



---

## Liste des abréviations

---

Ar : Aryle  
aq. : aqueux  
ACN : acétonitrile  
AcOH : acide acétique  
BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub> : diéthylétherate de trifluorure de bore  
CuCN : cuivre de cyanure  
DCM : dichlorométhane  
DMF : diméthylformamide  
DMSO : diméthylsulfoxyde  
EtOH : éthanol  
HBF<sub>4</sub> : acide tétrafluoroborique  
HCl : acide chlorhydrique  
HONO : acide nitreux  
KOAc : acetate de potassium  
KOtBu : tert-butoxyde de potassium  
MeSO<sub>3</sub>H : acide méthylsulfonique  
N<sub>3</sub> : azoture  
NaOAc : acétate de sodium  
NaONO : nitrite de sodium  
NO<sup>+</sup> : nitroso  
NO<sup>+</sup>HSO<sub>4</sub><sup>-</sup> : hydrosulfate de nitrosyle  
Pd(OAc)<sub>2</sub> : acétate de palladium (II)  
SCN : thiocyanate  
T A : température ambiante  
t-BuONO : tert-butylnitrite  
TEMPO : (2,2,6,6-Tetraméthyl-piperidin-1-yl)oxyl  
THF : tétrahydrofurane  
TsOH : acide p-toluènesulfonique

---



---

## *Préambule*

Le travail proposé dans cette mémoire se divise en trois chapitres :

- Le premier chapitre a pour objet une mise au point bibliographique décrivant la chimie des sels d'aryldiazonium : méthodes de synthèse, réactivités et applications.
  
- Dans le deuxième chapitre nous décrivons l'état de l'art des méthodes de synthèse des stilbènes par réaction de Mizoroki-Heck sans métal et aussi par arylation de Meerwein.
  
- Enfin dans un troisième chapitre, nous présenterons nos résultats portant une nouvelle méthode d'arylation du styrène par des sels d'aryldiazonium en absence des métaux de transition. Nos résultats seront présentés après une optimisation de cette voie d'accès à ces molécules.

## *Table des matières*

---



|   |          |
|---|----------|
| <b>Chapitre 1 : Sel d'aryldiazonium – Bibliographie.....</b>  | <b>1</b> |
| I- Introduction .....   | 2        |
| II- Historique .....  | 2        |
| III- Synthèse des sels d'aryldiazonium .....  | 3        |
| III-1- Diazotation d'arylamines par des nitrites alcalins et des acides minéraux (milieu protique)..... | 3        |
| III-2- Diazotation d'arylamines en milieux organiques aprotiques.....                                   | 4        |
| III-3- A partir du N-nitrosoacétylarylamine .....   | 5        |
| III-4- Autres méthodes .....  | 6        |
| III-4-1- A partir de nitroaniline .....   | 6        |
| III-4-2- A partir de l'arylhydrazone .....  | 7        |
| III-4-3- A partir d'arylamine et d'acide p-toluènesulfonique .....                                      | 7        |
| IV- Applications synthétiques des sels d'aryldiazonium .....  | 8        |
| IV-1- Réactions de dédiazotation avec départ de l'azote moléculaire.....                                | 8        |
| IV-1-1- Hydro-dédiazotation .....   | 8        |
| IV-1-2- Halogène- et pseudo-halogène-dédiazotation .....  | 9        |
| IV-1-2-1- Chloro-, bromo-, iodo- et pseudo-halogène-dédiazotation : réaction de Sandmeyer.....          | 9        |
| IV-1-2-2- Fluoro-dédiazotation : réaction de Balz-Schiemann.....  | 10       |
| IV-1-3- Carbone-dédiazotation.....  | 11       |
| IV-1-3-1- Réaction de Meerwein.....   | 11       |
| IV-1-3-2- Réaction de Gomberg-Bachmann.....   | 12       |
| IV-1-3-3- Dédiazotation avec décarboxylation concomitante en ortho - Synthèse d'arynes.....             | 13       |
| IV-1-3-4- Dédiazotation via un intermédiaire arylpalladium.....   | 14       |



|   |           |
|---|-----------|
| IV-1-3-4-a- Réaction de Heck-Matsuda.....   | 15        |
| IV-1-3-4-b- Réaction de Suzuki-Miyaura.....   | 16        |
| IV-1-3-4-c- Réaction de Stille.....   | 17        |
| IV-1-3-4-d- Réaction de Sonogashira.....  | 18        |
| IV-1-4- Autres séquences impliquant une étape hétéroatome – dédiazotation.....                          | 19        |
| IV-1-4-1- Hydroxy-dédiazotation.....  | 19        |
| IV-1-4-2- Azido-dédiazotation.....  | 20        |
| IV-1-4-3- Réaction avec d'autres éléments.....  | 20        |
| IV-2- Réactions de couplage azo.....  | 21        |
| IV-2-1- C-couplage.....   | 21        |
| IV-2-1-1- Couplage avec des substrats aromatiques.....  | 21        |
| IV-2-1-2- Couplage avec les groupements méthyle, méthylène ou méthine activés...22                      |           |
| IV-2-2- N-couplage.....   | 24        |
| IV-2-3- P-couplage.....   | 26        |
| IV-2-4- O-couplage.....   | 27        |
| IV-2-5- S-couplage.....   | 27        |
| IV-3- Réduction en hydrazines.....  | 28        |
| V- Groupements diazonium comme groupements "spectateurs".....   | 28        |
| <b>Chapitre 2 : Etat de l'art : Réaction de Mizoroki-Heck sans métal et arylation de Meerwein .....</b> | <b>31</b> |
| I- Introduction .....   | 32        |
| II- Réactions de type Heck sans métal en partant d'arylhalogénés .....                                  | 32        |
| II-1- A partir d'arylhalogéné et du styrène.....  | 32        |
| II-2- A partir d'arylhalogéné et du 1,1 diphényléthylène .....  | 32        |



|  |           |
|--|-----------|
| II-3- A partir d'arylhalogéné et alcène en présence d'irradiation $h\nu$ .....   | 33        |
| III- Arylation de Meerwein.....  | 33        |
| III-1- Arylation de Meerwein en présence du cuivre.....  | 33        |
| III-2- Arylation de Meerwein en présence de fer ou du titane.....  | 34        |
| III-3- Arylation de Meerwein sans métal.....   | 35        |
| III-4 - Oxyarylation d'alcènes.....  | 35        |
| <b>Chapitre 3 : Nouveau système d'arylation du styrène par des sels d'aryldiazonium en absence des métaux de transition – Résultats.....</b> | <b>36</b> |
| I- Introduction .....  | 37        |
| II- Synthèse des sels d'aryldiazonium utilisés dans les couplages .....  | 37        |
| III- Nouveau système d'arylation du styrène par des sels d'aryldiazonium en absence des métaux de transition.....                            | 40        |
| III-1- Optimisation de la réaction.....  | 41        |
| III-1-1- Le choix de la base.....  | 41        |
| III-1-2- Optimisation des additifs .....   | 42        |
| III-1-3- Optimisation des conditions.....  | 42        |
| III-1-4- Optimisation de la dilution .....   | 43        |
| III-1-5- Optimisation à la catalyse au fer.....  | 44        |
| III-1-6- Optimisation d'addition de l'eau .....  | 44        |
| III-1-7- Compréhension du mécanisme .....  | 45        |
| III-2- Applications de cette réaction avec variation des sels d'aryldiazonium .....  | 45        |
| III-3- Applications de cette réaction avec variation des substituants du styrène.....  | 50        |
| IV- Proposition du mécanisme.....  | 52        |
| <b>V- Conclusion .....</b>   | <b>54</b> |
| <b>Partie expérimentale .....</b>  | <b>56</b> |



|  |           |
|--|-----------|
| I- Techniques analytiques.....   | 57        |
| II - Méthodes générales.....   | 58        |
| II - 1 - Qualité et conservation des réactifs.....                               | 58        |
| II - 2 - Mise en œuvre des réactions et purification des produits.....           | 58        |
| III - Partie expérimentale.....  | 58        |
| III - 1 - Synthèse des sels d'aryldiazonium .....                                | 58        |
| III - 2 - Synthèse des produits de couplage d'aryldiazonium avec le styrène..... | 60        |
| <b>Références bibliographiques .....</b>   | <b>62</b> |



# Chapitre 1

Rapport-Gratuit.com



## I- Introduction

Les sels d'aryldiazonium sont des composés qui possèdent un groupement  $-N_2^+$  et un contre-anion. Ces composés sont connus par leurs caractères instables et leurs grandes réactivités. Dans certains cas, ils se dégradent facilement à température ambiante et le plus souvent leur synthèse s'effectue à basse température. Les sels de diazonium aromatiques, stabilisés par résonance, sont plus stables que les sels de diazonium aliphatiques qui sont très instables voire même inexistantes.

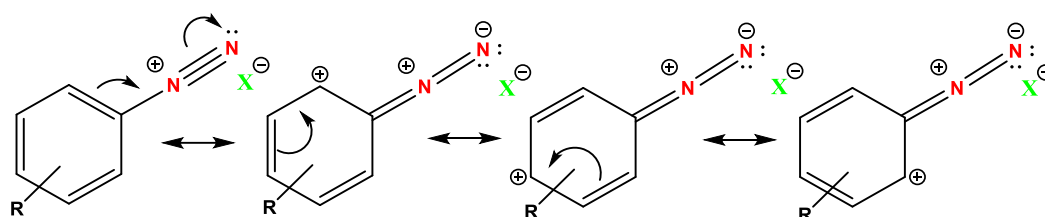


Schéma 1: Sels d'aryldiazonium stabilisés par résonance

Dans le cadre de ce chapitre, nous discuterons donc des méthodes de préparation des sels d'aryldiazonium.

## II- Historique

Les sels d'aryldiazonium ont été découverts au XIXe siècle, et exactement en 1858 par le chimiste allemand Johann Peter Griess<sup>1</sup> (1829-1888), et leur usage en synthèse s'est rapidement démocratisé.<sup>2</sup> Ils ont rapidement trouvé des applications dans divers procédés industriels.

Les synthèses de ces composés ont débuté en 1860 en Angleterre et en Allemagne. Les industries chimiques de ces deux grandes puissances industrielles ont déposées de nombreux brevets dans la deuxième moitié du XIXème siècle.

Les ions diazonium sont également utilisés pour la synthèse de composés organiques comprenant un pont azoïque hétérocyclique. Notamment pour la synthèse de la cinnoline (synthèse de Widman-Stoermer, 1884) utilisée en pharmacologie, ainsi que pour la synthèse de la triazine (synthèse de Bamberger, 1892) utilisée dans les processus d'extraction liquide-liquide, notamment pour la séparation de l'uranium.

Le groupement  $N_2^+$  est un excellent groupement partant, il intervient au cours de diverses réactions de substitutions nucléophiles telles que la réaction de Sandmeyer





(halogénéation, 1884), la réaction de Gomberg-Bachmann (couplage benzylique, 1924), la réaction de Schiemann (fluoruration, 1927) et la réaction de Meerwein (arylation, 1939).

### III- Synthèse des sels d'aryldiazonium

Les sels d'aryldiazonium sont communément préparés à partir de l'arylamine correspondante en présence d'une source de nitrite,<sup>3</sup> ou par d'autres méthodes.

#### III-1- Diazotation d'arylamines par des nitrites alcalins et des acides minéraux (milieu protique)

Lorsque la réaction est effectuée en milieu aqueux, le sel de diazonium est généralement préparé en employant le nitrite de sodium en milieu acide fort.<sup>4</sup>

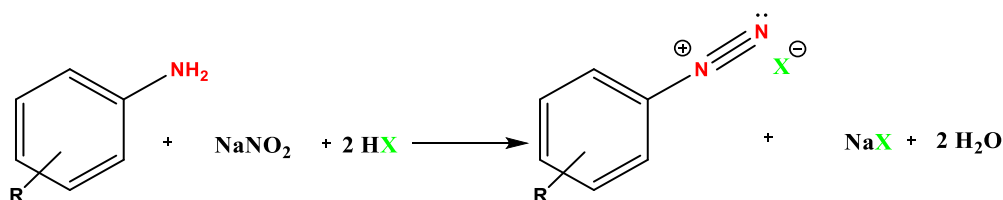


Schéma 2: Réaction de synthèse d'aryldiazonium en milieu protique

Les sels d'aryldiazonium résultent d'une réaction entre  $\text{NO}^+$  et les arylamines.

Dans un premier temps  $\text{NO}^+$  provient de  $\text{HNO}_2$  instable généré in situ par réaction d'un acide  $\text{HX}$  sur  $\text{NaNO}_2$ .

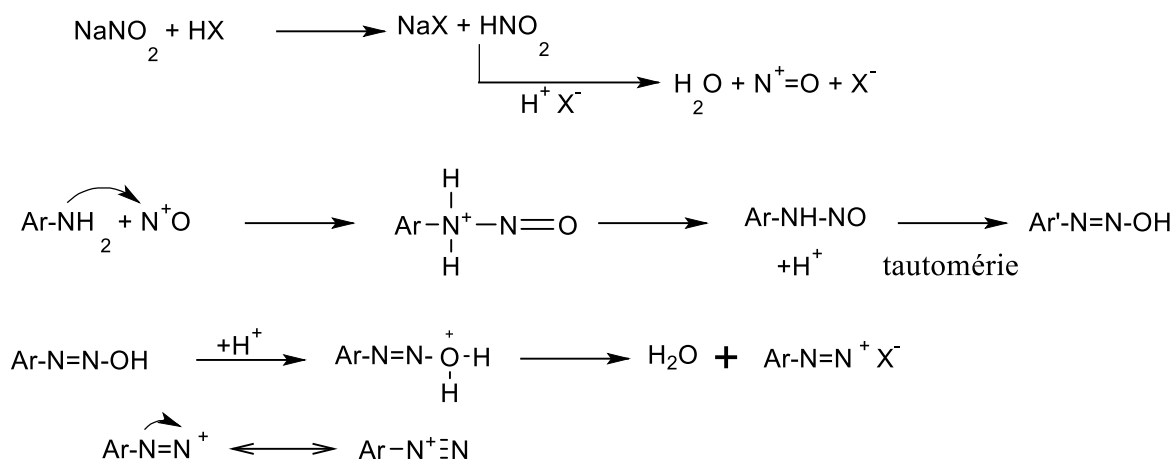


Schéma 3: mécanisme de diazotation d'arylamine

Lorsque l'arylamine porte des substituants R électroattracteurs donc faiblement basique, cette procédure de diazotation est plus difficile à mettre en œuvre parce que l'équilibre entre



l'arylamine et l'ammonium conjugué est déplacé en faveur de l'arylamine qui, selon les cas, peut être insoluble dans le milieu aqueux. Dans ce cas, la diazotation est possible en milieu acide sulfurique concentré (90-96%).<sup>5</sup> Il est à noter que les nitrites alcalins mis en milieu acide sulfurique dilué libèrent spontanément des oxydes d'azote. En revanche, à basse température, ils peuvent être dissous dans l'acide sulfurique concentré sans évolution de gaz avec formation de l'hydrosulfate de nitrosyle  $\text{NO}^+ \text{HSO}_4^-$ .

Le choix de l'acide est très important et détermine la nature du contre-anion qui conditionne la stabilité du sel de diazonium obtenu. Les tétrafluoroborates ou hexafluorophosphates de diazonium sont en général les plus stables.

Pour certaines applications spécifiques, il est utile de préparer les sels d'aryldiazonium en milieu organique. L'action d'un nitrite d'alkyle en présence d'un acide de Lewis tel que  $\text{BF}_3$  est alors une alternative intéressante

### III-2- Diazotation d'arylamines en milieux organiques aprotiques

La plupart des sels de diazonium ont utilisés comme intermédiaires pour la synthèse organique. Leur préparation en milieu organique anhydre est donc souvent un préalable indispensable. Or, dans les procédures discutées ci-dessus, l'eau est à la fois le solvant et le sous-produit de la diazotation.

Les procédures alternatives utilisent les nitrosyles, soit sous la forme d'halogénures de nitrosyles (Schéma 4), soit préparés in situ par action de nitrites d'alkyles avec  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  ou  $\text{TiX}_4$  ( $\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}$ ) selon la méthode de Doyle (Schéma 5).<sup>6</sup>

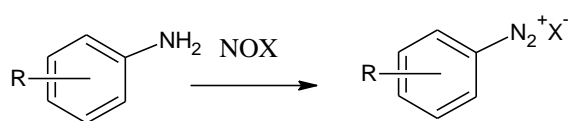


Schéma 4 :

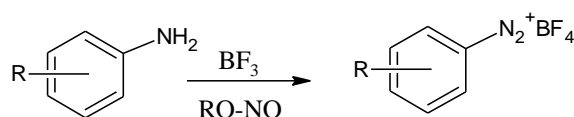
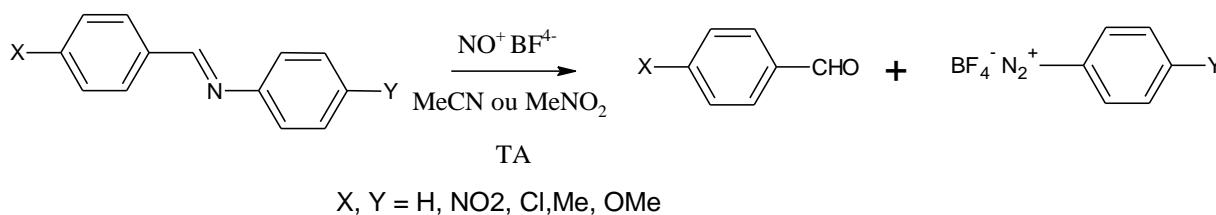
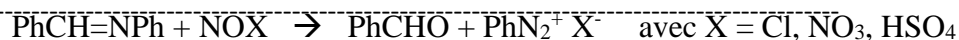


Schéma 5 :

#### Réaction de synthèse d'aryldiazonium en milieu aprotique

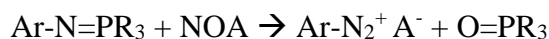
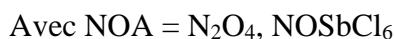
En 1984, l'équipe de Weiß a montré que la *N,N*-bis(triméthylsilyl)aniline réagit avec un halogénure de nitrosyle généré in situ à partir d'un nitrite d'alkyle pour conduire au sel de diazonium correspondant.<sup>7</sup>

Les aldimes aromatiques peuvent être diazotées dans ces conditions pour donner le sel de diazonium correspondant <sup>8</sup> :



**Schéma 6 : Réaction de synthèse d'aryldiazonium à partir d'aldimines aromatiques**

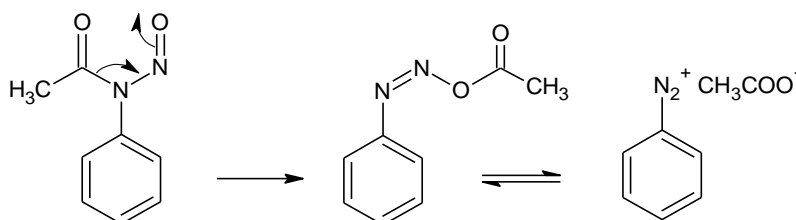
D'autres agents de diazotation comme NOBF<sub>4</sub> ou NOSbF<sub>6</sub> ont été utilisés avec de bons rendements.<sup>9</sup> Ce type de réactifs sensibles à l'humidité nécessite des conditions anhydres. D'une manière générale, les précurseurs de motif ArN=X où X est un groupement carboné (isocyanate),<sup>10a,b</sup> phosphoré (phosphazène)<sup>10c</sup> ou soufré (ArN=S=O)<sup>10d</sup> peuvent être diazotés de la même façon.



**Schéma 7 : synthèse d'aryldiazoniums à partir du motif ArN=X (X = NCO, NSO, NPR<sub>3</sub>)**

### III-3- A partir du N-nitrosoacétylarylamine

Le N-nitroso-N-acétylarylamine se réarrange via un intermédiaire à cinq centres pour former un 1-acétoxy-2-aryldiazène en équilibre avec le sel de diazonium dissocié.<sup>11</sup> Dans ce cas, le sel de diazonium aromatique n'est pas isolé, mais cette méthode peut être utilisée pour préparer in situ le sel de diazonium,<sup>12</sup> ou comme précurseur d'aryne,<sup>13</sup> ou d'arylpalladium.<sup>14</sup>



**Schéma 8 : Synthèse d'arylamine à partir du N-nitrosoacétylarylamine**



### III-4- Autres méthodes

En 1887, Fischer et Heppe ont trouvé une méthode d'introduction du sel de diazonium sur un composé aromatique par action de l'acide nitreux.<sup>15</sup> Cette méthode est dite "directe" parce qu'elle effectue les trois étapes de nitrosation, réduction et diazotation en une seule opération. La première étape de nitrosation est suivie par la réduction du groupement nitroso en diazonium.

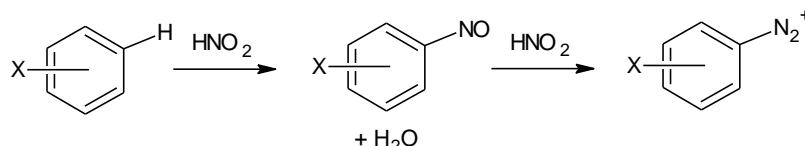


Schéma 9 : Synthèse d'arylamine à partir des composés aromatiques

En 1957, cette méthode a été révisée par Bamberger<sup>16</sup> et Tedder.<sup>17</sup> L'inconvénient principal de cette stratégie est qu'elle ne fonctionne qu'avec les noyaux aromatiques électroenrichis.

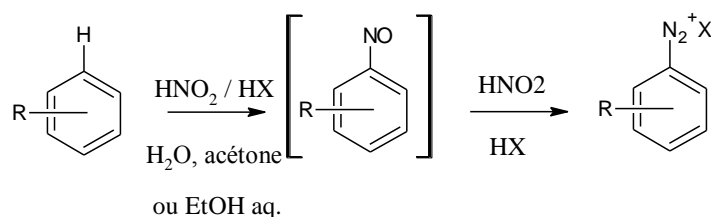
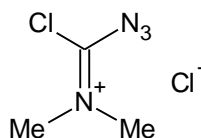


Schéma 10 : synthèse d'aryldiazonium à partir des composés aromatiques

En 1980, l'équipe de Kokel et Viehe a décrit l'utilisation du chlorure d'(azidochlorométhylène)diméthylammonium pour l'introduction directe du groupement diazonium sur le phénol.<sup>18</sup>



chlorure d'(azidochlorométhylène)diméthylammonium

#### III-4-1- A partir de nitroaniline

Lors du traitement de certains dérivés de nitroaniline avec l'acide chlorhydrique dans l'acide acétique, Meldola et Eyre ont observé la formation du chlorure de diazonium correspondant.<sup>19</sup>

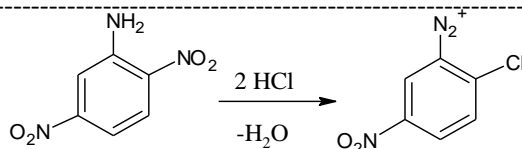


Schéma 11 : synthèse d'aryldiazonium à partir de nitroaniline

En chauffant le produit N-nitro issu de la nitration contrôlée des nitroanilines, Atkins et Wilson ont obtenu un zwitterion à la suite d'une réaction dismutative : le groupement nitroamino est réduit en diazonium et le carbone ortho est oxydé.<sup>20</sup>

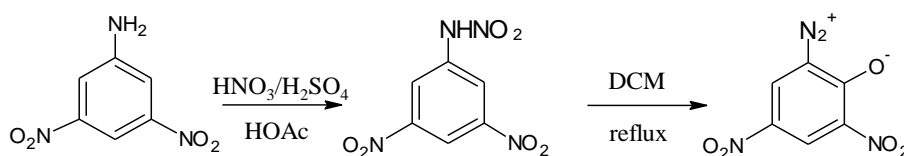


Schéma 12 : synthèse d'aryldiazonium à partir de nitroaniline

### III-4-2- A partir de l'aryldiazone

Lorsque l'aryldiazone de benzaldéhyde est traitée avec O<sub>2</sub>, le peroxyde correspondant peut être isolé. Ce produit, en présence soit de 2-naphtol soit de N,N-diméthylaniline, se réarrange pour donner le sel de diazonium correspondant.<sup>21</sup> Cette voie de synthèse n'a toutefois pas d'application pratique en raison de son faible rendement et des sous-produits formés.

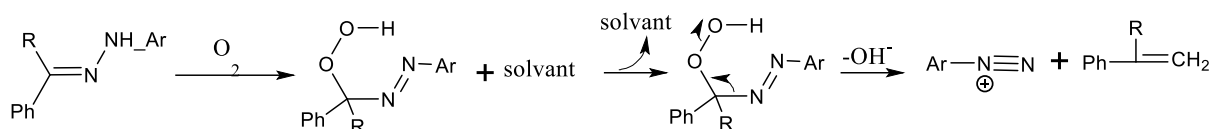


Schéma 13 : synthèse d'aryldiazonium à partir de l'aryldiazone

### III-4-3- A partir d'arylamine et d'acide p-toluènesulfonique

Récemment, Filimonov et coll. ont rapporté une autre méthode de préparation de tosylate de diazonium en utilisant une résine nitrée en présence d'amine et d'acide p-toluènesulfonique dans le méthanol ou l'acide acétique glacial.<sup>22</sup>

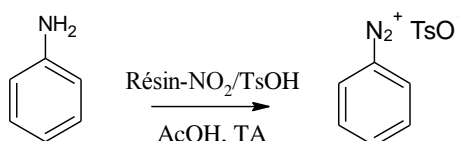
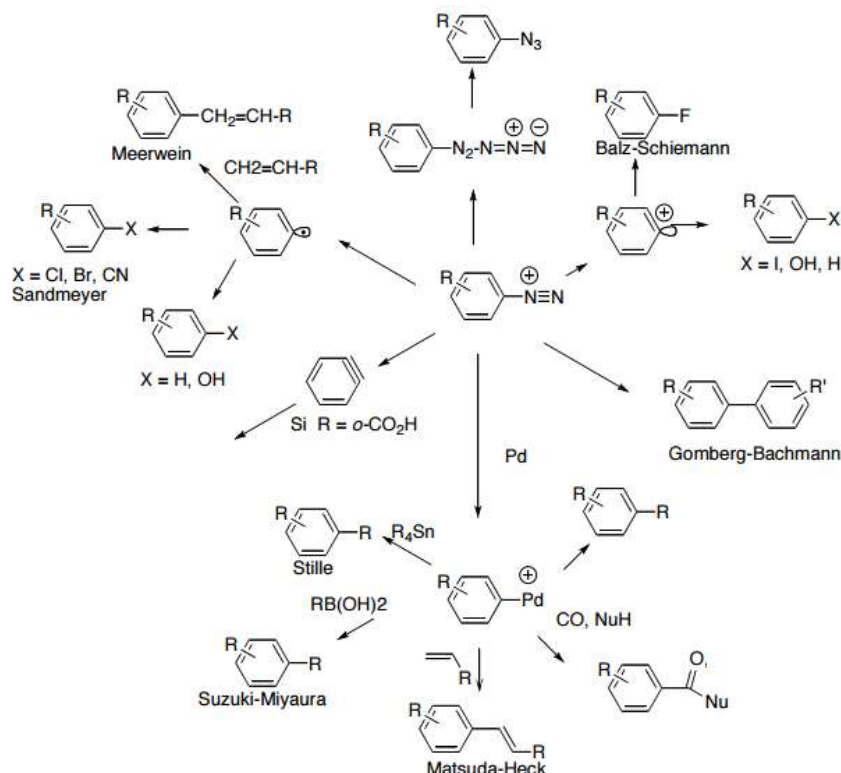


Schéma 14 : synthèse d'aryldiazonium à partir d'arylamine et d'acide p-toluènesulfonique

## IV- Applications synthétiques des sels d'aryldiazonium

Bien que le premier sel de diazonium ait été découvert dès 1858, les sels de diazonium jouent toujours un rôle important comme intermédiaires synthétiques dans la chimie organique. Les réactions principales qui impliquent les sels de diazonium peuvent être classées en deux catégories selon qu'elles impliquent ou non le départ de l'azote moléculaire (Schéma 15).

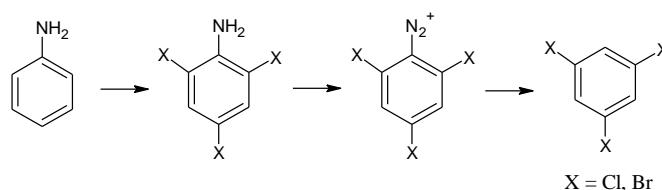
### IV-1- Réactions de dédiazotation avec départ de l'azote moléculaire



**Schéma 15 : Réactions de dédiazotation avec départ de l'azote moléculaire**

#### IV-1-1- Hydro-dédiazotation

Le 1,3,5-trichloro- ou 1,3,5-tribromobenzène ne peut pas être synthétisé directement par substitution électrophile sur le noyau aromatique. L'accès à ces produits est possible à partir de l'aniline en trois étapes : i) trihalogénéation, ii) diazotation et iii) hydro-dédiazotation.<sup>23</sup>



**Schéma 16 : Réaction d'hydro-dédiazotation**



D'autres produits d'hydro-déazotation peuvent être envisagés à partir d'une amine<sup>24</sup> avec de bons rendements.

Cette réaction d'hydro-déazotation est aussi très utile pour introduire régiosélectivement un hydrogène isotopique.

Quelques mécanismes<sup>25</sup> sont proposés pour cette réaction d'hydro-déazotation. L'hydrogène introduit peut provenir de plusieurs sources sous forme cationique, radicalaire ou anionique en fonction du solvant ou des agents réducteurs utilisés.<sup>26</sup> Différentes amines aromatiques peuvent être engagées dans cette transformation et les groupements électrodonneurs ou électroattracteurs sont tolérés. Plusieurs solvants comme le méthanol, l'éthanol, le THF et le DMF sont considérés comme des donneurs d'hydrogène.

#### IV-1-2- Halogène- et pseudo-halogène-déazotation

Les dérivés halogéno-<sup>27</sup> et pseudo-halogénoarènes (ArSCN, ArCN) sont des intermédiaires synthétiques importants car ils peuvent être engagés dans la formation de la liaison C-C<sup>28</sup> ou utilisés comme produits pharmaceutiques d'intérêt (parmi les 15 médicaments les plus vendus en 2009 aux Etats Unis, trois sont des chlorures d'aryles et deux sont des fluorures d'aryles).<sup>29</sup>

##### IV-1-2-1- Chloro-, bromo-, iodo- et pseudo-halogène-déazotation : réaction de Sandmeyer

En 1884, en voulant préparer le phénylacétylène par réaction entre le chlorure de benzénediazonium et l'acétylure de cuivre(I), Sandmeyer a obtenu le chlorobenzène comme produit majoritaire (Schéma 17). Aucune trace du produit attendu n'a été observée.<sup>30</sup> L'étude de la réaction a montré que le chlorure de cuivre (I) a été formé in situ et a catalysé le remplacement du groupement diazonium par un atome de chlore.<sup>34</sup> Sandmeyer a montré également que le bromobenzène pouvait être obtenu en utilisant le bromure de cuivre(I), tandis que le cyanure de cuivre(I) conduit à la formation de benzonitrile (Schéma 18).

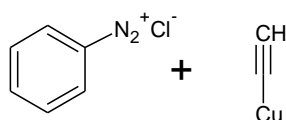


Schéma 17 :

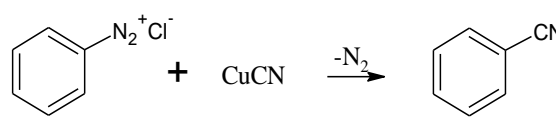


Schéma 18 :

#### Réaction de Sandmeyer



La substitution des sels d'aryldiazonium par les halogénures <sup>31</sup>I (chlorure, <sup>32</sup> bromure <sup>33</sup> et iodure <sup>34</sup>) ou pseudo-halogénures (thiocyanate SCN, <sup>35</sup> azoture N<sub>3</sub> <sup>36</sup>) est donc connue sous le nom de la réaction de Sandmeyer (Schéma 19).

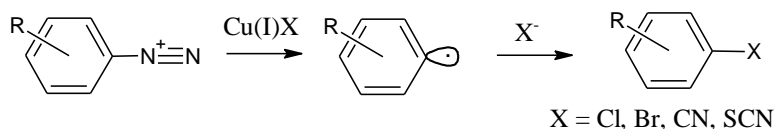


Schéma 19 : Réaction de Sandmeyer

Il est important de noter que le contre-ion du sel de cuivre (I) doit être le même que celui du sel de diazonium, afin d'éviter qu'un mélange de produits se forme. En outre, différentes amines aromatiques peuvent être engagées dans cette transformation et les groupements électro-donneurs ou électro-attracteurs sont tolérés. En fin, la préparation des iodures d'aryles n'exige pas de sel de cuivre (I), une simple addition d'iodure de potassium<sup>37</sup> ou de sodium<sup>38</sup> suffit à l'introduction de l'iode.

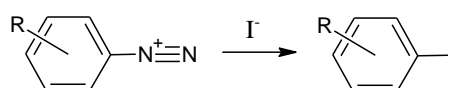


Schéma 20 : Réaction de Sandmeyer

Le mécanisme de la réaction de Sandmeyer n'est pas complètement élucidé. Pendant longtemps le mécanisme invoqué impliquait la participation d'un cation aryle et ce n'est qu'après les travaux de Waters et Kochi qu'un mécanisme radicalaire a été proposé.<sup>39</sup>

#### IV-1-2-2- Fluoro-déazotation : réaction de Balz-Schiemann

La pyrolyse de tétrafluoroborates d'aryldiazonium (ArN<sub>2</sub><sup>+</sup> BF<sub>4</sub><sup>-</sup>) pour former les fluoroarènes correspondants est appelée réaction de Balz-Schiemann (Schéma 21).

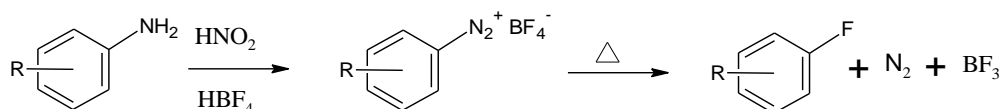


Schéma 21 : Réaction de Balz-Schiemann

Les tétrafluoroborates de diazonium sont relativement stables et peuvent être isolés avec de bons rendements par diazotation d'une amine aromatique en présence de l'acide tétrafluoroborique (HBF<sub>4</sub>). Le rendement peut être amélioré grâce à l'utilisation d'ions





hexafluorophosphates ( $\text{TF}_6^-$ ) ou hexafluoroantimonates ( $\text{SbF}_6^-$ ) comme contre-anions.<sup>40</sup> Un inconvénient de cette réaction est le danger potentiel d'explosion lorsque la réaction est conduite à grande échelle.

Le mécanisme implique l'intermédiaire cationique,<sup>41</sup> qui est attaqué par  $\text{BF}_4^-$  au lieu de  $\text{F}^-$ .<sup>42</sup> La décomposition a probablement lieu via un mécanisme de type  $\text{S}_{\text{N}}1$ .

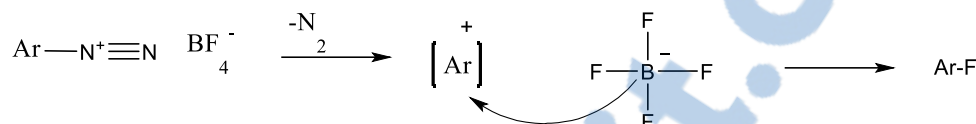


Schéma 22 : Mécanisme de la réaction de Balz-Schiemann

Malgré les inconvénients, cette méthode est couramment utilisée, car elle permet d'introduire régiosélectivement le fluorure sur le noyau aromatique.<sup>43</sup>

### IV-1-3- Carbone-dé Diazotation

#### IV-1-3-1- Réaction de Meerwein

En 1939, Meerwein et coll. ont étudié la réaction entre les sels de diazonium et des composés carbonylés  $\alpha,\beta$ -insaturés par attaque du radical aryle sur la double liaison.<sup>44</sup> Dans une expérience, la coumarine a été mise en contact avec le chlorure de p-chlorophényldiazonium en présence de chlorure cuivrique pour donner la 3-(p-chlorophényl)coumarine avec un rendement modéré (schéma 23). Quand l'acide cinnamique est utilisé, on observe la formation de styrène en accord avec une étape de décarboxylation intermédiaire (schéma 24).

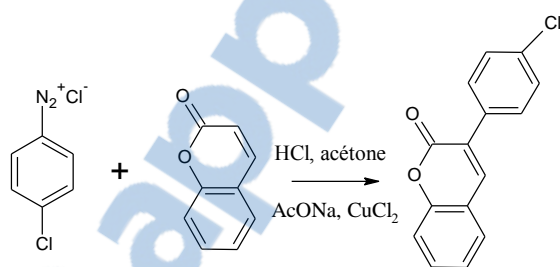


Schéma 23 :

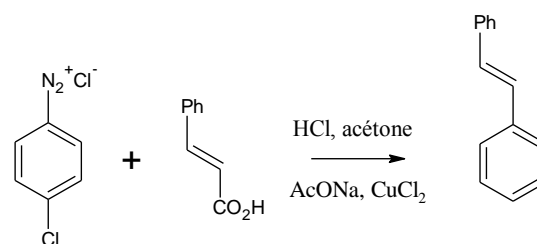


Schéma 24 :

L'emploi de sels de diazonium en présence de sel de métaux de transition pour l'arylation des alcènes substitués est donc connu sous le nom de l'arylation de Meerwein.



La présence d'un groupement électro-attracteur sur le noyau aromatique a des effets bénéfiques sur le rendement. Les alcènes portent souvent un substituant électro-attracteur (carbonyle  $\alpha,\beta$ -insaturé) (Schéma 25).<sup>45</sup>

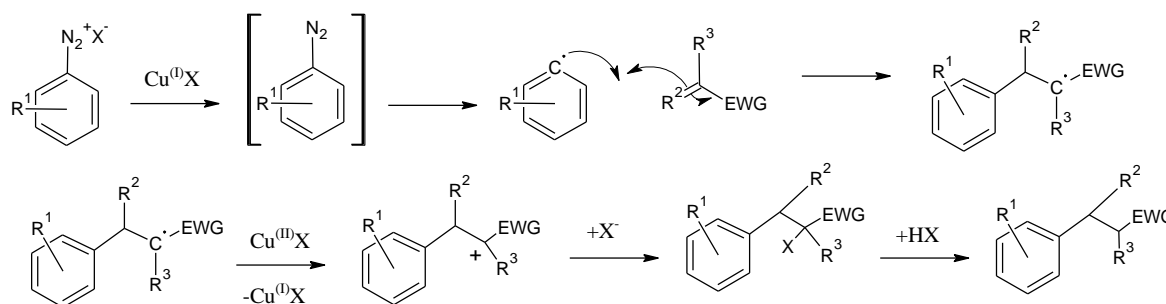


Schéma 25 : Mécanisme de la réaction de Meerwein

La synthèse d'arylméthylcétones par arylation de Meerwein sans métaux de transition est aussi rapportée en 2007 (schéma 26).<sup>46</sup>

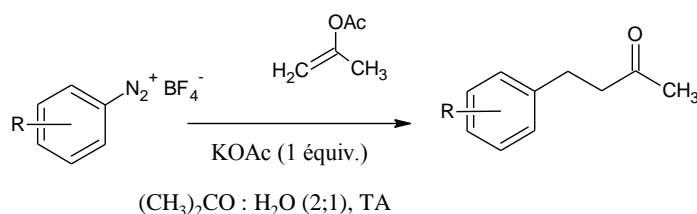


Schéma 26 : La synthèse d'arylméthylcétones par arylation de Meerwein

Les alcynes peuvent également être arylés. La réaction du buta-1-én-3-yne est étudiée par Kheruze et Petrov (schéma 27).<sup>47</sup> L'arylation d'un carbone  $sp^2$  est manifestement plus rapide que celle d'un carbone  $sp$ .

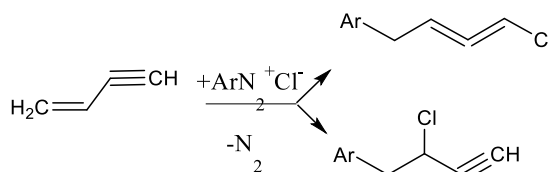


Schéma 27 : arylation des alcynes

#### IV-1-3-2- Réaction de Gomberg-Bachmann

La réaction de Gomberg-Bachmann (schéma 28) est une arylation d'un composé aromatique par l'emploi d'un sel de diazonium.<sup>48</sup> Cette réaction a été initialement rapportée par Mohlau et Berger et illustrée par un exemple de réaction entre le chlorure de benzènediazonium sec et la pyridine pour former les 2- et 4-phénylpyridines.<sup>49</sup> Cependant, c'est Gomberg et



Bachmann qui ont montré que le sel de diazonium mouillé peut être engagé dans la réaction (ce qui limite le risque d'explosion) et que le sel de diazonium peut être couplé avec d'autres noyaux aromatiques pour former des dérivés biaryles non-symétriques.

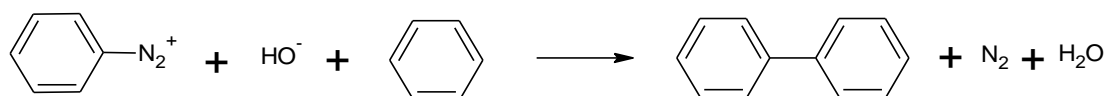


Schéma 28 : réaction de Gomberg-Bachmann

Si le couplage est intramoléculaire, la réaction porte le nom de Pschorr (schéma 29)<sup>50</sup> comme dans la transformation de l'acide 2-amino- $\alpha$ -phénylcinnamique en acide phénanthrène-9-carboxylique, via une diazotation et addition de cuivre en poudre.<sup>51</sup>

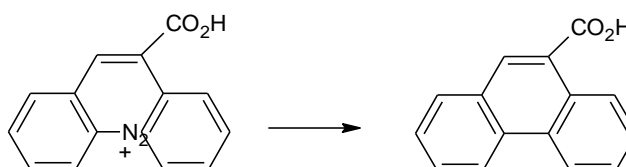


Schéma 29 : couplage intramoléculaire par la réaction de Pschorr

Les composés tricycliques fluoréniques ayant des propriétés biologiques intéressantes (antiUV et antibiotique)<sup>52</sup> ont récemment été synthétisés<sup>53</sup> par cyclisation de Pschorr (schéma 30).

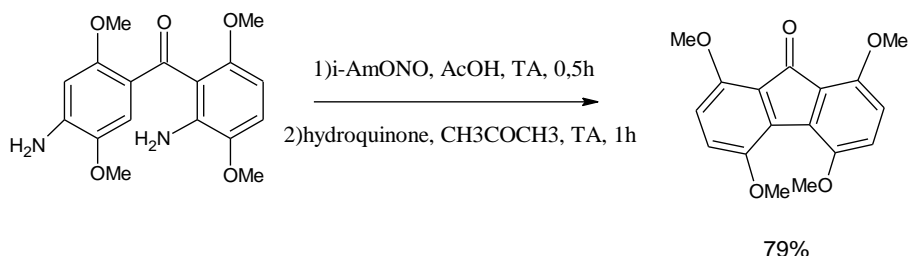


Schéma 30 : couplage intramoléculaire par la réaction de Pschorr

### IV-1-3-3- Dédiazotation avec décarboxylation concomitante en ortho - Synthèse d'arynes

Les arynes sont des intermédiaires intéressants pour la synthèse organique<sup>54</sup> dont la formation in situ peut être effectuée facilement à partir des sels de benzènediazonium-2-carboxylates correspondants. Ces derniers sont préparés par diazotation des acides anthraniliques (schéma 31).<sup>55</sup> L'intérêt de cette procédure est que tous les sous-produits sont



des gaz ( $\text{CO}_2$ ,  $\text{N}_2$ ). Des travaux récents illustrent bien l'intérêt de cette réaction intramoléculaire.<sup>56</sup>

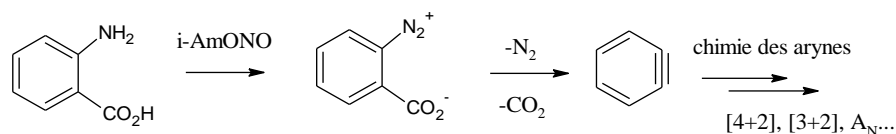


Schéma 31 : Réaction de dédiazotation avec décarboxylation en ortho

#### IV-1-3-4- Dédiazotation via un intermédiaire arylpalladium

La réaction de sels de diazonium avec le palladium est rapportée pour la première fois en 1980 par Matsuda et coll.<sup>57</sup>

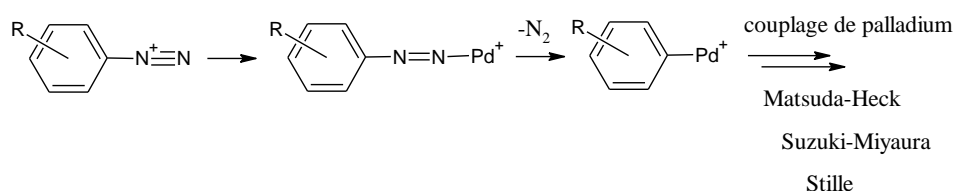


Schéma 32 : Dédiazotation via un intermédiaire arylpalladium

Depuis, ces sels sont utilisés comme source d'aryles dans les réactions de couplage croisés de type Matsuda-Heck,<sup>58</sup> Suzuki-Miyaura,<sup>59</sup> Stille,<sup>60</sup> carbonylation,<sup>61</sup> etc<sup>62</sup>..., et sont une alternative intéressante aux dérivés halogénés ou sulfonates (Schéma 33). Le nombre croissant des publications récentes montre l'intérêt des sels de diazonium dans la chimie organique du palladium.

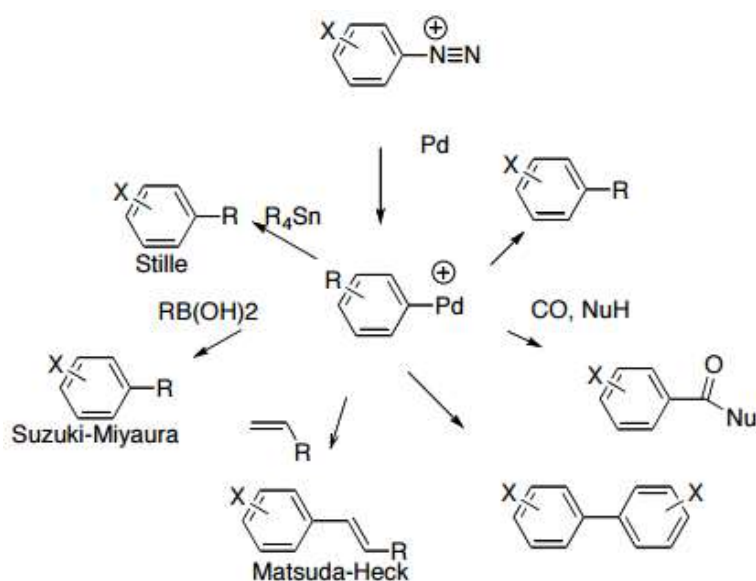


Schéma 33 : Réaction de dédiazotation via un intermédiaire arylpalladium



#### IV-1-3-4-a- Réaction de Heck-Matsuda

Le couplage entre des sels de diazonium et une oléfine est une réaction qui se réalise à température ambiante, généralement sans base, évitant l'utilisation de ligands phosphines, et pouvant être réalisés à l'air, sans nécessité de conditions anhydres (schéma 34).<sup>63</sup>

Les conditions de réaction sont donc annoncées comme plus douces, et semblent mener à des temps de réaction plus courts, la réaction étant pratiquement terminée lorsqu'il n'y a plus dégagement de N<sub>2</sub>.

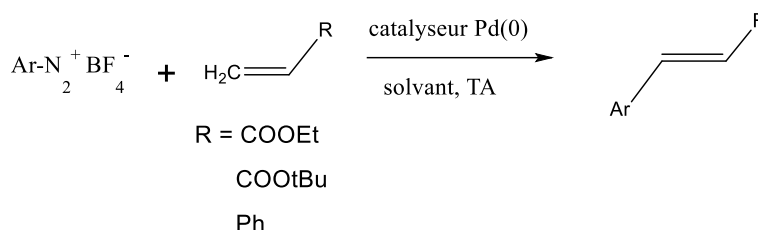


Schéma 34 : schéma général de la réaction de Heck-Matsuda

Cette réaction a été premièrement décrite par le groupe de Matsuda<sup>64, 65</sup> dans la fin des années 1970, entre l'éthylène et des benzènes diazonium avec l'acétate de sodium et la tris(didénylidèneacétone) palladium (Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>) dans un mélange acétone/dichlorométhane (1/1). Elle est connue également sous le nom de réaction de Matsuda-Heck.

Les complexes de palladium généralement utilisés dans cette réaction sont le palladium acétate, comme source de Pd II et le Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, source de palladium 0.

Les travaux de Matsuda<sup>64, 65</sup> ont également montré que l'utilisation d'une base n'était pas nécessairement obligatoire dans le processus catalytique ; cependant dans le cas où les sels de diazonium ont des contre-ions tétrafluoroborate, de l'acide fluoroborique peut se former dans le milieu, ce qui peut être gênant si on utilise des réactifs à protons labiles. De nombreuses bases sont utilisées telles que l'acétate de sodium, le carbonate de sodium et la triéthylamine.

Il a été démontré que ces réactions de couplage avec les sels de diazonium étaient extrêmement dépendantes de la nature du contre-ion du diazonium.<sup>66</sup> Les plus communément utilisés sont les tétrafluoroborates, ou plus récemment les trifluoroacétates.<sup>67</sup>

Quelques groupes ont développé leurs recherches sur les sels de diazonium et leur réactivité.



Segupta et coll ont réalisé le couplage entre ces sels et le 2,5-dihydrofurane, dans le méthanol avec 2 % molaire de  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , pour former des éthers  $\beta$ -phényl- $\gamma$ -lactol à température ambiante et la réaction est quasiment instantanée.<sup>68</sup>

Le groupe de Correia a très souvent utilisé les sels de diazonium pour obtenir des molécules pharmaceutiques comme la Codonopsine,<sup>69</sup> l'antidépresseur Paroxétine ou des précurseurs de celles-ci.<sup>70</sup>

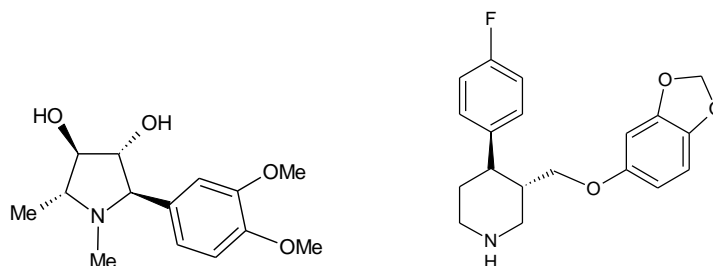


Schéma 35 : Représentation de la Codonopsine et de la Paroxétine

Depuis quelques années, les liquides ioniques ont également fait leur apparition comme solvant lors de la réaction de Matsuda-Heck. Le premier exemple est attribué à Kabalka et coll,<sup>71</sup> et démontre l'utilisation de sels de phényldiazonium lors du couplage avec l'acrylate de méthyle.

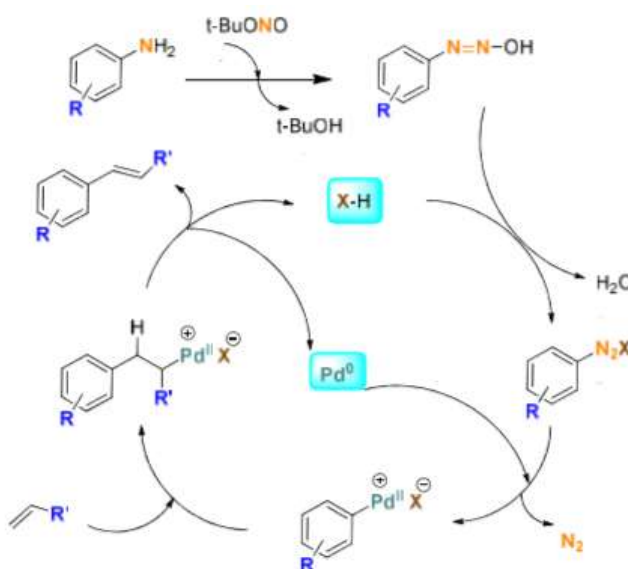


Schéma 36 : Double cycle catalytique au palladium en présence de  $\text{MeSO}_3\text{H}$  (HX)

Mécanisme de Heck

#### IV-1-3-4-b- Réaction de Suzuki-Miyaura

C'est l'une des réactions de couplage les plus utilisées actuellement car elle présente de nombreux avantages. Il existe tout d'abord de nombreux dérivés borés de natures divers (aryles,



hétéroaryles, vinyles, alkyles...) utilisables pour la réaction de Suzuki-Miyaura : acides boroniques, esters boroniques, trifluoroborates de potassium.

Plus récemment, des couplages de dérivés borés sur des dérivés tétrafluoroborates de diazoniums en présence de  $[\text{Pd}(\text{OAc})_2]$ <sup>72, 73</sup> et même  $[\text{Pd}/\text{C}]$ <sup>74</sup> comme catalyseurs ont été publiés.

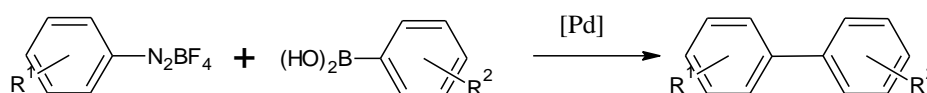


Schéma 37 : couplage par réaction de Suzuki-Miyaura

De plus, ils sont de meilleurs électrophiles que les dérivés iodés correspondants, et permettent de réaliser des couplages à température ambiante, sans base ni ligand et dans des temps de réaction très courts. Enfin, les couplages sont chimiosélectifs et permettent d'envisager une seconde fonctionnalisation.

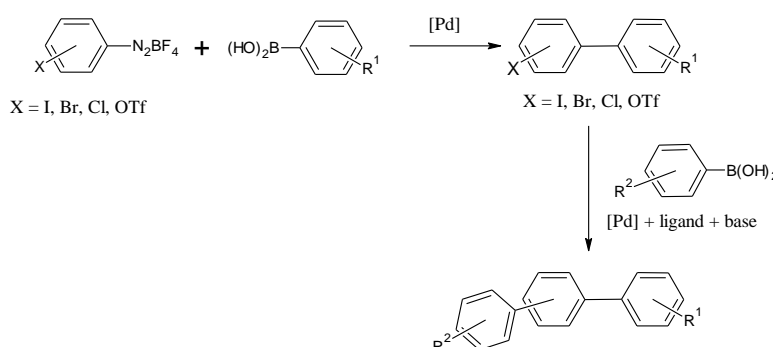


Schéma 38 : couplage par réaction de Suzuki-Miyaura

### Mécanisme de la réaction de Suzuki-Miyaura

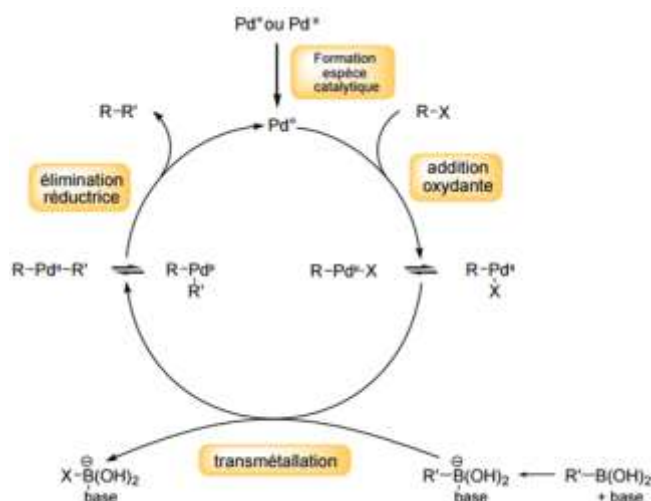


Schéma 39 : Mécanisme de la réaction de Suzuki-Miyaura





#### IV-1-3-4-c- Réaction de Stille

En 1983, Kikukawa et Matsuda<sup>75</sup> ont décrit la synthèse des dérivés du toluène à partir des sels d'aryldiazonium et tétraméthyle d'étain ( $\text{Me}_4\text{Sn}$ ) en présence de palladium  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ .

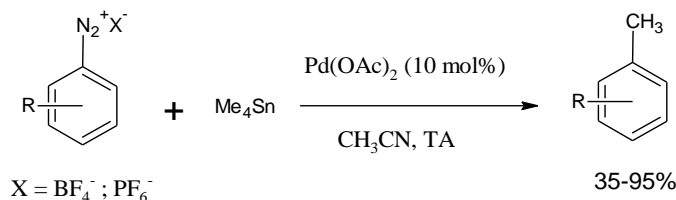


Schéma 40 : synthèse du toluène à partir des sels d'aryldiazonium

Les mêmes auteurs ont également décrit la synthèse du styrène à partir du tétrafluoroborate du benzènediazonium et du vinyltributylétain, en présence de 1 mol % du tris-(dibenzylidèneacétone)dipalladium ( $\text{Pd}(\text{dba})_3$ ).

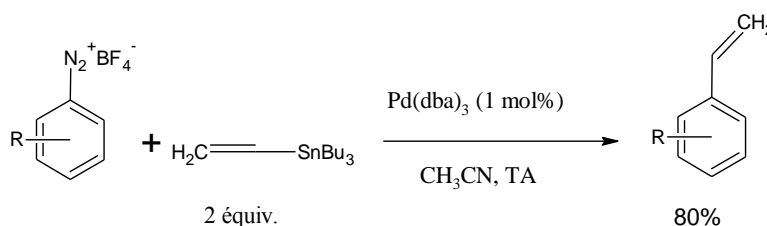


Schéma 41 : synthèse du styrène à partir du tétrafluoroborate du benzènediazonium et du vinyltributylétain

En 2006, Deghera a rapporté la synthèse des biaryles dissymétriques par réaction de couplage croisé en présence du palladium  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ .<sup>76</sup>

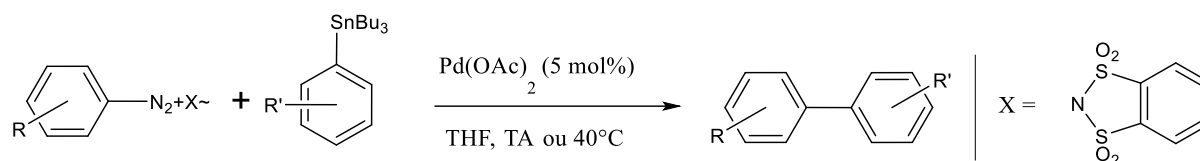


Schéma 42 : Couplage croisé entre les o-benzènedisulfonimides d'aryldiazonium et les arylstanniques

#### IV-1-3-4-d- Réaction de Sonogashira

En 1999, Genet a décrit le couplage de Sonogashira avec des sels d'aryldiazonium synthétisés. Des rendements faibles ont été obtenus.<sup>77</sup>

Très récemment, le groupe de Cacchi a développé une procédure générale pour le couplage d'aryldiazonium catalysé au palladium à température ambiante en utilisant  $\text{CuI}$





comme co-catalyseur, en présence d'iodo tétrabutylammonium ( $n\text{-Bu}_4\text{NI}$ ) et de diéthylamine ( $\text{Et}_2\text{NH}$ ).<sup>78</sup>

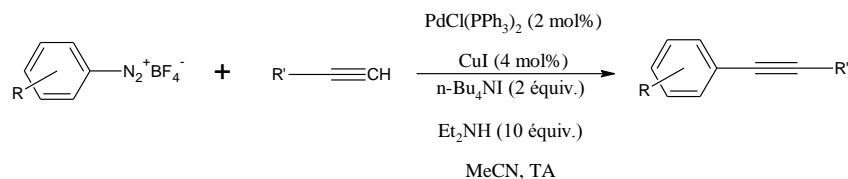


Schéma 43 : réaction de couplage de type Sonogashira

Le même auteur a rapporté le même système avec des sels d'aryldiazonium générés in situ à partir des anilines correspondantes en présence de  $t\text{-BuONO}$  et de  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ .

En 2011, Beller a décrit un autre protocole de couplage d'aryldiazonium générés in situ à partir des anilines et en présence d'une quantité catalytique de  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  et du TFP comme ligand.<sup>79</sup>

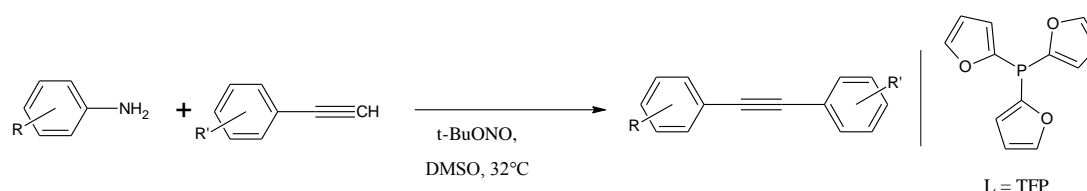


Schéma 44 : réaction de couplage de type Sonogashira à partir des sels d'aryldiazonium générés in situ à partir des arylamines

En 2013, un groupe italien<sup>80</sup> a décrit un système de couplage croisé entre les aryldiazoniums et les arylacétylènes, catalysé au palladium, en utilisant le DMSO comme solvant.

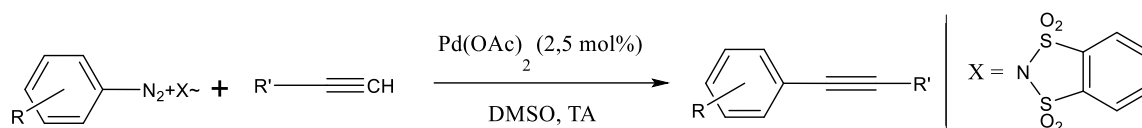


Schéma 45 : réaction de couplage de type Sonogashira à partir des obenzènedisulfonimide d'aryldiazoniums isolés

#### IV-1-4- Autres séquences impliquant une étape hétéroatome – dédiazotation

##### IV-1-4-1- Hydroxy-dédiazotation

La méthode traditionnelle pour remplacer un groupement diazonium par un groupement hydroxyle est l'hydrolyse en milieu acide (schéma 46).<sup>81</sup>

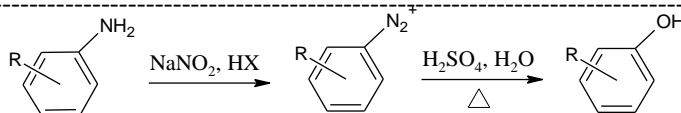


Schéma 46 : Réaction d'hydroxy-déazotation

L'acidité de la solution doit être suffisante pour empêcher le couplage entre le dérivé phénol formé et le sel de diazonium de départ. Il est à noter que cette méthode n'est pas toujours applicable suivant la nature du substituant.<sup>82</sup> D'autres méthodes d'hydroxy-déazotation ont été publiées.<sup>83</sup>

#### IV-1-4-2- Azido-déazotation

La cycloaddition-1,3-dipolaire entre un azoture et un alcyne terminal pour former un cycle triazole, illustrant de concept de "click chemistry" développé par Sharpless,<sup>84</sup> est utilisée comme une réaction de ligation. Par conséquent, la synthèse d'azotures est très demandée et recherchée.<sup>85</sup> Le sel de diazonium fournit une voie d'accès rapide et efficace aux azotures dans des conditions douces. En pratique, les sels de diazonium au départ de cette transformation sont souvent synthétisés in situ à partir des amines aromatiques commerciales.<sup>86</sup> La réaction se déroule en solution acide aqueuse à température ambiante avec un équivalent d'azoture et ne nécessite pas de catalyseur.<sup>87</sup> L'ion azoture s'additionne sur l'atome β-N de l'ion diazonium, formant l'aryldiazoazoture (Ar-N=N-N-N+ =N-). Une molécule d'azote (N<sub>2</sub>) libérée forme ensuite l'azoture correspondant.

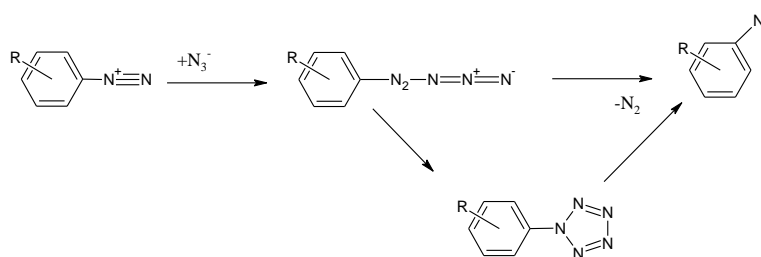


Schéma 47 : Réaction d'azido-déazotation

#### IV-1-4-3- Réaction avec d'autres éléments

Pour les méthodes de déazotation que nous avons abordées ci-dessus, le groupement de diazonium peut être remplacé par le palladium. Cette découverte a étendu les potentialités des sels de diazonium en chimie organique. Cette réaction peut être généralisée à d'autres éléments comme le Hg (schéma 48),<sup>88</sup> As (schéma 49)<sup>89</sup>...

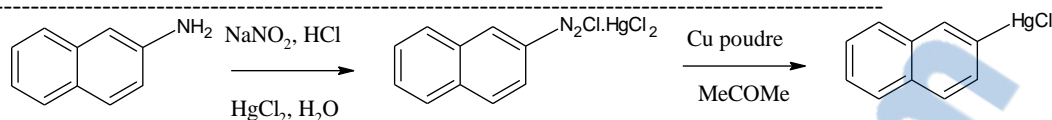


Schéma 48 : Réaction de dédiazotation avec le mercure

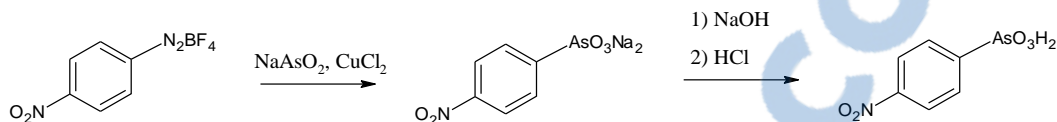


Schéma 49 : Réaction de dédiazotation avec l'arsenic

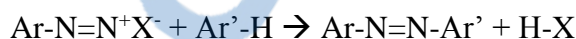
## IV-2- Réactions de couplage azo

La réaction de couplage azo est le remplacement d'un atome ou d'un groupement électrofuge d'un carbone nucléophile par un diazonium.

### IV-2-1- C-couplage

#### IV-2-1-1- Couplage avec des substrats aromatiques

La réaction a lieu selon le Schéma suivant :



Les cations diazonium sont des électrophiles relativement faibles. Par conséquent, le substrat doit être enrichi en densité d'électron : les substituants électro-donneurs augmentent la réactivité et les substituants électro-attracteurs diminuent la réactivité. En effet, les sels de benzènediazonium ne réagissent pas avec les dérivés faiblement nucléophiles comme le toluène. En revanche, les phénols<sup>90</sup> et les anilines<sup>91</sup> sont d'excellents agents de couplage grâce à l'effet donneur de l'oxygène et de l'azote. La forme réactive des phénols sont les anions phénolate tandis que la forme réactive des anilines est leur forme neutre. Pour des raisons de mésomérie, le couplage a lieu en position para, ou en ortho lorsque la position para est occupée. Voici un exemple de couplage azo entre la N,N-dimétylaniline et le benzènediazonium pour donner le jaune de méthyle :

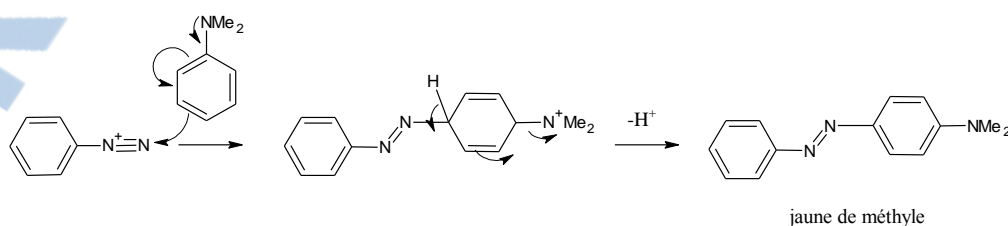


Schéma 50 : Couplage d'aryldiazonium avec des substrats aromatiques



Les composés azo aromatiques sont très utilisés dans l'industrie des colorants pour leurs couleurs vives, conséquence de l'extension de la conjugaison. Environ 50% de colorants industriels fabriqués depuis 120 ans sont produits de cette façon. Par exemple l'hélianthine (ou méthylorange) est un indicateur coloré utilisé en chimie analytique pour suivre les dosages acido-basiques.

#### IV-2-1-2- Couplage avec les groupements méthyle, méthylène ou méthine activés

Les composés jouant le rôle d'agents de couplage doivent avoir une densité de spin soit faible soit forte sur l'atome de carbone activé. Par conséquent, les sels de diazonium ne se couplent qu'avec des atomes de carbones qui sont activés par des groupements électro-attracteurs (acyle, nitro dans la plupart des cas). La réactivité est due à la nature acide de la liaison C-H dont l'acidité est améliorée grâce à des groupements électro-attracteurs voisins. Le Schéma 51 présente un exemple de couplage entre le 1,4-dinitrobutane et deux équivalents de chlorure de benzènediazonium dans une solution eau/éthanol contenant NaOH.<sup>92</sup> Le produit bis-hydrazone peut être isolé avec un bon rendement.

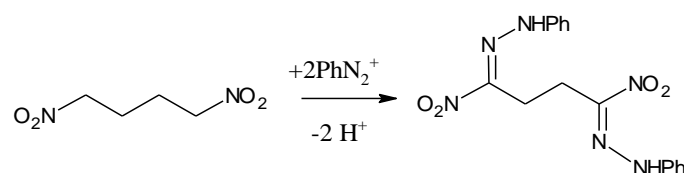


Schéma 51 : Exemple de couplage du 1,4-dinitrobutane et chlorure de benzènediazonium

D'autres composés ayant un groupement méthyle ou méthylène activé réagissent de la même façon que les nitroalcanes. Vu la faible acidité de l'acétone ( $pK_a = 19$ ), elle est beaucoup moins réactive que le 2-nitropropane vis-à-vis d'un sel de diazonium. Son couplage avec le sel de diazonium, montré dans le Schéma 54, est effectué à un pH compris entre 5,9 et 9,2 et conduit au produit de couplage 1,5-diaryl-3-acétylformazane.<sup>93</sup>

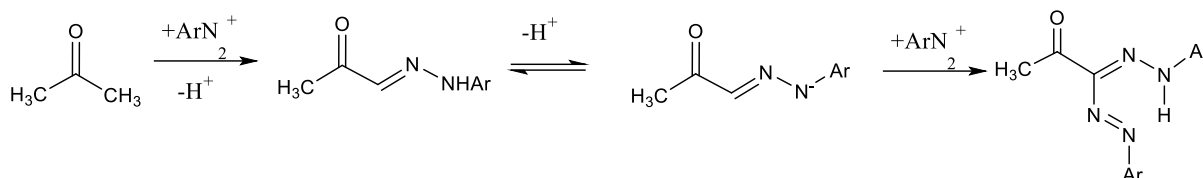


Schéma 52 : Exemple de couplage d'aryldiazonium et un groupement méthyl

La synthèse des 1,5-diaryl-3-acétylformazanes non-symétriques est possible par addition de sels de diazonium en milieu acide puis basique.



Les hydrazones peuvent réagir avec les sels de diazonium avec de bons rendements.<sup>94</sup>

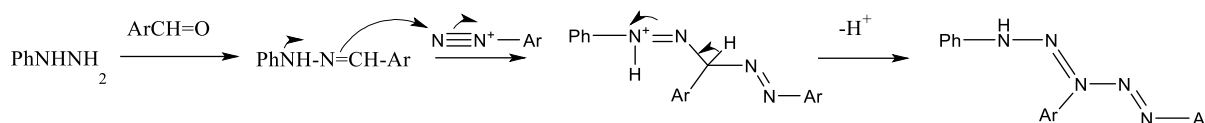


Schéma 53 : Réaction d'aryldiazonium avec les hydrazones

Les 2-méthylbenzothiazoles sont aussi des partenaires de choix pour le couplage azo comme démontré par les travaux de Wahl et Lebris (1954).<sup>95</sup>

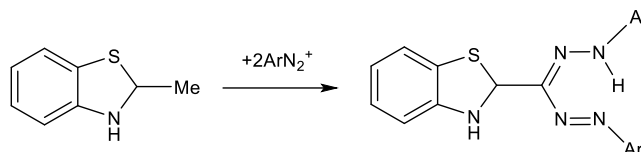


Schéma 54 : Réaction de couplage d'aryldiazonium avec 2-méthylbenzothiazoles

En 1887, Japp et Klingemann ont essayé de préparer un ester azo par le couplage de chlorure de benzènediazonium avec le sel sodique d'éthyl-2-méthylacétoacétate (schéma 55).<sup>96</sup> Cependant, le produit isolé s'est avéré être la phénylhydrazone du pyruvate d'éthyle, qui contient deux atomes de carbones de moins que l'ester azo attendu.<sup>97</sup> Les essais ultérieurs ont montré que la réaction est générale et que le produit de couplage initialement formé est l'ester azo, qui est instable dans les conditions réactionnelles et se réarrange en phénylhydrazone avec la perte du groupement acyle. La réaction est applicable aux composés ayant une liaison C-H acide entre deux ou trois groupements électroattracteurs ( $\beta$ -dicétones,  $\beta$ -cétoesters, esters maloniques, esters cyanoacétique substitués, ou les sels alcalins des acides correspondants). Si le couplage s'effectue sur le sel alcalin d'une  $\beta$ -cétoacide, l'anion carboxylate subit une décarboxylation pour donner l'arylhydrazone de la 1,2-dicétone correspondante.

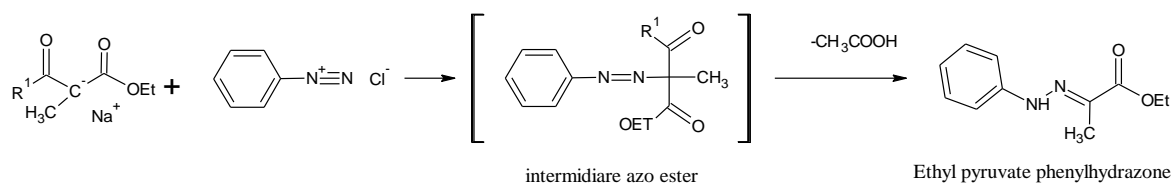


Schéma 55 : Couplage d'aryldiazonium avec  $\beta$ -cétoesters

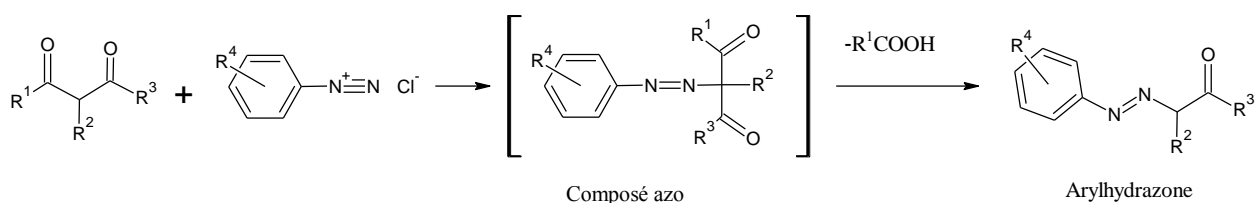


Schéma 56 : Couplage d'aryldiazonium avec  $\beta$ -dicétones



Un nouveau système hétérocyclique 5H,12H-[1]benzoxépino[4,3-b]indol-6-one a été préparé par la cyclisation indolique de Fischer d'une benzoxépin-5b-one substituée par Primofiore et coll. Le précurseur de la phénylhydrazone est préparé via la réaction de Japp-Klingermann de la 3,4-dihydro-4-hydroxyméthylène[1]benzoxépin-5(2H)-one.<sup>98</sup>

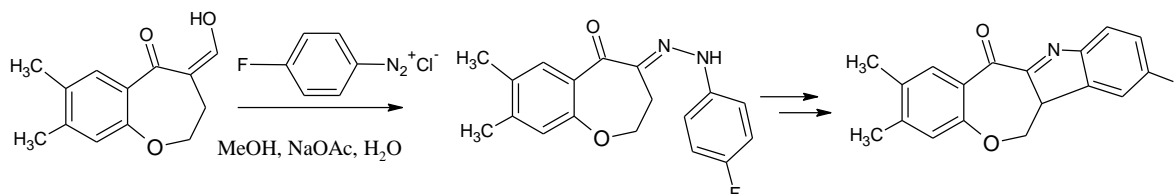


Schéma 57 : cyclisation indolique de Fischer

#### IV-2-2- N-couplage

L'ammoniac et ses dérivés (HNRR') se couplent facilement avec les sels de diazonium pour conduire aux triazènes (Ar—N=N—NRR') (Schéma 58).

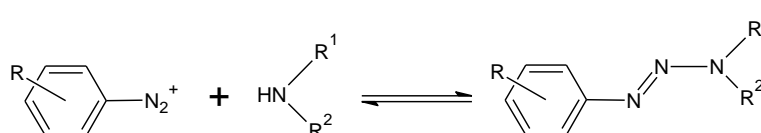


Schéma 58 : couplage d'aryldiazonium avec l'amine

La réaction entre les sels d'aryldiazonium et l'hydroxylamine est connue depuis 1916, mais peu étudiée (Gattermann et Ebert, 1916).<sup>99</sup> Le 1-aryl-3-hydroxytriazène initialement formé est instable dans la plupart des cas et se décompose soit en aniline et protoxyde d'azote en milieu basique, soit en azoture en milieu acide (Schéma 59)

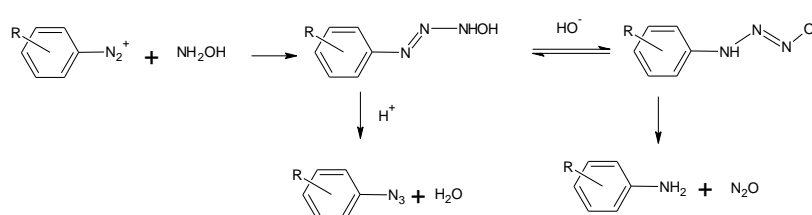


Schéma 59 : Réaction entre l'aryldiazonium et l'hydroxylamine

L'action de sels de diazonium sur N-alkyl et N-arylhdroxylamines conduit à des 3-hydroxytriazènes.<sup>100a</sup> Ces derniers existent sous deux formes tautomères : les 1,3-diaryl-3-hydroxytriazènes et les oxydes de 1,3-diaryltriazène.<sup>100b</sup>

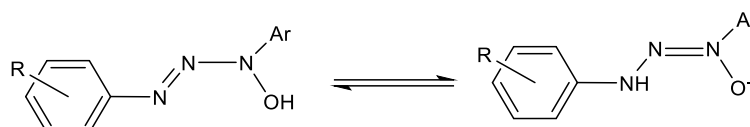


Schéma 60 : formes tautomères des 1,3-diaryl-3-hydroxytriazènes et des oxydes de 1,3-diaryltriazène.



Les hydrazines peuvent réagir avec un ou deux équivalents de sel de diazonium. Dans la réaction des hydrazines monoaryllées en milieu acide, le produit 1,4-diaryltétraz-1-ène initialement formé se dismute rapidement en mélange équimolaire d'azoture d'aryle et d'aniline comme montré par le marquage avec  $^{15}\text{N}$ .<sup>101</sup> Avec le tampon acétate, la réaction conduit à l'autre régiosomère.

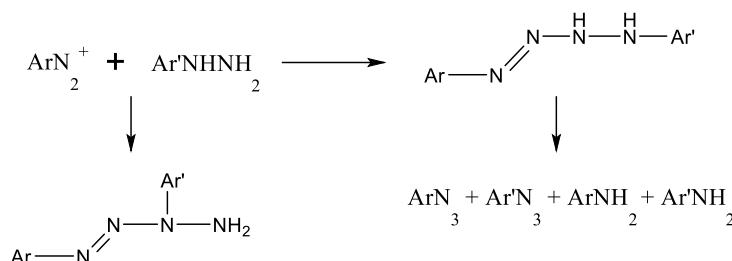


Schéma 61 : Réaction entre l'aryldiazonium et l'hydrazine

L'interaction du sel de diazonium avec les hydrazides donne des tétrazènes, qui peuvent être isolés. Les triazoles correspondants sont obtenus par cyclisation.<sup>102</sup>

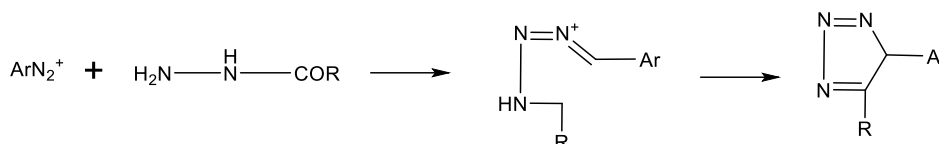


Schéma 62 : Réaction entre l'aryldiazonium et l'hydrazide

Le N-couplage mettant en jeu l'azoture est connu depuis plus d'un siècle et est utilisé comme une méthode de synthèse des azotures d'aryles (schéma 63).<sup>103</sup> Compte tenu du mécanisme de la réaction qui passe par un intermédiaire pentazole, cette réaction peut être considérée ou non comme une dédiazotation.

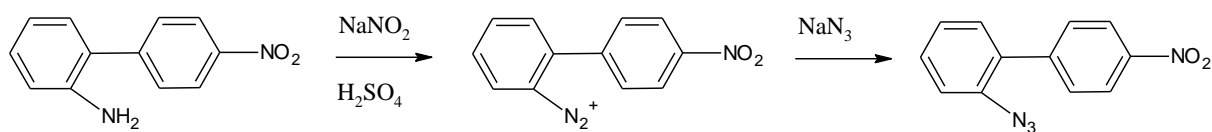


Schéma 63 : Couplage d'aryldiazonium et d'azoture

La réaction de transdiazotation permet d'accéder au sel de 4-aminobiphényl-4'-diazonium qui ne peut pas être obtenu par la monodiazotation directe du 4,4'-diaminobiphényle.<sup>104</sup> La réaction entre le 4-nitrobenzènediazonium ou le biphényl-4,4'-bisdiazonium et la diamine a lieu via un N-couplage, l'isomérisation et finalement une N-fragmentation. La transformation est déplacée dans le sens qui favorise la formation de l'aniline la moins basique. (Schéma 64)



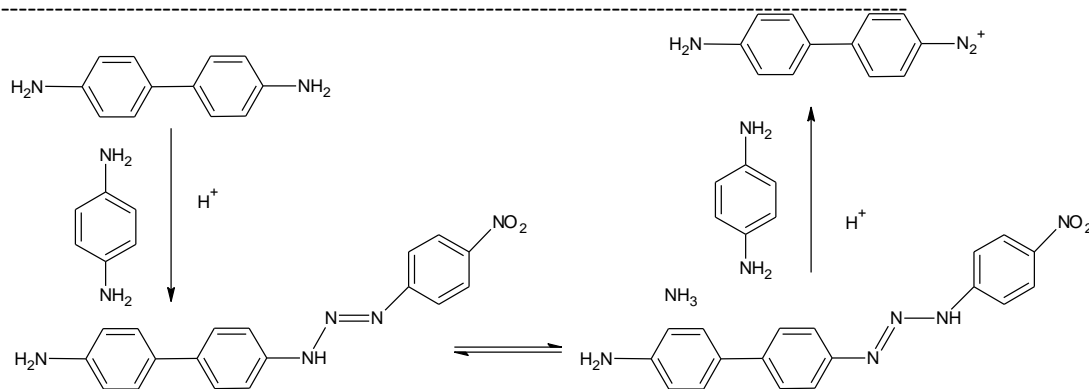


Schéma 64 : Monodiazotation via un N-couplage

Le N-couplage peut être intramoléculaire. Dans cet exemple, le groupement diazonium interagit avec le substituant amine en position ortho. C'est la raison pour laquelle la diazotation ou la bis-diazotation du 1,2-diaminobenzène est difficile car le sel de 2-aminobenzènediazonium préalablement formé se cyclise rapidement pour former le benzotriazole, qui est considéré comme un triazène intramoléculaire (schéma 65).<sup>105</sup>

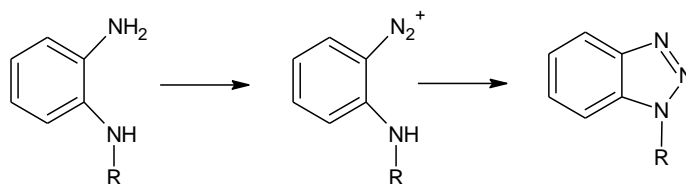
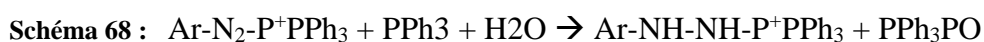


Schéma 65 : Exemple de N-couplage intramoléculaire

#### IV-2-3- P-couplage

Le P-couplage est étudié entre les sels de diazonium et le phosphite diméthyle  $[\text{HPO}(\text{OMe})_2]$  pour former les azophosphonates  $[\text{ArN}=\text{N}-\text{PO}(\text{OMe})_2]$ .<sup>106</sup> Les intermédiaires P-couplés azophosphoniums générés dans la réaction entre les sels de diazonium phosphines tertiaires sont étudiés (schéma 66).<sup>107</sup> Ces azophosphonium est hydrolysé en oxyde de triphénylphosphine (schéma 67) mais si un deuxième équivalent de phosphine est disponible, la phénylhydrazine est le produit finalement obtenu (schémas 68 et 69).<sup>108</sup>







#### IV-2-4- O-couplage

Le sel de diazonium réagit avec les alcoolates et les phénolates pour former les diazo éthers. Dimroth et Kauffmann ont obtenu les diazo éthers 2 et 3 substitués, les diazo éthers réactifs non-substitués en position para n'ont par contre jamais été isolés par cette méthode (schéma 70).<sup>109</sup>

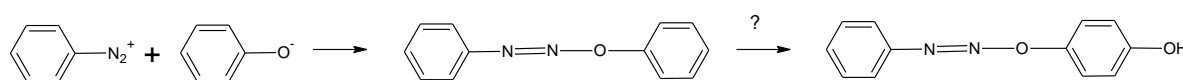


Schéma 70 : Réaction d'aryldiazonium avec phénolate

Le O-couplage intramolécule du produit de diazotation du 2-aminophenol n'a pas lieu. Le produit est supposé exister sous deux formes : le zwitterion du phénolate et du diazonium ou le diazocyclohexadiénone (schéma 71). Cependant, en 1984, Schulz et Schweig ont pu identifier le produit de O-couplage 1,2,3-benzoxadiazole par condensation sous vide à 15 K.<sup>110</sup>

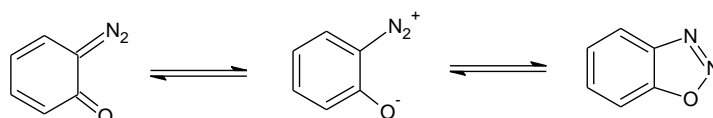


Schéma 71 : Réaction de O-couplage intramolécule

#### IV-2-5- S-couplage

Les thiols, thiophénols et acides thiocarboxyliques (schéma 72) sont connus depuis longtemps pour la réaction de S-couplage avec les sels de diazonium pour donner les diazo thioethers.<sup>111</sup> Grâce à la nucléophilie élevée du soufre par rapport à celle de l'oxygène, les diazo thioethers sont plus stables que les diazo éthers. Cette nucléophilie est encore plus grande que celle des carbones en position ortho ou para et par conséquent, aucun produit de C-couplage ne peut être observé dans ces cas.

La formation de diazosulfones et diazosulfonates peut être considérée comme le S-couplage des sulfonates ou des sulfites, respectivement.

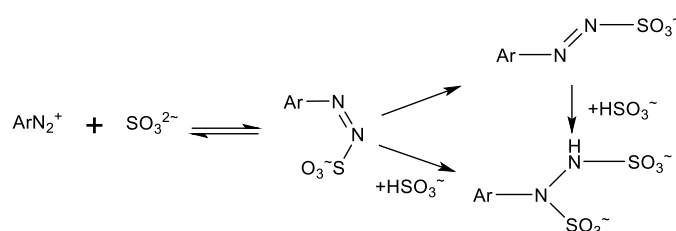


Schéma 72 : Réaction de S-couplage avec aryldiazonium

La transformation du 2-aminothiophénol lors de la diazotation est totalement différente de celle de son analogue oxygéné 2-aminophénol. Le seul produit stable de cette transformation est le benzo-1-thia-2,3-diazole en raison de la nucléophilie élevée du soufre (schéma 73).

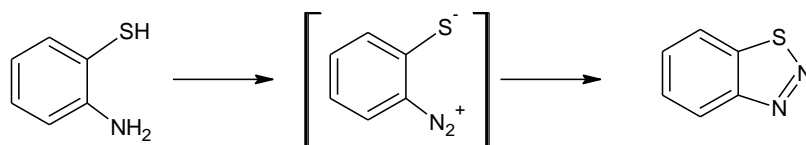


Schéma 73 : Réaction de S-couplage intramoléculaire

Le S-couplage est également possible même si la densité électronique sur le soufre est diminuée comme cela est montré dans l'exemple de la transposition lors de la diazotation du 7-amino-benzothiazole (schéma 74).<sup>112</sup>

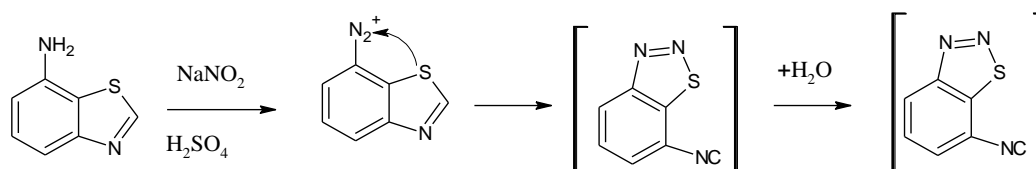


Schéma 74 : Exemple de la transposition lors de la diazotation

### IV-3- Réduction en hydrazines

Les arylhydrazines sont bien connues en chimie organique depuis plus d'un siècle.<sup>113</sup> Elles sont utilisées dans la synthèse de nombreuses molécules organiques et de produits hétérocycliques contenant un atome d'azote. Beaucoup d'entre elles ont une importance pratique dans l'industrie pharmaceutique, les textiles, la photographie. L'accès à ces produits peut être effectué à partir de sels de diazonium en présence d'un réducteur (schéma 75) comme  $\text{SO}_3^{2-}$ ,<sup>114</sup>  $\text{SnCl}_2/\text{HCl}$ ,<sup>115</sup> ...

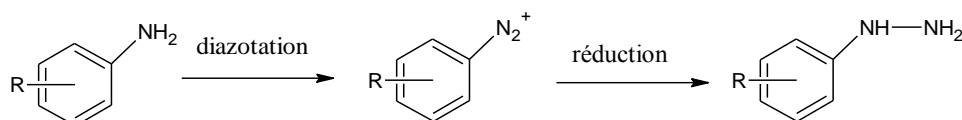


Schéma 75 : Réaction de réduction en hydrazine

### V- Groupements diazonium comme groupements "spectateurs"

Les sels de diazonium sont en général instables et se décomposent facilement, même à température ambiante. Typiquement, une fois formés, ils ne sont pas isolés mais engagés directement dans la transformation ultérieure. La recherche bibliographique montre que le



groupement diazonium joue très rarement le rôle d'un groupement spectateur. Le premier exemple publié par Hantzsch <sup>116</sup> a montré que le chlorure de 2,4- et 2,6- dibromobenzènediazonium se réarrange en chlorure de bromo-chlorobenzènediazonium en solution alcoolique à température ambiante (schéma 76). La substitution du brome par le chlore en ortho et para est due probablement à la forte activation du groupement diazonium.

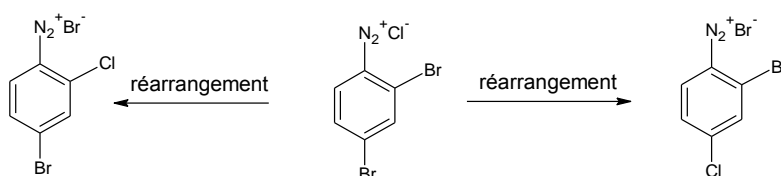


Schéma 76 : Cas où le diazonium comme groupement spectateur

En 1989, Ballard a rapporté que la décarboxylation était l'étape préliminaire du carboxylate de diazonium dérivé du thiophène.<sup>117</sup> Pour mettre en évidence ce phénomène, le chlorure de 2-carboxythiophène-3-diazonium a été isolé et caractérisé.

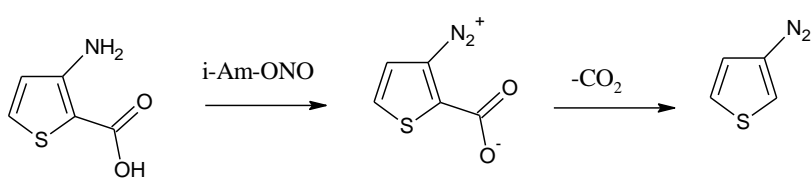


Schéma 77 : Décarboxylation en ortho du groupement diazonium

Hormis ces deux exemples particuliers, à nos connaissances, aucune autre étude n'a montré la compatibilité des réactifs utilisés dans les transformations chimiques avec le groupement diazonium.



# Chapitre 2



## I- Introduction

La réaction de Mizoroki-Heck est un procédé polyvalent utilisé pour préparer les dérivés du styrène à partir d'arylhalogénés et d'alcènes facilement disponibles. Un inconvénient majeur de cette méthode est l'utilisation nécessaire d'un complexe de palladium coûteux comme catalyseur.

L'addition d'un radical aryle, qui est généré à partir d'arylhalogéné, sur un alcène et de l'élimination ultérieure d'un radical d'une manière similaire à une substitution homolytique aromatique est une approche possible pour une nouvelle voie qui conduit à des réactions de Heck de type Mizoroki.

La réaction de Meerwein développée dans le début des années 1900 est une méthode d'arylation générale en présence du cuivre comme catalyseur. L'élimination de ce catalyseur ou son remplacement avec des composés de fer et de titane améliore la situation du cuivre.

Dans ce deuxième chapitre, nous décrivons les méthodes d'arylation de type Mizoroki-Heck sans métal, et les méthodes d'arylation de Meerwein catalysées par le fer et le titane et aussi sans métal.

## II- Réactions de type Heck sans métal en partant d'arylhalogénés

### II-1- A partir d'arylhalogéné et du styrène

En 2011, Hayashi et al.<sup>118</sup> ont mis une méthode pour la synthèse de différents stilbènes à partir du styrène et d'arylhalogéné, sans métal et en présence de KOtBu, EtOH et du DMF.

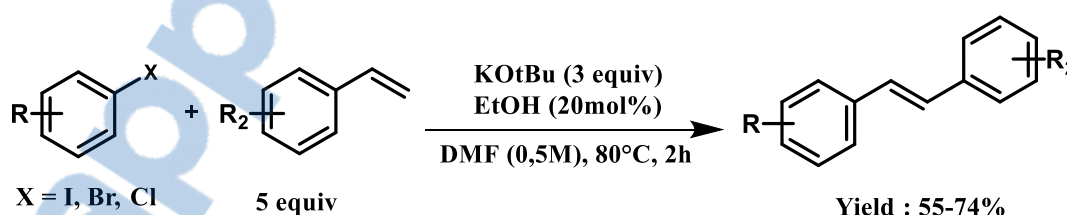


Schéma 78 : Réaction de type Heck à partir d'arylhalogéné et le styrène

Cette réaction d'arylation de type Heck Mizoroki sans métal de transition, se déroule à travers des intermédiaires radicalaires, et donne divers stilbènes.

### II-2- A partir d'arylhalogéné et du 1,1 diphényléthylène

Dans la même année, Shi et al.<sup>119</sup> ont décrit une méthode d'arylation des alcènes à partir d'arylhalogéné, et en présence de KOtBu, benzène et bathophénantroline.

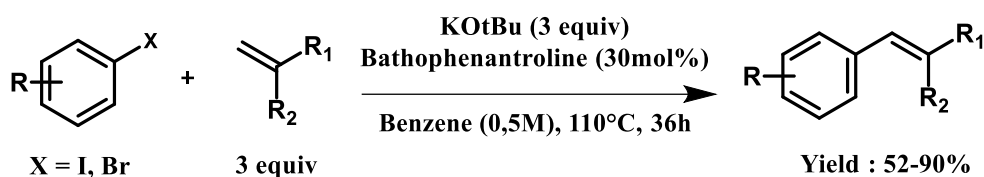


Schéma 79 : Réaction de type Heck à partir d'arylhalogéné et du 1,1 diphényléthylène

Cette réaction d'arylation de type Heck Mizoroki sans métal de transition donne de bons rendements, et se déroule aussi à travers des intermédiaires radicalaires.

### II-3- A partir d'arylhalogéné et alcène en présence d'irradiation $h\nu$

Après en 2014, Rossi et al.<sup>120</sup> ont rapporté une nouvelle approche vers les synthèses des stilbènes sans métal par irradiation  $h\nu$  à température ambiante. Cette synthèse se fait à partir d'arylhalogéné et alcène non activé.

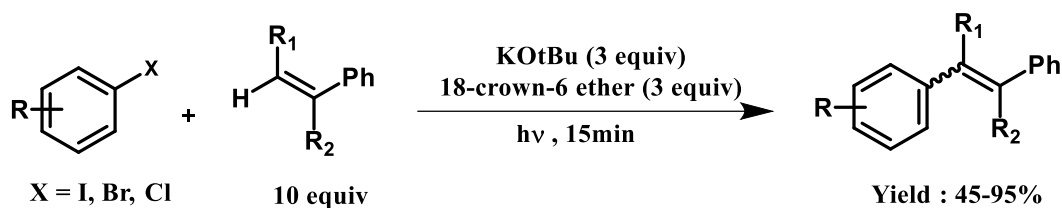


Schéma 80 : Réaction de type Heck à partir d'arylhalogéné et un alcène

Cette méthode respectueuse de l'environnement permet l'arylation des alcènes non activés pour donner des stilbènes de configuration E.

### III- Arylation de Meerwein

#### III-1- Arylation de Meerwein en présence du cuivre

En 1939, Meerwein et coll.<sup>121</sup> ont étudié la réaction entre l'aryldiazonium et des alcènes en présence de  $\text{CuCl}_2$ , NaOAc et ACN ou acétone à température ambiante.

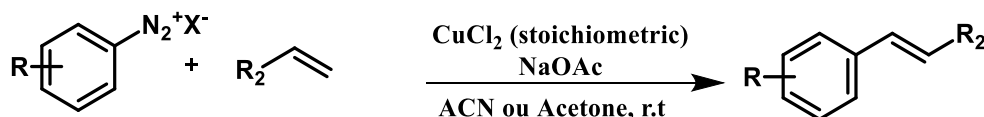


Schéma 81 : Réaction d'arylation de Meerwein à partir d'aryldiazonium et alcène



Après le même groupe a étudié la réaction entre l'aryldiazonium et composés carbonylés  $\alpha, \beta$ -insaturés en présence de  $\text{CuCl}_2$ ,  $\text{HCl}$ ,  $\text{AcONa}$  et acétone. Cette réaction se fait par attaque du radical aryle sur la double liaison.

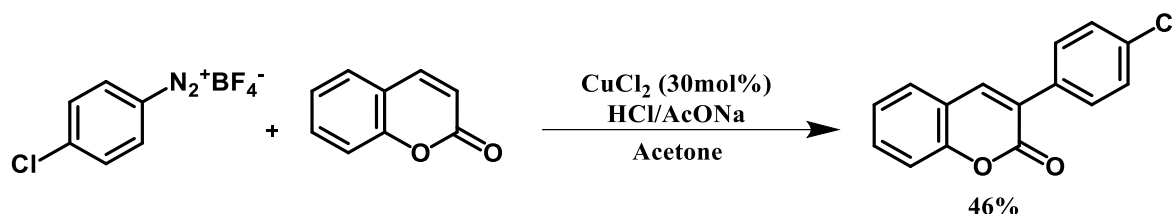


Schéma 82 : Réaction d'arylation de Meerwein à partir d'aryldiazonium et composés carbonylés  $\alpha, \beta$ -insaturés (coumarine)

En 2012, Snieckus et al.<sup>122</sup> ont développé une méthode de synthèse de stilbène par arylation de Meerwein en partant d'aryldiazonium et trans-acide cinnamique en présence de  $\text{CuCl}_2$ ,  $\text{HCl}$ ,  $\text{AcONa}$  et acétone à température ambiante.

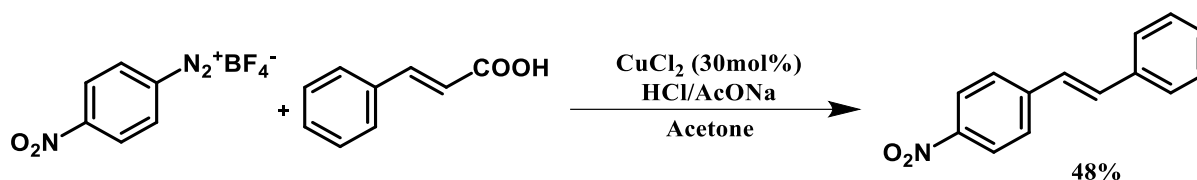


Schéma 83 : Réaction d'arylation de Meerwein en présence du cuivre

### III-2- Arylation de Meerwein en présence de fer ou du titane

En 2013, D. P. Hari et B. König<sup>123</sup> ont développé une méthode d'arylation de Meerwein en remplaçant le catalyseur à base de cuivre avec des composés de fer et de titane. Ils ont prouvé que l'utilisation de la photocatalyse pour induire la réduction d'un électron et l'activation d'aryldiazonium est encore plus avantageuse.

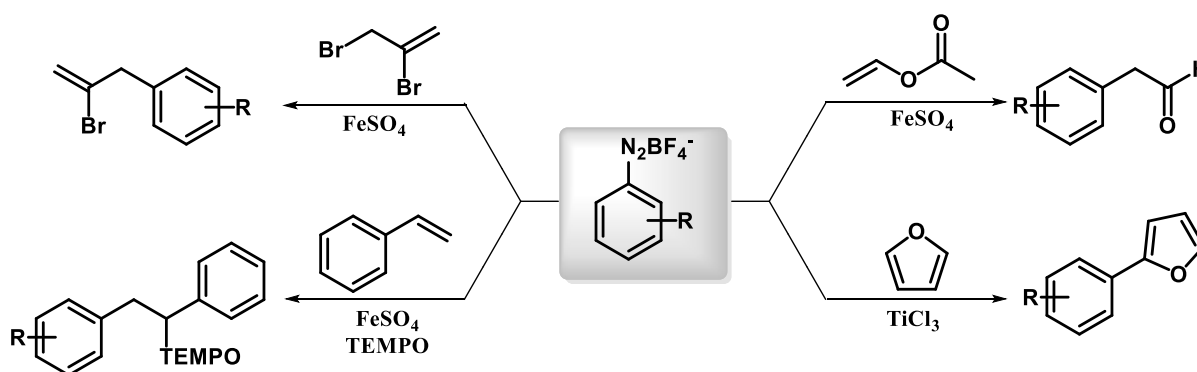


Schéma 84 : Réactions d'arylation de Meerwein en présence de fer et du titane



La réaction d'arylation de Meerwein devienne plus facile à basse température en activant l'aryldiazonium par la photocatalyse.

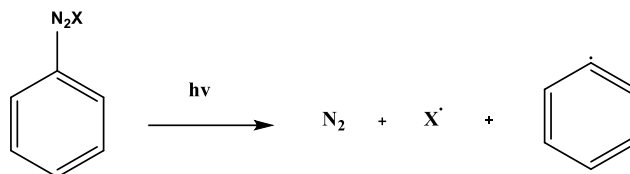


Schéma 85 : activation d'aryldiazonium par photocatalyse

### III-3- Arylation de Meerwein sans métal

En 2007, Davies et al.<sup>124</sup> ont décrit une méthode non toxique d'arylation sans métal. Cette méthode consiste à faire une synthèse d'un aryle en position  $\alpha$  d'une cétone, mais au contraire des autres méthodes toxiques, pas à partir des cétones, et en absence des métaux.

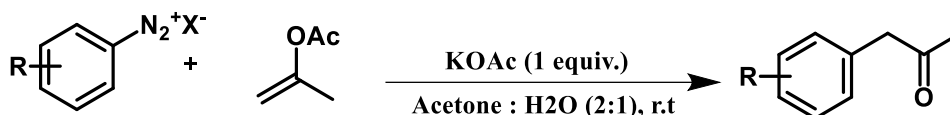


Schéma 86 : Réaction d'arylation de Meerwein sans métal

Cette réaction se fait à température ambiante partir d'aryldiazonium et d'acetate d'isopropényle en présence d'acétate de potassium, et un rapport 2 : 1 d'acétone / eau pendant 2 heures.

### III - 4 - Oxyarylation d'alcènes

En 2012, Studer et al.<sup>125</sup> ont développé une nouvelle méthode d'oxyarylation radicalaire des alcènes. La procédure utilise facilement l'aryldiazonium en tant que précurseurs de radicaux aryle et TEMPONa en tant que réactif réducteur.

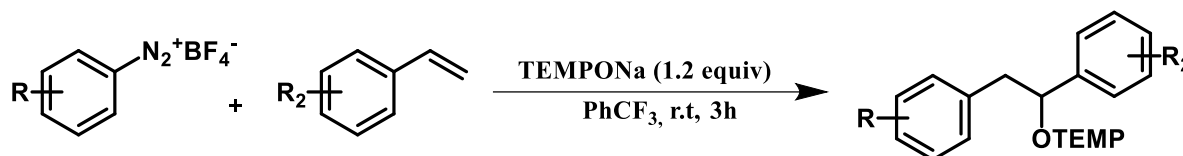


Schéma 87 : réaction d'oxyarylation d'alcènes

Cette réaction se fait à température ambiante à partir d'aryldiazonium et des dérivés de styrène en présence de TEMPONa et du PhCF<sub>3</sub> pendant 3 heures.

La réaction est expérimentalement facile à conduire et se produise dans des conditions douces.





# Chapitre 3



## I- Introduction

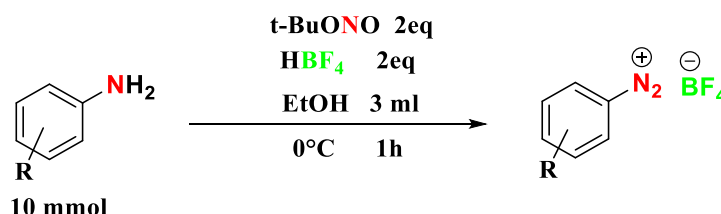
Dans ce troisième chapitre, nous présenterons nos résultats portant sur une nouvelle méthode d'arylation du styrène par des sels d'aryldiazonium en absence des métaux de transition.

Nos résultats seront présentés après une description des principales voies d'accès à ces molécules.

## II- Synthèse des sels d'aryldiazonium utilisés dans les couplages

Les sels d'aryldiazonium sont préparés à partir des arylamines correspondantes en présence d'une source de nitrite.

Tableau 1 : synthèse de sel diazonium de départ



| Entrée | Amine aromatique | Sel de diazonium | Rendement (%) |
|--------|------------------|------------------|---------------|
| 1      |                  |                  | 91            |
| 2      |                  |                  | 94            |
| 3      |                  |                  | 97            |
| 4      |                  |                  | 83            |



|    |  |  |    |
|----|--|--|----|
| 5  |  |  | 89 |
| 6  |  |  | 94 |
| 7  |  |  | 71 |
| 8  |  |  | 89 |
| 9  |  |  | 98 |
| 10 |  |  | 94 |
| 11 |  |  | 99 |
| 12 |  |  | 93 |
| 13 |  |  | 94 |
| 14 |  |  | 86 |



|    |  |  |    |
|----|--|--|----|
| 15 |  |  | 93 |
| 16 |  |  | 91 |
| 17 |  |  | 97 |
| 18 |  |  | 79 |
| 19 |  |  | 99 |
| 20 |  |  | 90 |
| 21 |  |  | 94 |
| 22 |  |  | 98 |
| 23 |  |  | 89 |
| 24 |  |  | 94 |



|    |  |  |       |
|----|--|--|-------|
| 25 |  |  | 88    |
| 26 |  |  | 90    |
| 27 |  |  | 36    |
| 28 |  |  | 0 [a] |

[a] les sels d'aryldiazonium préparés à partir de la pyridine se dégradent à partir de 15°C, et nous travaillons à température ambiante.

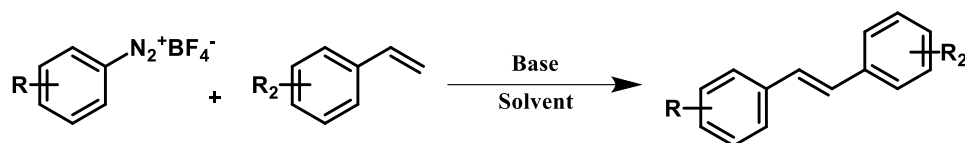
### III- Nouveau système d'arylation du styrène par des sels d'aryldiazonium en absence des métaux de transition

Comme nous venons de le voir dans la partie précédente, la synthèse des dérivés du stilbène (par couplage entre un arylhalogéné ou aryldiazonium avec un alcène) est une réaction importante largement utilisée en synthèse organique. Cette réaction fait appel à nombreux systèmes catalytiques à base de métaux de transition (Pd, Cu, Ti, Fe). La plupart de ces systèmes requièrent la présence des ligands et/ou des bases.

Les méthodes de synthèse des dérivés de stilbène connues impliquent différents types de réactifs. Par contre aucune méthode faisant appel aux sels d'aryldiazonium et en absence de métal de transition n'a été décrite dans la littérature. Ce serait pourtant intéressant car en général ces électrophiles lorsqu'ils sont utilisés comme partenaires de couplage dans des réactions catalysées au palladium (Heck, Suzuki-Miyaura, Sonogashira, Stille) ou au cuivre (Sandmeyer, Meerwein) permettent des conditions expérimentales très douces : température ambiante, absence de ligands et de métal de transition.

Afin de tenter de combler cette lacune, nous avons cherché un système catalytique sans métal permettant d'aryler le styrène à partir de sels d'aryldiazoniums. Ces derniers pour des

raisons de compétitivité et de sécurité ont été synthétisés immédiatement avant leur engagement dans la réaction de couplage (schéma 88).



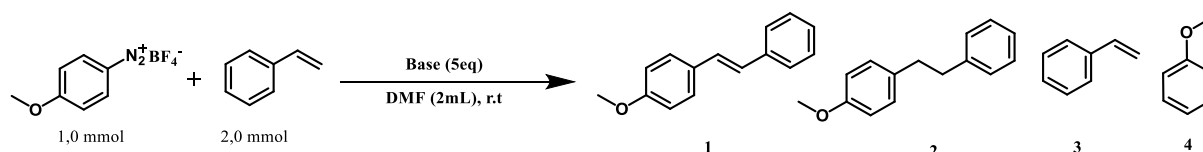
**Schéma 88 : Réaction de synthèse des dérivés de stilbène à partir d'aryldiazonium**

### III-1- Optimisation de la réaction

#### III-1-1- Le choix de la base

Nous avons tout d'abord testé la faisabilité de la réaction, en faisant réagir le sel d'aryldiazonium (1mmol) avec le styrène (1.5mmol) dans le DMF (2 ml), en présence de différentes bases telles que LiOtBu, NaOtBu, KOtBu et AcOK. Nous avons ensuite laissé le mélange réactionnel sous agitation à température ambiante pendant 48h (tableau 2).

**Tableau 2 : Arylation de styrène par sel d'aryldiazonium <sup>[a]</sup>**



| Essai | Base   | 1 <sup>[b]</sup> | 2 <sup>[b]</sup> | 3 <sup>[b]</sup> | 4 <sup>[b]</sup> |
|-------|--------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| 1     | LiOtBu | traces           | 0%               | 1.8 mmol         | 80%              |
| 2     | NaOtBu | traces           | 0%               | 1.9 mmol         | 90%              |
| 3     | KOtBu  | 55%              | 5%               | 1.4 mmol         | 43%              |
| 4     | AcOK   | 0%               | 0%               | 2 mmol           | 90%              |

[a] réaction réalisée en présence de 1 mmol de 4-méthoxybenzènediazonium et de 2 mmol de styrène.

[b] Rendements GCMS calculés avec triméthoxybenzène comme un standard.

L'analyse GC-MS a montré que le seul bon rendement de synthèse du produit attendu (1) parmi les quatre essais de différentes bases est le troisième avec KOtBu. Et pour les autres, il y a que des traces de stilbène et un grand pourcentage d'anisole (4) qui vient de la réduction du sel d'aryldiazonium.

#### III-1-2- Optimisation des additifs



Après ce premier résultat, nous avons effectué d'autres essais exploratoires en ajoutant des ligands comme additifs, exemples : phénantroline, bathophénantroline et DMEDA. Nous avons conservé le sel d'aryldiazonium et le styrène comme substrats de départ en présence de K<sub>2</sub>OtBu et du DMF (tableau 3).

Tableau 3 : arylation du styrène par sel d'aryldiazonium en présence de K<sub>2</sub>OtBu et des ligands<sup>[a]</sup>

| Essai | Additifs (50mol%)  | 1 <sup>[b]</sup> | 2 <sup>[b]</sup> | 3 <sup>[b]</sup> | 4 <sup>[b]</sup> |
|-------|--------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| 1     |                    | traces           | 0%               | 1.8 mmol         | traces           |
| 2     | Phénantroline      | 40%              | 5%               | 1.4 mmol         | 60%              |
| 3     | Bathophénantroline | 50%              | 5%               | 1.4 mmol         | 45%              |
| 4     | DMEDA              | 0%               | 0%               | 1.8 mmol         | 80%              |

[a] réaction réalisée en présence de 1 mmol de 4-méthoxybenzènediazonium et de 2 mmol de styrène.

[b] Rendements GCMS calculés avec triméthoxybenzène comme un standard.

L'analyse GC-MS a montré que les réactions dans l'essai 1 et 4 ne marchent plus, alors que dans l'essai 2 et 3 marchent mais avec des rendements de 40% et 50% qui sont inférieurs au rendement 55 % de la réaction sans addition du ligand. Donc dans notre cas l'ajout du ligand n'a pas été efficace.

### III-1-3- Optimisation des conditions

Nous avons ensuite essayé d'optimiser les conditions de la réaction et pour cela nous avons effectué 5 essais :

- Dans le premier essai on a fait une dilution de la base K<sub>2</sub>OtBu 2eq (1M DMF) puis on l'ajoute à l'aide d'une seringue, dans ce cas seul le produit majoritaire m/z = 179.

- Dans le deuxième essai on a fait une dilution du sel d'aryldiazonium (1M DMF) puis on l'ajoute à l'aide d'une seringue, dans ce cas on a présence majoritaire m/z = 179, de 1,6 mmol de styrène, et 30% en rendement GC-MS du produit attendu 1.



- Dans le troisième essai on ajoute la base KOtBu poudre (5eq) à 0°C et on la maintient durant 4 heures, dans ce cas on a des traces du produit attendu 1, du styrène non consommé : m/z = 179 majoritaire.

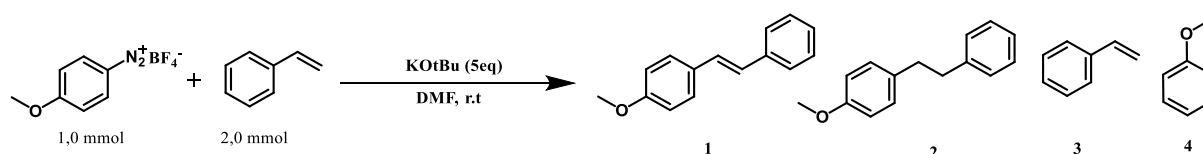
- Dans le quatrième essai on ajoute la base à -40°C et on remonte à la température ambiante, dans ce cas on a le rendement GC-MS du produit 1 : 42%

- Dans le cinquième essai on ajoute la base KOtBu (5eq) à 40°C, dans ce cas on a 52% de rendement du produit 1, 5% du produit 2 et 1,3mmol du styrène.

### III-1-4- Optimisation de la dilution

Après tous ces résultats, nous avons effectué d'autres essais exploratoires en faisant varier le volume du solvant DMF. Nous avons conservé l'aryldiazonium et le styrène comme substrats de départ et les conditions décrites précédemment (tableau 4).

Tableau 4 : arylation du styrène par sel d'aryldiazonium en présence de KOtBu et avec changement de la dilution du DMF <sup>[a]</sup>



| Essai                | Volume DMF | 1 <sup>[b]</sup> | 2 <sup>[b]</sup> | 3 <sup>[b]</sup> | 4 <sup>[b]</sup> |
|----------------------|------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| 1                    | 5 ml       | 36%              | 0%               | 1.6 mmol         | 50 %             |
| 2                    | 500 µL     | 60%              | 5%               | 1.4 mmol         | 40 %             |
| 3                    | 370 µL     | 21%              | traces           | 1.7 mmol         |                  |
| 4                    | 220 µL     | 45 %             | 10 %             | 1.6 mmol         |                  |
| 5 (KOtBu 99,99%)     | 500 µL     | 70 %             | -                | 1.0 mmol         | 30%              |
| 6 (Ajout base à 0°C) | 500 µL     | 75%              | -                | 1.0 mmol         | 30 %             |

[a] réaction réalisée en présence de 1 mmol de 4-méthoxybenzènediazonium et de 2 mmol de styrène.

[b] Rendements GCMS calculés avec triméthoxybenzène comme un standard.

L'analyse GC-MS a montré que les rendements des réactions changent en variant le volume du solvant DMF. Le meilleur rendement obtenu à l'essai 6 en ajoutant la base KOtBu à 0°C avec 500 µL du solvant DMF et après l'ajout en remonte à température ambiante.

### III-1-5- Optimisation de la catalyse au fer





Nous avons ensuite essayé de faire une optimisation de la catalyse au fer en ajoutant sur les derniers résultats 10% de FeCl<sub>2</sub>. Nous avons conservé l'aryldiazonium et le styrène comme substrats de départ et les conditions décrites précédemment (tableau 5).

**Tableau 5: arylation du styrène par sel d'aryldiazonium en présence de KOtBu et avec ajout de FeCl<sub>2</sub> [a]**

| Essai | 1 <sup>[b]</sup> | 2 <sup>[b]</sup> | 3 <sup>[b]</sup> | 4 <sup>[b]</sup> |
|-------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| 1     | 52%              | 10%              | 1.6 mmol         | 30%              |

[a] réaction réalisée en présence de 1 mmol de 4-méthoxybenzènediazonium et de 2 mmol de styrène.

[b] Rendements GCMS calculés avec triméthoxybenzène comme un standard.

L'analyse GC-MS a montré que en ajoutant 10% de FeCl<sub>2</sub>, le rendement de la réaction diminue de 75% à 52 %. Donc l'ajout du catalyseur au fer n'a pas d'efficacité.

### III-1-6- Optimisation d'addition de l'eau

Après tous ces résultats, nous avons effectué d'autres essais exploratoires en ajoutant des quantités d'eau. Nous avons conservé l'aryldiazonium et le styrène comme substrats de départ et les conditions décrites précédemment (tableau 6).

**Tableau 6 : arylation du styrène par sel d'aryldiazonium en présence de KOtBu et avec ajout d'eau [a]**

| Essai | DMF      | H <sub>2</sub> O | 1 <sup>[b]</sup> | 2 <sup>[b]</sup> | 3 <sup>[b]</sup> |
|-------|----------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| 1     | 250 µL   | 250 µL           | 10%              | traces           | -                |
| 2     | 1.0 mmol | 500 µL           | -                | -                | -                |

[a] réaction réalisée en présence de 1 mmol de 4-méthoxybenzènediazonium et de 2 mmol de styrène.

[b] Rendements GCMS calculés avec triméthoxybenzène comme un standard.

L'analyse GC-MS a montré que le rendement des réactions après l'ajout des quantités d'eau dans le premier essai diminue de jusqu'à 10% et 0% pour le deuxième essai. Après ces



résultats décevants on constate que notre réaction est très sensible à l'eau, donc avant chaque réaction il faut bien éliminer les traces d'eau.

### III-1-7- Compréhension du mécanisme

Après l'optimisation des conditions de la réaction, nous avons fait un essai avec le TEMPO qui est un piègeur des radicaux pour voir si ce que notre réaction a un mécanisme radicalaire ou pas. Nous avons conservé l'aryldiazonium et le styrène comme substrats de départ et les conditions décrites précédemment (tableau 7).

Tableau 7 : arylation du styrène par sel d'aryldiazonium en présence de KOtBu et avec ajout de TEMPO <sup>[a]</sup>

| Essai | KOtBu | additives   | 1 <sup>[b]</sup> | 2 <sup>[b]</sup> | 3 <sup>[b]</sup> | 4 <sup>[b]</sup> |
|-------|-------|-------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| 1     | 1 eq  | -           | 20%              | -                | 1.6 mmol         | 50%              |
| 2     | 5 eq  | TEMPO (1eq) | trace            | -                | 1.8 mmol         | -                |

[a] réaction réalisée en présence de 1 mmol de 4-méthoxybenzènediazonium et de 2 mmol de styrène.

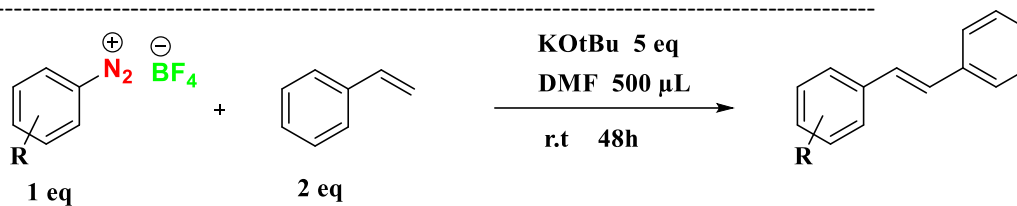
[b] Rendements GCMS calculés avec triméthoxybenzène comme un standard.

L'analyse GC-MS a montré que le rendement pour le premier essai avec 1 eq de base KOtBu diminue à 20 %, cela signifie que notre réaction a besoin d'un excès de base. Dans le deuxième essai avec l'addition du TEMPO la réaction ne marche pas, donc le TEMPO a piégé les radicaux dans la réaction. Ce qui confirme que le mécanisme de notre réaction est un mécanisme radicalaire.

### III-2- Applications de cette réaction avec variation des sels d'aryldiazonium

Les conditions expérimentales optimales précédemment obtenues ont été adoptées afin de déterminer le champ d'application de la réaction d'arylation du styrène à partir d'aryldiazoniums substitués. Les conditions et les résultats sont présentés dans le tableau 8.

Tableau 8 : exemplification de la méthode sur divers sels d'aryldiazonium<sup>[a]</sup>



| Entrée | Sel d'aryldiazonium | Stilbène | Rendement (%) <sup>[b]</sup> |
|--------|---------------------|----------|------------------------------|
| 1      |                     |          | 76                           |
| 2      |                     |          | 40                           |
| 3      |                     |          | 72                           |
| 4      |                     |          | Trace                        |
| 5      |                     |          | Trace                        |
| 6      |                     |          | Trace                        |
| 7      |                     |          | Trace                        |



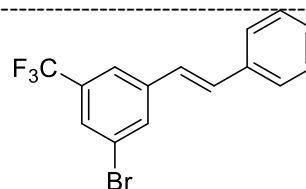
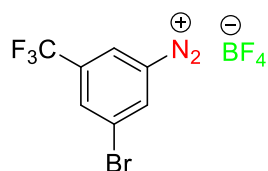
|    |  |  |          |
|----|--|--|----------|
| 8  |  |  | Trace    |
| 9  |  |  | Trace    |
| 10 |  |  | Trace    |
| 11 |  |  | Trace    |
| 12 |  |  | 68%      |
| 13 |  |  | 65%      |
| 14 |  |  | 0%       |
| 15 |  |  | 0%       |
| 16 |  |  | En cours |



|    |  |  |          |
|----|--|--|----------|
| 17 |  |  | En cours |
| 18 |  |  | 80%      |
| 19 |  |  | En cours |
| 20 |  |  | En cours |
| 21 |  |  | Trace    |
| 22 |  |  | 50%      |
| 23 |  |  | En cours |
| 24 |  |  | Trace    |
| 25 |  |  | Trace    |

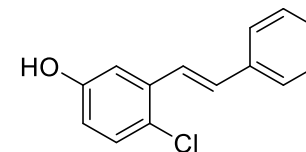
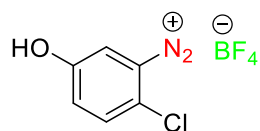


26



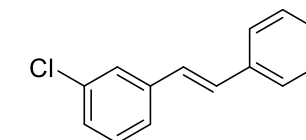
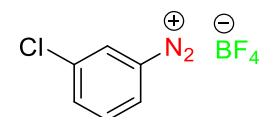
En cours

27



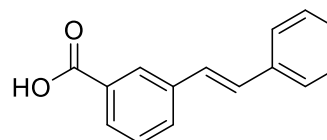
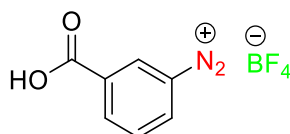
En cours

28



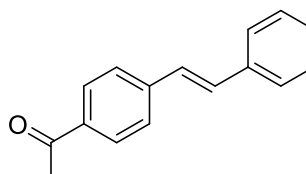
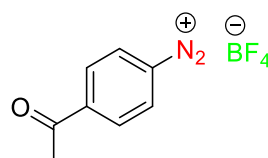
En cours

29



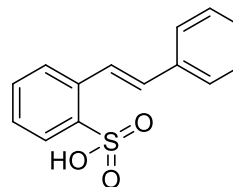
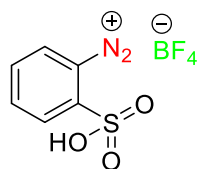
En cours

30



En cours

31



En cours

[a] réaction réalisée en présence de 1 mmol d'aryldiazonium et de 2 mmol de styrène. [b] rendements <sup>1</sup>H RMN calculés avec le 1,3,5-triméthoxybenzène comme un standard.

Nous avons alors réalisé le couplage du styrène avec des sels d'aryldiazonium portant des différents groupements donneurs et attracteurs dans les trois positions ortho, méta et para. Nous avons obtenu des rendements excellents, des rendements moyens et aussi il y a des réactions qui ne marchent pas.

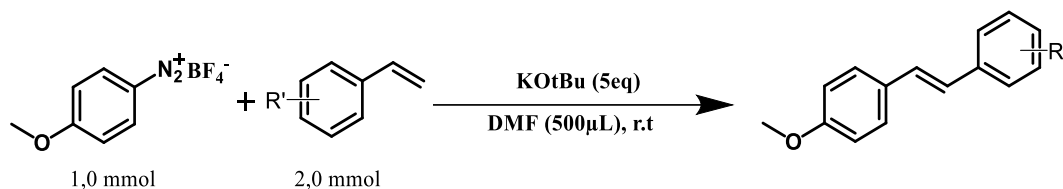
### III-3- Applications de cette réaction avec variation des substituants du styrène

Les mêmes conditions expérimentales optimales précédemment obtenues ont été adoptées afin de déterminer le champ d'application de la réaction d'arylation du styrène



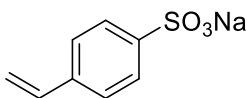
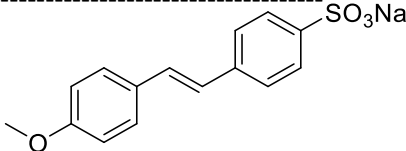
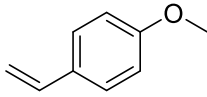
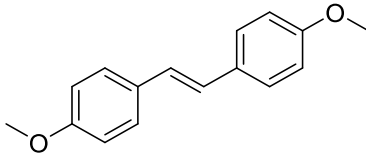
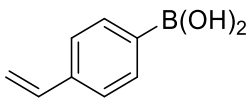
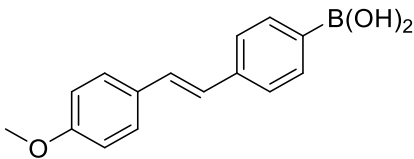
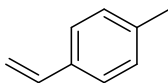
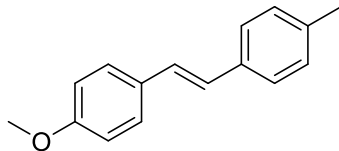
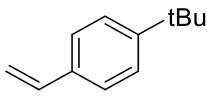
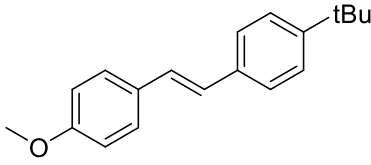
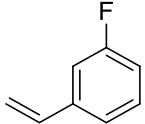
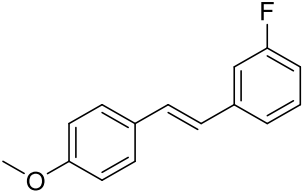
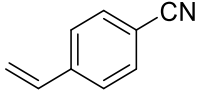
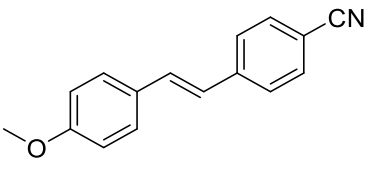
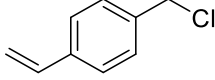
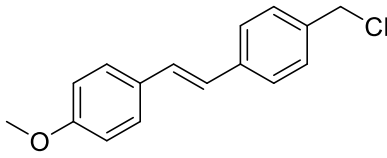
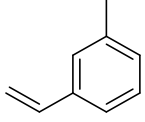
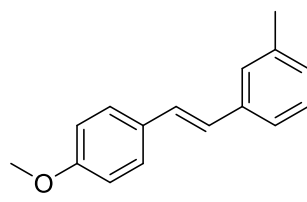
substitué à partir de 4-méthoxybenzènediazonium. Les conditions et les résultats sont présentés dans le tableau 9

Tableau 9 : exemplification de la méthode sur divers styrènes substitués<sup>[a]</sup>



| Entrée | Styrène substitué | Stilbène | Rendement (%) <sup>[b]</sup> |
|--------|-------------------|----------|------------------------------|
| 1      |                   |          | 77                           |
| 2      |                   |          | 55                           |
| 3      |                   |          | En cours                     |
| 4      |                   |          | En cours                     |
| 5      |                   |          | Trace                        |
| 6      |                   |          | Trace                        |

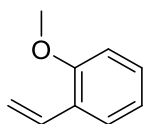


|    |   |  |          |
|----|---|--|----------|
| 7  |    |    | En cours |
| 8  |    |    | En cours |
| 9  |    |    | En cours |
| 10 |    |    | 74       |
| 11 |  |   | 72       |
| 12 |  |  | En cours |
| 13 |  |  | En cours |
| 14 |  |  | En cours |
| 15 |  |  | En cours |

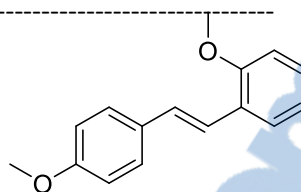




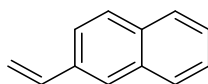
16



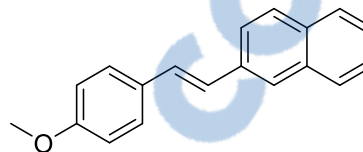
33



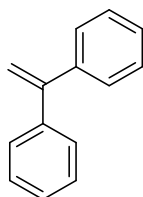
17



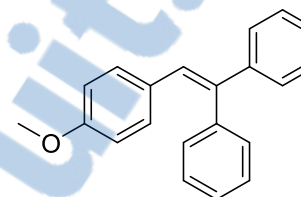
Trace



18



Trace



[a] réaction réalisée en présence de 1 mmol d'aryldiazonium et de 2 mmol de styrène. [b] rendements  $^1\text{H}$  RMN calculés avec le 1,3,5-triméthoxybenzène comme un standard.

Nous avons alors réalisé le couplage des styrènes substitués avec le sel 4-méthoxybenzènediazonium. Ces styrènes portent des différents groupements donneurs et attracteurs dans les trois positions ortho, méta et para. Nous avons obtenu des rendements excellents, des rendements moyens et aussi il y a des réactions qui ne marchent pas.

#### IV- Proposition du mécanisme

Le mécanisme de notre système est un mécanisme radicalaire qui nécessite la présence du sel d'aryldiazonium avec le styrène, et aussi la présence de la base  $\text{KOtBu}$  dans le DMF comme solvant.

- Dans notre cas, la première étape (1) correspond à l'attaque de la base sur l'azote du sel d'aryldiazonium pour former les diazo éthers.

- Dans la deuxième étape de mécanisme radicalaire (2), on a la formation d'un radical aryle avec un départ de la molécule  $\text{N}_2$ .

- La troisième étape (3) correspond à la substitution radicalaire de cet aryle avec le styrène.

- La quatrième étape (4) de ce mécanisme est une étape où il intervient le solvant DMF par substitution radicalaire de l'oxygène sur le carbone activé.



- Dans la cinquième étape de ce mécanisme (5), c'est l'étape où il y a perte d'un électron par intervention d'aryldiazonium pour passer au radical aryle avec départ d'une molécule  $N_2$  qui prend l'électron perdu.

- Dans la dernière étape (6) du mécanisme, il y a une attaque de la base pour la deuxième fois pour former la molécule cible le stilbène avec régénération du solvant DMF.

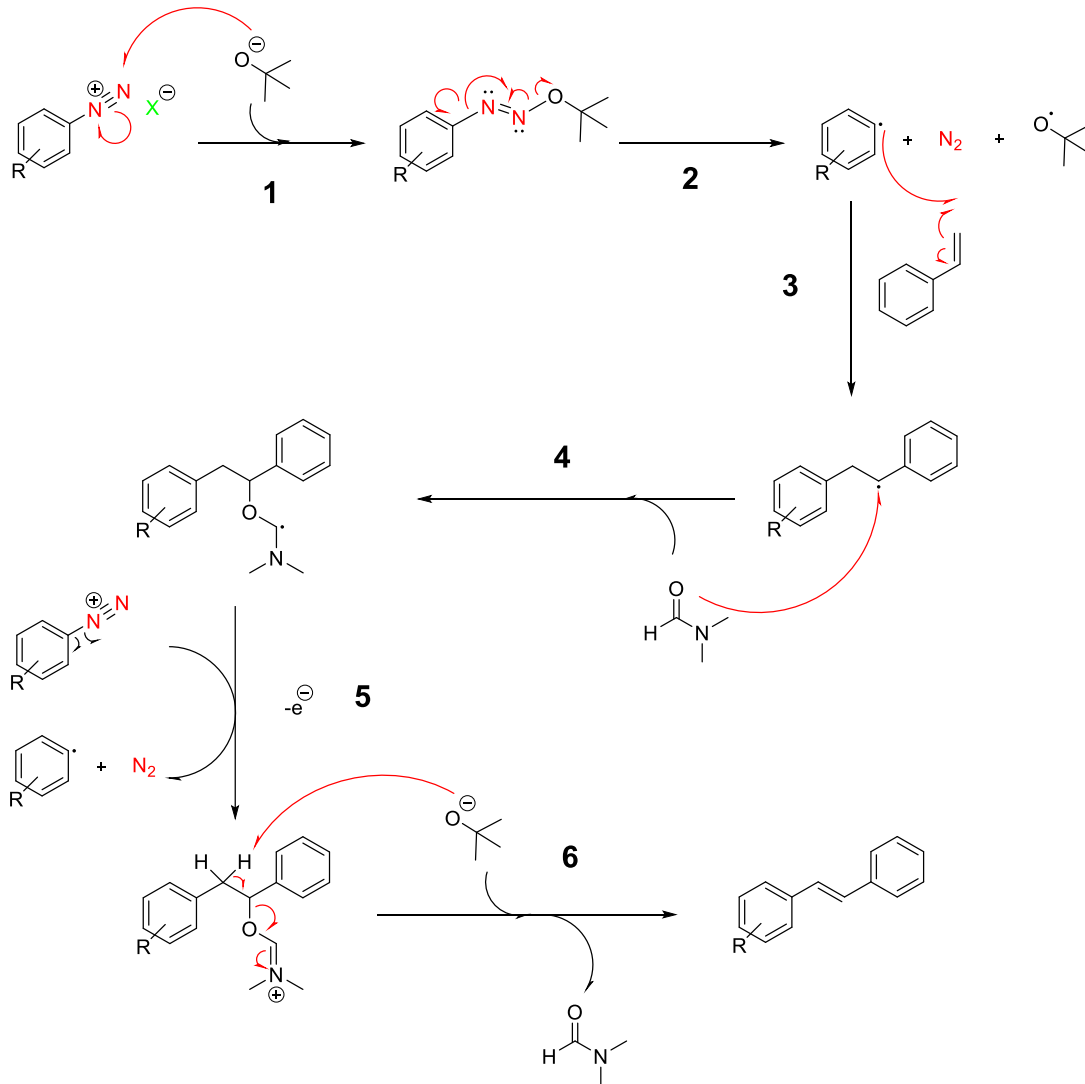


Schéma 89 : mécanisme radicalaire proposé de synthèse des stilbènes à partir d'aryldiazonium et du styrène avec KOTBu dans DMF



# Conclusion générale

Cette mémoire s'inscrit dans le cadre de la recherche de nouvelles méthodes de synthèse éco-compatibles. Elle concerne tout d'abord la chimie des sels d'aryldiazonium et leurs utilisations comme électrophiles, avec un premier chapitre bibliographique intitulé « Sel

LE NUMERO 1 MONDIAL DU MÉMOIRES

Faculté des Sciences et Techniques - Fès

☒ B.P. 2202 – Route d'Imouzzer – FES

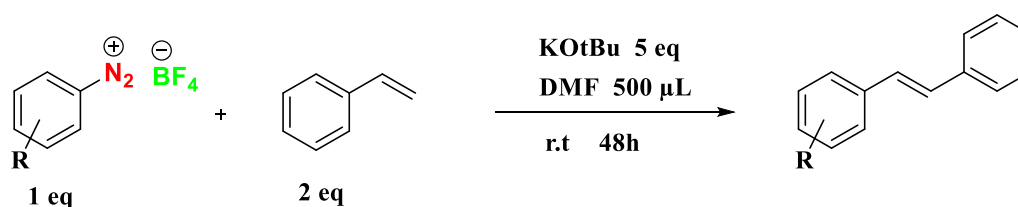
☎ 212 (0) 5 35 60 29 53 Fax : 212 (0) 5 35 60 82 14



d'aryldiazonium - Bibliographie », où nous avons présenté une partie bibliographique décrivant la chimie des sels d'aryldiazonium : historique, méthodes de synthèse, réactivités et applications.

Dans le deuxième chapitre qui s'intitule « Etat de l'art : Réaction de Mizoroki-Heck sans métal et arylation de Meerwein », nous avons présenté la plupart des travaux réalisés sur la réaction de type Heck sans métal en partant d'arylhalogénés avec le styrène, avec le 1-1 diphényléthylène et avec un alcène. Nous avons décrit ensuite les travaux réalisés sur l'arylation de Meerwein en présence des métaux de transition (cuivre, fer, titane) et aussi sans métal. Enfin nous avons présenté une méthode d'oxyarylation des alcènes.

Enfin dans le troisième chapitre qui s'intitule « Nouveau système d'arylation du styrène par des sels d'aryldiazonium en absence de métaux de transition – Résultats », nous avons mis en évidence une nouvelle méthode de synthèses des stilbènes par couplage du styrène avec les sels d'aryldiazonium. Dans ces conditions la présence d'catalyseur métallique n'est plus nécessaire pour obtenir ces molécules qui présentent un fort intérêt dans divers domaines. Au début nous avons commencé par donner la liste de tous les sels d'aryldiazonium synthétisés. Ensuite nous avons fait une optimisation de notre réaction pour avoir un meilleur rendement par exemple le choix de la base, l'ajout des additifs, optimisation de conditions, optimisation de la dilution, optimisation de la catalyse au fer, optimisation de l'addition de l'eau et enfin une compréhension du mécanisme avec proposition.



Nous avons donné une liste des applications de cette réaction dans un premier temps en changeant les sels d'aryldiazonium, après en changeant le styrène par divers styrènes substitués.



# Partie expérimentale



## I- Techniques analytiques

L'acquisition des spectres RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  a été effectuée à  $20^\circ\text{C}$  sur des spectromètres DRX-250 et DRX-400 dont les fréquences fondamentales pour le  $^1\text{H}$  sont respectivement 200.13 et 400.13 MHz. Les déplacements chimiques du  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$ , exprimés en ppm, sont référencés par rapport au signal du TMS en utilisant la méthode de substitution. Sauf cas particuliers, les spectres  $^{13}\text{C}$  ont été enregistrés avec irradiation des hydrogènes. Les constantes de couplage sont exprimées en Hz.

Les spectres RMN  $^1\text{H}$  sont présentés de la façon suivante : Echelle (ppm), (multiplicité, constante de couplage en Hz, nombre d'atomes d'hydrogène, attribution). Les multiplicités sont indiquées, quand les spectres sont du premier ordre, sous forme d'abréviations pouvant être combinés entre elles (s = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, m = multiplet). La multiplicité des signaux en RMN  $^{13}\text{C}$  n'est indiquée que lorsque le signal ne se présente pas sous la forme d'un singulet.

Les analyses GC/MS ont été réalisées sur un chromatographe Shimadzu QP2012-SE, un instrument avec un Zebron ZB-5ms (20m x 0,18mm), une colonne capillaire (phase stationnaire : 5% phenyl-arylene,  $0.18\mu\text{m}$ ). Les conditions d'analyses sont les suivantes: température initiale:  $45^\circ\text{C}$ ; temps initial: 2 min; Rampe:  $2^\circ\text{C}/\text{min}$  jusqu'à  $50^\circ\text{C}$  à  $10^\circ\text{C}/\text{min}$ ; température final:  $250^\circ\text{C}$ ; temps final: 10 min.

Les chromatographies sur couche mince ont été réalisées sur des plaques de silice 60 F Merck.

Les taux de transformation et de formation des divers composés ont été déterminés par chromatographie en phase gazeuse au moyen d'un étalonnage interne en utilisant le l'undécane comme étalon interne. Les facteurs de réponse relatifs  $K_{rel}$  de chacun des produits dosés ont été calculés par rapport à cet étalon de façon classique après avoir tracé la droite d'étalonnage:

$$\frac{\text{masseProduit}}{\text{masseEtalon}} = K_{rel} \times \left( \frac{\text{surfaceProduit}}{\text{surfaceEtalon}} \right)$$

L'étalonnage interne permet de s'affranchir de l'incertitude sur le volume injecté.

## II - Méthodes générales

### II - 1 - Qualité et conservation des réactifs



Tous les réactifs dont la synthèse n'est pas décrite en partie expérimentale sont issus de sources commerciales (Aldrich, Acros, Alfa aesar, Fluka, Strem).

Les sels d'aryldiazonium ont été conservés dans le frigo à 0°C directement après leurs synthèses.

Les solides non sensibles à l'air utilisés pour les réactions catalytiques sont conservés dans un dessiccateur sous vide en présence de P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. L'agent desséchant est renouvelé chaque jour.

Les solvants de qualité "anhydre" ont été obtenus par distillation de solvants commerciaux de qualité "pur pour analyses" en présence d'un agent desséchant approprié selon les procédures standards et sont conservés en présence d'un deuxième agent desséchant.

## II - 2 - Mise en œuvre des réactions et purification des produits

Les éléments de verrerie destinés aux manipulations sous atmosphère inerte sont conservés dans une étuve à 100 °C. Les réactions catalytiques ont été réalisées dans des tubes de Schlenk de 35 mL. Les réacteurs subissent préalablement trois cycles d'évacuation sous le vide d'une pompe à membrane – grillage – refroidissement – balayage d'argon.

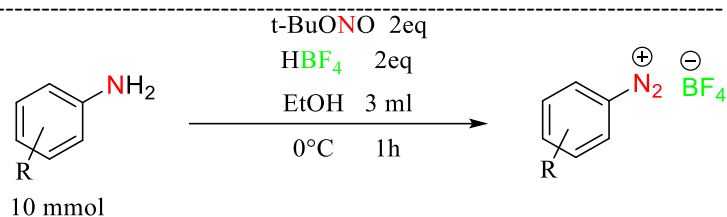
Les solides sensibles à l'air ou à l'humidité ont été manipulés en tube de Schlenk sous atmosphère d'azote en utilisant les techniques classiques de manipulation sous atmosphère inerte. Les liquides de qualité anhydre ou bien sensibles à l'air ou à l'humidité ont été manipulés avec les mêmes précautions, au moyen de seringues en verre étanches SGE, munies d'un piston équipé d'un embout en téflon.

Les purifications chromatographiques ont été réalisées par chromatographie sur colonne de silice 60 A C.C, SDS (35-70 µm ou 70-200 µm).

## III - Partie expérimentale

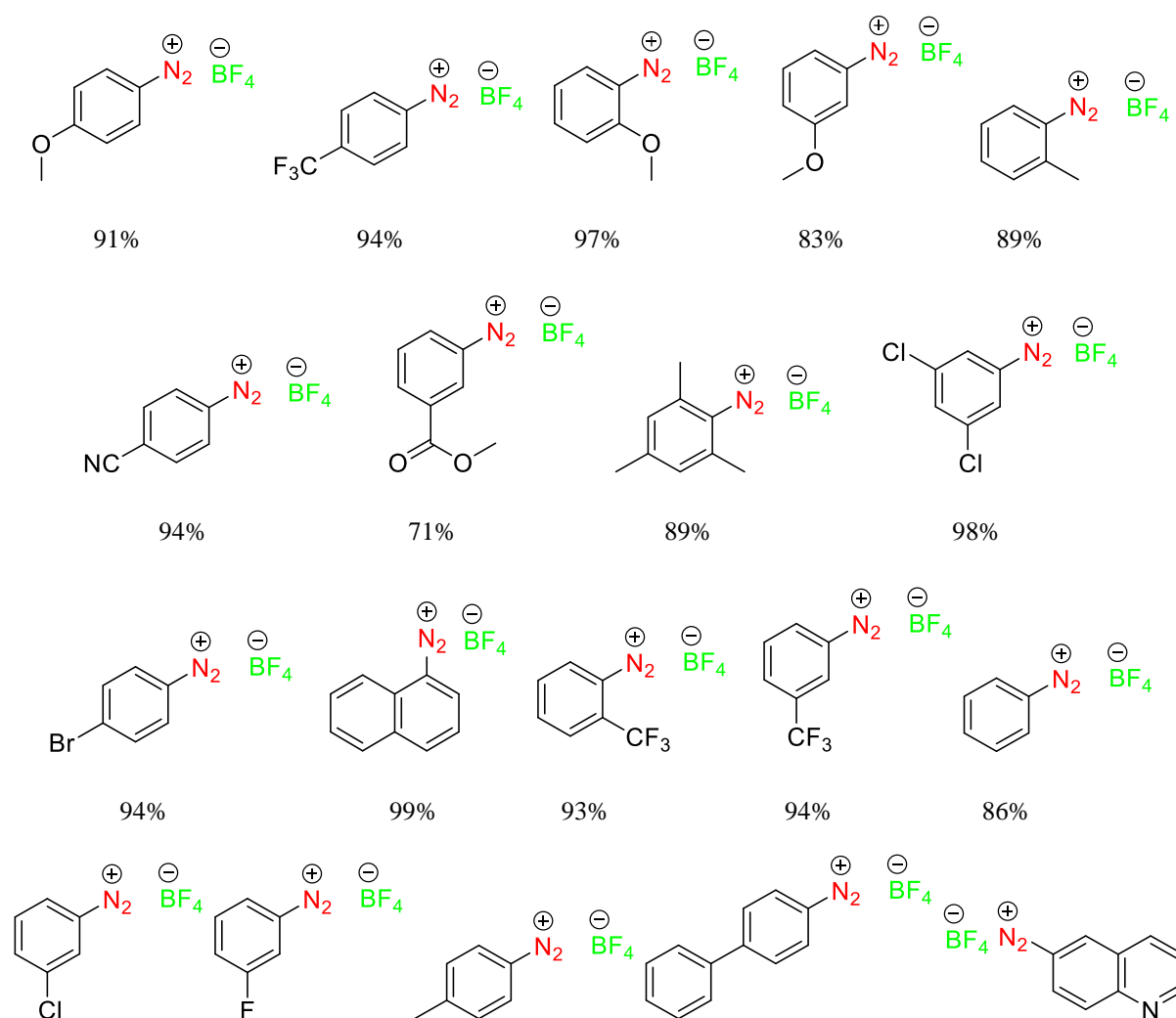
### III - 1 - Synthèse des sels d'aryldiazonium

#### General procedure for synthesis of arenediazonium :



In a 50 mL round-bottom flask, the aniline (10 mmol) was dissolved in a mixture of absolute ethanol (3 mL) and an aqueous solution of HBF<sub>4</sub> (50%, 2.5 mL, 20 mmol) and tert-butyl nitrite (2.7 mL, 20 mmol) was added dropwise to the solution at 0°C. The reaction was stirred at room temperature for 1h and diethyl ether (20 mL) was added to precipitate the arenediazonium tetrafluoroborate that was filtered off and washed with diethyl ether (3 × 10 mL). The arenediazonium tetrafluoroborate was dried in vacuo (10-3 mbar) for 10 minutes and was then directly used without further purification.

### Scope of arenediazonium salts :







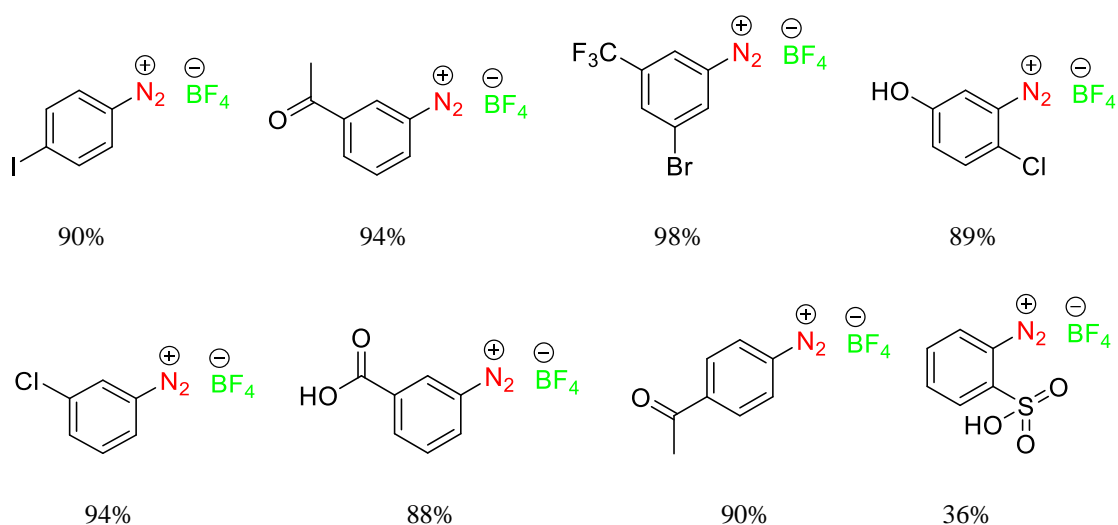
93%

91%

97%

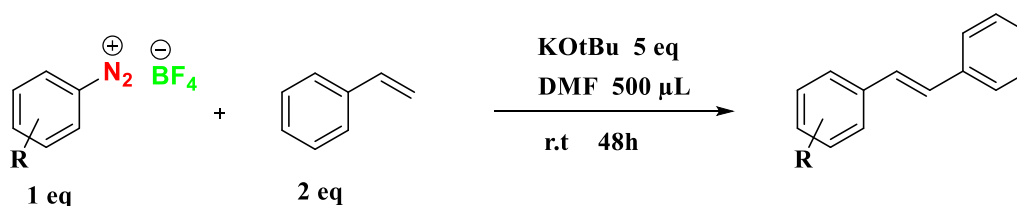
79%

99%



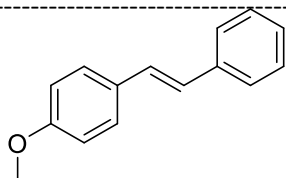
### III - 2 - Synthèse des produits de couplage d'aryldiazonium avec le styrène

Mode opératoire :

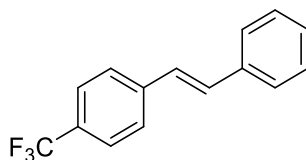


Standard procedure for the synthesis of stilbene via arenediazonium salts: After standard discharge cycles and back-filling with pure argon and dry, a Schlenk tube equipped with a magnetic stir bar was charged with arenediazonium salt derivatives (1 mmol) under an atmosphere of dry argon. DMF (500 µl) was added via syringe. The mixture was stirred. Styrene (2 mmol, 230 µl) was then added dropwise via syringe. The resulting mixture was stirred at 0 ° C and added the base KOtBu (5 mmol, 560 mg). The reaction mixture was stirred at room temperature for 48 h. the resulting mixture was rinsed with ethyl acetate and the acid to neutralize the medium. The resulting organic solution was dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated (240 mbar, 40 ° C). The residue was further purified by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, petroleum ether / ethyl acetate) to give the corresponding stilbene.

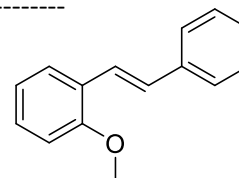
Scope of stilbene :



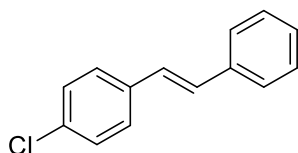
76%



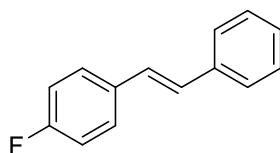
40%



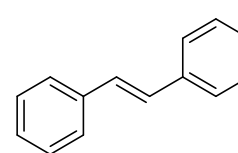
72%



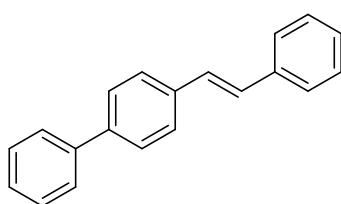
68%



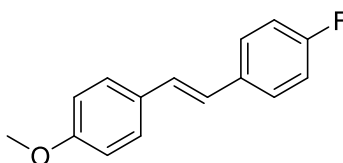
65%



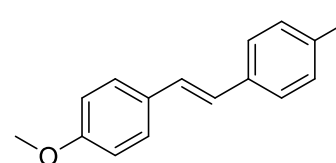
80%



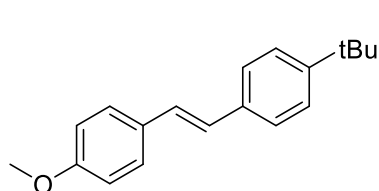
50%



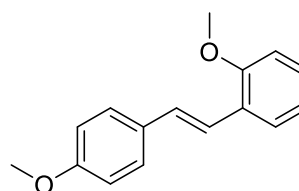
55%



74%



72%



33%



# Références

# Bibliographiques

Rapport Gratuit.com



- I. Griess, P. J. Chem. Soc. 1865, 18, 298.
2. (a) Lindsay, R. J. In *Comprehensive Organic Chemistry*; Barton, S. D. ; Ollis, W. D. ; Sutherland, I. O. ; Eds. ; Pergamon Press: Oxford, 1979; Vol. 2, p 154. (b) Zollinger, H. *Diazo Chemistry I: Aromatic and Heteroaromatic Compounds*; John Wiley & Sons: New York, 1994. (c) *The Chemistry of Diazonium and Diazo Groups*; Patai, S. ; Ed. ; Wiley: New York, 1978.
3. (a) *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*, 5th ed. ; Revised by Furniss, B. S. ; Hannaford, A. J. ; Smith, P. W. G. ; Tatchell, A. R. ; Eds. ; Longman: Singapore, 1989. (b) Balz, G. ; Schiemann, G. Ber. 1927, 60, 1186. (c) Dunker, M. F. W. ; Starkey, E. B. ; Jenkins, G. L. J. Am. Chem. Soc. 1936, 58, 2308. (d) Roe, A. Org. React. 1949, 5, 193. (e) Doyle, M. P. ; Bryker, W. J. J. Org. Chem. 1979, 44, 1572. (f) Sengupta, S. ; Sadhukhan, S. K. Org. Synth. 2004, 10, 263
4. (a) Maresca, A. ; Carta, F. ; Vullo, D. ; Scozzafava, A. ; Supuran, C.T. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2009, 19, 4929. (b) Haag, B. ; Peng, Z. ; Knochel, P. Org. Lett. 2009, 11, 4270. (c) Lord, A. M. ; Mahon, M. F. ; Lloyd, M. D. ; Threadgill, M. D. J. Med. Chem. 2009, 52, 868. (d) Zhu, Z. ; Li, Q. ; Zeng, Q. ; Li, Z. ; Li, Z. ; Qin, J. ; Ye, C. *Dyes Pigments*, 2008, 78, 199. (e) Güzel, O. ; Innocenti, A. ; Scozzafava, A. ; Salman, A. ; Parkkila, S. ; Hilvo, M. ; Supuran, C. T. Bioorg. Med. Chem. 2008, 16, 9113. (f) Combellas, C. ; Kanoufi, F. ; Pinson, J. ; Podvorica, F. I. J. Am. Chem. Soc. 2008, 130, 8576.
5. (a) Schotissen, H. A. J. J. Am. Chem. Soc. 1933, 55, 4531. (b) Sandin, R. B. ; Cairns, T. L. Org. Synth. 1943, 2, 604 ; coll Vol. 19, 81. (c) Gunstone F. D. ; Tucker S. H. Org. Synth. 1963, 4, 160 ; coll. Vol. 32, 23
6. Doyle, M. P. ; Bosch, J. R. ; Seites, P. G. J. Org. Chem. 1978, 43, 4120.
7. Weiß, R. ; Wagner K. G. ; Hertel, M. Chem. Ber. 1984, 117, 1965.
8. Turcan, J. ; Bull. Soc. Chim. Fr. 1935, 2, 627.
12. (a) Scribner, R. M. J. Org. Chem. 1964, 89, 3429. (b) Doyle, M. P. ; Zaleta, M. A. ; Wierenga, W. J. Org. Chem. 1972, 37, 1597. (c) Doyle, M. P. ; Zaleta, M. A. ; DeBoer, J. E. ; Wierenga W. J. Org. Chem. 1973, 38, 1663.



10. (a) Bachman, G. B. ; Michalowicz, W. J. *Org. Chem.* 1958, 23, 1800. (b) Bott, K ; *Chem. Ber.* 1975, 108, 402. (c) Zimmer, H. ; Singh, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1963, 2, 395. (d) Bott, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1965, 4, 148.
11. (a) Williams, *Homolytic Aromatic Substitution*, Pergamon Press, 1959. (b) Huisgen, *Ann.* 1951, 573, 163. (c) Barben, I. K. ; Suschitzky, H. *J. Chem. Soc.* 1960, 2735.
12. Huisgen, R. ; Bast, K. *Org. Syn. Coll. Vol.* 1973, 5, 650. Elkhply, Y. M. ; Ali, K. A. ; Farag, A. M. *J. Heterocyclic Chem.* 2006, 43, 1183.
13. (a) Cadogan, J. I. G. ; Hibbert, P. G. *Proc. Chem. Soc.* 1964, 338. (b) Cadogan, J. I. G. ; Mitchell J. R. ; Sharp, J. T. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1971, 1. Klanderman, B. H. ; Maier, D. P. ; Clark, G. W. ; Kampmeier, J. A. *Chem. Commun.* 1971, 1003.
14. Kikukawa, K. Naritomi, M. ; He, G. X. ; Wada, F. ; Matsuda, T. *J. Org. Chem.* 1985, 50, 299.
15. Fischer, O. ; Hepp, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1887, 19, 2991
16. (a) Bamberger, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1895, 28, 1218. (b) Bamberger, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1918, 51, 634.
17. (a) Tedder, J. M. *J. Chem. Soc.* 1957, 4003. (b) Tedder, J. M. ; Theaker, G. J. *Chem. Soc.* 1957, 4008. (c) Tedder, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* 1957, 79, 6090. (d) Tedder, J. M. *Tetrahedron* 1957, 1, 270.
18. Kokel, B. ; Viehe, H. G. *Angew. Chem.* 1980, 19, 716.
19. Meldola, R. ; Eyre, J. V. *J. Chem. Soc.* 1901, 79, 1076.
20. Atkins, R. L. ; Wilson, W. S. *J. Org. Chem.* 1986, 51, 2572.
21. Tezuka, T. ; Ando, S. *Chem. Lett.* 1985, 14, 1621.
22. Victor D. Filimonov, Marina Trusova, Pavel Postnikov, Elena A. Krasnokutskaya, Young Min Lee, Ho Yun Hwang, Hyunuk Kim, Ki-Whan Chi *Org. Lett.* 2008, 10, 3961.
23. Coleman, G. H. ; Talbot, W. F. *Org. Syn. Coll. Vol.* 1943, 2, 592.
24. (a) Whitmore F. C. ; Marvel, A. M. *Org. Synth. Coll. Vol.* 1941, 1, 133. (b) C. S. ; Broderick, A. E. *Org. Synth. Coll. Vol.* 1941, 1, 136. (c) Marvel, C. S. ; Puntambeker, S. V. *Org. Synth. Coll. Vol.* 1941, 1, 135. (d) W. E. Bachmann and S. Kushner *Org.*



- Syn. Coll. Vol. 1955, 3, 1955. (e) Garden, S. J. ; Torres, J. C. ; Ferreira, A. A. ; Silva, R. B. ; Pinto, A. C. Tetrahedron Lett. 1997, 38, 1501. (f) Lormann, M. ; Dahmen, S. ; Bräse, S. Tetrahedron Lett. 2000, 41, 3813.
25. (a) Threadgill, M. D. ; Gledhill, A. P. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1986, 1, 873. (b) Bloch, M. ; Musso, H. ; Zahorsky, U. I. Angew. Chem. 1969, 8, 370.
26. Wassmundt, F. W. ; Kiesman, W. F. J. Org. Chem. 1997, 62, 8204.
27. (a) Ikawa, T. ; Barder, T. E. ; Biscoe, M. R. ; Buchwald, S. L. J. Am. Chem. Soc. 2007, 129, 13001. (b) Fu, G. C. Acc. Chem. Res. 2008, 41, 1555. (c) Shen, Q. ; Ogata, T. ; Hartwig, J. F. J. Am. Chem. Soc. 2008, 130, 6586. (d) Fors, B. P. ; Watson, D. A. ; Biscoe, M. R. ; Buchwald, S. L. J. Am. Chem. Soc. 2008, 130, 13552. (e) Vo, G. D. ; Hartwig, J. F. J. Am. Chem. Soc. 2009, 131, 11049.
28. Diederich, F. ; Stang, P. J. Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions ; Wiley-VCH : Weinheim, 1998.
29. IMS Health Inc. 2008 U.S. Sales and Prescription Information. [www.imshealth.com](http://www.imshealth.com) (publié le 06/04/2010, accès le 21/04/2010).
30. Sandmeyer, T. Dtsch. Chem. Ges. 1884, 17, 1633. 34 Sandmeyer, T. Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1884, 17, 2650.
31. Yang, J. S. ; Yan, J. L. ; Jin, Y. X. ; Sun, W. T. ; Yang, M. C. Org. Lett. 2009, 11, 1429.
32. Faigl, F. ; Thurner, A. ; Molnar B. ; Simig, G. ; Volk, B. Org. Process Res. Dev. 2010, 14, 617.
33. Beletskaya, I. P. ; Sigeev, A. S. ; Peregudov, A. S. ; Petrovskii, P. V. Synthesis, 2007, 2534.
34. (a) Tsou, H. R. ; Liu, X. ; Birnberg, G. ; Kaplan, J. ; Otteng, M. ; Tran, T. ; Kutterer, K. ; Tang, Z. ; Suayan, R. ; Zask, A. ; Ravi, M. ; Bretz, A. ; Grillo, M. ; McGinnis, J. P. ; Rabindran, S. K. ; Ayral-Kaloustian, S. ; Mansour, T. S. J. Med. Chem. 2009, 52, 2289. (b) Pierrat, P. ; Vanderheiden, S. ; Muller, T. ; Braese, S. Chem. Commun. 2009, 13, 1748. (c) Mao, G. ; Orita, A. ; Matsuo, D. ; Hirate, T. ; Iwanaga, T. ; Toyota, S. ; Otera, J. Tetrahedron Lett. 2009, 50, 2860. (d) Zarei, A. ; Hajipour, A. R. ; Khazdooz, L.



- Synthesis 2009, 941. (e) Mueri, Marcel; Schuermann, Klaus C. ; De Cola, Luisa; Mayor, Marcel. Eur. J. Org. Chem. 2009, 15, 2562.
35. Beletskaya, I. P. ; Sigeev, A. S. ; Peregudov, A. S. ; Petrovskii, P. V. Mendeleev Commun. 2006, 16, 250.
36. Hubbard, A. ; Okazaki, T. ; Laali, K. K. J. Org. Chem 2008, 73, 316.
37. (a) Suzuki, S. ; Sugimura, R. ; Kozaki, M. ; Keyaki, K. ; Nozaki, K. ; Ikeda, N. ; Akiyama, K. ; Okada, K. J. Am. Chem. Soc. 2009, 131, 10201. (b) Zhou, K. ; Li, J. ; Lu, Y. ; Zhang, G. ; Xie, Z. ; Wu, C. Macromolecules 2009, 42, 7146. (c) Wang, Y. ; Li, F. ; Han, Y. ; Wang, F. ; Jiang, H. Chem. Eur. J. 2009, 15, 9424. (d) Mao, W. W. ; Wang, T. T. ; Zeng, H. P. ; Wang, Z. Y. ; Chen, J. P. ; Shen, J. G. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2009, 19, 4570. (e) Zhang, J. ; Wang, J. ; Wu, H. ; He, Y. ; Zhu, G. ; Cui, X. ; Tang, L. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2009, 19, 3324. (f) Giguere, J. B. ; Thibeault, D. ; Cronier, F. ; Marois, J. S. ; Auger, M. ; Morin, J. F. Tetrahedron Lett. 2009, 50, 5497.
38. Sato, M. ; Kawakami, H. ; Motomura, T. ; Aramaki, H. ; Matsuda, T. ; Yamashita, M. ; Ito, Y. ; Matsuzaki, Y. ; Yamataka, K. ; Ikeda, S. ; Shinkai, H. J. Med. Chem. 2009, 4869.
39. Holt, D. A. ; Levy, M. A. ; Ladd, D. L. ; Oh, H. J. ; Erb, J. M. ; Heaslip, J. I. ; Brandt, M. ; Metcalf, B. W. J. Med. Chem. 1990, 33, 937. (b) Argentini, M. ; Wiese, C. ; Weinreich, R. J. Fluorine Chem. 1994, 68, 141.
40. Sellers, C. ; Suschitzky, H. J. Chem. Soc. 1968, 2317.
41. Becker, H. G. O. ; Israel, G. J. Prakt. Chem. 1979, 321, 579.
42. Swain, C. G. ; Rogers, R. J. J. Am. Chem. Soc. 1975, 97, 799.
43. (a) Holt, D. A. ; Levy, M. A. ; Ladd, D. L. ; Oh, H. J. ; Erb, J. M. ; Heaslip, J. I. ; Brandt, M. ; Metcalf, B. W. J. Med. Chem. 1990, 33, 937. (b) Argentini, M. ; Wiese, C. ; Weinreich, R. J. Fluorine Chem. 1994, 68, 141. (c) Laali, K. K. ; Gettwert, V. J. J. Fluorine Chem. 2001, 107, 31. (d) Thibault, C. ; L'Heureux, A. ; Bhide, R. S. ; Ruel, R. Org. Lett. 2003, 5, 5023.
44. Meerwein, H. ; Buchner, E. ; Van Emster, K. J. Prakt. Chem. 1939, 152, 237.



45. Sohda, T. ; Mizuno, K. ; Momose, Y. ; Ikeda, H. ; Fujita, T. ; Meguro, K. *J. Med. Chem.* 1992, 35, 2617.
46. Molinaro, C. ; Mowat, J. ; Gosselin, F. ; O'Shea, P. D. ; Marcoux, J. F. ; Angelaud, R. ; Davies, I. W. *J. Org. Chem.* 2007, 72, 1856.
47. Kheruze, Y. L ; Petrov, A. A. *Zh. Obshch. Khim.* 1960, 30, 2511.
48. Gomberg, M. ; Bachmann, W. E. *J. Am. Chem. Soc.* 1924, 42, 2339.
49. Mohlau, R. ; Berger, R. *Chem. Ber.* 1896, 26, 1196.
50. (a) Richard, I. D. J. ; Jay, S. T. ; Henry, R. J. *Org. Chem.* 1984, 49, 5243. (b) Michael, P. C. ; Noguchi, I. ; Buck, K. T. *J. Org. Chem.* 1973, 38, 2394. (c) Wassmundt, F. W. ; Kiesman, W. F. *J. Org. Chem.* 1995, 60, 196. (d) Neumeyer, J. L. ; Oh, K. H. ; Weinhardt, K. K. ; Neustadt, B. R. *J. Org. Chem.* 1969, 34, 3786.
51. Pschorr, R. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1896, 29, 496.
52. Galasso, V. ; Pichierri, F. *J. Phys. Chem. A* 2009, 113, 2534.
53. (a) Saikawa, Y. ; Moriya, K. ; Hashimoto, K. ; Nakata, M. *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 2535. (b) Hashimoto, K. ; Saikawa, Y. ; Nakata, M. *Pure Appl. Chem.* 2007, 79, 507.
54. (a) Tadross, P. M. ; Virgil, S. C. ; Stoltz, B. M. *Org. Lett.* 2010, 12, 1612. (b) Cheong, P. H. Y. ; Paton, R. S. ; Bronner, S. M. ; Im, G. Y. J. ; Garg, N. K. ; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 1267. (c) Webster, R. ; Lautens, M. *Org. Lett.* 2009, 11, 4688.
55. (a) Friedman, L. ; Logull, F.M. *J. Am. Chem. Soc.* 1963, 85, 1549. (b) *J. Org. Chem.* 1969, 34, 3089. (c) Logull, F.M. ; Seitz, A. H. ; Friedman, L. *Org. Synth.* 1968, 48, 12.
56. (a) Xue, M. ; Chen, C. F. *Org. Lett.* 2009, 11, 5294. (b) Sato, K. ; Menggenbateur; Kubota, T. ; Asao, N. *Tetrahedron* 2007, 64, 787. (c) Yang, Y. Y. ; Shou, W. G. ; Wang, Y. G. *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 8163. (d) Fowelin, C. ; Schuepbach, B. ; Terfort, A. *Eur. J. Org. Chem.* 2007, 6, 1013. (e) Peng, X. X. ; Lu, H. Y. ; Han, T. ; Chen, C. F. *Org. Lett.* 2007, 9, 895. (f) Shou, W. G. ; Yang, Y. Y. ; Wang, Y. G. *J. Org. Chem.* 2006, 71, 9241. (g) Real, M. M. ; Sestelo, J. P. ; Sarandeses, L. A. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 9111.
57. Yamashita, R. ; Kikukawa, K. ; Wada, F. ; Matsuda, T. *J. Organomet. Chem.* 1980, 201, 463.





58. (a) Siqueira, F. A. ; Taylor, J. G. ; Correia, C. R. D. *Tetrahedron Lett.* 2010, 51, 2102.  
(b) Moro, A.V. ; Cardoso, F. S. P. ; Correia, C. R. D. *Org. Lett.* 2009, 11, 3642. (c)  
Felpin, F. X. ; Ibarguren, O. ; Nassar-Hardy, L. ; Fouquet, E. J. *Org. Chem.* 2009,  
74,1349 (d) Konno, T. ; Yamada, S. ; Tani, A. ; Nishida, M. ; Miyabe, T. ; Ishihara, T.  
*J. Fluorine Chem.* 2009, 130, 913. (e) Ibarguren, O. ; Zakri, C. ; Fouquet, E. ; Felpin, F.  
X. *Tetrahedron Lett.* 2009, 50, 5071. (f) Moro, A. V. ; Cardoso, F. S. P. ; Correia C. R.  
D. *Tetrahedron Lett.* 2008, 49, 5668.
59. Yeap, W. S. ; Chen, S. ; Loh, K. P. *Langmuir*, 2009, 25, 185. Andrus, M. B. ; Ma, Y. ;  
Zang, Y. ; Song, C. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 9137. Qin, Y. ; Wei, W. ; Luo, M.  
*Synlett.* 2007, 15, 2410.
60. Kikukawa, k. ; Umekawa, H. ; Matsuda, T. *J. Organometallic Chem.* 1986, 311, 44.
61. Kikukawa, K. ; Kono, K. ; Nagira, K. ; Wada, F. ; Matsuda, T. *J. Org. Chem.* 1981, 46,  
4413.
62. Cacchi, S. ; Fabrizi, G. ; Goggiamani, A. ; Persiani, D. *Org. Lett.* 2008, 10, 1597.  
Robinson, M. K. ; Kochurina, V. S. ; Hanna, J. M. *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 7687.
63. A. Roglans, A. Pla-Quintana, and M. Moreno-Manas, *Chemical Reviews* 2006, 106,  
4622-4643
64. K. Kikurawa and T. Matsuda, *Chemistry Letters* 1977, 159-162
65. K. Kikukawa, K. Nagira, N. Terao, F. Wada, and T. Matsuda, *Bulletin of the Chemical  
Society of Japan* 1979, 52, 2609-2610
66. S. Sengupta, S. K. Sadhukhan, and S. Bhattacharyya, *Tetrahedron* 1997, 53, 2213- 2218
67. C. Colas and M. Goeldner, *European Journal of Organic Chemistry* 1999, 1357-1366
68. G. Mehta and S. Sengupta, *Tetrahedron Letters* 1996, 37, 8625-8626
69. D. F. Oliveira, E. A. Severino, and C. R. D. Correia, *Tetrahedron Letters* 1999, 40, 2083-  
2086
70. K. Peixoto da Silva, M. N. Godoi, and C. R. D. Correia, *Organic Letters* 2007, 9, 2815-  
2818
71. G. W. Kabalka, G. Dong, and B. Venkataiah, *Tetrahedron Letters* 2004, 45, 2775- 2777



72. Darses, S.; Jeffery, T.; Genet, J.-P.; Brayer, J.-L.; Demoute, J.-P., *Tetrahedron Lett.* 1996, 37 (22), 3857-3860.
73. Sengupta, S.; Bhattacharyya, S., *J. Org. Chem.* 1997, 62 (10), 3405-3406.
72. Darses, S.; Jeffery, T.; Genet, J.-P.; Brayer, J.-L.; Demoute, J.-P., *Tetrahedron Lett.* 1996, 37 (22), 3857-3860.
73. Sengupta, S.; Bhattacharyya, S., *J. Org. Chem.* 1997, 62 (10), 3405-3406.
74. Taylor, R. H.; Felpin, F.-X., *Org. Lett.* 2007, 9 (15), 2911-2914.
75. K. Kikukawa, K. Kono, F. Wada, T. Matsuda, *J. Org. Chem.*, 1983, 48, 1333.
76. S. Dughera, *Synthesis.*, 2006, 1117.
77. S. Darses, G. Michaud, J. P. Genêt, *Eur. J. Org. Chem.*, 1999, 1875.
78. G. Fabrizi, A. Goggiamani, A. Sferrazza, S. Cacchi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2010, 49, 4067.
79. B. Panda, T. K. Sarkar, *Chem. Commun.*, 2010, 46, 3131.
80. X. F. Wu, H. Neumann, M. Beller, *Chem. Commun.*, 2011, 47, 7959
81. Icke, R. N. ; Redemann, C. E. ; Wisegarver, B. B. ; Alles, G. A. *Org. Synth. Coll. Vol.* 1955, 3, 564. Dimroth, K. ; Berndt, A. ; Perst, H. ; Reichardt, C. *Org. Synth. Coll. Vol.* 1973, 5, 1130.
82. Benati, L. ; Montevicchi, P. C. *J. Org. Chem.* 1977, 42, 2025.
83. Cohen, T. ;Dietz, Jr. ; A. G. ; Miser, J. R. *J. Org. Chem.* 1977, 42, 2053.
84. (a) Rostovtsev, V. V. ; Green, L. G. ; Fokin, V. V. ; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2002, 41, 2596. (b) Wang, Q. ; Chan, T. R. ; Hilgraf, R. ; Fokin, V. V. ; Sharpless, K. B. ; Finn, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 3192. (c) Lutz, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007, 46, 1018. (d) Hiki, S. ; Kataoka, K. *Bioconjugate Chem.* 2010, 21, 248.
85. (a) Lee, H. ; Suzuki, M. ; Cui, J. ; Kozmin, S. A. *J. Org. Chem.* 2010, 75, 1756. (b) Dongen, S. F. M. ; Teeuwen, R. L. M. ; Nallani, M. ; Berkel, S. S. ; Cornelissen, J. J. L. M. ; Nolte, R. J. M. ; Hest, J. C. M. *Bioconjugate Chem.* 2009, 20, 20.



86. (a) Colombano, G. ; Travelli, C. ; Galli, U. ; Caldarelli, A. ; Chini, M. G. ; Canonico, P. L. ; Sorba, G. ; Bifulco, G. ; Tron, G. C. ; Genazzani, A. A. J. Med. Chem. 2010, 53, 616. (b) Shah, J. H. ; Agoston, G. E. ; Suwandi, L. ; Hunsucker, K. ; Pribluda, V. ; Zhan, X. H. ; Swartz, G. M. ; La Vallee, T. M. ; Treston, A. M. Bioor. Med. Chem. 2009, 17, 7344. (c) Latyshev, G. V. ; Baranov, M. S. ; Kazantsev, A. V. ; Averin, A. D. ; Lukashev, N. V. ; Beletskaya, I. P. Synthesis 2009, 15, 2605. (d) Mohapatra, Debendra K. ; Maity, Pradip K. ; Shabab, M. ; Khan, M. I. Bioor. Med. Chem. Lett. 2009, 19, 5241. (e) Pokhodylo, N. T. ; Matiychuk, V. S. ; Obushak, M. D. Synthesis 2009, 14, 2321. (f) Campbell-Verduyn, L. S. ; Mirfeizi, L. ; Dierckx, R. i A. ; Elsinga, P. H. ; Feringa, B. L. Chem. Com. 2009, 16, 2139. (g) Myers, E. L. ; Raines, R. T. Angewandte 2009, 48, 2359. (h) Lee, J. W. ; Kim, H. J. ; Han, S. C. ; Kim, J. H. ; Jin, S. H. J. Nanosci. Nanotech. 2008, 8, 4635. (i) Sun, Ke ; Sachwani, Rachna ; Richert, Kathleen J. ; Driver, Tom G. Org. Lett. 2009, 11, 3598.
87. (a) Mendenhall, G. D. ; Smith, P. A. S. Org. Synth. Coll. Vol. 1973, 5, 829. (b) Smith, P. A. S. ; Boyer, J. H. Org. Syn Coll. Vol. 1963, 4, 74.
88. (a) Nesmajanow, A. N. ; Kohn, E. D. Org. Synth. 1943, coll. Vol. 2, 381. (b) Nesmajanow, A. N. Org. Syn. 1943, coll. Vol. 2, 432.
89. (a) Ruddy, A. W. ; Starkey, E. B. Org. Synth. 1946, 26, 60. (b) Gilman, H. ; Avakian, S. J. Am. Chem. Soc. 1954, 76, 4031.
90. Hartwell, J. L. ; Fieser L. F. Org. Syn. 1943, coll. Vol. 2, 145.
91. Sisti, A. J. Org. Synth. 1973, coll. Vol. 5, 46.
92. Rembarz, G. ; Ernst, B. J. Prakt. Chem. 1967, 7, 309.
93. Allan, Z. J. ; Podstata, J. Collect. Czech. Chem. Commun. 1960, 25, 1324.
94. (a) Iqbal, A. ; Moloney, M. G. ; Siddiqui, H. L. ; Thompson, A. L. Tetrahedron Lett. 2009, 50, 4523. (b) Nineham, A. W. Chem. Rev. 1955, 55, 355.
95. Wahl, H. ; Lebris, M. L. Bull. Soc. Chim. Fr. 1954, 1281.
96. Japp, F. R. ; Klingemann, F. Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1887, 20, 2942.
97. (a) Japp, F. R. ; Klingemann, F. Ber. 1887, 20, 3398. (b) Japp, F. R. ; Klingemann, F. Ann. 1888, 247, 190.



98. Chetoni, F. ; Da Settimo, F. ; Marini, A. M. ; Primofiore, G. J. *Heterocycl. Chem.* 1993, 30, 1481.
99. Gattermann, L. ; Ebert, R. G. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1916, 49, 2117.
100. (a) Bamberger, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ger.* 1896, 29, 102. (b) Mitsuhashi, T. ; Osamura, Y. ; Simamura, *Tetrahedron Lett.* 1965, 30, 2593.
101. Clusius, K. ; Craubner, H. *Helv. Chim. Acta* 1955, 38, 1060.
102. Dimroth, O. ; de Montmollin, G. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1910, 43, 2904.
103. Mendenhall, G. D. ; Smith, P. A. S. *Org. Syn* 1973 5, 829, coll. Vol. 46, 85.
104. Allan, Z. I, Muzik, F. *Chem. Listy* 1952, 46, 485.
105. Kroupa, J. ; Matrka, M. *Collect. Czech. Chem. Commun.* 1970, 35, 2187.
106. Suckfiill, E, Haubrich, H. *Angew. Chem.* 1958, 70, 238.
107. (a) Horner, L. ; Stohr, H. *Chem. Ber.* 1953, 86, 1066. (b) Horner, L. ; Hoffmann, H. *Angew. Chem.* 1956, 68, 473.
108. Horner, L. ; Hoffmann, H. *Chem. Ber.* 1958, 91, 45.
109. (a) Dimroth, O. ; Hartmann, M. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1908, 41, 4012. (b) Kauffmann, T. ; Friestad, H. O. ; Henkler, H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1960, 65, 634.
110. Schulz, R. ; Schweig, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1984, 7, 509.
111. (a) Hantzsch, A. ; Freese, H. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1895, 28, 2002. (b) Ruggli, P. ; Caspar, E. *Helv. Chim. Acta* 1935, 18, 1414.
112. Davies, J. H. ; Kirby, P. J. *Chem. Soc. C*, 1967, 321.
113. Byrkit, G. D. ; Michalek, G. A. *Ind. Eng. Chem.* 1950, 42, 1862.
114. (a) Coleman, G. H. *Org. Synth.* 1941, coll. Vol. 1, 44. (b) Stephenson, E. F. M. *Org. Synth.* 1955, coll. Vol. 3, 475.