silice en utilisant l'éther de pétrole EP (100%) comme éluant. Le produit isolé est un solide blanc cristallin (m=100 mg, rdt = 92%).

**Formule brute** : C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>F

**Masse molaire** : 224.27 g.mol<sup>-1</sup>

Conversion GC : 100%

RMN <sup>1</sup>H : Conversion 100%

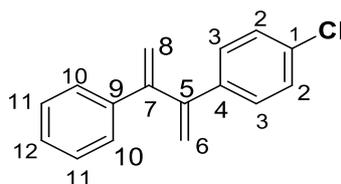
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ ppm = 7.48-7.37 (m, 4H, H-1, H-10), 7.35-7.27 (m, 3H, H-11, H-12), 7.03-6.95 (m, 2H, H-3), 5.60 (d, *J*= 1.5 Hz, 1H, H-6), 5.55 (d, *J*= 1.4 Hz, 1H, H-6), 5.37 (t, *J*=1.8Hz, 2H, H-8).

RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ ppm = 163.7-161.2 (d, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub>= 246.6 Hz, C-1), 149.9 (C-9), 148.9 (C-7), 140.1 (C-5), 136.4- 136.3 (d, <sup>4</sup>*J*<sub>C-F</sub>= 3.3 Hz, C-4), 129.3-129.2 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>C-F</sub>= 8.0 Hz, C-3), 128.3 (C-12), 127.7 (C-11), 127.6 (C-10), 116.5 (C-8), 116.36-116.35 (C-6), 115.3-115.09 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub>=21.4 Hz, C-2).

**Analyse élémentaire** :

Théorique C (85.69%), H (5.84%), F (8.47%).

### Synthèse du 1-Chloro-4-(3-phénylbuta-1,3-diène-2-yl)benzène



**110**

Le 1-chloro-4-(3-phénylbuta-1,3-diène-2-yl)benzène (110) est obtenu selon le mode opératoire général, en utilisant le 1-chloro-(4-phenylethynyl)benzène comme substrat de départ la réaction dure 17h. Après évaporation du solvant, le résidu organique est purifié sur colonne chromatographique sur gel de silice en utilisant l'éther de pétrole EP (100%) comme éluant, le produit isolé est une huile incolore, (100 mg, rdt = 90%).

**Formule brute** : C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>Cl

**Masse molaire** : 240.73 g.mol<sup>-1</sup>

Conversion GC : 100%

RMN  $^1\text{H}$  : Conversion 100%

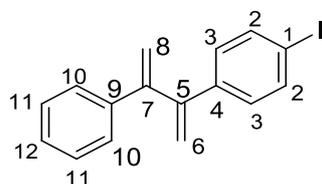
RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  ppm = 7.45-7.42 (m, 2H, H-2), 7.40-7.27 (m, 7H, H-3, H-10, H-11, H-12), 5.62-5.59 (dd,  $J$  = 10.2, 1.5 Hz, 2H, H-6), 5.41-5.39 (dd,  $J$  = 9.9, 1.5 Hz, 2H-8).

RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  ppm = 149.6 (C-5), 148.8 (C-7), 139.9 (C-9), 138.7 (C-4), 133.5 (C-1), 128.9 (C-3), 128.5 (C-10), 128.3 (C-2), 127.7 (C-11), 127.5 (C-12), 116.8 (C-6), 116.6 (C-8).

### Analyse élémentaire :

Théorique : C (79.83%), H (5.44%), Cl (14.73)

### Synthèse du 1-Iodo-4-(3-phénylbuta-1,3-diène-2-yl)benzène



### 111

Le 1-Iodo-4-(3-phénylbuta-1,3-diène-2-yl)benzène (111) est obtenu selon le mode opératoire général, en utilisant le 1-Iodo-(4-phenylethynyl)benzène comme substrat de départ la réaction dure 17h. Après évaporation du solvant, le résidu organique est purifié sur colonne chromatographique sur gel de silice en utilisant l'éther de pétrole EP (100%) comme éluant. Le produit isolé est une huile incolore, ( $m$  = 100 mg, rdt = 91%).

**Formule brute** :  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{I}$

**Masse molaire** : 332.18  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Conversion GC : 100%

RMN  $^1\text{H}$  : Conversion 100%

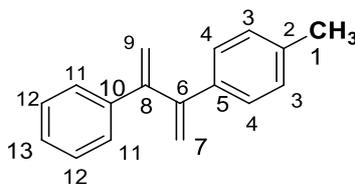
RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  ppm = 7.64-7.61 (m, 2H, H-2), 7.42-7.39 (m, 2H, H-10), 7.33-7.25 (m, 3H, H-11, H-12), 7.18-7.15 (m, 2H, H-3), 5.60-5.58 (dd,  $J$  = 4.6, 1.5 Hz, 2H, H-6), 5.39-5.36 (dd,  $J$  = 10.8, 1.5 Hz, 2H, H-8).

RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  ppm = 149.4 (C-5), 149.0 (C-7), 139.8 (C-9), 139.7 (C-4), 137.4 (C-2), 129.4 (C-10), 128.3 (C-11), 127.8 (C-3), 127.5 (C-12), 116.9 (C-6), 116.7 (C-8), 93.4 (C-12)

### Analyse élémentaire :

Théorique : C (57.85%), H (3.93%), I (38.20)

### Synthèse du 1-méthyl-4-(3-phénylbuta-1,3-dièn-2-yl)benzène



#### 112

Le 1-méthyl-4-(3-phénylbuta-1,3-dièn-2-yl)benzène (112) est obtenu selon le mode opératoire général, en utilisant le 1-méthyl-(4-phényléthynyl)benzène comme substrat de départ la réaction dure 24h. Après évaporation du solvant, le résidu organique est purifié sur colonne chromatographique sur gel de silice en utilisant l'éther de pétrole EP (100%) comme éluant. Le produit isolé est solide blanc cristallin, (m = 100mg, rdt = 91%).

**Formule brute :** C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>

**Masse molaire :** 220.31 g.mol<sup>-1</sup>

Conversion GC : 100%

RMN <sup>1</sup>H : Conversion 100%

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ ppm = 7.53-7.50 (m, 2H, H-4), 7.40-7.32 (m, 5H, H-11, H-12, H-13), 7.19-7.17 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, H-3), 5.66-5.64 (dd, *J* = 6.0, 1.7 Hz, 2H, H-7), 5.44-5.39 (dd, *J* = 18.1, 1.7 Hz, 2H, H-9), 2.40 (s, 3H, H-1).

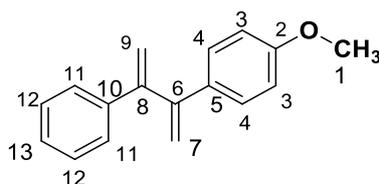
RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ ppm = 150.1 (C-6), 149.7 (C-8), 140.3 (C-2), 137.4 (C-10), 137.3 (C-5), 129.0 (C-11), 128.2 (C-12), 127.6 (C-13), 127.5 (C-3), 127.4 (C-4), 116.2 (C-7), 115.6 (C-9), 21.2 (C-1).

**Analyse élémentaire :**

Théorique : C (92.68%), H (7.92%)

Expérimentale C (92.70%), H (7.90%).

### Synthèse du 1-méthoxy-4-(3-phénylbuta-1,3-dièn-2-yl) benzène



#### 113

Le 1-méthoxy-4-(3-phénylbuta-1,3-dièn-2-yl)benzène (113) est obtenu selon le mode opératoire général, en utilisant le 1-méthoxy-(4-phényléthynyl)benzène comme substrat de

départ la réaction dure 17h. Après évaporation du solvant, le résidu organique est purifié sur gel de silice en utilisant un mélange d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle l'EP/ AcEt (96/ 04 ; v/v) comme éluant. Le produit isolé est une huile incolore, (m = 110 mg, rdt = 100 %).

**Formule brute :** C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>O

**Masse molaire :** 236.31 g.mol<sup>-1</sup>

Conversion GC : 100%

RMN <sup>1</sup>H : Conversion 100%

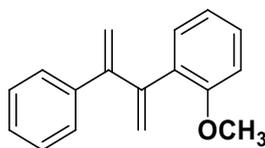
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ ppm = 7.47-7.44 (m, 2H, H-4), 7.40-7.37 (m, 2H, H-11) 7.34-7.24 (m, 3H, H-12, H-13), 6.87-6.83 (m, 2H, H-3), 5.61-5.54 (dd, J= 24.2, 1.7 Hz, 2H, H-7), 5.39-5.30 (dd, J= 35.4, 1.7 Hz, 2H, H-7), 3.80 (s, 3H, H-1).

RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 159.2 (C-2), 150.1 (C-6), 149.2 (C-8), 140.2 (C-10), 132.6 (C-5), 128.6 (C-4), 128.2 (C-11), 127.5 (C-12), 127.4 (C-13), 116.0 (C-3), 114.7 (C-7), 113.6 (C-9), 55.2 (C-1).

**Analyse élémentaire :**

Théorique : C (86.40%), H (6.82%), O (6.77%).

### Synthèse du 1-méthoxy-2-(3-phénylbuta-1,3-diène-2-yl)benzène

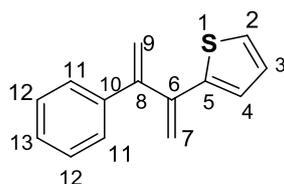


114

Le 1-méthoxy-2-(3-phénylbuta-1,3-diène-2-yl)benzène (114) est obtenu selon le mode opératoire général, en utilisant le 1-méthoxy-(2-phényléthynyl)benzène comme substrat de départ la réaction dure 24h. Peu de conversion est observée par RMN <sup>1</sup>H (20%).

Le mélange des produits issus de l'hydrovinylation de l'alcyne et de l'addition de l'éthylène sont inséparables.

### Synthèse du 2-(3-phénylbuta-1,3-dièn-2-yl) thiophène



#### 115

Le 2-(3-phénylbuta-1,3-dièn-2-yl) thiophène (115) est obtenu selon le mode opératoire général, en utilisant le 2-(phényléthynyl)thiophène comme substrat de départ la réaction dure 27h. Après évaporation du solvant, le résidu organique est purifié sur gel de silice en utilisant l'éther de pétrole EP (100%) comme éluant. Le produit isolé est un solide cristallin incolore (rdt = 60%, m= 66mg).

**Formule brute :** C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>S

**Masse molaire :** 212.31 g.mol<sup>-1</sup>

Conversion GC : 100%

RMN <sup>1</sup>H : Conversion 100%

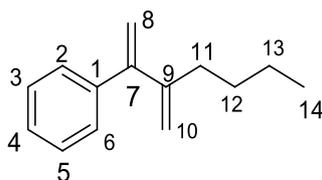
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ ppm = 7.49-7.46 (dt, *J*= 3.7, 2.1 Hz, 2H, H-12), 7.37-7.24 (m, 3H, H-2,H-4,H-13), 7.15-7.16 (dd, *J*= 4.7, 1.5Hz, 1H, H-3) 6.90-6.87 (q, *J*= 3.3 Hz, 2H, H-11), 5.67 (d, *J*= 1.4 Hz, 1H, H-6), 5.62 (d, *J*= 1.4 Hz, 1H, H-6), 5.46 (d, *J*= 1.4 Hz, 1H, H-8), 5.24 (d, *J*= 0.8 Hz, 1H, H-8).

RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ ppm= 149.2 (C-6), 143.9( C-8), 143.3( C-5), 139.7 (C-10), 128.4 (C-2), 127.8 (C-11), 127.4 (C-12), 127.1 (C-3), 126.3 (C-13), 124.8 (C-4), 115.8 (C-7), 115.0( C-9)

**Analyse élémentaire :**

Théorique : C (79.20%), H (5.70%), S (15.10%),

### Synthèse du (3-méthylhept-1-en-2-yl)benzène



#### 116

Le (3-méthylhept-1-en-2-yl)benzène (116) est obtenu selon le mode opératoire général, en utilisant l'hex-1-ynyl-1-benzène comme substrat de départ la réaction

dure 27h. Après évaporation du solvant, le résidu organique est purifié par distillation fractionnée, le produit isolé est obtenu sous forme d'une huile incolore (m= 110 mg, rdt = 100%,).

**Formule brute** : C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>

**Masse molaire** : 186.29 g.mol<sup>-1</sup>

Conversion GC : 100%

RMN <sup>1</sup>H : Conversion 100%

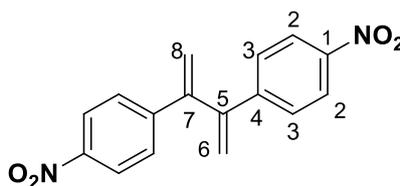
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ ppm = 7.37-7.29 (m, 5H, H-2,H-3,H-4,H-5,H-6), 5.33-5.32 (d, J= 1.5 Hz, 1H, H-8), 5.23 (s, 1H, H-8), 5.12 (d, J= 2.0 Hz, 1H, H-10), 5.01-5.00 (d, J=2.0 Hz, 1H, H-10), 2.33-2.29 (dd, J=11.0, 4.0 Hz, 2H, H-11), 1.56-1.34 (m, 4H, H-12, H-13), 0.97-0.94 (dd, J= 9.2, 5.3 Hz, 3H, H-14).

RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ ppm= 150.8 (C-9), 149.3 (C-7), 141.4 (C-1), 128.2 (C-2), 128.1 (C-3), 127.3 (C4) , 115.3 (C-10), 113.5 (C-8), 34.3 (C-11) , 30.5 (C-12), 22.5 (C-13), 14.1 (C-14).

**Analyse élémentaire** :

Théorique : C (89.65%), H (10.35%).

**Synthèse du 4,4'-(buta-1,3-diène-2,3-yl) bis nitrobenzène**



**117**

Le 4,4'-(buta-1,3-diène-2,3-yl) bis nitrobenzène (117) est obtenu selon le mode opératoire général, en utilisant le 1,2-bis-(4-nitrophényl)éthyne comme substrat de départ la réaction dure 24h. Après évaporation du solvant, le résidu organique est purifié sur colonne chromatographique sur gel de silice en utilisant un mélange d'éther de pétrole et de dichlorométhane EP/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50/50 ; v/v) comme éluant, le produit isolé est un solide cristallin jaune clair (rdt = 81%, m= 89 mg).

**Formule brute** : C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

**Masse molaire** : 296.29 g.mol<sup>-1</sup>

Conversion GC : 100%

RMN  $^1\text{H}$  : Conversion 100%

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  ppm=8.15-8.11 (m, 4H, H-2), 7.52-7.48 (m, 4H, H-3), 5.77 (s, 2H, H-6), 5.57 (s, 2H, H-8).

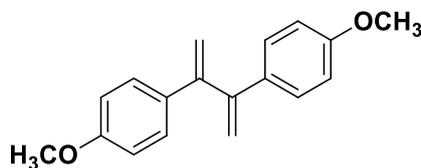
RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  ppm = 147.4 (C-5), 147.2 (C-7), 145.8 (C-1), 128.3 (C-2), 123.9 (C-3), 120.4 (C-4).

**Analyse élémentaire :**

Théorique : C (64.86%), H (4.08%), N (9.46%), O (21.60%)

Expérimentale : (64.90%), H (4.16%), N (9.13%).

**Synthèse du 4,4'-(buta-1,3-dien-2,3-yl) bis méthoxybenzène**



**118**

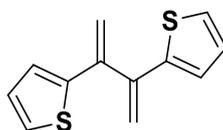
La synthèse du 4,4'-(buta-1,3-dien-2,3-yl) bis méthoxybenzène (118) se fait selon le mode opératoire général en utilisant le 1,2-bis-(4-méthoxyphenyl)éthyne comme substrat de départ. La réaction nécessite un temps de réaction plus long, car après 24h, on a 46% de conversion. Le substrat de départ est impossible à séparer du produit obtenu.

RMN  $^1\text{H}$  : 46% de conversion.

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

**Masse molaire :** 266.33  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

**Synthèse du 2,2'-(buta-1,3-diène-2,3-yl)dithiophène**



**119**

La synthèse du 2,2'-(buta-1,3-dien-2,3-yl)dithiophène (119) se fait selon le mode opératoire général en utilisant le 1,2-dithienyle éthyne comme de départ. Après 48h, on a 60% de conversion du 1,2-dithienyle éthyne.

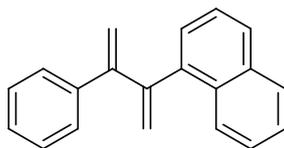
Séparation impossible

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  : 60% de conversion.

**Formule brute** :  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{S}_2$

**Masse molaire** :  $218.34 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

### Synthèse du 1-(3-phénylbuta-1,3-diène-2-yl)naphthalène



**120**

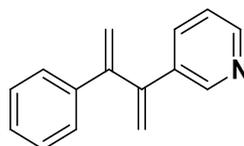
La synthèse du 1-(3-phénylbuta-1,3-diène-2-yl)naphthalène (120) se fait selon le mode opératoire général, peu de conversion est observée (10%) et ce même après 48h de réaction.

RMN 10% de conversion.

**Formule brute** :  $\text{C}_{20}\text{H}_{16}$

**Masse molaire** :  $256.34 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

### Synthèse du 3-(3-phényl-1,3-diène-2-yl)pyridine



**121**

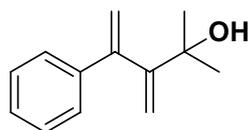
La synthèse du 3-(3-phényl-1,3-diène-2-yl)pyridine (121) se fait selon le mode opératoire général, aucune conversion n'est observée (0%) et ce même après 24h de réaction.

RMN  $^1\text{H}$  0% de conversion.

**Formule brute** :  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}$

**Masse molaire** :  $207.27 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

---

**Synthèse du 2-méthyl-3-méthylène-4-phénylpent-4-en-2-ol****122**

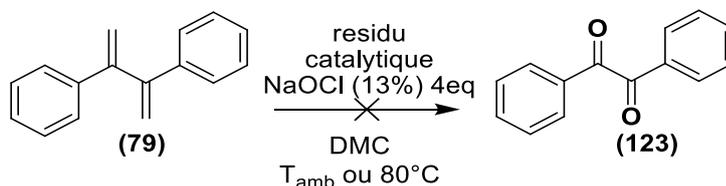
La synthèse du 2-méthyl-3-méthylène-4-phénylpent-4-en-2-ol (122) se fait selon le mode opératoire général, aucune conversion n'est observée (0%) et ce même après 48h de réaction. RMN 0% de conversion.

**Formule brute** :  $C_{13}H_{16}O$ **Masse molaire** :  $188.27 \text{ g.mol}^{-1}$

## Les réactions d'oxydation

### Mode opératoire général

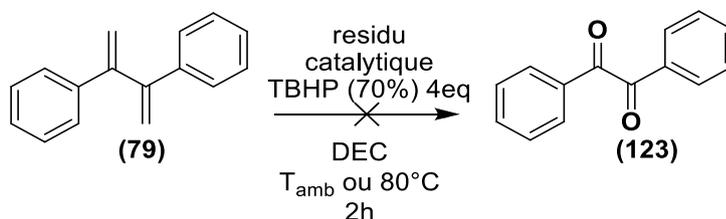
#### Oxydation avec NaOCl



Après la conversion totale de l'alcyne de départ en dérivé 1,3-butadiène, le brut réactionnel est évaporé à sec puis, le résidu organique est dilué dans 2mL de DMC On introduira au mélange 4 eq de NaOCl (13%) (1mL) qu'on introduira goutte à goutte (0.4 ml/1min). A température ambiante (ou en chauffant à  $80^{\circ}\text{C}$  -voir **tableau.3. Chapitre 3**) pendant 2h. Après 2h, l'oxydation est stoppée en ajoutant une solution saturée de sulfite de sodium ( $\text{Na}_2\text{SO}_3$ ). La phase aqueuse est extraite (3\* 20mL) de DCM puis les phases organiques sont rassemblées, séchées sur  $\text{MgSO}_4$  filtrées et évaporées à sec. Le résidu organique ne contient aucune trace de benzil mais un mélange de produits chlorés.

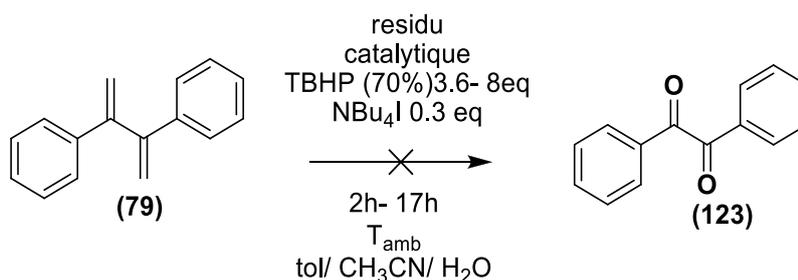
#### Oxydation avec TBHP

##### Méthode .1



Après la conversion totale de l'alcyne de départ en dérivé 1,3-butadiène, le brut réactionnel est évaporé à sec puis, le résidu organique est dilué dans 2mL de DEC On introduira au mélange 4 eq de TBHP (70%) (0.3 mL) qu'on introduira goutte à goutte (0.06 ml/1min). A température ambiante (ou en chauffant à  $80^{\circ}\text{C}$  -voir **tableau.3. Chapitre 3**) pendant 2h. Après 2h, l'oxydation est stoppée en ajoutant une solution saturée de sulfite de sodium ( $\text{Na}_2\text{SO}_3$ ). La phase aqueuse est extraite (3x20mL) de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  puis les phases organiques sont rassemblées, séchées sur  $\text{MgSO}_4$  filtrées et évaporées à sec. Le résidu organique ne contient aucune trace de benzil mais un mélange de diols.

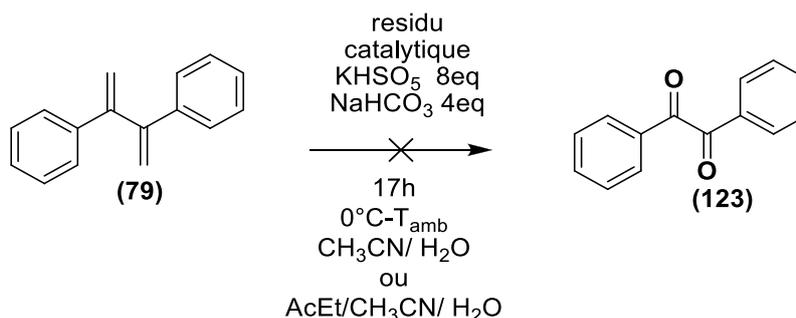
## Méthode.2 (procédés de Schmidt)



Après la conversion totale de l'alcyne de départ en dérivé 1,3-butadiène, le brut réactionnel est évaporé à sec puis, le résidu organique est dissout dans un mélange de solvant Tol/CH<sub>3</sub>CN /H<sub>2</sub>O (3mL/3mL/0,6mL), on introduira 0.3 eq (58.7 mg) d'iodure de tetrabutylammonium (NBu<sub>4</sub>I) et 3.6 eq (0.26mL) de TBHP (70%). Le mélange réactionnel est laissé sous agitation vigoureuse à température ambiante pendant 2h. après 2h, l'oxydation est stoppée en ajoutant une solution saturée de sulfite de sodium (Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>). La phase aqueuse est extraite (3x20mL) de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> puis les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO<sub>4</sub> filtrées et évaporées à sec. Aucune conversion n'est observée et le dérivé 1,3-butadiène est récupéré inchangé.

Nous avons tenté une modification de la méthode en augmentant la charge du co-oxydant TBHP (70%) utilisé de 3.6 eq à 8 eq (0.58 ml) ainsi que temps réactionnel de 2h à 17h cependant aucune conversion n'est observée.

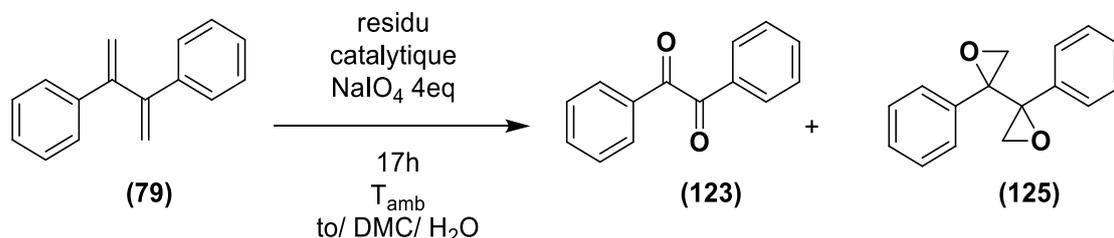
## Oxydation avec l'Oxone



Après la conversion totale de l'alcyne de départ en dérivé 1,3-butadiène, le brut réactionnel est évaporé à sec puis, le résidu organique est dissout dans un mélange de solvant CH<sub>3</sub>CN /H<sub>2</sub>O (v/v ; 15/9) ou AcOEt/ CH<sub>3</sub>CN/ H<sub>2</sub>O (3/3/0,5) et refroidit à 0°C. On introduira au mélange 4 eq (178 mg) de NaHCO<sub>3</sub> et l'Oxone 8eq (645 mg), la réaction est laissée sous agitation vigoureuse revenir à température ambiante. Après 17h, l'oxydation est stoppée en ajoutant une solution saturée de sulfite de sodium (Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>). La phase aqueuse est extraite (3x 20mL) de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> puis

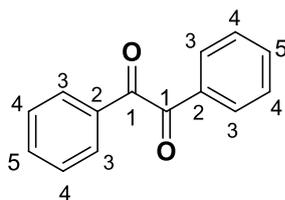
les phases organiques sont rassemblées, séchées sur  $\text{MgSO}_4$  filtrées et évaporées à sec. Aucune conversion n'est observée et le dérivé 1,3-butadiène est récupéré inchangé.

### Oxydation au $\text{NaIO}_4$



Après la conversion totale de l'alcyne de départ en dérivé 1,3-butadiène, le brut réactionnel est évaporé à sec puis, le résidu organique est dilué dans 1 mL de toluène, 1 mL de DMC et 2 mL d' $\text{H}_2\text{O}$ . On introduira au mélange 4 eq de  $\text{NaIO}_4$  (456 mg) qu'on introduira par petites portions (1 portion/10min). Après 17h, la phase aqueuse devient laiteuse alors l'oxydation est stoppée en ajoutant une solution saturée de sulfite de sodium ( $\text{Na}_2\text{SO}_3$ ). La phase aqueuse est extraite (3x20mL) de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  puis les phases organiques sont rassemblées, séchées sur  $\text{MgSO}_4$  filtrées et évaporées à sec. Le résidu organique est purifié par colonne chromatographique sur gel de silice en utilisant un mélange d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle EP/ AcOEt (98/ 02 ; v/v) comme éluant. Le benzil (74%) ainsi que le 2,2'-diphenyl-2,2'-bioxirane (26%) sont impossible à séparer.

Les données RMN du benzil sont similaires à celle décrites dans la littérature<sup>14</sup> :



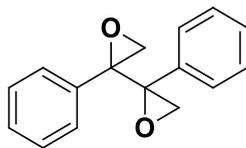
**Formule brute** :  $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{O}_2$

**Masse molaire** :  $210.23 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm = 7.99-7.97 (m, 4H, H-3), 7.68-7.64 (dd,  $J= 10.6, 4.3$  Hz, 2H, H-5), 7.54-7.50 (m, 4H, H-4).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  ppm = 194.7 (C-1), 135.0 (C-2), 130.1 (C-3), 130.0 (C-4), 129.1 (C-5).

<sup>14</sup> A.R. Katritzky, D. Zhang, K. Kirichenko, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 3271.



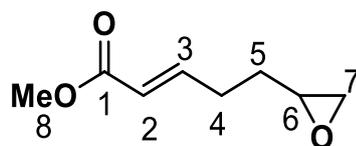
(125)

**Formule brute** :  $C_{16}H_{14}O_2$ **Masse molaire** :  $238.28 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

**Partie expérimentale**

**Chapitre 3**

### Synthèse du (*E*)-5-(oxiran-2-yl) pent-2-énoate de méthyle (**127**)

**(127)**

Dans un tube de Schlenk préalablement séché et placé sous atmosphère inerte d'argon, on introduit successivement (4 mmol, 2eq) d'acrylate de méthyle et (2 mmol, 1eq) du 1,2-époxy-5-hexène, 20 $\mu$ L de n-dodécane (étalon CPG), (22mg, 10 mol %) de *p*-benzoquinone qu'on dissoudra dans 4mL de DMC, après l'ajout du catalyseur de Zhan 1-B (2 mol %, 29 mg), le mélange réactionnel est chauffé à 80°C pendant 2h.

100% de conversion sont observées en CPG et RMN

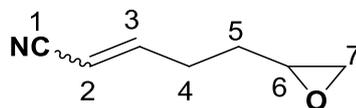
A la fin de la réaction, le solvant est évaporé à sec. Le résidu organique est purifié par distillation fractionnée et le produit (**127**) est isolé sous forme d'une huile incolore (212 mg, rdt=69%).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  ppm= 6.96 (dt, 1H,  $J = 15.6$  Hz, 6.8 Hz, 1H, H-3), 5.85 (d, 1H,  $J = 15.6$  Hz, 1H, H-2), 3.71 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ , H-8), 2.95-2.90 (m, 1 H, H-6), 2.78 (m, 1 H, H-7a), 2.48 (dd,  $J = 5.0$  Hz, 2.7 Hz, 1 H, H-7b) 2.40-2.30 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ , H-4), 1.82-1.70 (m, 1H, H-5a), 1.67-1.57 (m, 1H, H-5b).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  ppm= 166.9 (C-1), 147.8 (C-3), 121.7 (C-2) , 51.5 (C-6), 51.4 (C-7), 47.1 (C-8), 30.9 (C-4), 28.6 (C-5).

HRMS (m/z) : 179.0684 (calculée pour  $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_3\text{Na}$ ) ; mesurée 179.0682.

### Synthèse du (*E, Z*)-1-Cyano-4-(oxiran-2-yl) but-1-ène (**128**)

**(128)**

Dans un tube de Schlenk préalablement séché et placé sous atmosphère inerte d'argon, on introduit succinctement (2 mmoles, 2eq) d'acrylonitrile et (1 mmoles, 1eq) du 1,2-époxy-5-hexène, 20 $\mu$ L de n-dodécane (étalon CPG), (22mg, 10% moles) de *p*-benzoquinone qu'on dissoudra dans 15 mL de DMC, le mélange réactionnel est chauffé à 80°C pendant 2h. Durant

cette période, une solution de DMC (5mL) contenant le catalyseur de Zhan 1-B (15 mg, 2 mol %) est additionnée au mélange précédent (2h d'addition).

CPG 100% de conversion

RMN 100% de conversion.

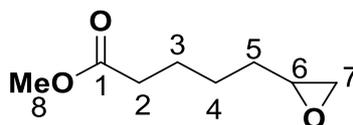
Le solvant est évaporé à sec. Le résidu organique est purifié par distillation fractionnée et le produit (**128**) est isolé sous forme d'une huile incolore (88 mg, rdt = 71%) (*Z/E* 8/2).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  ppm = 6.74 (dt,  $J=16.4, 6.9$  Hz, 0.18 H *E*, H-3), 6.54(dt, 0.77H *Z*,  $J= 10.9, 7.6$  Hz, H-3), 5.4-5.37 (m, 1H *E+Z*, H-2), 2.96-2.90 (m, 1H, H-6), 2.80-2.75 (m, 1H, H-7a), 2.65-2.55(m, 1.6 H,  $\text{CH}_2(\text{CH}=\text{)}$  *Z*, H-4), 2.51 (m, 1H, CH, H-7b), 2.40 (m, 0.4H,  $\text{CH}_2(\text{CH})$  *E*, H-4), 1.85-1.75 (m, 1H, CH, H-5a), 1.70-1.60 (m, 1H, CH, H-5b).

$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  ppm = 154.5 (C-3) (*E*), 153.8(C-3)(*Z*), 117.3 (C-1), CN (*E*), 115.9 (C-1) CN (*Z*), 100.8 (C-2) (*E*), 100.5 (C-2) (*Z*), 51.4 (C-6) (*Z*), 51.3(C-6) (*E*), 47.1 (C-7) (*E*), 46.9 (C-7) (*Z*), 31.2 (C-4) (*Z*), 30.7 (C-4) (*E*), 30.0 (C-5) (*E*), 28.6 (C-5) (*Z*).

HRMS (m/z) : 146.0581 (calculée pour  $\text{C}_7\text{H}_9\text{NONa}$ ) ; mesurée 148.0583.

### Synthèse du 5-(oxiran-2-yle) penténoate de méthyle (**129**)



(129)

La première étape de cette synthèse est la préparation du (*E*)-méthyle-5-(oxiran-2-yle) pent-2-énoate (**127**) selon la méthode au-dessus. Le brut réactionnel obtenu est transvasé dans un réacteur, ce dernier est placé sous une pression de 20 bar d'hydrogène ( $\text{H}_2$ ) et chauffé à 50°C pendant 17h. Après évaporation du solvant, le résidu organique est purifié par distillation fractionnée et le produit (**129**) est isolé sous forme d'une huile transparente (m=170 mg, 53%).

CPG 100% de conversion.

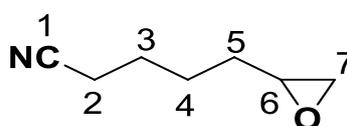
RMN 100% de conversion.

Les données RMN sont similaires à celle décrites dans la littérature<sup>15</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  ppm = 3.63 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>, H-8), 2.88 (m, 1H, CH, H-6), 2.71 (dd,  $J=5.0, 4.0$  Hz, 1H, CH, H-7a), 2.43 (dd,  $J= 5.0, 2.7$  Hz, CH, H-7b ), 2.30 (t,  $J= 7.4$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>, H-2), 1.70-1.62 (m, 2H, CH<sub>2</sub>, H-5), 1.55-1.40(m, 4H, 2CH<sub>2</sub>, H-3, H-4).

<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  ppm = 174.1 (C-1), 52.2 (C-6), 51.6 (C-7), 47.1 (C-8), 34.0 (C-2), 32.2 (C-5) , 25.6 (C-3), 24.8 (C-4).

### Synthèse du 5-(oxiran-2-yle) pentanenitrile (130)



(130)

La première étape de cette synthèse est la préparation du (*E, Z*)-1-cyano-4-(oxiran-2-yl)but-1-ène (**128**) suivant la méthode décrite ci-dessus. Le brut réactionnel obtenu est transvasé dans un réacteur, ce dernier est placé sous une pression de 45 bar d'hydrogène (H<sub>2</sub>) et chauffé à 50°C pendant 17h.

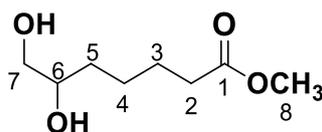
Après évaporation du solvant, le résidu organique est purifié par distillation fractionnée et le produit (**130**) est isolé sous forme d'une huile transparente (m=95 mg, 46%).

Les données RMN sont similaires à celles décrites dans la littérature<sup>16</sup> :

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  ppm= 2.95-2.85 (m, 1H, CH, H-6), 2.74 (m, 1H, CH, H-7a), 2.45 (m, 1H, CH, H-7b), 2.35(t,  $J= 6.9$ Hz, 2H, CH<sub>2</sub>, H-2), 1.78-1.5 (m, 5H, 2CH<sub>2</sub>, CH, H-3, H-5, 1H-4a), 1.55-1.43 (m, 1H, CH<sub>2</sub>, H-4b).

<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  ppm= 119.6 (C-1), 51.1 (C-6), 46.7 (C-7), 31.6 (C-2), 25.3 (C-3), 25.2 (C-4), 17.1 (C-5).

### Synthèse du 6,7-dihydroxyhépatnoate de méthyle (131)



(131)

<sup>15</sup> J. Mugee, O. Vogl, *J. Polym. Sci.Chem. Ed*, **1984**, 22, 2501.

<sup>16</sup> A. K. Yudin, J. P. Chiang, H. Adolfsson, C. Coperet, *J. Org. Chem*, **2001**, 66, 4713.

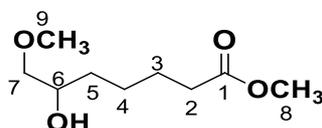
80 mg du produit (**129**) et 3 mL d'H<sub>2</sub>O distillé sont placés dans un tube de Schlenk, la solution est chauffée à 100°C pendant 15h (suivie par CCM et RMN). Après la fin de la réaction, la phase aqueuse est extraite avec 3x5 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrée et évaporée à sec, le produit (**131**) isolé sous forme d'huile transparente est obtenu de façon quantitative (m= 89 mg, rdt = 100%) et ne nécessite aucune purification.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ ppm= 3.75-3.65(m, 1H, CH(OH), H-6), 3.66 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>, H-8), 3.62 (dd, *J*= 11.1 Hz, 3.0 Hz, 1H CH(OH)), 3.42 (dd, 1H, *J* = 11.1, 7.6 Hz, CH(OH)), 2.90-2.50 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OH, H-7), 2.32 (t, *J*= 7.3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>, H-2), 1.73-1.57 (m, 2H, CH<sub>2</sub>, H-5), 1.55-1.35(m, 4H, 2CH<sub>2</sub>, H-3, H-4).

<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ ppm = 174.4 (C-1), 78.1 (C-7), 72.1 (C-6), 66.9 (C-6), 51.7 (C-8), 34.0 (C-2), 32.8 (C-3), 25.2 (C-4), 24.9 (C-5)

HRMS (m/z) : 199.0946 (calculée pour C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>Na) ; mesurée 199.0945.

### Synthèse du 6-hydroxy-7-méthoxyhéptanoate (**132**)



(**132**)

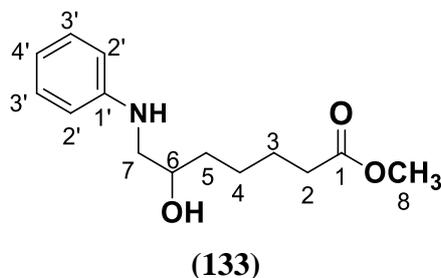
Dans un tube de Schlenk on introduit successivement le produit (**129**) (158 mg, 1mmol) et MeONA (81 mg, 1.5 mmoles, 1.5 eq) qu'on dissout dans 3mL de MeOH. Le mélange réactionnel est chauffé à 65°C pendant 17h (suivie par CCM et RMN). La réaction est arrêtée en ajoutant une solution saturée de NH<sub>4</sub>Cl (1mL), la phase aqueuse est extraite 3x2mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées et séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Après filtration et évaporation du solvant, le produit (**132**) (isomère majoritaire) isolé sous forme de solide blanc cristallin est obtenu de façon quantitative (m = 189 mg, rdt = 100%).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ ppm= 3.80-3.72 (m, 1H, CH(OH), H-6), 3.66 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>, H-8), 3.41-3.38 (m, 1H, H-7a), 3.38 (s, 3H, CH<sub>3</sub>, H-9), 3.23 (dd, *J*= 9.2 Hz, 8.0 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>, H-7b), 2.32 (t, *J*= 7.5, 2H, CH<sub>2</sub>, H-2), 1.72-1.60 (m, 2H, CH<sub>2</sub>, H-5), 1.55-1.35 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>, H-3, H-4)

$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  ppm=175.8 (C-1), 78.1 (C-6), 71.0 (C-7), 59.2 (C-8), 51.9 (C-9), 34.7 (C-2), 34.2 (C-5), 26.1 (C-4), 26.0 (C-3).

HRMS (m/z) : 213.1102 (calculée pour  $(\text{C}_9\text{H}_{18}\text{O}_4\text{Na})$  ; mesurée 213.1100.

### Synthèse du 6-hydroxy-7-(phenylamino) héptanoate de méthyle(133)



Dans un tube de schlenk, on introduit succinctement : le produit **(129)** (158 mg, 1 mmoles) et l'aniline préalablement distillé (456 mg, 5 mmoles), la mixture est dissoute dans un mélange dioxane/ $\text{H}_2\text{O}$  (v/v 12 mL :12 mL). Le mélange réactionnel est chauffé à  $80^\circ\text{C}$  pendant 48h. Après la fin de la réaction, le brut réactionnel est évaporé à sec et le résidu organique est purifié par colonne chromatographique sur gel de silice en utilisant l'éther diéthylique et l'éther de pétrole  $\text{Et}_2\text{O}/\text{EP}$  (6/4 ; v/v) comme éluant. Le produit **(133)** (régioisomères majoritaire) est isolé sous forme d'une huile transparente ( $m = 160$  mg, rdt = 61%).

Le produit secondaire minoritaire de cette réaction n'est autre que le méthyle-6,7-dihydroxyheptanoate (produit 6) ( $m = 25$  mg, rdt = 28%).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  ppm= 7.19 (dd,  $J = 8.5, 7.4$  Hz, 2H, H-3'), 6.75 (tt,  $J = 8.0, 4.0$  Hz, CH, 1H, H-4'), 6.67 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H, H-2'), 3.88-3.81 (m, 1H,  $\text{CHOH}$ , H-6), 3.67 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ , H-8), 3.26 (dd,  $J = 12.9, 3.2$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ , H-7a), 3.01 (dd,  $J = 12.9, 8.5$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ , H-7b), 2.33 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CO}$ , H-2), 1.75-1.60 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ , H-5), 1.60-1.47 (m, 3H,  $\text{CH}_2$ , CH, H-3, H-4a), 1.47-1.37 (m, 1H, CH, H-4b).

$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  ppm= 174.1 (C-1), 148.1 (C-11), 129.2 (C-13), 117.9 (C-14), 113.2 (C-12), 70.0 (C-6), 51.5 (C-8), 50.3 (C-7), 34.5 (C-2), 33.6 (C-5), 25.1 (C-4), 24.7 (C-3).  
HRMS (m/z) : 274.1419 (calculée pour  $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{Na}$ ) ; mesurée 274.1420.

**Conclusion générale**

---

L'objectif des travaux était d'utiliser la catalyse organométallique dans des réactions qui permettent d'obtenir de nouvelles liaisons C=C, par métathèse croisée d'oléfines terminales et / ou métathèse croisée d'ényne. Ces réactions permettent une fonctionnalisation directe du produit obtenu car il peut subir diverses transformations. Ces transformations peuvent être des réactions catalytiques en mode tandem tel que l'hydrogénation ou l'oxydation de la double liaison, en employant le produit brut obtenu, ou des réactions purement organiques qui nécessitent une étape supplémentaire tels que l'ouverture de l'époxyde par divers nucléophiles ou de futures Diels- Alder.

Pour les réactions étudiées, les catalyseurs de type Grubbs-Hoveyda seconde génération sont les plus actifs en raison de la conversion totale du substrat de départ.

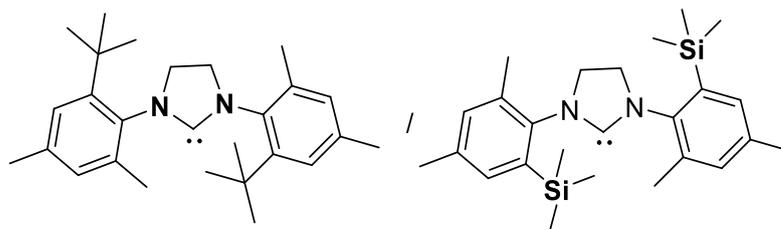
Les réactions de métathèse étudiées ne sont pas sélectives car en parallèle, elles fournissent des sous-produits issus de réactions secondaires comme par exemple la migration de la double liaison C=C lors de la métathèse croisée d'oléfines terminales ou la réaction d'hydrovinylation lors de la métathèse croisée d'ényne. Cependant, l'obtention des sous- produits peut être évitée en ajoutant la 1,4-benzoquinone lors de la métathèse croisée d'oléfines terminales ou bien l'utilisation de solvant apolaire lors de la métathèse croisée d'ényne.

La grande activité des catalyseurs de Grubbs- Hoveyda, seconde génération, est dû tout d'abord à l'absence de phosphine ce qui confère au catalyseur une grande stabilité thermique.

Toutefois, le remplacement de la phosphine, par un groupement NHC moins labile et plus électrodonneur a permis une meilleure stabilisation de l'espèce active à 14 électrons. La présence de substituants volumineux en *ortho* sur le noyau aromatique comportés par les azotes du NHC augmente leur effet  $\sigma$ -donneur mais surtout permet une meilleure protection du centre métallique.

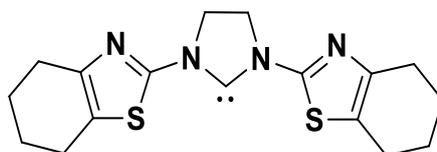
Ainsi, nous nous sommes intéressés, dans le premier chapitre, à la synthèse de nouveaux précurseurs NHC.

Le premier précurseur NHC comporte un groupement volumineux triméthylsilyle qui pourrait remplacer le groupement tertibutyle, ce dernier restant un substituant très difficile à introduire sur le noyau aromatique (**Figure 33-34.**).



**Figure 33.** Substituants triméthylsilyle et tertibutyle

Le deuxième précurseur NHC qu'on a essayé d'obtenir qui porte un hétérocycle de type aminothiophène qui est un groupement riche en électrons (**Figure 34**).



**Figure 34.** Substituants de type aminothiophène

Malgré la présence de différents procédés de synthèse de précurseurs NHC, aucune des méthodes appliquées n'a conduit à l'obtention des précurseurs NHC désirés.

Pour le premier précurseur NHC dont les substituants en *ortho* sont des groupements triméthylsilyle, en cyclisant on obtient un sel imidazoli(ni)um dissymétrique en raison de la perte d'un groupement triméthylsilyle ce qui conduirait à un catalyseur inactif.

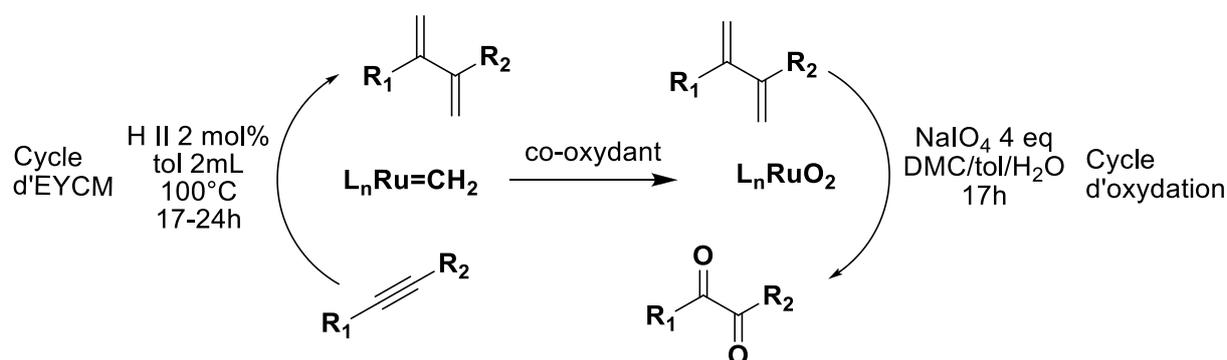
Pour le deuxième précurseur NHC dont les substituants sont des hétérocycles de type aminothiophène, aucun sel d'imidazoli(ni)um n'a pu être obtenu en raison de l'impossibilité de la cyclisation des substrats de départ tels que la bisimine ou la formamidine correspondantes.

Ceci nous prouve que malgré l'existence de diverses méthodologies d'obtention de précurseurs NHC, la généralisation de ces méthodes est impossible sur les molécules originales telles que celle qu'on a réussi à synthétiser durant ces travaux.

Ceci nous a conduit vers le développement de procédés complètement nouveaux afin d'obtenir les sels d'imidazoli(ni)um correspondants, le but étant de synthétiser de nouveaux catalyseurs de type Grubbs-Hoveyda seconde génération.

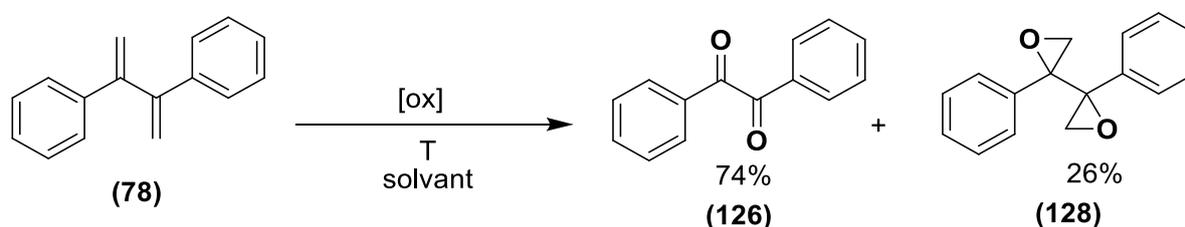
Dans le second chapitre, nous nous sommes intéressés à la synthèse de 1,2-dicétones à partir des dérivés 1,3-butadiènes correspondants obtenus par addition d'éthylène ( $C_2H_4$ ) sur l'alcyne de départ. Une fois cette méthode optimisée, nous l'avons généralisée à d'autres substrats conduisant à la formation de quelques dérivés 1,3-butadiènes connus ainsi que d'autres complètement nouveaux.

Après avoir mis au point la synthèse de dérivés 1,3-butadiènes, nous nous sommes intéressés à l'obtention des 1,2-dicétones correspondantes en utilisant le ruthénium résiduel comme catalyseur et en présence de co-oxydant ( $NaIO_4$ ) (**Schéma 122**).



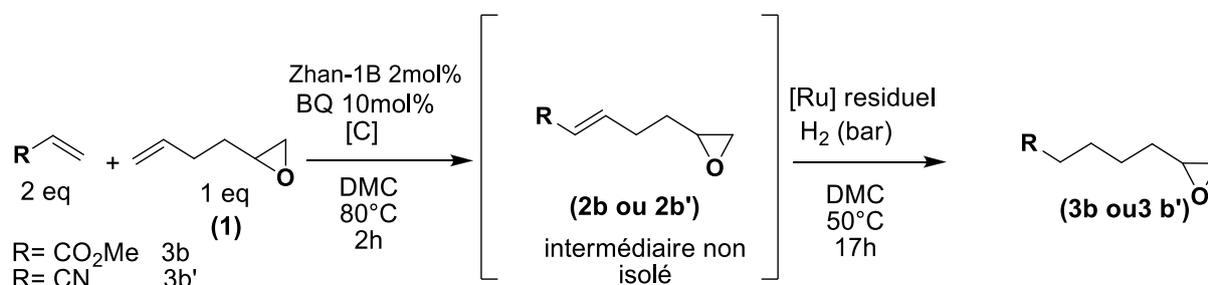
**Schéma 122.** Tandem EYCM avec éthylène / oxydation.

Toutefois, cette méthode n'est pas très sélective et conduit à la formation de deux autres produits secondaires qui sont l'acide benzoïque (suroxydation de la dicétoxyde formée) et le 2,2'-diphényl-2,2'-bioxirane en plus du benzil. La formation de l'acide benzoïque peut être évitée en ajoutant le toluène comme solvant par contre celle du 2,2'-diphényl-2,2'-bioxirane ne peut être empêchée mais elle est en cours d'investigation (**Schéma 123**).



**Schéma 123.** Oxydation du dérivés 1,3-butadiènes en benzil et en 2,2'-diphényl-2,2'-bioxirane.

Dans le troisième chapitre, nous nous sommes intéressés à la métathèse croisée du 1,2-époxy-5-hexène avec l'acrylate de méthyle et l'acrylonitrile dans le but d'obtenir des composés polyfonctionnels. Les produits de métathèse croisée obtenus ont été hydrogénés en tandem en employant le ruthénium résiduel comme catalyseur d'hydrogénation (**Schéma 124**).



**Schéma 124.** Tandem métathèse croisée/ hydrogénation catalytique

Le composé insaturé résultant de la métathèse croisée du 1,2-époxy-5-hexène et de l'acrylate de méthyle est d'abord hydrogéné en mode tandem puis, est transformé en composé trifonctionnel par ouverture de l'époxyde, en utilisant divers nucléophile tels que l'eau, le méthanolate de sodium ou l'aniline ce qui conduit à la formation de diols vicinaux, d'un  $\alpha$ -méthoxy alcool et un  $\alpha$ -amino alcool qui sont des précurseurs de futurs lactames et lactones.

L'ensemble des résultats obtenus montre qu'en utilisant la catalyse organométallique, on réussit à obtenir une série de molécules nouvelles par réaction de métathèse, ce qui contribue au développement d'une chimie durable et ouvre la perspective pour la synthèse de composés polyfonctionnels sans isoler les intermédiaires et sans ajouter de catalyseur conduisant à une économie en temps, en atome mais surtout en énergie ; ce qui adhère complètement aux principes de la chimie verte.

**Annexe**

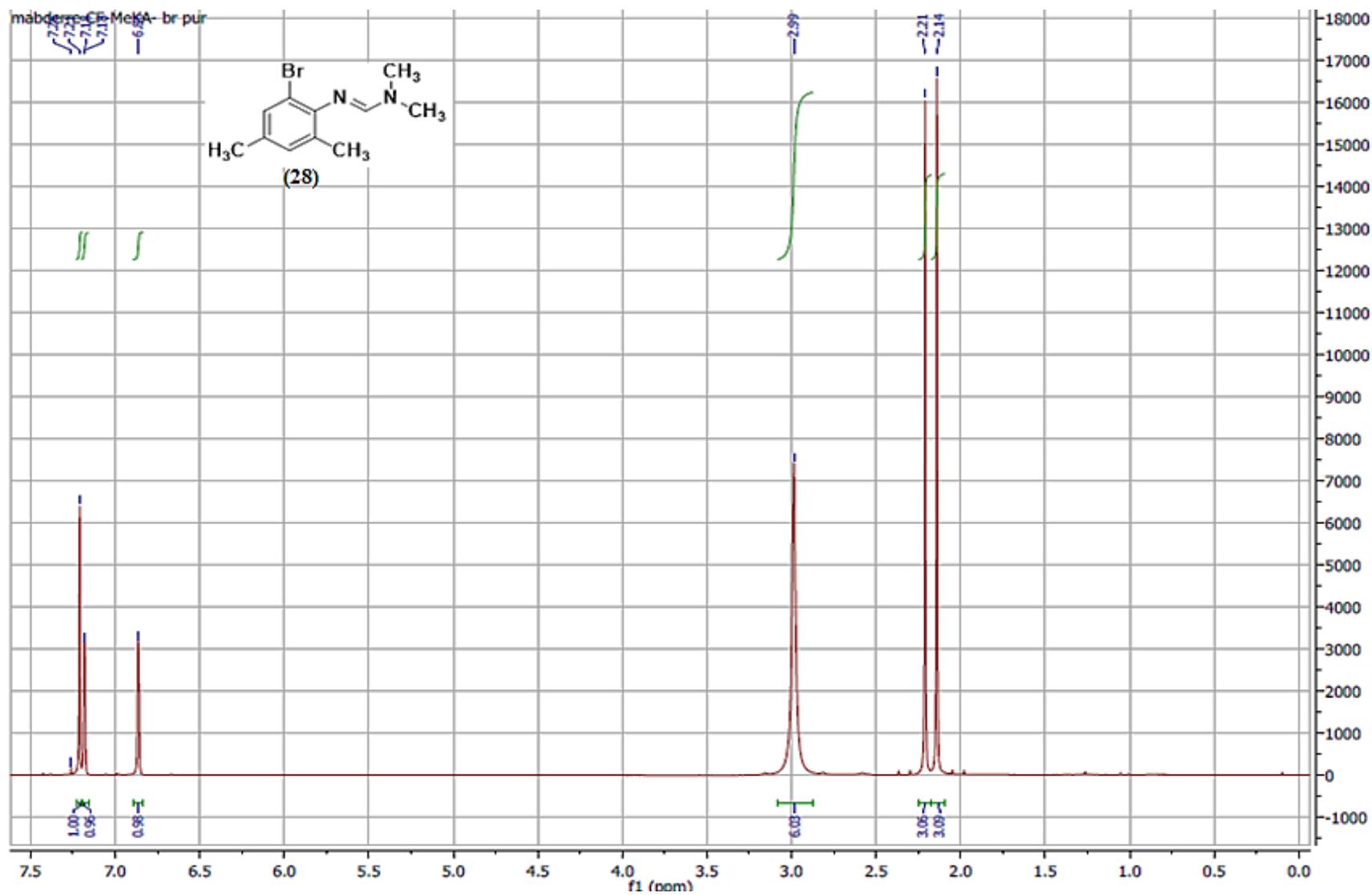


Figure A1 : Spectre RMN <sup>1</sup>H du composé (28) (*E*)-*N'*-(2-bromo-4,6-diméthylphényle)-*N,N*-diméthylformimidamide (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

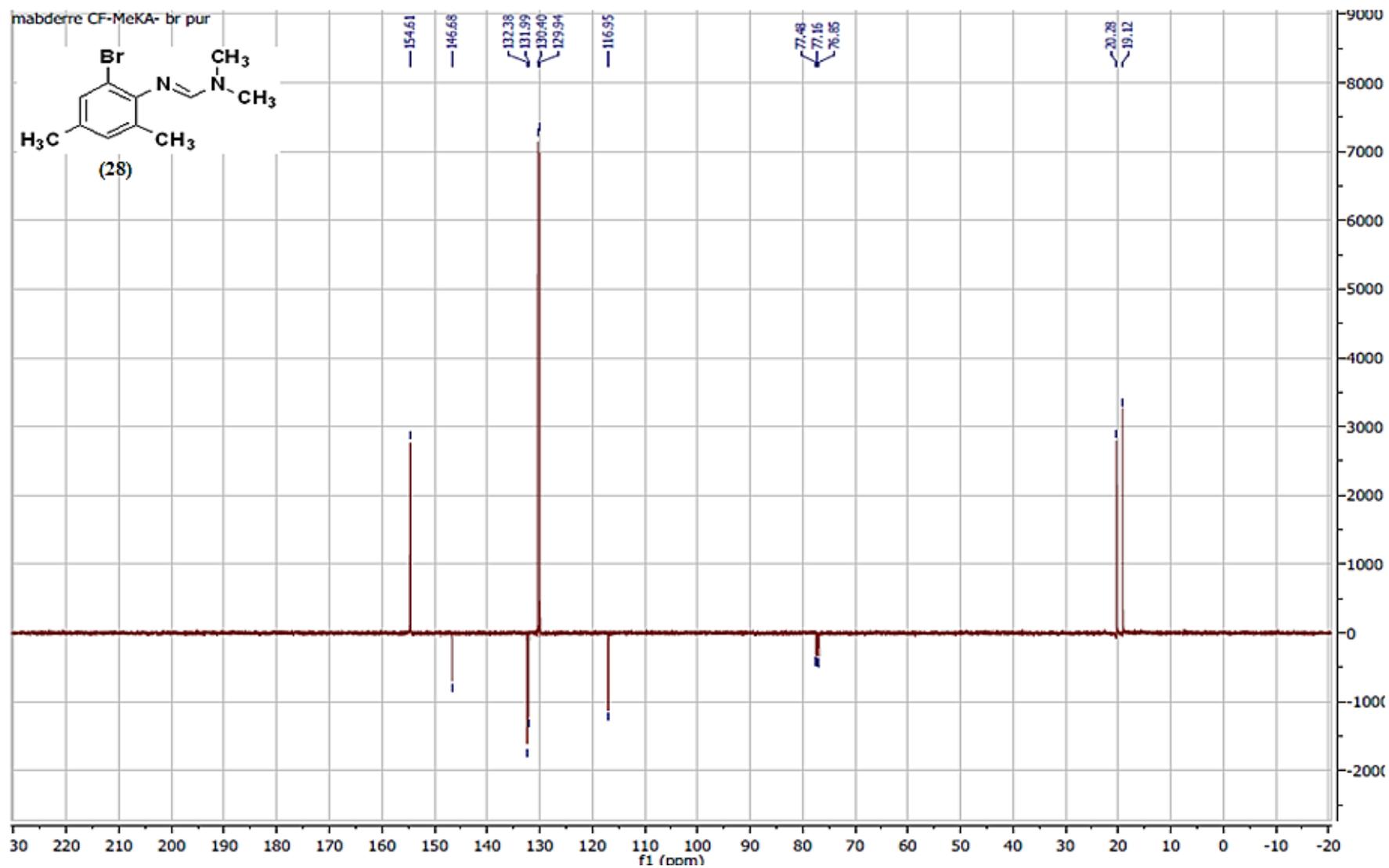


Figure A2 : Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  (Jmod) du composé (28) (*E*)-*N'*-(2-bromo-4,6-diméthylphényle)-*N,N*-diméthylformimidamide (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

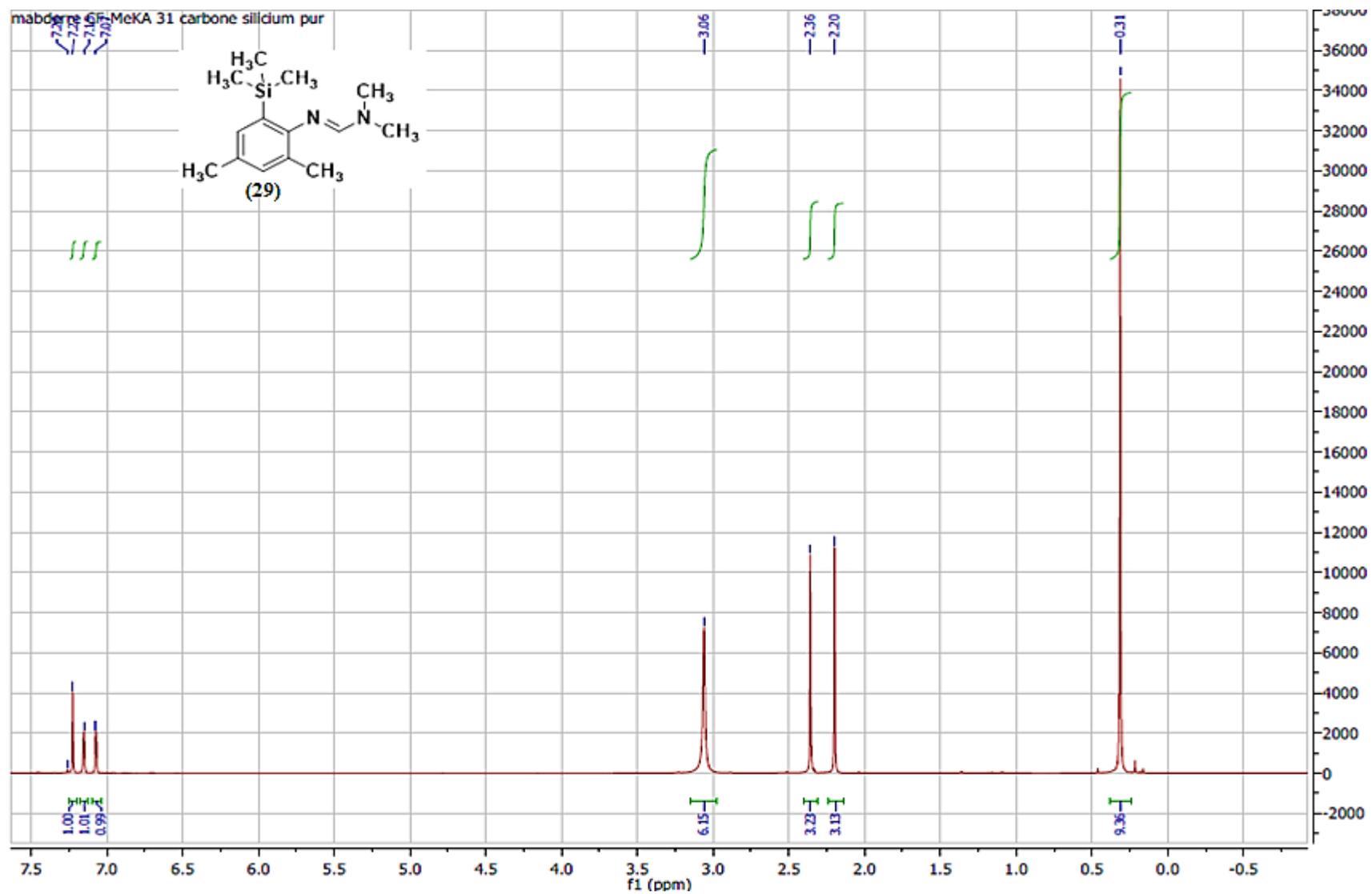


Figure A3 : Spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé **(29)** (*E*)-*N'*-(2,4-diméthyl-6-(triméthylsilyl)phényl)-*N,N*-diméthylformimidamide (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

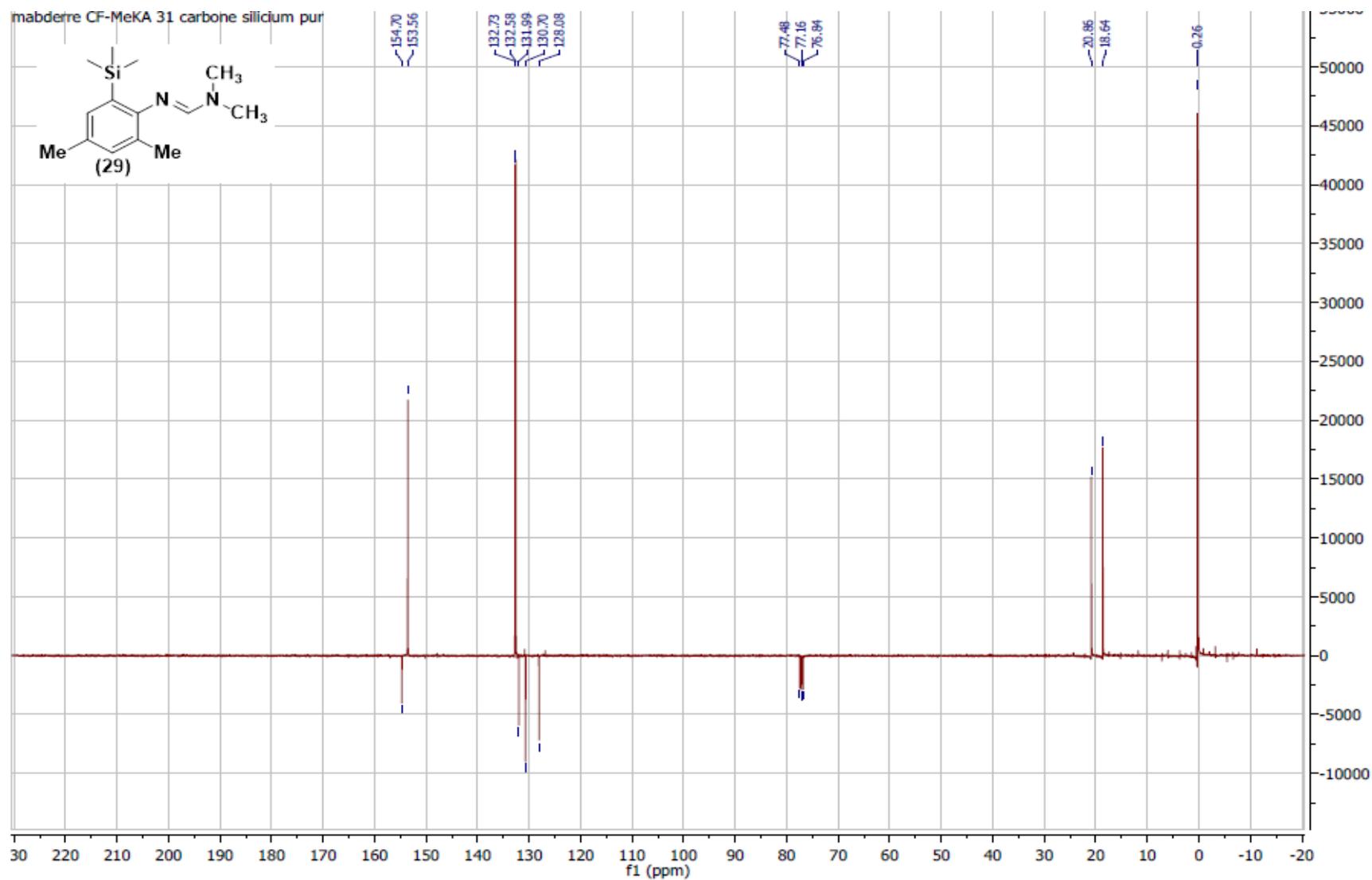


Figure A4 : Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  (Jmod) du composé (29) (*E*)-*N'*-(2,4-diméthyl-6-(triméthylsilyl)phényl)-*N,N*-diméthylformimidamide (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

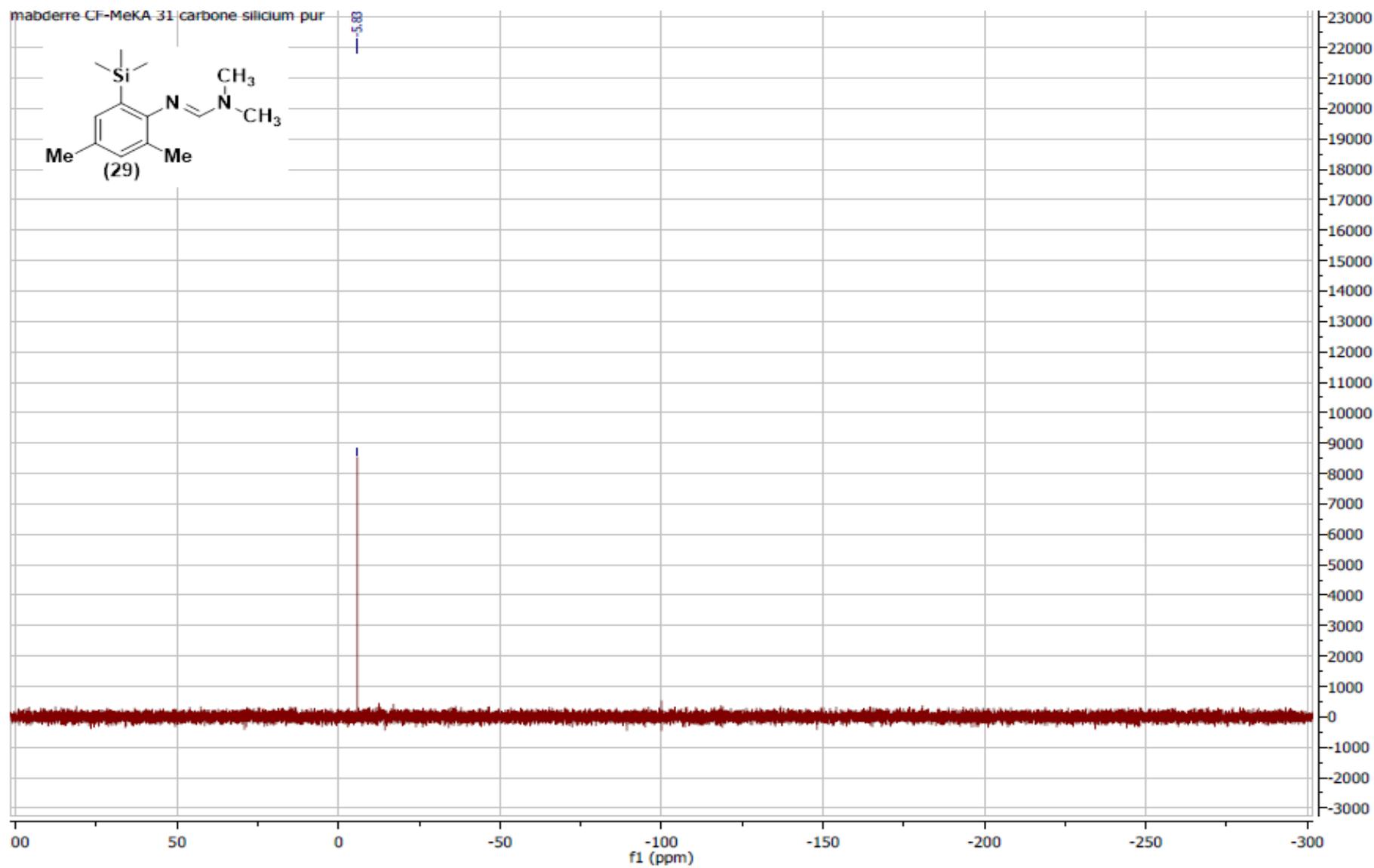


Figure A5 : Spectre RMN  $^{29}\text{Si}$  du composé **(29)** (*E*)-*N'*-(2,4-diméthyl-6-(triméthylsilyl)phényl)-*N,N*-diméthylformimidamide (80 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

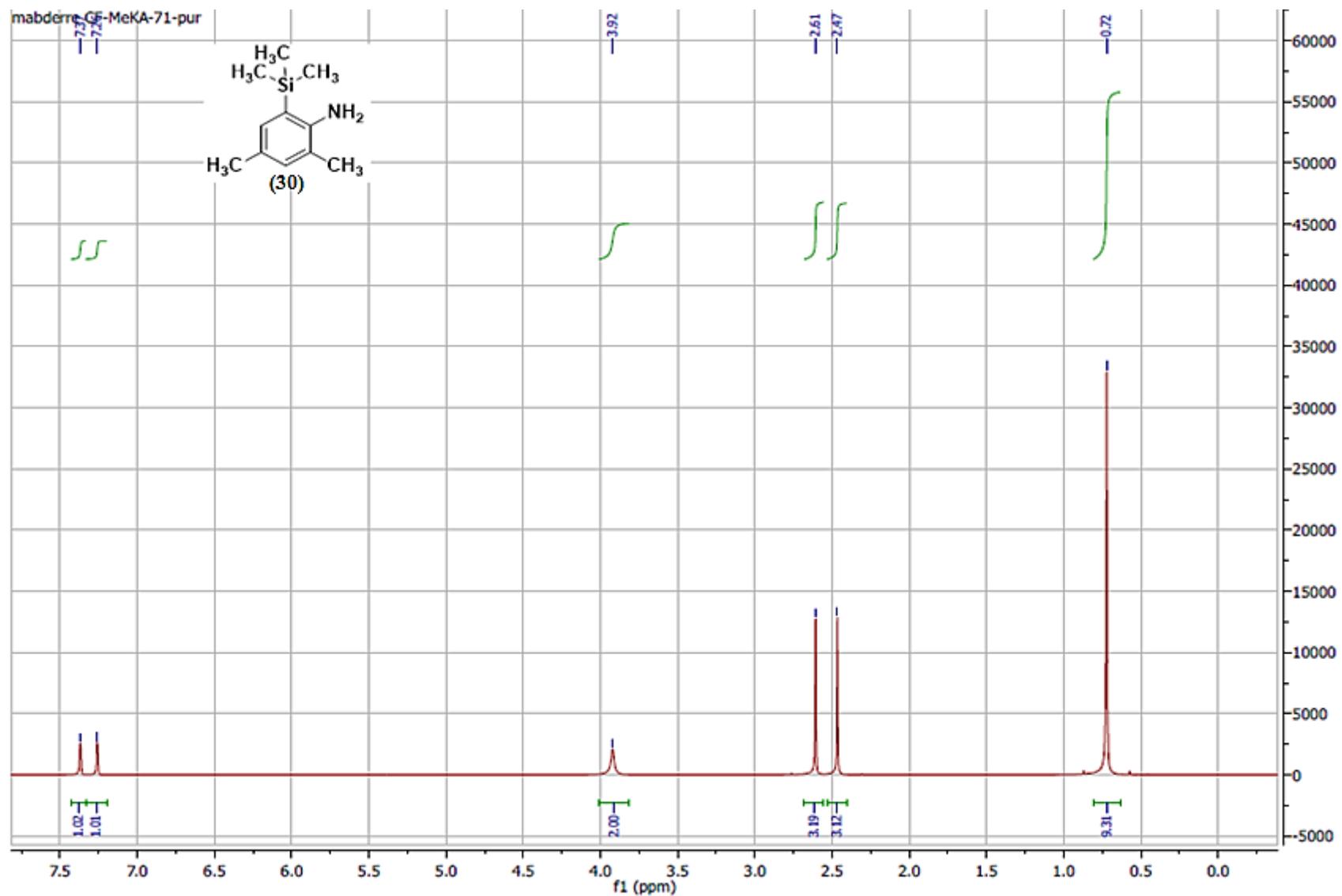


Figure A6 : Spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé **(30)** : 2,4-diméthyl-6-(triméthylsilyl)aniline (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

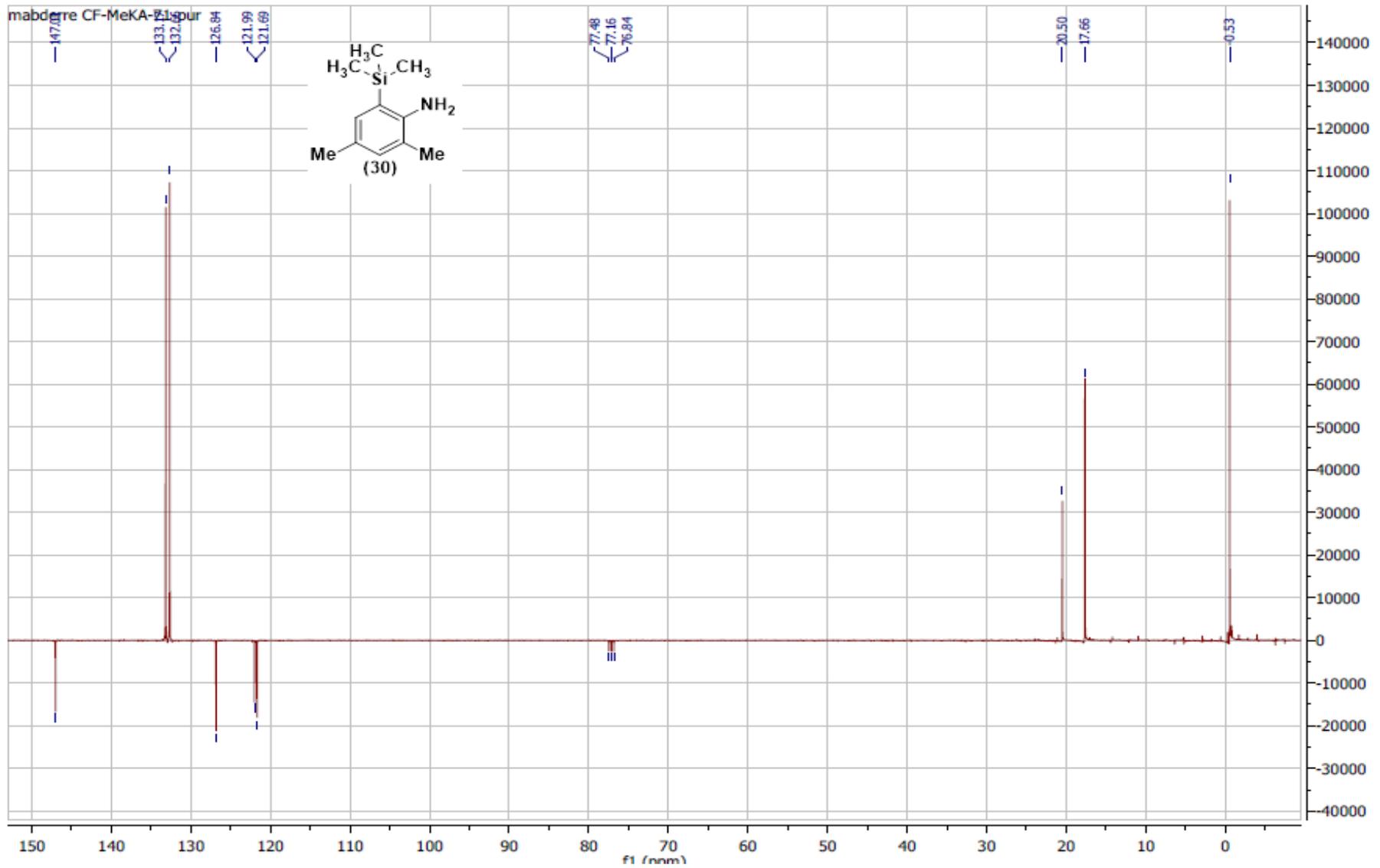


Figure A7 : Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  (Jmod) du composé **(30)** : 2,4-diméthyl-6-(triméthylsilyl)aniline (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

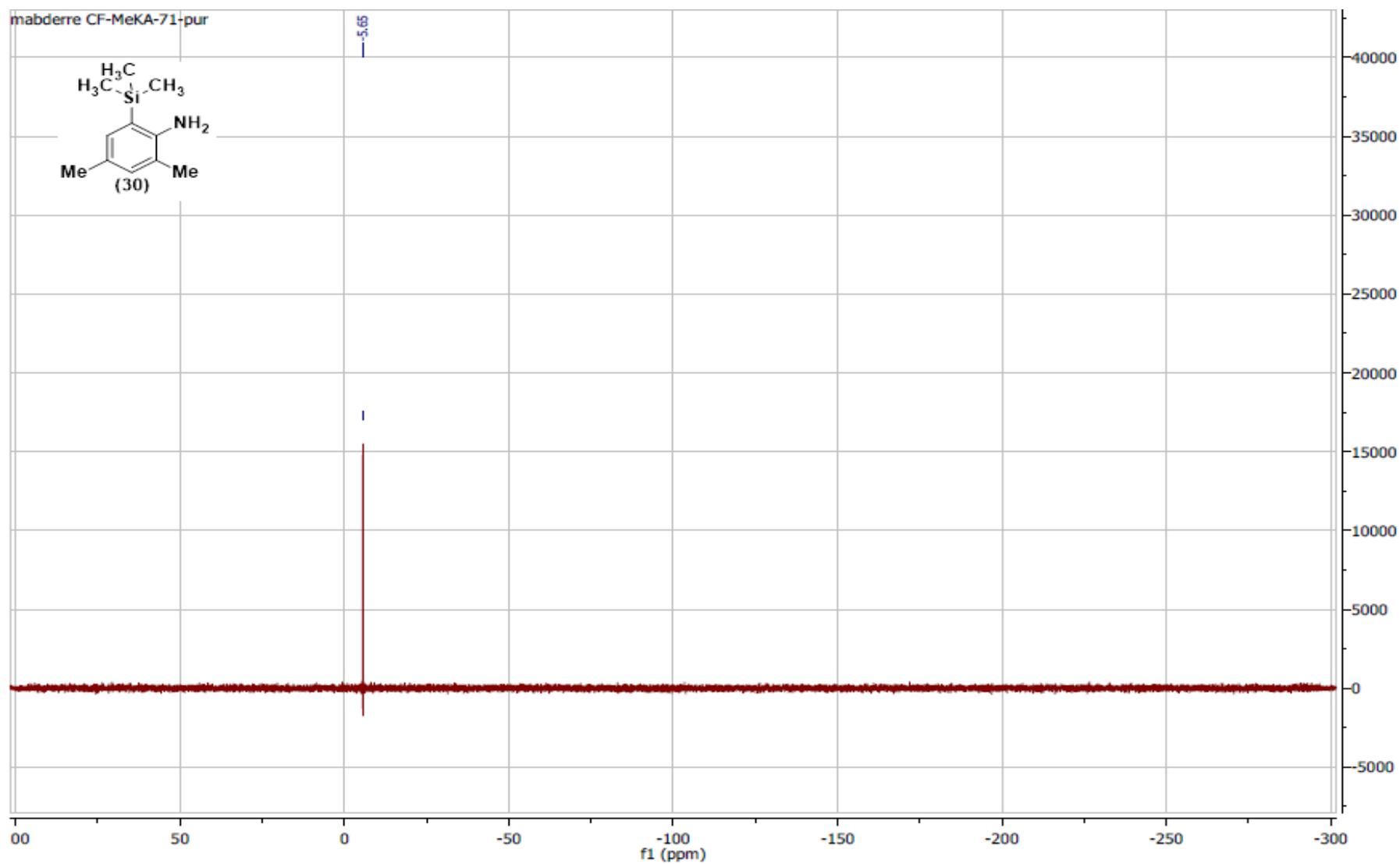


Figure A7 : Spectre RMN  $^{29}\text{Si}$  du composé (30) : 2,4-diméthyl-6-(triméthylsilyl)aniline (80 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

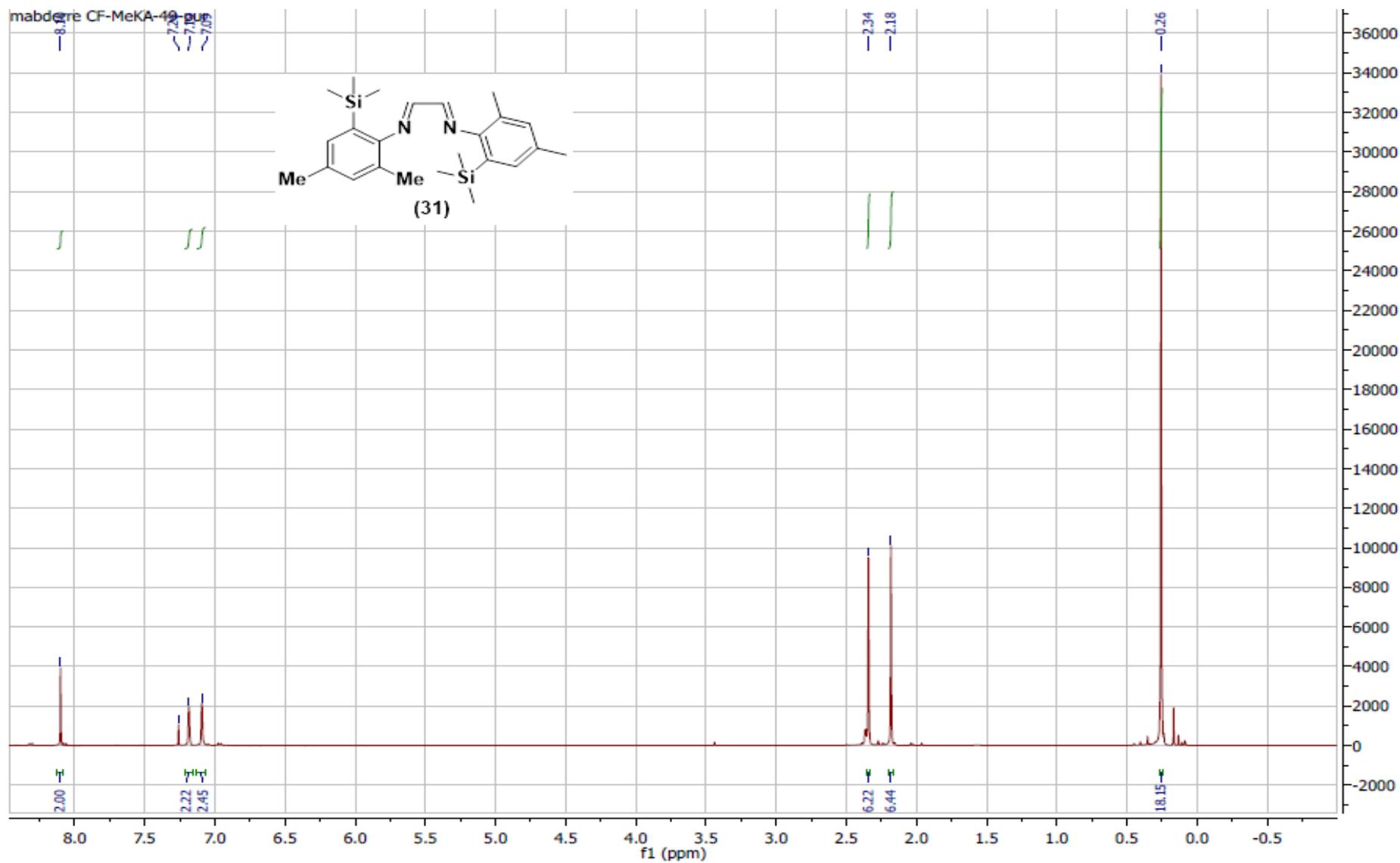


Figure A8 : Spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé (31) : *N1,N2*-bis(2,4-diméthyl-6-(triméthylsilyl)phényl)éthane-1,2-diimine (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

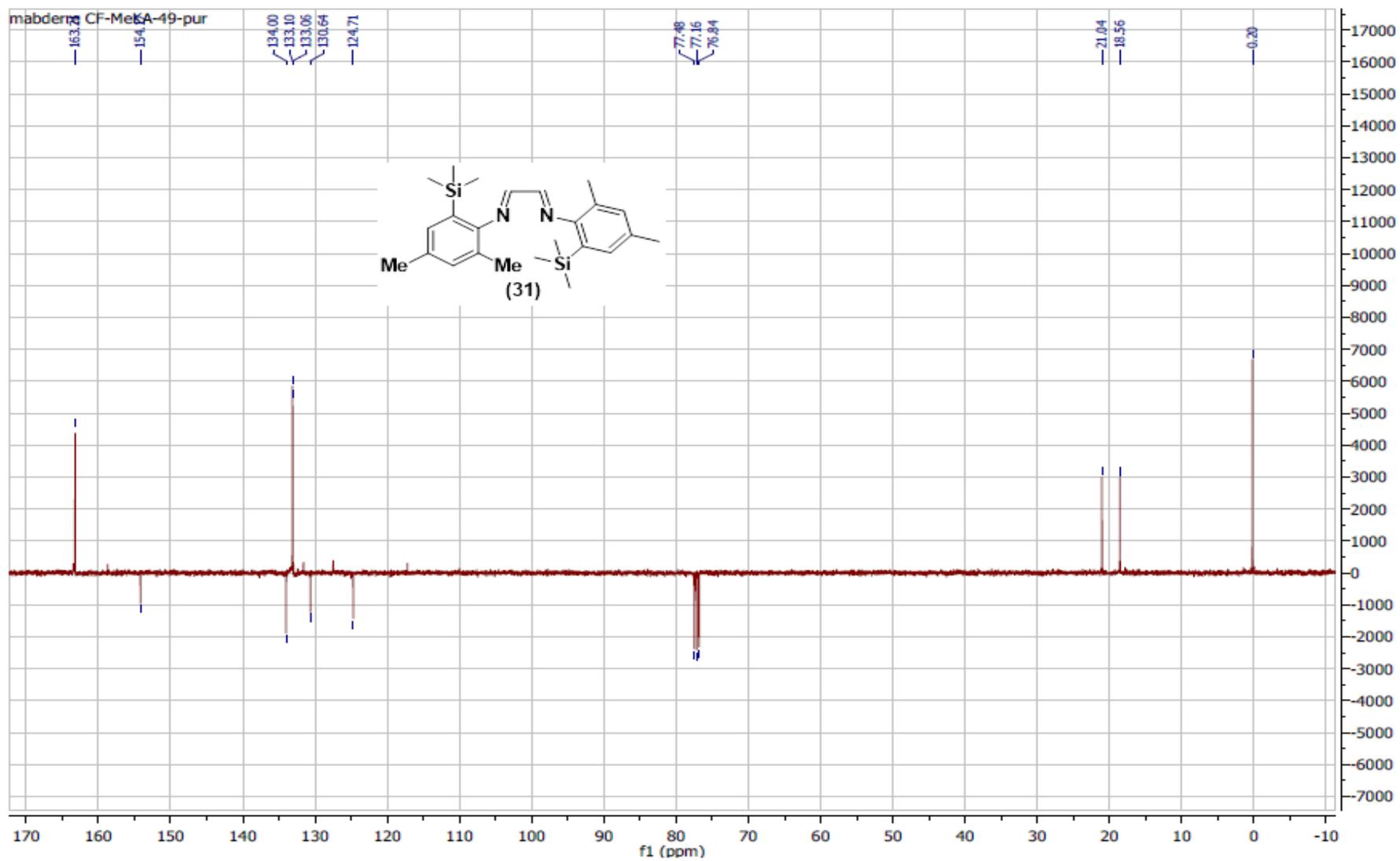


Figure A9 : Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  (Jmod) du composé (31) : *N1,N2*-bis(2,4-diméthyl-6-(triméthylsilyl)phényl)éthane-1,2-diimine (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

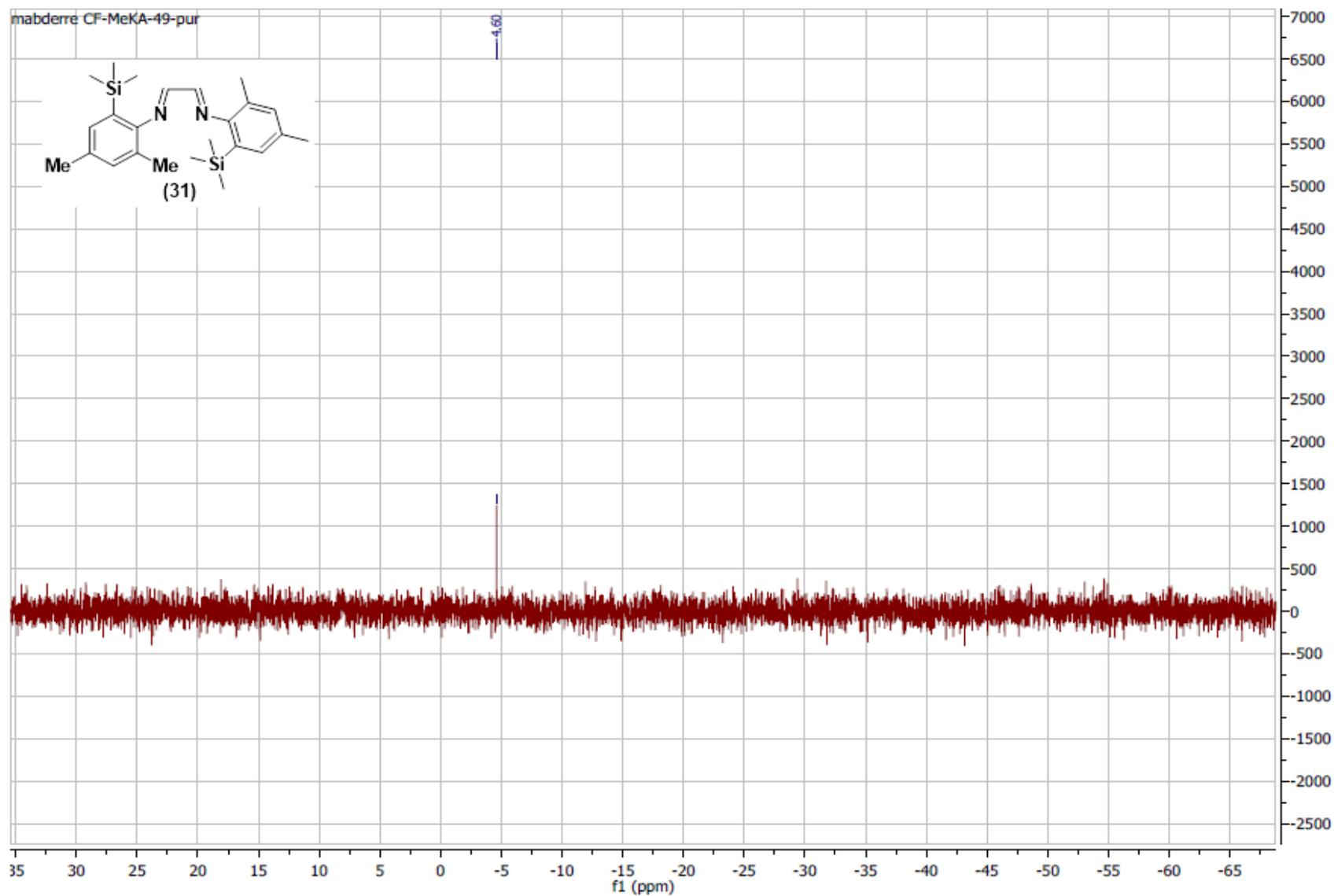


Figure A10 : Spectre RMN  $^{29}\text{Si}$  du composé (31) : *N1,N2*-bis(2,4-diméthyl-6-(triméthylsilyl)phényl)éthane-1,2-diimine (80 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

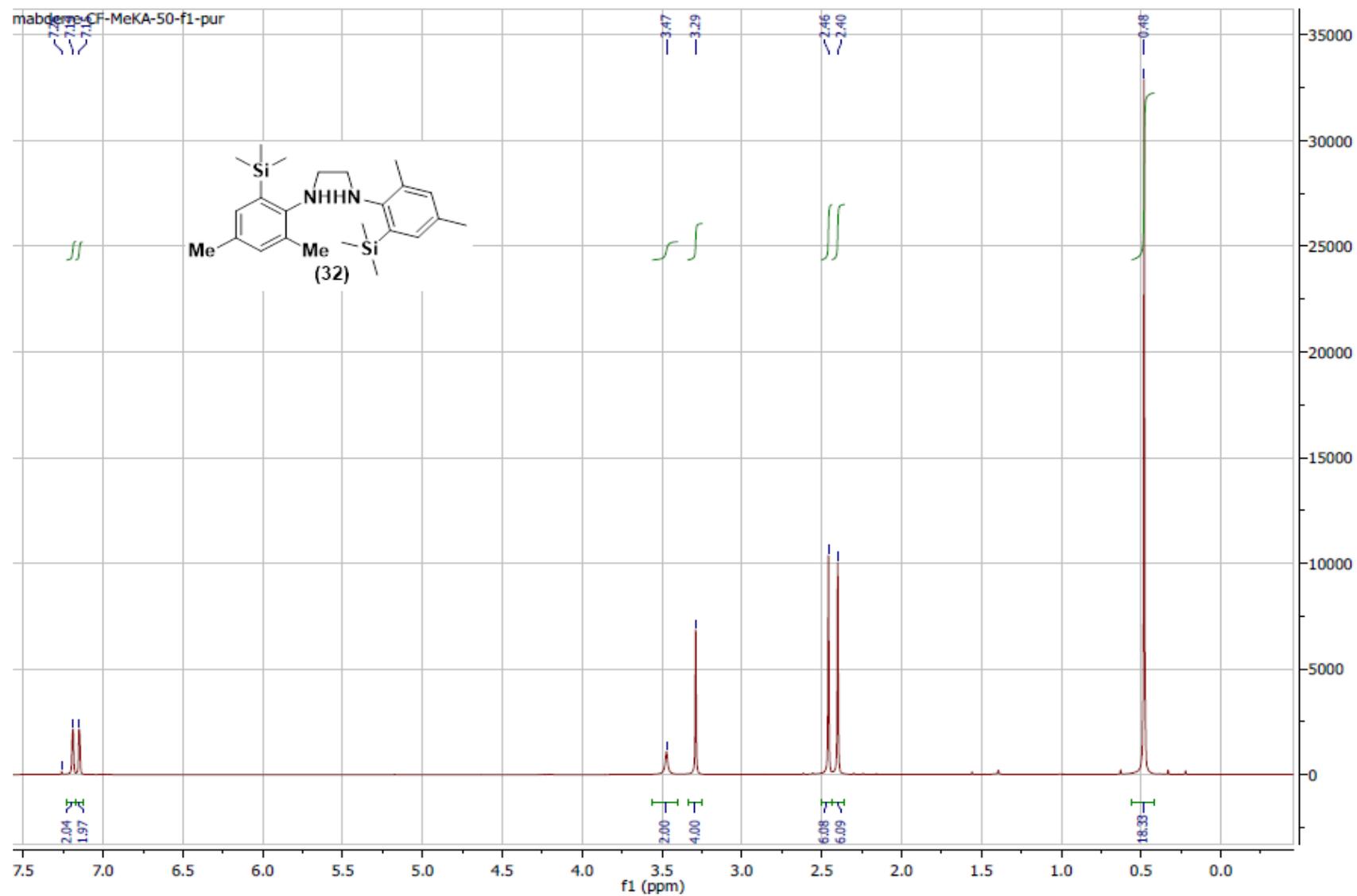


Figure A11 : Spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé (32) : *N1,N2*-bis(2,4-diméthyl-6-(triméthylsilyl)phényl)éthane-1,2-diamine (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

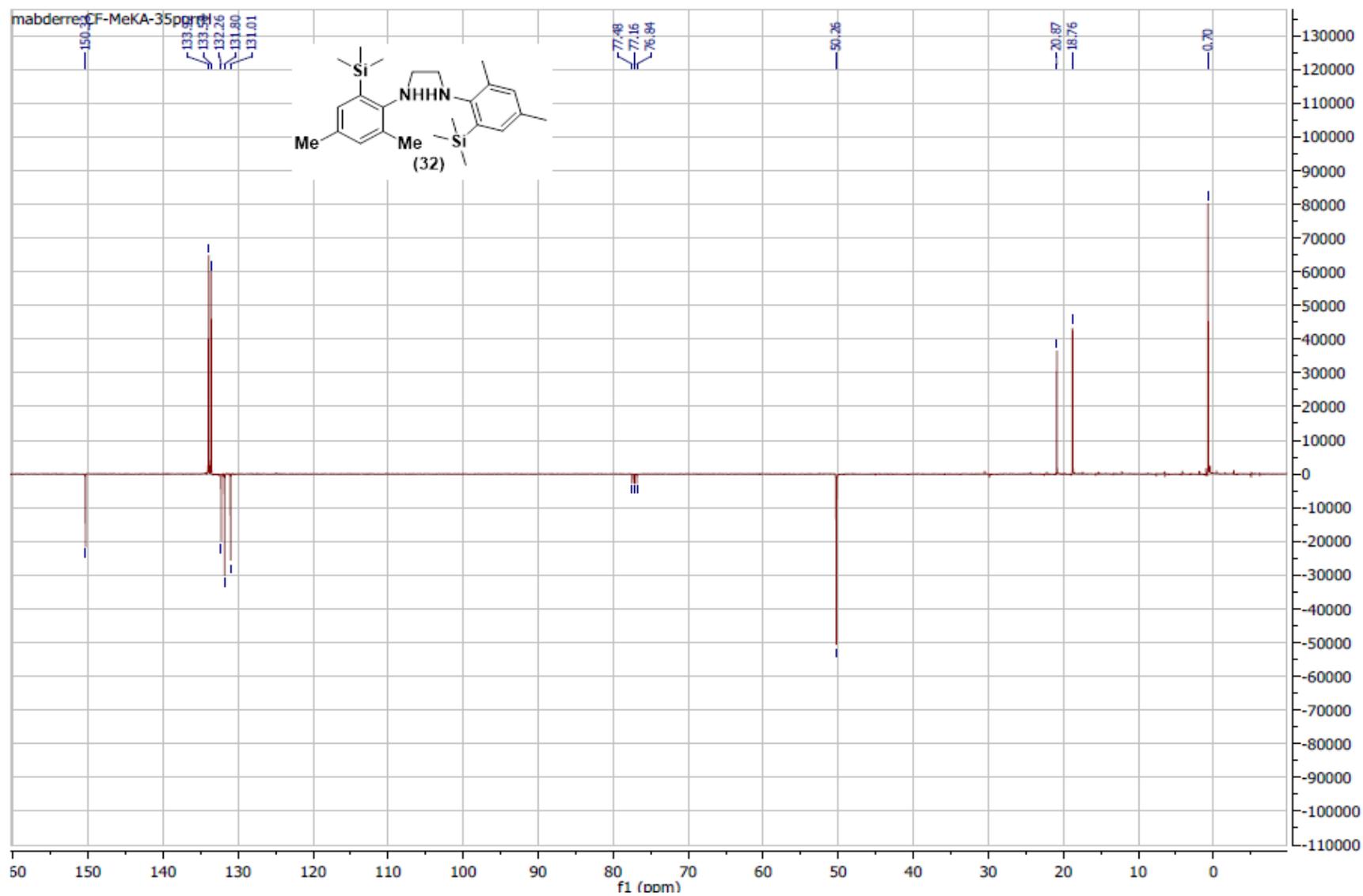


Figure A12 : Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  (Jmod) du composé (32) : *N1,N2*-bis(2,4-diméthyl-6-(triméthylsilyl)phényl)éthane-1,2-diamine (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

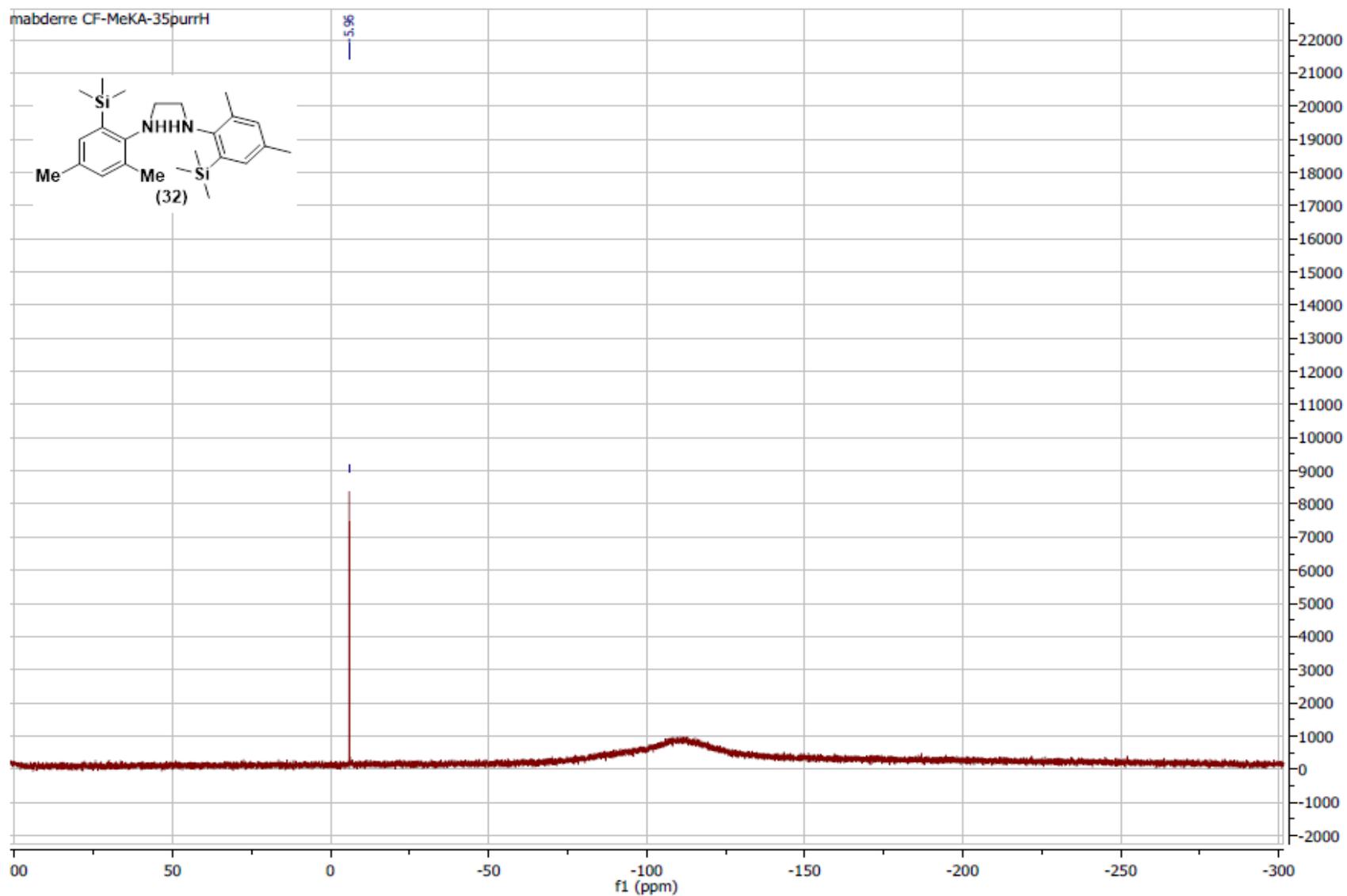


Figure A13 : Spectre RMN  $^{29}\text{Si}$  du composé (32) : *N1,N2*-bis(2,4-diméthyl-6-(triméthylsilyl)phényl)éthane-1,2-diamine (80 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

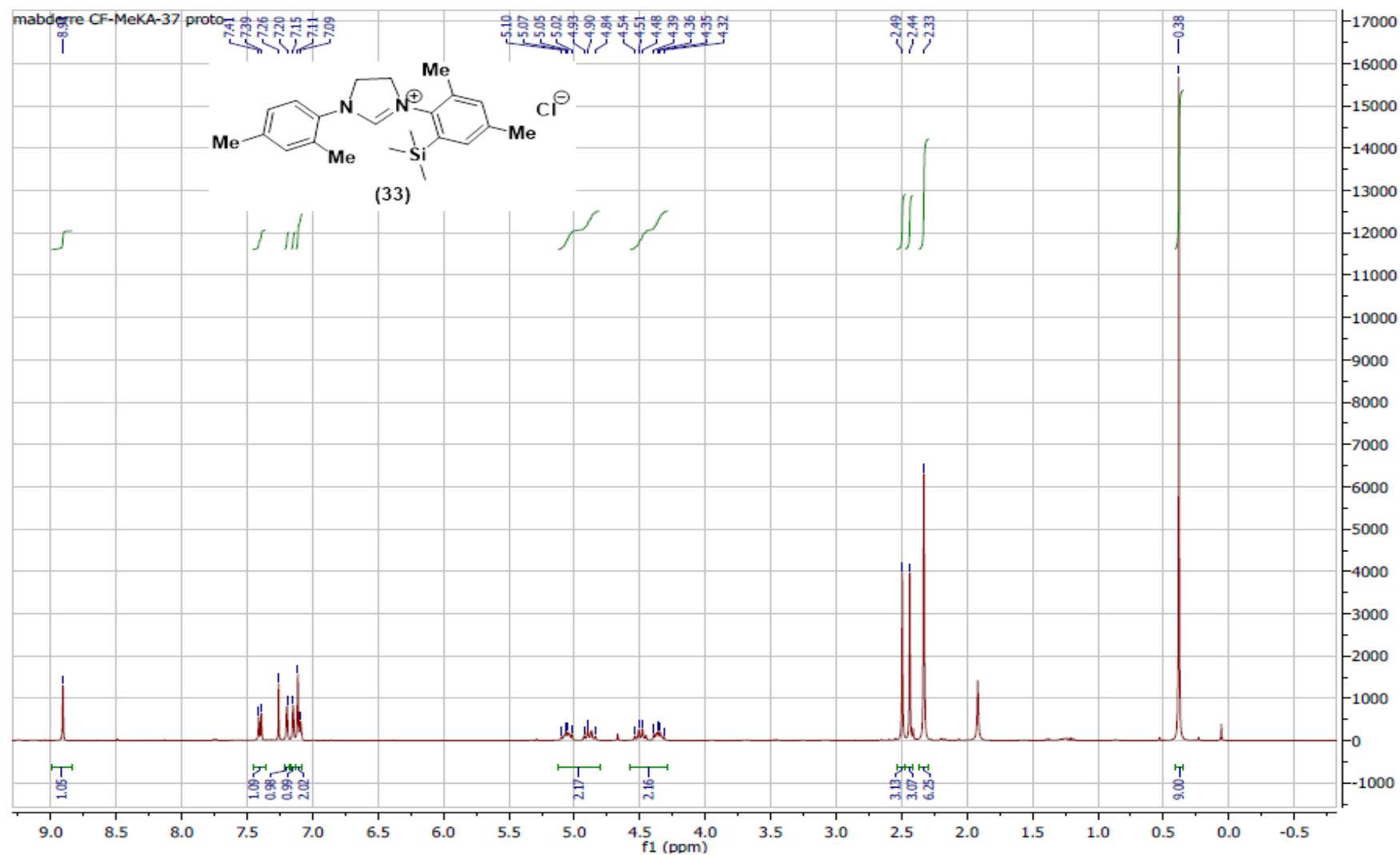


Figure A14 : Spectre RMN <sup>1</sup>H du composé (33) : 3-(2,4-diméthyl-6-(triméthylsilyl)phényl)-1-(2,4-diméthylphényl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-3-ium chloride (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

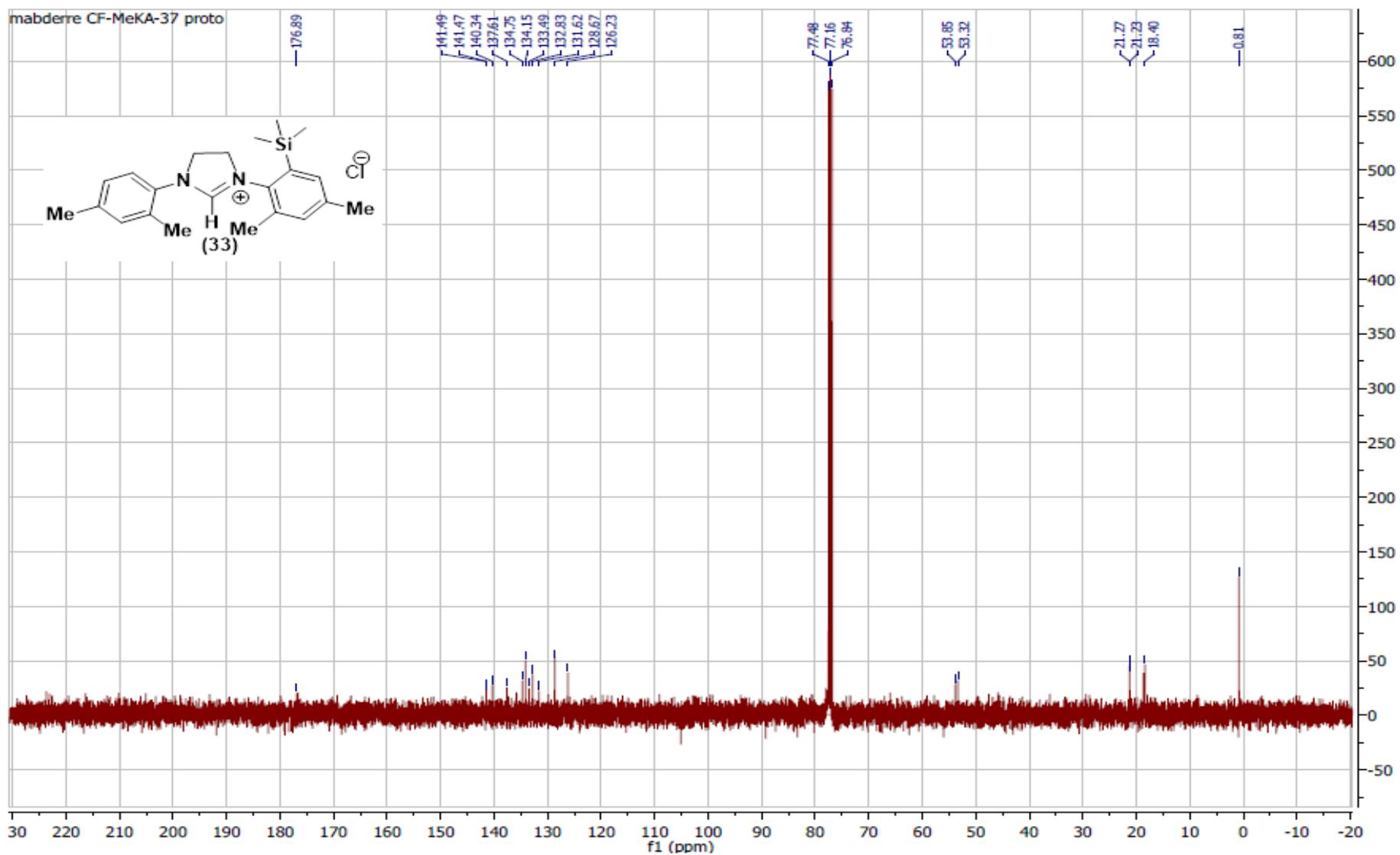


Figure A16 : Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du composé (33) : 3-(2,4-diméthyl-6-(triméthylsilyl)phényl)-1-(2,4-diméthylphényl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-3-ium chloride (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

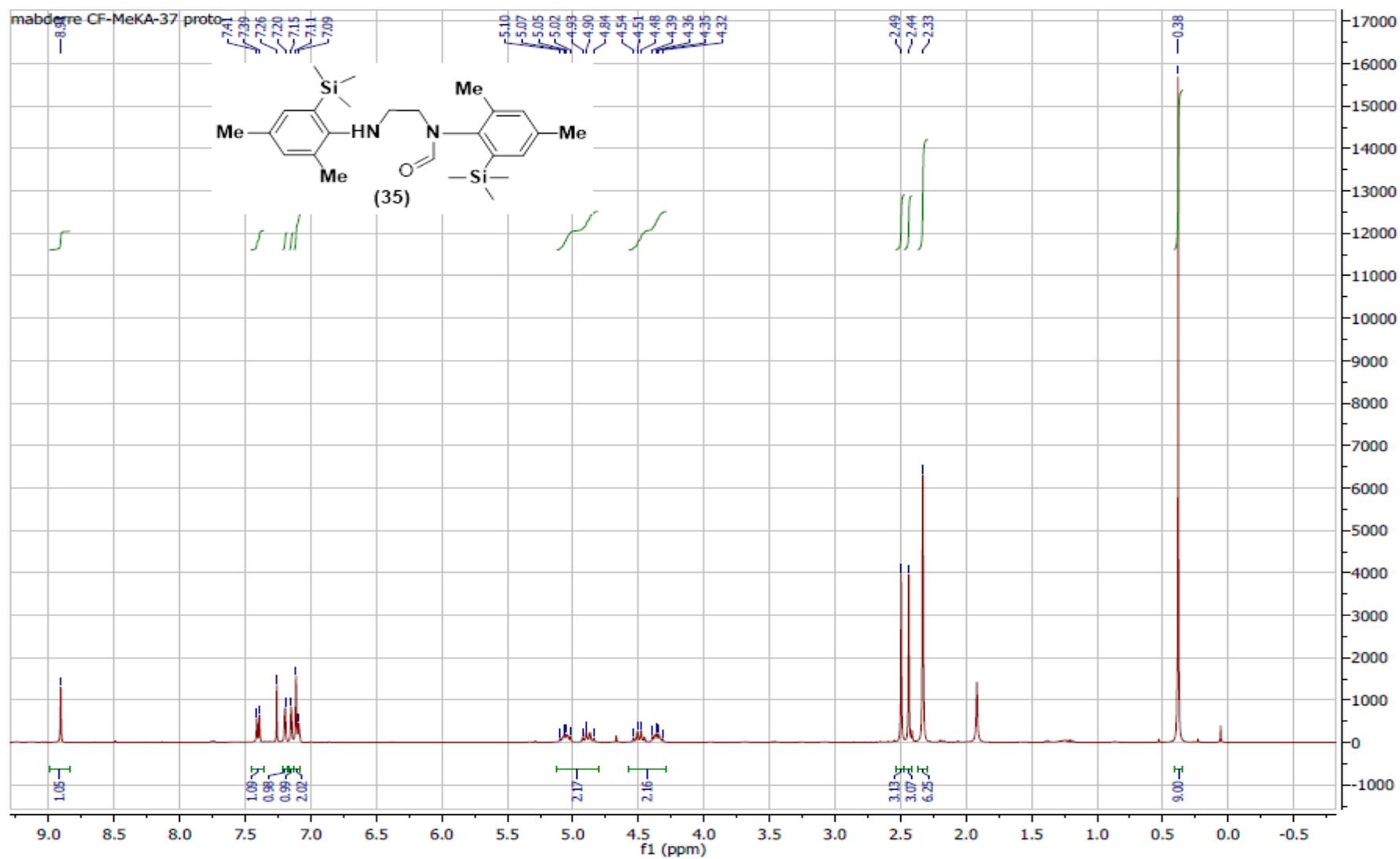


Figure A17 : Spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé **(35)** : *N*-(2,4-diméthyl-6-(triméthylsilyl)phényl)-*N*-(2-(2,4-diméthyl-6-(triméthylsilyl)phénylamino)éthyl)formamide (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

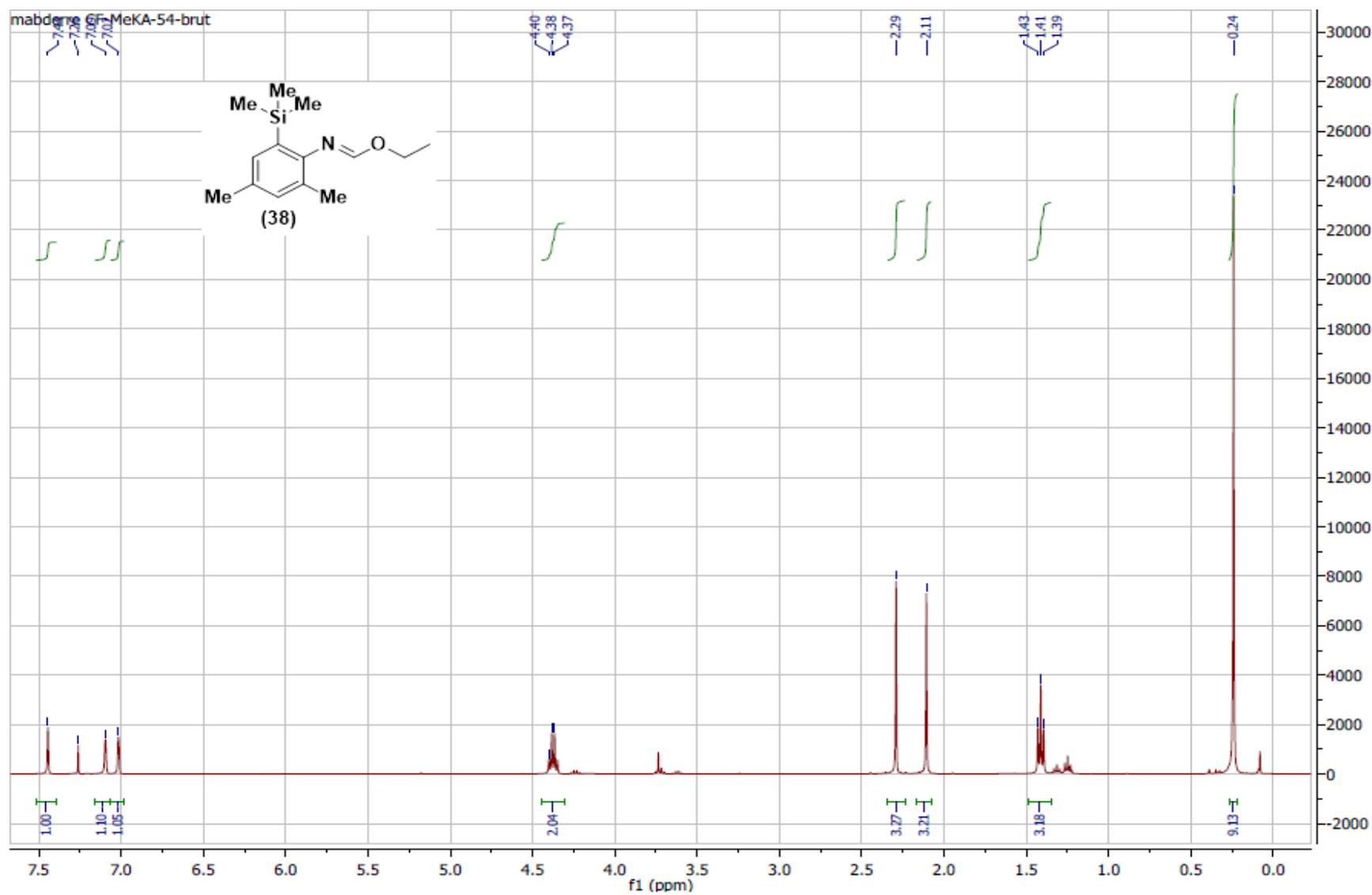


Figure A18 : Spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé (38) : (*E*)-ethyl-*N*-2,4-dimethyl-6-(trimethylsilyl)phenylformimidate (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

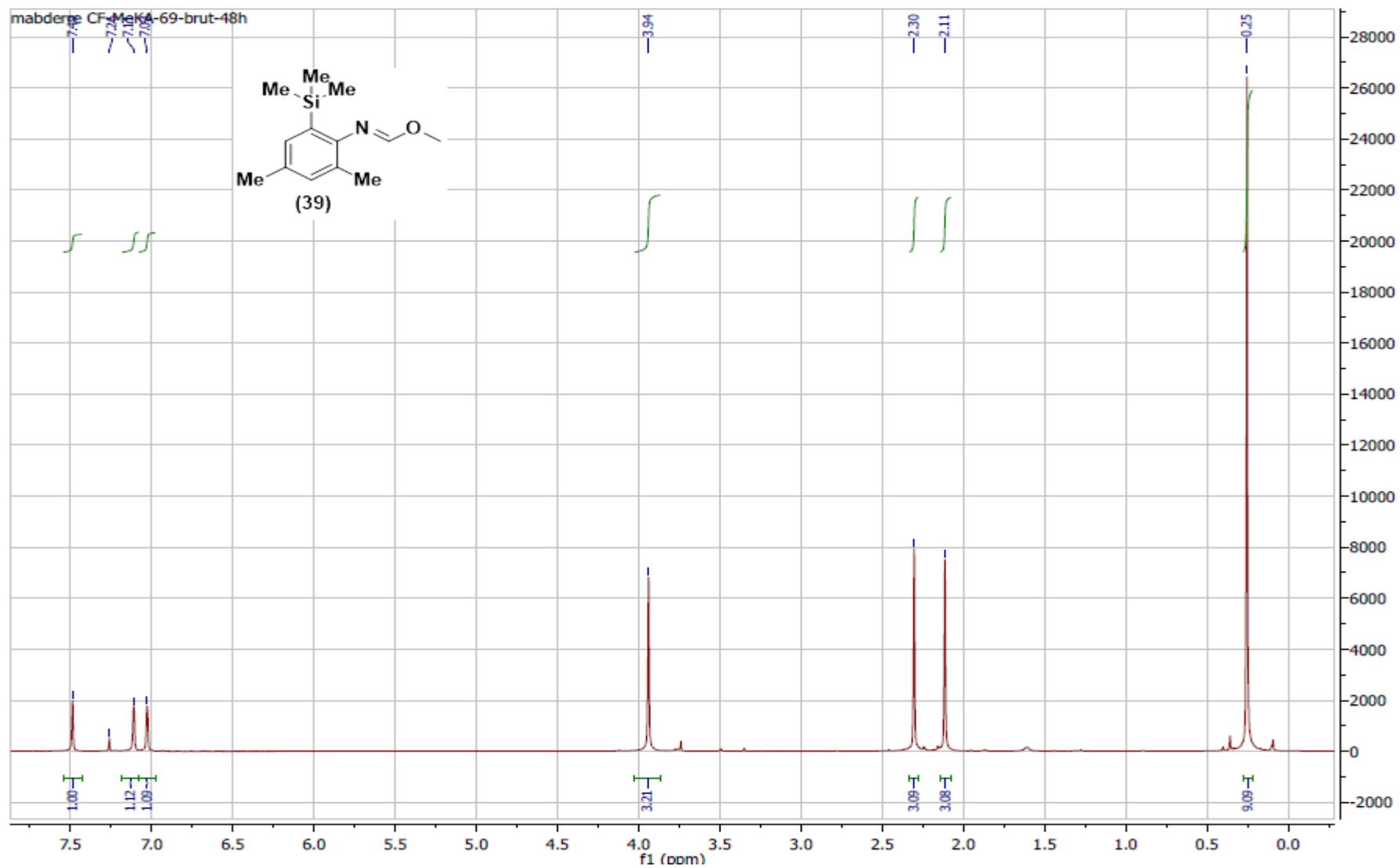


Figure A19 : Spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé (39) : (*E*)-methyl-*N*-2,4-dimethyl-6-(trimethylsilyl)phenylformimidate (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

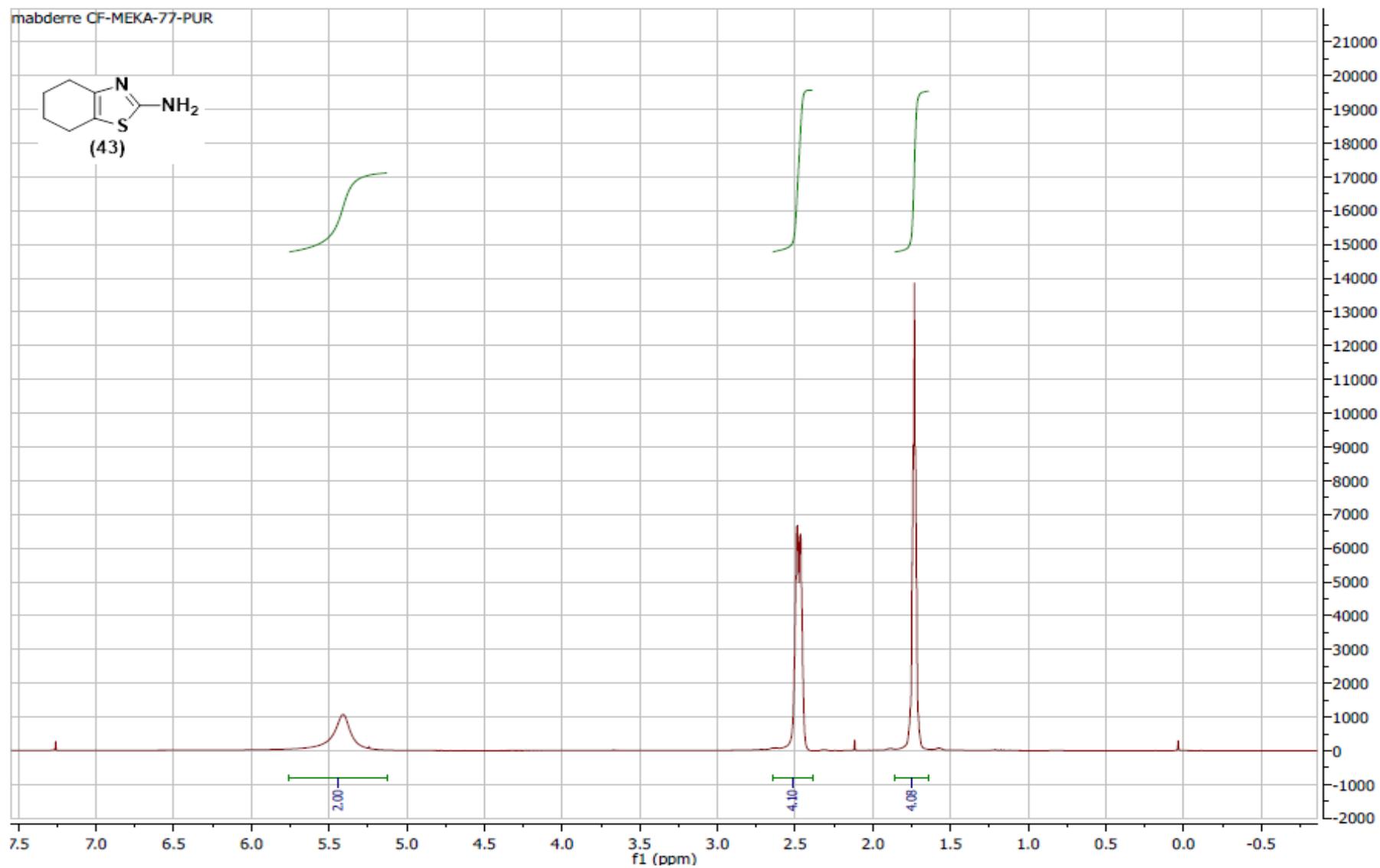


Figure A20 : Spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé (43) : 4,5,6,7-tetrahydrobenzo[*d*]thiazol-2-amine (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

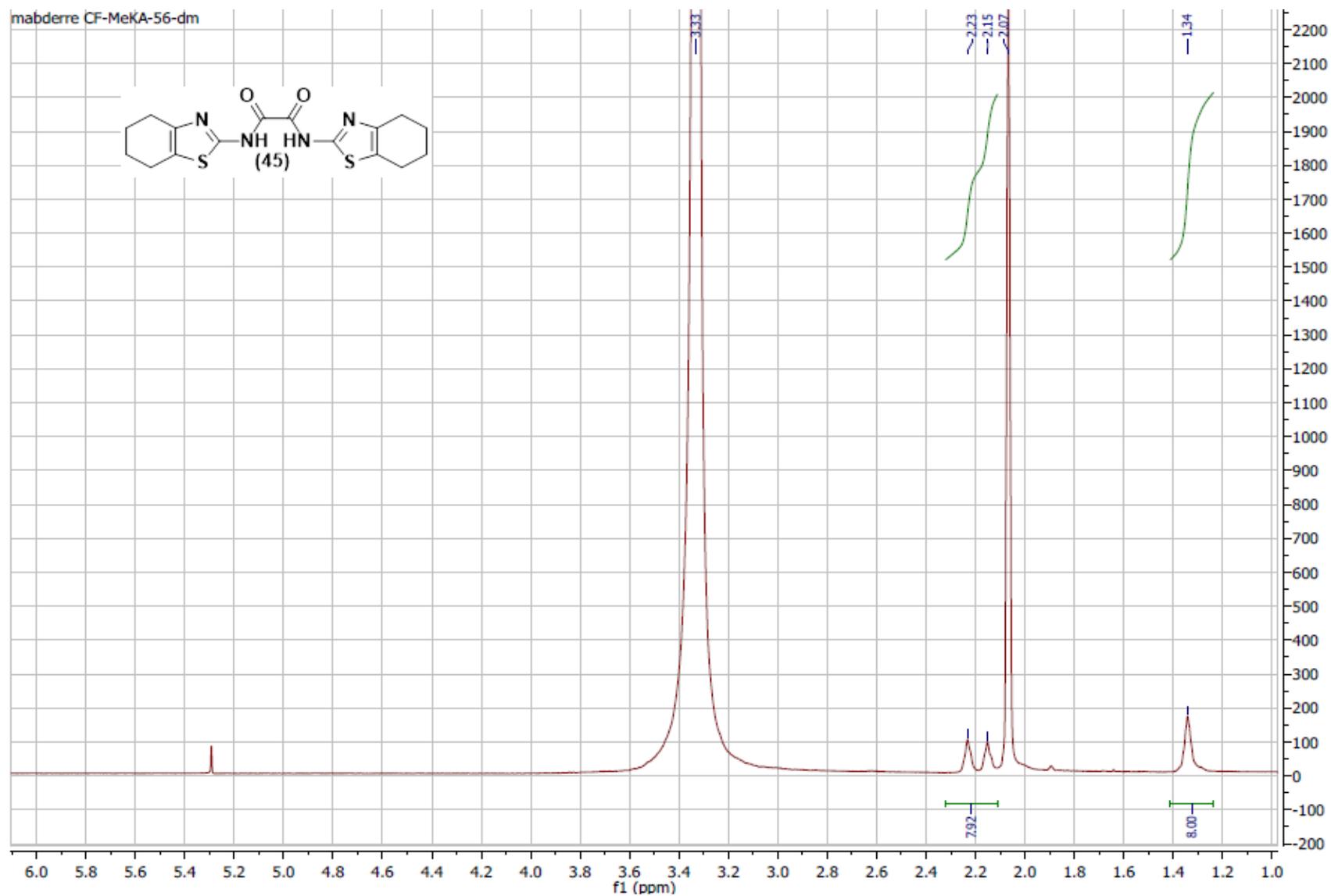


Figure A21 : Spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé (45) : *N1,N2*-bis(4,5,6,7-tetrahydrobenzo[*d*]thiazol-2-yl)oxalamide (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )

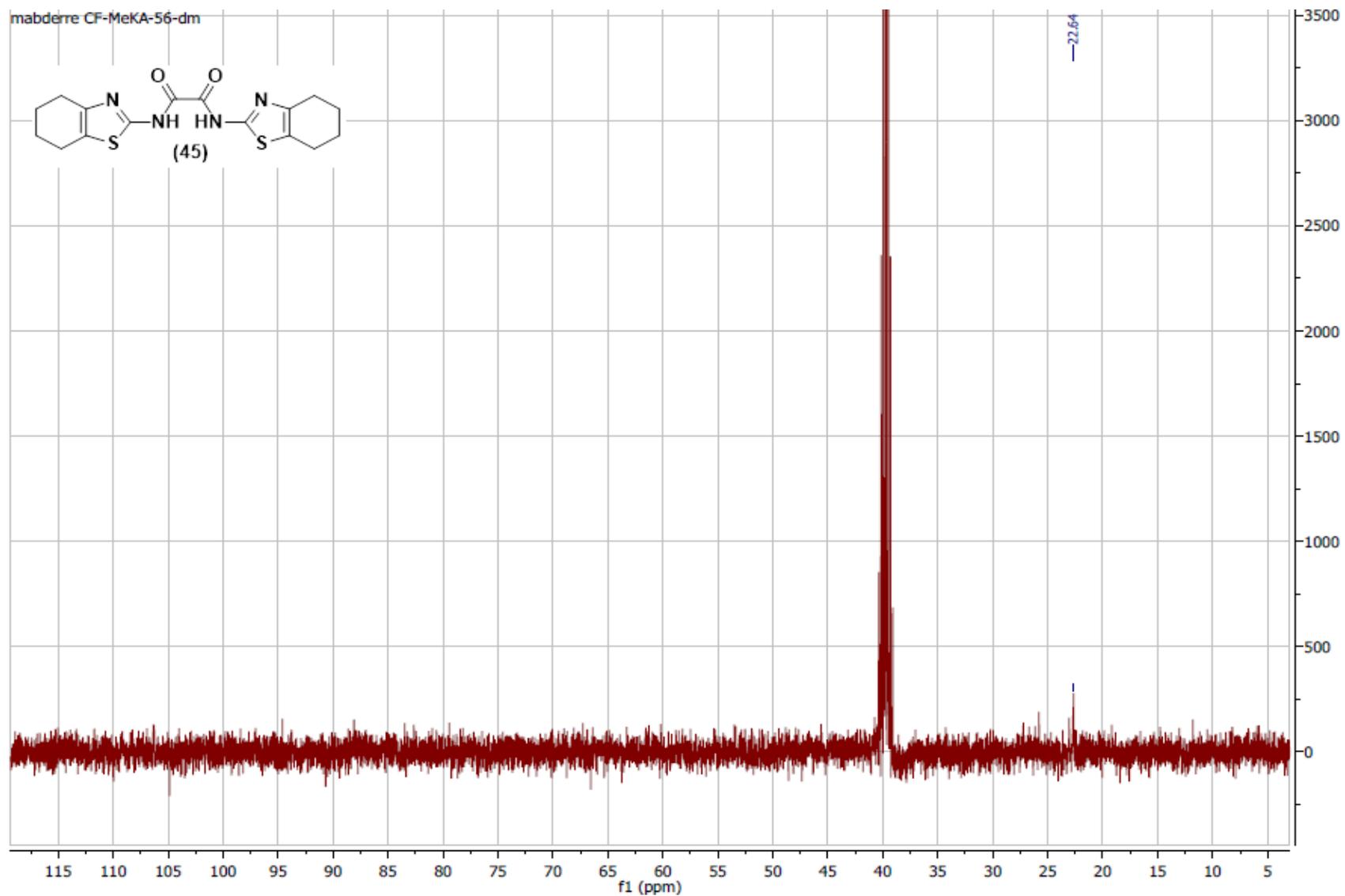


Figure A22 : Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du composé (45) : *N1,N2*-bis(4,5,6,7-tetrahydrobenzo[*d*]thiazol-2-yl)oxalamide (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )

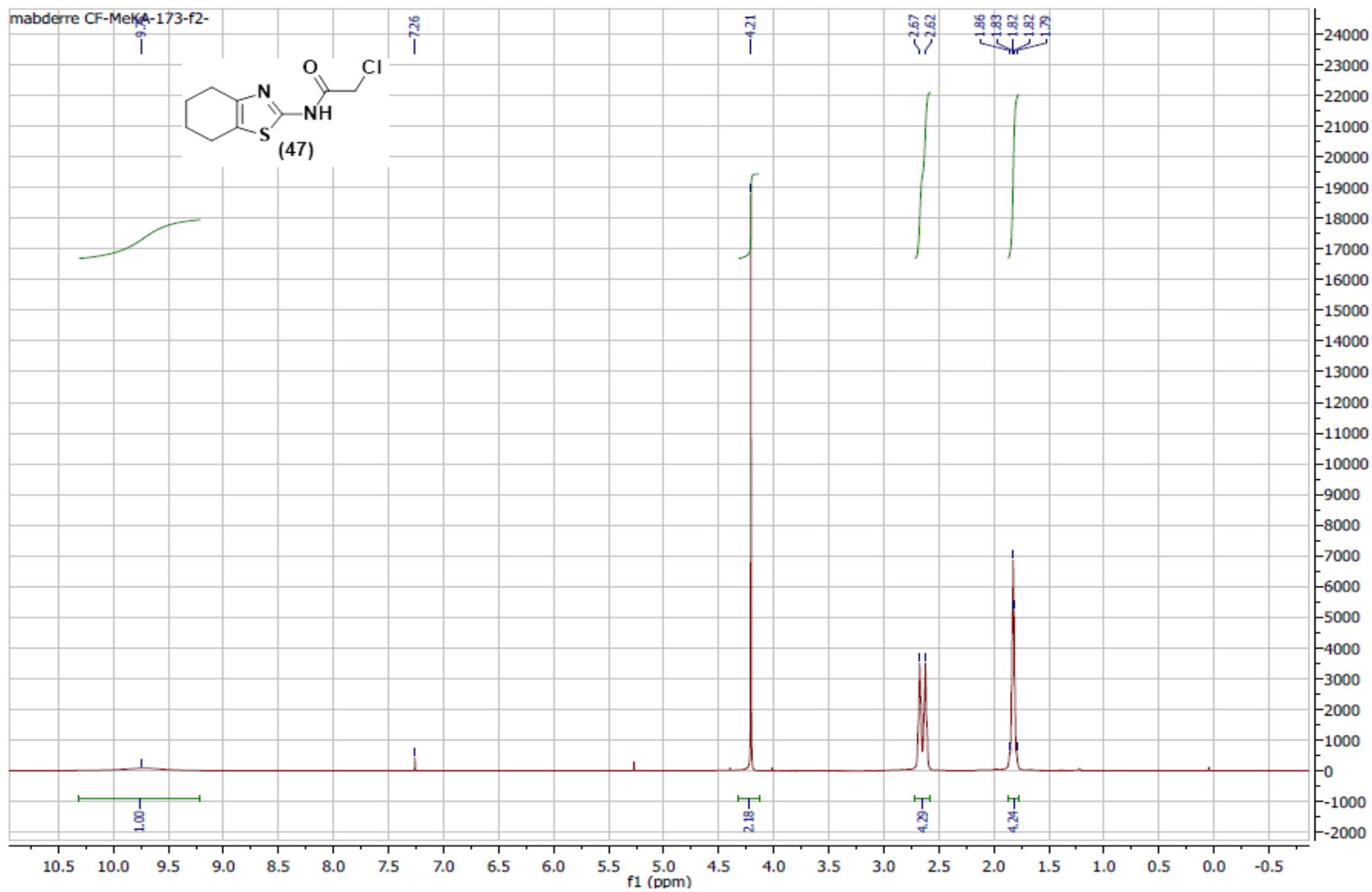


Figure A23 : Spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé (47) : 2-Chloro-*N*-(4,5,6,7-tetrahydrobenzo[*d*]thiazol-2-yl)acétamide (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

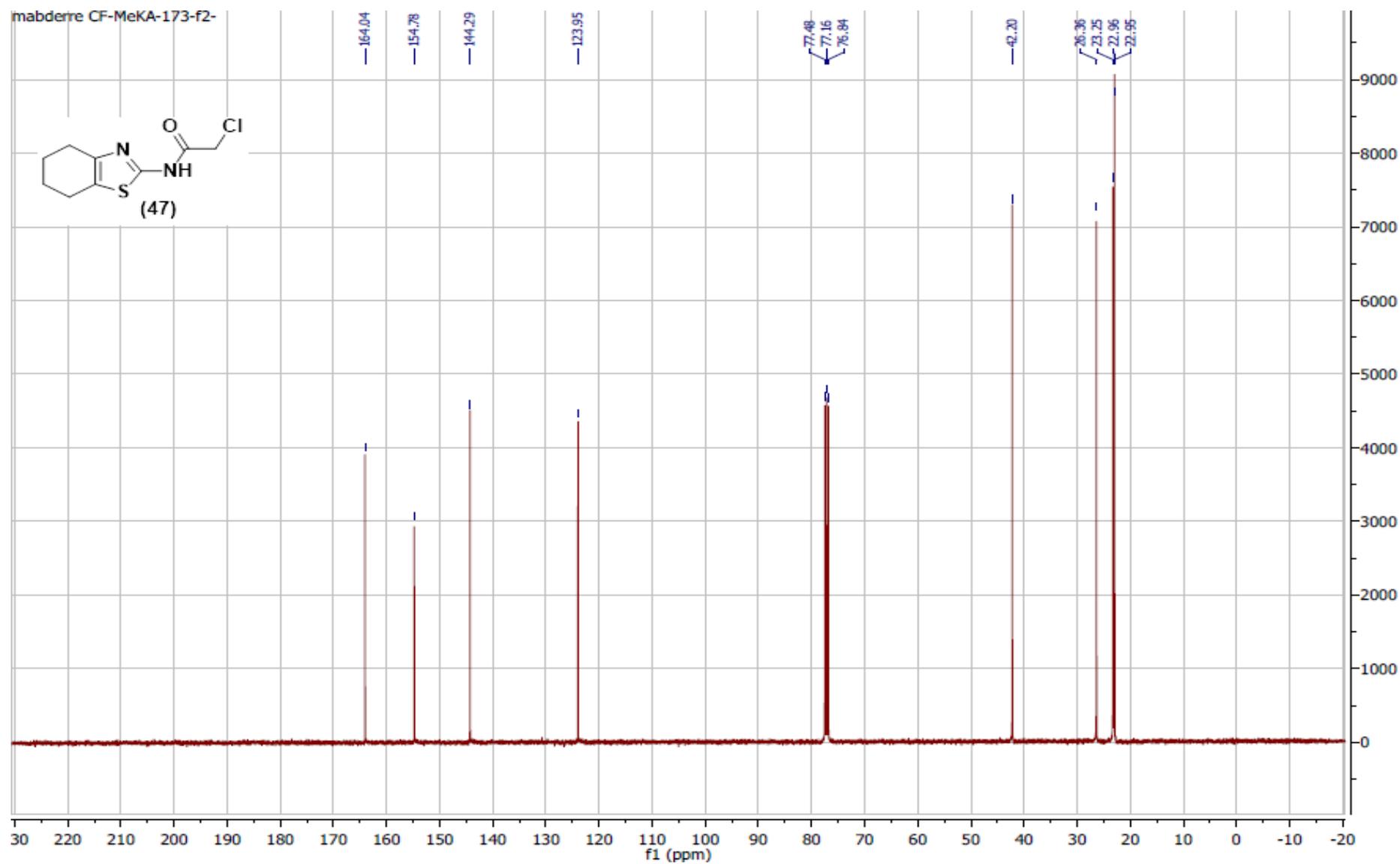


Figure A24 : Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du composé (47) : 2-Chloro-*N*-(4,5,6,7-tetrahydrobenzo[*d*]thiazol-2-yl)acétamide (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

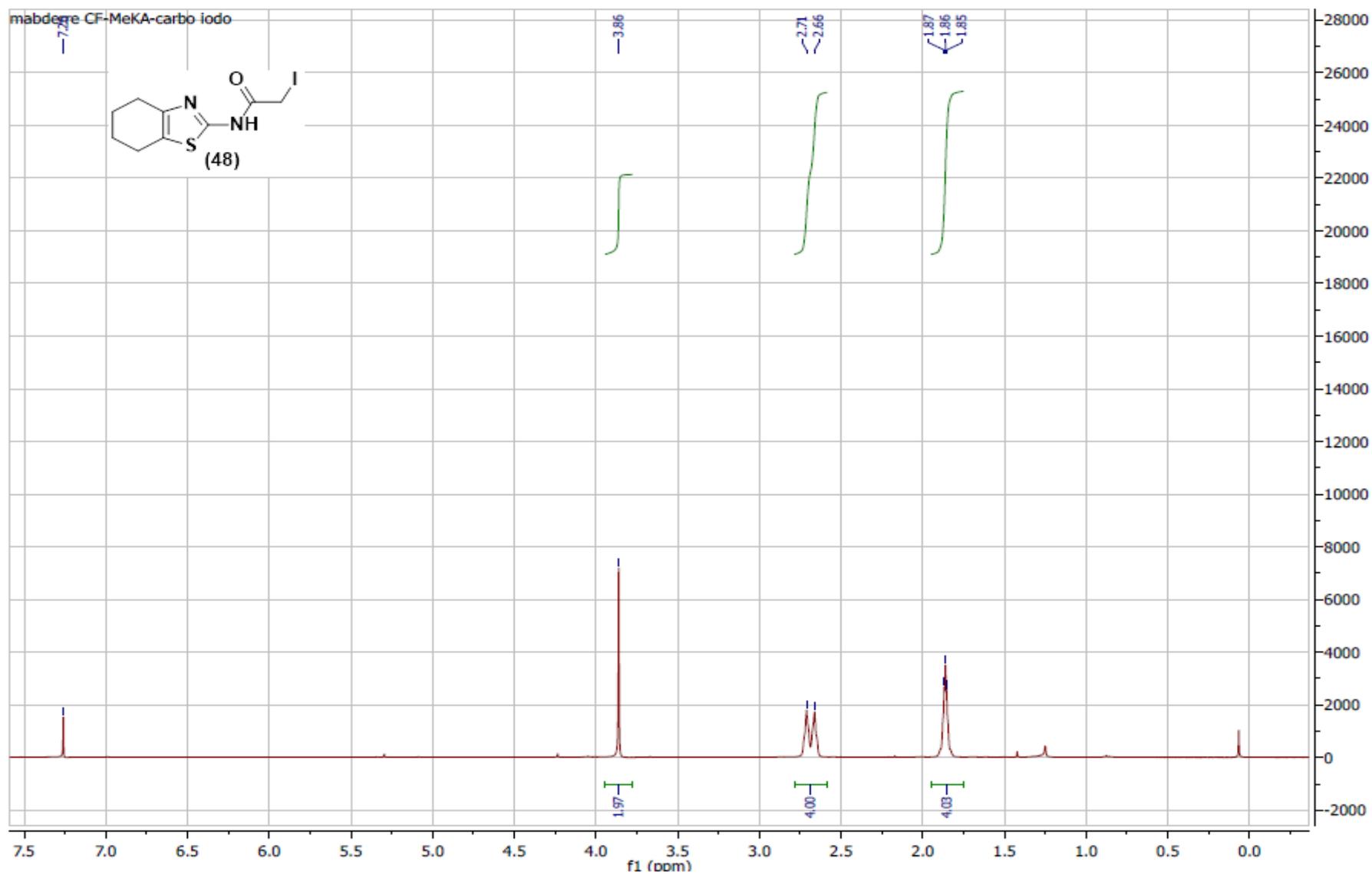


Figure A25 : Spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé (48) : 2-Iodo-*N*-(4,5,6,7-tetrahydrobenzo[*d*]thiazol-2-yl)acétamide (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

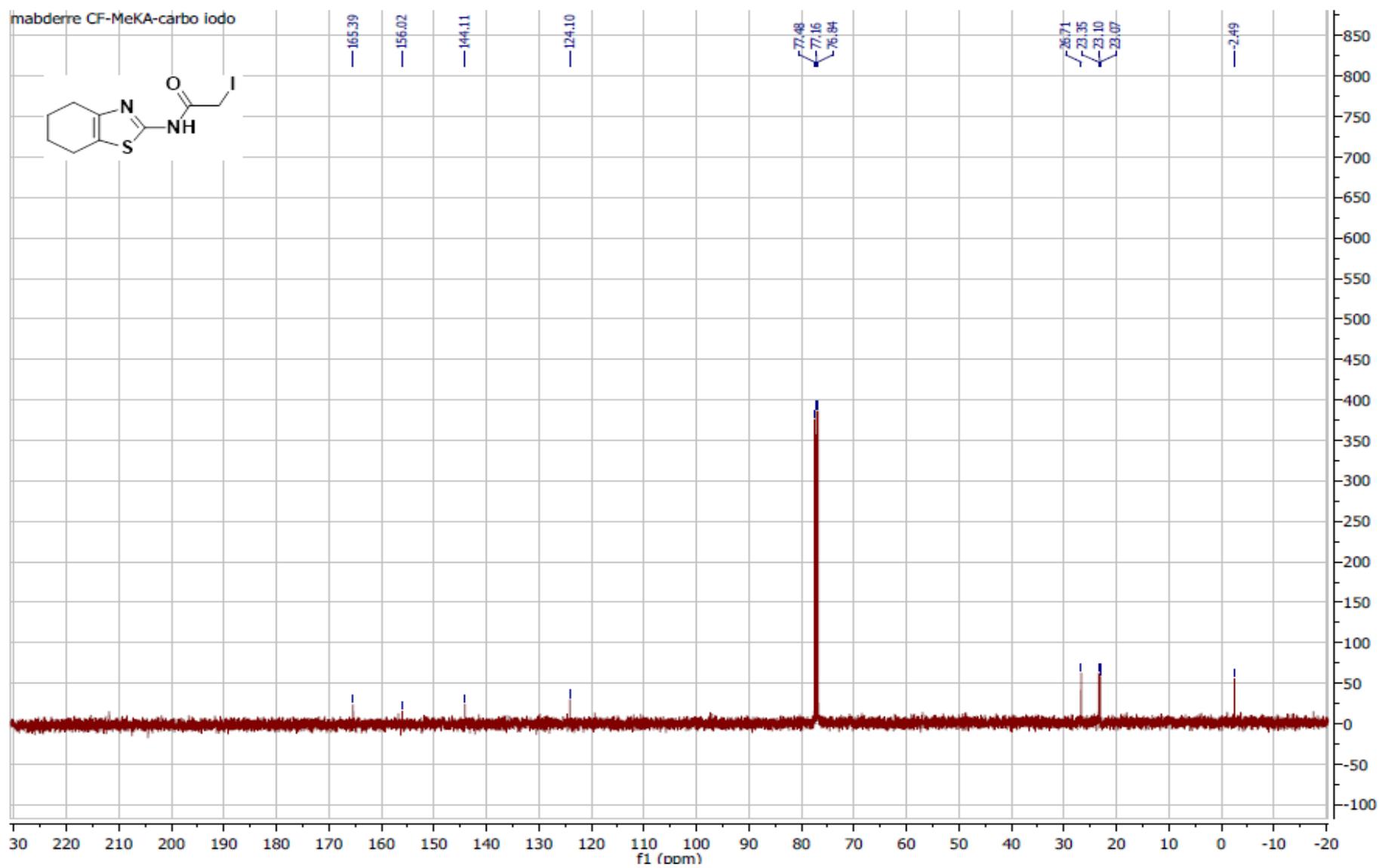


Figure A26: Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du composé (**48**) : 2-Iodo-*N*-(4,5,6,7-tetrahydrobenzo[*d*]thiazol-2-yl)acetamide (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

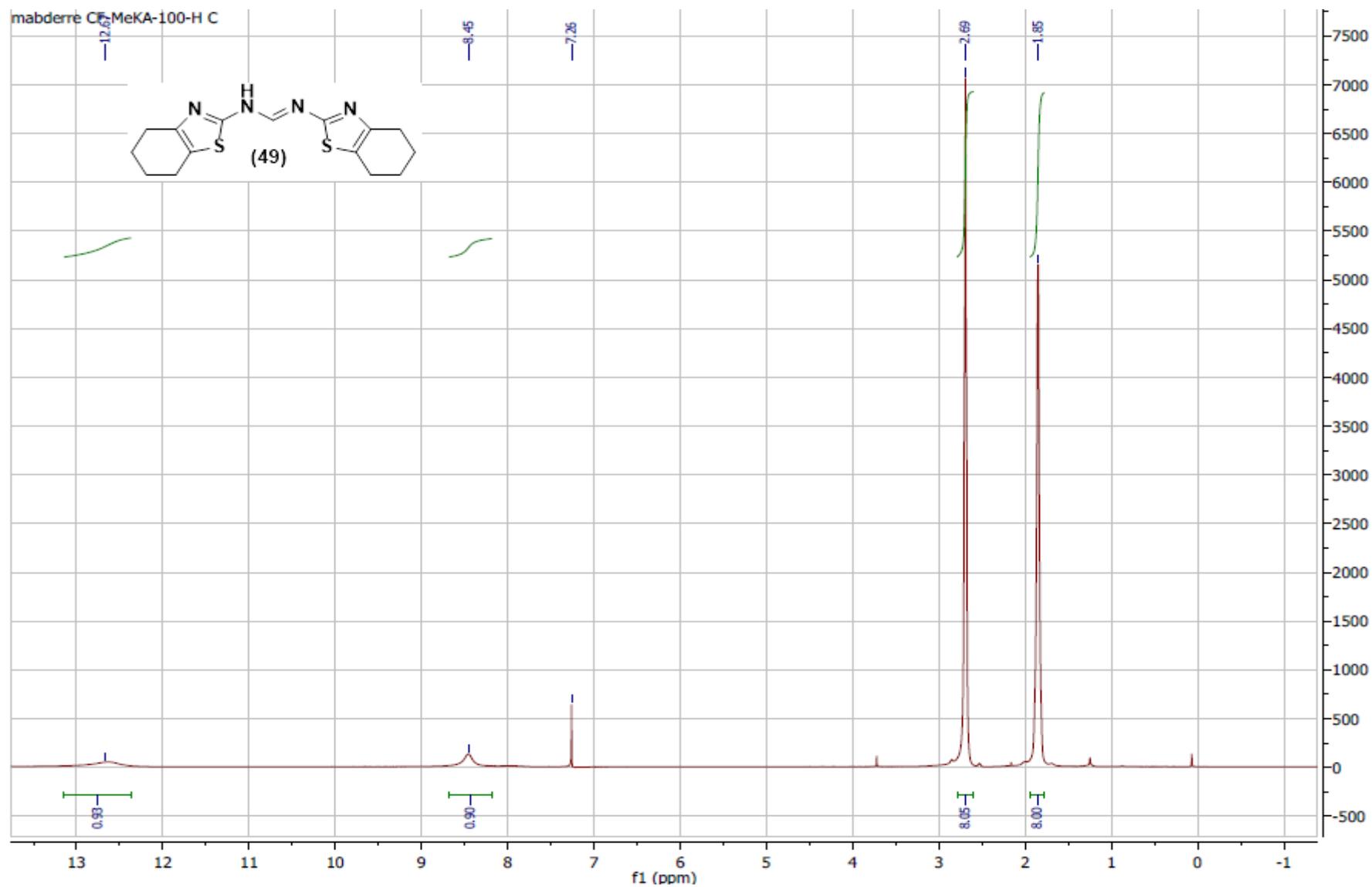


Figure A27 : Spectre RMN <sup>1</sup>H du composé (49) : (*E*)-*N,N'*-bis(4,5,6,7-tetrahydrobenzo[*d*]thiazol-2-yl)formimidamide (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

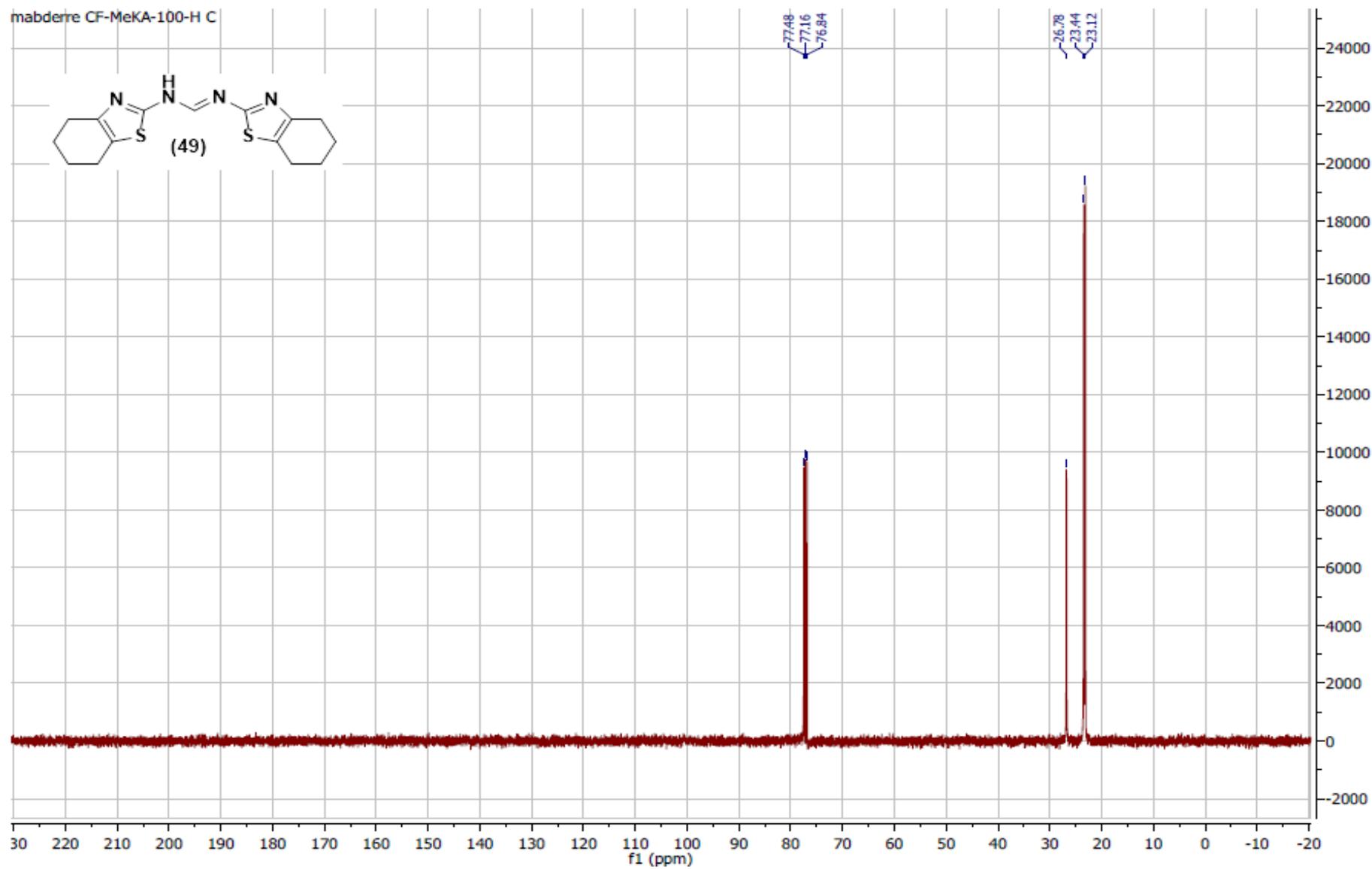


Figure A28 : Spectre RMN <sup>13</sup>C du composé (49) : (*E*)-*N,N'*-bis(4,5,6,7-tetrahydrobenzo[*d*]thiazol-2-yl)formimidamide (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

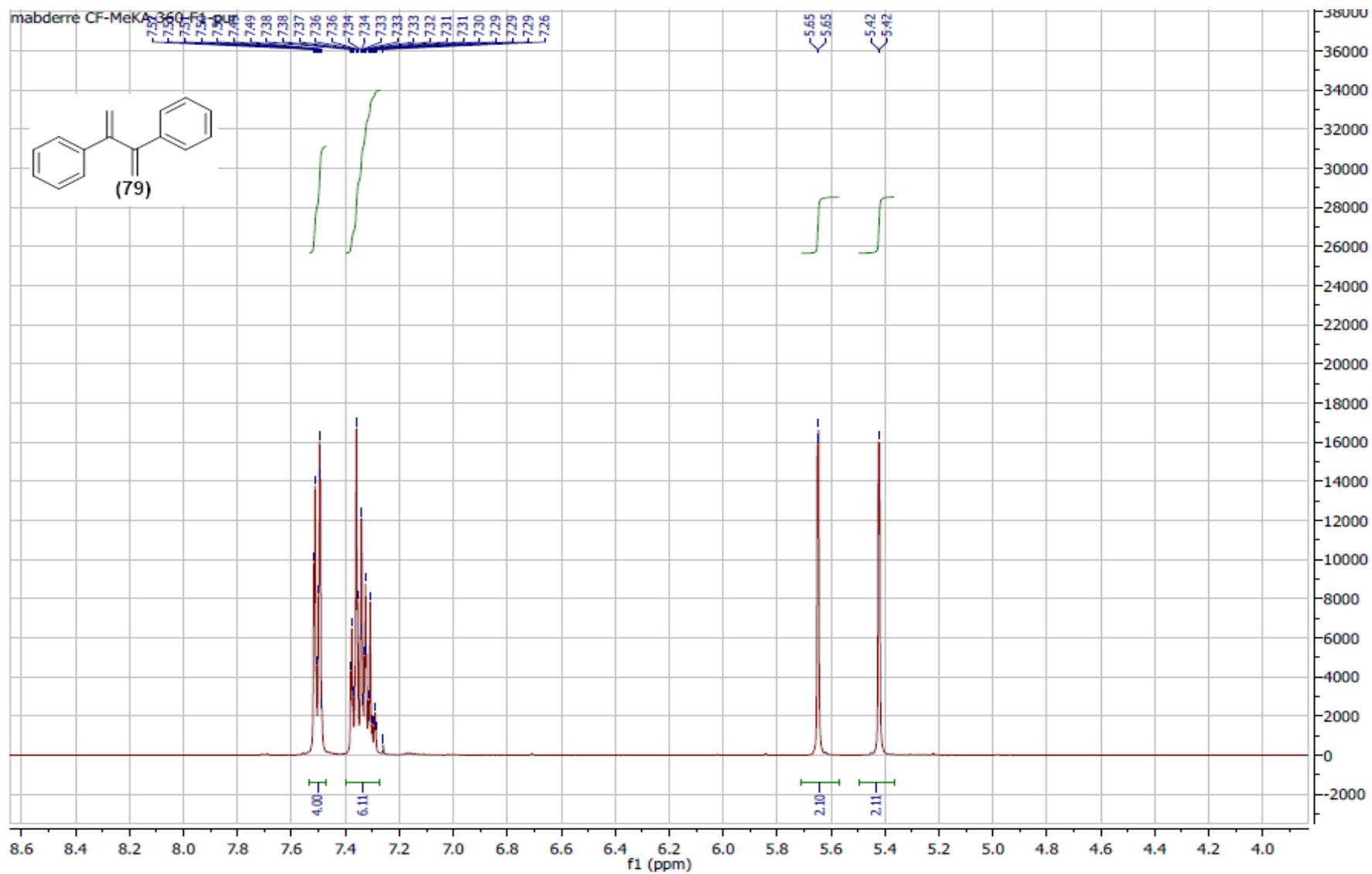


Figure A29 : Spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé (79) : 1,3-diphenylbutadiène (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

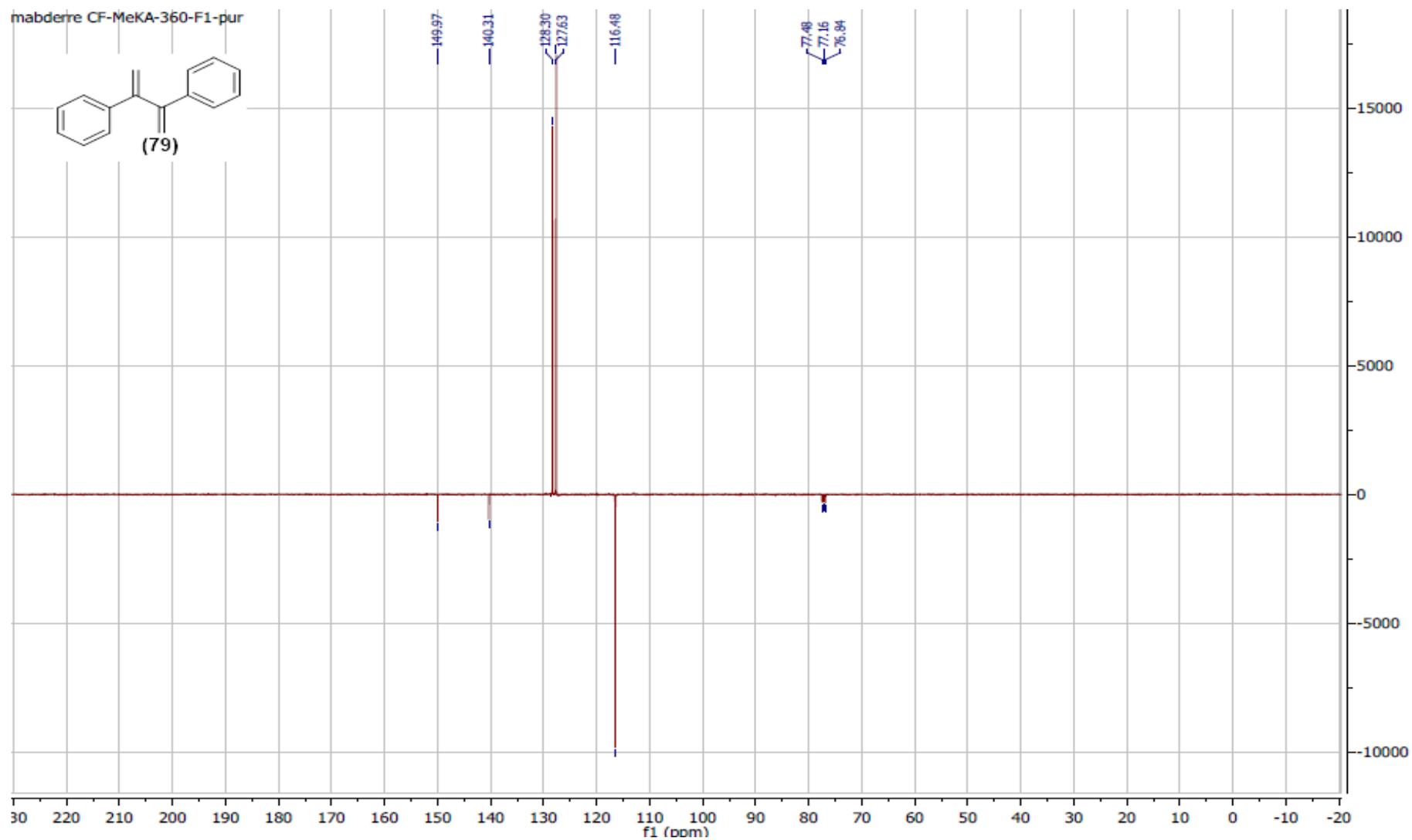


Figure A30 : Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  (Jmod) du composé (79) : 1,3-diphenylbutadiène (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

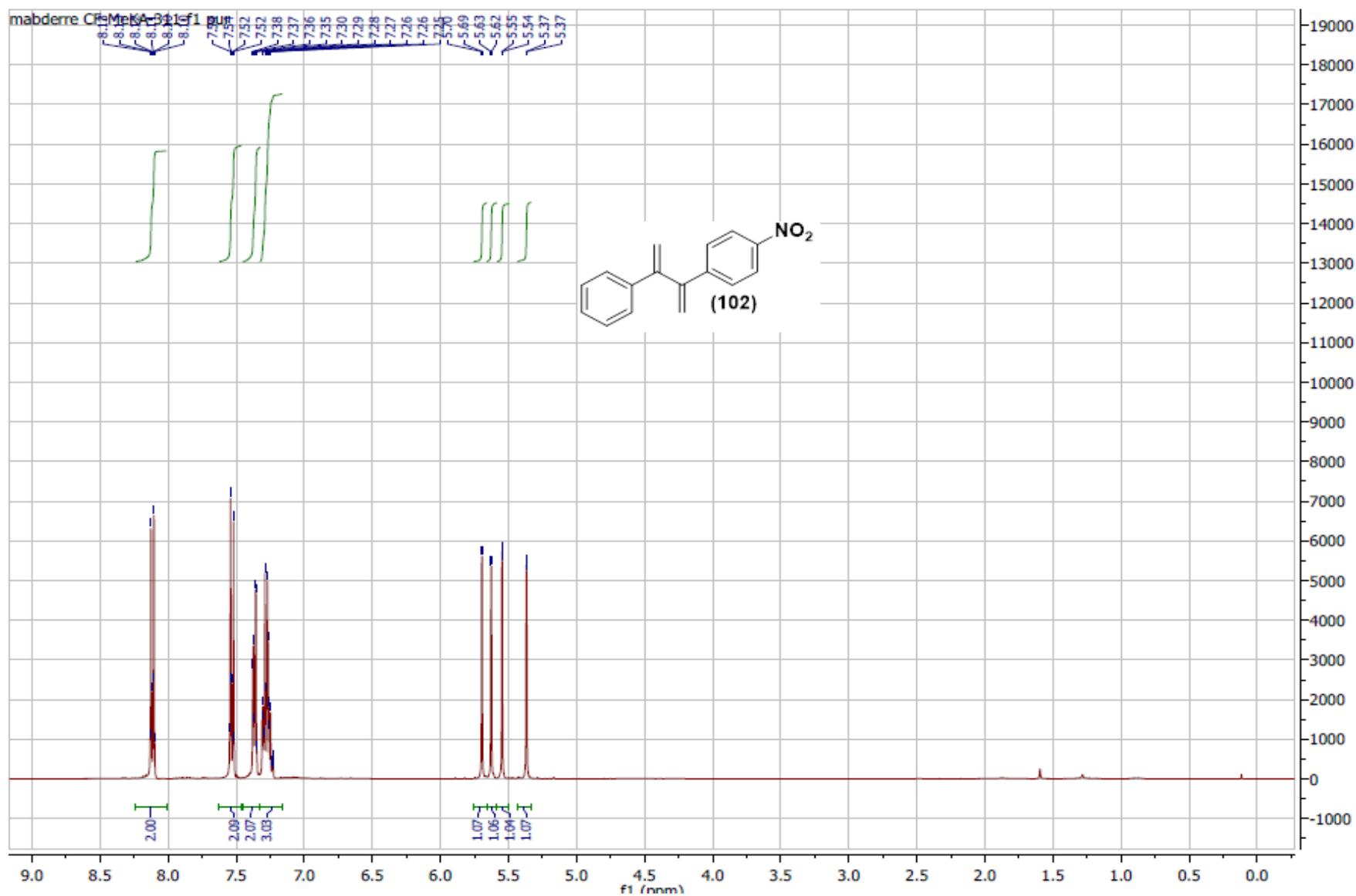
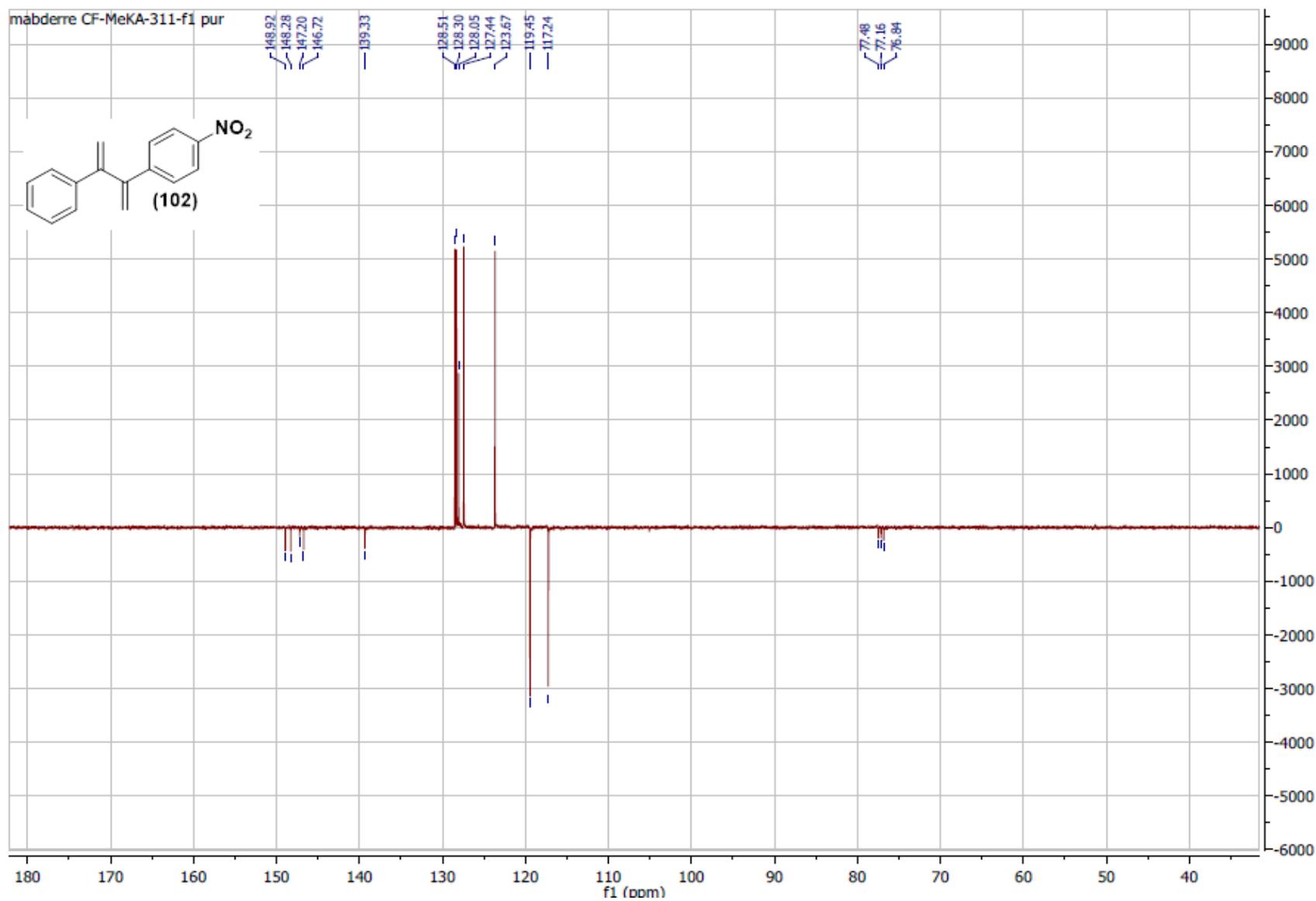


Figure A31 : Spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé (102) : 2-(4-nitrophényl)-3-phényl-1,3-butadiène (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



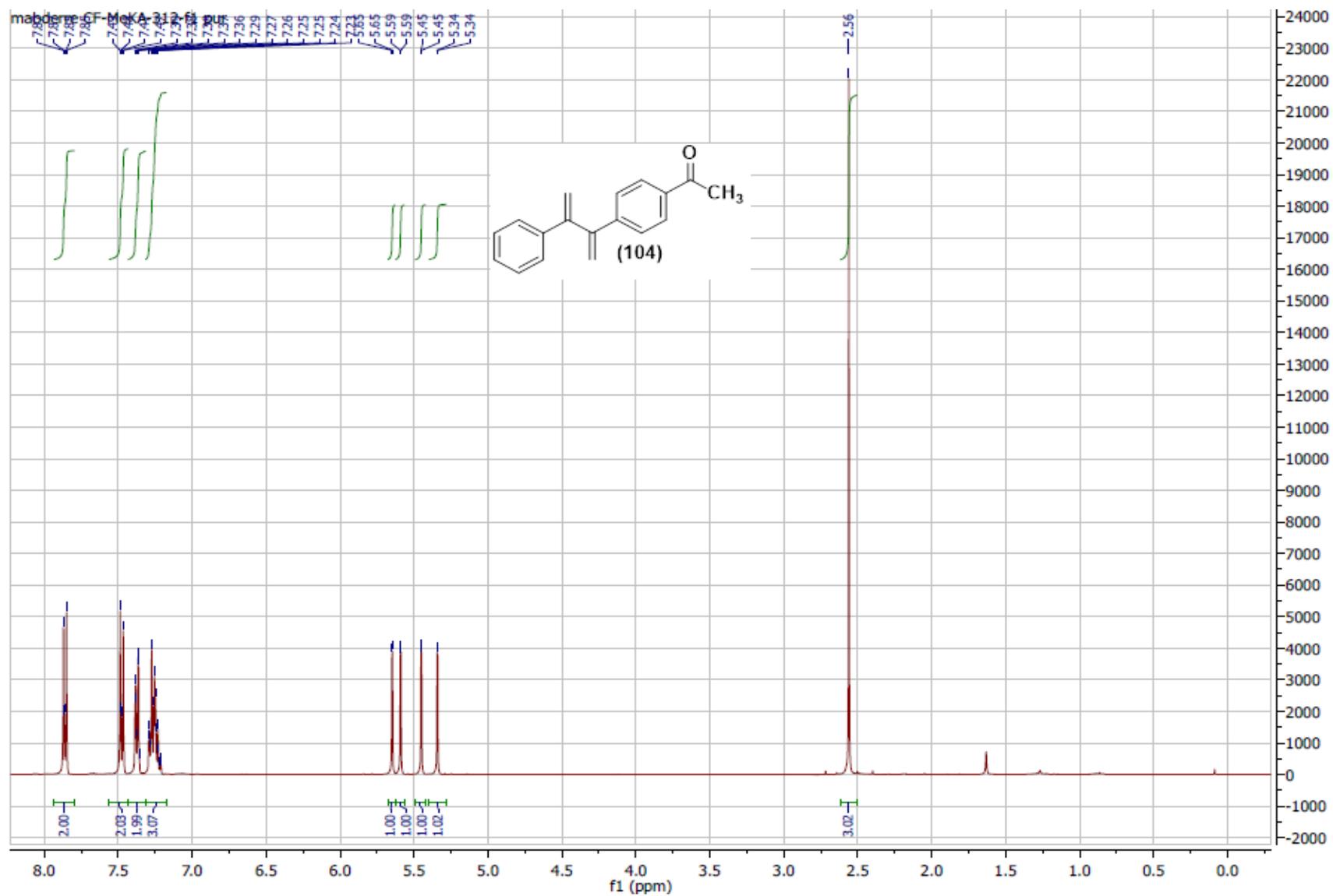


Figure A33 : Spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé **(104)** : 1-(4-(3-phenylbuta-1,3-diène-2-yl)phényle)éthanone (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

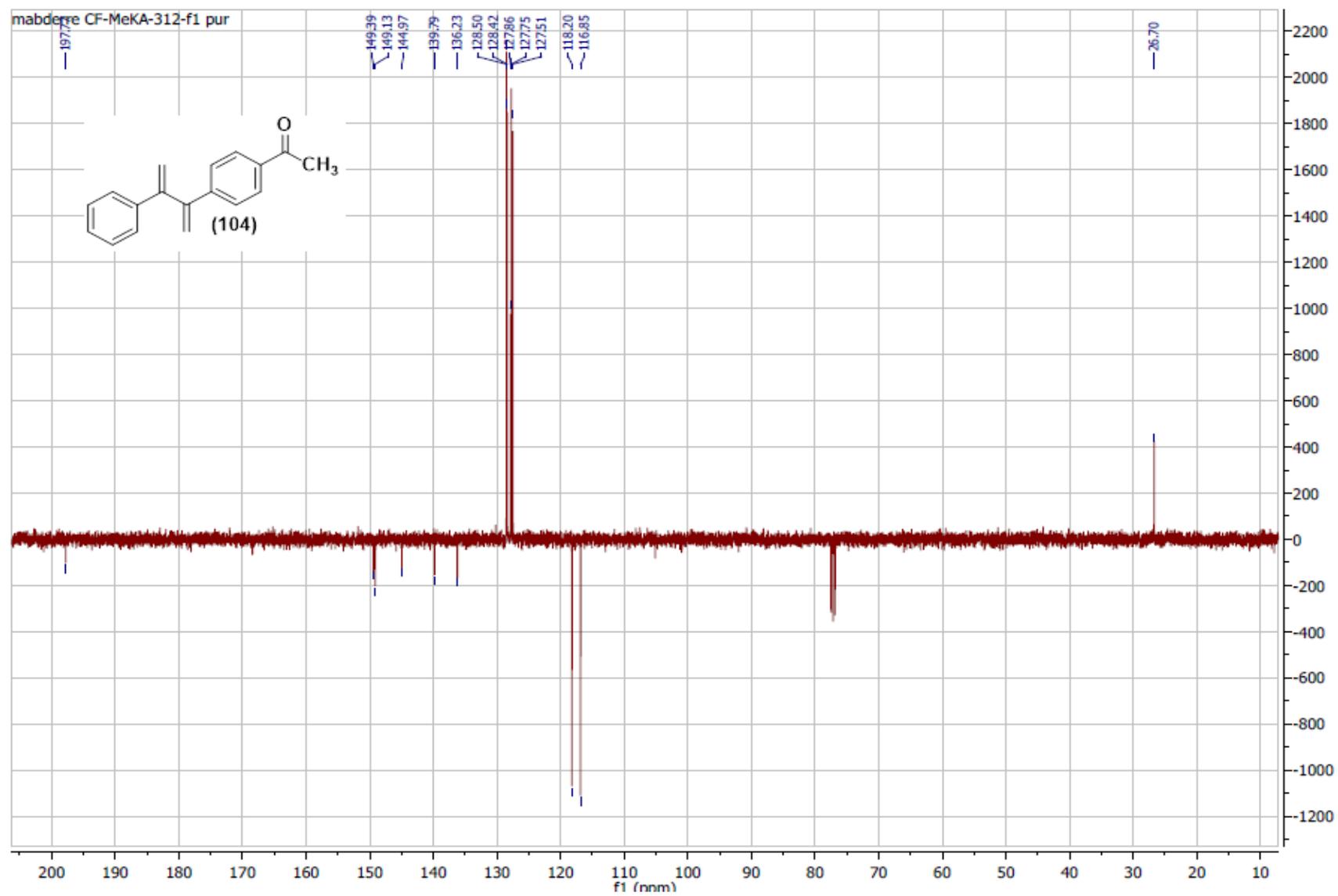


Figure A34 : Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  (Jmod) du composé **(104)** : 1-(4-(3-phenylbuta-1,3-diène-2-yl)phényle)éthanone (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

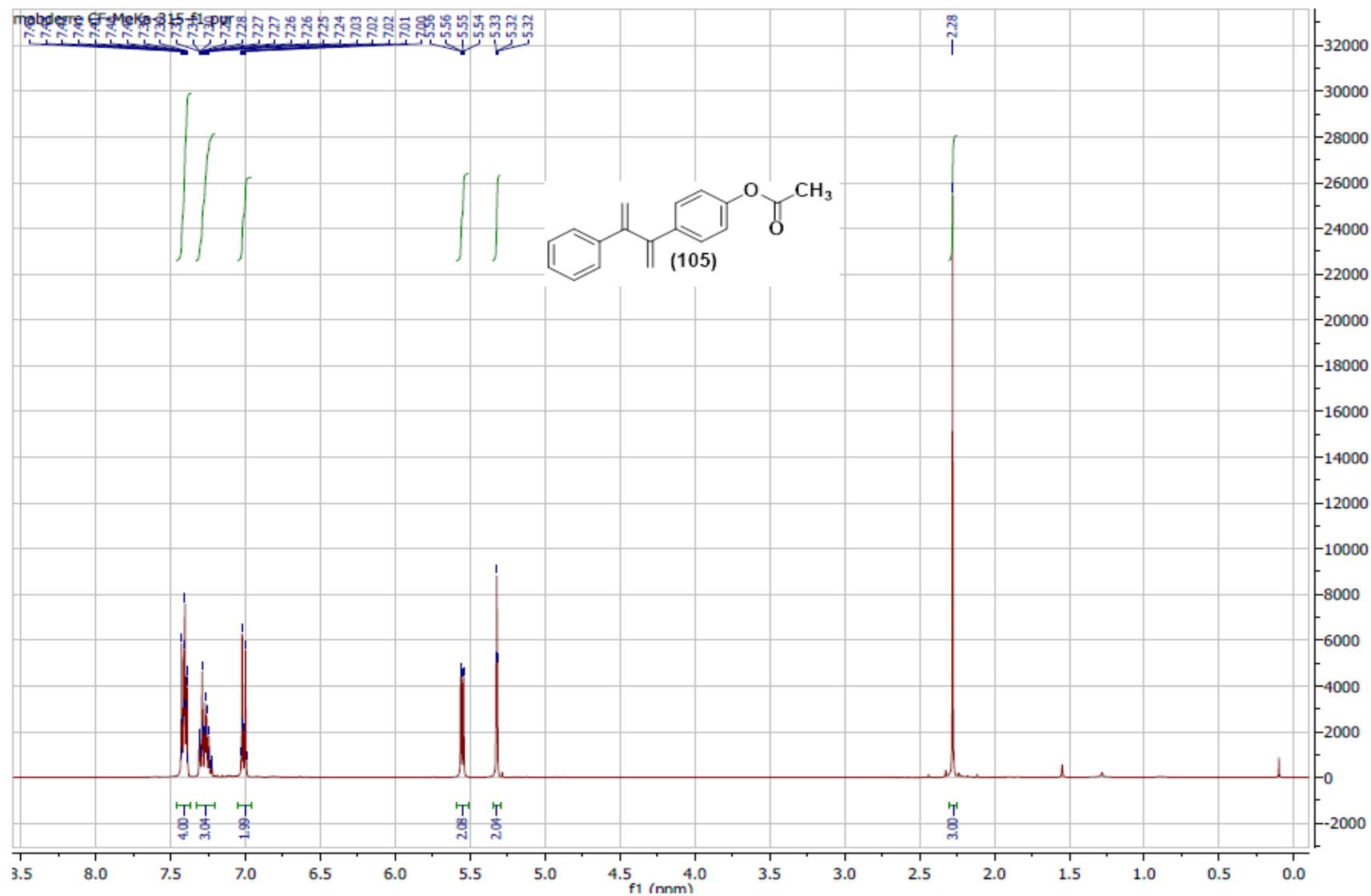


Figure A35 : Spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé **(105)** : 4-(3-phenylbuta-1,3-diène-2-yl)phényle)acétate (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

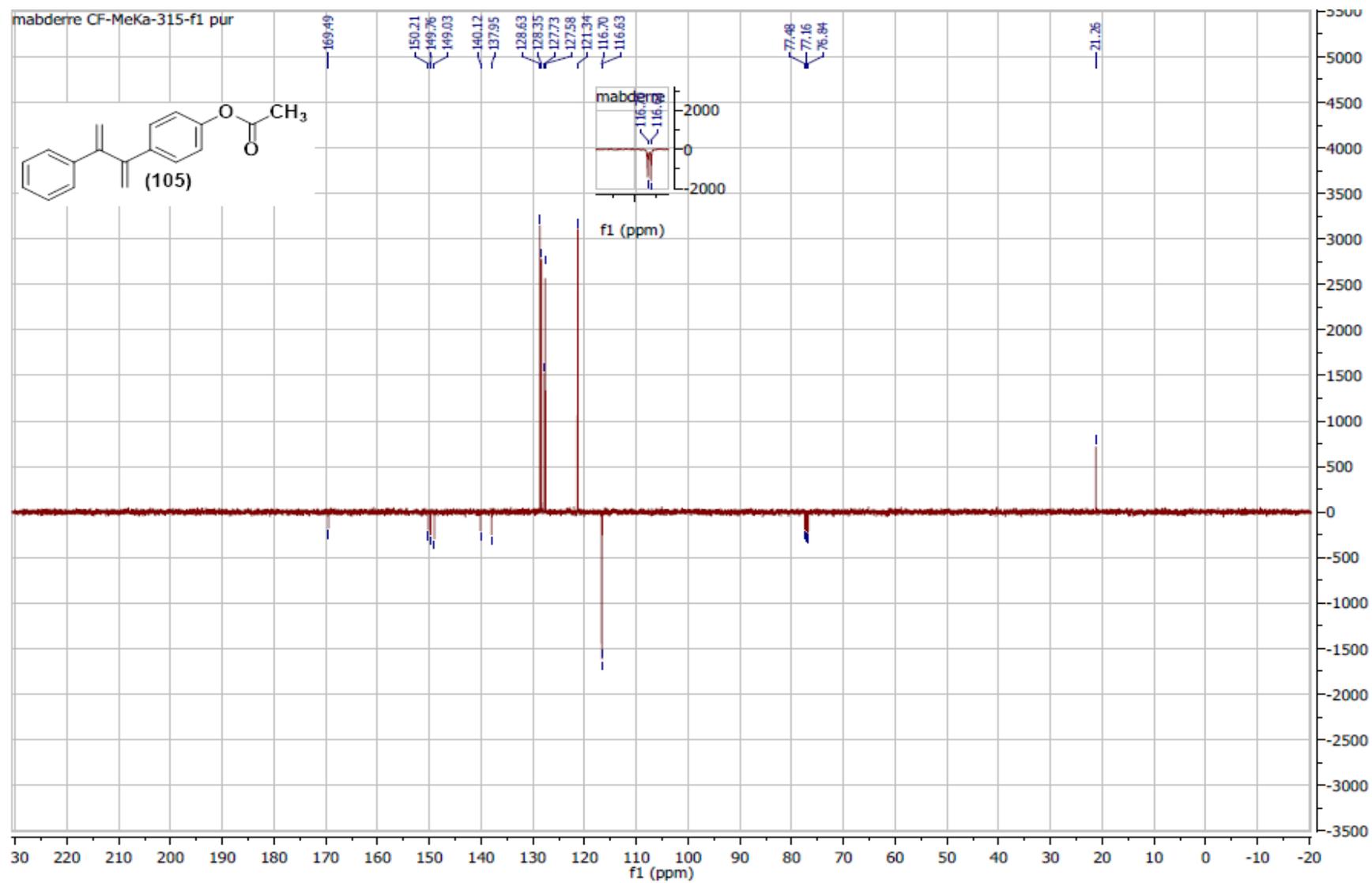


Figure A36 : Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  (Jmod) du composé (105) : 4-(3-phenylbuta-1,3-diène-2-yl)phényle)acétate (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

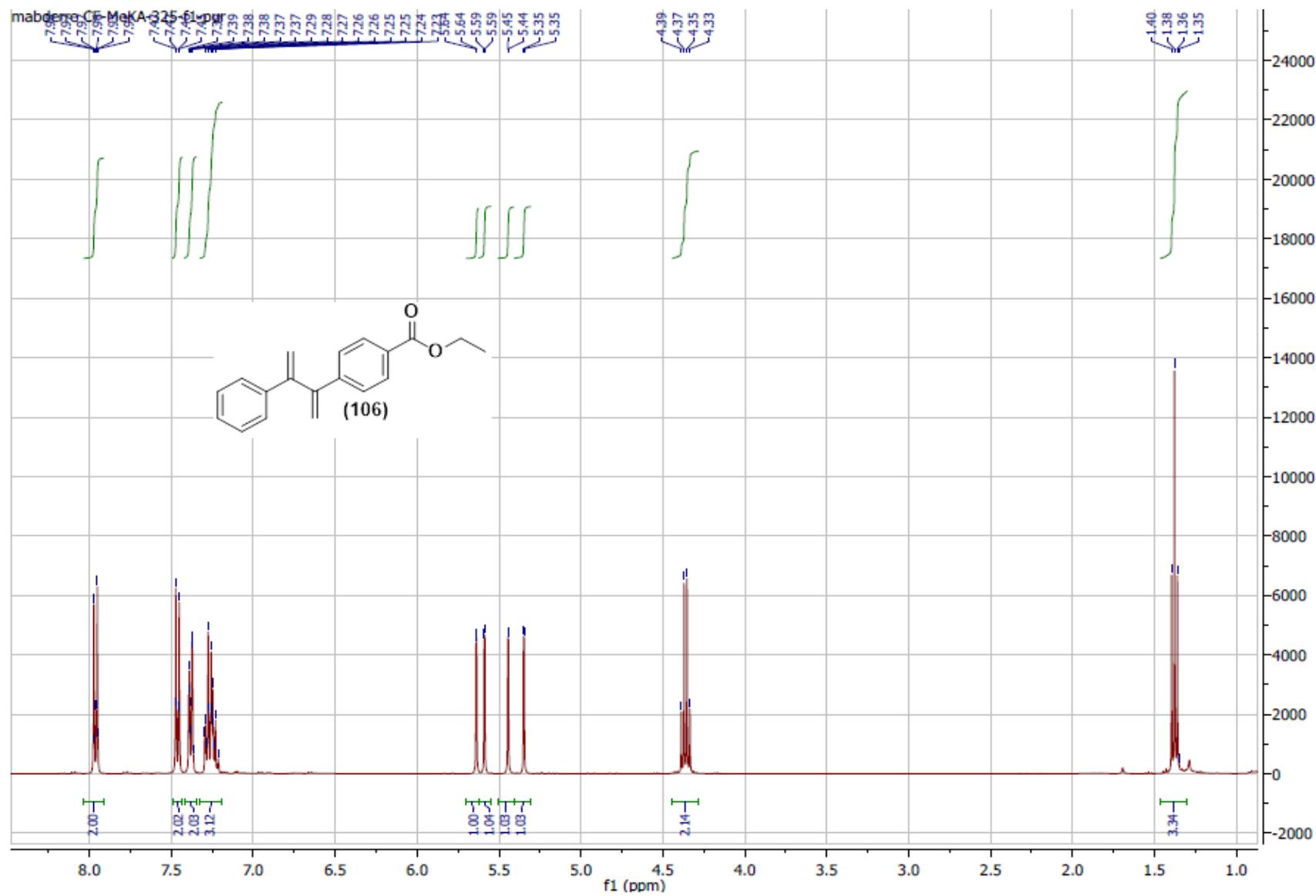


Figure A37 : Spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé **(106)** : l'éthyl-4-(3-phénylbuta-1,3-diène-2-yl)benzoate (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

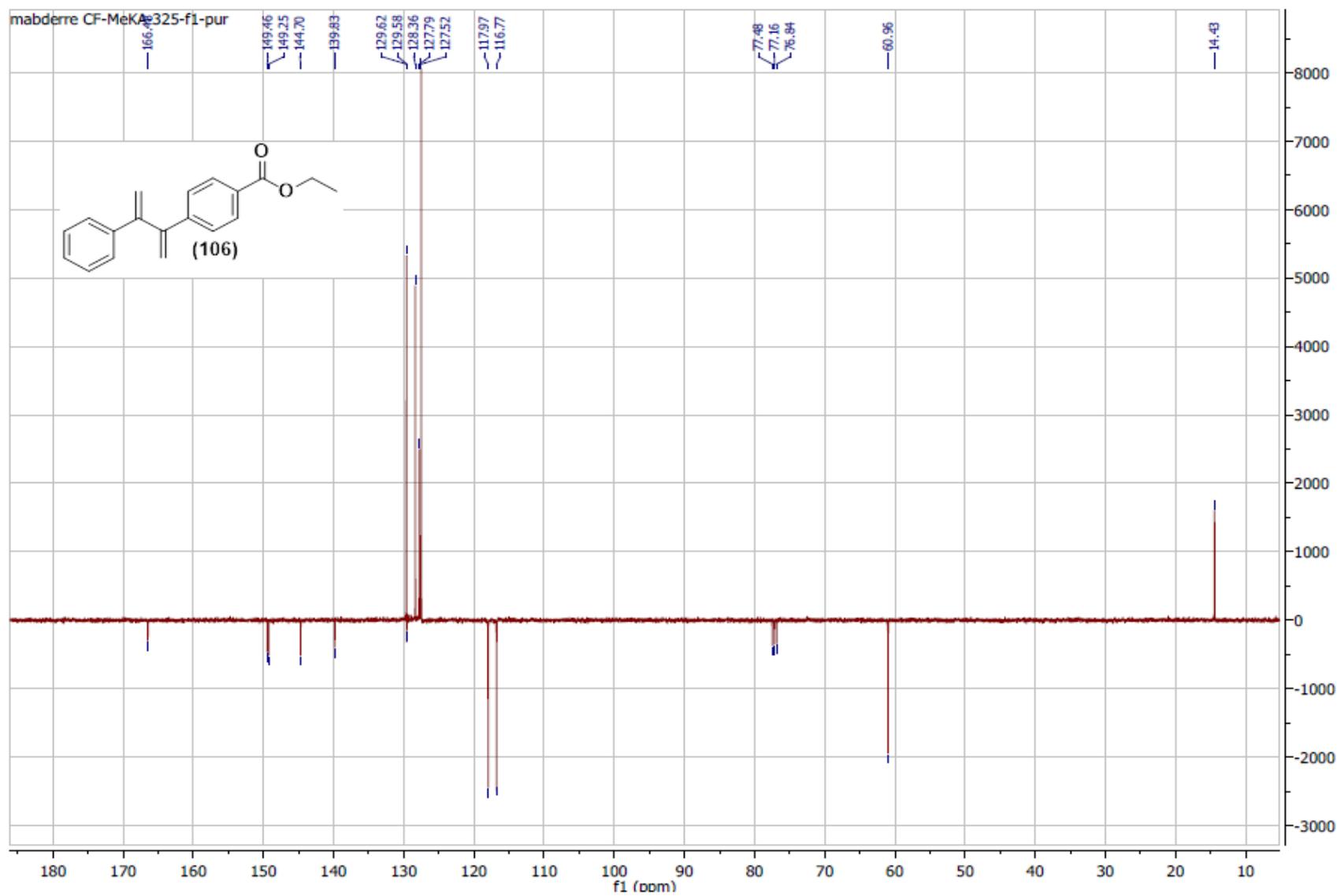


Figure A38 : Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  (Jmod) du composé **(106)** : l'éthyl-4-(3-phénylbuta-1,3-dièn-2-yl)benzoate (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

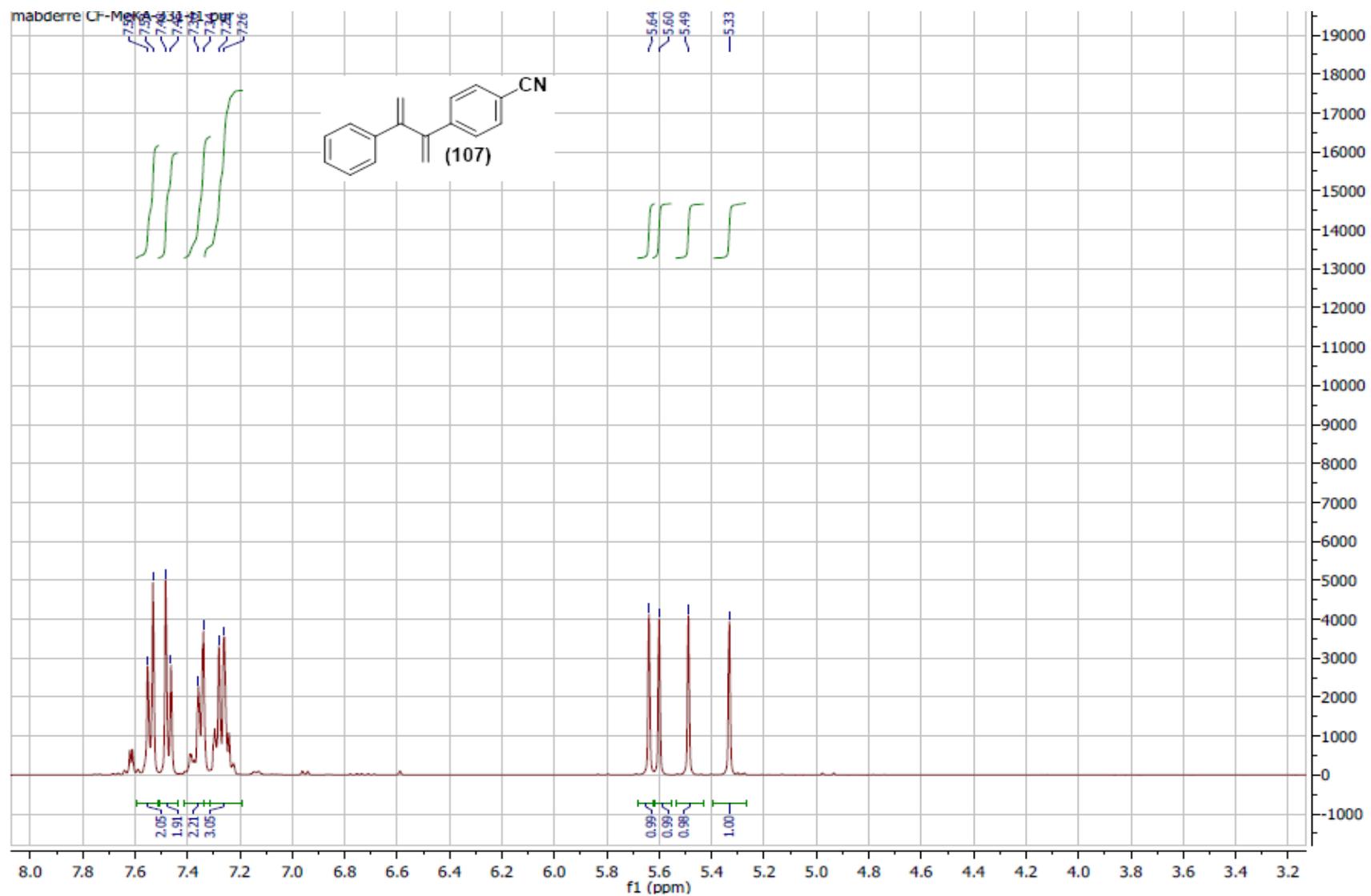


Figure A39 : Spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé **(107)** : 4-(3-phénylbutadièn-2-yl)benzonitrile (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

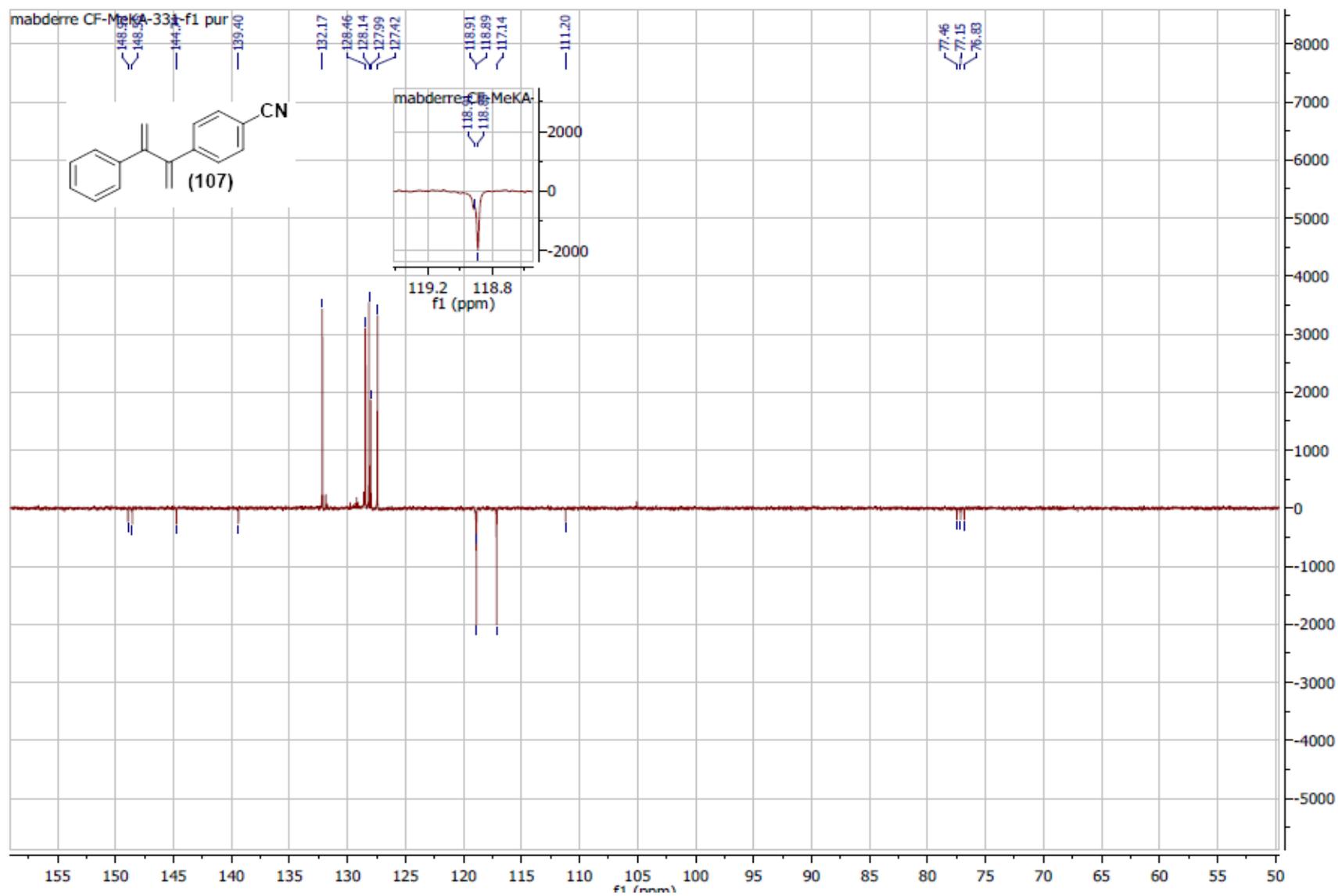


Figure A40 : Spectre RMN <sup>13</sup>C (Jmod) du composé **(107)** : 4-(3-phénylbutadièn-2-yl)benzonitrile (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

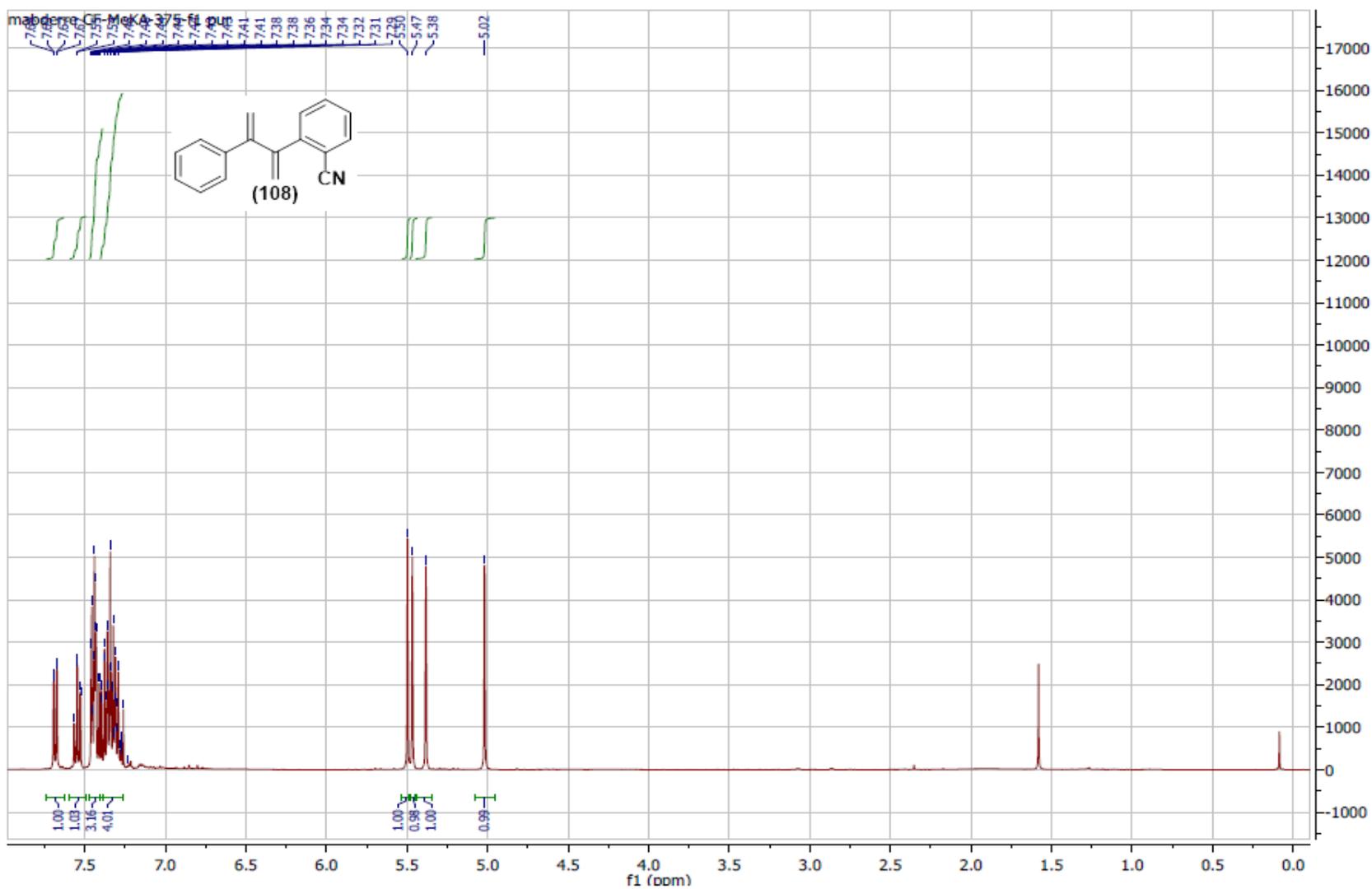


Figure A41 : Spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé (108) : 2-(3-phénylbutadièn-2-yl)benzonitrile (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

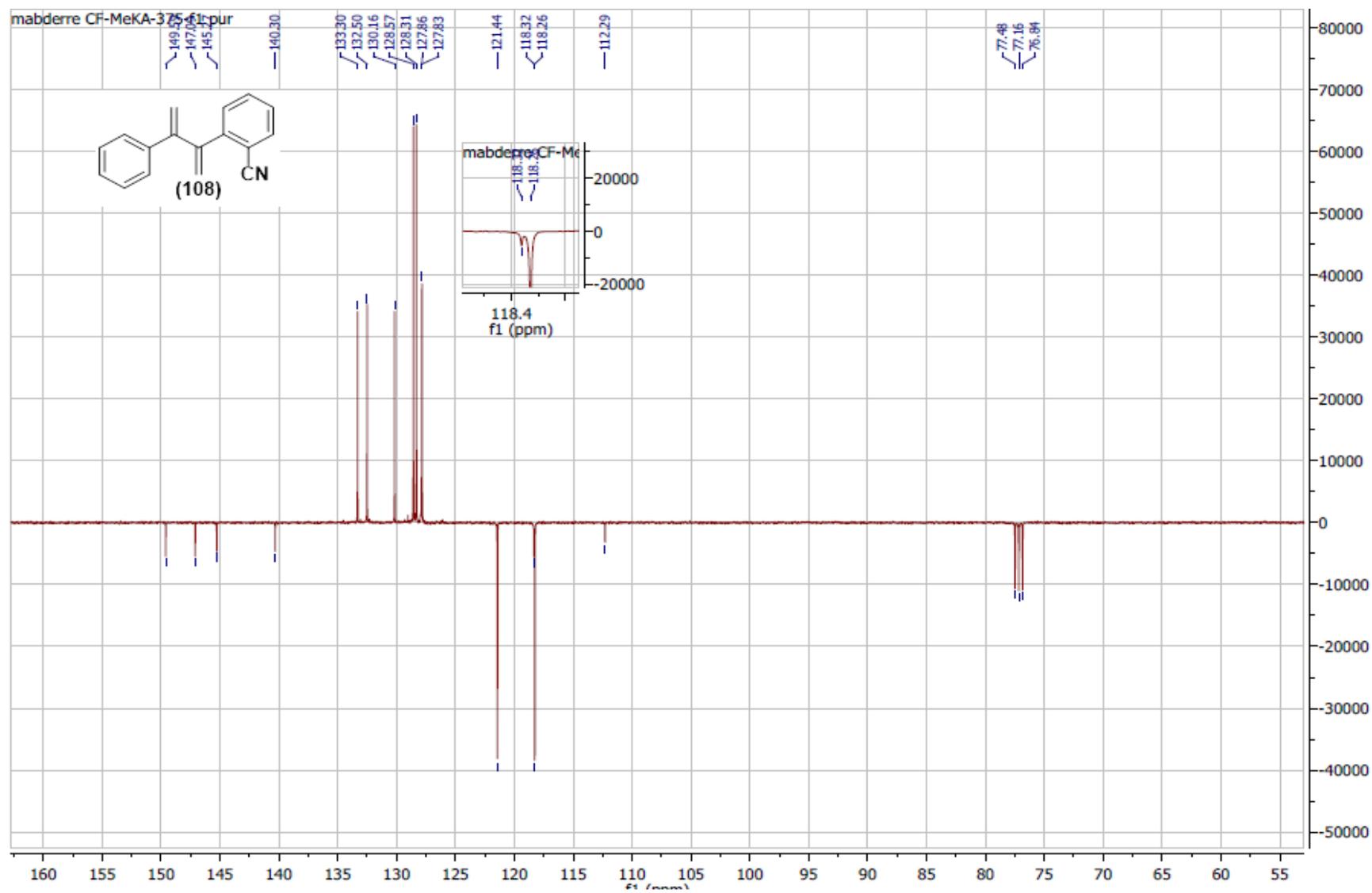


Figure A42 : Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  (Jmod) du composé (108) : 2-(3-phénylbutadièn-2-yl)benzonitrile (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

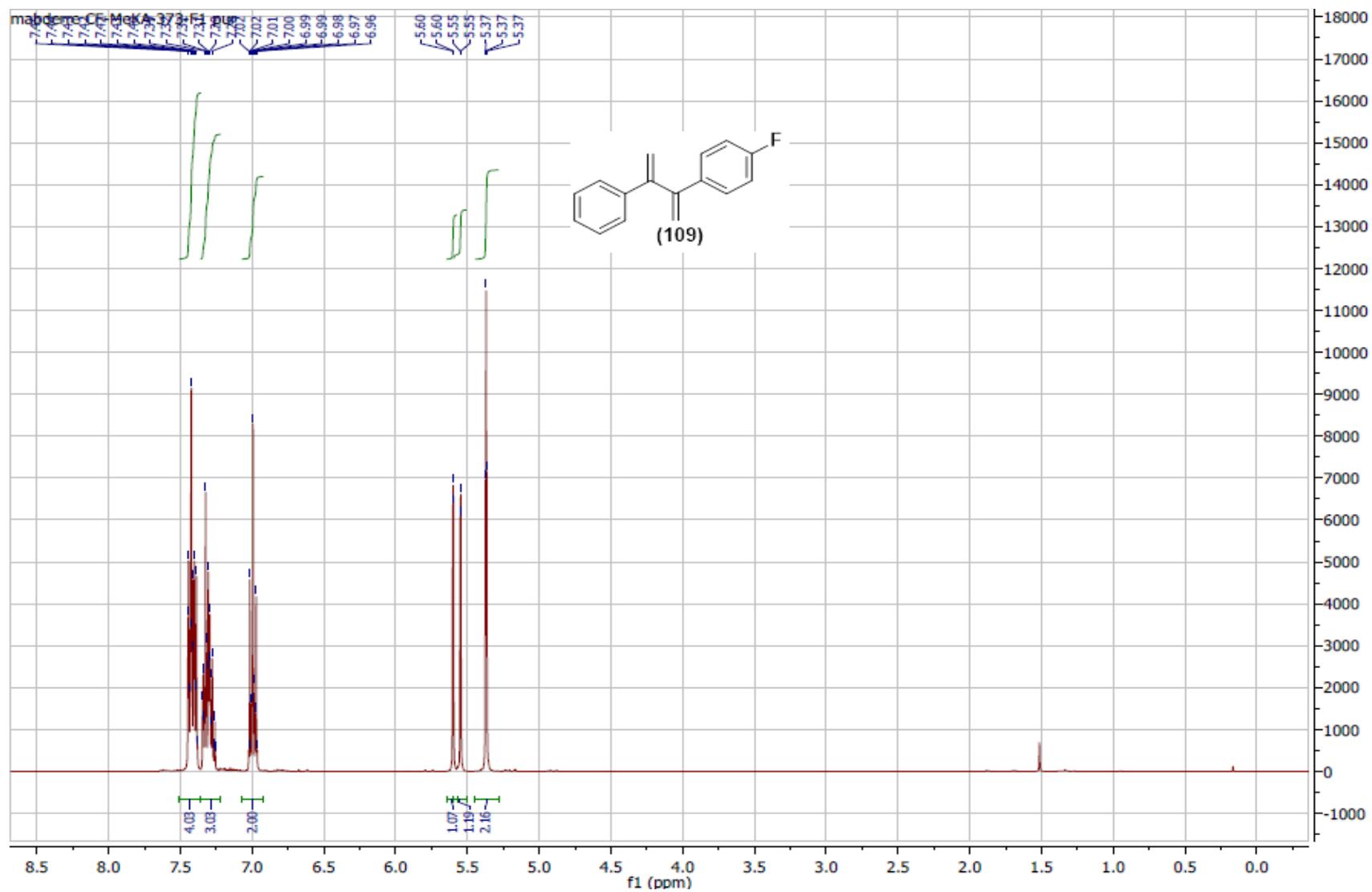


Figure A43 : Spectre RMN <sup>1</sup>H du composé (109) 1-Fluoro-4-(3-phénylbuta-1,3-diène-2-yl)benzene (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

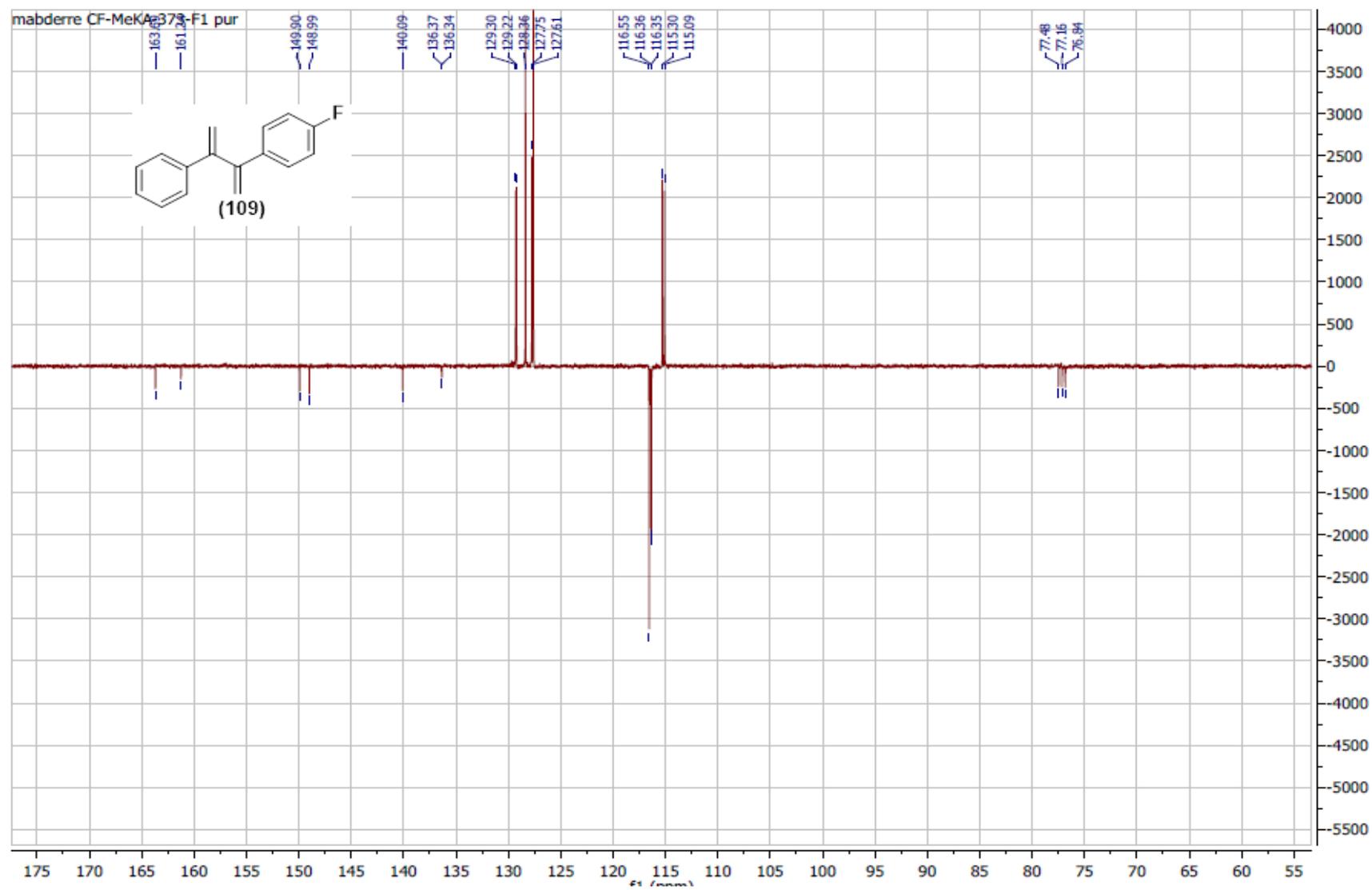


Figure A44 : Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  (Jmod) du composé **(109)** 1-Fluoro-4-(3-phénylbuta-1,3-diène-2-yl)benzene (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

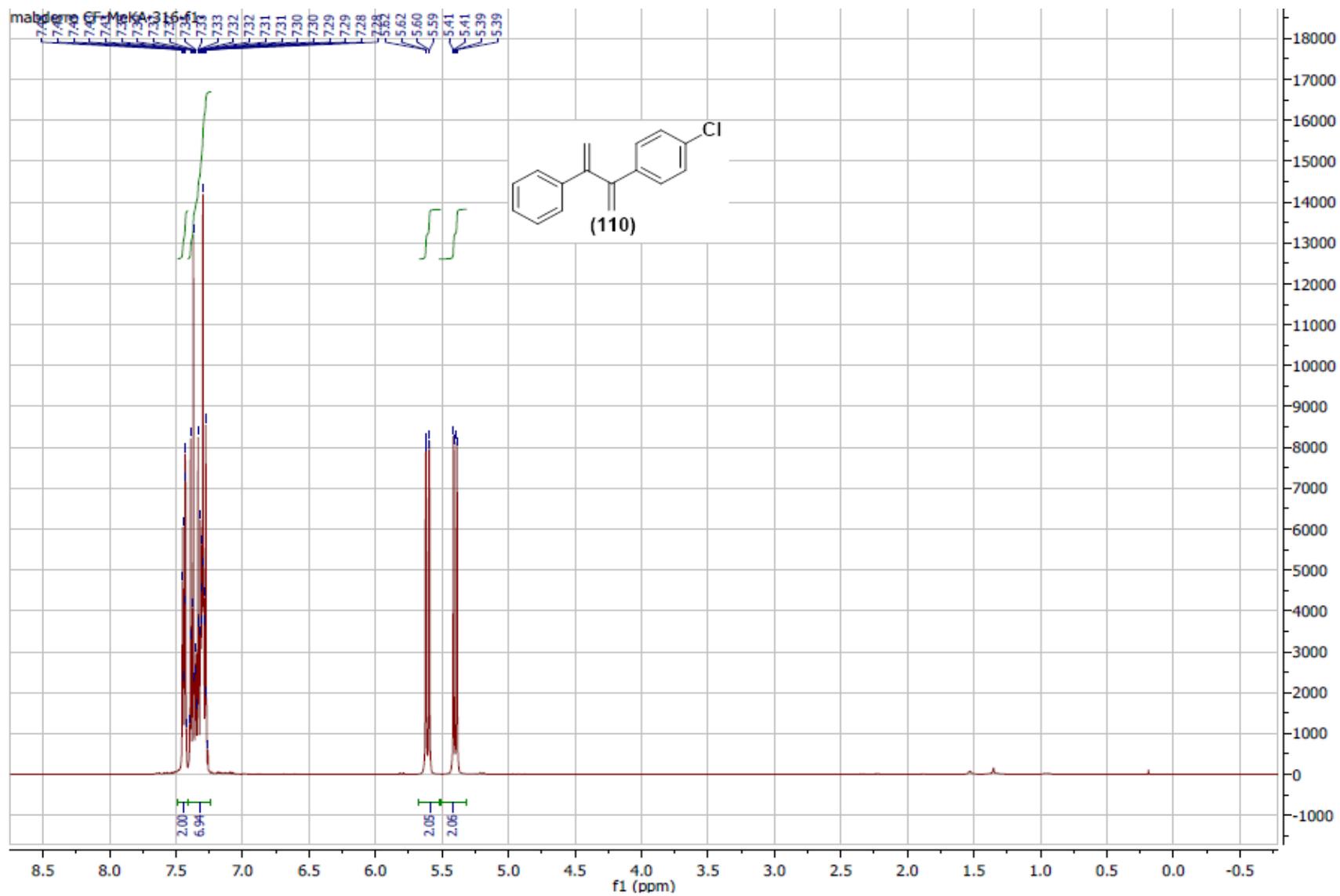


Figure A45 : Spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé **(110)** 1-Chloro-4-(3-phénylbuta-1,3-diène-2-yl)benzene (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

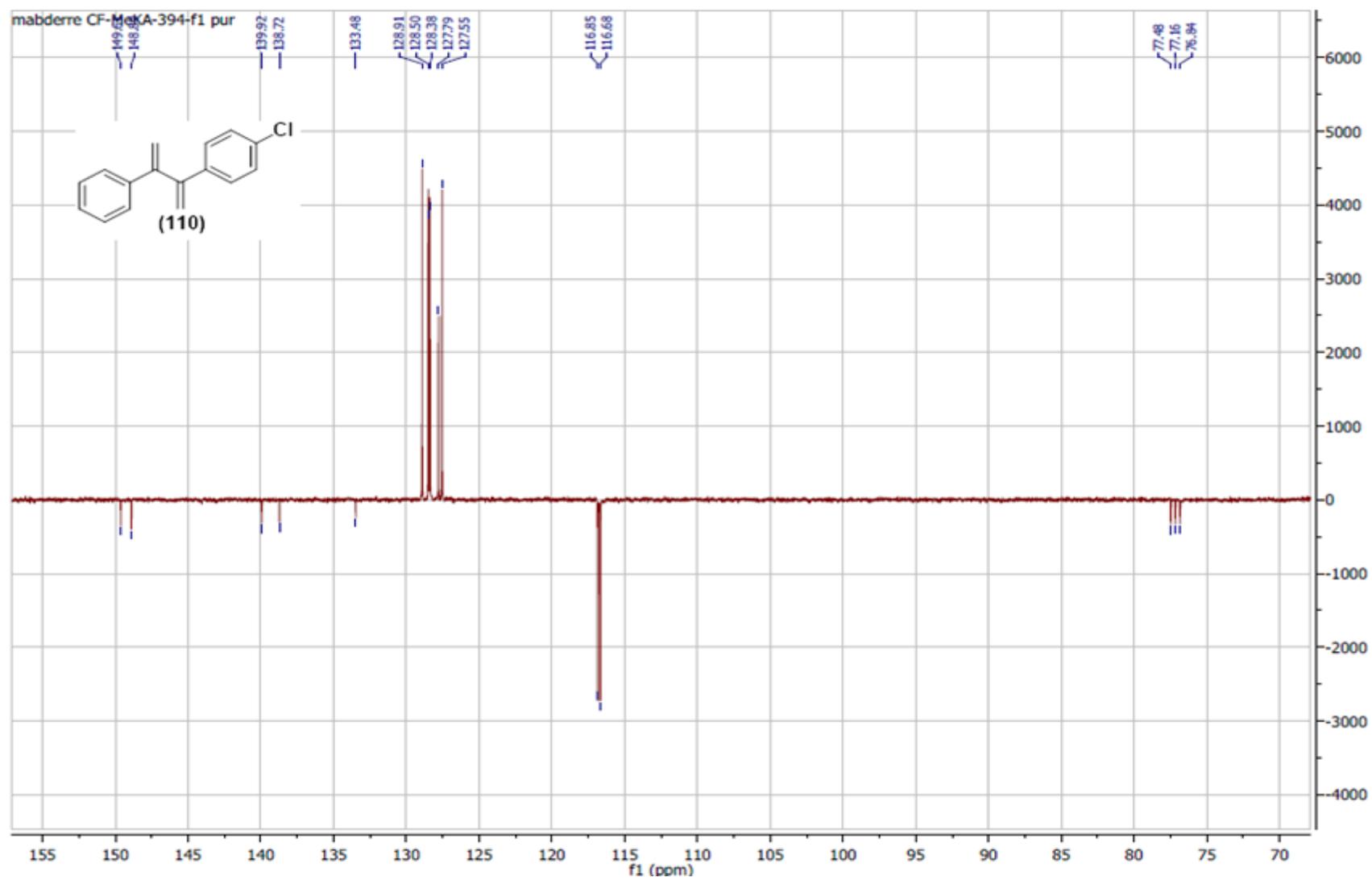


Figure A46 : Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  (Jmod) du composé **(110)** 1-Chloro-4-(3-phénylbuta-1,3-diène-2-yl)benzene (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

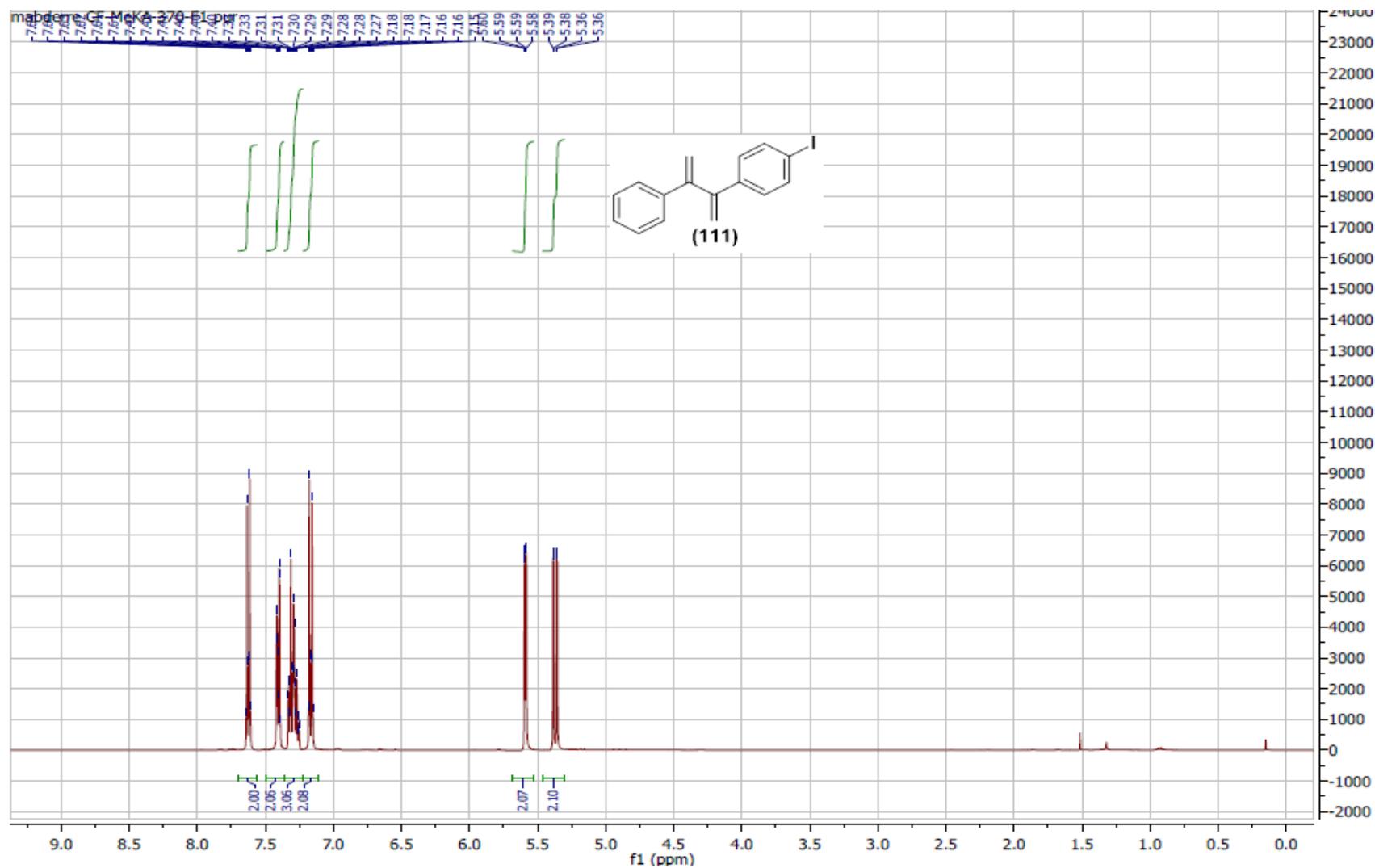


Figure A47 : Spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé (111) 1-Iodo-4-(3-phénylbuta-1,3-diène-2-yl)benzene (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

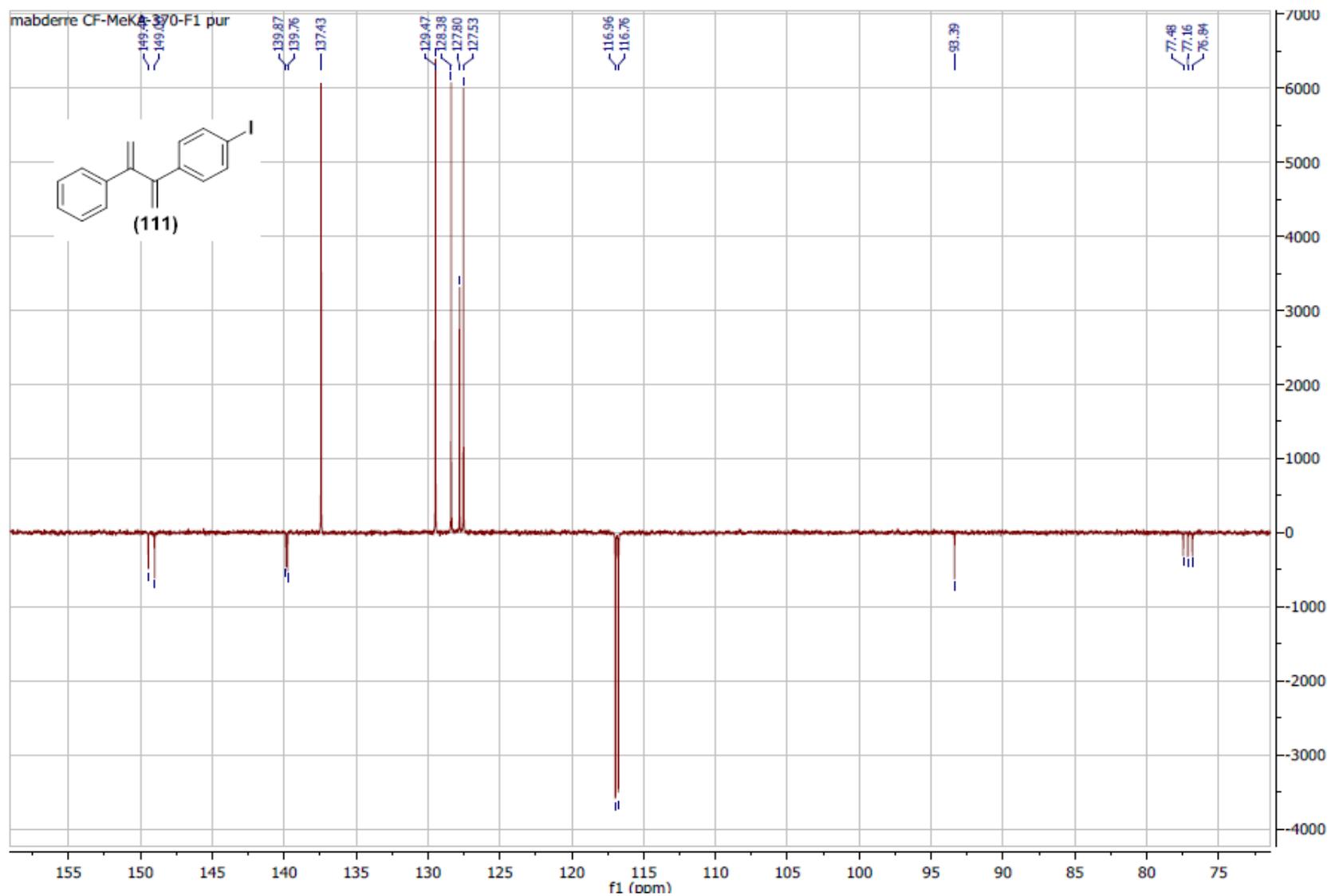


Figure A48 : Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  (Jmod) du composé (111) 1-Iodo-4-(3-phénylbuta-1,3-diène-2-yl)benzene (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

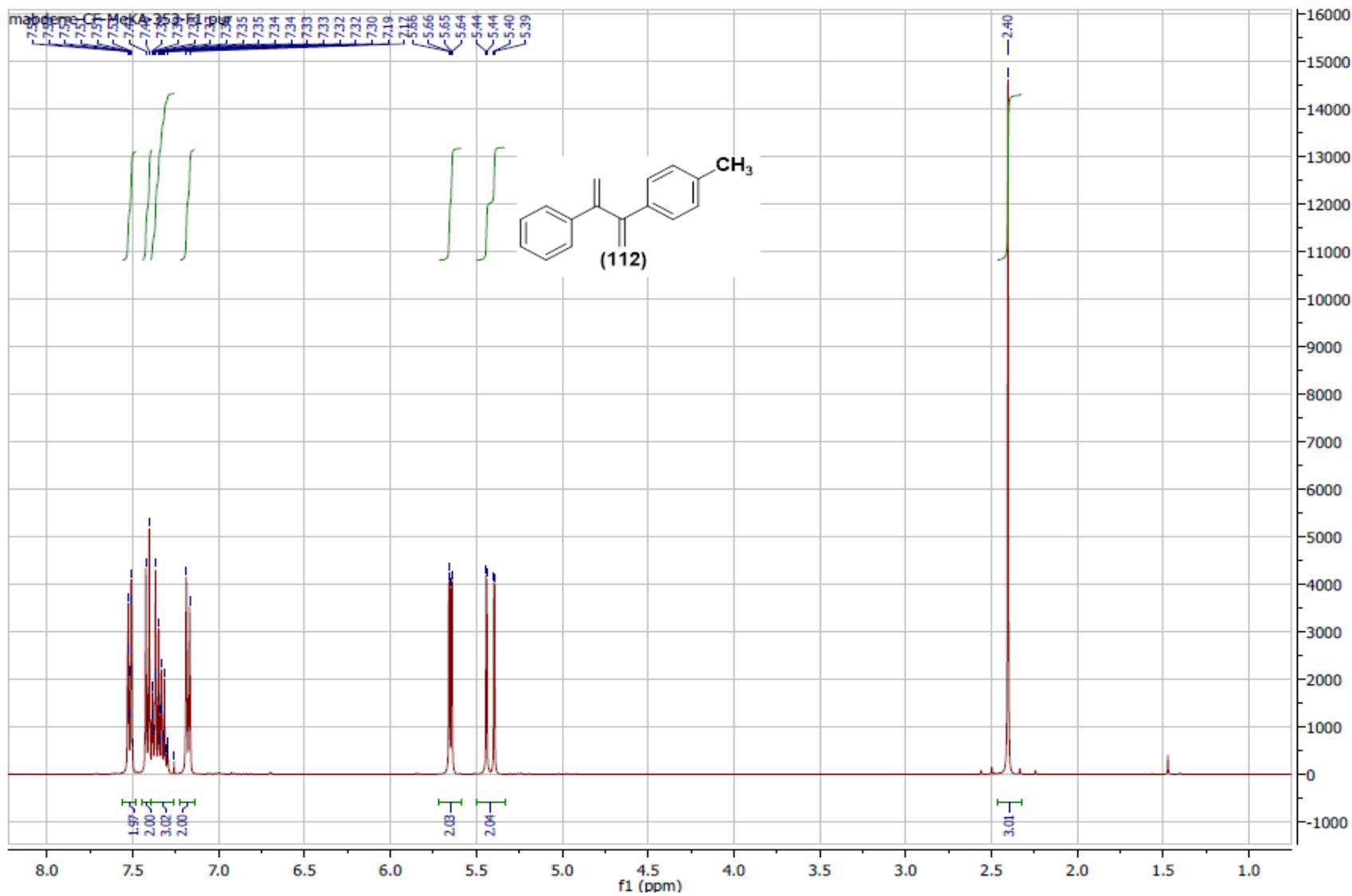


Figure A49 : Spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé (112) 1-méthyl-4-(3-phénylbuta-1,3-diène-2-yl)benzene (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

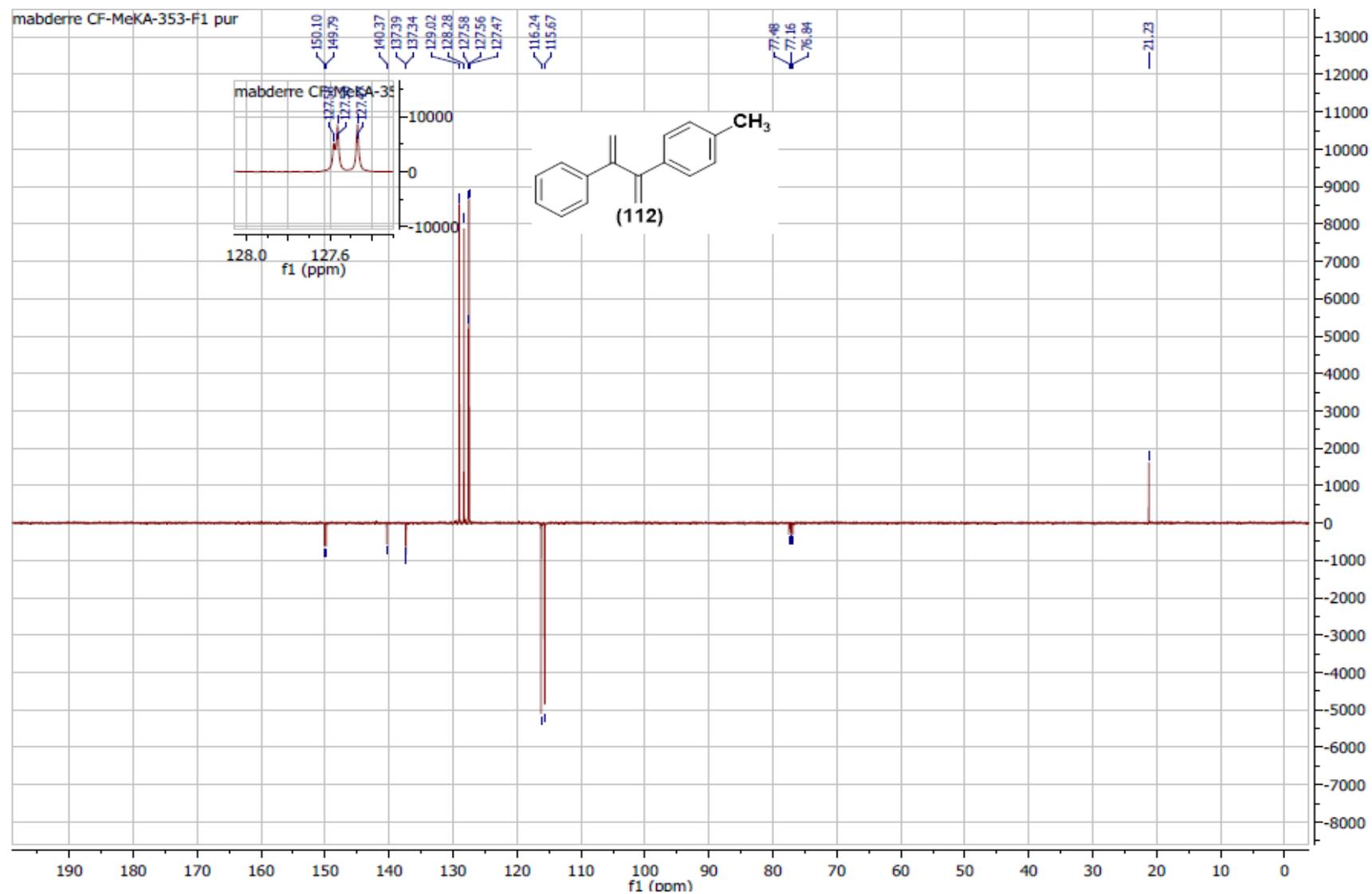


Figure A50 : Spectre RMN  $^{13}\text{C}$ (Jmod) du composé (112) 1-méthyl-4-(3-phénylbuta-1,3-diène-2-yl)benzene (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

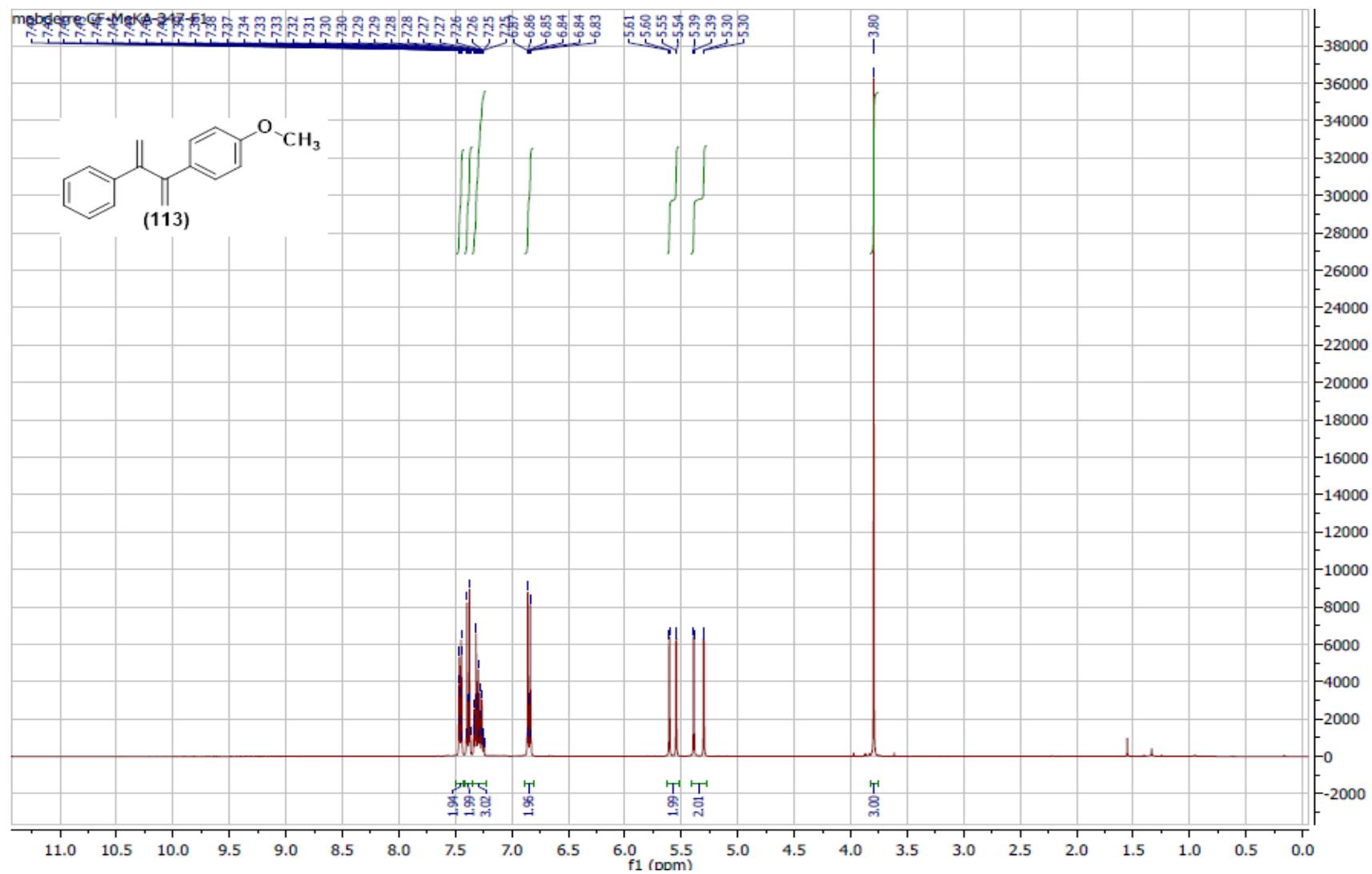


Figure A51 : Spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé (113) 1-methoxy-4-(3-phénylbuta-1,3-diène-2-yl)benzene (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

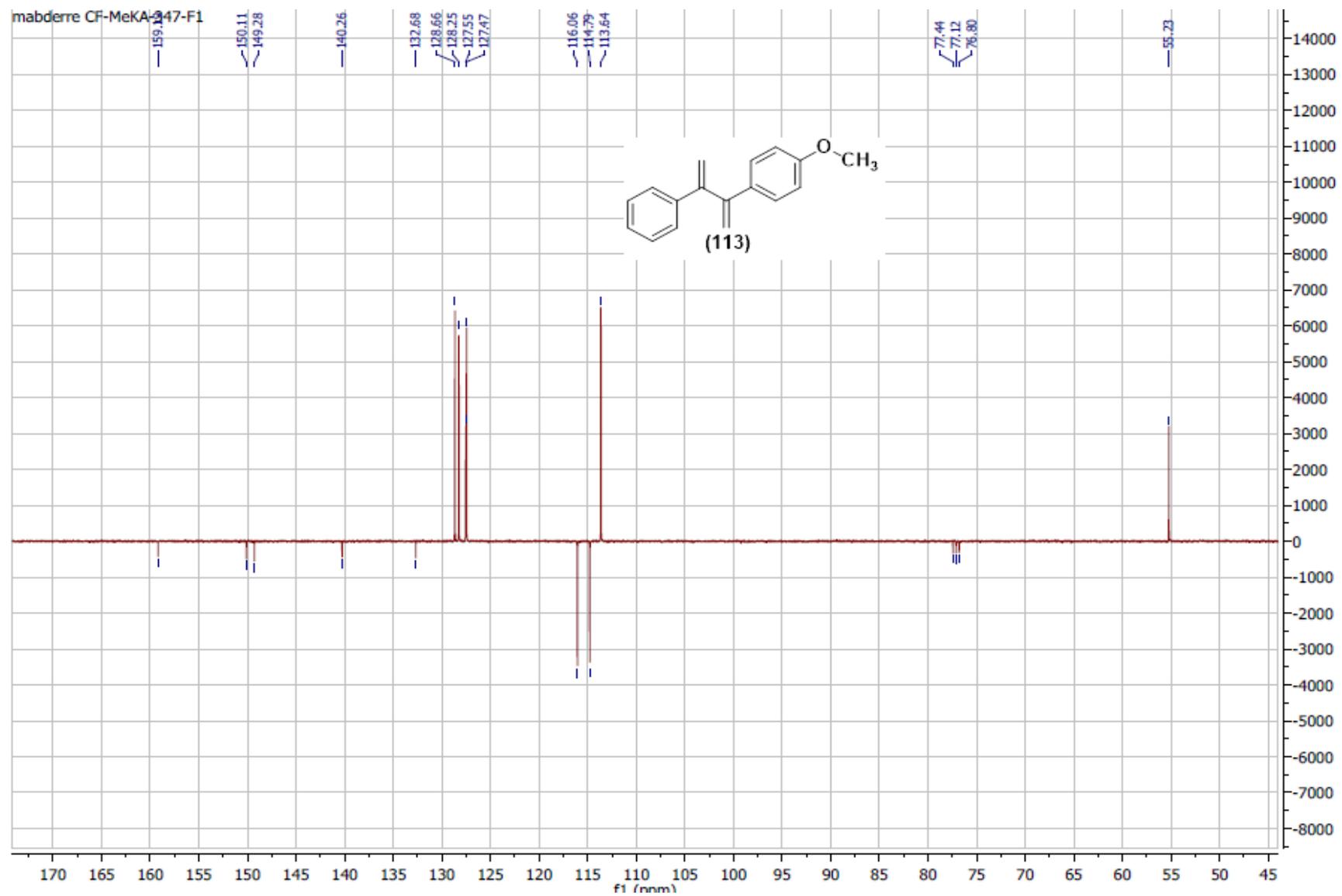


Figure A52 : Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du composé (113) 1-methoxy-4-(3-phénylbuta-1,3-diène-2-yl)benzène (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

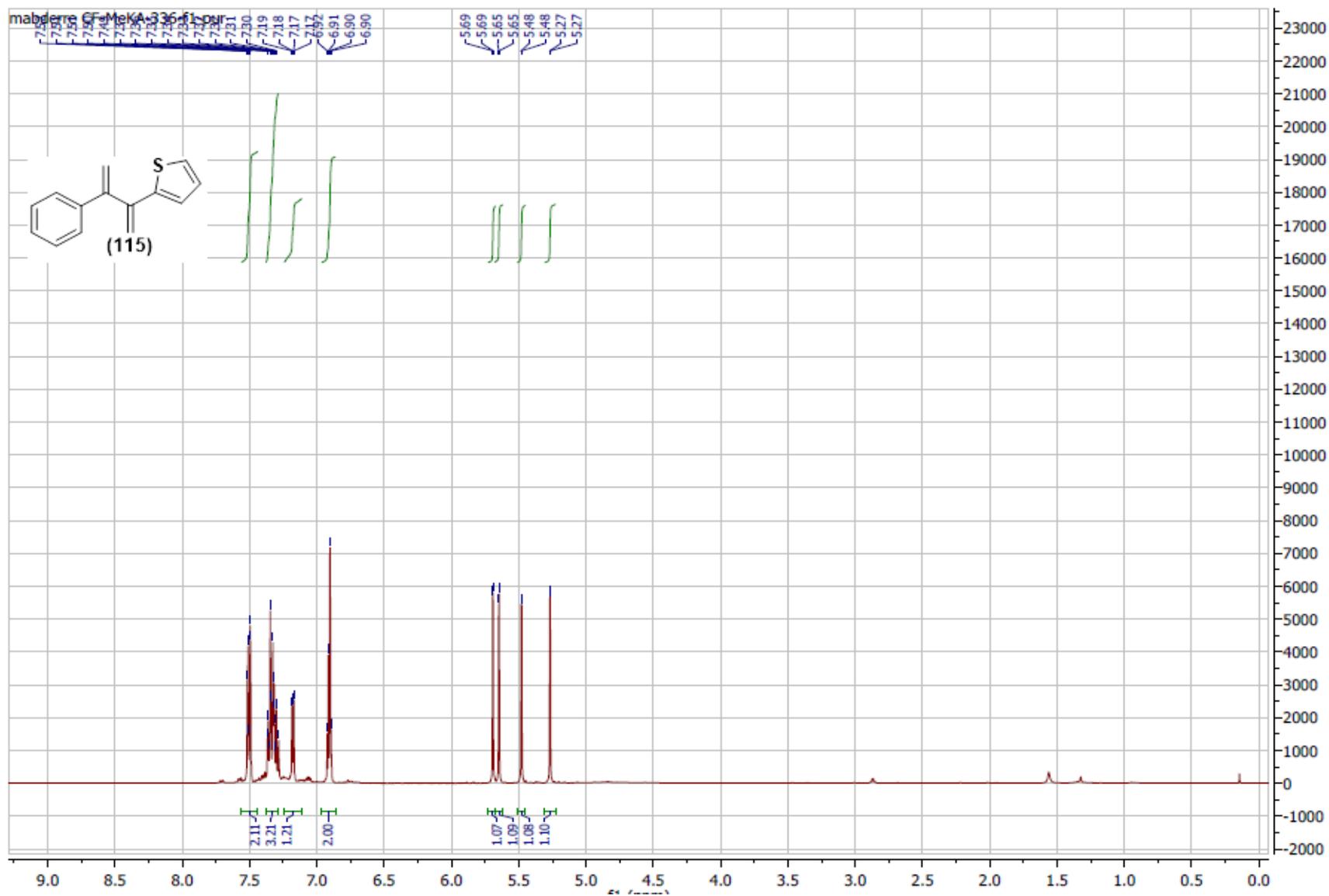


Figure A53 : Spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé (115) : 2-(3-phénylbuta-1,3-diène-2-yl) thiophène (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

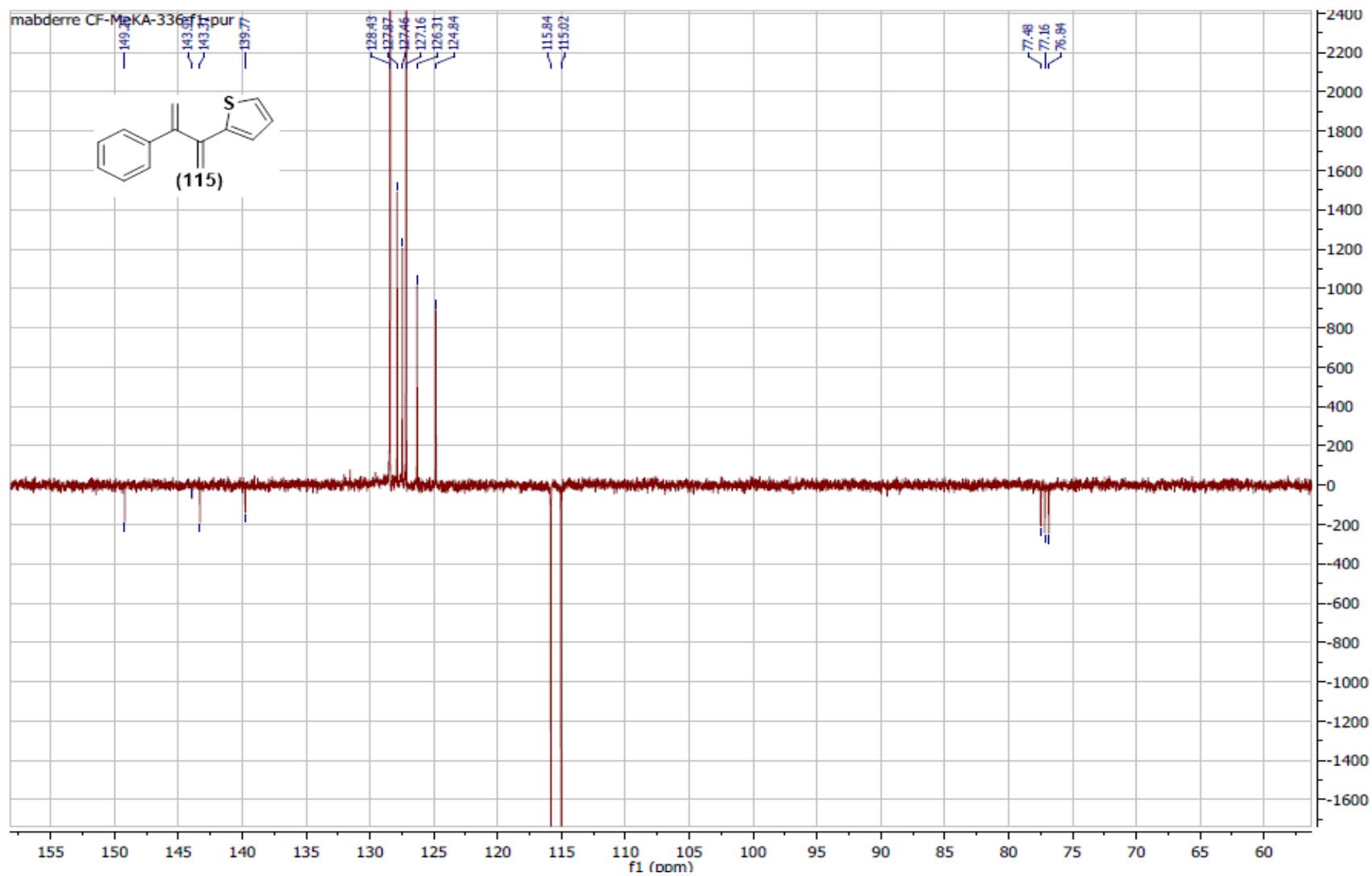


Figure A54 : Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  (Jmod) du composé (115) 2-(3-phénylbuta-1,3-diène-2-yl) thiophène (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

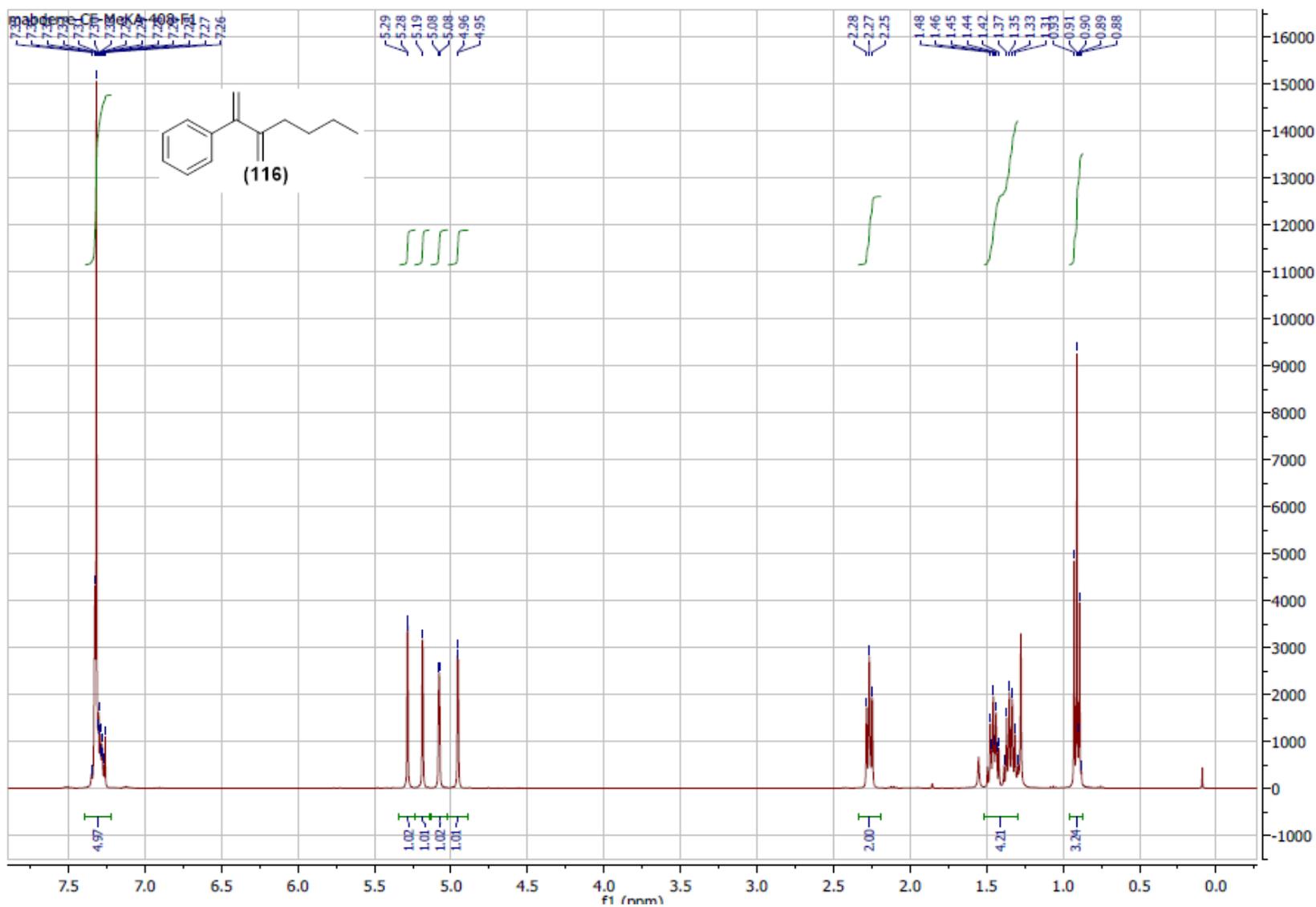


Figure A55 : Spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé (**116**) : (3-methylenhept-1-en-2-yl)benzene (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

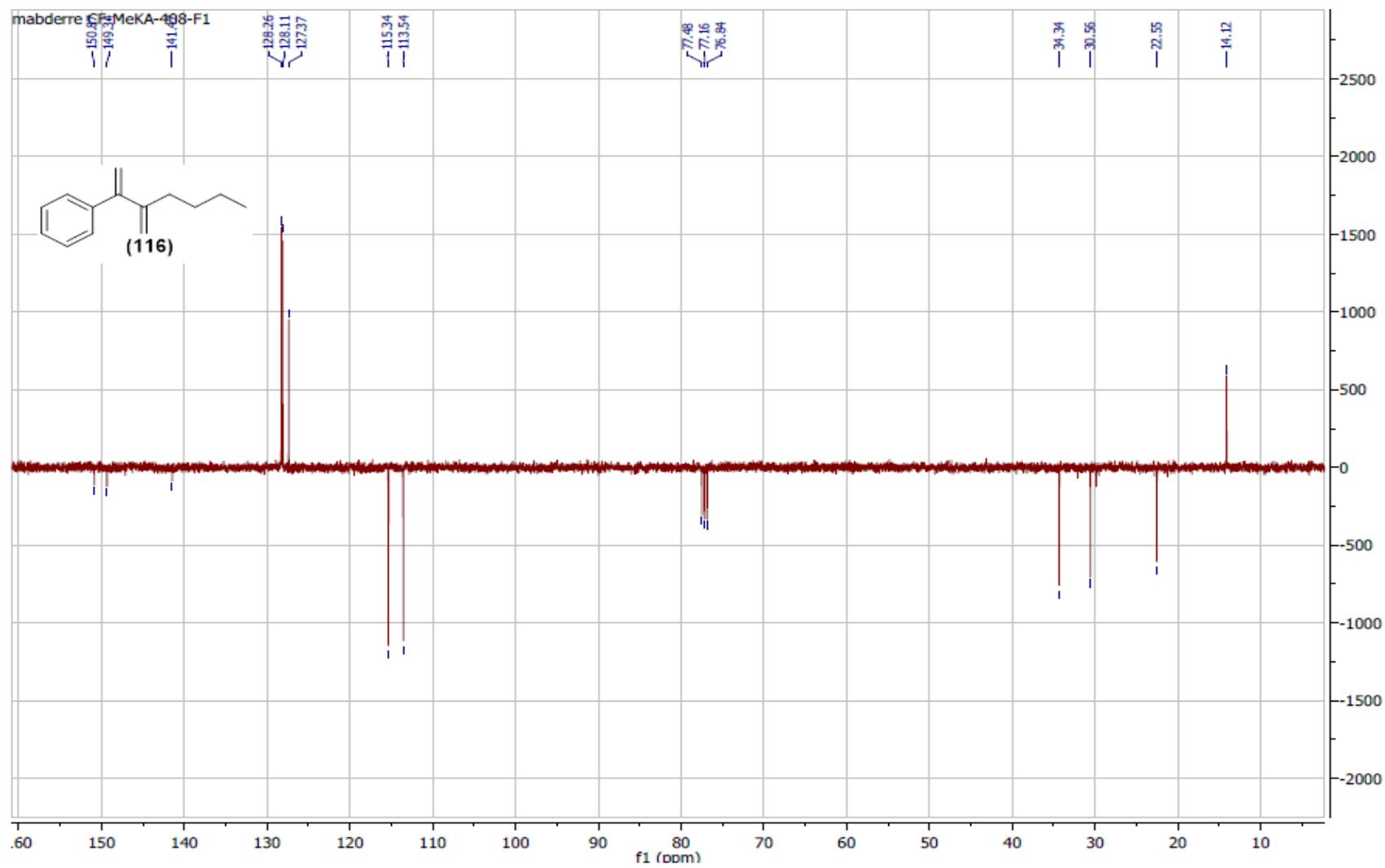


Figure A56 : Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du composé **(116)** : (3-méthylhept-1-en-2-yl)benzène (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

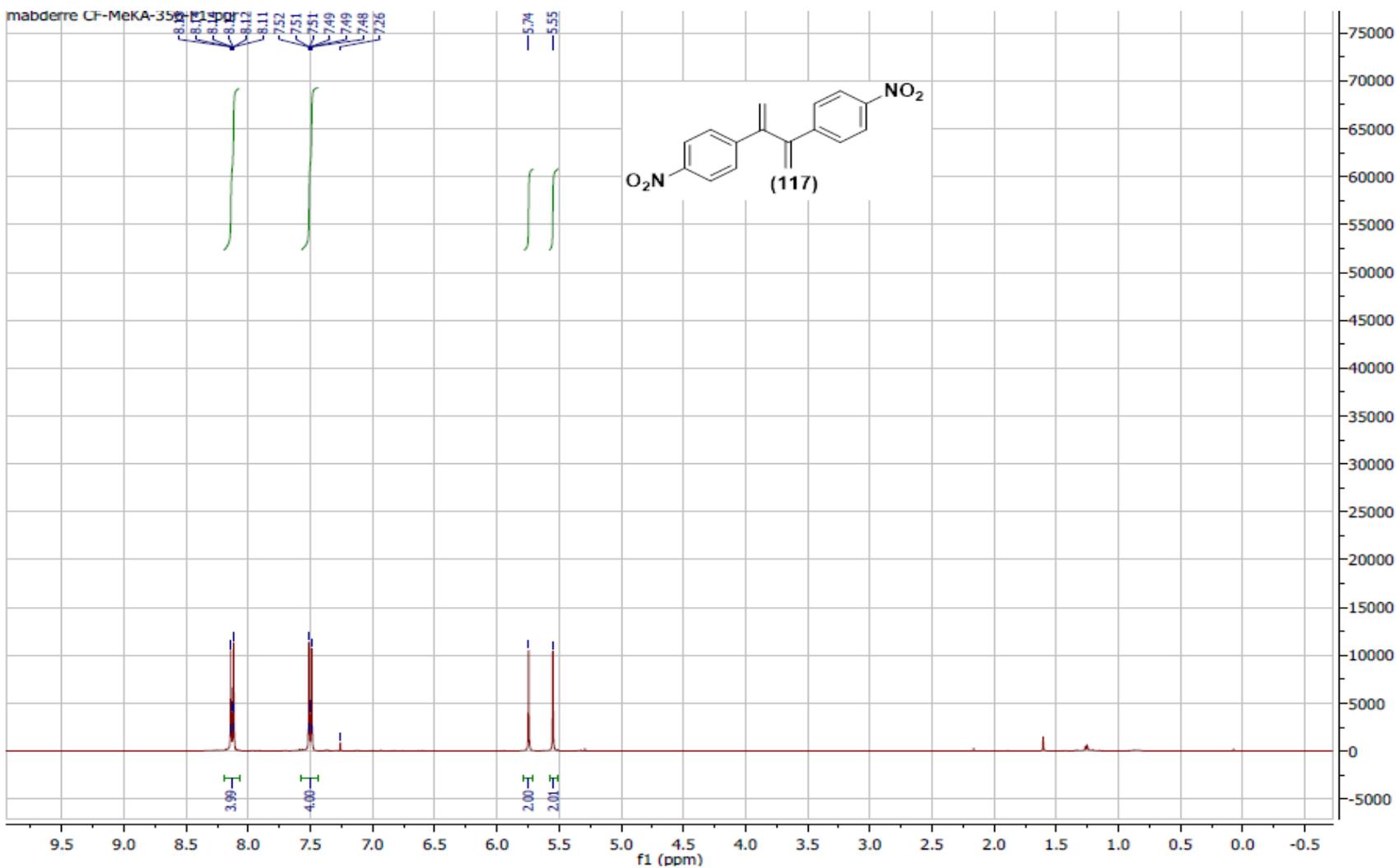


Figure A57 : Spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé **(117)** : 4,4'-(buta-1,3-dien-2,3-yl) bis nitrobenzene (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

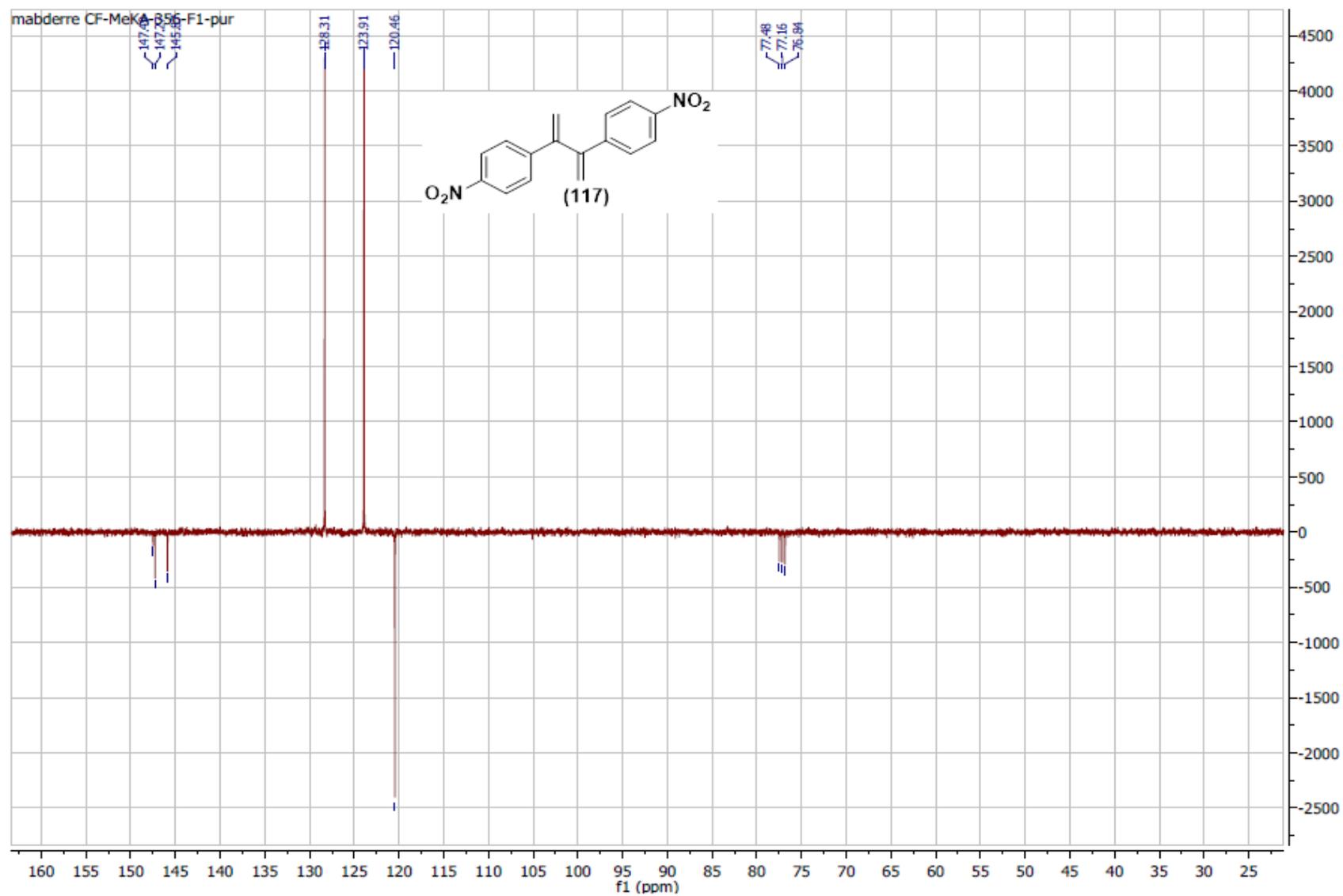


Figure A58 : Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  (Jmod) du composé (117) : 4,4'-(buta-1,3-dien-2,3-yl) bis nitrobenzene (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



## Cross metathesis of unsaturated epoxides for the synthesis of polyfunctional building blocks

Meriem K. Abderrezak<sup>1,2</sup>, Kristýna Šichová<sup>2,3</sup>, Nancy Dominguez-Boblett<sup>2,4</sup>, Antoine Dupé<sup>2</sup>, Zahia Kabouche<sup>1</sup>, Christian Bruneau<sup>2</sup> and Cédric Fischmeister<sup>\*2</sup>

### Full Research Paper

[Open Access](#)**Address:**

<sup>1</sup>Université Frères Mentouri Constantine, Department of Chemistry, Laboratory of Therapeutic Substances Obtention (LOST), Chaabet Ersas Campus, 25000 Constantine, Algeria, <sup>2</sup>UMR6226 CNRS, Institut des Sciences Chimiques de Rennes, Université de Rennes 1, Organometallics: Materials and Catalysis, Centre for Catalysis and Green Chemistry, Campus de Beaulieu, 35042 Rennes Cedex, France, <sup>3</sup>Charles University in Prague, Faculty of Science, Department of Physical and Macromolecular Chemistry, Hlavova 2030, CZ-128 40 Prague, Czech Republic and <sup>4</sup>Faculty of Chemistry, University of Seville, E-41012 Seville, Spain

**Email:**

Cédric Fischmeister<sup>\*</sup> - cedric.fischmeister@univ-rennes1.fr

<sup>\*</sup> Corresponding author

**Keywords:**

cross metathesis; epoxide; ruthenium catalysts; tandem reactions

*Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, *11*, 1876–1880.

doi:10.3762/bjoc.11.201

Received: 03 July 2015

Accepted: 15 September 2015

Published: 08 October 2015

This article is part of the Thematic Series "Progress in metathesis chemistry II".

Guest Editor: K. Grela

© 2015 Abderrezak et al; licensee Beilstein-Institut.

License and terms: see end of document.

### Abstract

The cross metathesis of 1,2-epoxy-5-hexene (**1**) with methyl acrylate and acrylonitrile was investigated as an entry to the synthesis of polyfunctional compounds. The resulting cross metathesis products were hydrogenated in a tandem fashion employing the residual ruthenium from the metathesis step as the hydrogenation catalyst. Interestingly, the epoxide ring remained unreactive toward this hydrogenation method. The saturated compound resulting from the cross metathesis of **1** with methyl acrylate was transformed by means of nucleophilic ring-opening of the epoxide to furnish a diol, an alkoxy alcohol and an amino alcohol in high yields.

### Introduction

Catalytic carbon–carbon double bond transformations by olefin metathesis have significantly impacted organic and polymer synthesis over the last two decades [1-3]. If early works focused on ring-closing metathesis and ring-opening metathesis polymerization, progresses in catalysts performances [4,5] and selectivity have enabled the achievement of more challenging transformations such as cross metathesis reactions [6], stereose-

lective transformations [7] including the selective synthesis of Z-olefins [8-11]. Recently, the cross metathesis of renewable compounds with electron-deficient olefins was developed as a straightforward way for the synthesis of difunctional compounds suitable for polymer syntheses [12,13], fine chemicals [14-17], or as key synthetic tool in multistep syntheses of complex molecules [18-21]. Cross metathesis with functional

olefins is of great interest as it offers the possibility for post-transformation of the functional group. For example we have shown that cross metathesis with acrylonitrile run in a tandem fashion with hydrogenation delivered amine derivatives [22] whereas the tandem cross metathesis/hydrogenation with acrolein delivered the corresponding alcohols [23,24]. Nice examples of cross metathesis/non-metathesis sequences have also been reported by Andrade in 2011 [25].

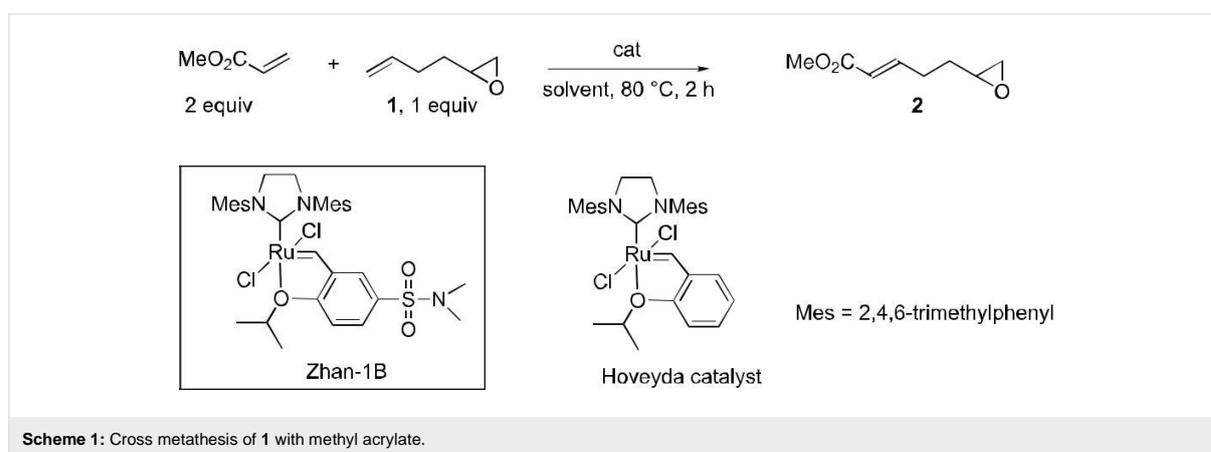
In this article we present our results aimed at extending the scope of sequential transformations including cross metathesis to the synthesis of trifunctional compounds. Several examples involving the cross metathesis of a commercially available epoxide-containing olefin with methyl acrylate and acrylonitrile and their subsequent transformations leading to multifunctional building blocks are reported.

## Results and Discussion

Cross metathesis reactions involving electron-deficient olefins are generally challenging transformations as they are substrate-dependent and therefore require optimization of experimental parameters. For instance, while cross metathesis with methyl acrylate turns out to be a rather straightforward transformation, cross metatheses with acrylonitrile, acrylamides or acrolein are much more demanding transformations [13,14,24]. We have investigated the reactivity of 1,2-epoxy-5-hexene (**1**) with methyl acrylate and acrylonitrile and further exploited the versatility of the epoxide ring to prepare trifunctional molecules by ring opening of the epoxide. To date, **1** has been scarcely used in olefin cross metathesis transformations. In some examples, Grela used **1** as a test substrate to evaluate the efficiency of new catalysts [26], and Cossy prepared vinyl functionalized oxazoles [27]. To our knowledge, the cross metathesis of **1** with electron-deficient olefins has not been reported. The cross metathesis of **1** with methyl acrylate was thus investigated under various conditions of solvents, catalysts

and concentration (Scheme 1). As required in cross metathesis reactions of electron-deficient olefins, an excess of methyl acrylate was employed and a temperature of 80 °C was necessary to ensure high conversion. Reactions were carried out in dimethyl carbonate (DMC), a solvent compatible with ruthenium olefin metathesis catalysts [28] while being much greener than toluene or dichloromethane commonly used in such reactions [29]. Based on our previous results and observations in various cross metathesis reactions, the phosphine-free Hoveyda type second generation Zhan catalyst-1B [30] was selected to conduct this transformation. A recent study by Fogg rationalized the superiority of the Hoveyda catalyst vs the Grubbs catalyst in cross metathesis with acrylates showing that the phosphine could interact with the electron-deficient olefin leading to catalyst decomposition [31].

As observed by us and other groups in cross metathesis involving different substrates, double bond migration side-reactions took place during this transformation. This side reaction could be circumvented using benzoquinone [32] as an additive to decrease the extent of double-bond migration. As depicted in Table 1 (entries 1–4), 10 mol % of benzoquinone were necessary to ensure a limited amount (<10%) of side products resulting from double-bond migration. However, addition of benzoquinone resulted in slower reaction hence a catalyst loading of 2 mol % was necessary to restore full conversion within 2 h (Table 1, entry 4). In this case the product was isolated by distillation [33] in 69% yield as the sole *E*-isomer [34]. The transformation was sensitive to the concentration of the reagents and required a concentration of 0.5 M to operate with full conversion. This characteristic was previously observed in cross metathesis of fatty acid methyl esters with methyl acrylate [13]. Finally, neither toluene as solvent nor Hoveyda 2<sup>nd</sup> generation catalyst have led to improvements of the reaction performances (Table 1, entries 7 and 8).



**Table 1:** Cross metathesis of **1** with methyl acrylate<sup>a</sup>.

Entry	[ <b>1</b> ] (mol·L <sup>-1</sup> )	Cat. loading (mol %)	BQ <sup>b</sup> (mol %)	Conv. (%) <sup>c</sup> (yield %) <sup>d</sup>	% isom. <sup>e</sup>
1	0.5	1	5	100	13
2	0.5	2	5	100	15 (18) <sup>f</sup>
3	0.5	1	10	95	7.6
4	0.5	2	10	100 (69)	7
5	0.25	2	10	95	8
6	1	2	10	100	10
7 <sup>g</sup>	0.5	2	10	100	8
8 <sup>h</sup>	0.5	2	10	90	11

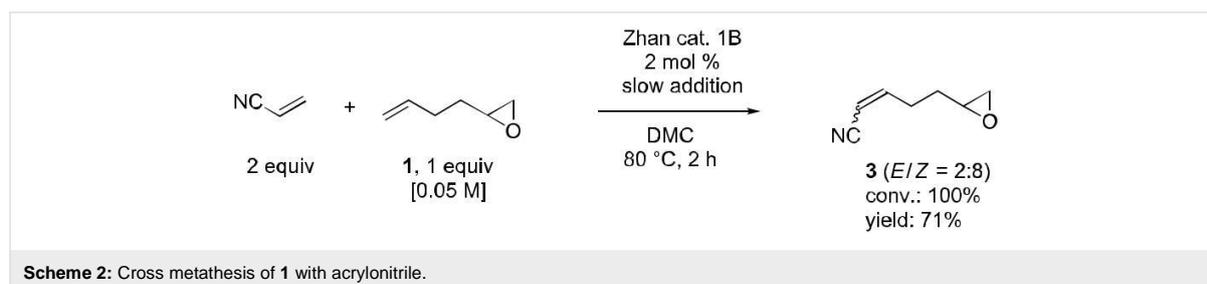
<sup>a</sup>0.11 mL of **1** (1 mmol), 0.18 mL of methyl acrylate (2 mmol), BQ, DMC, catalyst, 2 h; <sup>b</sup>benzoquinone; <sup>c</sup>determined by gas chromatography using dodecane as internal standard; <sup>d</sup>isolated yield; <sup>e</sup>determined by gas chromatography as ratio of ((isomerisation products)/(isomerisation products + **2**)) × 100; <sup>f</sup>reaction performed without benzoquinone; <sup>g</sup>in toluene; <sup>h</sup>Hoveyda 2<sup>nd</sup> gen. catalyst.

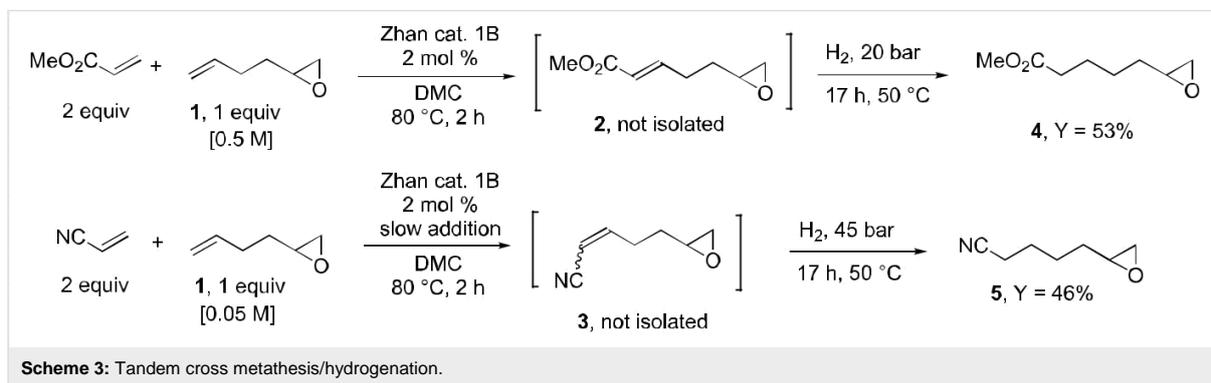
Similarly, the cross metathesis of **1** with acrylonitrile was conducted to furnish the bifunctional derivative **3** in 71% yield as a mixture of stereoisomers. In that case, high conversions and yields could only be obtained by means of slow addition of the catalyst and high dilution (Scheme 2) [13]. As we already observed, [13,14,22] together with other groups, [35,36] in various cross metathesis reactions involving acrylonitrile, the cross metathesis product **3** was obtained as a mixture of *E* (minor) and *Z* (major) stereoisomers.

With these two compounds in hands, we turned our attention to their post-metathesis transformations. First, we looked at the hydrogenation of the carbon–carbon double bond in compounds **2** and **3**. Typically, there are several ways to perform the hydrogenation of a carbon–carbon double bond resulting from a cross metathesis reaction. A possibility consists in the Pd/C catalyzed hydrogenation of the isolated product. This method presents the advantage of being effective at room temperature under a low hydrogen pressure [37,38]. However, such hydrogenations are in general carried out on purified products but more importantly in the present case, such conditions may result in the carbon–carbon double bond hydrogenation accompanied by ring opening of the epoxide leading to a mixture of primary and secondary alcohols [39]. A second and more straightforward method consists in the tandem metathesis/hydrogenation reaction where the residual ruthenium species arising from the

metathesis step serve as the hydrogenation catalyst [13,22–24,40]. In general, this protocol requires higher temperature and pressure but it does not need additional costly catalyst and it can be performed without isolation of the intermediate olefin hence saving time and energy-consuming work-up procedures [41]. To the best of our knowledge, such a tandem procedure has not been applied to an epoxide containing olefin. Compound **2** was prepared as described here above (Scheme 1) and the reaction mixture was directly transferred into a high pressure reactor without any work-up. Remarkably, following the hydrogenation step carried out under 20 bar of hydrogen at 50 °C, the <sup>1</sup>H NMR of the crude reaction mixture revealed the presence of the epoxide moiety without any traces of alcohol. This tandem procedure delivered the saturated compound **4** in a satisfactory 53% yield for two steps (Scheme 3). The tandem cross metathesis of **1** with acrylonitrile followed by hydrogenation of the intermediate compound **3** was conducted similarly. In this case a higher hydrogen pressure (45 bar) was necessary to reduce the carbon–carbon double bond. Nevertheless, under these conditions, the epoxide-containing product **5** was isolated in a satisfactory 46% yield for two steps without any traces of alcohol detected in the crude <sup>1</sup>H NMR of the reaction.

With this protocol secured, we turned our attention to the synthesis of useful polyfunctional building blocks. Thus far, the post-transformation of the electron-deficient olefin cross





metathesis partner has received attention for the synthesis of polymer precursors. For instance, we have reported the reduction of the nitrile functional group into primary amine [22] and the reduction of the formyl group into alcohol [23,24]. Herein, we focused on the post-transformation of **4** by ring-opening of the epoxide moiety. The diol **6**, methoxy alcohol **7** and amino alcohol **8** were thus prepared by reacting **4** with water, sodium methoxide and aniline, respectively (Scheme 4). The synthesis of **6** proceeded cleanly and did not require any purification procedure (see Supporting Information File 1). Similarly, the synthesis of **7** proceeded cleanly and delivered a single regioisomer **7** in quantitative yield. Finally, the amino alcohol **8** was also obtained as a single regioisomer in 61% yield (Scheme 4).

## Conclusion

We have shown through selected examples that cross metathesis of an epoxide containing olefin with electron-deficient olefins constitutes a versatile entry towards trifunctional building blocks by ring-opening of the epoxide. We have shown that the tandem cross metathesis/C=C hydrogenation yielded the hydrogenated compound without altering the epoxide moiety that was further efficiently transformed into a 1,2-diol, a 1,2-alkoxy

alcohol and a 1,2-amino alcohol. This strategy opens the way for numerous potential transformations involving the epoxide but also the functional group of the electron-deficient olefin. In particular, lactones should be accessible by intramolecular *trans*-esterification from **6**, **7** and **8**, as well as cyclic amines by intramolecular cyclization involving primary amine resulting from hydrogenation of the nitrile functionality in **5**. All these aspects will be further developed in our group.

## Supporting Information

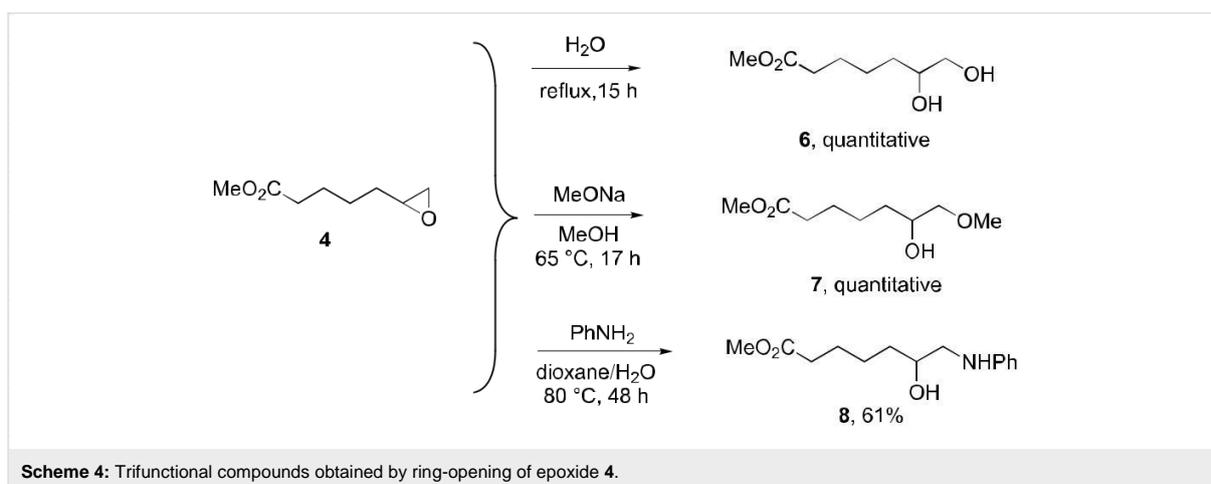
### Supporting Information File 1

Full experimental details and characterizations.

[<http://www.beilstein-journals.org/bjoc/content/supplementary/1860-5397-11-201-S1.pdf>]

## Acknowledgements

The authors are grateful to the Region Bretagne and ADEME for a Ph.D. grant to A. D. and to MESRS (Algeria) for a grant to M. K. A. We also acknowledge the European Erasmus+ programme for grants to K. S. and N. D.-B.



## References

- Grubbs, R. H.; Wenzel, A. G.; O'Leary, D. J.; Khosravi, E., Eds. *Handbook of metathesis*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2015; Vol. 1–3. doi:10.1002/9783527674107
- Grela, K., Ed. *Olefin Metathesis, Theory and Practice*; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, U.S.A., 2014.
- Mutlu, H.; Montero de Espinosa, L.; Meier, M. A. R. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1404–1445. doi:10.1039/B924852H
- Vougioukalakis, G. C.; Grubbs, R. H. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1746–1787. doi:10.1021/cr9002424
- Samojłowicz, C.; Bieniek, M.; Grela, K. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3708–3742. doi:10.1021/cr800524f
- Connon, S. J.; Blechert, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 1900–1923. doi:10.1002/anie.200200556
- Hoveyda, A. H.; Malcolmson, S. J.; Meek, S. J.; Zhugralin, A. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 34–44. doi:10.1002/anie.200904491
- Shahane, S.; Bruneau, C.; Fischmeister, C. *ChemCatChem* **2013**, *5*, 3436–3459. doi:10.1002/cctc.201300688
- Fürstner, A. *Science* **2013**, *341*, No. 1229713. doi:10.1126/science.1229713
- Herbert, M. B.; Grubbs, R. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 5018–5024. doi:10.1002/anie.201411588
- Ibrahim, I.; Yu, M.; Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3844–3845. doi:10.1021/ja900097n
- Rybak, A.; Meier, M. A. R. *Green Chem.* **2007**, *9*, 1356–1361. doi:10.1039/b712293d
- Miao, X.; Malacea, R.; Fischmeister, C.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. *Green Chem.* **2011**, *13*, 2911–2919. doi:10.1039/c1gc15569e
- Bilel, H.; Hamdi, N.; Zagrouba, F.; Fischmeister, C.; Bruneau, C. *RSC Adv.* **2012**, *2*, 9584–9589. doi:10.1039/c2ra21638h
- Lummiss, J. A. M.; Oliveira, K. C.; Pranckevicius, A. M. T.; Santos, A. G.; dos Santos, E. N.; Fogg, D. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 18889–18891. doi:10.1021/ja310054d
- Borré, E.; Dinh, T. H.; Caijo, F.; Crévisy, C.; Mauduit, M. *Synthesis* **2011**, 2125–2130. doi:10.1055/s-0030-1260605
- Bilel, H.; Hamdi, N.; Zagrouba, F.; Fischmeister, C.; Bruneau, C. *Green Chem.* **2011**, *13*, 1448–1452. doi:10.1039/c1gc15024c
- Prunet, J. *Curr. Top. Med. Chem.* **2005**, *5*, 1559–1577. doi:10.2174/156802605775009801
- Commandeur, M.; Commandeur, C.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6018–6021. doi:10.1021/ol202483u
- Hume, P. A.; Sperry, J.; Brimble, M. A. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 5423–5430. doi:10.1039/c1ob05595j
- Wang, S.-Y.; Song, P.; Chan, L.-Y.; Loh, T.-P. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5166–5169. doi:10.1021/ol102177j
- Miao, X.; Fischmeister, C.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H.; Dubois, J.-L.; Couturier, J.-L. *ChemSusChem* **2012**, *5*, 1410–1414. doi:10.1002/cssc.201200086
- Miao, X.; Malacea, R.; Fischmeister, C.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. *ChemSusChem* **2009**, *2*, 542–545. doi:10.1002/cssc.200900028
- Bonin, H.; Keraani, A.; Dubois, J.-L.; Brandhorst, M.; Fischmeister, C.; Bruneau, C. *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* **2015**, *117*, 209–216. doi:10.1002/ejlt.201400362
- Sirasani, G.; Paul, T.; Andrade, R. B. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 2197–2205. doi:10.1016/j.tet.2011.01.080
- Kirschning, A.; Gutajski, L.; Mennecke, K.; Meyer, A.; Busch, T.; Grela, K. *Synlett* **2008**, *17*, 2692–2696. doi:10.1055/s-0028-1083512
- Hoffman, T. J.; Rigby, J. H.; Arseniyadis, S.; Cossy, J. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2400–2403. doi:10.1021/jo702305g
- Miao, X.; Fischmeister, C.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. *ChemSusChem* **2008**, *1*, 813–816. doi:10.1002/cssc.200800074
- Henderson, R. K.; Jiménez-González, C.; Constable, D. J. C.; Alston, S. R.; Inglis, G. G. A.; Fisher, G.; Sherwood, J.; Binks, S. P.; Curzons, A. D. *Green Chem.* **2011**, *13*, 854–862. doi:10.1039/c0gc00918k
- Zhan, Z.-Y. Ruthenium complex ligand, ruthenium complex and the use of the complex as a catalyst in olefin metathesis reactions, Priority 04/07/2005. CN 2005180379.
- Bailey, G. A.; Fogg, D. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 7318–7321. doi:10.1021/jacs.5b04524
- Hong, S. H.; Sanders, D. P.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17160–17161. doi:10.1021/ja052939w
- Purification by column chromatography on silica gel resulted in very poor yields likely due to epoxide decomposition.
- In some cases, up to 5% Z-isomer was detected by <sup>1</sup>H NMR.
- Zhang, W.; Zhang, R.; He, R. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4203–4207. doi:10.1016/j.tetlet.2007.04.065
- Bieniek, M.; Bujok, R.; Cabaj, M.; Lukan, N.; Lavigne, G.; Arlt, D.; Grela, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13652–13653. doi:10.1021/ja063186w
- Aihara, K.; Komiya, C.; Shikenaga, A.; Inokuma, T.; Takahashi, D.; Otaka, A. *Org. Lett.* **2014**, *17*, 696–699. doi:10.1021/ol503718j
- Yadav, J. S.; Vishnu Murthy, P. *Synthesis* **2011**, *13*, 2117–2124. doi:10.1055/s-0030-1260058
- Sajiki, H.; Hattori, K.; Hirota, K. *Chem. – Eur. J.* **2000**, *6*, 2200–2204. doi:10.1002/1521-3765(20000616)6:12<2200::AID-CHEM2200>3.0.CO;2-3
- Fürstner, A.; Leitner, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 308–311. doi:10.1002/anie.200390103  
See for an early example.
- Zieliński, G. K.; Samojłowicz, C.; Wdowik, T.; Grela, K. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 2684–2688. doi:10.1039/C4OB02480J  
Recent report of metathesis/hydrogenation under milder transfer hydrogenation conditions.

## License and Terms

This is an Open Access article under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

The license is subject to the *Beilstein Journal of Organic Chemistry* terms and conditions: (<http://www.beilstein-journals.org/bjoc>)

The definitive version of this article is the electronic one which can be found at:  
[doi:10.3762/bjoc.11.201](https://doi.org/10.3762/bjoc.11.201)

**Références  
bibliographiques**

**Références**

**bibliographiques**

**Introduction générale/Chapitre 1**

- <sup>1</sup> N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457.
- <sup>2</sup> K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron. Lett.* **1975**, *16*, 4467.
- <sup>3</sup> S. Baba, E. I. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 6729.
- <sup>4</sup> P. T. Anastas, J. C. Warner, *Green chemistry : Theory and practice* Oxford, University Press : New-York, **1998**.
- <sup>5</sup> Y. Chauvin, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 3740.
- <sup>6</sup> G. C. Vougioukalakis, R. H. Grubbs, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1746.
- <sup>7</sup> R. H. Grubbs, *Handbook of metathesis*, Ed Wiley-VCH : Weinheim Germany, **2003**.
- <sup>8</sup> K. Ivin, J. C. Mol, *Olefin Metathesis and Metathesis Polymerisation*, Ed San Diego : academic Press, **1997**.
- <sup>9</sup> A.M. Rouhi, *Chemical & Engineering News.* **2002**, *29*.
- <sup>10</sup> F. W. Michelotti, W. P. Keaveney, *J. Polym. Sci.* **1965**, *A3*, 89.
- <sup>11</sup> B. M. Novak, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 960.
- <sup>12</sup> B. M. Novak, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7542.
- <sup>13</sup> N. Calderon, H. Y. Chen, K. W. Scott, *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 3327.
- <sup>14</sup> H. Junga, S. Blechert, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3731.
- <sup>15</sup> R. R. Schrock, S. M. Rocklage, J. H. Wengrovius, G. Rupprecht, J. Feldmann, *J. Mol. Catal.* **1980**, *8*, 73.
- <sup>16</sup> J. L. Herisson, Y. Chauvin, *Makromol. Chem.* **1970**, *141*, 161.
- <sup>17</sup> R. R. Schrock, J. S. Murdzek, G. C. Bazan, J. Robbins, M. DiMare, M. O'Regan, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3875.
- <sup>18</sup> R. H. Grubbs, *introduction in : Handbook of metathesis*, Ed Wiley-VCH : Weinheim Germany, **2003**, 1-3.
- <sup>19</sup> S. T. Nguyen, L. K. Johnson, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3974.
- <sup>20</sup> S. T. Nguyen, L. K. Johnson, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9856
- <sup>21</sup> P. Schwab, M. B. France, J. W. Ziller, R. H. Grubbs, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2039.
- <sup>22</sup> J. P. Collman, L. S. Hegedus, J. R. Norton, R. G. Finke, *Principles and Application of Organotransition Metal Chemistry*, 2<sup>nd</sup> edn., University Science, Mill Valley, CA, **1987**.
- <sup>23</sup> J. P. A. Harrity, D. S. La, D. R. Cefalo, M. S. Visser, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2343.
- <sup>24</sup> N. Calderon, *Acc. Chem. Res.* **1972**, *5*, 127.
- <sup>25</sup> R. H. Grubbs, D. D. Cam, C. Hoppin, P. L. Burk, D. D. Carr, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 3478.
- <sup>26</sup> S. P. Nolan, *Ed N-Heterocyclic Carbenes in Synthesis*, Wiley-VCH : Weinheim Germany, **2006**. 2.
- <sup>27</sup> P. de Fremont, N. Marion, S. P. Nolan, *Coord. Chem. Rev.* **2009**, *253*, 862.
- <sup>28</sup> H. W. Wanzlick, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1962**, *1*, 75.
- <sup>29</sup> H. W. Wanzlick, H. J. Schönherr, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1968**, *7*, 141.
- <sup>30</sup> K. Öfele, *J. Organomet. Chem.* **1968**, *12*, P42.
- <sup>31</sup> M.F. Lappert, *J. Organomet. Chem.* **1988**, *358*.
- <sup>32</sup> A. Igau, H. Grützmacher, A. Baceiredo, G. Bertrand, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6463.
- <sup>33</sup> A. J. Arduengo, R. L. Harlow, M. Kline, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 361.
- <sup>34</sup> A. J. Arduengo, R. Krafczyk, R. Schmutzler, H. A. Craig, J. R. Goerlich, W. J. Marshall, M. Unverzagt, *Tetrahedron.* **1999**, *55*, 14523.
- <sup>35</sup> T. Dröge, F. Glorius, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 6940.
- <sup>36</sup> F. Glorius, *Ed. N-Heterocyclic Carbenes in Transition Metal Catalysis; Topics in Organometallic Chemistry*, Spinger-Verlag: Berlin/Heidelberg, **2007**, Vol 21.
- <sup>37</sup> L. Mercks, M. Albrecht, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1903.
- <sup>38</sup> T. Weskamp, W. C Schattermann, M. Spiegler, W. A. Hermann, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 2490.
- <sup>39</sup> J. Huang, E. D. Stevens, S. P. Nolan, J. L. Peterson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 2674.
- <sup>40</sup> J. A. Love, J. P. Morgan, T. M. Trnka, R. H. Grubbs, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 4035.
- <sup>41</sup> L. Benhamou, E. Chardon, G. Lavigne, S. Bellemin-Lapponnaz, V. César, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2705.
- <sup>42</sup> S. Saba, A. M. Brescia, M. K. Kaloustian, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5031.
- <sup>43</sup> L. Delaude, M. Szyba, A. Demonceau, A. F. Noels, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 749.
- <sup>44</sup> S. Leuthäusser, V. Schmidts, C. M. Thiele, H. Plenio, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 5465
- <sup>45</sup> C. Fliedel, A. Maise-François, S. Bellemin-Lapponnaz, *Inorg. Chim. Acta.* **2007**, *360*, 143.
- <sup>46</sup> J. J. Van Veldhuizen, S. B. Garber, J. S. Kingsbury, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4954.
- <sup>47</sup> M. Alcarazo, S. J. Roseblade, E. Alonso, R. Fernandez, E. Alvarez, F. J. Lahoz, J. M. Lassaletta, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13242.
- <sup>48</sup> C. K. Chung, R.H. Grubbs, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2693.
- <sup>49</sup> M.B. Dinger, P. Nieczypor, J. C. Mol, *Organometallics.* **2003**, *22*, 5291.
- <sup>50</sup> A. Paczal, A. C. Bényei, A. Kotschy, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5969.
- <sup>51</sup> H. V. Huynh, Y. Han, R. Jothibasu, J. A. Yang, *Organometallics.* **2009**, *28*, 5395.
- <sup>52</sup> a) J. P. Wolfe, S. Wagaw, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7215. b) M. S. Driver, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7217.
- <sup>53</sup> T. J. Seiders, D. W. Ward, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3225.
- <sup>54</sup> R. A. Donia, J. A. Shotton, L. O. Bentz, G. E. P. Smith, *J. Org. Chem.* **1949**, *14*, 952.
- <sup>55</sup> M. Mayr, K. Wurst, K. H. Ongania, M. R. Buchmeiser, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 1256.
- <sup>56</sup> B. Bildstein, M. Malaun, H. Kopacka, K. Wurst, M. Mitterböck, K. H. Ongania, G. Opromolla, P. Zanello, *Organometallics.* **1999**, *18*, 4325.
- <sup>57</sup> L. Jafarpour, E. D. Stevens, S. P. Nolan, *J. Organomet. Chem.* **2000**, *606*, 49.

- <sup>58</sup> I. C. Calder, T. M. Spotswood, W. H. F. Sasse, *Tetrahedron Lett.* **1963**, 2, 95.
- <sup>59</sup> R. Weiss, S. Reichel, M. Handke, F. Hampel, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, 37, 344.
- <sup>60</sup> S. Würtz, F. Glorius, *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 1523.
- <sup>61</sup> P. Queval, C. Jahier, M. Rouen, I. Artur, J. C. Legeay, L. Falivene, L. Toupet, C. Crvisy, L. Cavallo, O. Basl, M. Mauduit, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 125, 14353.
- <sup>62</sup> R. Walther, *J. Prakt. Chem.* **1896**, 53, 472.
- <sup>63</sup> R. M. Roberts, *J. Org. Chem.* **1949**, 14, 277.
- <sup>64</sup> R. H. DeWolfe, *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 490.
- <sup>65</sup> M. L. Cole, P. C. Junk, *J. Organomet. Chem.* **2003**, 666, 55.
- <sup>66</sup> R. M. Roberts, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 3603.
- <sup>67</sup> A. Binobaid, M. Iglesias, D. J. Beetstra, B. Kariuki, A. Dervisi, I. A. Fallis, K.J. Cavell, *Dalton Trans.* **2009**, 7099.
- <sup>68</sup> E. C. Taylor, W. A. Ehrhart, *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 1108.
- <sup>69</sup> K. U. Sadek, A. Alnajjar, R. A. Mekheimer, N. K. Mohamed, H. A. Mohamed, *GSC.* **2011**, 1, 92.
- <sup>70</sup> R. Jazzar, H. Liang, B. Donnadiou, G. Bertrand, *J. Organomet. Chem.* **2006**, 691, 3201.
- <sup>71</sup> R. Jazzar, R. D. Dewhurst, J. B. Bourg, B. Donnadiou, Y. Canac, G. Bertrand, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, 46, 2899.
- <sup>72</sup> K. M. Kuhn, R.H. Grubbs, *Org. Lett.* **2008**, 10, 2075.
- <sup>73</sup> M. Iglesias, D. J. Beetstra, J. C. Knight, L. L. Ooi, A. Stasch, S. Coles, L. Male, M. B. Hursthouse, K. J. Cavell, A. Dervisi, I. A. Fallis, *Organometallics.* **2008**, 27, 3279.
- <sup>74</sup> E. M. McGarrigle, S. P. Fritz, L. Favereau, M. Yar, V. K. Aggarwal, *Org. Lett.* **2011**, 13, 3060.
- <sup>75</sup> K. Hirano, S. Urban, C. Wang, F. Glorius, *Org. Lett.* **2009**, 11, 1019.
- <sup>76</sup> P. Zhichkin, S. Krasutsky, R. Krishnamoorthy, *Synlett.* **2010**, 20, 3034.
- <sup>77</sup> P.A. Storozhenko, Z. V. Belyakova, O. A. Starikova, V. M. Nosova, T. I. Shulyat'eva, A. S. Frenkel', M. V. Pecherskii, *RUSS. J. GEN. CHEM.* **2008**, 78, 892.
- <sup>78</sup> V. Snieckus, *Chem. Rev.* **1990**, 90, 879.
- <sup>79</sup> P. Zhichkin, L. Peterson, C. Beer, M. Rennells, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 8954.
- <sup>80</sup> S. Vincent, C. Mioskowski, L. Lebeau, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 991.
- <sup>81</sup> M. Tsimerman, D. Mallik, T. Matsuo, T. Otani, K. Tamao, M. G. Organ, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 10352.
- <sup>82</sup> S. Ueda, H. Terauchi, M. Kawasaki, A. Yano, M. Ido, *Chem. Phar. Bull.* **2004**, 52, 634.

**Références**

**bibliographiques**

**Chapitre 2**

- <sup>1</sup> B.I. Ita, O. E. Offing, *Mater. Chem. Phys.* **2001**, 70, 330.
- <sup>2</sup> Matsuchita Electric Industrial Co. Ltd. *JPN. Kokai Tokkyo Koho.* **1981**, 203, 188163u.
- <sup>3</sup> R. M. Wadkins, J. L. Hyatt, X. Wei, K. J. P. Yoon, M. Wierdl, C. C. Edwards, C. L. Morton, J. C. Obenauer, K. Damodaran, P. Beroza, M. K. Danks, P. M. Potter, *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 2906.
- <sup>4</sup> X. Deng, N. Mani, *Org. Lett.* **2006**, 8, 269.
- <sup>5</sup> X. Hui, J. Desrivot, C. Bories, P.M. Loiseau, X. Franck, R. Hocquemiller, B. Figadère, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 16, 815.
- <sup>6</sup> Laurent, *Ann.* **1836**, 17, 91.
- <sup>7</sup> Zinin, *Ann.* **1840**, 188.
- <sup>8</sup> M. Weiss, M. Appel, *Contribution from the Laboratory of the American Pharmaceutical Company.* **1948**, 70, 3666.
- <sup>9</sup> W. Y. Sun., N. Ueyama., A. Nakamura. *Tetrahedron.* **1993**, 49, 1357.
- <sup>10</sup> K. Kinoshita. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1959**, 32, 777.
- <sup>11</sup> S. L. Jain, V. B. Sharma, B. Sain, *Tetrahedron Letters.* **2004**, 45, 1233.
- <sup>12</sup> S. L. Jain, V. B. Sharma, B. Sain, *Synth. Commun.* **2005**, 35, 465.
- <sup>13</sup> R. Arora, J. K. Khurana, *arkivoc.* **2008**, 11, 211.
- <sup>14</sup> X. Bi, L. Wu, C. Yan, X. Jing, H. Zhu, *J. Chil. Chem. Soc.* **2011**, 56, 663.
- <sup>15</sup> P. Li, F.H. Cheong, L. C.F. Chao, Y. H. Lin, I. D. Williams, *J. Mol. Catal.* **1999**, 145, 111.
- <sup>16</sup> H. Firouzabadi, A. R. Sardarian, H. Moosavipour, G. M. Afshari, *Synthesis.* **1986**, 285.
- <sup>17</sup> G. Gebeyehu, E. McNelis, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 4280.
- <sup>18</sup> A. Giraud, O. Provot, J. F. Peyrat, M. Alami, J. D. Brion, *Tetrahedron.* **2006**, 62, 7667.
- <sup>19</sup> R. Wei, L. Jinfeng, C. Long, X. Wan, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 1424.
- <sup>20</sup> X. Yuan, X. Wan, *Tetrahedron Letters.* **2013**, 54, 642.
- <sup>21</sup> Y. Miao, A. Dupé, C. Bruneau, C. Fischmeister, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 5071.
- <sup>22</sup> M. E. Jung, G. Deng, *Org. Lett.* **2014**, 16, 2142.
- <sup>23</sup> X. Liu, T. Cong, P. Liu, P. Sun, *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 7256.
- <sup>24</sup> S. Chen, Z. Liu, E. Shi, L. Chen, W. Wei, H. Li, Y. Cheng, X. Wan, *Org. Lett.* **2011**, 13, 2274.
- <sup>25</sup> B. Schmidt, S. Krehl, S. Hauke, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 5427.
- <sup>26</sup> Y. Su, X. Sun, G. Wu, N. Jiao, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52, 9808.
- <sup>27</sup> E. A. Seddon, K. R. Seddon, *The Chemistry of Ruthenium*, Elsevier: Amsterdam, **1984**.
- <sup>28</sup> P.H. J. Carlsen, T. Katsuki, V. S. Martin, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 3936.
- <sup>29</sup> W. P. Griffith, E. Kwong, *Synth. Commun.* **2003**, 33, 2945.
- <sup>30</sup> Y. Yamamoto, H. Suzuki, Y. Morooka, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 2107.
- <sup>31</sup> H. Gopal, A. J. Gordon, *Tetrahedron Lett.* **1971**, 2941.
- <sup>32</sup> A. J. Bailey, W. P. Griffith, S. P. Marsden, A. J. P. White, D. J. Williams, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1998**, 3673.
- <sup>33</sup> L. A. Paquette, J. Dressel, P. D. Pansengrau, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 7719.
- <sup>34</sup> L. A. Paquette, J. Dressel, P. D. Pansengrau, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4965.
- <sup>35</sup> J. C. Claus, *J. Prakt. Chem.* **1860**, 79, 28.
- <sup>36</sup> C. Djerassi, R. R. Engle, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 3838.
- <sup>37</sup> R. Pappo, A. Becker, *Bull Res Council Israel.* **1956**, 5A, 300.
- <sup>38</sup> L.M. Berkowitz, P.N. Rylander, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 6682.
- <sup>39</sup> F.G. Oberender, J.A. Dixon, *J. Org. Chem.* **1959**, 24, 1226.
- <sup>40</sup> H. Nakata, *Tetrahedron.* **1963**, 19, 1959.
- <sup>41</sup> V. Picciali, D. M. A. Smaldone, D. Sica, *Tetrahedron.* **1993**, 49, 4211.
- <sup>42</sup> T. K. M. Shing, E. K. W. Tam, V. W. F. Tai, I. H. F. Chung, Q. Jiang, *Chem. Eur. J.* **1996**, 2, 50.
- <sup>43</sup> V. Picciali, D. Sica, D. M. A. Smaldone, *Tetrahedron.* **1995**, 35, 7093.
- <sup>44</sup> D. G. Lee, U. A. Spitzer, *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 3644.
- <sup>45</sup> J. Frunzke, C. Loschen, G. Frenking, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 3642.
- <sup>46</sup> J. Nakayama, H. Machida, R. Saito, *Chemistry Letters.* **1985**, 1173.
- <sup>47</sup> L. Zhu, R. D. Ricke, *Tetrahedron Letters.* **1991**, 32, 2865.
- <sup>48</sup> J. Böhmer, R. Grigg, *Tetrahedron.* **1999**, 55, 13463.
- <sup>49</sup> Z. Ikeda, K. Oshima, S. Matsubara, *Org. Lett.* **2005**, 22, 4859.
- <sup>50</sup> P. H. Lee, D. Seomon, K. Lee, *Org. Lett.* **2005**, 7, 343.
- <sup>51</sup> M. Shimizu, T. Kurahashi, K. Shimono, K. Tanaka, I. Nagao, S. Kiyomoto, T. Hiyama, *Chem. Asian. J.* **2007**, 2, 1400.
- <sup>52</sup> D. Eom, S. Park, Y. Park, T. Ryu, P. H. Lee, *Org. Lett.* **2012**, 14, 5392.
- <sup>53</sup> P. H. Lee, D. Seomon, K. Lee, *Org. Lett.* **2005**, 7, 343.
- <sup>54</sup> J. Takagi, K. Takahashi, T. Ishiyama, N. Miyaura, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 8001.
- <sup>55</sup> D. P. Ojha, K. R. Prabhu, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 12136.
- <sup>56</sup> C. A. Contreras- Celedon, J. A. Rincon-Medina, D. Mendoza-Rayó, L. Chacon-Garcia, *Appl. Organometal. Chem.* **2015**, 29, 439.
- <sup>57</sup> M. S. Addie, R. J. K. Taylor, *arkivoc.* **2000**, 1, 660.
- <sup>58</sup> J. Li, S. Li, X. Jia, *Synlett.* **2008**, 10, 1529.
- <sup>59</sup> Q. Gao, S. Li, Y. Pan, Y. Xu, H. Wang, *Tetrahedron.* **2013**, 69, 3775.
- <sup>60</sup> C. Fischmeister, C. Bruneau, *Belistein J. Org. Chem.* **2011**, 7, 156.
- <sup>61</sup> A. Kinoshita, N. Sakakibara, M. Mori, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 12388.

- <sup>62</sup> T. J. Katz, S. J. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 422.
- <sup>63</sup> R. R. Schrock, J. S. Murdzek, G. C. Bazan, J. Robin, M. DiMare, M. O'Regan, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 3875.
- <sup>64</sup> G. Zheng, T. J. Dougherty, R. K. Pandey, *Chem. Commun.* **1999**, 2469.
- <sup>65</sup> M. Mori, N. Sakakibara, A. Kinoshita, *Org. Synth.* **2005**, 81, 01.
- <sup>66</sup> M. Mori, N. Sakakibara, A. Kinoshita, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 119, 6082.
- <sup>67</sup> J. A. Smulik, S. T. Diver, *J. Org. Lett.* **2000**, 65, 1788.
- <sup>68</sup> K. Tonogaki, M. Mori, *Tetrahedron letters.* **2002**, 43, 12388.
- <sup>69</sup> M. Mori, K. Tonogaki, N. Nishigushi, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 224.
- <sup>70</sup> D. Yang, C. Zhang, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4814.
- <sup>71</sup> A.A. Scholte, M. Hyun An, M. L. Snapper, *Org. Lett.* **2006**, 8, 4759.
- <sup>72</sup> B. Plietker, M. Niggemann, *Org. Lett.* **2003**, 3353.

**Références**

**bibliographiques**

**Chapitre 3**

- <sup>1</sup> D. Evans, J. A. Osborn, F. H. Jardine, G. Wilkinson, *Nature*. **1965**, 208, 1203.
- <sup>2</sup> H. Kagan, T. P. Dang, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 481.
- <sup>3</sup> K. J. Ivin, J. C. Mol, *Olefin Metathesis and Metathesis Polymerization*, Academic Press, New York, **1997**
- <sup>4</sup> A. Deithers and S. F. Martin, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 2199.
- <sup>5</sup> C. S. Higman, J. A. M. Lummiss, D. E. Fogg, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, 55, 3552.
- <sup>6</sup> A. Loupy, B. Tchoubar and D. Astruc, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 1141.
- <sup>7</sup> N. Calderon, *Tetrahedron Lett.* **1967**, 34, 3327.
- <sup>8</sup> M. R. Rouhi, *Chem. Eng. News*. **2002**, 29 (December 23).
- <sup>9</sup> W. Keim, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1990**, 29, 235.
- <sup>10</sup> H. S. Eleuterio, German Pat. 1072811, **1960**.
- <sup>11</sup> W. L. Truett, D. R. Johnson, I. M. Robinson, B. P. Montague, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 2337.
- <sup>12</sup> N. Calderon, *Acc. Chem. Res.* **1972**, 5, 127.
- <sup>13</sup> C. P. Casey, H. E. Tuinstra, M. C. Saeman, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 608.
- <sup>14</sup> C. P. Casey, T. J. Burkhardt, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 96, 7808.
- <sup>15</sup> R. H. Grubbs, D. D. Cam, C. Hoppin, P. L. Burk, D. D. Carr, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 3478.
- <sup>16</sup> E. O. Fischer, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1964**, 580.
- <sup>17</sup> G. Natta, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1964**, 3, 723.
- <sup>18</sup> R. L. Banks, G. C. Bailey, *Int. Eng. Prod. Dev.* **1964**, 3, 170.
- <sup>19</sup> Y. Chauvin, J. L. Hérisson, *Die Makromol. Chem.* **1970**, 141, 161.
- <sup>20</sup> Y. Chauvin, C. R. Seances, Acad. Sci., Ser. C, **1973**, 276, 169
- <sup>21</sup> T. J. Katz, J. McGinnis, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 1592.
- <sup>22</sup> T. J. Katz, R. Rothchild, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 2519.
- <sup>23</sup> R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, 42, 4592
- <sup>24</sup> R. R. Schrock, J. D. Fellmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 3359
- <sup>25</sup> R. R. Schrock, J. S. Murdzek, G. C. Bazan, J. Robbins, M. DiMare, M. O'Regan, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 3875.
- <sup>26</sup> P. Schwab, M. B. France, J. W. Ziller, R. H. Grubbs, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1995**, 34, 2039.
- <sup>27</sup> A. K. Chatterjee, T. L. Choi, D. P. Sanders, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 11360
- <sup>28</sup> L. F. Heckelsberg, R. L. Banks, G. C. Bailey, *Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Dev.* **1968**, 7, 29.
- <sup>29</sup> R. H. Grubbs, B. M. Novak, *Adv. Polym. Sci.* **1992**, 102, 47.
- <sup>30</sup> T. W. Baughman, K. B. Wagener, In *Metathesis Polymerization*; Buchmeiser, M. R., Ed.; Advances in Polymer Science; Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, **2005**; Vol. 176, pp. 1.
- <sup>31</sup> R. H. Grubbs, S. J. Miller, G. C. Fu, *Acc. Chem. Res.* **1995**, 28, 446.
- <sup>32</sup> M. S. Sanford, J. A. Love, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 6543.
- <sup>33</sup> P. Schwab, R. H. Grubbs, J. W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 100.
- <sup>34</sup> U. Frenzel, O. Nuyken, *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* **2002**, 40, 2895.
- <sup>35</sup> T. M. Trnka, R. H. Grubbs, *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34, 18.
- <sup>36</sup> A. K. Chatterjee, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **1999**, 1, 1751.
- <sup>37</sup> F. D. Toste, A. K. Chatterjee, R. H. Grubbs, *Pure Appl. Chem.* **2002**, 74, 7.
- <sup>38</sup> L. Zhang, J. W. Herndon, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 4471.
- <sup>39</sup> A. K. Chatterjee, F. D. Toste, T. L. Choi, R. H. Grubbs, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344, 634.
- <sup>40</sup> S. BouzBouz, E. De Lemos, J. Cossy, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344, 627.
- <sup>41</sup> A. K. Chatterjee, T. L. Choi, R. H. Grubbs, *Synlett.* **2001**, 1034.
- <sup>42</sup> A. K. Chatterjee, J. P. Morgan, M. Scholl, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 3783.
- <sup>43</sup> T. L. Choi, A. K. Chatterjee, R. H. Grubbs, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, 39, 1277
- <sup>44</sup> K. Grela, M. Bieniek, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 6425.
- <sup>45</sup> X. Miao, R. Malacea, C. Fischmeister, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *Green Chem.* **2011**, 13, 2911.
- <sup>46</sup> M. Commandeur, C. Commandeur, J. Cossy, *Org. Lett.* **2011**, 13, 6018.
- <sup>47</sup> X. Miao, C. Fischmeister, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, J. L. Dubois, J. L. Couturier, *ChemSusChem.* **2012**, 5, 1410.
- <sup>48</sup> G. Sirasani, T. Paul, R. B. Andrade, *Tetrahedron.* **2011**, 67, 2197.
- <sup>49</sup> A. Kirschning, Ł. Gułajski, K. Mennecke, A. Meyer, T. Busch, K. Grela, *Synlett.* **2008**, 17, 2692.
- <sup>50</sup> T. J. Hoffman, J. H. Rigby, S. Arseniyadis, J. Cossy, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 2400.
- <sup>51</sup> S. J. Connon, S. Blechert, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, 42, 1900.
- <sup>52</sup> S. Fustero, M. Sanchez-Rosello, J. F. Sanz-Cervera, J. L. Acena, C. del Pozo, B. Fernandez, A. Bartolome, A. Asensio, *Org. Lett.* **2006**, 8, 4633.
- <sup>53</sup> A. Rybak, M. A. R. Meier, *Green Chem.* **2007**, 9, 1356.
- <sup>54</sup> S. H. Hong, D. P. Sanders, C. W. Lee, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 17160.
- <sup>55</sup> R. K. Henderson, C. Jiménez-González, D. J. C. Constable, S. R. Alston, G. G. A. Inglis, G. Fisher, J. Sherwood, S. P. Binks, A. D. Curzons, *Green Chem.* **2011**, 13, 854.
- <sup>56</sup> X. Miao, C. Fischmeister, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *ChemSusChem.* **2008**, 1, 813.
- <sup>57</sup> G. A. Bailey, D. E. Fogg, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 7318.
- <sup>58</sup> K. Aihara, C. Komiya, A. Shikenaga, T. Inokuma, D. Takahashi, A. Otaka, *Org. Lett.* **2014**, 17, 696.
- <sup>59</sup> L. F. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 115.
- <sup>60</sup> H. Bonin, A. Keraani, J. L. Dubois, M. Brandhorst, C. Fischmeister, C. Bruneau, *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* **2015**, 117, 209.

<sup>61</sup> A. Fürstner, A. Leitner, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, 42, 308.

<sup>62</sup> G. K. Zieliński, C. Samojłowicz, T. Wdowik, K. Grela, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 2684.

**Références  
bibliographiques  
Chapitre 4**

- <sup>1</sup> S. Ueda, H. Terauchi, M. Kawasaki, A. Yano, M. Ido, *Chem. Phar. Bull.* **2004**, 52, 634.
- <sup>2</sup> Y. Miao, A. Dupé, C. Bruneau, C. Fischmeister, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 5071.
- <sup>3</sup> K. Karami, N. Haghghat Naeini, *Turk. J. Chem.* **2015**, 39, 1199.
- <sup>4</sup> P. Li, L. Wang, M. Wang, Y. Feng, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5946.
- <sup>5</sup> A. M. Sladkov, L. Yu. Ukhin, V. V. Korshak, *Russian Chemical Bulletin.* **1963**, 12, 2043.
- <sup>6</sup> H. Oka, K. Kitai, T. Suzuki, Y. Obora, *RSC Adv.* **2017**, 7, 22869.
- <sup>7</sup> T. Takeda, Y. Tobe, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 7841.
- <sup>8</sup> H. Huang, H. Jiang, K. Chen, H. Liu, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 9061.
- <sup>9</sup> J. Cheng, Y. Sun, F. Wang, M. Guo, J. Xu, Y. Pan, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 5428.
- <sup>10</sup> G.S. Kottas, T. Brotin, P. F. H. Schwab, K. Gala, Z. Havlas, J. P. Kirby, J. R. Miller, J. Michl, *Organometallics.* **2014**, 33, 3251
- <sup>11</sup> X. Li, F. Yang, Y. Wu, *RSC Adv.* **2014**, 4, 13738.
- <sup>12</sup> P. Manojit, N. G. Kundu, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1995**, 1, 449.
- <sup>13</sup> D. P. Ojha, K. R. Prabhu, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 12136.
- <sup>14</sup> A.R. Katritzky, D. Zhang, K. Kirichenko, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 3271.
- <sup>15</sup> J. Mugee, O. Vogl, *J. Polym. Sci. Chem. Ed.* **1984**, 22, 2501.
- <sup>16</sup> A. K. Yudin, J. P. Chiang, H. Adolfsson, C. Coperet, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4713.

## ملخص

سمح "metathesis" الأوليڤينات في وجود محفزات تجارية للروثينيوم من الحصول على طيف كبير من جزيئات ذات تطبيقات متنوعة. هذا دفعنا لاصطناع جزيئات جديدة من precursors *N*- Heterocyclic carbene (NHC) من أجل الحصول على محفزات جديدة أكثر كفاءة في "metathesis" الأوليڤينات. في نهاية المطاف، تمكنا من تطوير "cross metathesis" و "EYCM" والتوظيف المباشر للمركبات المتحصل عليها عن طريق عملية الهدرجة و الاكسدة مما أدى الى اصطناع مركبات متعددة الوظائف.

**كلمات مفتاحية:**

metathesis - (CM) – (EYCM) – (NHC) – هدرجة – اوكسدة- محفز

## **Résumé :**

La métathèse d'oléfines en présence de catalyseurs commerciaux à base de ruthénium a permis l'obtention d'un large spectre de molécules possédant diverses applications. Ceci nous a poussés à essayer de synthétiser de nouveaux précurseurs de carbènes-*N*-Hétérocycliques dans le but de développer de nouveaux catalyseurs plus performants en métathèse croisée d'oléfines (CM), ROMP, RCM. Nous avons développé des métathèses croisées d'oléfines terminales (CM) ainsi que des métathèses croisées d'ényne (EYCM) qui, en mode tandem conduisent à des fonctionnalisations directes des produits formés par hydrogénations et/ou oxydations conduisant alors à divers composés polyfonctionnels nouveaux dont des dérivés buta-1,3-diènes, un ester  $\alpha,\beta$ -insaturé, un dérivé acrylonitrile, une amine, une bisimine, une bisamine, un monoformamide et formamidate silylés, un sel d'imidazolium, des dérivés chloroacétamides et iodoacétamides et une formamidine à noyau thioalyle.

**Mots Clés :** Métathèse croisée (CM), Métathèse croisée ényne (EYCM), carbènes-*N*-Hétérocycliques (NHC), hydrogénation catalytique, oxydation catalytique, réaction en mode tandem.

---

## **Abstract :**

The metathesis of olefins in the presence of commercial catalysts based on ruthenium afforded a wide range of molecules with various applications. This has prompted us to try to synthesize new *N*-Heterocyclic carbenes (NHC) precursors in order to develop new efficient catalysts that perform the cross-metathesis of olefins, ROMP and RCM. Subsequently, we had developed cross-metathesis of terminal olefins (CM) as well as cross-linked metathesis of enyne (EYCM) which, in tandem mode, led to direct functionalizations of the products formed by hydrogenations and/or oxidations affording various polyfunctional compounds. Thus, we have synthesized buta-1,3-diene derivatives, an ester, and an acrylonitril derivatives, a silylated amine, a bisimine, a bisamine, a monoformamide and a formamidate, an imidazolium salt, a chloroacetamide, a iodoacetamide and a formamidine with a thioalyl ring.

**Keywords :** Cross metathesis (CM) , enyne cross metathesis (EYCM), *N*-Heterocyclic carbenes (NHC), catalytic hydrogenation, catalytic oxidation, tandem reaction.