



N° d'ordre: 16/2014

THÈSE DE DOCTORAT

dans le cadre d'une cotutelle entre l'Université Sidi Mohamed Ben Abdellah
&
L'École Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier
Présentée Par

Mlle: Dounia TOUMMINI

Spécialité : Chimie Organique, Minérale et Industrielle

**Arylation de nucléophiles, par catalyse au cuivre
ou au fer,
ou en milieu superbasique en absence de métal
de transition**

Thèse présentée et soutenue le 12/05/2014 devant le jury composé de :

Marc TALLEFER,	Directeur de recherche,	ENSCM	Directeur de thèse
Fouad OUZZANI,	Professeur,	Fst Fès	Directeur de thèse
Youssef RODI KANDRI,	Professeur,	Fst Fès	Directeur de thèse
Thierry CONSTANCIEUX,	Professeur,	ISM Marseille	Rapporteur
El Mestafa EL HADRAMI,	Professeur,	Fst Fès	Rapporteur
El Mestafa RAKIB	Professeur,	Fst Béni Mellal	Rapporteur
Thierry OLLEVIER,	Professeur,	Université Laval Canada	Examineur
Abdelrhani ELACHQAR,	Professeur,	FS Dhar El Mehrez Fès	Examineur
Armelle OUALI,	Chargé de recherche,	LCC Toulouse	Examineur

Laboratoires d'accueil :

- ❖ Laboratoire de Chimie Organique Appliquée Faculté des Sciences et Techniques, Centre d'études Doctorales Sciences et Techniques de l'ingénieur : Sciences et Génie de la Matière, de la Terre et de la Vie, Université Sidi Mohamed Ben Abdellah Fès.
- ❖ Laboratoire d'Architectures Moléculaires et Matériaux Nanostructurés, Ecole Doctorale : Sciences Chimique Balard, Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier.



Auteur : Dounia Toummini

Année : 2014

Résumé

Cette thèse s'inscrit dans le cadre très général de la recherche de nouvelles méthodes de synthèse éco-compatibles.

Dans la première partie, intitulée « *Arylation catalysée au cuivre d'hétérocycles azotés par des sels d'aryldiazonium* », nous avons présenté nos travaux décrivant le premier exemple d'une réaction de type Sandmeyer permettant la formation d'une liaison carbone-azote (C-N). Nos systèmes permettent, en effet, l'arylation de nucléophiles azotés, essentiellement de type pyrazole, à partir d'électrophiles d'aryldiazoniums. Les motifs obtenus, les arylpyrazoles, sont des molécules extrêmement répandues, aux nombreuses applications dans le domaine des sciences de la vie mais aussi des matériaux.

Les conditions que nous utilisons sont extrêmement douces puisqu'elles ne font appel qu'à des quantités catalytiques de cuivre et d'acide acétique. Par ailleurs, ce système fonctionne à température ambiante sans nécessité la présence de ligands, additifs ou bases.

Enfin l'azote (N₂) libéré dans le milieu est inerte et sans impact dans le milieu réactionnel.

Dans une seconde partie, intitulée « *Synthèse des biaryles symétriques à partir des aryllithiens, en présence d'un catalyseur au fer* », nous avons décrit un nouveau système catalytique au fer, permettant la synthèse directe de dérivés biaryliques symétriques à partir d'aryllithiens générés *in situ* et d'halogénures d'aryles, dans des conditions de températures très douces en utilisant un système catalytique au fer, en absence de ligands. La procédure, qui se déroule *via* l'échange quantitatif *in situ* d'halogénure d'aryle avec les alkyllithiums, permet un excellent contrôle de la réactivité et de la sélectivité.

Enfin, dans une dernière partie intitulée « *Synthèse directe des biarylméthanés sans un métal de transition* », nous avons mis en évidence une nouvelle méthode de synthèse de biarylméthanés dissymétriques par couplage en milieu super basique de cétones benzyliques énolisables avec des dérivés aromatiques iodés. Dans ces conditions, la présence d'un catalyseur métallique n'est plus nécessaire pour obtenir ces molécules qui présentent un fort intérêt dans le domaine pharmaceutique et dans celui des matériaux.

Abstract

This thesis is part of a very general search for new synthetic eco-friendly methods.

In the first part, entitled "*Arylation catalyzed by copper nitrate salts aryldiazonium heterocycles*", we present our work describing the first example of a Sandmeyer reaction type allowing the formation of a carbon-nitrogen bond (C-N). Our systems can, indeed, arylate nitrogen nucleophiles, essentially pyrazole, from aryldiazoniums electrophiles. The patterns obtained, the arylpyrazoles, are extremely common in the field of life and also in materials.

The experimental procedures we use are extremely mild, as they involve only catalytic amounts of copper and acetic acid. Furthermore, this system operates at room temperature without the presence of ligand, base or additive.

As a side product of the reaction, nitrogen (N₂) is released into the medium but without impacting on the inert atmosphere of the reaction.

In the second part, entitled "*Synthesis of symmetrical biaryls from aryllithiens in the presence of an iron catalyst*", we describe a new iron catalytic system that allows the direct synthesis of symmetrical biaryl derivatives from aryllithiens, generated *in situ* from aryl halides under very mild temperature conditions, using an iron catalyst system in the absence of ligands. The procedure which takes place *via* an *in situ* quantitatively generated aryl halide with alkyllithiums exchange, provides an excellent control of reactivity and selectivity.

Finally, in the last section entitled "*Direct Synthesis of biarylmethanes without a transition metal*", we demonstrate a new method for the synthesis of unsymmetrical biarylmethanes in a super basic medium of benzyl ketones, with enolizable iodinated aromatic compounds. Under these conditions, the presence of a metal catalyst is not necessary. The molecules obtained have a strong interest in the pharmaceutical field and in materials.

Table des matières

CHAPITRE 1	13
I. LES SELS D'ARYLDIAZONIUM	15
I.1. SYNTHÈSE DES SELS D'ARYLDIAZONIUM	15
I.1.1. Diazotation d'arylamines par des nitrites alcalins et des acides minéraux (milieu protique).....	15
I.1.2. Diazotation d'arylamines en milieux organiques aprotiques	17
I.1.3. Synthèse des sels d'aryldiazonium à partir d'autres dérivés.	17
a) <i>A partir du N-nitrosoacétylarylamine</i>	17
b) <i>A partir des aldimines aromatiques</i>	18
c) <i>A partir des composés aromatiques</i>	18
I.2. REACTIVITE ET APPLICATION SYNTHETIQUE DE SELS D'ARYLDIAZONIUM.....	19
I.2.1. Réactions principales impliquant les sels d'aryldiazonioms sans faire appel à des catalyseurs	19
I.2.2. Arylation des nucléophiles par les sels d'aryldiazonioms catalysé par un métal de transition	21
I.2.2.1. Catalyse par le palladium	21
a) <i>Réaction de Heck-Matsuda</i>	21
b) <i>Réaction de Suzuki-Miyaura</i>	24
c) <i>Réaction de Sonogashira</i>	27
d) <i>Réaction de Stille</i>	28
I.2.2.2. Catalyse par le cuivre	29
a) <i>Réaction de Sandmeyer</i>	29
b) <i>Réaction de Meerwein</i>	32
II. ARYLATION DES HETEROCYCLES AZOTES	34
II.1. METHODES D'ARYLATION NON CATALYTIQUES.....	35
II.1.1. Arylation par les halogénures d'aryles	35
II.1.2. Autres méthodes d'arylation	36
II.2. ARYLATIONS CATALYSEES PAR LES METAUX DE TRANSITION	37
II.2.1. Catalyse par le cuivre	37
a) <i>Arylation par les halogénures d'aryles: condensation d'Ullmann</i>	37
b) <i>Arylation par les triarylbismutanes</i>	43
c) <i>Arylation par les arylplomb triacétates</i>	44
d) <i>Arylation par les arylboroniques</i>	45
e) <i>Arylation par les aryltriméthoxysilanes</i>	47
f) <i>Arylation par les aryltriméthylstannanes</i>	48
g) <i>Arylation par les sels de diaryliodonium</i>	48
II.2.2. Catalyse par le palladium	49
II.2.3. Catalyse par le nickel	51
II.2.4. Catalyse par le cobalt	52
II.2.5. Catalyse par le fer.....	53
III. NOUVEAU SYSTEME D'ARYLATION D'HETEROCYCLES AZOTES PAR DES SELS D'ARYLDIAZONIUMS	54
III.1. ETUDE PRELIMINAIRE: ARYLATION DU PYRAZOLE PAR LE BENZENEDIAZONIUM	54
III.2. GENERALISATION DE L'ARYLATION DU PYRAZOLE A D'AUTRES ARYLDIAZONIUMS.....	58

III.3. GENERALISATION A D' AUTRES ANILINES ET A D' AUTRES HETEROCYCLES AZOTES.....	61
III.4. PROPOSITION DU MECANISME	64
IV. CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....	65
CHAPITRE 2.....	68
I. INTRODUCTION	70
II. ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE SUR LA SYNTHÈSE DES BIARYLES SYMÉTRIQUES.....	73
II.1. METHODES GÉNÉRALES DE SYNTHÈSE DE BIARYLES SYMÉTRIQUES.....	73
II.1.1. Conditions réductrices : homocouplage des halogénures d'aryles.....	73
II.1.2. Conditions oxydantes : homocouplage d'organométalliques aryliques	76
II.1.2.1. Homocouplage d'arylstanniques	76
II.1.2.2. Homocouplage d'arylsilanes.....	78
II.1.2.3. Homocouplage d'arylzinciques.....	80
II.1.2.4. Homocouplage d'arylboroniques	81
II.1.2.5. Homocouplage d'arylmagnésiens	84
II.1.2.6. Homocouplage d'aryllithiens.....	86
<i>a) Utilisation de métal en quantité stœchiométrique</i>	<i>86</i>
<i>b) Utilisation de métal en quantité catalytique en présence d'un oxydant.....</i>	<i>87</i>
<i>c) Utilisation de métal en quantité catalytique en absence d'un oxydant</i>	<i>89</i>
II.2. CONCLUSION	90
III. NOUVEAU SYSTÈME CATALYTIQUE AU FER POUR L'HOMOCOUPAGE D'ARYLLITHIENS GÉNÉRÉS <i>IN SITU</i> A PARTIR DES HALOGENURES D'ARYLES.....	91
III.1. ETUDE PRELIMINAIRE: HOMOCOUPAGE DU PHENYLLITHIUM GÉNÈRE A PARTIR DU BROMOBENZÈNE.....	91
III.2. GENERALISATION DE LA RÉACTION D'HOMOCOUPAGE D'ARYLLITHIENS SYNTHÉTISÉS <i>IN</i> <i>SITU</i> A PARTIR DES BROMURES D'ARYLES.....	94
III.3. HOMOCOUPAGE CATALYSE AU FER DE LA BROMOPYRIDINE, D'HALOGENURES DE VINYLE, D'ALCYNES, DU BROMURE DE BENZYLE OU DU 2-BROMOMETHYL-BROMOBENZÈNE.	96
III.4. SYNTHÈSE D'O-BIARYLES SYMÉTRIQUES A PARTIR D'ARYLLITHIENS GÉNÉRÉS <i>IN SITU</i> EN UTILISANT L'ORTHO-LITHIATION.	98
III.5. PROPOSITION DU MECANISME.	99
IV. CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....	101
CHAPITRE 3.....	106
I. INTÉRÊT DES BIARYLMÉTHANES	108
II. BIBLIOGRAPHIE: PRINCIPALES VOIES D'ACCÈS AUX BIARYLMÉTHANES.....	110
II.1. METHODES CATALYTIQUES	110
II.1.1. Méthodes catalysées par des métaux de transition.....	111
a) Synthèse des biarylméthanés à partir d'halogénures de benzyle et de nucléophiles aryliques (voie A).	111
b) Synthèse des biarylméthanés à partir d'halogénures ou pseudohalogénures d'aryle et de nucléophiles benzyliques ou des arylcétones (voie B).	118
c) Synthèse des biarylméthanés à partir d'éthers benzyliques et de nucléophiles aryliques ou d'arènes (voie C).....	123
II.1.2. Méthodes catalysées par d'autres métaux	126

II.2. METHODES NE FAISANT PAS APPEL A DES METAUX.....	128
II.3. CONCLUSION	129
III. NOUVEAU SYSTEME DE SYNTHESE DE BIARYLMETHANES A PARTIR DES DERIVES DE CETONES BENZYLIQUES ET D'HALOGENURES D'ARYLES EN PRESENCE D'UNE SUPERBASE.....	130
III.1. ETUDE PRELIMINAIRE: REACTION DE COUPLAGE ENTRE L'IODOBENZENE ET LA BENZYMETHYLKETONE.....	130
III.2. GENERALISATION DE LA REACTION: SYNTHESE DE BIARYLMETHANES A PARTIR DE L'IODOBENZENE ET DES DERIVES DE CETONES BENZYLIQUES.....	132
III.3. GENERALISATION DE LA REACTION : SYNTHESE DE BIARYLMETHANES A PARTIR DES DERIVES D'HALOGENURES D'ARYLES ET DE LA BENZYMETHYLKETONE.....	134
III.4. GENERALISATION DE LA REACTION: SYNTHESE DE BIARYLMETHANES A PARTIR DES DERIVES D'HALOGENURES D'ARYLES ET DES DERIVES D'ARYLACETONES.....	136
III.5. PROPOSITION DU MECANISME	137
IV. CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....	138
PARTIE EXPERIMENTALE.....	142
III.1. CHAPITRE I : ARYLATION CATALYSEE AU CUIVRE D'HETEROCYCLES AZOTES PAR DES SELS D'ARYLDIAZONIUM.....	143
III.2. CHAPITRE II : SYNTHESE DES BIARYLES SYMETRIQUES A PARTIR DES ARYLITHIENS, EN PRESENCE D'UN CATALYSEUR AU FER.....	143
I. TECHNIQUES ANALYTIQUES	144
II. METHODES GENERALES.....	144
II.1. QUALITE ET CONSERVATION DES REACTIFS	144
II.2. MISE EN ŒUVRE DES REACTIONS ET PURIFICATION DES PRODUITS.....	145
III. PARTIE EXPERIMENTALE PAR CHAPITRE.....	146
III.1. CHAPITRE 1 : ARYLATION CATALYSEE AU CUIVRE D'HETEROCYCLES AZOTES PAR DES SELS D'ARYLDIAZONIUM.....	146
III.1.1 Purification du précurseur au cuivre	146
III.1.2 Synthèse des produits de couplage.....	146
III.2. CHAPITRE 2 : SYNTHESE DES BIARYLES SYMETRIQUES A PARTIR DES ARYLITHIENS, EN PRESENCE D'UN CATALYSEUR AU FER	153
III.2.1. Réaction d'homo-couplage par des aryllithiens synthétisés <i>in situ</i> à partir des bromures d'aryles.....	153
III.2.2. Caractérisation des produits de couplage.....	154
III.3. CHAPITRE 3 : SYNTHESE DIRECTE DES DIARYLMETHANES SANS UN METAL DE TRANSITION..	160
III.3.1. Synthèse des produits de couplage.....	160
III.3.2. Caractérisation des produits de couplage.....	160