Thèse de Doctorat de Chimie Moléculaire

Présentée à

l'Université Pierre et Marie Curie

Ecole Doctorale Paris Centre ED 406

Institut Parisien de Chimie Moléculaire

Complexes de métaux non-nobles de fer et de nickel portant des ligands redox non-innocents et leurs applications en catalyse

De l'activation C–H aux réactions de couplages croisés

Par Elise SALANOUVE

Pour obtenir le grade de

Docteur de l'Université Pierre et Marie Curie

Soutenance prévue le 14 novembre 2014

Devant un jury composé de :

M. Nicolas MEZAILLES, Directeur de Recherche	Rapporteur
M. Jean-Luc RENAUD, Professeur	Rapporteur
M. Giovanni POLI, Professeur	Examinateur
M. Jérôme HANNEDOUCHE, Chargé de Recherche	Examinateur
Mme Marine DESAGE-EL MURR, Maître de Conférences	Examinateur
M. Louis FENSTERBANK, Professeur	Directeur de thèse

A mes parents

Remerciements

Je tiens à remercier respectueusement les membres du jury qui m'ont fait l'honneur d'accepter de juger ce travail de thèse : M. Nicolas Mézailles, directeur de Recherche au Laboratoire d'Hétérochimie Fondamentale Appliquée à Toulouse, M. Jean-Luc Renaud, Professeur à l'ENSICAEN, M. Jérôme Hannedouche, Chargé de Recherche à l'Université Paris-Sud 11 et M. Giovanni Poli, Professeur à l'Université Pierre et Marie Curie.

Je remercie tout particulièrement le Pr. Louis Fensterbank pour m'avoir donné l'opportunité de travailler au sein de l'équipe Méthodes et Applications en Chimie Organique (MACO), anciennement équipe Chimie Organique de Synthèse (COS) à l'Institut Parisien de Chimie Moléculaire. Merci Louis pour la confiance témoignée en acceptant la direction scientifique de mes travaux. Je te suis reconnaissante de m'avoir fait bénéficier de ton immense culture scientifique et de ta rigueur intellectuelle au cours de ces trois années. Tes grandes compétences, ton expérience et tes conseils avisés m'ont permis de progresser et de m'enrichir à la fois au niveau scientifique et personnel. Toi, le coureur de fond mais aussi le danseur de rock, je me souviendrai toujours de ton éternel dynamisme et de ces pas de deux sur des rythmes de rock endiablés des Rita Mitsouko lors d'un repas de Noël au laboratoire.

Je tiens ensuite à remercier le Dr. Marine Desage-El Murr, ma co-encadrante. Merci de m'avoir accompagnée pendant ces trois années. J'ai été très heureuse d'être ta première thésarde. Merci de ton intérêt permanent à mon égard et de ton soutien à la fois sur le plan scientifique et humain. Ton expertise sur les ligands coupables (☺) m'a permis de toujours avancer, rester optimiste au-delà des quelques difficultés rencontrées. On est arrivé à bout du fer, et le nickel n'a qu'à bien se tenir !! Merci pour ta grande bienveillance, ta patience et tes tisanes détox (très bonnes).

Je tiens à remercier le Pr. Max Malacria pour son accueil dans le laboratoire. Corinne, merci pour ta perpétuelle bonne humeur et tous ces mots plein d'attention à chacune de nos rencontres. Virginie, tu as été ma partenaire de running ! J'ai adoré faire ces courses avec toi (peut être qu'il y en aura d'autres). Merci de ton soutien au cours de la rédaction, et pour nos discussions chiffons et voyages! Muriel, ton joyeux caractère met l'ambiance au laboratoire ! Merci pour tes conseils avisés et ta gentillesse. C'est toujours très sympa de discuter avec toi. Félicitations Marion pour ta belle Juliette !

Merci d'avoir toujours eu des mots gentils et réconfortants à mon égard. Merci Etienne, pour toutes les discussions scientifiques qu'on a pu avoir. J'ai beaucoup appris en travaillant avec toi. Tu as toujours été présent et gentil avec « les filles du fer » ! Bravo encore pour ton nouveau thésard. Marc, tu as été mon voisin de paillasse pendant ces trois années et ça je ne peux pas l'oublier car tu portes une blouse rose bonbon. Merci pour ces discussions improbables. Merci Cyril pour ta gentillesse. Anne-Lise merci pour toutes les spécialités que tu nous ramènes lors de tes voyages.

Je tiens également à remercier Sébastien, « l'inorganicien » pour sa collaboration sur les ligands non-innocents. Merci pour nos longues discussions scientifiques et ton aide sur les caractérisations. Avec toi, on travaille toujours dans la bonne humeur. Sois gentil avec Djédjé ! Je tiens également à remercier l'équipe E-POM : Anna, Richard, Geoffroy, Guillaume, Pierre, Lise-Marie et Geoffrey. Merci de m'avoir accueillie avec bienveillance au 4ème étage. Merci pour votre gentillesse et c'est toujours très agréable de pouvoir discuter avec vous. Merci à Laurent et Benoit pour votre sympathie. Enfin, un grand merci à l'ex-équipe SUPRA, Berni, Valérie et Guillaume ! Merci pour l'accueil au 4ème. J'ai vraiment apprécié pouvoir déjeuner et discuter avec vous au cours de ces trois années. Omar, merci beaucoup pour ton efficacité et pour toute l'aide que tu m'as apportée soit pour la GC soit pour la masse ! Bruno, j'espère que je pourrais courir aussi vite que toi un jour.

Je souhaite évidemment remercier chaleureusement mes collègues doctorants ou post-doctorants de toutes les années et à tous les étages, sans qui cette expérience n'aurait pas été la même. Merci à Hugo, pour nos discussions complètement farfelues, pour la tristitude ou encore le squash qu'on n'aura jamais eu le temps de faire. J'ai bien rigolé avec toi ! Et merci d'être toujours présent pour discuter de tout et de rien autour d'un petit mojito. David, dit Dada mon collègue de bureau, je me souviendrai toujours de notre « petit poney » chantonné dans le bureau pendant des heures. Merci pour tes conseils avisés et ta gentillesse. Je tiens à remercier les doctorants qui ont soutenu l'an dernier : Sandrine, DJ Iban, et Marion. Merci aux anciens stagiaires : Ali, Adrien, Alexis ! Mon pti Ali, nos discussions philosophiques tout en faisant des chromato flash resteront dans ma mémoire Adrien, tes visites dans notre labo étaient mémorables ! Merci à vous, pour votre joyeuse folie !

Merci à Frida, pour les fous rires et pour nos sessions tardives au labo. Il n'y pas d'heures pour être au labo. Qu'est ce qu'on aura rigolé pour les cadeaux de Vincent !! Je ne désespère pas de t'amener à une soirée salsa-bachata !! Merci Coralie pour ta gentillesse. Avassaya, ma copine de bureau ! Je te souhaite plein de belles choses pour cette année ! C'était un bonheur de partager le labo avec toi. Ludwig, bonne courage pour la suite ! Sara, prends soin de toi. Merci aux trois petits nouveaux : Simon, Brendan et Jérémy (appelé Djédjé) qui ont rendu cette troisième année exceptionnelle. On

était une belle petite équipe et vous allez me manquer ! Brendan, fais attention à ta coupe de cheveux ! On était vraiment le meilleur bureau tous les trois avec Avassaya !! Ziimon, je suis très contente d'avoir pu partager cette année de thèse avec toi. Tu as toujours la pêche et bon je retiens que tu n'as pas voulu faire les 15 km du Château de Versailles avec moi… Sacré zzzzimon ! Et enfin Djédjé ! Quel bonheur de travailler avec toi ! On formait un véritable duo, le meilleur ! Et ne je ne suis pas folle mon bon monsieur ! Bon courage avec les ligands non-innocents, ne te laisse pas faire ! Je suis contente d'avoir passé cette année avec toi. Merci de m'avoir épaulée ces derniers mois ! Et c'est vrai ça aurait été génial d'avoir pu passer ces trois années ensemble ! On ira toujours écouter les concerts de musique classique ensemble, j'y compte bien ! Merci à Elise pour sa gentillesse son sourire et sa bonne humeur ! Jérémy S., merci de ta gentillesse ! Merci aussi à Hugo S., Corentin, Vincent J., Dmitri, Vincent C. et Valentin ! Bienvenue aux nouveaux thésards Laura et Thomas ! Bon courage !

Enfin, bravo à Dr. Vincent ! Tu étais le premier d'entre nous à soutenir ! Bon retour dans la montagne ! Cédric, courage ! On est la dream-team ne l'oublie pas ! Laetitia, merci d'avoir été toujours là pour discuter, rigoler, papoter de choses et d'autres ! Bon courage à toi madame la future Docteur !

Je tiens à remercier chaleureusement Wilfried et Benjamin, sans qui cette thèse aurait été bien différente. Je suis touchée par l'amitié que vous me témoignez. Merci d'avoir été toujours là pour moi ! Wilou, je ne te souhaite que des belles choses. Marseille, c'était vraiment bien ensemble ! Et Benj, courage, le prochain c'est toi !! Après on pourra retourner à San Francisco ensemble pour faire encore des photos de folie ! Elodie R, bon courage pour la suite de ta thèse à Montréal ! J'essaierai de venir te voir à ta soutenance. Merci à toi pour toutes ces années d'amitié. Elodie M., ma petite madame, merci d'être toujours là et de m'avoir préparé des petits plats à BLR quand j'étais en rédaction. Merci pour ton amitié !

At last but not least : merci Camille et Coralie pour votre indéfectible soutien! And thanks Colleen!

Un énorme merci à ma famille. Flo, tu es une exceptionnelle grande sœur. Cany, bon courage à toi à Montréal je serai là pour te soutenir. Je tiens à exprimer ma profonde gratitude envers mes parents, toujours là pour m'encourager, me pousser à me dépasser, et me soutenir quels que soient les moments. J'ai vraiment de la chance de vous avoir. Merci pour l'exemple que vous me donnez et merci de votre aide précieuse.

Table des matières

Abréviations 15

Introduction Générale 19

Chapitre I. Ligands redox non-innocents en catalyse et état de l'art 23

I.1. Ligands redox non-innocents 23

I.1.1. Définitions et concepts 23

I.1.2. Manifestation du caractère de non-innocence 24

I.1.3. Intérêt potentiel du caractère non-innocent en catalyse 25

I.1.4. Observation du caractère non-innocent dans la Nature : cas de la Galactose Oxydase 26

I.1.5. Modes d'action des ligands non-innocents : les différentes catégories 27

I.1.5.1. Catégorie 1 : augmentation du caractère acide de Lewis du métal 29

I.1.5.2. Catégorie 2 : ligands non-innocents agissant comme réservoirs d'électrons 31

a. Pour mimer des métaux nobles 31

b. Pour des « réactivités impossibles » 34

I.1.5.3. Catégorie 3 : activation du substrat via assistance du ligand 36

I.1.5.4. Catégorie 4 : génération d'un substrat redox-actif 37

Chapitre II. Ligands non-innocents en catalyse au fer et au nickel 43

II.1. Ligands non-innocents et formation de liaisons C–C par catalyse au fer 43

II.1.1. Polymérisation 43

II.1.2. Réactions de cycloaddition 46

II.2. Formation de liaisons C–H, C–B, C–Si par catalyse au fer 52

II.2.1. Réactions d'hydrogénation 52

II.2.2. Réactions d'hydroboration 54

II.2.3. Réactions d'hydrosilylation 56

II.2.4. Conclusion 58

II.3. Ligands non-innocents en catalyse au nickel 58

Chapitre III. Utilisation de complexes de fer portant des ligands non-innocents en catalyse 65

III.1. Réactions de cycloisomérisation catalysées au fer 65

III.1.1. Etat de l'art 65

III.1.1.1. Réactions de cycloisomérisation catalysées au fer 65

a. Généralités 65
b. Réactions de cycloisomérisation au fer 67
III.1.2. Essais de cycloisomérisation par un complexe de fer portant des bis(imino)pyridines 73
III.1.2.1. Objectif 73
III.1.2.2. Synthèses des énynes-1,6 73
III.1.2.3. Synthèses des ligands bis(imino)pyridines et préparation des complexes de fer d'intérêt 73
III.1.2.4. Tentatives d'optimisation et résultats catalytiques 75
III.1.3. Conclusion 79
III.2. Formation de liaisons C(sp^2)–C(sp^2) par activation de liaison C–H catalysée au fer et état de l'art 81
III.2.1. Généralités 81
III.2.1.1. Fonctionnalisation C–H 81
III.2.1.2. Activation C–H en sphère de coordination interne ou externe du métal et métallation 81
III.2.2. Formation de liaisons C(sp^2)–C(sp^2) par catalyse au fer *via* une réaction de couplage croisé 84
III.2.3. Arylation dirigée : activation C–H *via* assistance d'un groupe directeur 87
III.2.4. Couplage direct d'arènes non activés catalysé par le fer 89
III.3. Résultats pour l'activation C–H /Couplage C–C (sp^2/sp^2) catalysée par un complexe de fer portant des bis(imino)pyridines 94
III.3.1. Objectif 94
III.3.2. Optimisation du système catalytique 94
III.3.3. Investigations mécanistiques 102
III.3.3.1. Etudes chimiques 102
III.3.3.2. Etudes spectroscopiques 107
III.3.3.3. Calculs théoriques 110
III.3.4. Perspectives mécanistiques 112
III.4. Conclusion 115
Chapitre IV. Utilisation de complexes de nickel pour des réactions de couplages croisés 119
IV.1. Etat de l'art des réactions de couplages croisés catalysées par des complexes de nickel 119
IV.1.1. Formation de liaisons C–C par réaction de couplage croisé 119
IV.1.1.1. Couplage aryle-aryle 119
IV.1.1.2. Couplage alkyle-alkyle 122
a. Généralités 122

b. Compréhension des mécanismes via l'étude des couplages de Negishi 123
c. Réactions de couplages croisés de Kumada 129
IV.1.2. Formation de liaisons C–C par activation de liaison C–H 132
IV.1.3. Couplage via réaction de Heck 134
IV.1.4. Réaction de couplage croisé réducteur 137
IV.1.5. Conclusion 138
IV.2. Résultats pour les réactions de couplages croisés catalysées par des complexes de nickel portant des ligands non-innocents 139
IV.2.1. Préparation des ligands et étude des complexes de nickel correspondants 139
IV.2.1.1. Préparation des ligands 139
IV.2.1.2. Préparation et étude des complexes de nickel (II) et nickel (I) 143
a. Complexes de Ni(II) 143
b. Complexes de Ni(I) 147
IV.2.2. Essais catalytiques 148
IV.2.2.1. Résultats préliminaires pour la formation de liaisons C–B 149
IV.2.2.2. Formation de liaisons C–C via couplages croisés 151
a. *Via* réaction de couplage croisé de Suzuki 151
b. Utilisation d'organozinciques, couplage croisé de Negishi 153
c. Utilisation d'organomagnésiens, couplage croisé de Kumada 155
IV.2.2.3. Isomérisation d'oléfines catalysée par des complexes de nickel 160
a. Résultats obtenus 160
b. Compréhension des mécanismes d'isomérisation d'oléfines catalysée par des complexes de nickel 162
IV.2.3. Conclusion 165
Conclusion générale et Perspectives 169
Références 173
Experimental part 183

Abréviations

AO	addition oxydante
BQ	benzoquinone
cyclen	1,4,7,10-tétraazacyclododécane
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DCE	dichloroéthane
dcype	1,2-bis(dicyclohexylphosphino)éthane
DCM	dichlorométhane
DFT	théorie de la fonctionnelle de la densité
DIAD	Azodicarboxylate de di*iso*propyle
DMA	diméthylacétamide
DMAP	4-diméthylaminopyridine
DMEDA	diméthyléthylènediamine
dppf	1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène
EDTA	acide éthylène diamine tétraacétique
éq.	équivalent
ER	élimination réductrice
GC	chromatographie en phase gazeuse
HOMO	highest occupied molecular orbital (orbitale moléculaire plus haute occupée)
IR	infra-rouge
K	Kelvin
KHMDS	hexaméthyldisilazane de potassium
L	ligand
LDA	di*iso*propylamidure de lithium
LiTMP	lithium 2,2,5,5-tétraméthyl-pipéridine
LUMO	lowest unoccupied molecular orbital (orbitale moléculaire plus basse vacante)
M	métal
m	*méta*
mol	moles

o	*ortho*
p	*para*
NHC	carbène N-hétérocyclique
pinB	bis(pinacolato)borane
PyBOX	pyridine bisoxazoline
rac.	racémique
RMN	résonance magnétique nucléaire
RPE	résonance paramagnétique électronique
TA	température ambiante
TEMPO	2,2,6,6-tétraméthylpipéridine-1-oxyl
THF	tétrahydrofurane
TMEDA	tétraméthyléthylènediamine
TMS	triméthylsilyle
Tos	*p*-toluènesulfonyle
tpy	2,2':6',2''-terpyridine
S	substrat
SQ	semiquinone
SOMO	Single occupied molecular orbital (orbitale moléculaire occupée par un seul électron)

Introduction Générale

Alors que la catalyse homogène moderne requiert l'utilisation de métaux rares et nobles, la Nature excelle dans l'utilisation de métaux abondants et peu coûteux pour réaliser des transformations complexes telles que l'activation de petites molécules ou encore la fonctionnalisation sélective et efficace de substrats. Afin de réaliser de telles réactions, la Nature met en jeu une véritable coopération entre un ligand redox-actif et un métal grâce à une délocalisation favorisée d'un ou plusieurs électrons sur le système métal-ligand.[1,2] Dans ce sens, la réactivité emblématique de la Galactose Oxydase est basée principalement sur l'action synergique du ligand redox-actif avec le métal permettant l'accès à des transformations jusqu'alors peu favorisées.[3] De nombreux systèmes bio-inorganiques emploient des ligands engagés activement dans des processus redox, ce qui influence fortement les propriétés des métaux.[4] Le degré d'oxydation d'un métal, par exemple, est étroitement lié à son environnement électronique : il permet non seulement de définir la configuration électronique du métal mais également d'anticiper ses propriétés physiques ou chimiques du métal. La détermination de ce degré d'oxydation est issue d'un formalisme qui peut être affecté voire remis en cause selon la nature des ligands portés par le métal et modifier la réactivité globale du complexe redox. Plus particulièrement, le concept de *ligand redox non-innocent* a permis de suggérer que le ligand lié au métal n'est pas seulement *spectateur* ou *innocent* mais peut être le lieu de processus redox.[5,6] La reconnaissance de ce caractère a permis à la communauté scientifique de s'intéresser plus en profondeur à cette coopération métal-ligand en catalyse ouvrant la voie vers des réactivités nouvelles. Cependant, le caractère non-innocent d'une entité n'est pas toujours « activé ». En effet, en fonction de son environnement électronique et du milieu réactionnel, un ligand non-innocent aura la possibilité d'agir ou non en tant qu'unité redox-active. Le contrôle de cette réactivité, impliquant des transferts d'électrons est alors un défi pour la communauté scientifique en synthèse organique et organométallique. En général, les radicaux libres sont considérés comme trop réactifs pour permettre des réactions sélectives. Néanmoins, les systèmes bio-inorganiques ont montré leur potentiel pour atteindre efficacité et sélectivité en utilisant des ligands pour assister activement le métal de transition. Ainsi, le développement de nouveaux systèmes métalliques associés à des ligands redox actifs ou non-innocents s'avère être un enjeu majeur dans la découverte de nouvelles réactivités.

Nous nous attacherons dans ce manuscrit à démontrer le potentiel des transformations chimiques utilisant des métaux non-nobles associés à des ligands redox non-innocents en catalyse.

Dans cette optique, nous étudierons, dans un premier temps, les notions et concepts relatifs aux ligands non-innocents. Nous étudierons l'origine et la manifestation du caractère de non-innocence et verrons que celle-ci peut être bénéfique pour des applications en catalyse. Enfin, les différents modes d'action de ces ligands seront exposés et illustrés.

Dans un deuxième temps, nous détaillerons les avancées effectuées en catalyse au fer et au nickel grâce à l'utilisation de ligands redox-non-innocents. Nous verrons que l'apport de ces ligands permet d'accéder à de nouvelles réactivités jusqu'alors impossibles pour des métaux de transitions.

Puis, après un bref rappel bibliographique, nos résultats en catalyse au fer associés à des ligands non-innocents seront exposés au travers de deux réactions majeures, la cycloisomérisation et la fonctionnalisation de liaison C–H. Des études mécanistiques basées sur des données spectroscopiques et théoriques nous ont permis de mettre en évidence la nature particulière de cette transformation impliquant des complexes de fer portant des ligands non-innocents.

Enfin, nous présenterons nos résultats obtenus dans le cadre d'une autre réactivité majeure de la catalyse, les réactions de couplage croisé catalysées par des complexes de nickel portant des ligands redox-non innocents. Nous montrerons en quoi ces complexes de nickel pourraient apporter une meilleure compréhension des systèmes mis en jeu.

Chapitre I. Ligands redox non-innocents en catalyse et état de l'art

I.1. Ligands redox non-innocents

I.1.1. Définitions et concepts

Les enjeux industriels et environnementaux toujours plus pressants conduisent les chercheurs à développer de nouveaux catalyseurs encore plus efficaces et encore plus sélectifs. Deux aspects majeurs sont à prendre en compte afin d'utiliser comme catalyseur un complexe métallique. D'une part, le métal lui-même car ses propriétés électroniques lui confèrent une activité propre, et d'autre part, les ligands utilisés afin de contrôler la réactivité du métal grâce à leurs propriétés électroniques et stériques. Ainsi, lorsque le ligand est dit « innocent », il ne prend pas part aux processus redox mis en place lors du cycle catalytique et ne joue qu'un rôle de « spectateur ». Lorsqu'il est dit « non-innocent ou acteur », le ligand travaille en synergie avec le métal et joue donc un rôle central dans le cycle catalytique. L'intérêt suscité par l'utilisation de tels ligands est immense au sein de la communauté scientifique. Ces ligands « actifs » et non « spectateurs » pourraient conférer de nouvelles propriétés aux complexes métalliques et par conséquent, ouvrir la voie vers le développement de nouvelles réactivités. En raison de leur participation aux étapes élémentaires d'activation des liaisons dans le cycle catalytique, ils prennent le nom de ligands redox non-innocents.[6-10]

Jørgensen, en 1966, détermine qu'un ligand est «innocent» dans un complexe métallique lorsque le degré d'oxydation du métal peut être déterminé sans ambigüité.[11] La notion et donc le calcul du degré d'oxydation résulte d'un formalisme établi qui s'avère parfois inexact.[12] Ainsi, les complexes portant des ligands redox non-innocents sont des complexes ayant un métal dont le degré d'oxydation expérimental diffère de celui théorique. Pour un complexe métallique portant un ligand non-innocent, deux types de degrés d'oxydation sont décrits, un formel et un réel (ou spectroscopique). Pour déterminer le degré d'oxydation réel, il est nécessaire de déterminer la configuration électronique de la couche d^n par des études spectroscopiques et des calculs théoriques. Dans le Schéma 1, un exemple de ce concept concernant un complexe de Fer-porphyrine est présenté. Dans la préface du « Forum sur les ligands non-innocents » en 2010, Paul Chirik souligne l'intérêt particulier de cet exemple,[13] car le complexe présente les caractéristiques spectroscopiques d'un Fe(IV) portant un ligand oxydé, radical cation et non pas celles d'un complexe de Fe(V).[14] Le degré théorique n'est donc pas le degré d'oxydation réel de ce complexe car le ligand

n'est pas spectateur et est au centre de processus redox. Nous pouvons alors nous demander si la modification du degré d'oxydation du métal et le caractère radicalaire du ligand redox non-innocent ont un impact sur la réactivité du complexe et ouvrent la voie vers la promotion de nouvelles transformations. Tout d'abord, nous allons particulièrement nous intéresser à la manifestation du caractère non-innocent dans des complexes métalliques.

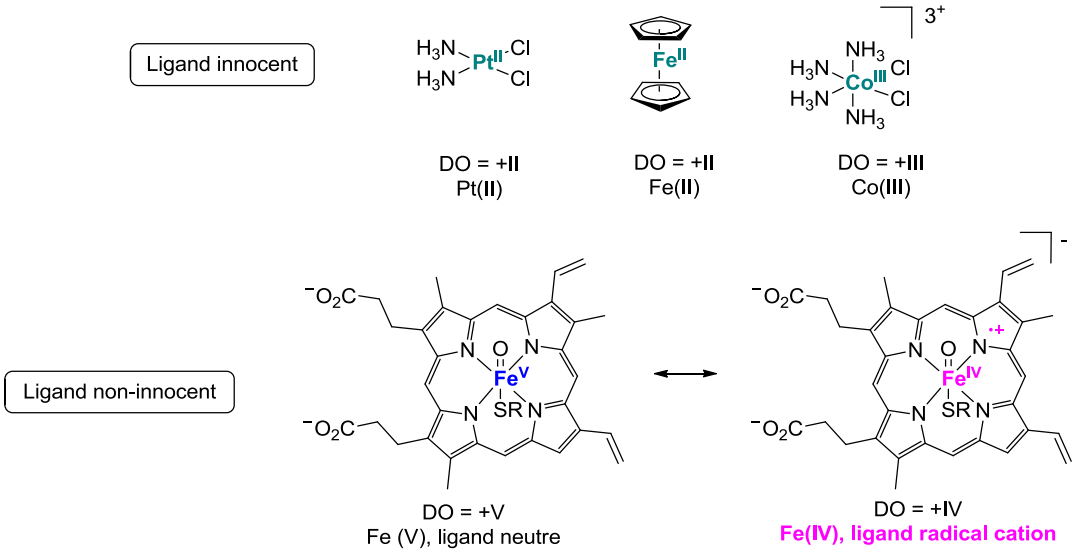


Schéma 1. Innocence *vs.* Non-innocence

I.1.2. Manifestation du caractère de non-innocence

Dans une revue publiée en 2011, les groupes d'Einseberg et de Gray retracent les études réalisées sur des complexes non-innocents de métaux de transition (Ni, Fe, Co) portant des ligands dithiolates.[15] Dans un premier exemple, en 1963, l'équipe de Schrauzer a étudié un complexe de nickel (II) portant deux ligands dithiolates (**A**).[16] Après deux étapes successives d'oxydation, le complexe (**A**) génère le complexe (**C**). L'étude de ce dernier met en évidence qu'il possède une géométrie plan-carré impliquant un centre Ni(II) et deux ligands dithiobenzyles mono-réduits (**C**). Cependant, cette géométrie réelle, établie expérimentalement, ne correspond pas au degré d'oxydation formel *i.e.* un centre Ni(0) et deux ligands neutres (**D**). (Schéma 2).

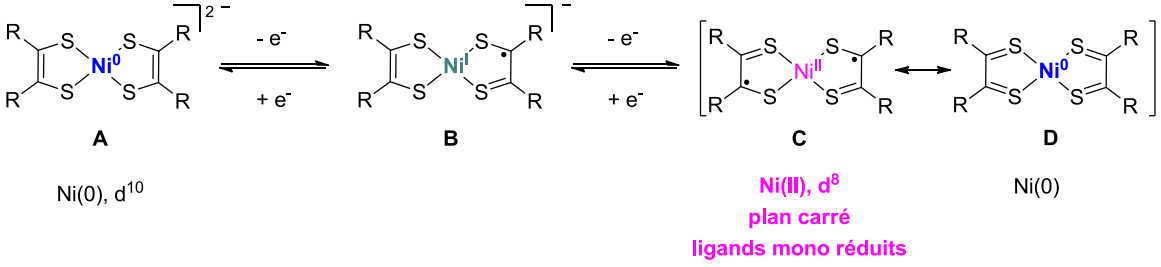
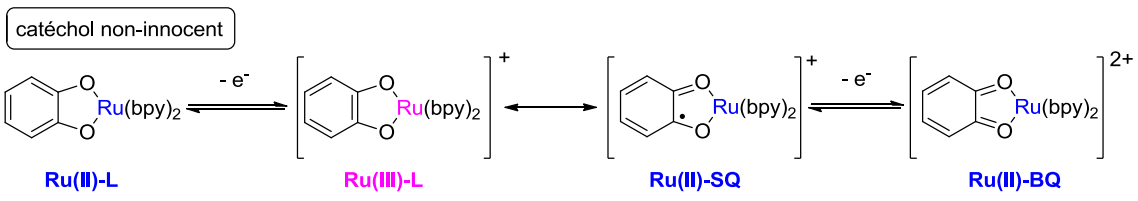


Schéma 2. Degré d'oxydation réel *vs.* Degré d'oxydation formel

Cet exemple constitue une preuve expérimentale d'un désaccord entre les géométries prédites et observées. Cette différence ne peut s'expliquer qu'en envisageant une modification de la structure électronique des ligands. Ces mêmes ligands ont fait l'objet d'une étude par le groupe de Gray.[17,18] Ce dernier a montré que le concept de non-innocence de ces ligands n'est pas limité au nickel et a mis en évidence que le fer et le cobalt peuvent être utilisés comme source métallique. Il rapporte ainsi les premiers complexes de Fe(I) et Co(I) haut spin plan-carré portant des ligands mono-radicaux anioniques. C'est ainsi que le développement de nouveaux complexes métalliques, possédant un degré d'oxydation inhabituel dû à la délocalisation des électrons sur les ligands non-innocents a ouvert la voie à l'étude de nouvelles propriétés et applications.

I.1.3. Intérêt potentiel du caractère non-innocent en catalyse

En catalyse par exemple, les processus redox mis en jeu au cours d'un cycle catalytique, tels que les étapes d'addition oxydante ou élimination réductrice, sont généralement centrés sur le métal. Pour un complexe contenant un ligand non-innocent, une redistribution des rôles au sein du cycle catalytique pourrait s'opérer. En effet, une des propriétés majeures des ligands redox non-innocents est de pouvoir jouer un rôle dans les étapes élémentaires d'oxydation ou de réduction. Les complexes contenant ce type de ligands se caractérisent également par une délocalisation de la densité de spin sur l'ensemble du complexe, *i.e.* métal et ligand. Dans l'exemple suivant (Schéma 3),[19] le complexe de ruthénium portant un ligand dioxolène redox-actif subit deux oxydations successives. Ces deux oxydations n'ont pas réellement lieu sur le métal mais sont centrées sur le ligand. Après la première oxydation, le ligand est oxydé en semiquinone (SQ) permettant ainsi de conserver le degré d'oxydation du Ru(II). La deuxième oxydation est également centrée sur le ligand (SQ) pour générer un ligand benzoquinone (BQ) porté par un Ru(II). Les études électrochimiques et UV-vis de ce complexe permettent aussi de confirmer que les processus d'oxydation et de réduction sont centrés sur le ligand. Tout au long de ces processus redox, le degré d'oxydation du métal reste donc inchangé. Ces observations contrastent avec le cas d'un complexe métallique portant un ligand « innocent » tel que la triphénylphosphine dans lequel les processus redox sont centrés uniquement sur le métal Pd(0) qui après oxydation conduit à un Pd(II).



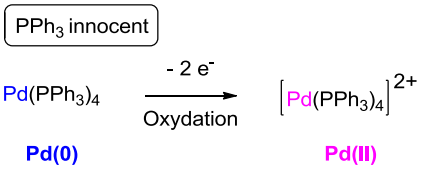


Schéma 3. Processus redox centrés sur le ligand ou le métal

De plus, les ligands non-innocents sont impliqués dans des processus redox qui ont lieu sur un complexe métallique grâce à la proximité des niveaux d'énergie des orbitales frontières du métal et des ligands.[20] En effet, les ligands non-innocents possèdent une orbitale HOMO plus haute en énergie que des ligands « classiques ou innocents ». Les calculs théoriques réalisés par Solomon et Holm, pour le complexe de Ni(II) portant deux dithiolates mono-anioniques (complexe **C**, Schéma 2) montrent que les niveaux d'énergie des orbitales sont inversés par rapport à un complexe portant des ligands classiques (Schéma 4). La HOMO du ligand est donc plus haute en énergie que les orbitales à moitié occupées possédant les électrons d du métal dans les cas de ligands non-innocents. De ce fait, ceux-ci participent plus facilement à des transferts d'électrons du ligand vers le métal. La réactivité inversée de ces ligands permet donc d'accroître le champ d'utilisation de ces complexes.

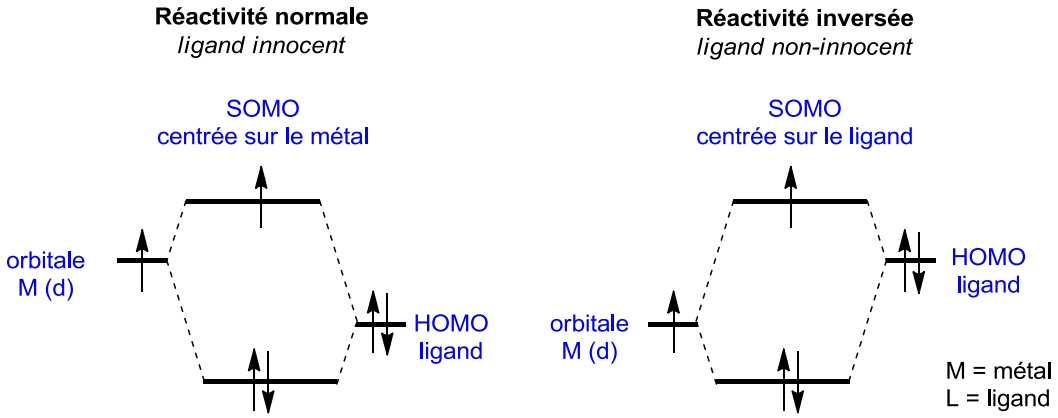


Schéma 4. Comparaison des niveaux d'énergie pour des complexes portant des ligands innocents ou non-innocents

I.1.4. Observation du caractère non-innocent dans la Nature : cas de la Galactose Oxydase

La véritable pionnière des ligands redox non-innocents est la Nature, où l'on retrouve une action synergique entre métal et ligand dans les métalloprotéines, par exemple. Celles-ci contiennent des métaux abondants comme le fer et le cuivre et des sites actifs enzymatiques. L'association de métaux capables de réagir *via* transfert mono-électronique et des unités actives enzymatiques permet aux métalloprotéines de promouvoir des réactions redox à deux ou quatre électrons. Les limitations de réactivité de ces métaux, qui favorisent les transferts mono-électroniques, sont alors,

contournées grâce à l'utilisation d'unités redox actives et de nouvelles réactivités sont ainsi accessibles.

La Galactose Oxydase (GAO) permet l'oxydation à deux électrons des alcools primaires en aldéhydes grâce à une catalyse au cuivre.[21,22] Le mécanisme proposé pour cette transformation est le suivant (Schéma 5). Dans la Nature, la GAO existe sous forme d'un mélange entre forme active et inactive. La mono-oxydation de la forme inactive permet de générer la forme active du site catalytique au cuivre qui peut ainsi oxyder les alcools primaires. La forme active est un Cu(II) couplé à une autre unité redox, le radical tyrosyle. L'oxydation à deux électrons est alors possible : un électron provenant de l'unité tyrosyle et le deuxième électron provenant du métal. A cette oxydation des alcools en aldéhydes est associée la réduction à deux électrons de dioxygène en peroxyde d'hydrogène pour régénérer le site actif.

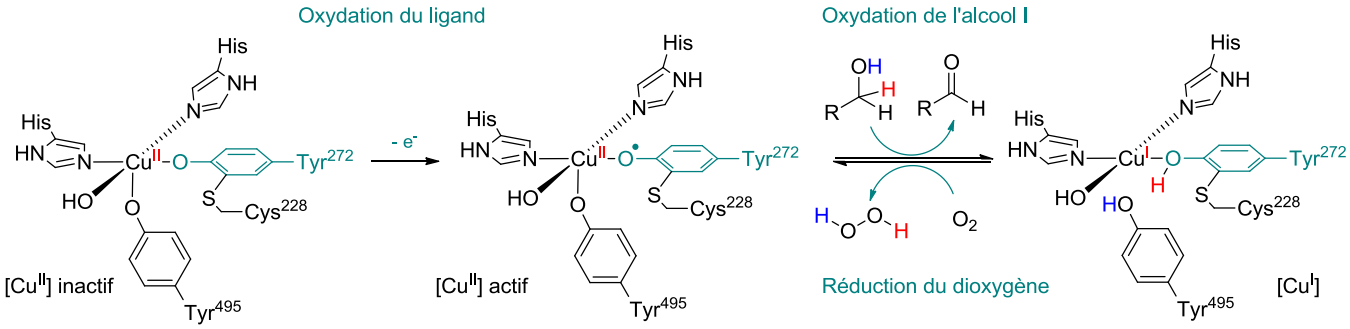


Schéma 5. Cycle catalytique de la Galactose Oxydase (GAO)

L'exemple de la Galactose Oxydase illustre bien la coopérativité qui peut exister entre un métal de transition non noble et un ligand actif. Cette association permet ainsi l'accès à de nouvelles propriétés, et par conséquent de nouvelles réactivités pour les métaux employés. La communauté scientifique a jugé opportun de développer ce nouveau type de réactivité et s'est intéressée aux différents modes d'action que pourraient avoir les ligands non-innocents pour les utiliser à des fins catalytiques.

I.1.5. Modes d'action des ligands non-innocents : les différentes catégories

En catalyse, l'utilisation des métaux nobles prédomine car leur efficacité a été prouvée et de nombreuses utilisations en industrie ont été développées. Dans un cycle catalytique, ces métaux impliquent des processus redox bien définis à deux électrons, de type addition oxydante ou élimination réductrice, dans lesquels les deux électrons proviennent du centre métallique. Cependant, les métaux nobles sont onéreux et tendent à être de moins en moins abondants. De plus, les problèmes liés aux déchets générés requièrent de trouver des alternatives.

L'utilisation des métaux de transition de basse valence pourrait être une alternative, grâce à leur plus grande abondance et leur plus faible prix. Le fer, par exemple, est le quatrième élément le plus abondant de la croûte terrestre (5,6 %) alors que le palladium, un des métaux les plus utilisés en catalyse organométallique est présent en très faible quantité (0,0063%). En août 2014, le prix du fer était de 0,07 €/kg alors que le prix du palladium était de 22 020 €/kg (source : NASDAQ). Il est donc nécessaire de trouver des alternatives à ces métaux nobles afin de continuer à développer une catalyse organométallique plus éco-compatible et durable.

Alors que les métaux nobles permettent des réactions à deux électrons, les métaux de transition de la première ligne de type fer ou cuivre favorisent les transferts mono-électroniques. Pour ces derniers, la réactivité est alors moins contrôlée et les intermédiaires réactionnels de type radicalaire, moins stables. Associer les ligands redox non-innocents (ou redox-actifs) avec ces métaux de transition pourrait permettre aux complexes d'être impliqués dans des processus redox à deux électrons.

Bas de Bruin, en 2012, a décrit quatre catégories de modes d'action des ligands redox non-innocents en catalyse qui seront étudiées plus précisément dans ce manuscrit (Schéma 6).[7]

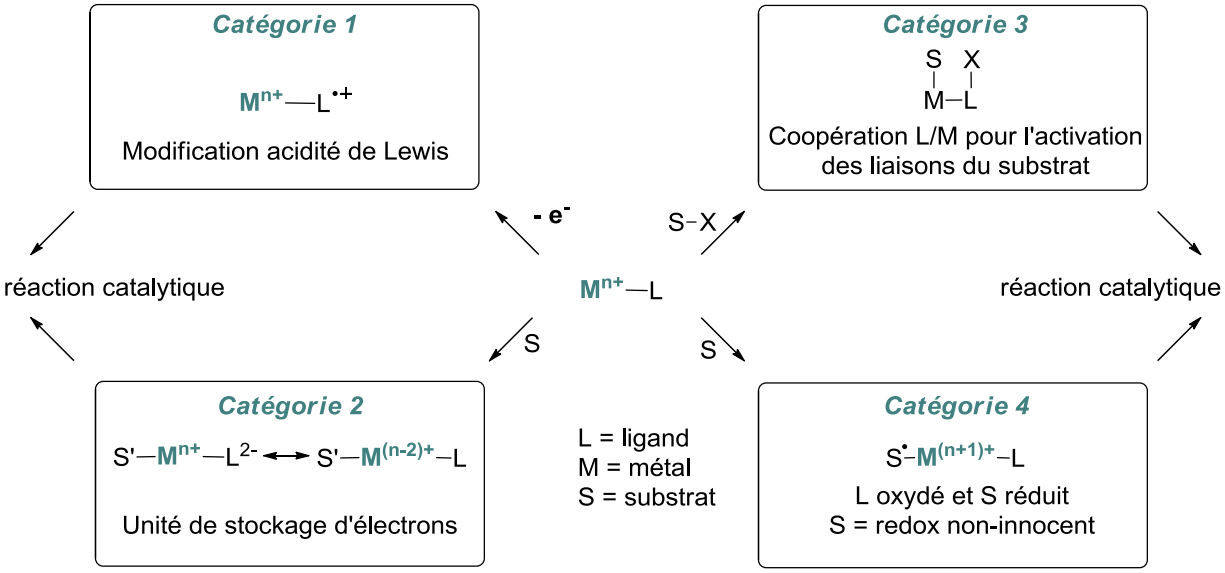


Schéma 6. Modes d'action des ligands non-innocents

1. La réduction ou l'oxydation du ligand modifie l'acidité de Lewis du métal et modifie ainsi l'affinité du métal avec le substrat.
2. Le ligand peut jouer le rôle de réservoir d'électrons du métal en stockant ou donnant des électrons au métal si les étapes élémentaires dans lesquelles il est impliqué nécessitent un transfert d'électron. Le degré d'oxydation du métal reste alors inchangé lors de ces processus redox centrés sur le ligand.

3. Un ligand radical actif est généré et participe activement à la formation ou à la rupture de liaisons avec le substrat. Le métal et le ligand radical réactif participent ainsi de manière coopérative à l'activation du substrat.
4. La dernière catégorie implique une réactivité de type radicalaire pour l'activation du substrat. Le ligand non-innocent modifie l'activité du substrat qui devient lui-même ligand redox non-innocent.

En mettant au point cette classification, Bas de Bruin tente de proposer une version unifiée du concept de non-innocence dans les ligands. Cette classification s'éloigne du cadre strict de la définition historique proposée par Jørgensen (catérogie 2) en élargissant notamment le concept aux systèmes de ligands possédant des propriétés acide et base de Lewis (catégorie 1) ainsi qu'aux systèmes biomimétiques dans lesquels le ligand est acteur de la réaction chimique (catégorie 3 et catégorie 4).

Afin d'illustrer ces quatre concepts, dans les chapitres suivants nous présenterons dans un premier temps l'influence du ligand non-innocent redox sur les propriétés acides de Lewis du métal. Puis, nous illustrerons le rôle de réservoir d'électrons que peut jouer ce type de ligands lorsqu'ils sont coordinés à un métal. Nous verrons par la suite que la coopération métal–ligand peut permettre d'activer un substrat. Enfin, l'activation du substrat *via* un processus radicalaire induit par le ligand sera étudiée.

I.1.5.1. *Catégorie 1 : augmentation du caractère acide de Lewis du métal*

Le concept de modification des propriétés acide-base au sens de Lewis du métal a récemment été démontré par le groupe de Rauchfuss en 2012[23,24] pour l'oxydation du dihydrogène par un complexe d'iridium(III). Le complexe [(Cp*)Ir(amidophénolate)] **1** est inerte vis-à-vis du dihydrogène. Toutefois, il peut être oxydé par un sel d'argent en $\mathbf{[1]}^+$ et cette oxydation, centrée sur le ligand active le complexe en augmentant le caractère acide de Lewis du métal. Le dihydrogène H_2 se coordine alors sur le métal pour donner le complexe d'iridium $\mathbf{[1\text{-}H_2]}^+$ qui est déprotonné par un équivalent de base. Une étape d'oxydation suivie d'une seconde déprotonation par un équivalent de base permet de régénérer le complexe **1.** L'oxydation de H_2 est donc favorisée grâce à l'oxydation du ligand qui rend le catalyseur plus électrophile (Schéma 7).

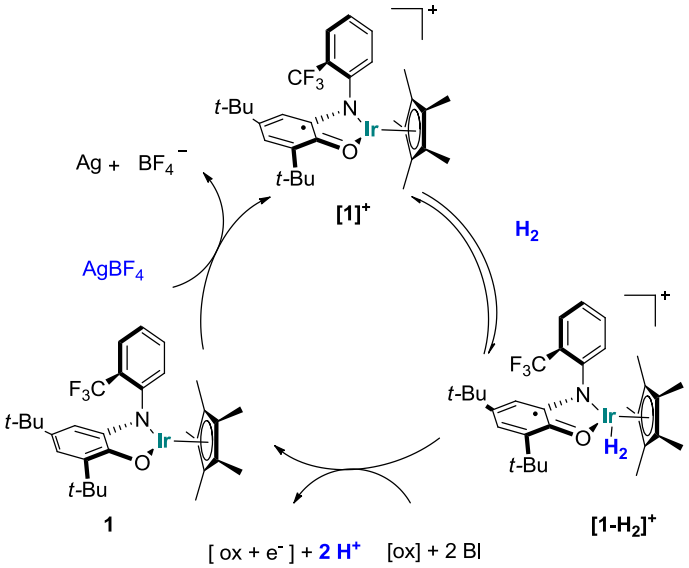


Schéma 7. Oxydation catalytique de dihydrogène par un complexe d'iridium

De la même façon, la modification de l'état d'oxydation d'un ligand redox-actif d'un complexe métallique semble permettre le contrôle et la modulation de la réactivité du complexe d'intérêt lors d'applications catalytiques. Ce comportement se retrouve dans des complexes de titane portant des ligands redox-actifs **3a** ou **3b** de formule générale [Ti-salen], développés par Gibson et Long[25] pour catalyser la polymérisation par ouverture de cycle de *rac*-lactide (Schéma 8).

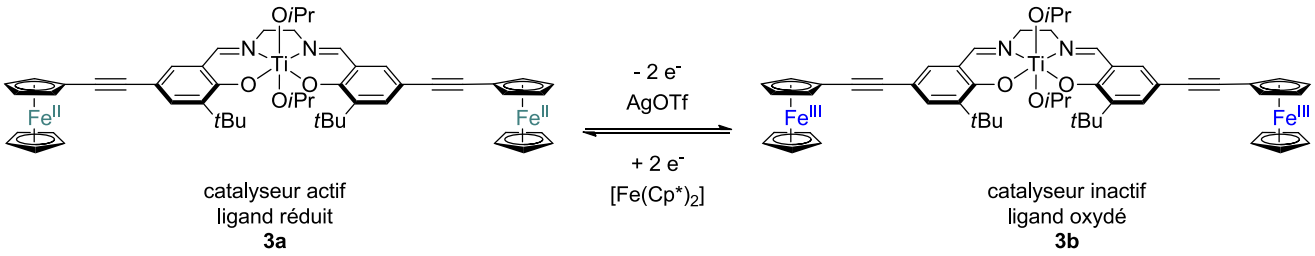


Schéma 8. Complexe de titane redox-actif

Des études effectuées par ce même groupe ont montré que l'ajout stœchiométrique d'un oxydant, tel que AgOTf, à l'espèce **3a** pour générer **3b** possédant un ligand oxydé, ralentissait considérablement la vitesse de polymérisation, alors que l'ajout d'un réducteur tel que [Fe(Cp*)$_2$] permettait d'accroître l'activité catalytique (Schéma 9). Ainsi, ce switch redox met en évidence que le complexe portant un ligand réduit permet d'enrichir en électrons le centre métallique et donc de favoriser sa réactivité.



La vitesse de polymérisation diminue lorsque le
caractère acide de Lewis du complexe de [Ti-salen] augmente

Schéma 9. Modification de l'activité catalytique en fonction du caractère acide de Lewis d'un complexe de titane

Pour illustrer le premier mode d'action des ligands non-innocents, nous avons vu que des modifications de structure de ces derniers les rendant plus basiques permettaient de rendre le métal plus riche en électrons et donc lui permettre de réaliser des réactions habituellement peu favorables.

Nous allons maintenant étudier la propriété d'unité de stockage d'électrons que possèdent les ligands non-innocents redox lorsqu'ils sont liés à un métal.

I.1.5.2. *Catégorie 2 : ligands non-innocents agissant comme réservoirs d'électrons*

a. Pour mimer des métaux nobles

Afin de réaliser la polymérisation de l'éthylène, les groupes de Gibson[26] et de Brookhart[27] se sont indépendamment intéressés à une famille de ligands encombrés, les bis(imino)pyridines. Cette famille de ligands[28] a depuis suscité un grand intérêt et notamment celui du groupe de Chirik qui a, entre autres, étudié les propriétés électroniques de ces ligands et de leurs complexes métalliques en 2006 (Schéma 10).[29] Il a ainsi montré le caractère particulier de ces complexes lors d'étapes successives de réduction. La mono-réduction de **4**-$FeCl_2$ en **4**-FeCl par un amalgame Na(Hg) ou par $NaBEt_3H$ a permis de mettre en évidence que la réduction avait lieu sur le ligand et non sur le centre métallique. L'addition d'un électron au complexe **4**-$FeCl_2$ génère donc un complexe **4**-FeCl ayant un ligand radical (S_L = 1/2) couplé antiferromagnétiquement avec le fer (II) haut spin (S_{Fe} = 2). Le spin global du complexe est quant à lui de S = 3/2. Une nouvelle réduction du complexe **4**-FeCl en présence de ligands faiblement coordinants tels que N_2 ou DMAP conduit à une seconde réduction du ligand pour donner un complexe de fer de spin intermédiaire S_{Fe}=1, portant un ligand bis(imino)pyridine bis anionique. Le degré d'oxydation formel du métal diffère de celui observé spectroscopiquement car lors des deux étapes de réduction, le fer conserve son degré d'oxydation (+II). Dans ce cas, les ligands bis(imino)pyridines jouent un rôle d'unité de stockage des électrons qui pourront être utilisés par le métal en cas de besoin lors d'une transformation.

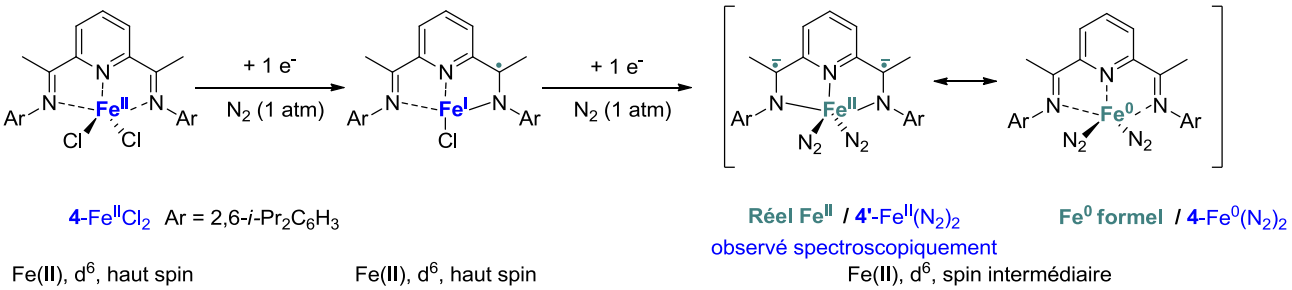


Schéma 10. Réactivité non-innocente sur un complexe de fer portant un ligand bis(imino)pyridine

Le groupe de Chirik a également synthétisé et isolé un grand nombre de complexes au fer portant des ligands bis(imino)pyridines et deux molécules de N_2. Ces complexes très sensibles à l'oxygène et à l'eau ont été utilisés, entre autres, pour catalyser la cycloaddition [2+2] de diènes (Schéma 11). [30] En accord avec les données spectroscopiques et théoriques, un premier mécanisme a été proposé. Celui-ci est caractérisé par la conservation du degré d'oxydation du fer (II) tout au long du cycle catalytique, car le ligand sert de réservoir d'électrons et fournit les électrons nécessaires à la formation du métallacycle après l'addition oxydante. L'élimination réductrice donne le produit cyclisé et régénère le complexe de Fe(II) ayant un ligand bis-anionique. Dans cet exemple, tous les événements redox sont centrés sur le ligand et grâce aux électrons stockés sur ce dernier, le métal est capable de réaliser des réactions à deux électrons telles que l'addition oxydante et l'élimination réductrice. Nous verrons ultérieurement dans le manuscrit (II.1.2) que, grâce à l'isolement et la caractérisation de complexes-clés, le mécanisme a été de nouveau étudié et propose un cycle catalytique Fe(I)/Fe(III) impliquant le passage par un métallacycle de Fe(III) portant un ligand radical anion. Le groupe de Chirik a également utilisé cette famille de complexes pour d'autres applications qui seront présentées par la suite.

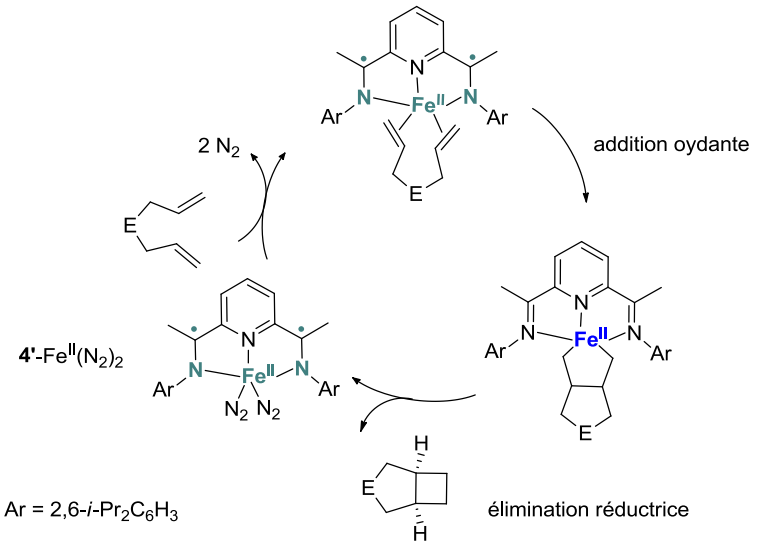


Schéma 11. Mécanisme de la réaction de cycloaddition [2+2] catalysée par [4-Fe^0(N$_2$)$_2$] décrit aussi comme [4'-Fe^{II}(N$_2$)$_2$]

Dans le contexte de la catalyse organométallique, utilisant largement les métaux nobles pour leur capacité à favoriser les réactions redox à deux électrons (addition oxydante et élimination réductrice), cette réactivité des ligands non-innocents ouvre de nouvelles voies pour l'utilisation des métaux non nobles. Ces derniers ont en effet tendance à effectuer des transferts mono-électroniques et les ligands redox pourraient permettre de contourner cette limitation en stockant des électrons et en les rendant disponibles lorsque le métal en a besoin.[31]

Dans une optique similaire des ligands non-innocents dans des stratégies mimant le mode d'action des métaux nobles, le groupe de Soper a utilisé le cobalt associé à des ligands non-innocents et a montré qu'il était capable de réaliser les étapes élémentaires d'un cycle catalytique. Ainsi, lors de l'étude d'une réaction dans sa version stœchiométrique, il propose que la formation d'une liaison C–M peut avoir lieu *via* une addition oxydante sur le centre métallique, sans pour autant changer la configuration des électrons d du métal (Schéma 12).[32] Plus particulièrement, il a étudié la réaction de couplage croisé de Negishi entre un halogénure d'aryle et un organozincique, médiée par une quantité stœchiométrique de complexe de cobalt Co (III). Son objectif était de faciliter les réactions à deux électrons pour des métaux, qui habituellement favorisent des processus de transfert mono-électronique. Ainsi, les deux ligands radicaux imino-semiquinones portés par le complexe de Co(III) **5a** sont facilement réduits par un dérivé organozincique pour former un complexe **5b** de ligands amidophénolates et le produit de couplage Ph–R. Ceci met en évidence la propriété de ces ligands à stocker deux électrons afin de faciliter l'addition oxydante et de céder deux électrons lors de l'élimination réductrice.

Ainsi, la réaction stœchiométrique entre un halogénure d'aryle et un organozincique est possible grâce aux électrons stockés sur les imino-semiquinones du complexe de Co(III), libérés en fonction des besoins électroniques du métal. Les processus redox sont centrés sur les ligands, ce qui permet au centre métallique de conserver son degré d'oxydation. Les conditions expérimentales de la réaction de Soper restent à optimiser et une version catalytique doit être développée. Néanmoins, cet exemple montre bien que les réactions de couplage croisé majoritairement effectuées par des métaux nobles pourraient être maintenant effectués par des métaux de transition de la première ligne portant des ligands non-innocents agissant en tant qu'unité de stockage d'électrons disponibles, *via* un mécanisme, habituellement réservé aux métaux nobles, de transfert à deux électrons de type addition oxydante/élimination réductrice.

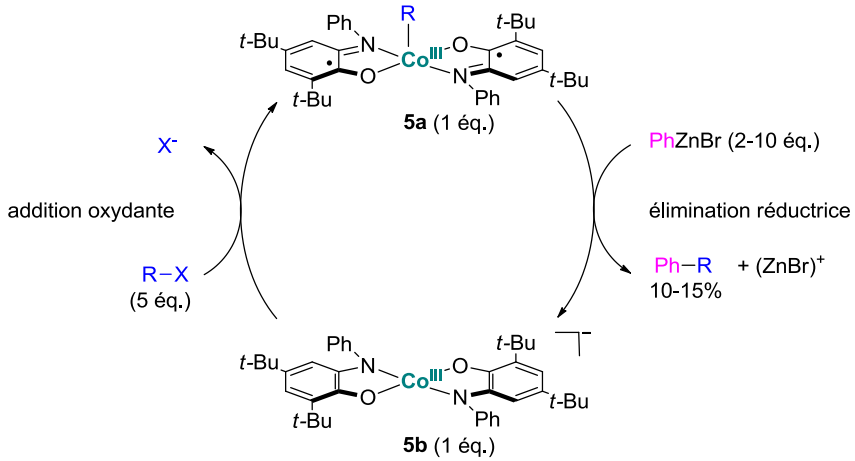


Schéma 12. Réaction de couplage croisé médiée par un complexe de cobalt portant deux ligands amidophénolates

b. Pour des « réactivités impossibles »

Des métaux liés à des ligands redox non-innocents sont capables de développer des réactivités auxquelles ils n'avaient pas accès auparavant. C'est le cas du zirconium qui est un ion métallique le plus souvent caractérisé par une configuration électronique de type d^0 lorsqu'il est dans son état degré d'oxydation maximal (+IV). Cet état d'oxydation maximal l'empêche, par exemple, de réduire le dioxygène car il ne possède pas d'électrons d disponibles sur sa couche de valence. Le groupe de Heyduk s'est intéressé à la réduction du dioxygène par un complexe de Zr(IV) associé à des ligands non-innocents (Schéma 13).[33] Le sujet d'étude de ces travaux s'inspire de la présence, dans la Nature, de réactivités similaires comme dans les métalloprotéines pour former des dérivés de type oxo.[34,35] Dans l'exemple d'Heyduk, le ligand pince dianionique de type $[ONHO]^{2-}$ présent dans le complexe de Zr(IV) **6** a été étudié. Ce complexe métallique est caractérisé par un ligand redox-actif possédant un proton capable d'être libéré lors de réaction. Dans une précédente étude, le ligand [ONO] complexé au Zr(IV), a montré sa capacité à activer le dioxygène.[36] Heyduk a étudié une variante protonée de ce ligand, la version $[ONHO]^{2-}$ et a montré que son complexe était à la fois capable de libérer un proton et deux électrons. Ainsi, en présence de dioxygène, le complexe **6** active ce dernier pour former le complexe pontant **7** de type $[(ONO)ZrCl_2(\mu\text{-}OH)]_2$. Lors de la réduction de dioxygène par ce complexe, le centre métallique zirconium reste au degré d'oxydation +IV alors que chaque ligand est oxydé par deux électrons et qu'un proton est transféré du ligand pour former le pont hydroxyde de l'espèce **7**. Une réduction multi-électrons couplée (au total, quatre électrons et deux protons échangés) à un transfert de proton a lieu en présence d'un métal non redox-actif et de ligands non-innocents qui coopèrent pour former le produit.

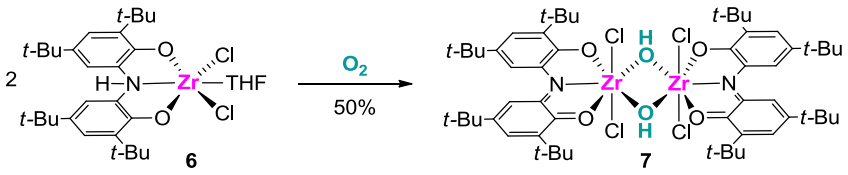


Schéma 13. Réduction du dioxygène catalysée par Zr(IV)

D'un point de vue plus synthétique, le même groupe a réalisé une réaction de couplage C–C à partir d'un centre non redox-actif (Schéma 14).[37] Le concept de réservoir d'électrons prend ainsi tout son sens puisque l'élimination réductrice est uniquement possible grâce aux deux électrons présents sur les ligands non-innocents. On peut ainsi noter que le zirconium conserve son degré d'oxydation (+IV) tout au long de la réaction grâce à la coopérativité redox entre le métal zirconium non redox-actif, ne possédant pas d'électrons sur la couche électronique d (d^0) et un ligand redox-actif..

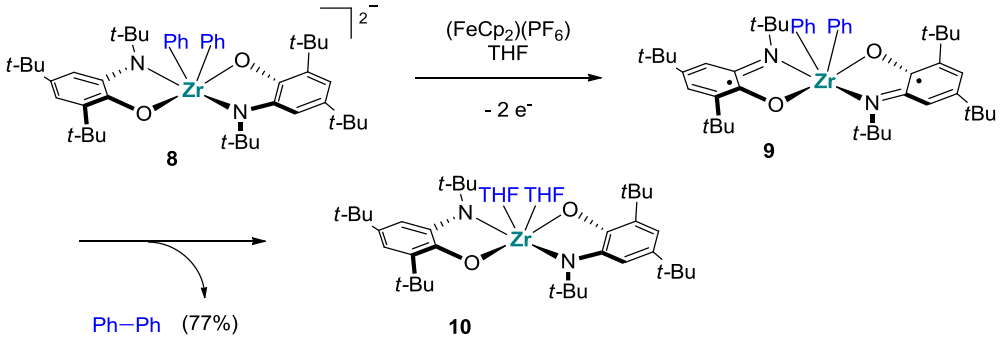


Schéma 14. Formation de biphényle *via* un centre zirconium

Le groupe de Heyduk s'est ensuite intéressé à l'étape d'addition oxydante et rapporte ainsi en 2011 (Schéma 15),[38] la dismutation de la diphénylhydrazine **11** en azobenzène **16** et aniline **14**. Lors de la première étape, la diphénylhydrazine **11** se coordine au centre métallique du complexe **12** pour former le complexe **13**. L'étape d'addition oxydante à deux électrons est alors rendue possible par le don de deux électrons au métal par le ligand. Ce ligand est alors oxydé sous forme diimine dans le complexe **15**, qui réagit avec une autre molécule de diphénylhydrazine pour former l'azobenzène **16** et l'aniline correspondante. Lors de cette étape, le ligand reprend sa forme initiale diamide et comme dans les deux exemples précédents, tous les événements redox sont centrés sur le ligand. Du point de vue catalytique, cette réaction ne nécessite que 10 mol% de catalyseur pour une conversion totale en 24 h.

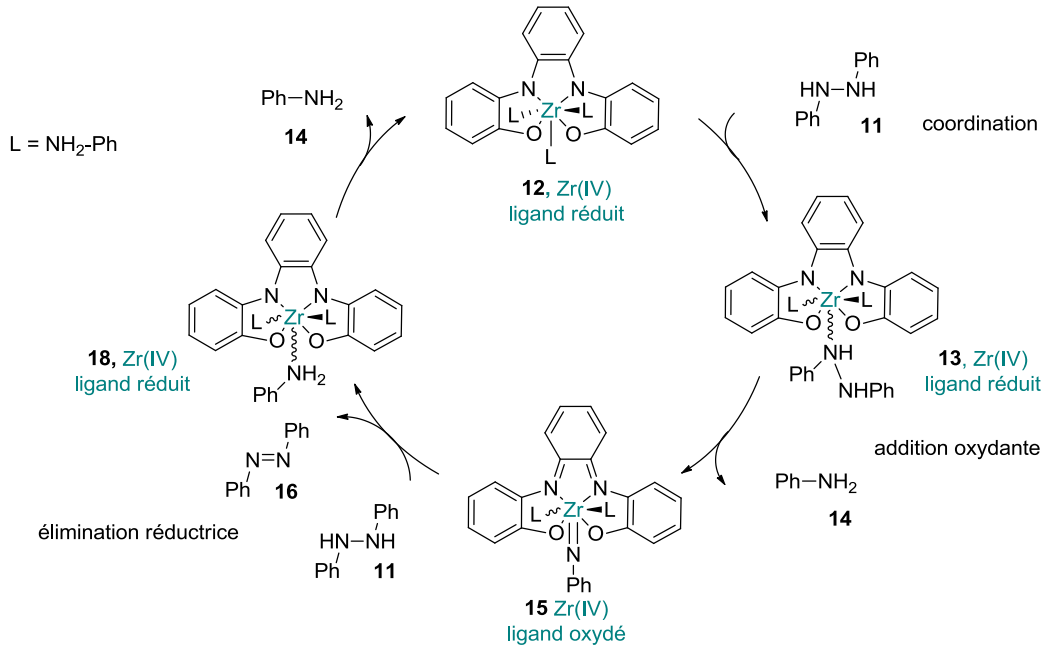


Schéma 15. Mécanisme de formation d'azobenzène et diphénylaniline catalysée par du Zr(IV)

Pour conclure, ce deuxième mode d'action permet de mettre en évidence que le ligand n'est pas spectateur de la réaction et joue un rôle prépondérant dans le stockage d'électrons afin d'en

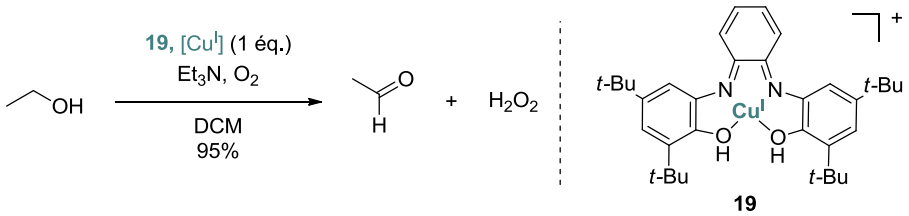
faire bénéficier le métal en cas de nécessité. Ce réservoir d'électrons rend donc possible de nouvelles réactivités auxquelles le métal ne pouvait pas accéder jusqu'alors. Néanmoins, même si les processus redox sont centrés sur les ligands redox non-innocents, la réactivité reste métallo-centrée.

Les deux modes d'action qui vont être développés dans la partie suivante, mettent en jeu un ligand qui joue un rôle bien plus important lors de l'activation des liaisons des substrats lors du cycle catalytique.

I.1.5.3. *Catégorie 3 : activation du substrat via assistance du ligand*

L'exemple de la GAO[21] décrit dans une première partie est un très bon exemple de coopérativité entre le métal et le ligand mono radicalaire pour activer le substrat. Un grand intérêt a été porté à cette réactivité et de nombreux mimes du système de la GAO ont été développés.

Wieghardt et Chaudhuri[39,40] ont étudié la fonction d'un complexe de cuivre(II) qui permet de réaliser l'oxydation des alcools primaires en aldéhydes de façon quantitative (Schéma 16).



19

Schéma 16. Oxydation d'alcool primaire par le cuivre

Le mécanisme proposé est en accord avec les données cinétiques et structurales obtenues (Schéma 17). Dans une première étape, l'éthanol se coordine au métal. Grâce à la géométrie du complexe formé, une liaison hydrogène se forme entre l'hydrogène porté par un carbone α de l'oxygène du substrat et le radical phénoxyle du ligand pour donner un intermédiaire à cinq chaînons **20**. Ce dernier a été isolé et cristallisé par le groupe de Tolman.[22,41] Ce même groupe a montré qu'une mono-oxydation du phénolate en radical phénoxyle avait lieu pour produire l'aldéhyde correspondant et régénérer un Cu(I) ou Cu(II)-radical phénoxyle. Ce mécanisme illustre le rôle central joué par le ligand permettant l'activation du substrat de la formation de l'intermédiaire **20** et l'abstraction d'hydrogène subséquente pour générer l'espèce **23**.

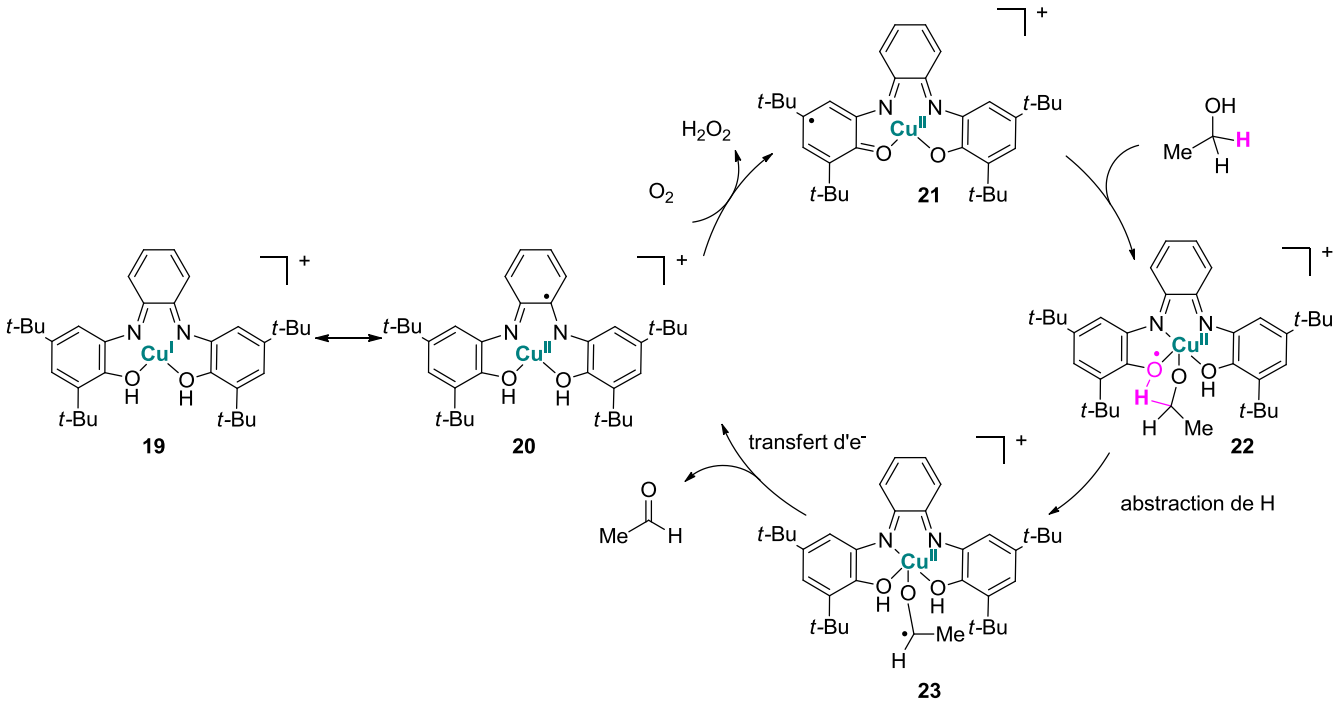


Schéma 17. Mécanisme d'oxydation d'alcool primaire catalysée par du cuivre

En conclusion, dans ce mécanisme, le ligand joue un rôle déterminant en participant activement à l'activation d'une des liaisons de l'alcool permettant à celui-ci d'être oxydé en aldéhyde. Ce système bio-inspiré est donc le parfait exemple qui illustre la coopérativité entre métal et ligand redox lors de l'activation d'un substrat : le substrat se lie au métal et le place à proximité du ligand radicalaire. Le processus de rupture de liaisons a lieu entre le ligand redox et le substrat, le métal n'a été que l'intermédiaire de cette activation. Ce troisième mode d'action montre ainsi le rôle essentiel que peut jouer un ligand redox lors de transformations catalytiques.

I.1.5.4. *Catégorie 4 : génération d'un substrat redox-actif*

Le dernier mode d'action des ligands non-innocents est l'activation du substrat *via* un processus radicalaire. Une fois activé, le substrat devient à son tour ligand redox non-innocent et de nouvelles réactivités peuvent être développées.

Le groupe de Betley a étudié la réaction de C–H amination (Schéma 18) à partir d'azotures organiques linéaires. Cette réaction est catalysée par un complexe de Fe(II) **24** portant un ligand dipyrrolométhène pour former des N-hétérocycles saturés.[42,43] Cette réaction est remarquable de par la structure électronique de l'intermédiaire rencontré. Cet intermédiaire de type Fe(III)–N$^{\bullet}$ est capable de catalyser des réactions de fonctionnalisation d'alcanes de façon analogue au cytochrome P450 Fe(IV)–O dans les métalloprotéines.

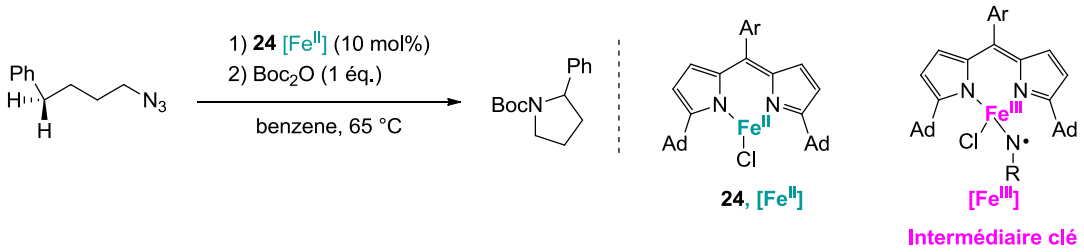


Schéma 18. Réaction de C–H amination catalysée par Fe(II)

La réaction de C–H amination procède selon le mécanisme proposé *via* trois étapes-clés (Schéma 19):

1) oxydation du Fe(II) **25** par le substrat azido pour former une espèce Fe(III) **27** portant un radical imido

2) abstraction intramoléculaire d'hydrogène 1,5 pour générer un radical alkyle et un Fe(III) amide (voie I a)

3) recombinaison du radical pour régénérer le Fe(II) (voie Ib)

La voie II est une alternative et présente l'activation C–H de l'espèce Fe(III)(imido) **27** pour former directement **29**. Le mécanisme met en évidence que le substrat pour l'activation C–H doit être proche dans l'espace du radical imido du fer.

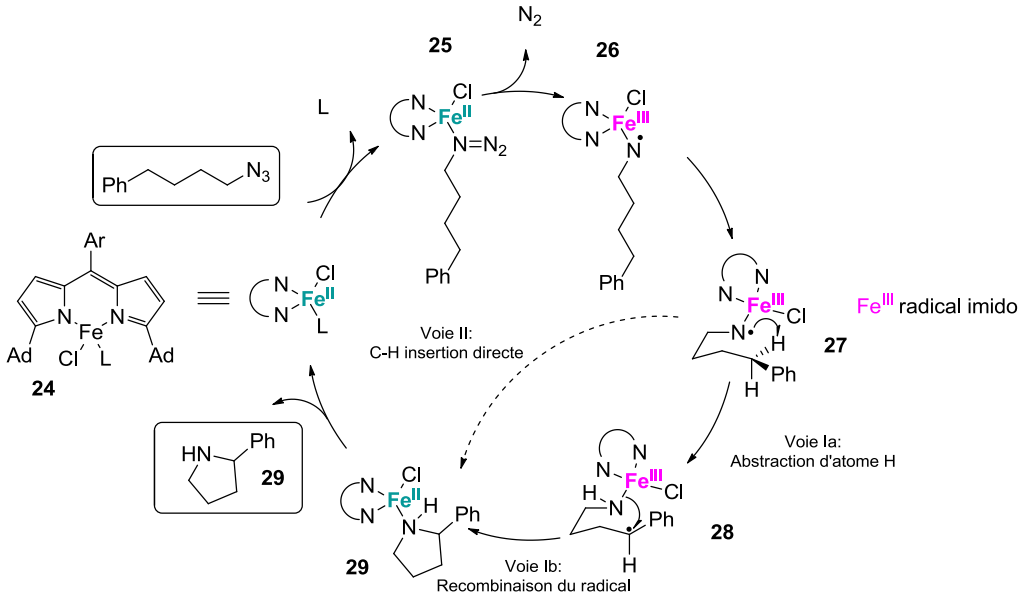


Schéma 19. Mécanisme de C–H amination catalysée au Fe(II)

En se basant sur les travaux de Gansäuer sur la formation de dérivés furanes *via* une substitution homolytique,[44-46] le passage de l'espèce radicalaire **28** à la pyrrolidine correspondante **29** pourrait également s'effectuer *via* une substitution homolytique du radical sur l'azote.

La propriété des ligands non-innocents, permettant d'activer un substrat pour le rendre à son tour redox-actif se retrouve dans les travaux du groupe de Zhang.[47,48] Ce dernier a en effet présenté

dans une étude récente le développement de la réaction de cyclopropanation asymétrique d'alcènes avec des diazosulfones catalysée par un complexe de cobalt portant des porphyrines chirales **30** (Schéma 20). Après coordination du substrat diazosulfone sur le complexe de cobalt, le complexe **31** est généré. La perte de diazote permet de générer un radical centré sur le substrat *via* un transfert mono-électronique du Co(II) vers le substrat. L'intermédiaire **32** ainsi formé peut réagir avec un alcène pour former l'espèce **33** qui cyclise pour donner le produit de cyclopropanation désiré.

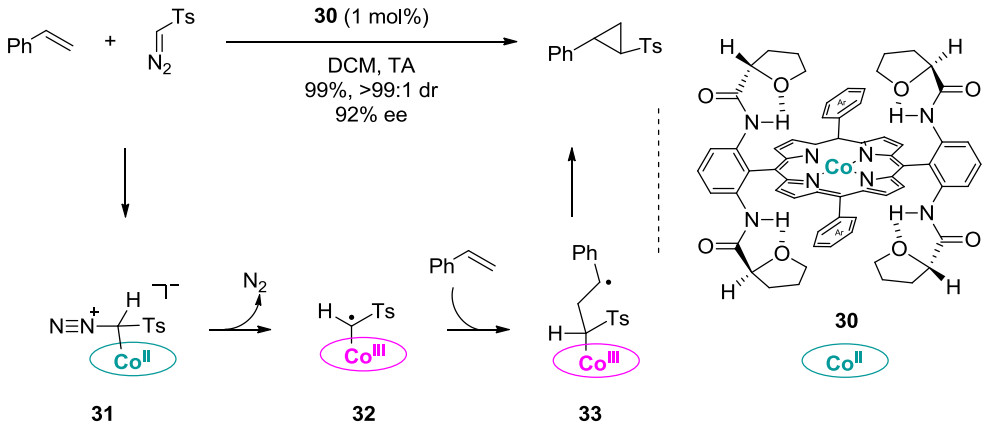


Schéma 20. Cyclopropanation asymétrique d'alcènes avec des diazosulfones catalysée par Co(II)(porph) 30

De la même manière, cette coopérativité métal-ligand impliquant la non-innocence des ligands a été étudiée récemment par le groupe de van der Vlugt.[49] Dans son étude, il montre qu'un complexe de Pd(II), qui favorise habituellement des processus de transfert à deux électrons peut catalyser la réaction de C–H amination d'un azide *via* une réaction de transfert mono-électronique du ligand non-innoncent vers le substrat. Cette réactivité inhabituelle est due à la présence du ligand pince non-innocent amidophénolate. En effet, le contrôle de cette réactivité radicalaire, inhabituelle pour un Pd(II), est permis grâce à l'activation du substrat par transfert mono-électronique du ligand (Schéma 21). Cette nouvelle caractéristique du ligand permet au palladium de catalyser de manière contrôlée des réactions de type radicalaire. Le mécanisme mis en jeu est donc de type radicalaire et est initié par un transfert d'électron entre le ligand et le substrat. Une étude théorique récente a montré que certaines réactivités pouvaient impliquer un palladium radicalaire et que ce dernier était capable de promouvoir deux transferts mono-électroniques consécutifs.[50]

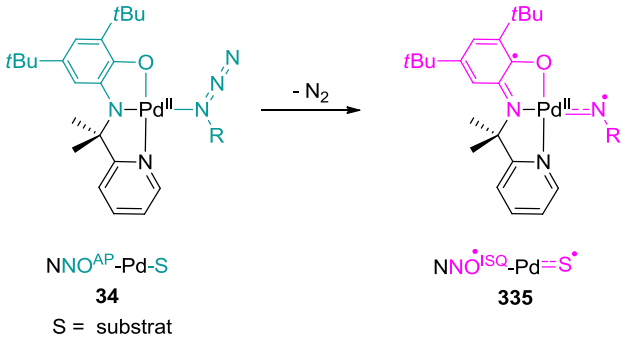


Schéma 21. Réaction de C–H amination illustrant la coopérativité ligand-substrat

Ce dernier mode d'action montre que les ligands non-innocents permettent d'utiliser les propriétés redox du substrat impliqué lors du processus réactionnel. Le transfert d'électrons entre le ligand et le substrat génère un substrat redox-actif, qui joue alors le rôle du ligand non-innocent, et qui permet de réaliser des réactions de type radicalaire. L'utilisation de ligands non-innocents permet même de bouleverser les modes d'action habituels de certains métaux, comme l'ont montré les travaux du groupe de van der Vlugt. L'utilisation de ligands non-innocents ouvre ainsi un champ de perspectives réactionnelles nouvelles pour les métaux.

Nous avons donc montré, grâce aux exemples présentés dans ce chapitre, que le concept de non-innocence est applicable à de nombreux métaux et offre une large gamme de potentialités comme mimer les métaux nobles ou encore permettre l'accès à des « réactivités impossibles ». Forts de cette large applicabilité des ligands non-innocents, nous détaillerons plus spécifiquement l'utilisation en catalyse de complexes de fer et nickel portant des ligands non-innocents.

Chapitre II. Ligands non-innocents en catalyse au fer et au nickel

Le développement d'alternatives aux métaux nobles représente un enjeu majeur en catalyse. Les mécanismes mis en jeu par ces derniers sont la plupart du temps différents de ceux impliqués par les métaux de transition de la première ligne du tableau périodique. En effet, dans le cas du fer, les processus de transfert mono-électronique sont favorisés, les métaux nobles, quant à eux, montrent généralement des réarrangements électroniques à deux électrons. L'utilisation des ligands non-innocents est une solution pour contourner ces limitations. Ainsi, de par les différents modes d'action des ligands non-innocents, le fer ou encore le nickel, associés à ces derniers apparaissent comme des vecteurs de nouvelles transformations permettant alors d'élargir leur champ d'applications.[51] Le chapitre suivant illustrera l'utilisation de ligands non-innocents et leurs rôles en catalyse au fer et au nickel

II.1. Ligands non-innocents et formation de liaisons C–C par catalyse au fer

II.1.1. Polymérisation

Brookhart et Gibson introduisent en 1998 les ligands de type 2,6-bis(imino)pyridines.[27] Dans leurs travaux consacrés à l'étude de la polymérisation d'oléfines, ils ont complexé ces ligands à des sels métalliques de fer ou de cobalt (*e.g.* **L**-$FeCl_2$). Ces derniers ont alors été utilisés, pour la première fois, comme catalyseurs pour la polymérisation de l'éthylène en polyéthylène et se sont avérés très robustes et efficaces. Brookhart et Gibson ont montré qu'après activation par la MMAO (méthylaluminoxane),[52] l'espèce générée de type [**L**-FeMe]$^+$ est également très efficace pour catalyser l'oligomérisation de l'éthylène en α-oléfines linéaires avec d'excellentes sélectivités et d'excellents TOF (Schéma 22).[53]

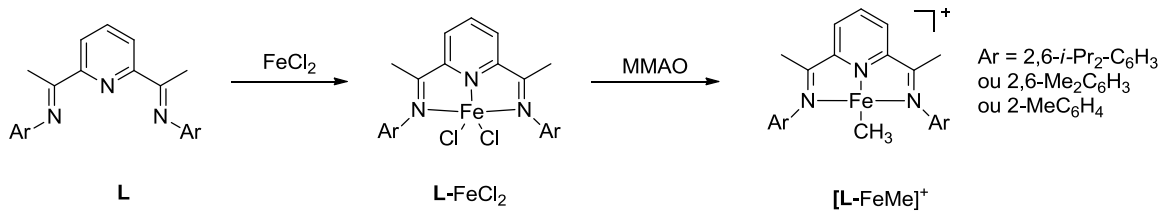


Schéma 22. Complexes de bis(imino)pyridines utilisés en polymérisation par Brookhart et Gibson

Le groupe de Toro-Labbé a étudié plus en détails le complexe de Gibson-Brookhart, de type [**L**-Fe-alkyle]$^+$ d'un point de vue théorique afin de déterminer la véritable nature de l'espèce catalytique active mise en jeu pour la polymérisation d'oléfines.[54,55] Il propose alors qu'un complexe

de Fe(III) est l'espèce active (10,8 kcal/mol pour un Fe(III) *vs.* 14,2 kcal/mol pour un Fe(II)). Des calculs DFT ont alors été effectués par notre équipe afin de compléter cette étude et mettre en évidence le caractère non-innocent des espèces impliquées dans la polymérisation (Schéma 23).[10]

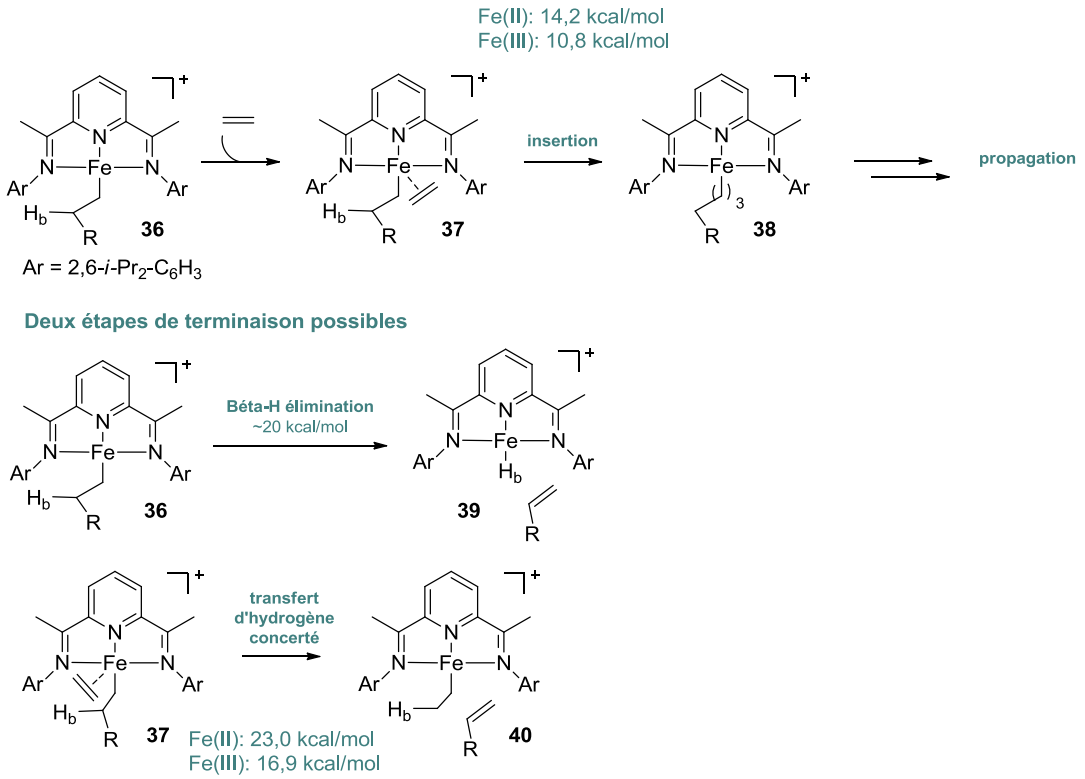


Schéma 23. Mécanisme proposé de polymérisation de l'éthylène catalysée par un complexe de fer-bis(imino)pyridine

A partir d'un complexe fer-alkyle mono-cationique (cf. Schéma 22), possédant potentiellement un caractère redox non-innocent,[56] une voie de propagation et deux voies de terminaison peuvent être suggérées. Les barrières énergétiques pour deux états d'états d'oxydation Fe(II) et Fe(II)) mettent en évidence que l'étape de propagation est plus favorable lorsque le fer se trouve dans un degré d'oxydation (+III).[57,58] Pour l'étape de terminaison, deux processus sont possibles : une β-H élimination et un processus concerté. La barrière énergétique pour l'étape de β-H élimination a été calculée à environ 20 kcal/mol. Celle-ci génère un complexe fer–hydrure qui n'est pas favorisé d'un point de vue thermodynamique. La deuxième voie aboutit à un processus concerté entre l'éthylène et le complexe de fer alkyle. Les barrières énergétiques calculées pour les deux degrés d'oxydation du fer (+II et +III) semblent plus favorables à un centre Fe(III) comme espèce catalytique active.[59] Néanmoins, pour les étapes d'insertion et de terminaison, un centre actif Fe(II) ne peut pas être totalement exclu du fait de la faible différence d'énergie entre les barrières énergétiques calculées. Le mécanisme proposé peut suggérer la présence d'un ligand radicalaire, sans pour autant apporter la preuve de son existence.

Le groupe de Chirik, en 2005, a également développé des complexes bis(imino)pyridines alkyles pour catalyser la polymérisation de l' éthylène.[60] Ces derniers ont été obtenus après alkylation des complexes correspondants par $LiCH_2SiMe_3$ (Schéma 24).

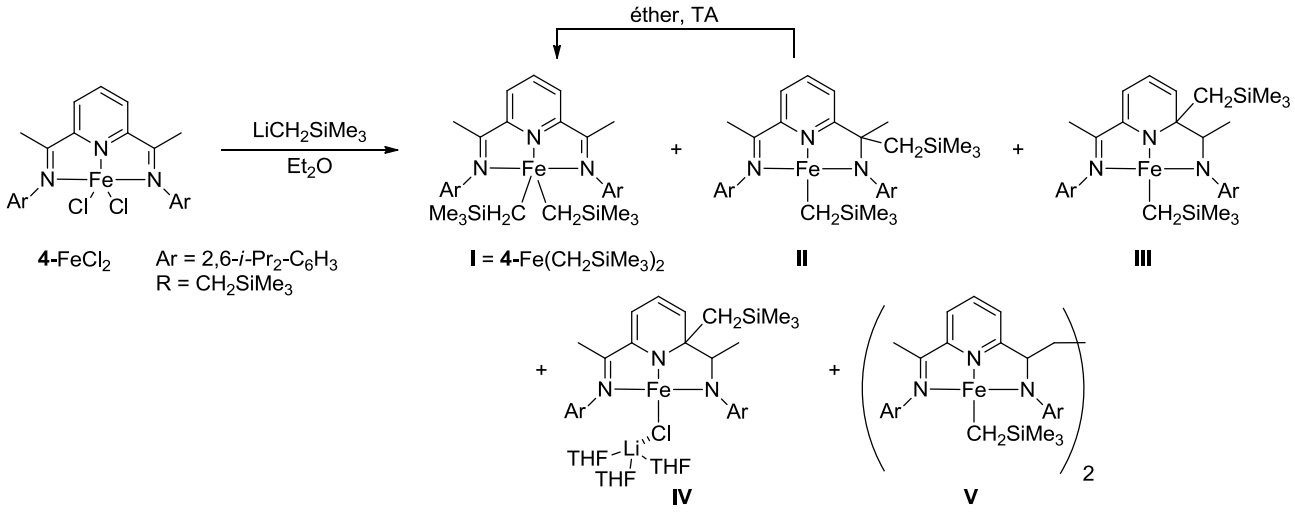


Schéma 24. Formation de complexes de bis(imino)pyridine alkyles

L'équipe de Budzelaar, en étudiant la réaction d'alkylation entre **4**-$FeCl_2$ et $LiCH_2SiMe_3$ a mis en évidence que le complexe désiré **I** ou **4**-$Fe(LiCH_2SiMe_3)_2$ était obtenu accompagné de produits secondaires **II** à **V**.[61] Budzelaar a montré que l'espèce **II** pouvait se réarranger pour donner le complexe **I**. Une hypothèse serait que l'addition homolytique de $^{\bullet}CH_2SiMe_3$ sur le carbone de l'imine, favorisée du point de vue cinétique, est réversible. [62] De manière générale, cette réaction impliquerait la génération d'un radical $^{\bullet}CH_2SiMe_3$ qui interviendrait *via* un processus de scission/recombinaison pour former les produits observés.

Dernièrement, en 2014, Zhang et Durand[63] ont utilisé deux complexes de type bis(imino)pyridine contenant soit un motif di*iso*propylphényle soit un motif pyrène pour catalyser la polymérisation de l'éthylène (Schéma 25).

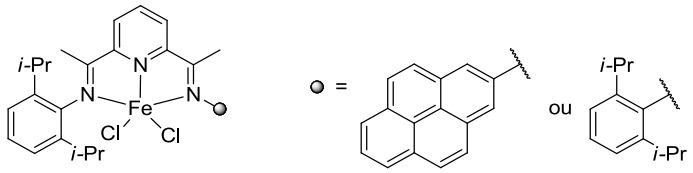


Schéma 25. Complexes de fer portant un ligand imino(pyridine) contenant un motif pyrène ou di*iso*propylphényle

Les résultats obtenus après activation du complexe par la MMAO suggèrent d'excellentes activités. La modification d'un des substituants 2,6-di*iso*propylphényle par un substituant pyrène a permis d'observer une meilleure activité lors de la polymérisation, ce qui a mis en évidence l'influence du pyrène sur le ligand. Les deux catalyseurs au fer ont été facilement déposés sur la surface de nanotubes de carbone *via* une interaction non covalente de type π–π. Les études par

spectrométrie de photoélectrons induits par rayons X ont montré que le complexe de fer conservait son degré d'oxydation (+II) lorsqu'il était ancré sur les nanotubes de carbone. Le groupe de Durand a alors mis en évidence que le catalyseur hétérogène était bien plus efficace pour la polymérisation de l'éthylène que son homologue non supporté afin de produire un matériau polyéthylène-nanotube de carbone. Le mécanisme d'action de ces complexes dans cette réaction n'a pas été pour le moment étudié. Néanmoins, Durand précise que le complexe conserve son degré d'oxydation tout au long de la réaction car aucune trace d'espèce Fe(0) n'est décelée sur les nanotubes de carbone.

En conclusion, la polymérisation d'oléfines catalysée par des complexes métalliques portant des ligands non-innocents est un sujet d'étude majeur. Cependant, la compréhension et la rationalisation des mécanismes restent un défi pour les chimistes.

II.1.2. Réactions de cycloaddition

La cyclisation d'énynes-1,6, de diènes ou de diynes permet de produire un grand nombre de structures cycliques ou hétérocycliques qui se retrouvent dans de nombreux produits naturels ou molécules potentiellement biologiquement actives. Les méthodes couramment employées pour synthétiser de telles molécules impliquent l'utilisation de métaux nobles tels que l'or, le palladium ou encore le rhodium. Ces méthodologies permettent l'accès à des systèmes moléculaires de haute complexité en une seule étape de synthèse. Cependant pour des raisons éco-compatibles, de nouvelles méthodes de synthèse utilisant des métaux non-nobles ont vu le jour afin de réduire le coût de ces transformations. Dans ce chapitre, nous nous intéresserons plus spécifiquement aux réactions de cycloaddition catalysées par des complexes de fer. Le cas particulier des réactions de cycloisomérisation sera exposé dans le chapitre III.

Le groupe de Chirik s'est intéressé à la réaction intramoléculaire de cycloaddition [2+2] de diènes-1,6 catalysée par un complexe **4**-Fe$(N_2)_2$ (Schéma 10) pour former des dérivés de cyclobutane (Schéma 26).[30]

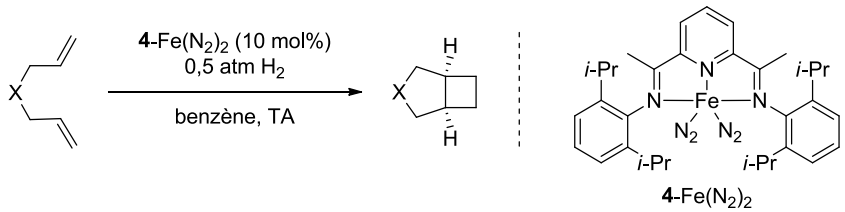


Schéma 26. Cycloaddition [2+2] catalysée par 4-Fe$(N_2)_2$

Lors d'un premier essai, le 1,5-hexadiène est mis en présence du catalyseur **4**-Fe$(N_2)_2$ (Schéma 10) et de 0,5 atm de H_2 à température ambiante. Cependant, seul un mélange de produits, méthylcyclopentane, *n*-hexane et méthylènecyclopentane est obtenu. Les auteurs ont réussi à

améliorer la sélectivité de la réaction en utilisant le complexe de fer dihydrure **4**-Fe$(H_2)_2$. Dans ce cas, seul le produit de cyclisation méthylènecyclopentane est obtenu. Formellement, cette réaction a été par la suite étendue à une plus grande gamme de diènes-1,6 afin d'obtenir les bicyclo[3.2.0]heptanes correspondants. Le mécanisme proposé débute par la substitution des N_2 par le diène. Initialement, le mécanisme proposé suggérait le passage par un métallacycle de degré d'oxydation (II) et la conservation du degré d'oxydation du fer (II) tout au long du cycle (Schéma 11, section I.1.5.2).[30] Cependant, des travaux récents incluant des études spectroscopiques et théoriques ont montré que la coordination du diène sur le complexe de Fe(II) portant un ligand réduit diradicalaire bis-anionique génère un complexe de Fe(I) portant un ligand mono-radical anion, coordiné au diène (**41**, Schéma 27).[64] La formation du métallacycle a lieu après cyclisation oxydante pour donner un métallacycle de Fe(III) portant un ligand radical anion. Celui-ci donne, après élimination réductrice, le cyclobutane d'intérêt et régénère le complexe actif de départ. Ainsi, l'isolement des espèces clés du cycle catalytique de Fe(I) et Fe(III) a permis de préciser la vraie nature des complexes caractérisés par une délocalisation d'électrons sur le système ligand–métal. Par ailleurs, ces fait ont été soutenus par les travaux de Kochi[65] indiquant que l'étape d'élimination réductrice sur des complexes de Fe(II) dialkyles était moins favorisée que sur des complexes de fer (III) dialkyle. De plus, Chirik suggère que ce complexe de Fe(I) possédant un radical anion sur son ligand est moins sujet à l'instabilité et à la décomposition que le complexe de Fe(0) possédant un ligand neutre pouvant, après dissociation du ligand, donner des nanoparticules de fer. Ainsi, l'isolement et la caractérisation de deux complexes-clés du cycle catalytique ont permis de proposer un nouveau mécanisme impliquant un ligand mono-anionique radicalaire porté par le centre métallique et régi par le couple Fe(I)/Fe(III).

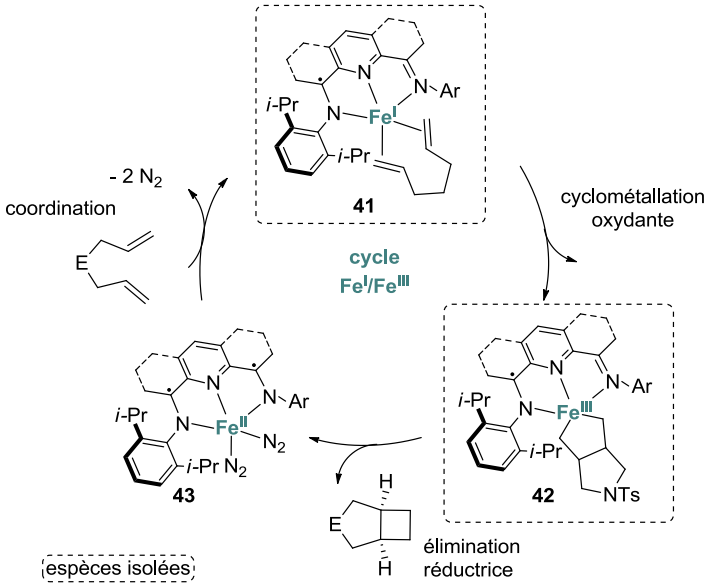


Schéma 27. Mécanisme proposé de cycloaddition [2+2] catalysée par un complexe de fer bis(imino)pyridine bien défini

Les groupes de Bedford[66,67] et Cárdenas[68] ont aussi proposé qu'un couple Fe(I)/Fe(III) était actif lors de réactions de couplage croisés.

Le groupe de Chirik a essayé de généraliser cette méthodologie en réalisant une version intermoléculaire (Schéma 28).[69] Un mélange équimolaire de butadiène **44a** et d'éthylène **45**, en présence de 5 mol% de **4**-Fe$(N_2)_2$, donne le vinylcyclobutane attendu **45** avec un bon rendement de 95%. Il est important de noter que l'addition-1,4 sur le diène-1,3 **44b**, possédant un méthyle, permet également d'obtenir le produit avec un bon rendement de 95%. Aucune réactivité n'est observée lorsque le diène est trop encombré tel l'exemple du substrat **44c**.

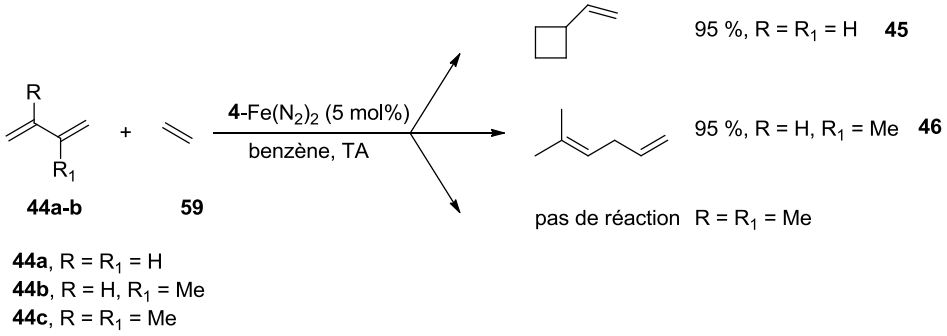


Schéma 28. Cycloaddition [2+2] intermoléculaire

Les auteurs ont proposé un mécanisme impliquant deux voies compétitives en se basant sur des expériences de marquage isotopique (Schéma 29). Dans le cas d'un substrat non encombré **44a**, après coordination du butadiène sur le complexe de fer pour mener au complexe **47**, l'insertion de l'éthylène conduit à la formation du métallacycle **49** qui a été isolé et caractérisé par diffraction des rayons X. L'élimination réductrice en présence de butadiène (**44a**) conduit à la formation du vinylcyclobutane **45** et à la régénération du complexe **47**. Dans le cas de l'isoprène **44b**, substrat encombré, l'élimination réductrice induite par le ligand est défavorisée et la réaction procède donc *via* une β-H élimination qui mène au composé **48**.

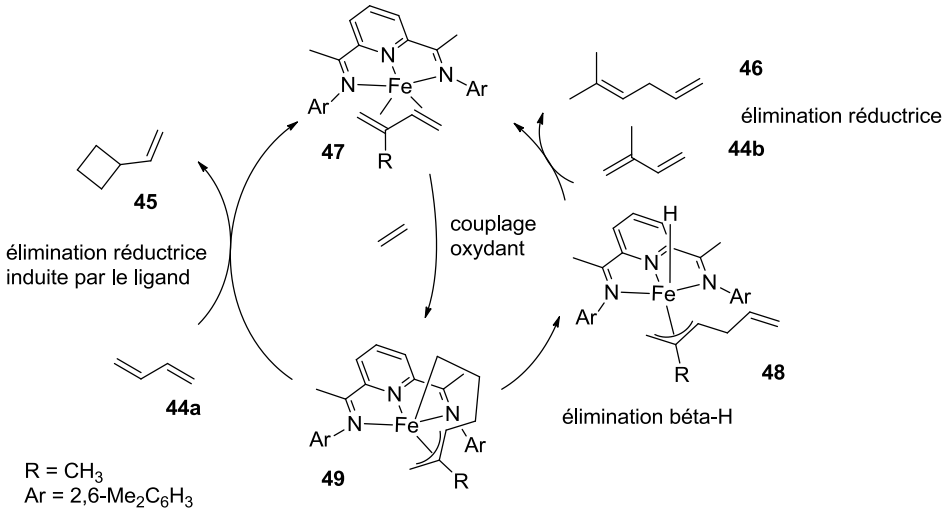


Schéma 29. Mécanisme proposé pour la cycloaddition intermoléculaire [2+2]

Ainsi, le groupe de Chirik a réalisé des réactions de cycloaddition utilisant un complexe de fer de basse valence bien défini portant une bis(imino)pyridine (**4**-Fe$(N_2)_2$, Schéma 10). Une des contraintes des systèmes développés par Chirik est l'utilisation de complexes métalliques sensibles à l'air et à l'eau et qui doivent être manipulés avec précaution. Dans le cas du système de Chirik, la réaction doit être réalisée sous atmosphère d'hydrogène. Cependant, des complexes de fer moins sensibles ont été utilisés tels qu'un sel de fer, pour le groupe d'Echavarren[70] et sa réaction de cycloisomérisation (section III.1) ou encore un complexe de fer stable à l'air, utilisé par le groupe de Rodgers pour catalyser la réaction de cycloaddition de diynes (Schéma 30).[71]

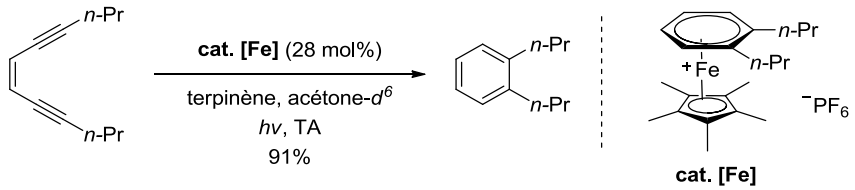


Schéma 30. Utilisation d'un complexe stable à l'air pour la cycloisomérisation de diynes

Une autre possibilité pour s'affranchir de l'utilisation de complexes trop sensibles est la formation des complexes de fer actifs *in situ*. Ainsi, le groupe de Renaud s'est intéressé à la synthèse de dérivés pyridines *via* une réaction de cycloaddition [2+2+2] entre un diyne et un dérivé nitrile alkyle, arylique ou vinylique impliquant un pré-catalyseur au fer stable à l'air.[72] L'utilisation d'un complexe cyclopentadiényle de fer (II), le [CpFe(naphth)][PF_6] **50** permet d'accéder, sans recourir à une étape de réduction du pré-catalyseur, à une large gamme de dérivés pyridines fonctionnalisés de type **51** et **52** avec de très bons rendements.

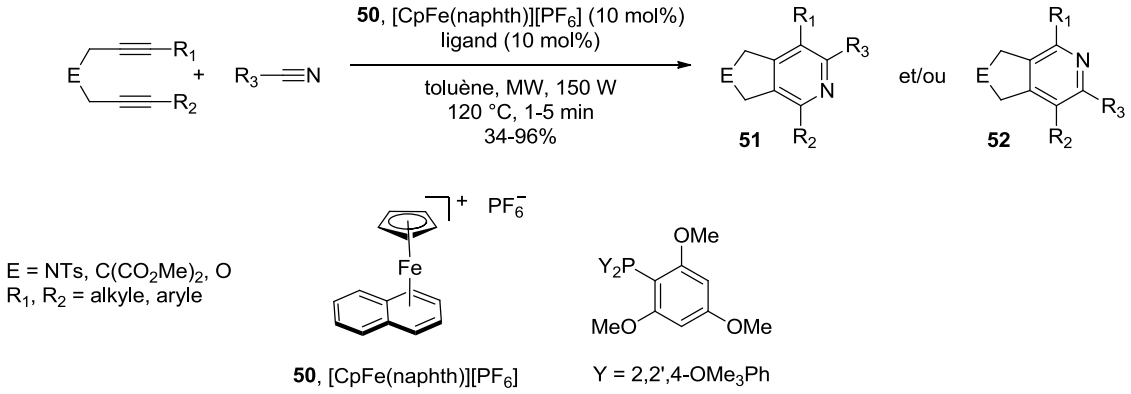


Schéma 31. Cycloaddition [2+2+2] catalysée par un complexe de fer actif généré *in situ*

Le groupe de Louie a également mené des recherches sur la construction de substrats à motif pyridine[73] ou pyrimidine.[74] Pour cela, ce groupe a réalisé la réaction de cycloaddition [2+2+2] entre un alkynenitrile et un alcyne, catalysée par un complexe de fer généré essentiellement de manière *in situ* (Schéma 32). En présence de bis(aldimino)pyridine **53**, de sels de fer et d'un agent réducteur tel

que la poudre de zinc, les produits d'addition à motif pyridine de type **54** ou **55**, sont obtenus avec de très bons rendements. De plus, la réaction est aussi efficace qu'elle soit intermoléculaire ou intramoléculaire et la préparation en amont ou *in situ* du complexe de fer ne semble pas modifier les rendements de la réaction.

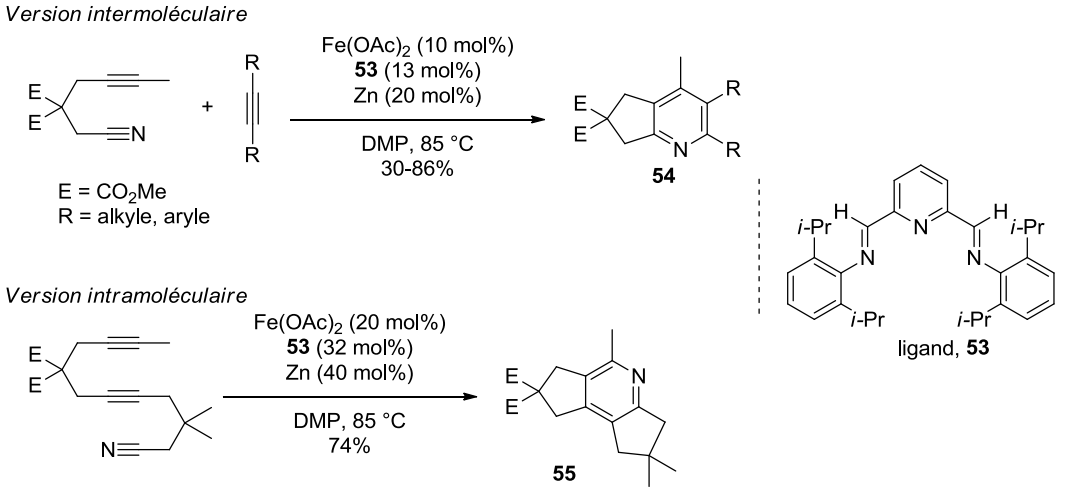


Schéma 32. Cycloaddition [2+2+2] catalysée par un complexe de fer portant le ligand 104

Ce système décrit par Louie est un système proche de celui décrit par Chirik,[69,75] car il implique à la fois des ligands de même structure, de type bis(aldimino)pyridine, et une source de réduction potentielle du complexe au fer, la poudre de zinc ($NaBEt_3H$ ou amalgame Na(Hg) pour Chirik) Cependant, alors que Chirik a isolé et caractérisé son complexe actif en catalyse afin d'être mieux à même de comprendre sa réactivité, la génération de complexes *in situ* ne facilite pas l'analyse de l'espèce exacte catalytiquement compétente lors de la réaction.

Le groupe de Louie, en 2012, propose alors un mécanisme pour la réaction de [2+2+2] entre un diyne et un cyanamide.[76] La charge catalytique est diminuée à 5 mol% et une large gamme de substrats peut être utilisée (Schéma 33).

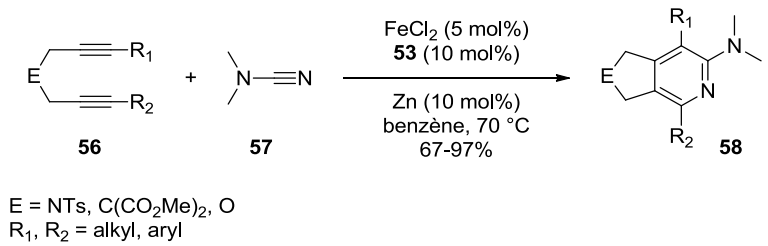


Schéma 33. Réaction de [2+2+2] entre un diyne et une cyanamide

Le mécanisme proposé est présenté Schéma 34. La réduction du complexe de Fe(II) par le zinc génère le complexe de fer **59** possédant un métal au degré d'oxydation zéro. Néanmoins, la génération *in situ* du complexe réduit ne permet pas d'affirmer si le complexe est un vrai centre Fe(0) associé à un ligand neutre ou si le complexe possède un centre Fe(II) portant un ligand bis-réduit radicalaire. L'addition oxydante du diyne (**56**) sur le fer réduit permet la formation du ferracyclopentadiène **61**.

L'insertion du cyanamide (**57**), suivie de l'élimination réductrice, donne le produit de cycloaddition **58** et régénère le complexe de fer catalytiquement actif **59**.

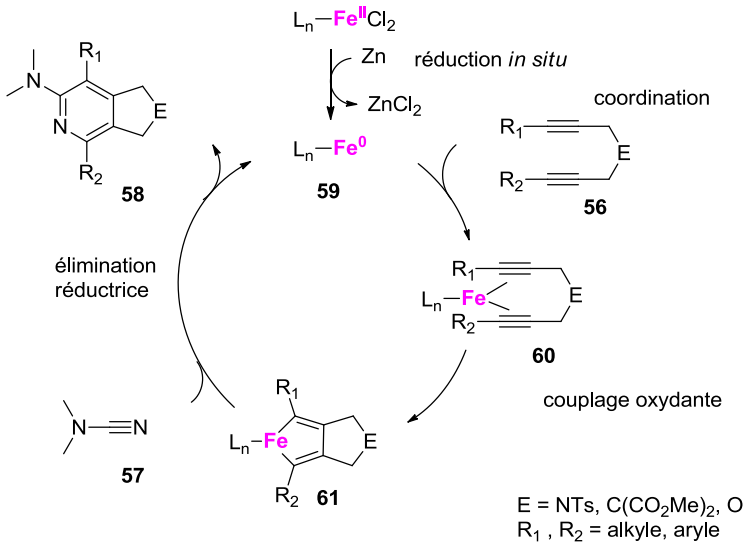


Schéma 34. Mécanisme de cycloaddition [2+2+2] proposé par Louie

Des expériences de contrôle réalisées par Louie ont montré que le fer et la présence d'un agent réducteur, le zinc, étaient nécessaires au bon fonctionnement de la réaction. Aussi, en l'absence de ligand, aucun produit de cycloaddition n'est obtenu. La combinaison du centre Fe(II), du ligand bis(aldimino)pyridine et du zinc apparaît essentielle pour générer une espèce catalytiquement compétente. L'équipe de Louie présente un mécanisme impliquant un intermédiaire métallacycle, sans pousser plus loin son étude. Le groupe de Chirik, lors de l'étude de cycloaddition [2+2] de diynes, propose également le passage par un métallacycle. Mais il précise que le ligand participe activement au mécanisme réactionnel. En effet, les ligands de type aldimino ou iminopyridine possèdent un caractère redox non-innocent établi et la délocalisation des électrons sur le ligand joue un rôle primordial dans la génération d'une espèce catalytique active. Bien que le mécanisme de [2+2+2] de Louie ne soit pas élucidé, l'utilisation de ligands à caractère redox non-innocent établi pourrait suggérer un passage par une voie où le ligand serait réduit par le zinc pour générer un complexe de Fe(II) portant un ligand dianionique réduit. Les électrons nécessaires alors à l'addition oxydante proviendraient du ligand et non pas du métal. L'utilisation de complexes de fer bien définis deviendrait alors un atout pour la compréhension des mécanismes mis en jeu.

En conclusion, les réactions de cycloaddition sont des transformations majeures de la catalyse organométallique permettant d'obtenir une grande diversité d'édifices moléculaires. L'utilisation de complexes de fer de basse valence bien définis permet d'obtenir efficacement les produits désirés et l'utilisation de complexes non-innocents pourrait conduire à une meilleure compréhension des

mécanismes impliqués et la découverte de nouvelles réactivités pour les métaux employés. L'utilisation de complexes redox non-innocents ouvre alors des horizons nouveaux en présentant une réelle opportunité pour le développement d'une catalyse nouvelle à base de métaux non nobles.

Le développement de nouvelles méthodologies en catalyse au fer ne s'est pas arrêté à la formation de liaisons C–C et d'autres domaines d'intérêt majeur ont fait l'objet de nouvelles études au fer, impliquant la formation de liaisons de type C–H, C–B et C–Si.

Le chapitre suivant montrera l'intérêt des métaux non nobles associés aux ligands non-innocents et les avancées effectuées.

II.2. Formation de liaisons C–H, C–B, C–Si par catalyse au fer

II.2.1. Réactions d'hydrogénation

Dans le cadre du développement d'une chimie verte et durable, des systèmes catalytiques au fer ont été également utilisés pour réaliser des réactions d'hydrogénation de liaisons C=C, C=O et C=N. Nous étudierons plus spécifiquement les réactions d'hydrogénation d'oléfines catalysées par des complexes de fer portant ligands redox non-innocents.[77-83]

Les travaux de Chirik ont montré que le catalyseur **4**-Fe$(N_2)_2$ (Schéma 10) est un pré-catalyseur pour l'hydrogénation d'oléfines comme le 1-hexène à température ambiante sous 1 atm de H_2.[84] Cette réaction ne nécessite l'utilisation que d'une faible quantité de catalyseur (0,3 mol%) et est applicable à un grand nombre de substrats (Schéma 35).

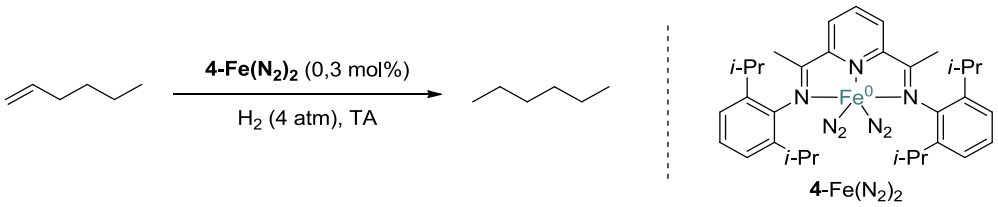


Schéma 35. Hydrogénation d'alcènes catalysée par 4-Fe$(N_2)_2$

Cependant, l'utilisation d'oléfines encombrées ou d'alcynes terminaux ne permet pas d'obtenir les alcanes correspondants et conduit à la dégradation du produit de départ dans le cas du triméthylsilylacetylène. Afin de comprendre les mécanismes de cette réaction, des études ont été menées. Pour cela, des expériences de marquage isotopique au deutérium ont été effectuées et montrent que la réaction a lieu *via* une addition *syn* stéréosélective. Le mécanisme proposé par les auteurs implique la perte de deux molécules de N_2 pour générer le catalyseur **4**-Fe(0) (Schéma 36). Chirik a mis en évidence le caractère particulier redox non-innocent de ce complexe, dont la caractérisation spectroscopique indique un centre métallique Fe(II) portant deux ligands radicaux

anioniques. Après coordination de l'oléfine pour obtenir l'intermédiaire **62**, l'addition oxydante de H_2 génère un intermédiaire di-hydrure à 18 électrons, **63**. Après insertion de l'oléfine, l'élimination réductrice à partir du complexe monohydrure **64** donne l'alcane et régénère l'espèce active Fe(0). De par l'instabilité d'une espèce Fe(II) di-hydrure **63**, la coordination de l'oléfine est favorisée lors de la première étape par rapport à l'addition oxydante de H_2. De plus, les expériences de marquage isotopique ont suggéré qu'une β-élimination était possible sur le complexe Fe(alkyle) **66** pour donner l'espèce **67**, qui, après addition oxydante de H_2, génère le complexe dihydrure correspondant **68**. L'intermédiaire **69** est obtenu après insertion de l'oléfine. Ce complexe Fe(*sec*-alkyle) (**69**) peut après β-H élimination redonner le complexe **63** ou donner l'alcane après élimination réductrice. Cependant, ce processus secondaire n'affecte pas le cycle catalytique.

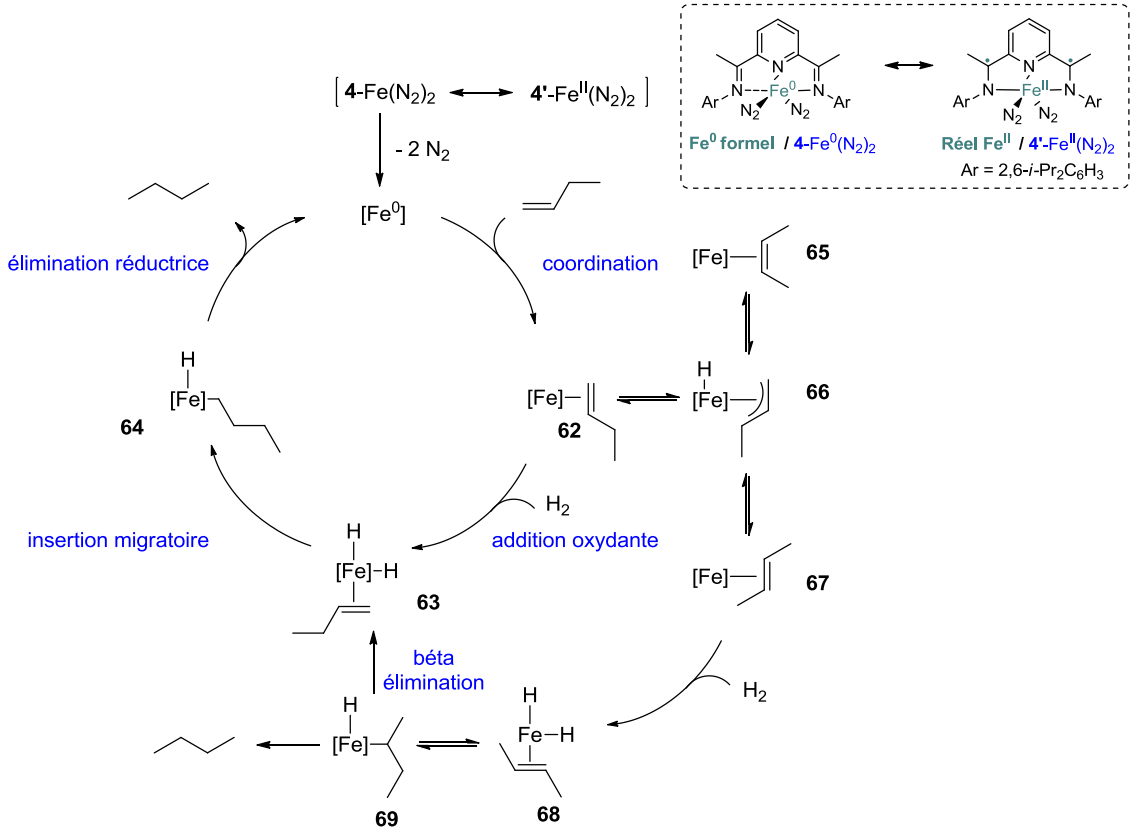


Schéma 36. Mécanisme proposé pour l'hydrogénation d'alcènes

Ainsi, dans cet exemple, l'utilisation de complexes de fer portant des ligands redox non-innocents a permis de réaliser une réaction de formation de liaison C–H. De façon inhabituelle pour le fer, le mécanisme impliqué fait appel à des étapes élémentaires mettant en jeu des transferts à deux électrons qui sont rendues possibles grâce au comportement non-innocent du ligand bis(imino)pyridine porté par le centre métallique fer.

II.2.2. Réactions d'hydroboration

Tout comme l'hydrogénation d'oléfines, l'hydroboration est un sujet d'étude majeur. En effet, les allyl- ou alkylboranes sont des intermédiaires réactionnels très importants en synthèse organique. Les alkylboranes sont principalement utilisés comme des partenaires nucléophiles pour les couplages de Suzuki-Miyaura. Les allylboranes, quant à eux, peuvent être employés pour former des alcools allyliques ou bien encore des amines homoallyliques. Les métaux communément employés sont des métaux nobles tels que le rhodium ou l'iridium.

Cependant, en 2009, le groupe de Ritter a réalisé la première hydroboration de diènes par le pinacolborane catalysée par un complexe de fer portant un ligand iminopyridine tel que **70** ou **71** de façon chimio-, régio-, et stéréosélective (Schéma 37).[85] Il a ainsi obtenu des (E)-γ-allyboranes disubstitués.

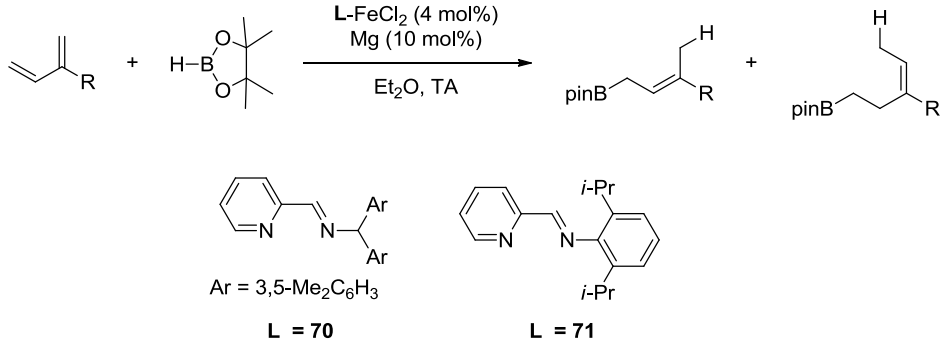


Schéma 37. Hydroboration de diènes catalysée par Fe(II)

On peut noter qu'une version modifiée de ce système catalytique avait été utilisée pour réaliser l'addition-1,4 d'α-oléfines sur des diènes-1,3.[86]

Les groupes de Chirik[87] et Thomas[88] en 2013 rapportent eux aussi l'hydroboration d'alcènes ou d'alcynes par le pinacolborane catalysée par un complexe de fer portant un ligand bis(imino)pyridine. Chirik a mis en évidence l'importance de l'utilisation de complexes isolés pour réaliser la catalyse. Huang, quant à lui a réalisé la première hydroboration d'alcènes par un complexe de fer portant un ligand pince PNN électro-enrichi (Schéma 38).[89,90]

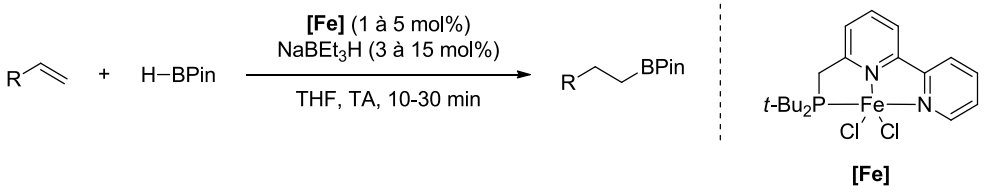


Schéma 38.hydroboration d'alcènes catlysée par un complexe de fer portant un ligand PNN

Les travaux réalisés par le groupe de Wieghardt ont permis de mettre en évidence le caractère non-innoncent de ligands mono(imino)pyridines tels que **71.**[91] Les études spectroscopiques ont montré

que la réduction du complexe de fer portant le ligand **71** était centrée sur le ligand, et plus particulièrement sur le carbone de l'imine. Les calculs DFT sont en bonne adéquation avec les données expérimentales et montrent que le radical est délocalisé sur l'ensemble du système métal-ligand. Ritter utilise alors cette propriété redox particulière du ligand iminopyridine (**70** ou **71**) afin de réaliser l'hydroboration d'alcènes et de rationaliser le mécanisme impliqué. Le cycle catalytique supposé propose une espèce fer–allyle (**75** ou **76**) en tant qu'intermédiaire réactionnel (Schéma 39). Après réduction et coordination du diène, l'addition oxydante du pinacol borane sur le complexe **73** permet de générer l'intermédiaire **79**. Les résultats obtenus par deutériation sont en accord avec l'insertion migratoire *syn* dans la liaison Fe–B ou la liaison Fe–H *via* un intermédiaire fer–allyle, **75** ou **76**. Cependant, ces deux voies ne peuvent pas être différenciées. Les espèces **75** et **76** donnent respectivement **77** et **78** *via* un réarrangement π–σ, qui donne l'allylborane disubstitué et régénère le catalyseur actif **73**, après élimination réductrice.

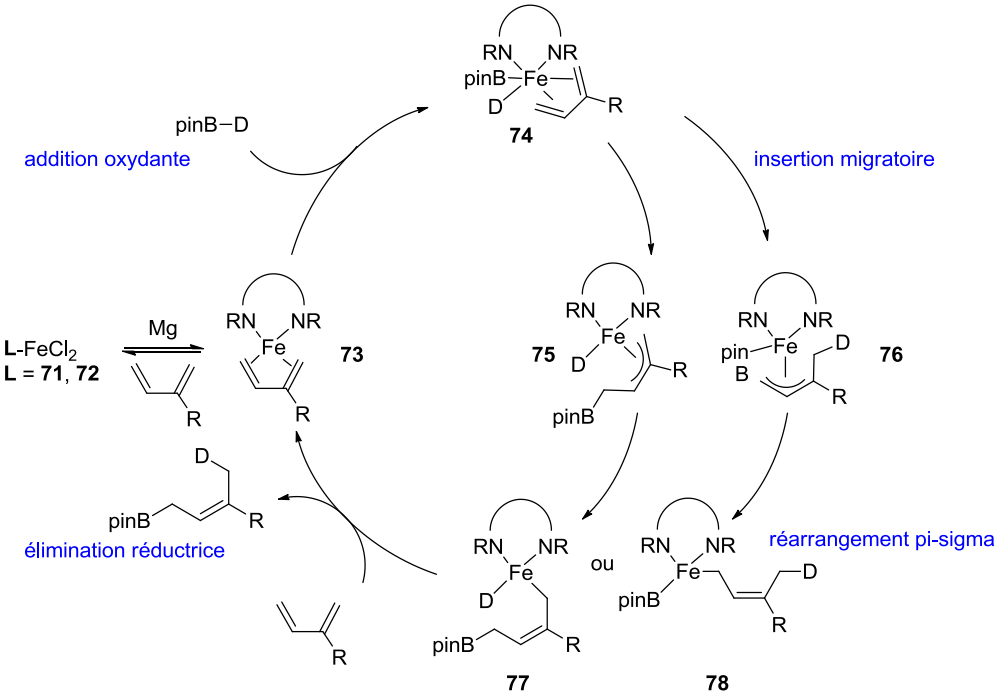


Schéma 39. Mécanisme proposé pour l'hydroboration d'alcènes

Ritter a donc proposé pour cette réaction un mécanisme mettant en jeu un catalyseur au fer portant un ligand à caractère redox non-innocent. Ce dernier est préférentiellement réduit par rapport au métal lors d'étapes de réduction. De la même façon que pour les mécanismes d'hydrogénation, nous pourrions alors penser que les étapes d'addition oxydante et d'élimination réductrices seraient rendues possibles grâce au ligand réduit jouant le rôle d'unité de stockage d'électrons. Des études complémentaires seraient nécessaires de déterminer la nature et le caractère exacts du ligand.

II.2.3. Réactions d'hydrosilylation

En parallèle de l'étude sur l'hydrogénation d'oléfines par le complexe bis(imino)pyridine **4**-Fe$(N_2)_2$ (Schéma 10), le groupe de Chirik s'est intéressé aux réactions d'hydrosilylation d'alcènes ou d'alcynes catalysées par ce même complexe.[84,92] Ce complexe s'est avéré être un excellent pré-catalyseur pour l'hydrosilylation d'alcènes et d'alcynes non activés pour donner sélectivement le produit d'addition anti-Markovnikov (Schéma 40). Les réactions d'hydrogénation et d'hydrosilylation présentent les mêmes tendances. Les alcènes terminaux sont plus réactifs que des alcènes *gem*-disubstitués ou que des oléfines internes. Même si les agents de silylation tels que $PhSiH_3$ et Ph_2SiH_2 se sont avérés très efficaces, cette réaction présente des limitations. En effet, elle ne fonctionne pas en présence de silanes tertiaires. Néanmoins, en modifiant la structure des ligands, Chirik a réussi à dépasser cette limitation et son système présente alors une efficacité et une sélectivité très bonnes.

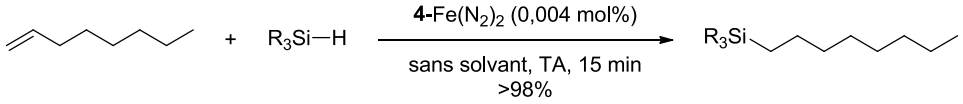
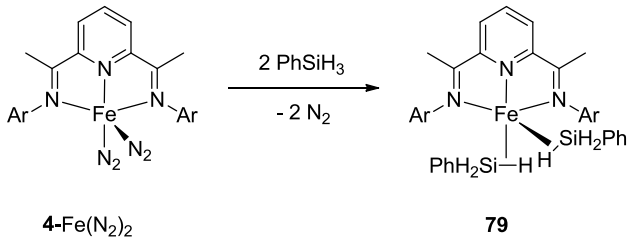


Schéma 40. Hydrosilylation d'alcènes

Une étude mécanistique a également été réalisée afin de caractériser les espèces catalytiques mises en jeu. L'ajout stœchiométrique de $PhSiH_3$ à **4**-Fe$(N_2)_2$ a conduit à la formation de complexe de Fe(0) **79** possédant un adduit sigma (Schéma 41) isolé et cristallisé à -35 °C. Il est important de noter que ce complexe **79** est un excellent précatalyseur pour l'hydrosilylation du 1-hexène.



4-Fe$(N_2)_2$ **79**

Schéma 41. Synthèse du complexe fer possédant un adduit sigma

Le mécanisme proposé procède *via* un cycle catalytique similaire à celui de la réaction d'hydrogénation (Schéma 36) et de la réaction d'hydrosilylation de Ritter (*vide infra*, Schéma 44). Après coordination de l'oléfine sur **4**-Fe$(N_2)_2$, l'addition oxydante du silane conduit à la formation d'un Fe(II) hydrure-alkyle tel que **85**. Le produit d'hydrosilylation est donc obtenu après addition oxydante induite par le ligand sur un complexe de fer coordiné à une oléfine, suivie d'une insertion migratoire de l'oléfine et, pour finir, d'une élimination réductrice. L'isolement du complexe **79** permet de confirmer que l'étape d'addition oxydante n'a pas lieu directement sur le complexe **4**-Fe$(N_2)_2$.

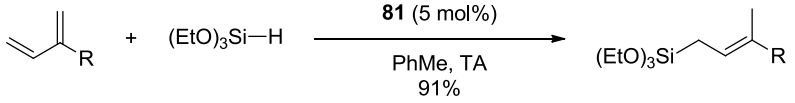


Schéma 42. Hydrosilylation de dièmes

Le groupe de Ritter[93] s'est, quant à lui, intéressé aux réactions d'hydrosilylation de dièmes (Schéma 42). Au cours de son étude, il a réalisé la synthèse d'un complexe de fer de basse valence **86** avec un ligand redox-actif de type iminopyridine (Schéma 43). L'intérêt de cette approche réside aussi dans l'obtention élégante de ce complexe **81** par une voie plus facile que celles décrites dans la littérature ne nécessitant pas l'ajout d'agents réducteurs *in situ.*[85,94-96] Le complexe **81** est obtenu *via* une double élimination réductrice contrôlée des deux ligands N,N-diméthylbenzylamine du précurseur **80**.

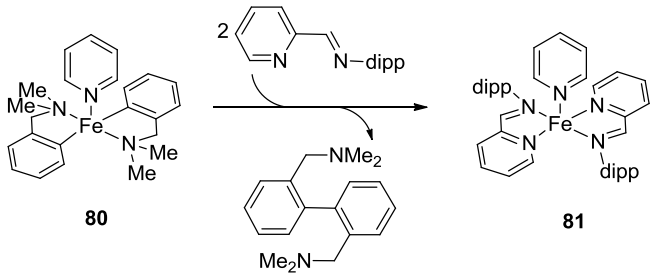


Schéma 43. Synthèse *in situ* du complexe catalytiquement actif

Utilisé comme catalyseur pour l'hydrosilylation de dièmes, les modifications stériques ou électroniques du ligand portant des iminopyridines influencent de façon importante la sélectivité de la réaction (produit linéaire majoritaire *vs.* produit ramifié). Les études spectroscopiques réalisées sur le complexe **81** suggèrent que ce dernier présente un centre métallique Fe(II) qui porte deux ligands radicaux anioniques, comme observé pour les complexes de la même famille de ligands. Cette caractéristique illustre ainsi un caractère non-innocent du ligand sous la forme d'une coopérativité métal–ligand.[91] Le mécanisme proposé par Ritter est décrit Schéma 44.

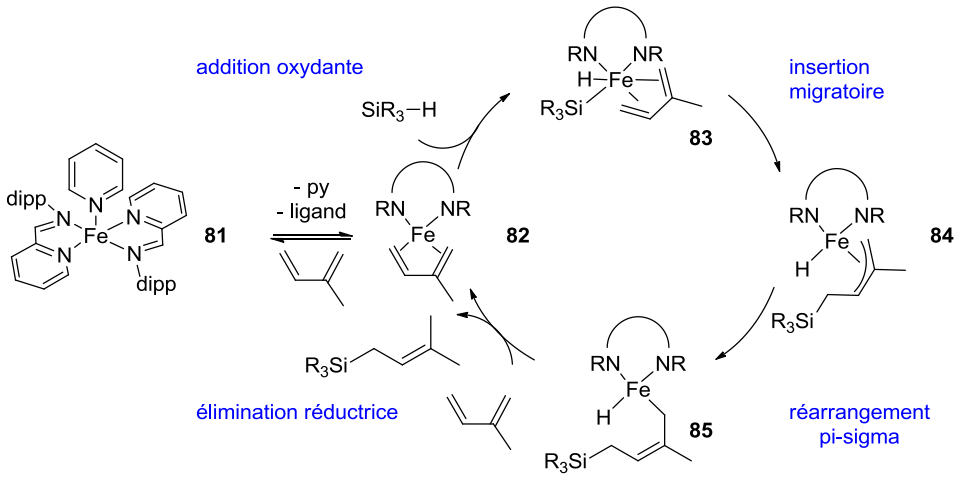


Schéma 44. Mécanisme proposé de l'hydrosilylation de diènes

L'entrée dans le cycle catalytique proposé par Ritter, pour le complexe **81**, se fait par la perte d'une des deux iminopyridines et de la pyridine apicale pour générer le complexe **82**, plus réactif. En effet, les études cinétiques ont montré que le complexe **81** était moins efficace que le complexe **82** pour catalyser la réaction d'hydrosilylation. Le produit d'hydrosilylation est ensuite obtenu après addition oxydante du silane, suivie d'une insertion migratoire de l'oléfine et, pour finir, d'une élimination réductrice.

II.2.4. Conclusion

Des travaux impliquant l'utilisation de complexes de ligands non-innocents associés à des métaux non nobles, et plus particulièrement le fer ont été exposés. Les quatre modes d'action de ces ligands pouvant être impliqués lors de processus catalytiques ont été présentés et illustrés.

Des métaux non nobles ou des métaux possédant une configuration électronique d^0 ont montré leur capacité à réaliser des processus de transfert à deux électrons grâce à la présence active des ligands redox non-innocents pouvant fournir les électrons nécessaires au bon fonctionnement de la réaction. Cette coopérativité métal–ligand permet alors aux ligands de devenir des partenaires actifs de la réaction et l'association à un métal de la première ligne de transition, non nobles, peuvent élargir le champ d'applications de ce métal.

II.3. Ligands non-innocents en catalyse au nickel

Le fer n'est pas le seul métal ayant bénéficié de l'utilisation de ligands redox non-innocents. Moins étudié que ce dernier, le nickel associé à des ligands redox non-innocents a fait l'objet d'un

intérêt particulier par le groupe de Groysman.[97, 98] Ce dernier a développé une famille de complexes de nickel dinucléaires possédant des ligands de type iminopyridine et a montré l'impact que pouvaient avoir les différents substituants de ces ligands sur la réactivité des complexes engendrés. Le Schéma 45 présente des exemples de ligands synthétisés par le groupe de Groysman et illustre la différence de comportement observée pour ces derniers, en présence d'une source de nickel zéro. Ainsi, la présence d'un hydrogène ou d'un méthyle sur le carbone de l'imine redox-active **86a-b** engendre deux types de coordination différentes avec le $Ni(COD)_2$. La caractérisation par diffraction des rayons X, RMN et spectroscopie de masse a permis de mettre en évidence que lorsque l'imine porte un substituant hydrogène sur le carbone de l'imine (**86a**, R = H), l'espèce dinucléaire $LNi(COD)_2$ **87** est formée, alors que lorsque l'imine porte un méthyle (**86b**, R = Me), les complexes dinucléaires de type Ni_2L_2 *anti* **88** et *syn* **89** sont obtenus.

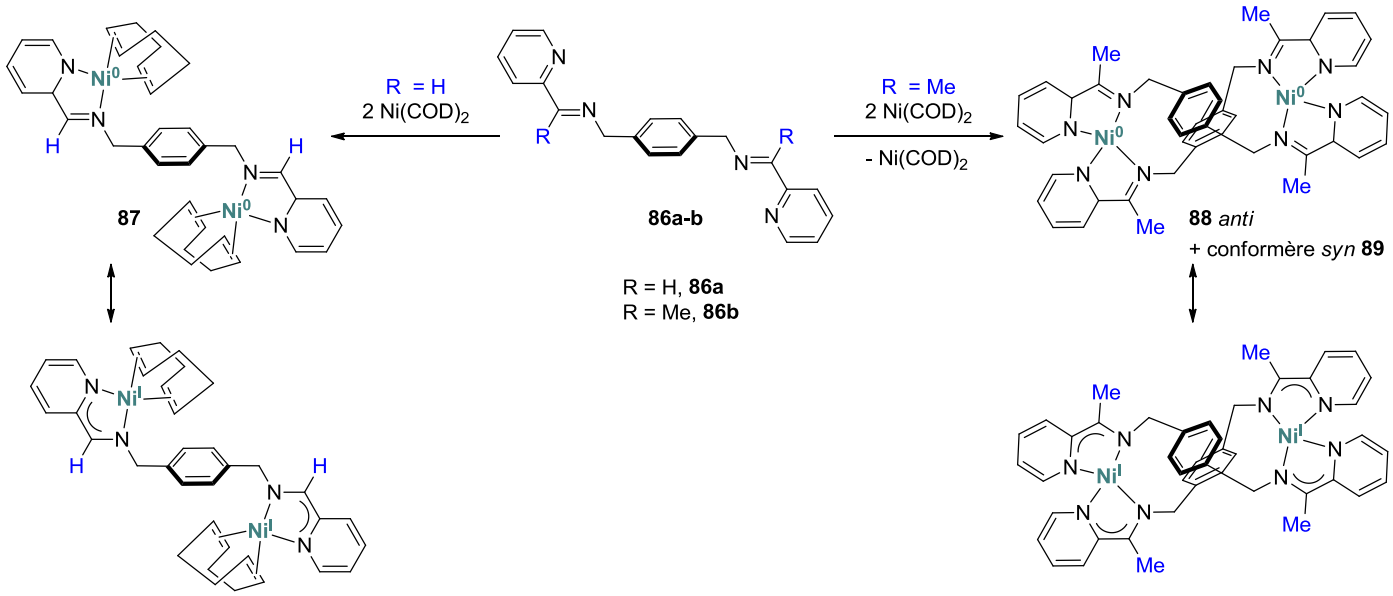


Schéma 45. Complexes dinucléaires de nickel portant des iminopyridines redox-actives

Les calculs DFT suggèrent que ces trois complexes **87**, **88** et **89** présentent les caractéristiques de complexes de nickel (I) portant une imine sous forme radical anion. La réactivité de ces complexes a été étudiée et ces derniers se sont avérés efficaces pour activer des petites molécules telles que le disulfure de carbone (Schéma 46).[99]

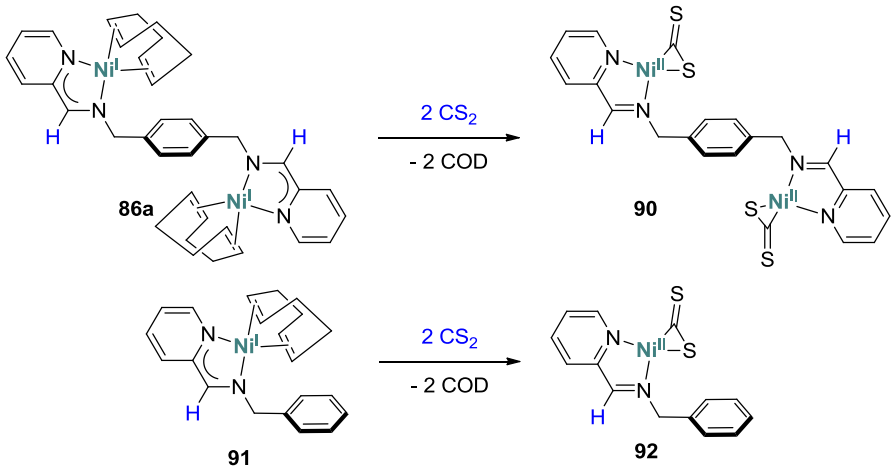


Schéma 46. Activation de disulfure de carbone *via* un complexe de nickel possédant un ligand non-innocent

L'addition de deux équivalents de disulfure de carbone au complexe **86a** ou à son homologue mononucléaire **91** a permis à Groysman d'obtenir respectivement les complexes dinucléaire $LNi_2(CS_2)_2$ **90** et monocucléaire $LNiCS_2$ **92**. Les caractéristiques spectroscopiques de ces complexes de géométrie plan carré révèlent que tous deux possèdent un centre Ni(II) portant un ligand iminopyridine oxydé. Il peut être intéressant de noter que le complexe **91** présente un ligand mono-réduit, alors que dans les complexes **90** et **92**, les ligands iminopyridines sont oxydés. Ce dernier point montre la capacité du ligand iminopyridine redox non-innocent à jouer le rôle de réservoir d'électrons pouvant être donnés au disulfure de carbone (**90**) par le ligand (**86a**).

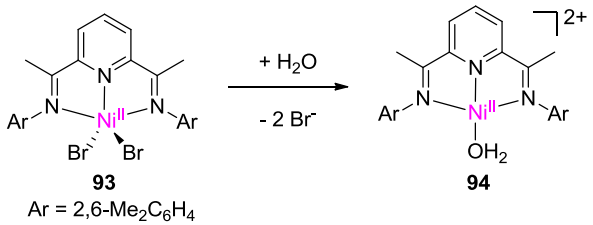


Schéma 47. Production électrocatalytique d'hydrogène

Un autre exemple de réactivité non-innocente de complexes de nickel a été rapporté par le groupe de Crabtree.[100] Ce dernier a montré qu'un complexe de nickel portant un ligand bis(imino)pyridine **93** était un excellent précatalyseur pour la production électrocatalytique d'hydrogène en milieu aqueux (Schéma 47). Le comportement redox non-innocent a été illustré par des études en cyclovoltamétrie confirmées par des calculs DFT. Le mécanisme proposé est alors le suivant (Schéma 48). Le complexe cationique **94** est facilement généré à partir du complexe **93** après la perte d'un bromure puis l'échange avec le deuxième bromure et une molécule d'eau. Puis, une étape de réduction centrée sur le ligand permet de générer le complexe **96** Ni(II) hydrate, haut spin, possédant un ligand radical anionique. Deux voies sont alors possibles : la première implique une protonation du complexe **95** pour former le complexe **96** Ni(III) hydrure portant un ligand neutre,

suivie d'une nouvelle étape de réduction pour former l'espèce Ni(II) hydrure **97**. Celui-ci peut être également obtenu *via* une deuxième voie après un transfert de proton couplé à un transfert d'électron à partir de l'espèce réduite **95**. Une seconde étape de protonation sur l'espèce **97** permet de générer le complexe Ni(II) dihydrogéné **98** qui libère le dihydrogène et se recoordine à une molécule d'eau pour redonner le complexe actif **94**.

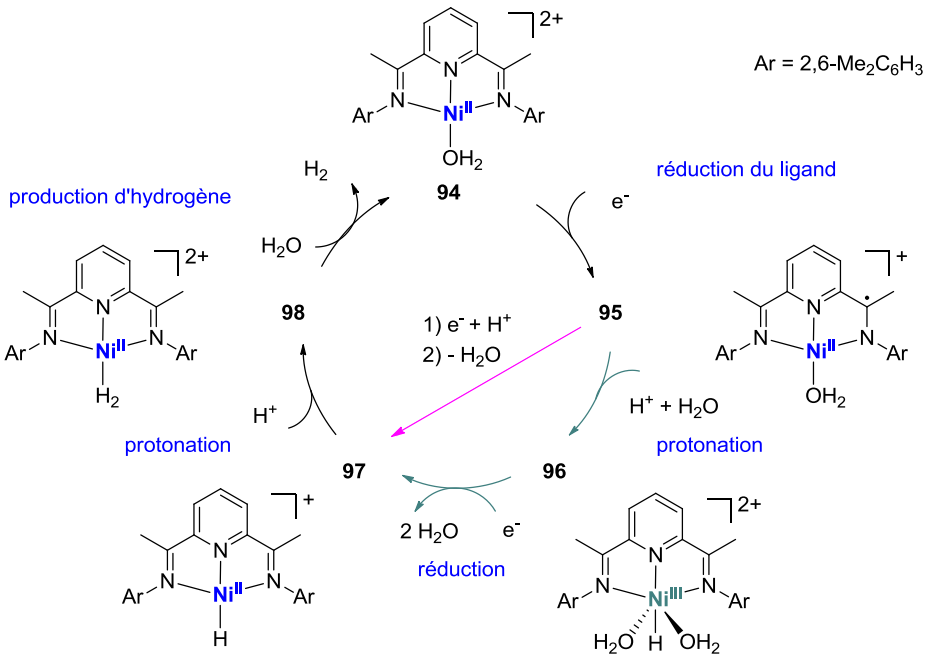


Schéma 48. Mécanisme proposé pour la réduction électrocatalytique de l'eau

En conséquence, ces travaux par les groupes de Groysman et Crabtree montrent le potentiel des ligands redox non-innocents associés au nickel. Non seulement, les étapes redox sont centrées sur le ligand, mais ce caractère non-innocent du ligand permet de contrôler et moduler la réactivité de la transformation dans laquelle il est engagé. Ceci ouvre donc la voie vers le développement de réactivités novatrices en catalyse au nickel.

Dans cette optique, dans le 0 seront présentées les avancées en catalyse au nickel et les études de réactions de couplages. Mais, tout d'abord, les avancées en catalyse au fer grâce à la présence de ligands redox non-innocents et la compréhension des mécanismes impliqués lors de ces processus vont être présentées.

Chapitre III. Utilisation de complexes de fer portant des ligands non-innocents en catalyse

En catalyse, le développement d'une chimie verte, devenu un enjeu majeur, conduit à l'utilisation de métaux abondants et peu toxiques parmi lesquels le fer.[101] Ce métal peu coûteux pourrait, associé à des ligands redox, être capable d'agrandir son champ d'applications grâce à des modifications électroniques induites par les ligands non-innocents.

Notre intérêt s'est d'abord porté sur les réactions de cycloisomérisation et de cycloaddition. Après un rappel bibliographique sur la catalyse au fer de ces réactions, les résultats sur la cycloisomérisation d'énynes-1,6 catalysée au fer seront présentés. Puis, des méthodes permettant la formation de liaisons C–C *via* activation de liaison C–H catalysées au fer seront exposées. Enfin, notre étude sur la fonctionnalisation C–H catalysée par des complexes de fer portant des bis(imino)pyridines sera présentée.

III.1. Réactions de cycloisomérisation catalysées au fer

III.1.1. Etat de l'art

III.1.1.1. *Réactions de cycloisomérisation catalysées au fer*

Dans le cas de la cycloisomérisation et la carbocyclisation d'énynes-1,6, quelques méthodes efficaces ont été développées pour synthétiser des carbocycles ou hétérocycles à partir de substrats acycliques.

a. Généralités

Depuis 1984 et la découverte de la réaction d'Alder-ène par le groupe de Trost,[102,103] les réactions de cycloisomérisation ou dérivées ont été largement étudiées.[104] En fonction du système catalytique, plusieurs réactivités peuvent être décrites.

Dans le cas de catalyseurs au Pd(0) ou Pd(II), deux cycles catalytiques peuvent être proposés, l'un impliquant le couple Pd(0)/Pd(II) et l'autre impliquant le couple Pd(II)/Pd(IV) (Schéma 49). Ce dernier mécanisme est caractérisé par une double activation de l'alcène et de l'alcyne par le métal.

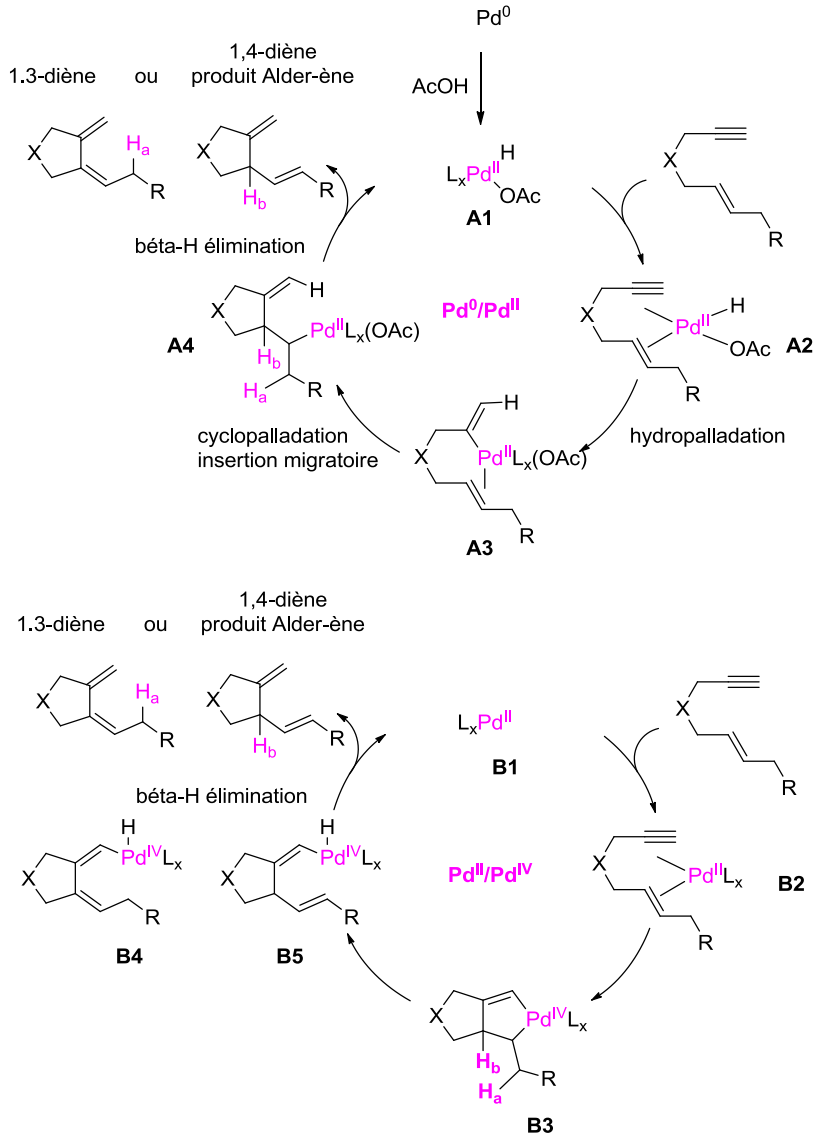


Schéma 49. Mécanismes supposés pour la réaction de cycloisomérisation d'énynes catalysée au palladium

L'étape de β-H élimination est l'étape-clé pour la régiosélectivité du produit obtenu. La nature stéréo-électronique du substrat influence fortement la formation du diène-1,3 ou du produit Alder-ène. Le diène-1,3 est formé préférentiellement en présence d'une oléfine encombrée ou présentant une insaturation supplémentaire. La nature du système catalytique employé influence quant à lui fortement la régiosélectivité du produit Alder-ène ou diène-1,4.

Dans le cas de catalyseurs à l'or ou au platine, entre autres, une activation de type acide de Lewis de l'alcyne par ces complexes électrophiles conduit à deux types de cyclisation possibles *6-endo-dig* ou *5-exo-dig* (Schéma 50) .[70]

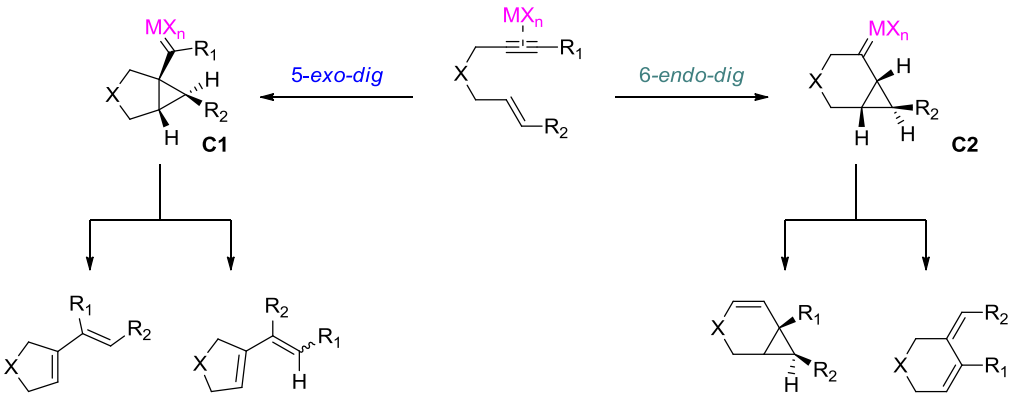


Schéma 50. Activation électrophile de l'alcyne d'une ényne : cyclisation *via* un processus *exo* ou *endo*

Deux produits issus du réarrangement *exo*, et deux produits issus de la cyclisation *endo* peuvent alors être obtenus. La régiosélectivité *exo*/*endo* dépend généralement du système métallique et de la structure des substrats utilisés. Ainsi, une large gamme de produits de cycloisomérisation peut être obtenue en fonction de la réactivité des complexes métalliques impliqués.

b. Réactions de cycloisomérisation au fer

Dans les années 90, Trost s'est intéressé aux réactions de cycloisomérisation d'énynes pallado-catalysées.[103] Il a étudié, plus particulièrement, la carbocyclisation d'énynes-1,6 catalysée par un complexe de Pd(0), en présence d'acide acétique et de polyméthylhydrosiloxane (PMHS) comme réducteur stœchiométrique (Schéma 51).[102] Il arrive ainsi à obtenir de façon sélective le produit de carbocyclisation avec un très bon rendement de 96%. Grâce à des études de marquage isotopique, il met en évidence que l'intermédiaire-clé de la réaction est un complexe de palladium-alkyle qui est capable d'être réduit en présence d'un donneur d'hydrogène tel que le groupe Si–H.

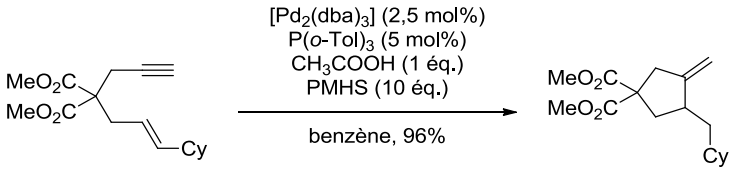


Schéma 51. Cycloisomérisation réductrice ou carbocyclisation d'énynes catalysée par un complexe au Pd(0)

Des catalyseurs au rhodium ont aussi été utilisés afin de préparer de nouveaux carbocycles ou hétérocycles. De manière analogue à Trost et son système Pd/silane, le groupe de Krische a récemment réalisé la cyclisation réductrice énantiosélective d'énynes (Schéma 52).[105-107] Grâce aux résultats des expériences de marquage isotopique, les auteurs ont proposé un mécanisme qui met en jeu l'activation du dihydrogène suivie de la cyclisation oxydante d'énynes-1,6 par le Rh(I) pour former un métallacyclopentène d'hydrure de Rh(III). Cet exemple représente le premier exemple

d'utilisation de dihydrogène comme réducteur dans des réactions métallo-catalysées de carbocyclisation.

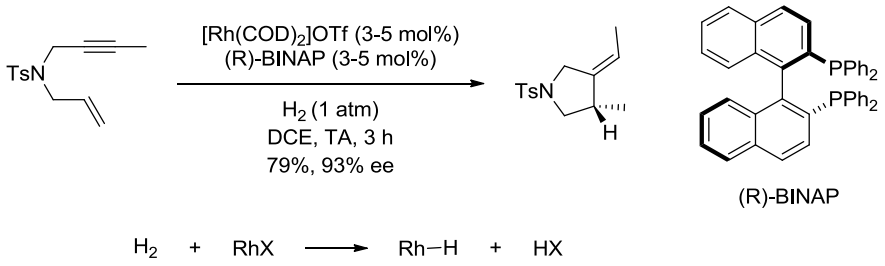


Schéma 52. Réaction de carbocyclisation catalysée par Rh(I)

Cette méthode a été décrite comme étant une méthode « verte ». Cependant, on peut noter que l'utilisation du DCE et de rhodium coûteux diminuent de façon significative l'aspect éco-compatible de cette réaction. Ainsi, les réactions évoquées impliquent des quantités stœchiométriques d'agents réducteurs et des métaux onéreux. C'est alors que des études ont été menées afin de remplacer ces métaux précieux par des métaux moins chers tels que le fer et de développer ainsi des méthodologies plus vertes.

Dans la littérature, récemment, le groupe d'Echavarren a rapporté l'utilisation d'un sel de fer, $FeCl_3$ pour catalyser la cycloisomérisation d'énynes (Schéma 53).[70] En fonction du substrat de départ utilisé, il met en évidence deux comportements différents. Dans le cas de substrats carbonés, le produit *exo* est majoritairement observé. Ce résultat est en accord avec les résultats de catalyse pour un complexe à l'or de type Au(I). Dans le cas de l'utilisation de substrats ayant un lien azoté, un mélange de produits *endo* et *exo* est obtenu*,* le produit *endo* étant majoritaire. Le fer, dans cette réaction, joue un rôle d'acide de Lewis pouvant activer l'alcyne de l'ényne pour donner le produit *exo*. Il montre aussi une capacité à pouvoir effectuer une cyclisation *6-endo-dig*.

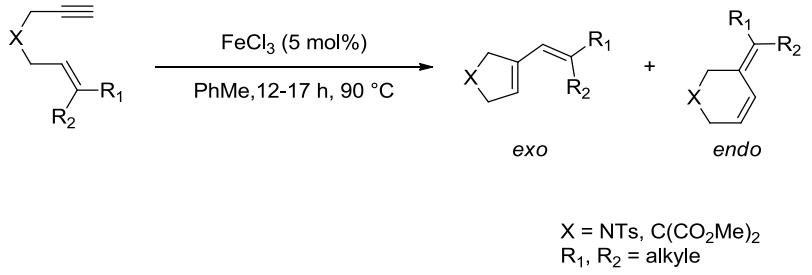


Schéma 53. Cycloisomérisation catalysée par sels de fer

Le groupe de Pearson a rapporté une réaction de cycloisomérisation d'énynes utilisant un complexe de basse valence Fe(0), $Fe(CO)_4$(acétone) (Schéma 54).

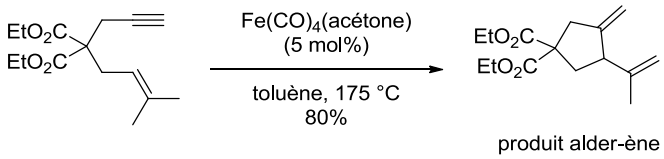


Schéma 54. Cycloisomérisation d'énynes catalysée par $Fe(CO)_4$(acétone)

L'utilisation de fer de basse valence permet d'obtenir le produit d'Alder-ène et en s'inspirant du mécanisme du cycle Pd(0)/Pd(II), l'hypothèse qu'un intermédiaire Fe–hydrure est formé pourrait être avancée. Ces deux derniers exemples montrent ainsi que la réactivité de complexes de fer peut être similaire à celle des complexes de métaux nobles (Au, Pd). Cependant, le nombre de ces réactions reste très limité dans la littérature. La différence de sélectivité observée dans le cas de la cyclisation *endo* semble montrer tout de même le potentiel de ce métal pour réaliser de telles réactions.

Après ses travaux sur la cycloisomérisation d'énynes au platine et à l'or,[108] l'utilisation de complexes de fer de basse valence bien définis permet à Fürstner, en 2008, de réaliser la cycloisomérisation de substrats polyinsaturés.[109,110] Les complexes [CpFe(C_2H_4)$_2$][Li(TMEDA)] (**99**) et [CpFe(COD)][Li(DME)] (**100**) catalysent de manière efficace les réactions de cycloisomérisation de substrats de type Alder-ène (Schéma 55).

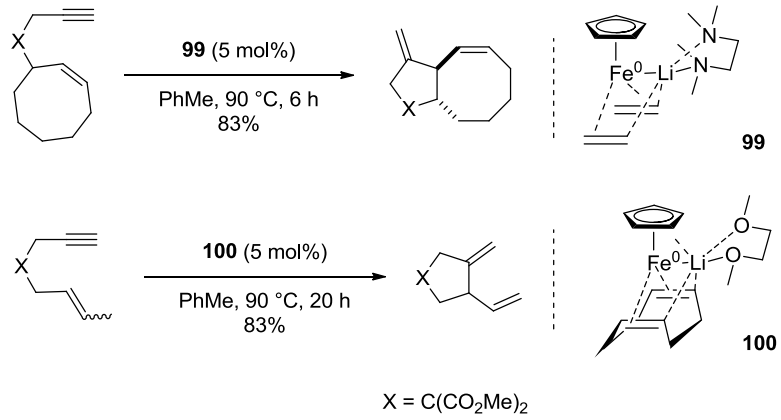


Schéma 55. Réactions d'Alder-ène catalysée par les complexes de fer de basse valence

Les deux complexes de fer de basse valence **99** et **100** ont été isolés et caractérisés. L'étude par RMN ^{13}C met en évidence la proximité et l'influence du lithium sur les complexes anioniques auxquels les atomes de lithium sont liés. L'étude des structures de ces complexes à l'état solide (diffraction des rayons X) a permis de montrer la coopération métal-ligand à travers le partage des électrons entre le métal et le ligand. Cette coopération métal-ligand est caractérisée par une élongation des doubles liaisons du cyclooctadiène (1,421(10) Å – 1,449(10) Å *vs.* 1,337 Å (double théorique dans COD libre) et 1,541 Å (simple)), due à la rétrodonation du Fe(0) vers les orbitales anti-liantes π* de l'éthylène. Nous pourrions émettre l'hypothèse que le phénomène puisse être aussi interprété comme une réduction partielle des deux oléfines en deux radicaux anions coordinés au centre métallique

cationique. Le complexe peut être ainsi décrit comme possédant un centre Fe(II) portant deux radicaux éthényles anioniques (Schéma 56). En conclusion, ce partage d'électrons entre métal et ligand explique la capacité de ces complexes à catalyser des réactions de cyclisation oxydantes de composés polyinsaturés. Grâce à la labilité des oléfines portées par le métal, une ényne, par exemple, peut facilement s'échanger avec les deux oléfines en début de cycle catalytique.

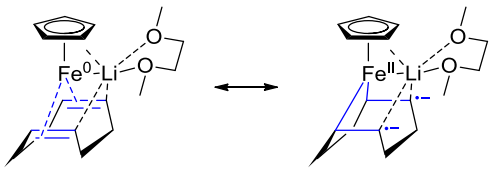


Schéma 56. Coopération métal-ligand pour le complexe 53

Le groupe de Chirik a, lui aussi, utilisé des complexes de fer bien définis lors de l'étude de cycloisomérisation d'énynes et de diynes.[75] Dans le cas de la carbocyclisation d'énynes, en utilisant 5 mol% de **4**-Fe$(N_2)_2$, Chirik a montré qu'il était nécessaire de réaliser la réaction sous 4 atm de H_2 afin de promouvoir le cycle catalytique (Schéma 57). L'étape d'hydrogénation par le complexe **4**-Fe$(N_2)_2$ en présence de dihydrogène conduit au produit désiré. Cependant, nous pouvons noter que, pour des substrats portant des alcynes substitués, l'étape d'hydrogénation n'a pas lieu, indiquant que le complexe **4**-Fe$(N_2)_2$ n'est pas un catalyseur efficace pour l'hydrogénation d'alcènes trisubstitués.

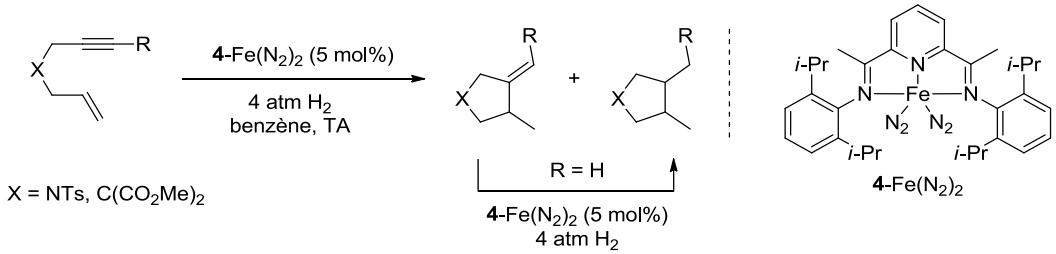


Schéma 57. Réaction de carbocyclisation d'énynes

Le mécanisme de la réaction de carbocyclisation pour le substrat proposé par le groupe de Chirik est décrit Schéma 58. La formation du métallacycle **102** constitue la première étape du cycle catalytique. Les expériences de marquage isotopique au deutérium (utilisation de D_2) ont permis de mettre en évidence que deux intermédiaires étaient formés lors de l'étape d'hydrogénation, **103** et **104**. Après élimination réductrice d'une liaison C–H, le produit de cyclisation (**66**) est formé à partir de ces deux intermédiaires (**103** et **104**). Cette étape d'élimination réductrice est rendue possible grâce à un transfert d'électrons provenant du ligand bis(imino)pyridine. Le ligand est donc oxydé et le métal conserve son degré d'oxydation (+II) tout au long du cycle catalytique.

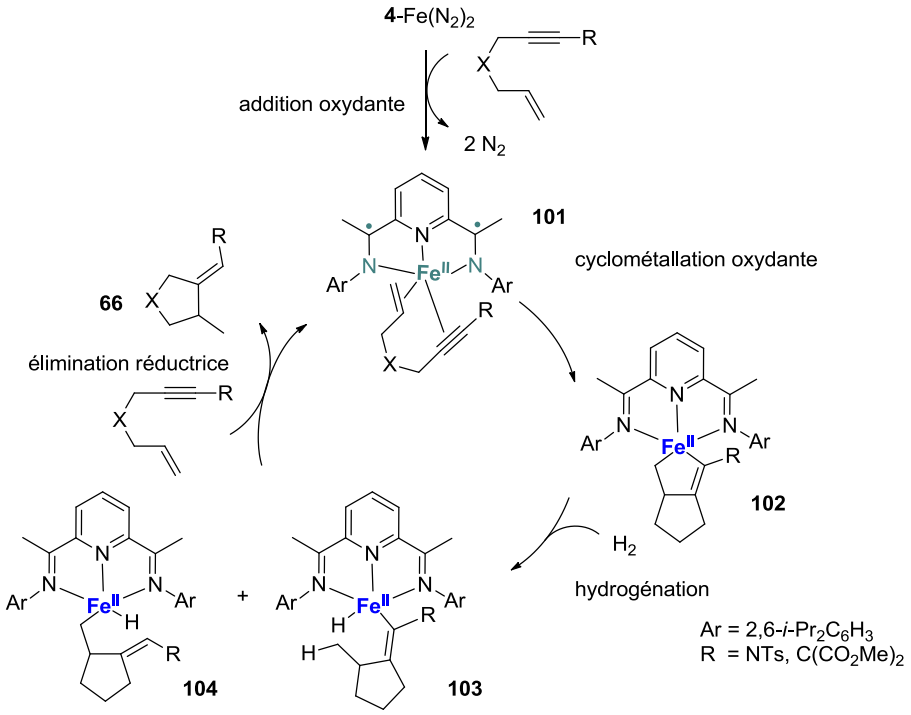


Schéma 58. Premier mécanisme proposé pour la cycloisomérisation réductrice d'énynes

Cependant, en 2013, en raison de la mise en évidence d'un intermédiaire réactionnel clé **106** (Schéma 59) portant un ligand de structure différente de celle du ligand **4**, le groupe de Chirik a décidé d'étudier, à nouveau, la nature du mécanisme mis en jeu au cours des réactions de carbocyclisation et cyclisation [2+2].[64] Lors de cette étude, il a synthétisé, isolé et caractérisé, les espèces actives de type métallacyle **106** du cycle catalytique. Les études spectroscopiques ont montré que ce complexe était un complexe de Fe(III) associé à un ligand mono-réduit portant un radical anion sur le carbone de l'imine. Ces métallacyles isolés ont permis de comprendre de façon précise le flux d'électrons impliqué au cours de la réaction.

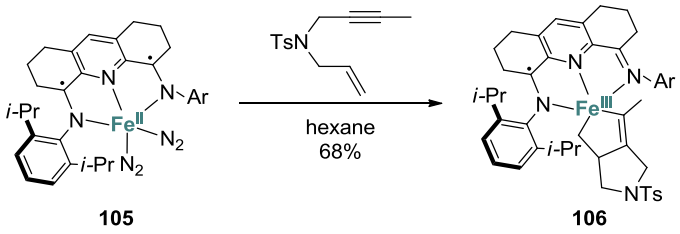


Schéma 59. Synthèse du métallacycle clé pour la réaction de cycloisomérisation d'énynes

Le nouveau mécanisme proposé est décrit ci-dessous (Schéma 59) et diffère de celui suggéré auparavant.

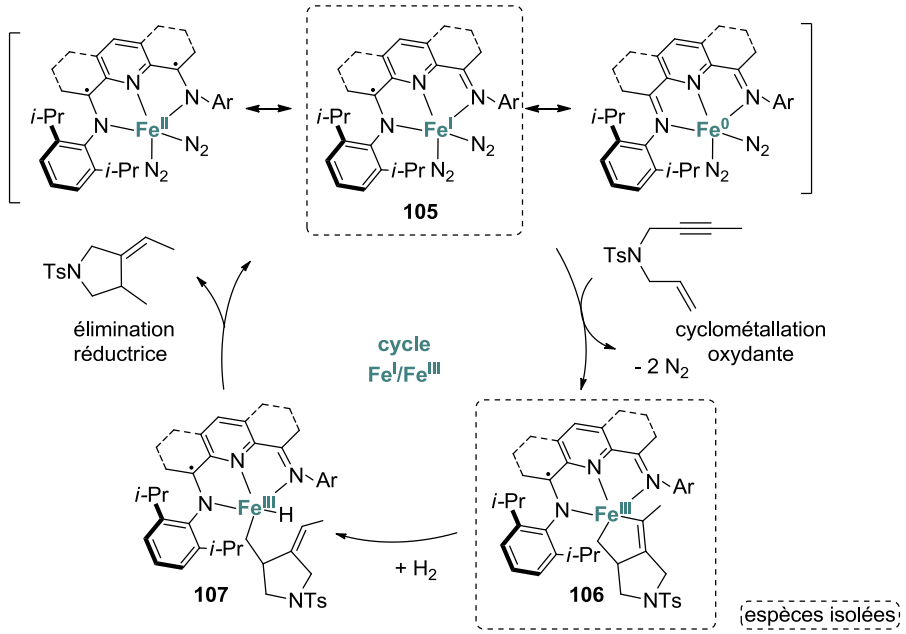


Schéma 60. Mécanisme proposé impliquant les nouvelles espèces-clés isolées

Après cyclométallation oxydante de l'ényne sur un complexe de type **4**-Fe(0)$(N_2)_2$ mais portant un ligand tétrahydroacrydyle, le métallacycle de Fe(III) portant un ligand radicalaire mono-anionique est obtenu. Cette espèce a été isolée et caractérisée comme possédant un ligand radical mono-anionique associé à un centre métallique Fe(III). L'ajout de dihydrogène permet de générer l'hydrure de Fe(III) alkyle. Ce dernier est caractérisé, comme son précurseur, par un ligand portant un radical anion sur le carbone d'une de ses imines. Enfin, l'élimination réductrice permet d'obtenir le produit de carbocyclisation et de régénérer le complexe initial actif de Fe(I). Ce dernier a été isolé et possède les caractéristiques d'un complexe de Fe(I) (spin globlal S = 1) couplé antiferromagnétiquement à un ligand radicalaire mono-anionique de spin S = ½. Contrairement au cycle initialement proposé,[75] le centre métallique ne conserve pas son degré d'oxydation alors que le ligand voit une de ses imines rester sous forme radical anionique. Les études théoriques et spectroscopiques suggèrent ainsi une réaction procédant *via* un cycle Fe(I)/Fe(III) dans lequel le ligand reste sous forme radical anionique sur le carbone de l'imine.

Nous nous sommes alors intéressés à l'utilisation de complexes de fer bien définis portant des bis(imino)pyridines afin de réaliser des réactions de cycloisomérisation et ainsi apporter un éclairage nouveau à la compréhension des mécanismes mis en jeu, grâce à l'analyse spectroscopique des complexes d'intérêt.

III.1.2. Essais de cycloisomérisation par un complexe de fer portant des bis(imino)pyridines

III.1.2.1. *Objectif*

Une thématique majeure développée au sein du laboratoire est l'utilisation de métaux nobles tels que l'or, le platine ou encore l'iridium en catalyse, et plus particulièrement lors de réactions de cycloisomérisation.[111-113] Nous avons ainsi décidé d'apporter notre contribution à ces réactions de cycloisomérisation d'énynes-1,6 par l'utilisation de ligands non innocents complexés à un métal non noble, le fer.

III.1.2.2. *Synthèses des énynes-1,6*

Dans un premier temps, nous avons synthétisé différents types d'énynes. Ils ont été préparés *via* une méthode développée au laboratoire, dans le cadre de la cycloisomérisation irido-catalysée d'énynes.[113] Pour les substrats N-tosylés, le lien allyle est inséré *via* une réaction de Mitsunobu entre les dérivés **109** et **110** et un alcool allylique pour donner les énynes désirées **111-115** avec de très bons rendements. (Schéma 61)

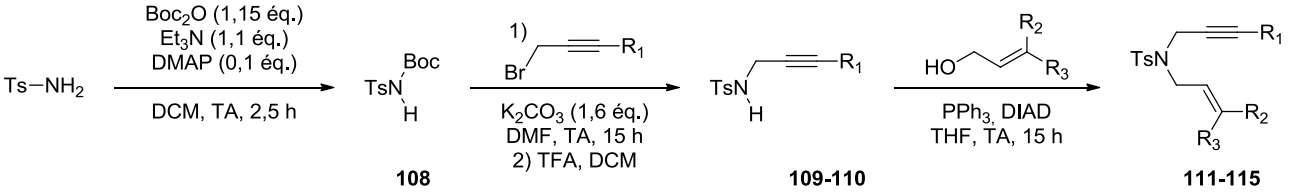


Schéma 61. Synthèse d'énynes à lien N-tosyle

Pour les substrats carbonés possédant un lien malonate, (Schéma 62), l'addition de bromure d'allyle sur l'alcyne **116** permet d'obtenir les dérivés **117-119** avec de très bons rendements.

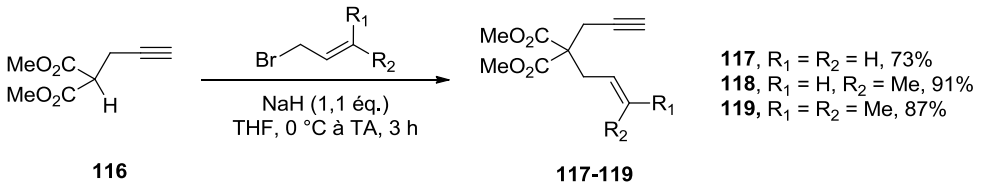


Schéma 62. Synthèse d'énynes à lien malonate

III.1.2.3. *Synthèses des ligands bis(imino)pyridines et préparation des complexes de fer d'intérêt*

Nous nous sommes ensuite intéressés à la synthèse des ligands bis(imino)pyridine. Une voie de synthèse, en une étape, a été optimisée, à partir des conditions décrites par Brookhart.[53] Une

large gamme de ligands a ainsi pu être obtenue avec de bons rendements, par condensation d'une aniline sur la 2,6-diacétylpyridine au reflux du dichlorométhane. Lors notre étude, nous nous sommes intéressés à un ligand particulier, le ligand **4** bis(imino)pyridine portant des substituants *iso*-propyles (Schéma 63).

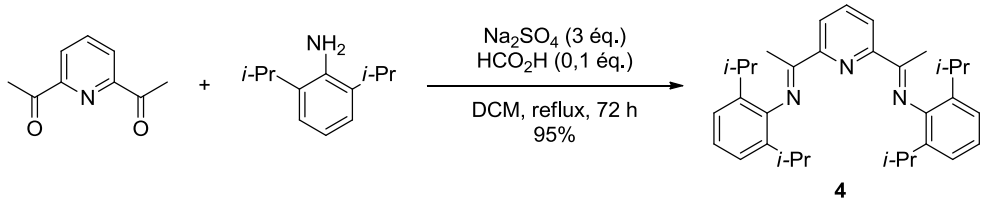


Schéma 63. Synthèse du ligand bis(imino)pyridine

Par la suite, notre attention s'est portée sur le catalyseur **4**-Fe$(N_2)_2$,[29] instable à l'air et sensible à un environnement non anhydre. Nous avons donc décidé de le préparer. Tout d'abord, son précurseur **4**-$FeBr_2$ a été synthétisé à partir de $FeBr_2$ et du ligand **4**. Après une nuit à température ambiante dans le THF, un précipité apparaît et est isolé puis caractérisé par RMN ^{1}H et diffraction des rayons X. Ce précurseur de Fe(II), **4**-$FeBr_2$ (Schéma 64), est une espèce paramagnétique, facilement manipulable, stable à l'air et qui ne nécessite pas des conditions drastiques d'utilisation, telles qu'un conditionnement et utilisation sous atmosphère inerte (boîte à gants).

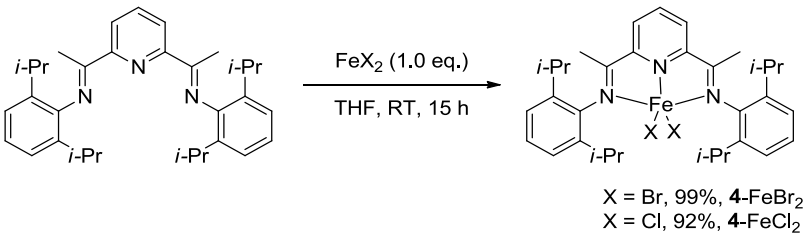


Schéma 64. Préparation des précurseurs 4-FeX_2

Ce complexe possède une géométrie de type pyramide à base carrée déformée (Figure 1). La base est constituée des trois atomes d'azote du ligand et d'un atome de brome. Le deuxième atome de brome se trouve en position apicale du complexe. Les valeurs des liaisons, N(imine)–C(imine) et C(pyridine)–N(pyridine) sont plus grandes que celle de la liaison N(imine)–C(imine), indiquant qu'il n'y a pas de délocalisation électronique sur le ligand. Le complexe possède donc un fer (II) coordiné à un ligand neutre. Une analyse détaillée se trouve dans la partie expérimentale.

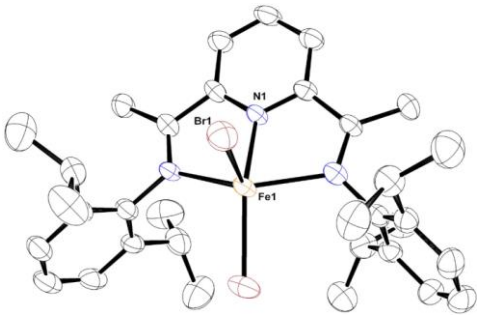


Figure 1. Structure RX de 4-$FeBr_2$

Pour réduire le complexe **4**-FeX_2 (X = Br, Cl), le groupe de Chirik a rapporté deux méthodes utilisant soit un amalgame Na(Hg), soit le triéthylborohydrure de sodium ($NaBEt_3H$) dans le toluène. Afin de développer une méthodologie facile à mettre en œuvre, nous avons choisi $NaBEt_3H$ ou $LiBEt_3H$ comme agents réducteurs du complexe **4**-$FeBr_2$ (Schéma 65).

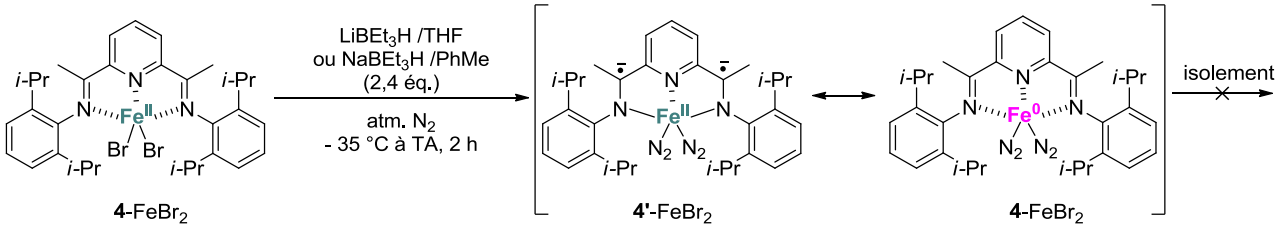


Schéma 65. Réduction du complexe et isolation

Plusieurs essais ont été effectués afin d'obtenir le complexe réduit **4**-$Fe(N_2)_2$ à partir de **4**-$FeBr_2$ (Schéma 65). Malgré plusieurs tentatives, nous n'avons pas réussi à isoler le complexe réduit, sûrement dégradé à cause de traces d'oxygène. Le groupe de Chirik a montré que ce complexe, complètement caractérisé, était en effet très sensible à l'oxygène et nécessitait d'être préparé et isolé en boîte à gants. Afin de dépasser cette contrainte, nous avons décidé de privilégier une méthodologie monotope : générer *in situ* ce complexe réduit *via* l'utilisation soit du triéthylborohydrure de sodium soit du triéthylborohydrure de lithium ($NaBEt_3H$ et $LiBEt_3H$) comme agents réducteurs et réaliser l'étape de cycloisomérisation de manière consécutive.

III.1.2.4. *Tentatives d'optimisation et résultats catalytiques*

Nous avons tout d'abord synthétisé des produits possibles issus de la cycloisomérisation au fer afin de posséder ces derniers en tant que sources témoins et faciliter notre étude. Dans les conditions décrites par Echavarren utilisant $FeCl_3$, nous obtenons les deux produits de cycloisomérisation avec un rendement de 54% et un ratio *exo:endo* de 0,4:1, comme décrit dans la littérature. Nous pouvons noter que des traces du substrat déallylé sont également obtenues dans ce cas. *A contrario*, il existe une différence de réactivité lorsque $FeBr_2$ est utilisé comme catalyseur,

puisqu'aucune conversion n'est observée (Schéma 66). L'espèce fer (II) dans ce cas ne se comporte pas comme un acide de Lewis.

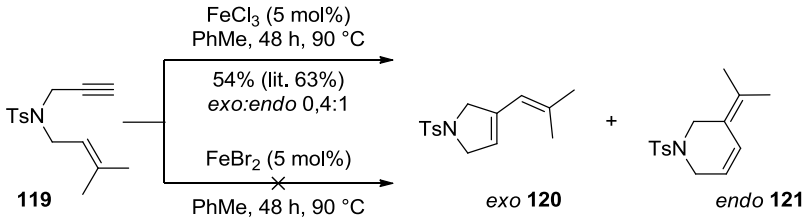


Schéma 66. $FeBr_2$ *vs.* $FeCl_3$

Ces résultats préliminaires ont été suivis par l'étude de la réaction de cycloisomérisation catalysée par le complexe **4**-$FeBr_2$ et réalisée sur le substrat mono-méthylé **112** sur le chaînon allyle (Schéma 67). En nous basant sur les travaux de Chirik,[75] plusieurs conditions réactionnelles ont été testées. Nous avons ajouté un agent réducteur en quantité catalytique afin de générer le complexe de fer réduit (Fe(II) portant un ligand bis-anionique réduit) et nous nous sommes placés dans des conditions réductrices afin de générer le produit de carbocyclisation **121**, *via* l'ajout de $PhSiH_3$, $LiBEt_3H$ ou encore $NaBEt_3H$ en remplacement du dihydrogène utilisé par Chirik. Les résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous (Tableau 1).

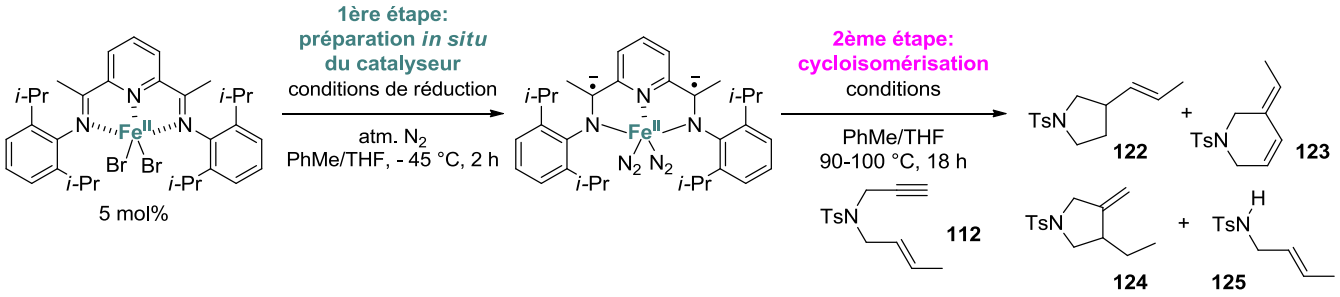


Schéma 67. Cycloisomérisation par 4-$FeBr_2$ sur le substrat 141b

Tableau 1. Cycloisomérisation

Entrée	Métal (5 mol%)	1ère étape: conditions de réduction		2ème étape: conditions de cycloisomérisation		Rendement isolé
		Réducteur	éq.	Réducteur	éq.	
1	$FeCl_3$	-	-	-	-	Mélange complexe
2	$FeBr_2$	-	-	-	-	Pas de conversion
3	**4**-$FeBr_2$	-	-	-	-	Pas de conversion
4	$FeBr_2$	$LiBEt_3H$	0,12	-	-	Pas de conversion
5	**4**-$FeBr_2$	$LiBEt_3H$	0,12	-	-	Pas de conversion
6	-	-	-	$LiBEt_3H$	2,1	Pas de conversion

7	**4**-$FeBr_2$	$LiBEt_3H$	0,12	$PhSiH_3$	2,0	Pas de conversion
8	**4**-$FeBr_2$	$LiBEt_3H$	0,12	$LiBEt_3H$	1,0	50% (**125**)
9	**4**-$FeBr_2$	$LiBEt_3H$	0,12	$LiBEt_3H$	1,6	73% (**125**)
10	$FeBr_2$	-	-	$LiBEt_3H$	1,6	90% (**125**)[a]
11	-	-	-	$NaBEt_3H$	2,05	Pas de conversion
12	-	-	-	$LiBEt_3H$	1,6	Pas de conversion
13[b]	**4**-$FeBr_2$	$LiBEt_3H$	0,12	$PhSiH_3$	2,0	Dégradation

[a] conversion totale en 3 h. [b] réaction effectuée avec substrat **111**.

Lorsqu'un ényne peu encombré (**112**) est utilisé, $FeBr_2$, seul, est inefficace (entrée 2). Cependant, de façon inattendue, $FeCl_3$ ne permet pas une conversion totale du substrat et ne conduit pas non plus aux produits de cycloisomérisation mais à un mélange complexe (entrée 1). Une étape de réduction de $FeBr_2$ ou de **4**-$FeBr_2$ n'apporte aucune amélioration (entrées 4 à 6). Le groupe de Chirik réalise la cycloisomérisation réductrice en utilisant $PhSiH_3$ comme source d'hydrogène à la place de H_2.[75] Nous avons donc testé cet additif mais sans succès (entrées 7 et 13). Enfin, l'ajout d'un équivalent de $LiBEt_3H$ mène de façon inattendue à 50% de produit de dépropargylation de l'ényne (**125**) (entrée 8). L'augmentation du nombre d'équivalents de $LiBEt_3H$ entraîne une amélioration du rendement obtenu pour le produit dépropargylé (**125**) (entrée 9). La réaction a aussi été réalisée en présence de $FeBr_2$, 1,6 équivalents de $LiBEt_3H$ et sans ligand, nous obtenons alors un très bon rendement de produit de dépropargylation **125** (entrée 10). La réaction de contrôle avec $LiBEt_3H$ ou $NaBEt_3H$ seul, sans métal, montre que seule l'association du fer avec un donneur d'hydrure permet d'obtenir le produit de dépropargylation de l'ényne de départ (entrées 11 et 12). L'utilisation d'un substrat à la fois substitué sur les chaînons allyle et propargyle (**115**) dans les conditions de l'entrée 9 du Tableau 1 mène uniquement au produit de dépropargylation correspondant **126** (Schéma 68).

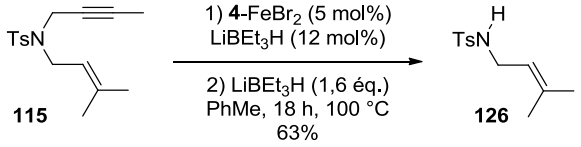
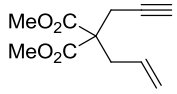
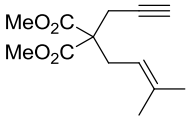
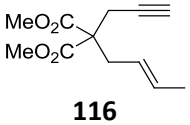


Schéma 68. Cycloisomérisation

Lorsque la réaction est réalisée avec des énynes à chaînons malonates, aucune réactivité n'est observée (Tableau 2). Pour un substrat non substitué **115** ou un substrat substitué en position allyle **116** et **117**, quelles que soient les conditions utilisées, seul le produit de départ est obtenu (Tableau

2). Le produit de dépropargylation n'est, quant à lui, jamais observé avec ces substrats (entrées 1 et 2).

Tableau 2. Cycloisomérisation de substrats à lien malonate

Entrée	Substrat	Métal (5 mol%)	1ère étape: conditions de réduction		2ème étape: conditions de cycloisomérisation		Rendement isolé
			Réducteur	éq.	Réducteur	éq.	
1	 **117**	**4**-$FeBr_2$	$NaBEt_3H$	0,12	$LiBEt_3H$	1,6	Pas de conversion
2	 **119**	**4**-$FeBr_2$	$LiBEt_3H$	0,12	$LiBEt_3H$	1,6	Mélange complexe
3	**119**	**4**-$FeBr_2$	$NaBEt_3H$	0,12	-	-	Pas de conversion
4[a]	**119**	-	$NaBEt_3H$	0,12	-	-	Pas de conversion
5[a]	**119**	-	-	-	$NaBEt_3H$	2,05	Pas de conversion
6	**119**	-	-	-	$LiBEt_3H$	1,6	Pas de conversion
7[a]	 **116**	-	-	-	$LiBEt_3H$	1,6	Pas de conversion

[a] Température de réaction 90 °C.

Nous nous sommes alors demandé quel était le mécanisme de formation du produit de dépropargylation de l'ényne. Lors de notre réaction, ce produit apparaît en présence d'une source métallique de Fe(II) et d'un donneur d'hydrure, $LiBEt_3H$. Le réducteur $LiBEt_3H$ ou $NaBEt_3H$ seul s'est avéré inefficace pour réaliser la réaction de déprogargylation.

Aucun exemple de réaction de dépropargylation d'énynes au fer n'a été rapporté dans la littérature et quelques exemples existent sur la dépropargylation d'énynes catalysée par des métaux tels que le palladium et le titane. Deux groupes, celui d'Okamoto (palladium) et celui de Cai (titane), ont proposé deux mécanismes de dépropargylation différents dont les substrats sont respectivement des éthers propargyliques et des amines propargyliques. Le groupe de Cai suggère un mécanisme de dépropargylation pallado-catalysé *via* la formation d'un intermédiaire allénique (Schéma 69).[114]

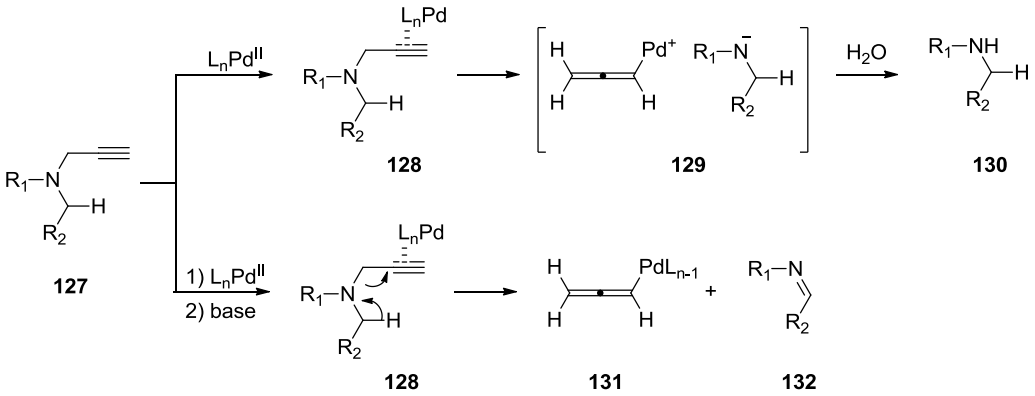


Schéma 69. Mécanisme possible de dépropargylation pallado-catalysée *via* un intermédiaire allénique

Dans une première voie, en l'absence de base, le catalyseur au palladium active le substrat **127**, et conduit à la formation du composé **128**. A haute température, la liaison C–N se rompt pour former l'intermédiaire allénique **129** qui donne le produit dépropargylé **130**. En présence de base, le mécanisme proposé diffère légèrement. Après activation de la triple liaison par le palladium pour former l'intermédiaire **128**, la rupture de la liaison C–H génère les composés **131** et **132**, après élimination réductrice. Le groupe d'Okamoto[115,116] rapporte, quant à lui, qu'un complexe de titane de basse valence peut être généré *in situ* par la réaction de Ti(O*i*-Pr)$_4$ avec la poudre de magnésium et Me_3SiCl. L'espèce de basse valence ainsi générée est capable de catalyser la dépropargylation d'éthers propargyliques en présence d'un donneur d'hydrure *via* un mécanisme de type radicalaire (Schéma 70).

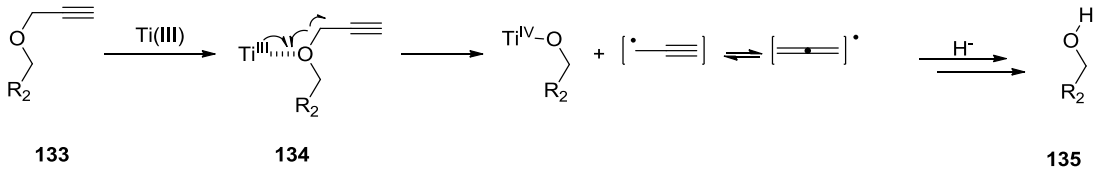


Schéma 70. Réaction de dépropargylation catalysée par un complexe de titane de basse valence

Ainsi, notre réaction de dépropargylation pourrait avoir lieu *via* un mécanisme radicalaire de par l'utilisation d'un fer de basse valence et d'un agent réducteur/donneur d'hydrure.

III.1.3. Conclusion

Nous avons constaté que la cycloisomérisation catalysée par un complexe de fer portant un ligand non-innocent **4** n'a pas mené aux résultats espérés mais a permis la découverte d'une réactivité secondaire, la dépropargylation d'énynes en présence d'une source de fer et d'un borohydrure. Le mécanisme de formation de ce produit n'est pas encore élucidé et une étude approfondie du mécanisme s'avèrerait être intéressante.

Le développement des réactions de cycloisomérisation utilisant des complexes de fer portant des ligands non innocents reste un domaine très actif car le groupe de Yang[117], en 2014, a développé

une méthode de cyclisation réductrice d'énynes catalysée par $FeCl_2$ et une iminopyridine. Le système de réduction employé diffère de ceux précédemment utilisés. Il a montré que la combinaison entre le diéthylzinc (Et_2Zn) et le bromure de magnésium ($MgBr_2.Et_2O$) permettait d'obtenir le produit cyclique avec de bons rendements (Schéma 71).

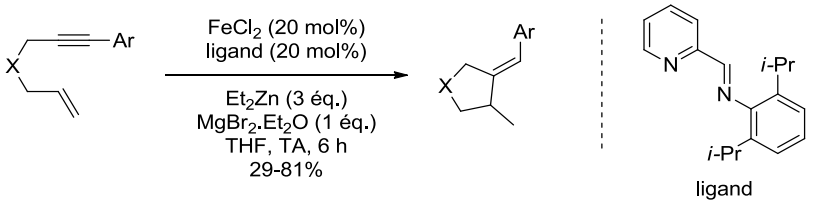


Schéma 71. Méthode catalytique développée par Yang

La génération du complexe métallique *in situ* ne permet pas de connaître la nature exacte de l'espèce catalytique active mise en jeu et ne permet pas d'indiquer si le ligand iminopyridine, non-innocent, est acteur lors de cette réaction. Cependant, l'utilisation d'un système organométallique hautement réducteur, pourrait conduire à supposer que l'espèce catalytiquement active serait un cluster bimétallique hautement réduit de type $[Fe(MgX)_n]$ comme décrit par Bogdanović.[118] Néanmoins, des études mécanistiques complémentaires seraient nécessaires pour étayer cette proposition. Ainsi, malgré le développement réussi de ces nouvelles méthodes de cycloisomérisation, toute la lumière n'a pas encore était faite sur les mécanismes mis en jeu.

Nous avons par la suite continué notre étude sur l'utilisation de ligands non-innocents en catalyse au fer afin d'élucider, comprendre et rationaliser les mécanismes impliqués lors de ces réactions et nous nous sommes intéressés à la réaction tandem d'activation de liaison C–H / couplage C–C catalysée par un complexe de fer portant des ligands redox non-innocents.

Dans un premier temps, un rappel sur les notions importantes d'activation et fonctionnalisation C–H sera effectué. Dans un deuxième temps, les réactions d'arylation dirigée et non-dirigée $C(sp^2)$–$C(sp^2)$ par activation C–H de la littérature seront présentées. Enfin, nous détaillerons les résultats obtenus pour l'activation C–H / couplage C–C catalysée par un complexe de fer portant des bis(imino)pyridines.

III.2. Formation de liaisons C(sp^2)–C(sp^2) par activation de liaison C–H catalysée au fer et état de l'art

III.2.1. Généralités

III.2.1.1. *Fonctionnalisation C–H*

En chimie organique, pour fonctionnaliser une molécule, l'approche classique consiste à transformer un groupement fonctionnel préexistant en une fonction chimique désirée. Cependant, sous l'influence de l'industrie chimique et pharmaceutique, les concepts d'*économie d'atomes* et d'*économie d'étapes* nécessitent de trouver des alternatives à ces méthodes traditionnelles. La transformation directe des liaisons C–H, très abondantes au sein des molécules organiques, a ainsi connu un formidable essor au cours des dernières années afin de permettre le développement de nouvelles voies de construction d'édifices moléculaires. La catalyse homogène par les métaux de transition s'est avérée être un outil performant à la fois pour améliorer la réactivité de la liaison C–H et pour contrôler la chimiosélectivité et la régiosélectivité de la réaction et ainsi réaliser efficacement la fonctionnalisation C–H.[119]

III.2.1.2. *Activation C–H en sphère de coordination interne ou externe du métal et métallation*

Le groupe de Crabtree distingue deux approches différentes pour décrire les mécanismes de coupure de liaisons C–H.[120] L'approche organométallique implique une interaction directe entre le métal et le substrat, tandis que l'approche de chimie de coordination s'inspire des systèmes enzymatiques et biomimétiques. Ce dernier mécanisme est calqué sur le mode d'oxydation des alcanes par l'action d'enzymes dans lequel l'alcane interagit avec un ligand hautement réactif d'un complexe métallique (carbène, nitrène, oxo). Cette nomenclature a été reprise par le groupe de Sanford sous l'expression de coupure de liaisons C–H, respectivement dans la sphère de coordination interne ou dans la sphère de coordination externe (Schéma 72).[121] Ces deux approches présentent des sélectivités différentes quant aux produits formés. Le mécanisme de rupture de liaison C–H en sphère interne favorise la fonctionnalisation des liaisons C–H les moins substituées. Le mécanisme en sphère externe quant à lui, permet la fonctionnalisation des liaisons C–H portées par des carbones tertiaires. Le terme d'activation C–H fait appel à deux notions. D'une part, le terme *fonctionnalisation C–H*, qui est utilisé pour les transformations dans lesquelles un atome d'hydrogène est remplacé par un atome de carbone ou un hétéroatome. Le groupe de Bercaw précise d'autre part, que le terme

activation C–H décrit l'approche organométallique, à savoir que la rupture de la liaisons C–H a lieu dans la sphère interne du métal, impliquant la création d'une liaison σ M–C (métal-carbone).[122]

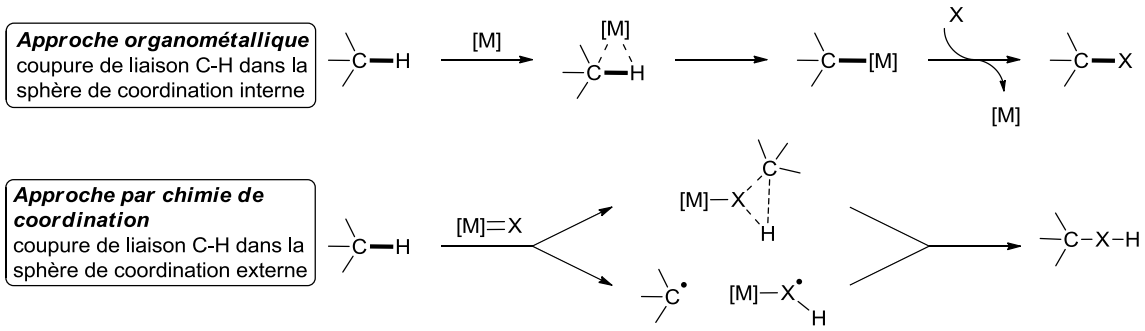


Schéma 72. Fonctionnalisation C–H en sphère de coordination interne ou externe du métal

Le développement de nouvelles méthodologies d'activation de liaisons C–H utilisant des métaux de la première ligne de transition, tels que le fer est devenu un véritable enjeu et le groupe de Shi a rapporté, dans une revue en 2011, les avancées dans le domaine de la catalyse au fer.[123] Certaines réactions utilisant des quantités stœchiométriques de complexes de fer bien définis se déroulent *via* une activation de type organométallique impliquant le passage par un métallacycle.[124] Néanmoins, ce type de processus organométallique reste le privilège des métaux nobles, et rares sont les exemples de réactions catalytiques au fer impliquant un mécanisme organométallique.[125-127] Du point de vue mécanistique, lors de réactions d'activation C–H, différents types de métallation existent: la cyclométallation, la métallation intermoléculaire et la métallation intramoléculaire. Dans le cadre de l'approche en sphère interne, la rupture de la liaison C–H est facilitée par la pré-complexation du substrat au métal. Cette étape aboutit à la formation d'un métallacycle caractérisé par la formation de la liaison M–C. Deux modes de pré-complexation sont alors possibles (Schéma 73).

- Le substrat peut se lier *via* un groupe directeur (GD), un hétéroatome ou une insaturation. Dans ce cas, le substrat est un ligand neutre et le métal ne change pas de degré d'oxydation.

- Un substrat, possédant un groupe partant (GP), halogène ou pseudo-halogène, conduit, quant à lui, à la cyclométallation *via* une étape d'addition oxydante.

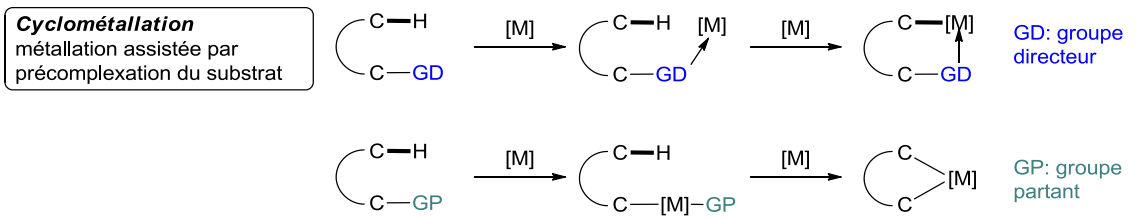


Schéma 73. Différentes stratégies de cyclométallation

La métallation peut également s'effectuer *via* un mécanisme intermoléculaire ou intramoléculaire (Schéma 74).

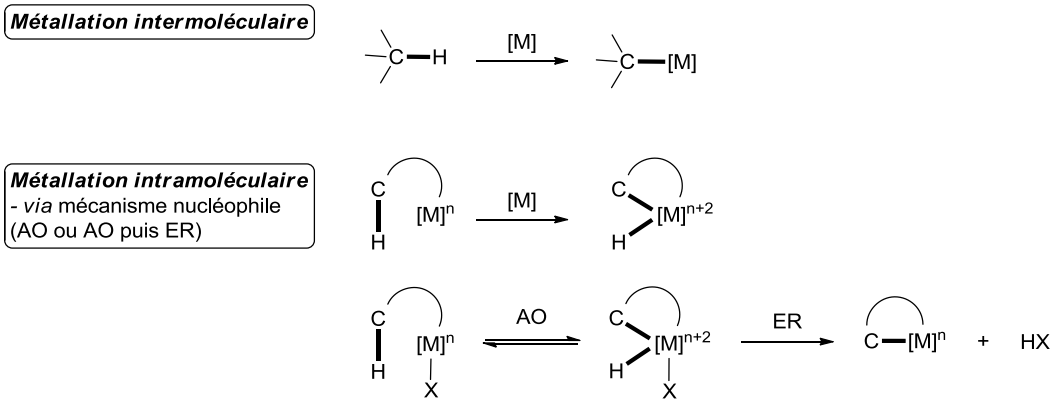


Schéma 74. Etape de métallation intermoléculaire ou intramoléculaire

Pour la métallation intramoléculaire, trois modes différents peuvent être distingués : un mécanisme nucléophile par addition oxydante (AO) suivie ou non d'une étape d'élimination réductrice (ER). Le deuxième type de mécanisme, de type électrophile est réalisé soit directement soit *via* l'assistance d'une base par le passage par un intermédiaire à quatre chaînons. Enfin, l'activation C–H peut être réalisée *via* un mécanisme concerté à six chaînons de déprotonation/métallation (Schéma 75).[128-131]

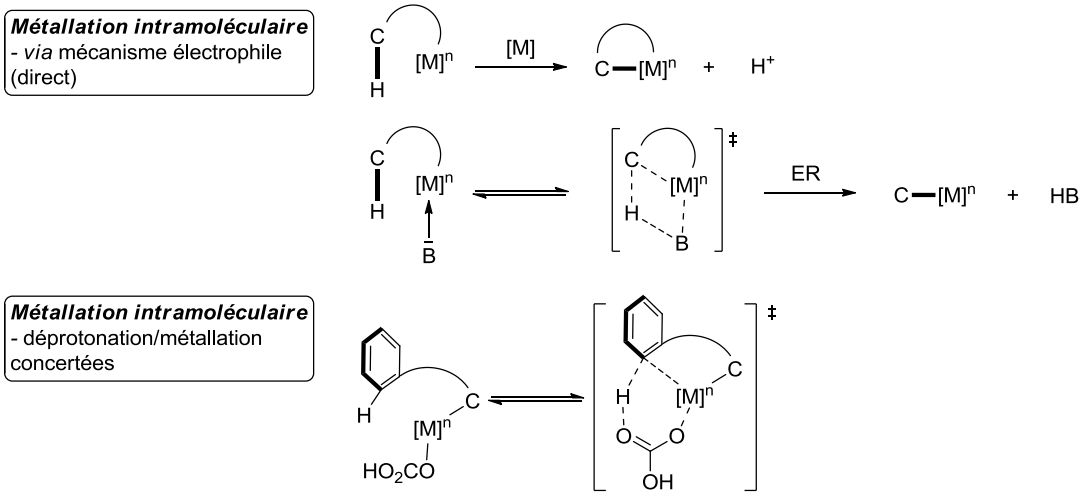


Schéma 75. Métallation intramoléculaire *via* l'assitance d'une base

Certains des modes de métallation seront illustrés dans le sous-chapitre suivant 0.

III.2.2. Formation de liaisons C(sp^2)–C(sp^2) par catalyse au fer *via* une réaction de couplage croisé

Force est de constater que le fer a émergé, ces dernières années, comme étant un métal de transition prometteur pouvant être utilisé comme une alternative aux métaux nobles afin de réaliser des réactions de couplage C–C et ainsi que des réactions de C–H activation.[119]

Un des premiers exemples de réaction catalysée de formation de liaison C–C par le fer a été réalisé par Kochi en 1971.[132] Il a ainsi effectué le couplage entre un halogénure vinylique et un réactif de Grignard (Schéma 76).

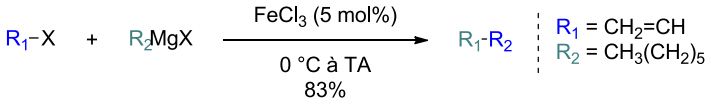


Schéma 76. Exemple historique de catalyse par le fer réalisé par Kochi en 1971

Il a proposé ensuite un mécanisme pour cette transformation (Schéma 77). Après réduction du Fe(III) en Fe(I) **136** par le réactif de Grignard en excès, une addition oxydante dans la liaison carbone-halogène a lieu pour former le bromure de vinyle-Fe(III) **137**. Après transmétallation avec un nouvel équivalent du réactif de Grignard pour conduire à l'intermédiaire di-alkylé **138**, l'élimination réductrice qui s'en suit, génère le produit de couplage. Le catalyseur Fe(I) actif **136** est alors régénéré. L'un des inconvénients majeurs de cette méthodologie reste cependant l'utilisation de l'halogénure acétylènique en tant que solvant de réaction.

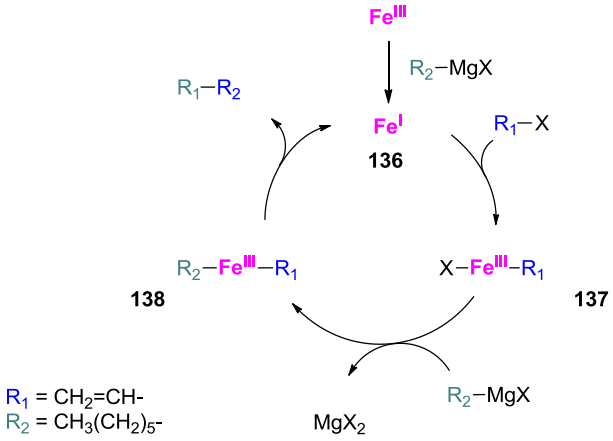


Schéma 77. Mécanisme proposé par Kochi

Les travaux de Kochi ont inspiré Fürstner qui s'est alors intéressé aux réactions de couplage croisé entre des réactifs de Grignard et différents électrophiles ainsi qu'à leur mécanisme.[133] Bogdanović,[118] en 2000, a montré que, lors de la formation de réactif de Grignard, les sels de fer, tels que $FeCl_2$ catalysaient efficacement la formation de la liaison C–Mg par l'intermédiaire d'un cluster bimétallique de type [Fe($MgCl_2$)$_n$] généré *in situ.* Le groupe de Fürstner a démontré que le même

type de cluster métallique était un intermédiaire catalytiquement compétent et bon nucléophile pour la réaction de couplage croisé entre un réactif de Grignard et différents types d'électrophiles.[134] L'utilisation de conditions douces (température ambiante et temps de réaction court) a permis d'obtenir de façon rapide et sélective les produits de couplage croisé pour un grand nombre d'électrophiles tels que des halogénures d'aryles, des triflates ou encore des tosylates. D'autres méthodologies, impliquant un agrégat de fer hautement réduit [$Fe(MgX)_n$] comme espèce catalytique active, ont été développées.[135] Afin de prouver cette voie mécanistique, Fürstner s'est tourné vers la synthèse de complexes biens définis de basse valence et de degré d'oxydation (– II). Il a ainsi synthétisé le complexe suivant [$Li(TMEDA)_2Fe(C_2H_4)_4$] **139** et étudié ses propriétés.[136] Des ligands de cette famille avaient été synthétisés dans les années 80 par le groupe de Jonas et ont semblé appropriés à l'étude de Fürstner, qui espérait apporter un éclairage nouveau à la compréhension des mécanismes mis en jeu.[137,138] Ce complexe hautement réduit est complexé par quatre molécules labiles d'éthylène. De plus, une liaison covalente ionique joint l'unité ferrate aux lithiums situés à l'extérieur de la sphère du métal. Ce dernier a alors été utilisé pour catalyser la réaction entre un chlorure d'aryle et un réactif de Grignard et a permis d'obtenir le produit de couplage avec un très bon rendement de 85%. Ce résultat est obtenu dans des conditions réactionnelles similaires à celles employées avec $Fe(acac)_3$ (Schéma 78).

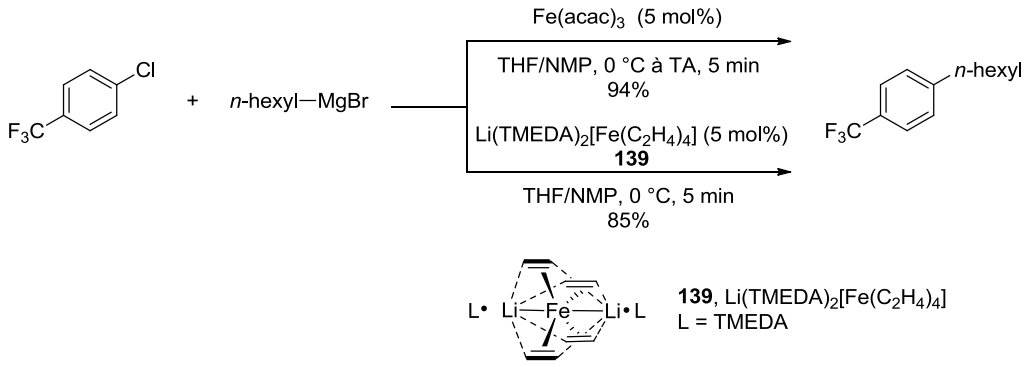


Schéma 78. Réaction de couplage entre un chlorure d'aryle et un réactif de Grignard

Le complexe **139** catalyse également la réaction de couplage croisé entre un halogénure d'alkyle et différents réactifs de Grignards aryliques (Schéma 79).[139] Les études mécanistiques menées ont permis de mettre en évidence que la formation de l'espèce [$Fe(MgX)_n$] est l'étape limitante car une quantité stable de cette espèce (4%) est retrouvée tout au long de la réaction.[140]

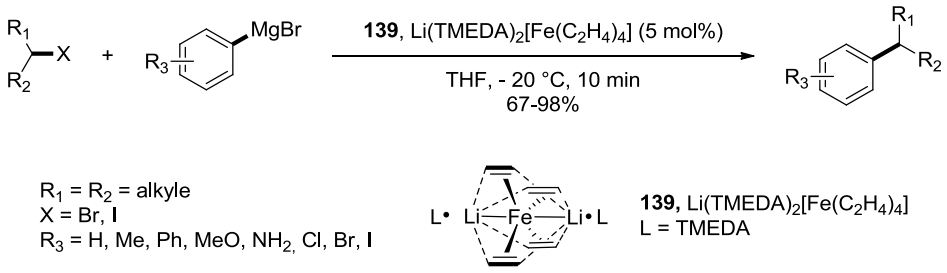


Schéma 79. Réaction de couplage croisé entre un halogénure d'alkyle et différents réactifs de Grignards aryliques

Ainsi, le mécanisme proposé par Fürstner est décrit Schéma 80. Il est basé sur le fait que l'espèce catalytique active est le $Fe(MgX_2)_2$ **140**. Ce cycle catalytique génère des espèces de fer au degré d'oxydation (– II) **141** et **142** donc bien plus nucléophiles, pouvant réagir avec des électrophiles, même les moins réactifs, tels que les halogénures d'alkyles.

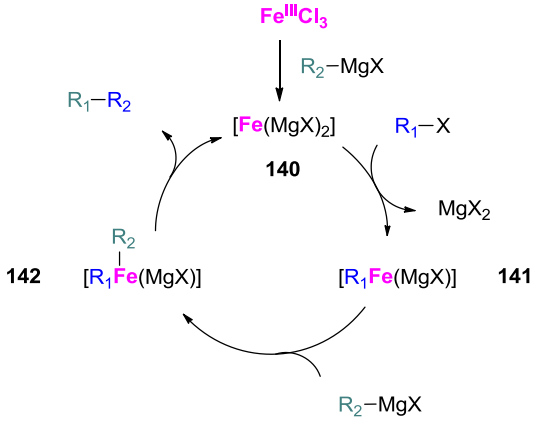


Schéma 80. Mécanisme proposé par Fürstner

Les couplages croisés au fer sont donc très efficaces et très intéressants du point de vue fondamental. La compréhension des mécanismes n'est pas encore totalement maîtrisée mais les travaux de ces dernières années ont permis d'avancer et d'apporter des réponses sur les espèces catalytiques actives lors de ces réactions. Ces dernières années, l'attention des groupes de recherche s'est portée sur la réalisation non seulement des réactions de couplages croisés (*vide supra*) mais aussi, des réactions d'activation de liaison C–H, pour former des liaisons C–C, catalysée par des métaux alternatifs aux métaux nobles. Plus particulièrement, de nombreuses méthodes d'arylation catalysées au fer ont été développées. En fonction du substrat à activer, deux catégories peuvent être distinguées. D'une part, l'arylation dirigée, permet d'obtenir de hautes régiosélectivités, grâce à la présence, généralement en *ortho* du groupe directeur chélatant, qui améliore la réactivité de la liaison C–H. Et d'autre part, l'arylation directe ou non-dirigée, ne nécessite pas d'étapes supplémentaires d'installation ou de suppression de groupes directeurs et ne se limite pas à une régiosélectivité *ortho*. Ainsi, les défis de l'arylation directe sont de développer de nouvelles stratégies

qui contrôlent la régiosélectivité de la réaction et améliorent la réactivité de la liaison C–H d'intérêt d'arène non activés par rapport au métal.

III.2.3. Arylation dirigée : activation C–H *via* assistance d'un groupe directeur

Nakamura a développé, à partir de 2008, une méthodologie de formation de liaisons C–C par arylation dirigée de substrats aryliques qui utilise des réactifs organométalliques. Il a réalisé la première réaction tandem d'activation C–H et couplage C–C entre un substrat aryle et un réactif de Grignard en présence de $ZnCl_2$ (Schéma 81). Pour faciliter ce couplage oxydatif, la présence d'un composé chloré, 1,2-dichloro-2-méthylpropane ainsi qu'un ligand spécifique, la 1,10-phénanthroline, se sont avérés nécessaires au bon fonctionnement de la réaction. La régiosélectivité de la réaction est contrôlée par la présence du groupement pyridinyle qui joue le rôle de groupe directeur de l'activation de la liaison C(10)–H. En effet, l'arylation de l'α-benzoquinone génère uniquement les produits d'*ortho* arylation.[141]

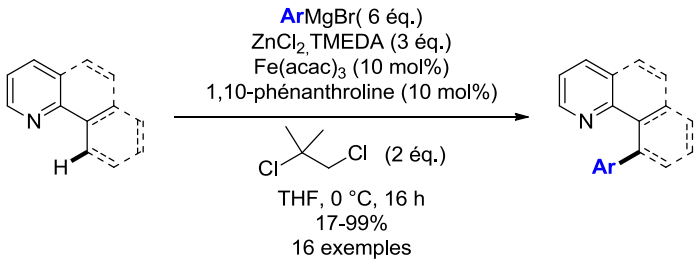


Schéma 81. Arylation de l'α-benzoquinone

Fort de cette méthode prometteuse, Nakamura a montré que l'utilisation de la 4,4'-di*tert*-butyl-2,2'-bipydirine (dtbpy) donnait de meilleurs résultats que la 1,10-phénanthroline pour la réaction d'arylation en *ortho* d'imine arylique, par activation de la liaison C–H (Schéma 82). Cette méthodologie est applicable à un grand nombre de substrats et montre que, malgré la présence de groupes partants sur les substrats, seule l'arylation a lieu. Aucun produit de réaction de couplage croisé de l'imine arylique de départ n'est observé.

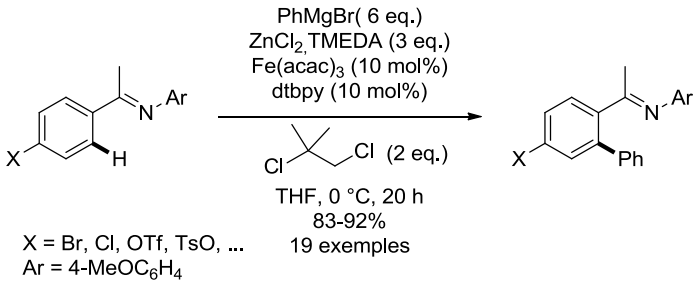


Schéma 82. Réaction arylation en *ortho* d'imine arylique par activation de sa liaison C–H

Une étude récente a permis d'améliorer le système développé par Nakamura. En effet, cette dernière a montré que la présence de zinc n'était pas indispensable au bon fonctionnement de la réaction. La méthode d'arylation directe en *ortho* par activation de la liaison C–H de pyridines aryliques avec un réactif de Grignard a ainsi été optimisée.[127,142] L'étude mécanistique a révélé que la formation de liaison C–C était plus rapide avec un réactif de Grignard qu'avec un organozincique. Pour déterminer l'effet isotopique intermoléculaire et intramoléculaire, des expériences ont été réalisées et ont montré que la coordination du groupe pyridyle sur le fer se faisait de manière réversible alors que l'étape suivante d'activation de la liaison C–H était, quant à elle, irréversible. Grâce aux résultats des expériences mécanistiques réalisées, Yoshikai et Nakamura ont proposé le cycle catalytique suivant pour expliquer sélectivement l'obtention des produits substitués en *ortho* (Schéma 83).

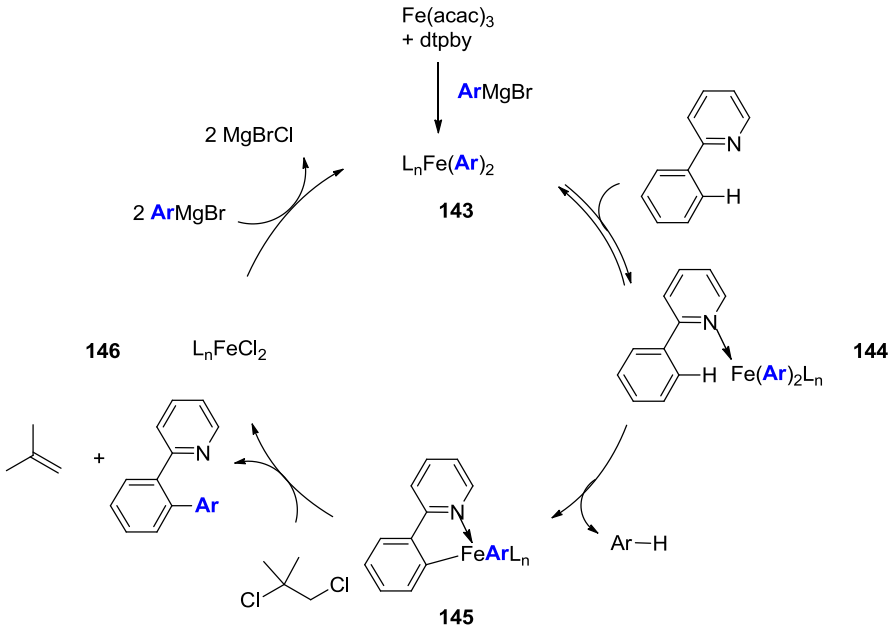


Schéma 83. Mécanisme mis en jeu proposé par Yoshikai et Nakamura

Le composé **143** est obtenu après transmétallation de deux molécules de réactifs de Grignard arylique sur le complexe $Fe(acac)_3$ en présence de ligand 4,4'-di*tert*-butyl-2,2'-bipydirine. La coordination du groupe pyridyle sur **143** génère l'espèce **144**. Il s'en suit une étape irréversible de métallation en position *ortho* pour générer l'intermédiaire **145**, avec élimination simultanée d'une molécule d'aryle (Ar–H). En présence de 1,2-dichloro-2-méthylpropane, après élimination réductrice, le produit d'arylation *ortho* et l'*iso*-butène sont obtenus. L'espèce de fer **146** générée subit une double étape de transmétallation avec le réactif de Grignard pour régénérer l'espèce active **143**. Nous pouvons noter que le mécanisme proposé est en accord avec les observations expérimentales. De plus, Nakamura met en évidence que l'utilisation de solvants aromatiques tels que le benzène est

favorable à la réaction car il permet de stabiliser les espèces de fer de basse valence. L'addition lente du réactif de Grignard permet, quant à elle, de contrôler la formation des espèces de fer actives.[127]

Les travaux de Nakamura ont ainsi ouvert la voie au développement de méthodes d'activation de liaison C–H catalysées par des métaux non nobles tels que le fer.[123] Mais le véritable enjeu de l'activation C–H au fer est de réaliser l'arylation non dirigée d'arènes non activés et de réussir à contrôler à la fois la réactivité et la régiosélectivité.

III.2.4. Couplage direct d'arènes non activés catalysé par le fer

Le groupe de Yu a proposé, en 2008, une méthodologie très intéressante pour synthétiser des biaryles *via* une méthode d'arylation non-dirigée. Il a ainsi réalisé un couplage médié par le fer entre des acides boroniques et des arènes non activés tels que le benzène (Schéma 84).[143] Un certain nombre d'acides boroniques différents ont été utilisés et ont permis de donner les produits d'arylation avec des bons rendements (31-83%). L'arylation des dérivés du benzène est également possible si la température est portée à 110 °C. Dans cette réaction, des quantités stœchiométriques de fer et de ligand, le cyclen (1,4,7,10-tétraazacyclododécane, 1g = 1024$) sont utilisées. Le mécanisme approfondi de cette réaction est en cours d'étude. Néanmoins, l'étude de l'effet isotopique a permis aux auteurs de suggérer que le clivage de la liaison C–H est cinétiquement déterminant (KIE = 1,5). Cette hypothèse est corroborée par les résultats obtenus lors de l'ajout de d'inhibiteurs de radicaux. En effet, l'utilisation de TEMPO (20 mol%) n'a pas entraîné une inhibition de la réaction, ce qui suggère que le mécanisme n'est pas radicalaire.

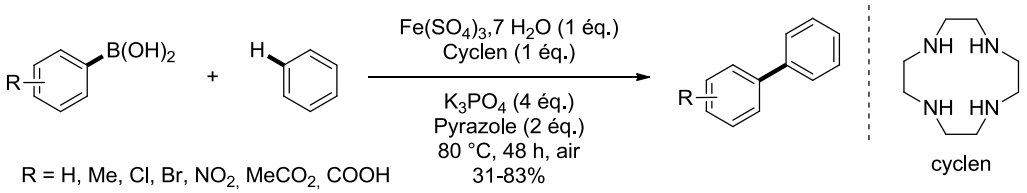


Schéma 84. Couplage direct du benzène

Le groupe de Yu a, par la suite, réussi à réaliser une version catalytique de cette réaction entre un acide boronique et un arène N-hétérocyclique (Schéma 85).[144] L'optimisation des conditions a permis de montrer que le complexe dioxalate de fer (II), FeC_2O_4,2 H_2O était la meilleure source de fer, et que l'utilisation de polyamines macrocycliques permettait de diminuer la charge catalytique à 20 mol% lorsque l'air était présent en tant qu'oxydant externe. Il est important de noter, que malgré l'utilisation de conditions optimisées, seule l'arylation en position C_2 du pyrrole est observée. Les auteurs ont alors émis l'hypothèse que la réaction avait également lieu *via* un mécanisme non-radicalaire.

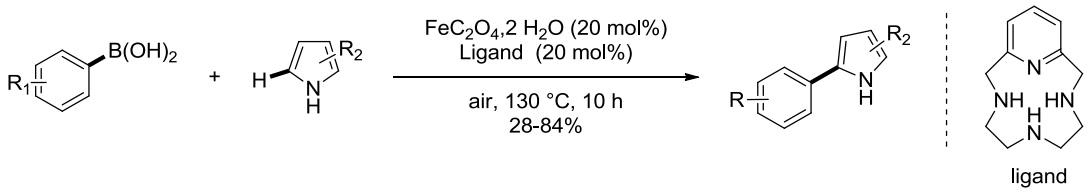


Schéma 85. Version catalytique de la réaction d'acide boronique et un arène N-hétérocyclique

Alors que les deux méthodes d'arylation directe proposées par Yu suggèrent un mécanisme non-radicalaire, le groupe de Shirakawa et Hayashi[145] propose que la réaction d'arylation du benzène par un acide boronique catalysée par le fer (III), $Fe(OTf)_3$, procède *via* une substitution homolytique radicalaire (Schéma 86 et *vide infra*).

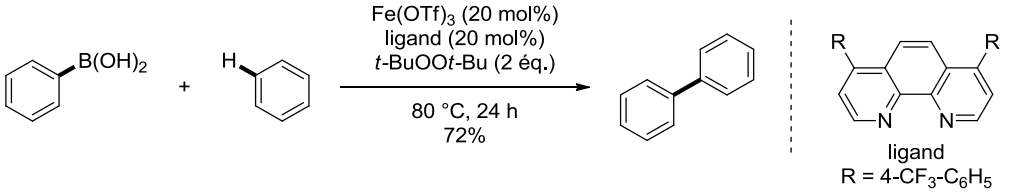


Schéma 86. Réaction d'arylation directe du benzène par l'acide phénylboronique catalysée par $Fe(OTf)_3$

L'utilisation du système $Fe(OTf)_3$, un ligand dérivé de la phénanthroline et *t*-BuOO*t*-Bu utilisé en tant d'oxydant, permet d'obtenir une large gamme de biaryles avec de bons rendements. Hayashi observe également une préférence de sélectivité pour la position *ortho* lorsqu'un benzène monosubstitué est utilisé. Les études de marquage isotopique ont permis de suggérer que cette réaction avait lieu *via* une substitution homolytique radicalaire (HAS) et un cycle catalytique mettant met en jeu un radical aryle et le couple Fe(III)/Fe(IV) est alors proposé (Schéma 87). Pour plus de clarté, les ligands ont été omis dans schéma.

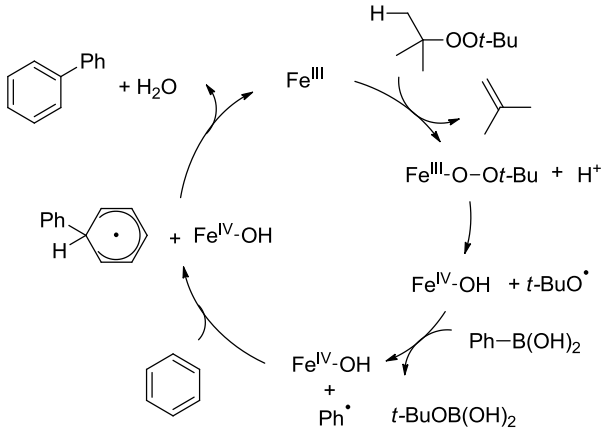


Schéma 87. Mécanisme pour le couplage oxydant étudié par Hayashi.

L'activation de la liaison C–O par l'acide de Lewis Fe(III) permet de générer l'espèce Fe(III)–O–O*t*-Bu qui donne après rupture homolytique Fe(IV)–OH et le radical *t*-BuO$^{\bullet}$. Ce dernier peut alors oxyder l'acide boronique pour donner le radical aryle Ph$^{\bullet}$ qui s'additionne au benzène générant ainsi le

radical cyclohexadiényle. La réaromatisation permet d'obtenir le produit de couplage et de régénérer l'espèce Fe(III). Ainsi, en fonction du système catalytique au fer utilisé, plusieurs mécanismes sont possibles.

Deux études majeures sur l'activation de liaison C–H d'arènes non activés par des halogénures d'aryles ont été rapportées, en 2010, par les équipes de Lei[146] et de Charette.[147] Charette a réalisé l'arylation directe d'arènes non activés par des iodures d'aryle catalysée par une source de Fe(II) (Schéma 88). Son système ne nécessite pas de source stœchiométrique de réactif organométallique, et contrairement à Nakamura, Charette choisit d'utiliser un substrat non activé, ne portant pas de groupe directeur. Après optimisation de son système, un mélange de 4-iodotoluène (1 éq.), de base KO*t*-Bu (2 éq.), d'une source métallique $Fe(OAc)_2$ (5 mol%) et du ligand bathophénanthroline (10 mol) dans le benzène (100 éq.) chauffé à 80 °C a conduit à la formation du 4-méthylbiphényle avec un bon rendement de 86%. La méthode peut être appliquée à de nombreux iodures d'aryle et hétéroaryle qui donnent, après réaction, les produits d'activation C–H avec d'excellents rendements. L'utilisation de substrats bromés fait toutefois chuter les rendements d'arylation. Le partenaire arène (benzène) a lui aussi fait l'objet de variations et les produits d'arylation correspondants sont obtenus avec des rendements de modestes à bons (28 à 81%).

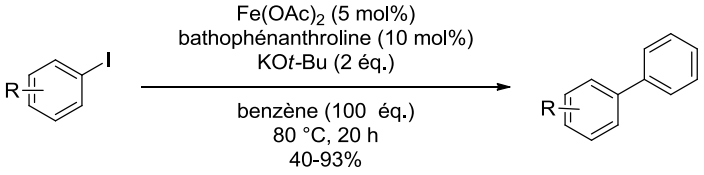


Schéma 88. Arylation directe par le groupe de Charette

Afin de mieux comprendre le mécanisme de cette réaction, le groupe de Charette a étudié les effets isotopiques cinétiques. Un ratio de 1,04 a été calculé, ce qui suggère que la rupture de la liaison C–H n'est pas l'étape limitante du système. De plus, la réaction a été soumise à des inhibiteurs radicalaires (TEMPO ou galvinoxyl) et ces deux additifs ont inhibé la réaction d'arylation présentée Schéma 88. En conséquence, un mécanisme de type radicalaire a été proposé (Schéma 89).

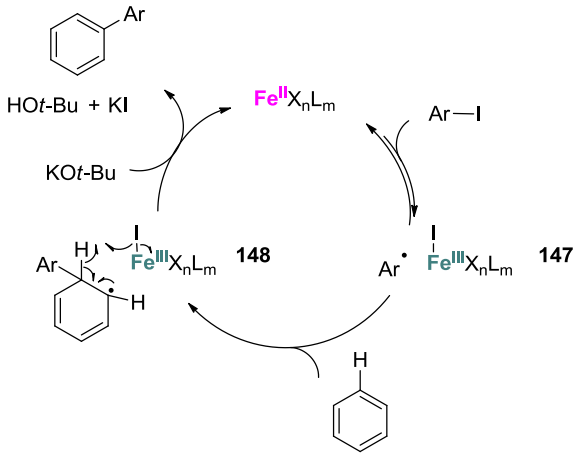


Schéma 89. Mécanisme de la réaction d'arylation directe catalysée au fer par Charette

Dans un premier temps, le fer procède à une activation réversible de l'halogénure d'aryle *via* une oxydation mono-électronique du centre métallique. Un adduit **147** contenant une espèce radicalaire initiale et un intermédiaire métallique se forme alors. Cet adduit attaque ensuite l'arène pour former un complexe σ **148** *via* une addition radicalaire. Enfin, l'halogénure, lié au fer, attaque l'hydrogène du complexe σ *via* un transfert mono-électronique pour produire le biaryle, la forme active du catalyseur et l'acide fort HI. La présence d'une base telle que KO*t*-Bu permet de neutraliser cet acide fort, en générant du KI et du HO*t*-Bu. Les auteurs tiennent à souligner, sans donner plus d'informations, qu'il se pourrait que KO*t*-Bu ne joue pas uniquement le rôle de base.

La méthodologie du groupe de Lei, quant à elle, met en évidence que $FeCl_3$ est plus efficace que les sels de Fe(II) en tant que catalyseur. Le système base et ligand diffère de celui de Charrette. Lei a trouvé que DMEDA et LiHMDS étaient des meilleurs choix pour sa transformation. Ainsi, dans les conditions définies par Lei, en présence de LiHMDS, $FeCl_3$ et DMEDA, les bromures d'aryles présentent une bien meilleure réactivité (Schéma 90). De même, les iodures d'aryles permettent d'obtenir les produits d'arylation, avec de très bons rendements, lorsque KO*t*-Bu est utilisé en tant que base.

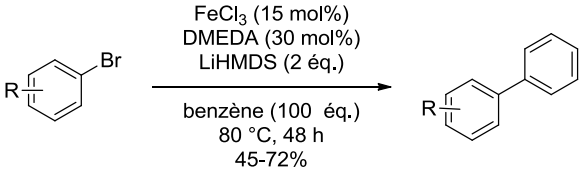


Schéma 90. Arylation directe développée par le groupe de Lei

Il est intéressant de noter que cette méthodologie fonctionne avec des chlorures d'aryles, connus pour être peu réactifs. Lors de l'étude de l'étendue de la réaction, Lei a mis en évidence que des substrats riches en électrons permettaient d'obtenir les produits d'arylation avec de très bons rendements. *A contrario*, il a noté une diminution drastique des rendements lorsque des substrats

encombrés sont utilisés. Comme Charette, Lei observe également une diminution de rendement lorsque des arènes substitués sont utilisés. Lei n'a pas réalisé d'étude mécanistique sur son système. Néanmoins, il n'écarte pas un mécanisme de type radicalaire car sa réaction fonctionne aussi en l'absence d'une source métallique.

En parallèle à cette étude, le groupe de Shi[148] a développé un exemple de cyclisation organocatalysée dans laquelle, le 2-bromoéther de benzyle en présence de KO*t*-Bu et de 1,10-phénanthroline produit du benzochromène avec un bon rendement de 73% (Schéma 91).

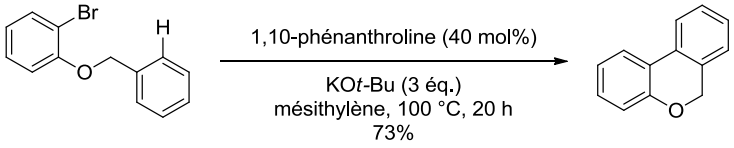


Schéma 91. Réaction de cyclisation organocatalysée en présence de KO*t*-Bu et 1,10-phénanthroline

Une revue de Studer et Curran[149] en 2011 suggère, que les réactions précédemment évoquées n'impliquent ni un mécanisme métallo-catalysé ni organocatalytique et ils proposent donc que les réactions de Lei et Charrette procèdent *via* une substitution aromatique radicalaire (HAS : homolytic aromatic substitution). Le métal n'est pas nécessaire mais, dans le cas où il serait présent, il ne servirait que d'initiateur radicalaire.[150] Studer et Curran étayent leur théorie en remplaçant le métal par un péroxyde qui permet de générer le radical aryle de départ. Ils proposent alors que les réactions ont lieu *via* un mécanisme de substitution aromatique homolytique (H.A.S.) assistée ou non par une base. Le mécanisme impliquerait des radicaux aryles issus du substrat.[151,152] Pour Studer et Curran, la présence de radicaux aryles comme intermédiaires réactionnels ne fait aucun doute : les valeurs de KIE, l'inhibition des réactions par des pièges de radicaux et l'introduction d'un substrat majoritairement en position *ortho* prouvent que ces réactions sont caractéristiques d'additions de radicaux aryles sur des arènes.

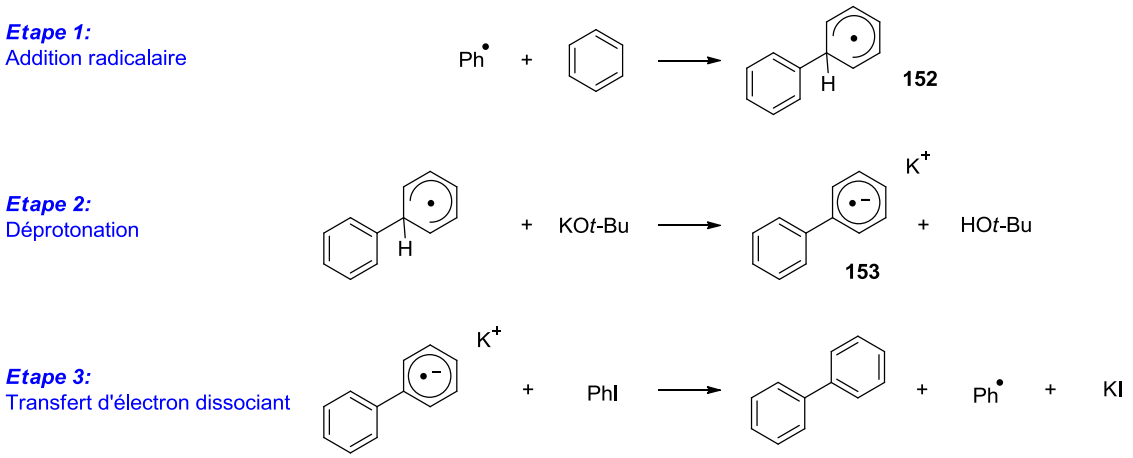


Schéma 92. Mécanisme de substitution aromatique radicalaire

Ils proposent ainsi le mécanisme suivant pour la réaction entre l'iodobenzène et le benzène en présence de KO*t*-Bu (Schéma 92). Dans une première étape, l'addition d'un radical phényle sur le benzène donne le radical phénylcyclohexadiényle **152**. Lors de la deuxième étape, celui-ci est déprotoné par la base présente pour donner HO*t*-Bu et un radical anion biphényle **153**, hautement conjugué. Lors de la troisième étape, le radical anion (**153**) transfère un électron au 4-iodobenzène pour donner du biphényle, de l'iodure de potassium et un nouveau radical phényle qui permet de relancer la chaîne radicalaire.

Ainsi, les réactions présentées ne procèdent pas *via* un mécanisme de C–H activation dans la sphère de coordination interne au métal mais impliquent des radicaux aryles localisés sur le substrat. Le développement de nouvelles méthodologies d'activation C–H utilisant des métaux non nobles est complexe et la compréhension et l'élucidation des mécanismes mis en jeu restent un défi majeur. Néanmoins, la controverse mécanistique entourant ces réactions nous a conduits à envisager que l'apport des ligands non-innocents dans ce type de réactions pourraient s'avérer intéressant. Nous avons donc décidé d'apporter notre contribution à ce domaine en étudiant la réaction tandem d'activation de liaison C–H d'arènes non activés et de couplage avec un halogénure d'aryle catalysée par un complexe de fer portant des bis(imino)pyridines.

III.3. Résultats pour l'activation C–H /Couplage C–C (sp^2/sp^2) catalysée par un complexe de fer portant des bis(imino)pyridines

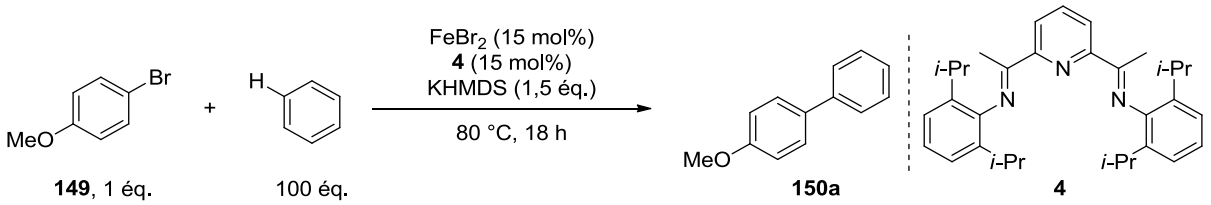
III.3.1. Objectif

L'enjeu de cette recherche est de pouvoir utiliser des complexes de fer bien définis portant des ligands bis(imino)pyridines afin de développer une méthode catalytique d'activation de liaison C–H. Ce système particulier au fer est intéressant car la possible non-innocence des ligands peut permettre d'aller au-delà des limites de certaines réactions et de promouvoir de nouvelles réactivités (voir chapitres I et II). Ainsi, nous nous sommes tournés vers l'étude de la réaction d'arylation du benzène par des halogénures d'aryle catalysée par un complexe de fer redox non-innocent.

III.3.2. Optimisation du système catalytique

L'arylation du benzène par le bromoanisole **149** a été choisie comme réaction modèle. Cette réaction a été réalisée en utilisant les conditions de base suivantes : 80 °C pendant 18 h, en utilisant le benzène, à la fois comme substrat et comme solvant, en présence d'hexaméthyldisilazane de potassium (KHMDS) comme base (Schéma 93). A température ambiante, aucune conversion n'est

observée. De même, une diminution du temps de réaction n'a pas permis de parvenir à une conversion totale du bromoanisole de départ.

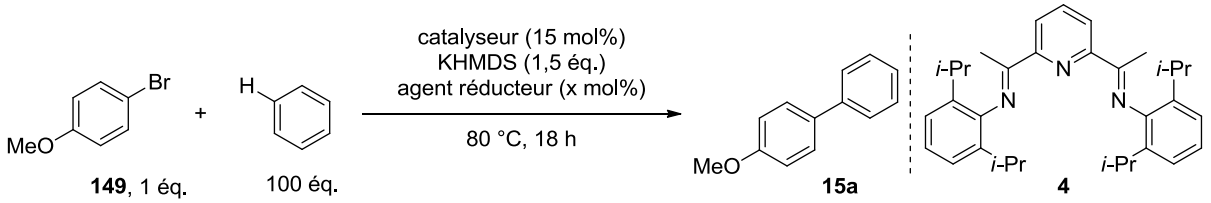


149, 1 éq. 100 éq. **150a** **4**

Schéma 93. Conditions réactionnelles d'étude de l'arylation directe du benzène par le bromoanisole catalysée par du fer

Le Tableau 3 présente les différents catalyseurs utilisés pour optimiser les conditions réactionnelles. Lorsque $FeBr_2$ est utilisé sans ligand, de faibles quantités de produit attendu (4-phénylanisole **150a**) et des produits de dégradations non identifiés sont obtenus (entrée 1). Nous avons envisagé par la suite d'utiliser les conditions réductrices établies par Chirik lors de l'étude de cycloisomérisation réductrice d'énynes.[75,153] En effet, celui-ci a montré qu'en présence de $NaBEt_3H$, le complexe **4**-$FeBr_2$ est réduit pour former le complexe possédant un métal au degré d'oxydation (+II) et deux ligands di-anioniques portant deux radicaux sur les carbones des deux imines. Cependant, dans la réaction étudiée, l'utilisation d'un agent réducteur, comme $NaBEt_3H$ n'améliore aucunement le rendement (entrées 2 à 4), et la réaction présente même encore plus de produits de dégradation. En présence de la base KHMDS et de ligand bis(imino)pyridine **4**, le complexe de fer **4**-$FeBr_2$ permet d'obtenir un rendement de 56% en produit d'arylation (entrée 5). L'utilisation d'un complexe généré *in situ* à partir de ligand libre (**4**) et de $FeBr_2$ donne un résultat proche sans toutefois améliorer le rendement (entrée 7). La réaction s'est avérée plus efficace et plus propre sans l'utilisation de $NaBEt_3H$ (entrée 3 *vs.* entrée 5). Le complexe à base de chlorure de fer (II) **4**-$FeCl_2$ semble assez efficace bien que donnant un moins bon rendement (entrée 6), et nous avons donc choisi le système **4**-$FeBr_2$ comme catalyseur pour la suite de nos travaux.

Tableau 3. Optimisation du catalyseur pour réaction d'arylation du benzène



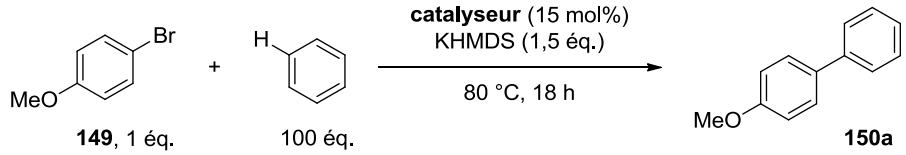
149, 1 éq. 100 éq. **15a** **4**

Entrée	Catalyseur (15 mol%)	Agent réducteur (x mol%)	Conversion (%)	Rendement GC[a] (%)
1	$FeBr_2$	-	100	<5
2	$FeBr_2$	$NaBEt_3H$ (32)	100	0
3	**4**-$FeBr_2$	$NaBEt_3H$ (32)	100	38
4	**4** + $FeBr_2$	$NaBEt_3H$ (32)	100	21
5	**4**-$FeBr_2$	-	100	56
6[b]	**4**-$FeCl_2$	-	100	45
7[b]	**4** + $FeBr_2$	-	100	53

[a] Rendement déterminé en GC à l'aide du triméthylbenzène comme étalon interne. [b] KHMDS, 1,5 éq.

Récemment, Buchwald et Bolm ont montré que certaines de leurs réactions catalysées par $FeCl_3$ seraient en fait catalysées par des quantités, à l'état de traces, d'autres métaux et plus particulièrement le cuivre.[154] Dans l'avancement de notre étude (Tableau 4), nous avons alors testé différents sels métalliques pour catalyser la réaction. Tout d'abord, plusieurs sources de fer ont été utilisés : l'acétate de fer $Fe(OAc)_2$ associé au ligand **4** a semblé être moins efficace que $FeBr_2$ ou $FeCl_2$ (entrée 6). De plus, l'utilisation d'une source de $FeBr_2$ présentant une pureté de 99,995% a mené à un rendement similaire, si l'on compare à $FeBr_2$ de pureté 98% utilisée (entrée 2 *vs.* entrée 4). Des quantités catalytiques de différentes sources de cuivre ont alors été testées pour notre réaction. Associées au ligand, les sources de cuivre (II), $CuCl_2$ et $Cu(OAc)_2$ se sont montrées inefficaces pour catalyser la réaction (entrées 7 et 8). Ces résultats ont suggéré que le cuivre n'était pas responsable de la réactivité. Deux autres sources métalliques ont été testées, $MnBr_2$ et $NiBr_2$. Les rendements obtenus sont bien moins bons et ces deux métaux se sont donc avérés inefficaces pour notre réaction (entrées 9 et 10). A la lumière de ces résultats, l'optimisation de la réaction a été continuée en utilisant le système **4**-$FeBr_2$.

Tableau 4. Optimisation de la source métallique



149, 1 éq. 100 éq. **150a**

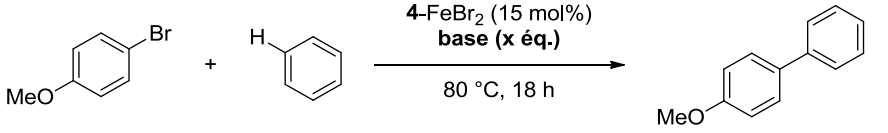
Entrée	**Catalyseur**	**Conversion (%)[c]**	**Rendement GC (%)**
1	**4**-$FeBr_2$	100	53
2[a]	**4**-$FeBr_2$	100	54
3[b,c]	**4**-$FeCl_2$	100	45
4[c]	**4** + $FeBr_2$	96	53
5[c]	**4** + $FeCl_2$	90	42
6[c]	**4** + $Fe(OAc)_2$	93	52
7[c]	**4** + $CuCl_2$	80	0
8[c]	**4** + $Cu(OAc)_2$	81	0
9[d]	**4** + $MnBr_2$	70	12
10[d]	**4** + $NiBr_2$	76	26

[a] Pureté du fer 99.995% (Alfa-Aesar). [b] 2 éq. KHMDS. [c] Temps de pré-complexation: 3 h. [d] utilisation du 4-bromoéthoxybenzène comme substrat.

Nous avons ensuite étudié l'influence de différents types de bases et les quantités nécessaires au bon fonctionnement de la réaction (Tableau 5). Le carbonate de césium Cs_2CO_3 s'est avéré totalement inefficace (entrée 7), tout comme les bases encombrées tertiaires DBU, DABCO ou Ph_2NPh-4-OMe (entrées 9 à 11). La base KHMDS s'est trouvée être la plus efficace pour obtenir une conversion totale du bromoanisole. De façon inattendue, alors que la base forte non nucléophile KHMDS a donné de bons résultats, les bases fortes LDA et LiTMP n'ont pas permis d'améliorer les rendements (entrée 1 *vs.* entrées 12 et 13). Ces résultats suggèrent que les pKa des bases ne possèdent pas de rôle essentiel mais que la structure de la base KHMDS joue un rôle primordial dans la réaction. Différentes quantités de KHMDS ont alors été testées : 2 équivalents et 1,5 équivalents ont donné des résultats similaires (entrées 1 et 2). Cependant, la diminution de KHMDS de 1,5 à 0,5 équivalents conduit à une moins bonne conversion associée à une chute du rendement (entrées 2 à 4). L'influence du contre-ion de la base s'est avérée cruciale. En effet, une chute du rendement est observée pour les bases fortes non nucléophiles LiHMDS ou NaHMDS, proches cousines de KHMDS

(entrées 5 et 6). Il est intéressant de préciser que la base KO*t*-Bu, très souvent utilisée pour les réactions d'arylation et très efficace dans les réactions faisant intervenir des mécanismes de type HAS, n'a permis d'obtenir le produit **155a** qu'avec un faible rendement de 10% (entrée 8). Ceci est en opposition avec le rapport d'Hayashi, qui propose que la base KO*t*-Bu joue un rôle majeur dans l'arylation du benzène par des halogénures d'aryles associée à la phénanthroline[155] et que cette base participerait à la génération de radicaux aryles provenant du substrat. Ceci suggère que notre système semble se différencier des systèmes déjà connus et l'on peut supposer qu'un mécanisme différent y opère.

Tableau 5. Optimisation de la base



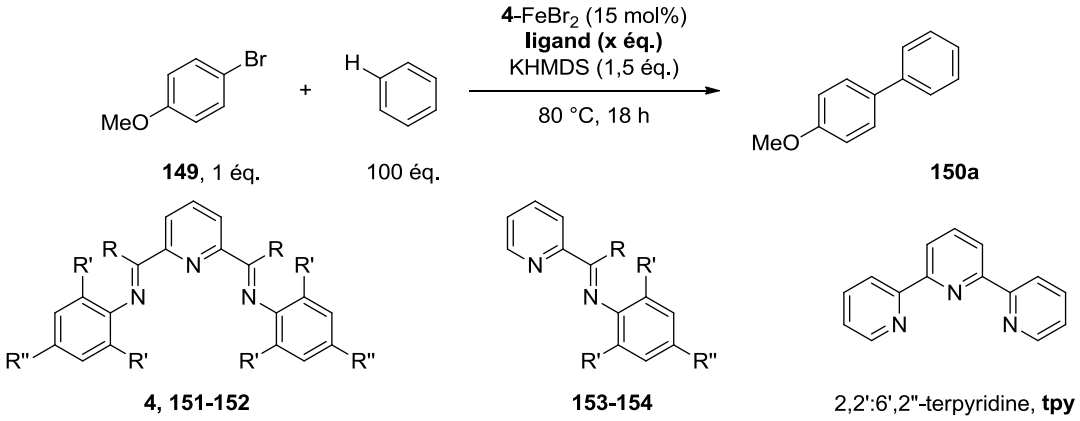
149, 1 éq. 100 éq. **150a**

Entrée	Base (x éq.)	Conversion (%)[c]	Rendement GC (%)
1	KHMDS (2)	100	56
2	KHMDS (1,5)	100	53
3	KHMDS (1,3)	92	42 (35)[a]
4	KHMDS (0,5)	56	7[a]
5	LiHMDS (1,5)	100	11
6	NaHMDS (1,5)	100	30
7	Cs_2CO_3 (1,5)	0	0
8	*t*-BuOK (1,5)	49	10
9	DBU (1,5)	52	0
10	DABCO (1,5)	43	0
11	Ph_2NPh-4-OMe (1,5)	52	14
12	LDA (1,5)	40	7
13	LiTMP (1,5)	100	19

[a] Rendement isolé. LiTMP: 2,2,6,6-tétraméthylpipéridine de lithium. LDA: di*iso*propylamide de lithium. DABCO: 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane.

Afin de compléter cette étude, différents ligands iminopyridines bidentates ou tridentates ont été examinés (Tableau 6). L'utilisation de ligands peu encombrés, soit sur le phényle **151** ou sur le carbone sp^2 de l'imine **152**, conduisent à l'obtention de faibles quantités de produit d'arylation. De même, des ligands mono(imino)pyridines **153** et **154**, utilisés par exemple dans les réactions d'hydroboration ou hydrosilylation, ont été testés. Cependant, quels que soient les substituants portés ou le ratio métal/ligand (2 :1 ou 1 :1) utilisé, nous avons observé une chute du rendement (entrées 4 à 7). Enfin, la 2,2':6',2"-terpyridine (**tpy**) n'a pas permis d'obtenir le produit d'arylation avec de bons rendements (entrée 8). Les meilleurs résultats ont été obtenus avec le ligand très encombré **4** portant des substituants di*iso*propyles sur le groupement phényle.

Tableau 6. Optimisation du ligand

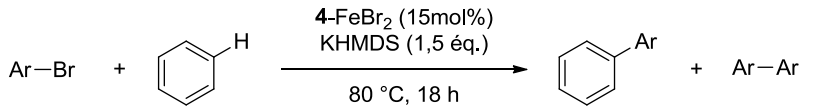


Entrée[a]	Ligand (x mol%)	Conversion (%)	Rendement GC (%)[b]
1	R = CH_3, R' = *i*-Pr, R" = H; **4** (15 mol%)	96	53
2	R = R'= CH_3, R" = H; **151** (15 mol%)	100	40
3	R = H, R'= R" = CH_3; **152** (15 mol%)	93	41
4[e]	R = CH_3, R'= *i*-Pr, R" = H; **153** (15 mol%)	98	17
5[c,d]	R = CH_3, R'= *i*-Pr, R" = H; **153** (30 mol%)	>95	22
6[c]	R = R" = H, R'= CH_3; **154**(15 mol%)	>95	17
7[c,d]	R = R" = H, R'= CH_3; **154** (30 mol%)	>95	28
8[e]	2,2':6',2"-terpyridine; **tpy** (15 mol%)	100	18

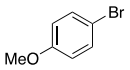
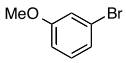
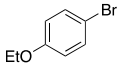
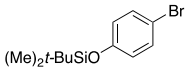
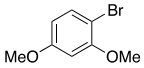
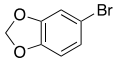
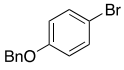
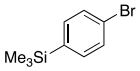
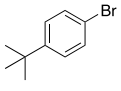
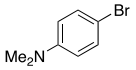
[a] Conditions réactionnelles: 1 éq. bromoanisole, 100 éq. benzène, 1.5 éq. KHMDS, 15 mol% $FeBr_2$, 15 mol% ligand, 80 °C, 18 h. [b] Rendement déterminé en GC avec le triméthylbenzène comme étalon interne. [c] Rendement isolé. [d] 30 mol% ligand. [e] $FeCl_2$ au lieu de $FeBr_2$, 2 éq. KHMDS.

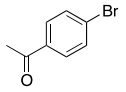
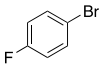
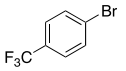
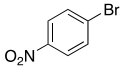
L'utilisation de bromures d'aryles de structures variées comme partenaires de couplage avec le benzène nous a permis de mettre en évidence deux points importants (Tableau 7). Le premier point est que la réaction n'est pas générale puisqu'elle présente un fort biais électronique. En effet, la transformation procède proprement avec des bromures d'aryles riches en électrons pour obtenir les biaryles correspondants avec des rendements allant de moyens à bons (entrées 1 à 11). En revanche, les bromures d'aryles pauvres en électrons ne sont convertis en produits désirés qu'avec des rendements très faibles (entrées 12 à 14). Les substrats possédant une composante hétéroaromatique ne permettent pas, quant à eux, d'obtenir le produit de couplage croisé attendu (entrées 15 à 18). Le deuxième point important est la formation d'un produit d'homocouplage (**150aa-ee**) qui provient de l'halogénure d'aryle. Celui-ci est uniquement détecté lorsque le produit de couplage est obtenu et n'est jamais observé lorsque la réaction ne fonctionne pas. Ceci suggère donc que ces deux produits proviendraient d'un intermédiaire commun dans le cycle catalytique.

Tableau 7. Arylation directe du benzène avec différents bromures d'aryles catalysée par le fer



149, 1 éq. 100 éq. **155a-n** **150aa-ee**

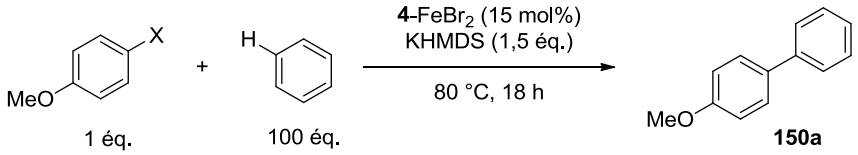
Entrée	**ArBr**	**Conversion (%)**	**Ar–Ph (%)**	**Ar–Ar (%)**
1		100	53 (**150a**)	23 (**150aa**)
2		100	35 (**150b**)	-
3		100	20 (**150c**)	-
4		100	63 (**150d**)	10 (**150dd**)
5		100	35 (**150e**)	3 (**150ee**)
6		100	26 (**150f**)	-
7		100	7 (**150g**)	-
8		100	16 (**150h**)	traces (**150hh**)
9		100	50 (**150i**)	-
10		100	55 (**150j**)	-
11		92	20 (**150k**)	traces (**155kk**)

12		75	-	-
13		100	41 (**150l**)	-
14		100	7 (**150m**)	-
15		100	traces (**150n**)	-
16		100	-	-
17		100	-	-
18		100	-	-

Par ailleurs, nous avons comparé la réactivité des différents halogénures d'aryles (Tableau 8). Généralement, du fait de l'énergie de liaison, la liaison C–I (213 kJ/mol) est plus réactive que la liaison C–Br (285 kJ/mol). La liaison C–Cl possède la plus forte énergie de liaison (327 kJ/mol) et réagit plus difficilement. Dans notre réaction, le substrat iodé et le substrat bromé donnent le même rendement (entrées 1 et 2). Le dérivé chloré, quant à lui, est moins réactif et permet d'obtenir uniquement 15% de produit d'arylation (entrée 3).

Une expérience de compétition a été réalisée afin de confirmer et démontrer cette différence de réactivité entre les bromures d'aryles et les chlorures d'aryle : un mélange stœchiométrique de ces deux substrats permet d'obtenir seulement 46% de produit désiré (entrée 4). Après analyse, nous pouvons noter que seuls 22% du chloroanisole ont réagi, alors que 80% du bromoanisole ont été convertis. Ce dernier point met donc bien en évidence que les bromures d'aryles sont les partenaires de couplage préférentiels par rapport aux chlorures d'aryles.

Tableau 8. Comparaison de la réactivité de différents halogénures d'aryles



Entrée[a]	X	Conversion (%)	Rendement GC (%)[b]
1	Br	100	53
2	I	100	55
3[b,c]	Cl	80	15
4[c]	Br/Cl (1:1)	80(Br)/22(Cl)	46

[a] Conditions réactionnelles: 1 éq. halogénure d'aryle, 100 éq. benzène. [b] Rendement déterminé en GC avec le triméthylbenzène comme étalon interne. [c] Rendement isolé.

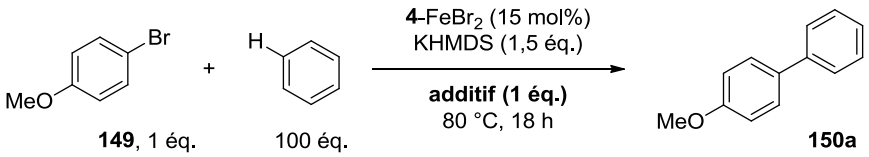
Certains résultats obtenus lors de l'étude d'optimisation nous ont déjà suggéré que notre mécanisme se différenciait de ceux déjà décrits dans la littérature et nous nous sommes donc penchés sur l'étude de ce dernier.

III.3.3. Investigations mécanistiques

III.3.3.1. *Etudes chimiques*

Dans notre réaction, deux produits majoritaires sont observés : le produit de couplage et le produit d'homocouplage de l'halogénure d'aryle. Il est à noter que ce dernier n'a jamais été observé dans les études de Lei,[146] Charette[147] ou Shi.[148] Ce résultat est assez inattendu car la réaction a lieu dans 100 équivalents de benzène et la probabilité de favoriser l'homocouplage par rapport au couplage avec le benzène est donc très faible. Par conséquent, ces observations suggèrent un mécanisme différent. Tout d'abord, des inhibiteurs de radicaux, TEMPO (1 éq.) ou Galvivnoxyl (1 éq.) ont été utilisés et ont totalement inhibé la réaction (Schéma 94, Tableau 9). Ces observations indiquent donc la présence de radicaux dans le milieu. Cependant, il est nécessaire de rappeler que les ligands utilisés sont redox non-innocents et qu'ils ont potentiellement des radicaux sur leurs structures. Ainsi, deux types de radicaux sont à distinguer, ceux centrés sur le substrat et ceux centrés sur le ligand et il est donc difficile de tirer davantage d'informations de ces expériences.

Tableau 9. Effets des inhibiteurs de radicaux sur les rendements



149, 1 éq. 100 éq. **150a**

Entrée	**Additif**	**Rendement GC (%)[a]**
1	Sans additif	53
2	TEMPO	0
3	Galvinoxyl	0

[a] Rendement déterminé en GC à l'aide du triméthylbenzène comme étalon interne.

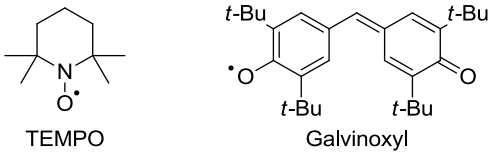
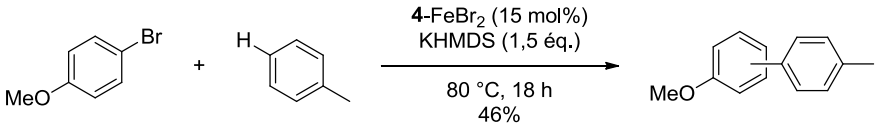


Schéma 94. Inhibiteurs de radicaux

Lorsque le toluène est utilisé à la place du benzène dans les conditions optimisées, trois produits de couplage sont obtenus avec un rendement global de 46% et avec un ratio *o/m/p* de 2,2 :1,95 :1 (Schéma 95). Comparés aux ratios rapportés par Charette (3,1 :1,9 :1) et Lei (2,47 :1,9 :1) pour la même réaction, la distribution observée pour notre réaction est proche de la distribution statistique alors que celles de Charette et Lei favorisent la substitution en position *ortho,* ce que les auteurs attribuent à la présence de radicaux aryles sur le substrat. Par conséquent, la différence de régiosélectivité suggère que le mécanisme mis en jeu dans notre cas est différent de ces dernières,[156] et pourrait ne pas faire intervenir des radicaux aryles.



149, 1 éq 100 éq. **155**
o/m/p 2,2:1,95:1

Schéma 95. Distribution o/m/p lors de l'arylation du toluène par le bromoanisole

Lors de la réaction d'arylation du benzène par l'iodoanisole, Charette montre que la base KO*t*-Bu est très efficace et permet d'obtenir le produit de couplage avec un très bon rendement de 93%. Pour cette même réaction, dans les conditions développées par son équipe, Lei met en évidence de façon similaire l'efficacité de KO*t*-Bu. Une meilleure réactivité est observée lorsque KO*t*-

Bu (rendement 80%) est utilisé à la place de LiHMDS (rendement 62%). Lors de leur étude, Studer et Curran mettent d'ailleurs l'accent sur l'implication de KO*t*-Bu dans les réactions de type HAS ou HAS assistées par une base. Un rapport de Lei montre même que l'association DMEDA et KO*t*-Bu permettait de réaliser l'arylation du benzène par différents iodures d'aryles.[157] Nous observons, quant à nous, une faible réactivité en présence de KO*t*-Bu (10%) et une bien meilleure réactivité en présence de KHMDS. Nous avons décidé de corréler ces résultats aux mesures d'effet isotopique cinétique (Schéma 96).[158] Un ratio de 1,23 a été déterminé expérimentalement pour l'effet cinétique isotopique, et a été corroboré par la valeur obtenue lors de calculs théoriques DFT (*vide infra*) de 1,37. Ceci suggère que la rupture de la liaison C–H n'est pas l'étape cinétiquement déterminante du système.

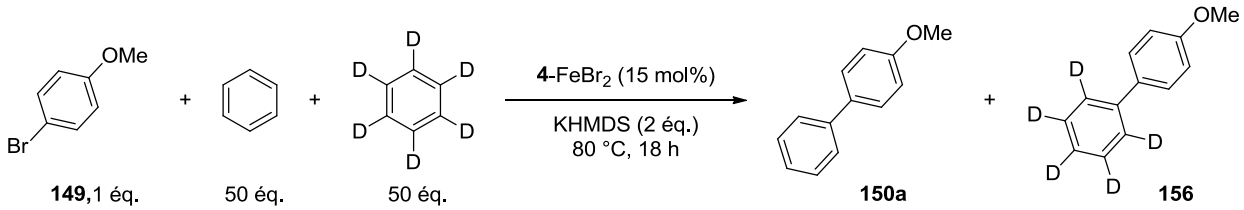


Schéma 96. Effet cinétique isotopique

Afin d'écarter un mécanisme impliquant des radicaux aryles, une expérience caractéristique a été réalisée (Schéma 97). Cette expérience, décrite par Bunnett et Creary, utilise une sonde dihalogénée, qui permet un diagnostic spécifique des substitutions aromatiques radicalaires (HAS).[159]

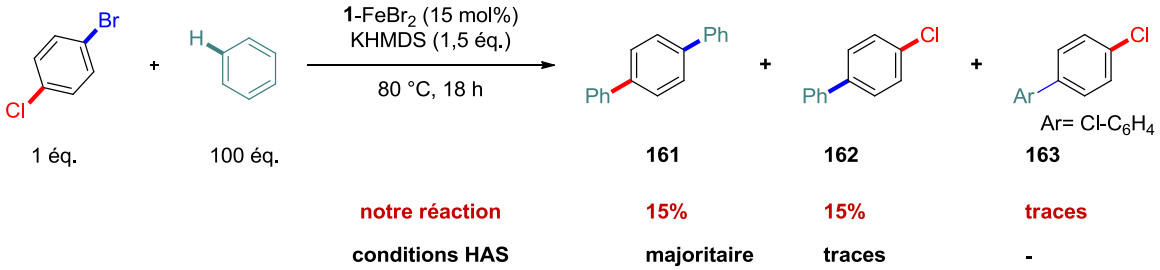


Schéma 97. Sonde dihalogénée spécifique des réactions de HAS

Le mécanisme proposé dans le cas de la HAS est le suivant (Schéma 98). Après rupture homolytique de la liaison C–Br, l'espèce **158** réagit sur le benzène avec une abstraction concomitante d'hydrogène pour générer le radical anion (**159**). Deux voies conduisant à la formation de deux produits différents, sont alors possibles. Dans un premier cas, le transfert d'électrons se fait de manière intermoléculaire *via* l'activation d'une deuxième molécule de sonde dihalogénée. Le produit formé est alors le 4-chlorobiphényle **163**. Dans le deuxième cas, le transfert se fait de façon intramoléculaire pour générer le radical biphényle **160**, qui après réaction avec une deuxième molécule de benzène et réaromatisation donne le *p*-terphényle **161**. Généralement, lors de réactions impliquant un mécanisme HAS, le produit **161** est le produit majoritairement obtenu et seulement des traces de 4-chlorobiphényle **162** sont détectées.

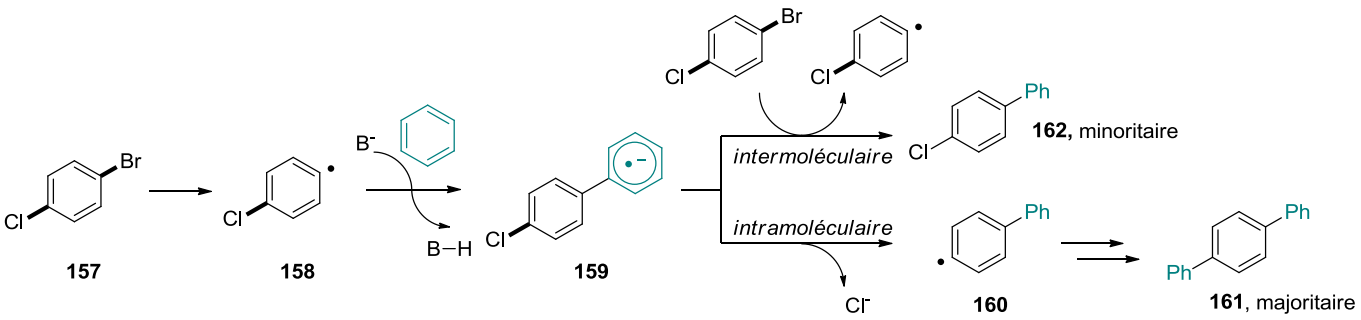
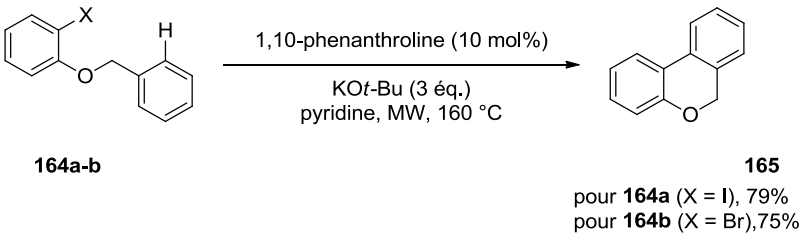


Schéma 98. Mécanisme intramoléculaire *vs.* mécanisme intermoléculaire

De plus, en réalisant une réaction dans des conditions strictement radicalaires, Lei a montré que le transfert d'électrons se faisait de manière intramoléculaire et qu'il obtenait seulement le *p*-terphényle (**161**) avec un rendement de 72%.[157] Dans nos conditions réactionnelles, l'utilisation du 1-bromo-4-chlorobenzène a permis d'obtenir un mélange de 4-chlorobiphényle (**162**, 15%), provenant de la rupture homolytique de la liaison C–Br, accompagné de *p*-terphényle (**161,** 15%) qui provient, quant à lui, de la rupture homolytique des deux liaisons C–Br et C–Cl. Des traces du dichlorobiphényle **163**, produit d'homocouplage, sont mises également en évidence. La réactivité observée dans nos conditions est donc différente de celle des mécanismes radicalaires de type HAS.

Afin de confirmer nos résultats, nous avons décidé d'utiliser des substrats de cyclisation intramoléculaire (**164a-b**). En effet, ce type de substrat génère des espèces radicalaires qui peuvent conduire à un produit de cyclisation intramoléculaire *via* un processus 6-*endo*-trig (**165**). Dans les conditions radicalaires décrites par Charette,[160] les substrats iodé et bromé (**164a-b**) ont permis d'obtenir le produit de cyclisation correspondant, avec des rendements respectifs de 79% et 75%, en présence de deux équivalents de KO*t*-Bu et de 10 mol% de phénanthroline, à 160 °C dans la pyridine (Schéma 99).



164a-b

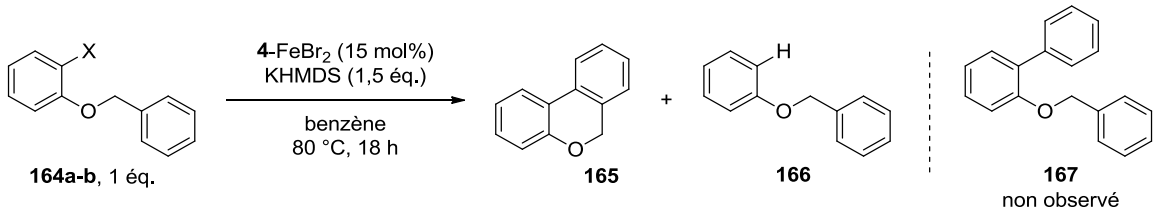
165
pour **164a** (X = **I**), 79%
pour **164b** (X = Br),75%

Schéma 99. Sondes intramoléculaires décrites par Charette lors de sa réaction d'arylation

Pour notre système, nous avons testé différents types de substrats de cyclisation, à lien O-benzyle (**164a-b**), O-allyle (**168**), NH-allyle (**172**) et NTs-allyle (**175**). Cependant, seuls les substrats **164a-b** nous ont permis de mieux comprendre le mécanisme de cette réaction (Schéma 100, Tableau 10). Dans le cas du substrat iodé (**164a**), seul le produit réduit (**166**) est obtenu avec un faible rendement de 28% (entrée 1). Dans le cas du substrat bromé (**164b**), le produit de réduction (**166**) est également

généré avec un rendement de 10%, accompagné d'une faible quantité de produit de cyclisation (**165**, 27%). La différence de réactivité entre notre système et les systèmes radicalaires (Schéma 99) est notable : soit aucune réactivité n'est constatée, soit les rendements obtenus dans nos conditions sont significativement inférieurs à ceux obtenus *via* un mécanisme radicalaire. En outre, nos observations d'une réactivité distincte entre les substrats iodé et bromé suggèrent qu'il n'y a pas formation de radicaux aryles dans notre système.

Tableau 10. Substrats de cyclisation intramoléculaire



Entrée	Halogénure	Conversion (%)	165 (%)	166 (%)
1	I, **164a**	100	0	28
2	Br, **164b**	97	27	10

Alors qu'aucune conversion n'est observable pour le substrat N-tosylé **175**, le substrat possédant l'amine libre **172** fournit uniquement le produit de réduction **173** et nous n'observons pas de produit de cyclisation intramoléculaire. Pour le substrat possédant un lien O-allyle **168**, le seul produit obtenu est le produit réduit ayant subi une isomérisation 1,2 au niveau de la double liaison **169** (Schéma 100). Nous pourrions envisager que le mécanisme impliqué pourrait faire intervenir une espèce hydrure Fe–(π-allyle) et en l'absence de source d'hydrogène (H_2 ou hydrure) dans le milieu réactionnel, un mécanisme d'addition-élimination est peu probable.[161,162] La conversion étant totale et les rendements étant très faibles, nous nous sommes questionnés sur le devenir des produits de départ. Une activation de la liaison C–X par le complexe au fer **4**-$FeBr_2$ serait-elle possible ? Afin de répondre à cette question, nous avons préparé les composés **167**, **171** et **174** possédant un phényle à la place de l'halogène. Les signaux RMN ^{1}H caractéristiques de ces produits n'apparaissent pas sur les spectres RMN ^{1}H des bruts réactionnels et cette piste a été abandonnée.

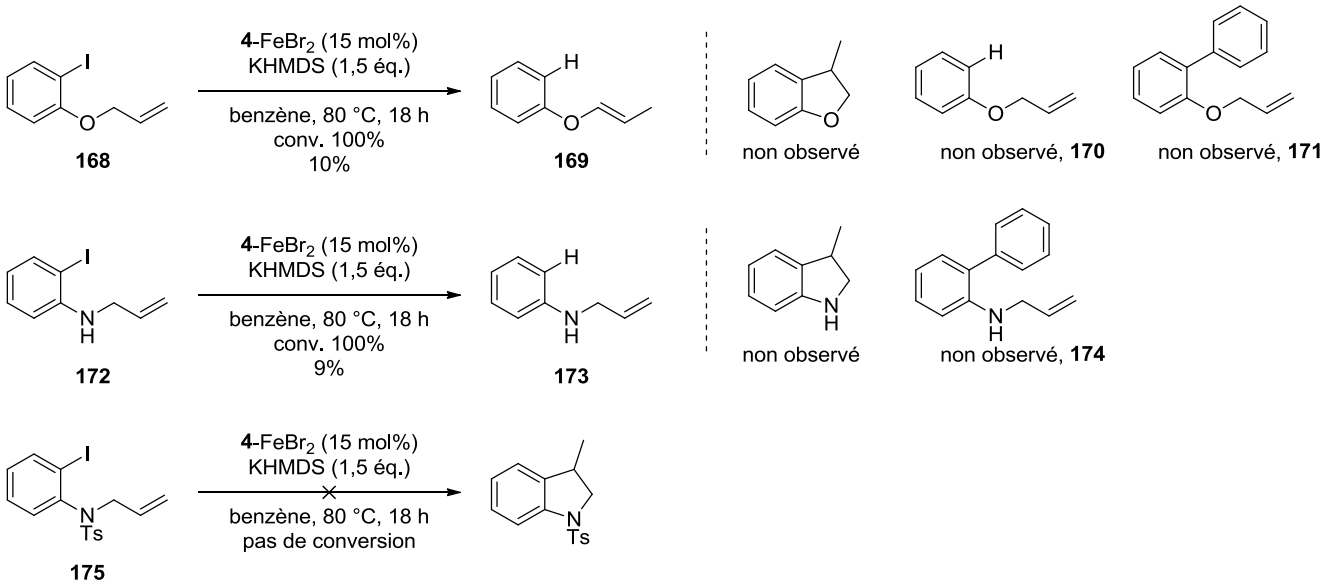


Schéma 100. Expériences avec différentes sondes intramoléculaires

Les résultats obtenus *via* l'utilisation de substrats, tels que **164a-b, 168**, **172** ou **175** nécessiteraient une étude plus approfondie afin lever le voile sur cette réactivité qui semble être substrat-dépendante.

En conclusion, l'étude d'optimisation nous a permis de mettre en évidence que l'espèce KHMDS jouait un rôle essentiel et les résultats obtenus lors d'étude mécanistique semblent suggérer que notre réaction ne suit pas un mécanisme de type substitution aromatique radicalaire (HAS).

III.3.3.2. *Etudes spectroscopiques*

Nous avons voulu compléter cette étude mécanistique par des études spectroscopiques. Dans le cas des complexes de bis(imino)pyridines associées au fer, tels que **4**-$FeBr_2$ (de couleur bleu nuit), la réduction par $NaBEt_3H$ génère un complexe mono- ou bis-réduit de couleur verte. Dans notre système, en l'absence de $NaBEt_3H$, l'ajout de KHMDS au catalyseur **4**-$FeBr_2$ provoque un changement de couleur bleue à verte. Ceci suggère que KHMDS pourrait agir en tant que réducteur. Cependant, Chirik a démontré que KHMDS pouvait déprotoner un hydrogène du groupement méthyle de l'imine du ligand.[163] Or, nous n'avons jamais observé de déprotonation dans nos conditions. Pour confirmer cette observation, nous avons réalisé l'expérience suivante : l'ajout de D_2O à un mélange de **4**-$FeBr_2$ et KHMDS (2 éq.) dans le benzène n'a pas mené à l'incorporation du deutérium sur le ligand. De plus, la réaction fonctionne également avec des ligands bis(aldimino)pyridines portant un hydrogène à la place du méthyle. Au regard de ces résultats, nous avons conclu que nos conditions réactionnelles ne favorisaient pas la déprotonation du ligand par KHMDS ou que cette dernière, si elle a lieu, n'a pas

d'impact sur le cours de la réaction. Nous pouvons noter que certaines bases fortes amidures telles que LDA sont capables de réaliser des réactions de transfert mono-électronique sur la pyridine. Cette dernière observation nous amène à penser que KHMDS pourrait être capable de réaliser des réactions de transfert électronique.

Le complexe initial **4**-$FeBr_2$ est une espèce paramagnétique possédant un centre Fe(II) d_6 haut spin. Contrairement à beaucoup de composés paramagnétiques, le spectre RMN ^1H de cette dernière est bien résolu et a été décrit par Brookhart.[27] Nous avons enregistré le spectre RMN d'une solution paramagnétique de **4**-$FeBr_2$ en présence de deux équivalents de KHMDS dans le benzène-d_6 et le spectre obtenu a montré un déplacement des pics de la composante paramagnétique du spectre. Cependant, l'espèce paramagnétique formée n'a pu être identifiée en raison de l'instabilité du système catalytique en tube RMN. Nous avons alors utilisé la spectroscopie par résonance paramagnétique électronique (RPE) pour confirmer qu'un transfert mono-électronique avait bien lieu sur le complexe métallique. Deux spectres RPE d'une solution **4**-$FeBr_2$ (espèce silencieuse en RPE en bande X) dans du benzène en présence de deux équivalents de KHMDS à 4 K et 30 K ont alors été enregistrés. Les deux spectres obtenus traduisent la présence d'une espèce active en RPE en bande X, à priori observable de par un nombre impair d'électrons. Malgré la difficulté d'interprétation de ces spectres, la mise en évidence de la formation d'une espèce active en RPE à partir d'une espèce de départ silencieuse supporte fortement l'idée qu'un transfert mono-électronique a eu lieu entre le KHMDS et le complexe **4**-$FeBr_2$. Dans le cadre de la réactivité non-innocente connue pour les ligands bis(imino)pyridines, nous pourrions avancer comme hypothèse qu'un complexe de Fe(II) portant un ligand radical mono anionique, ($L^{\bullet -}$)Fe(II), serait formé après transfert mono-électronique. Ce système conduirait au couplage de spin S = 2 du Fe(II) haut spin, **4**-$FeBr_2$, avec le spin 1/2 du radical, générant l'espèce de spin demi-entier.

Ces résultats spectroscopiques ont été complétés par une étude d'infra rouge *in situ* réalisée sur le catalyseur **4**-$FeBr_2$. A température ambiante, malgré une concentration élevée de **4**-$FeBr_2$ (0,25 mol/L dans le benzène), il est difficile de retrouver les bandes caractéristiques trouvées dans le spectre poudre obtenu en ATR. Les bandes les plus intenses sont cependant visibles : 1580 cm^{-1} (pour la liaison C=N), 1375 cm^{-1}, 1320 cm^{-1}, 1282 cm^{-1}, 1100 cm^{-1}, 805 cm^{-1}, 775 cm^{-1}. Les bandes autour de 1450 cm^{-1} sont, quant à elles, cachées par le solvant. Malgré cela, à de telles concentrations, les bandes caractéristiques de chaque réactif et produit ont pu être observées.

En outre, sous argon, nous avons effectué des ajouts successifs de 0,1 équivalent en 0,1 équivalent jusqu'à 3 équivalents de KHMDS sur le complexe **4**-$FeBr_2$ dans le benzène. Jusqu'à deux équivalents, le KHMDS est totalement consommé et l'espèce formée n'évolue plus même après ajout d'un troisième équivalent de KHMDS. Une fois le deuxième équivalent, consommé, seules les bandes de KHMDS libre apparaissent (1100 cm^{-1} et 1080 cm^{-1}). Une espèce stable et stationnaire, après

consommation des deux équivalents de KHMDS a donc été générée. Nous avons alors décidé de nous placer dans les conditions catalytiques. L'ajout de KHMDS s'est poursuivi jusqu'à quinze équivalents (ratio similaire aux conditions de catalyse) et le mélange réactionnel résultant a été chauffé à 80 °C. Les seules modifications spectrales visibles ont été l'augmentation des bandes de KHMDS libres et de faibles variations d'intensité des autres signaux (Schéma 101), à priori uniquement liés à des effets de température.

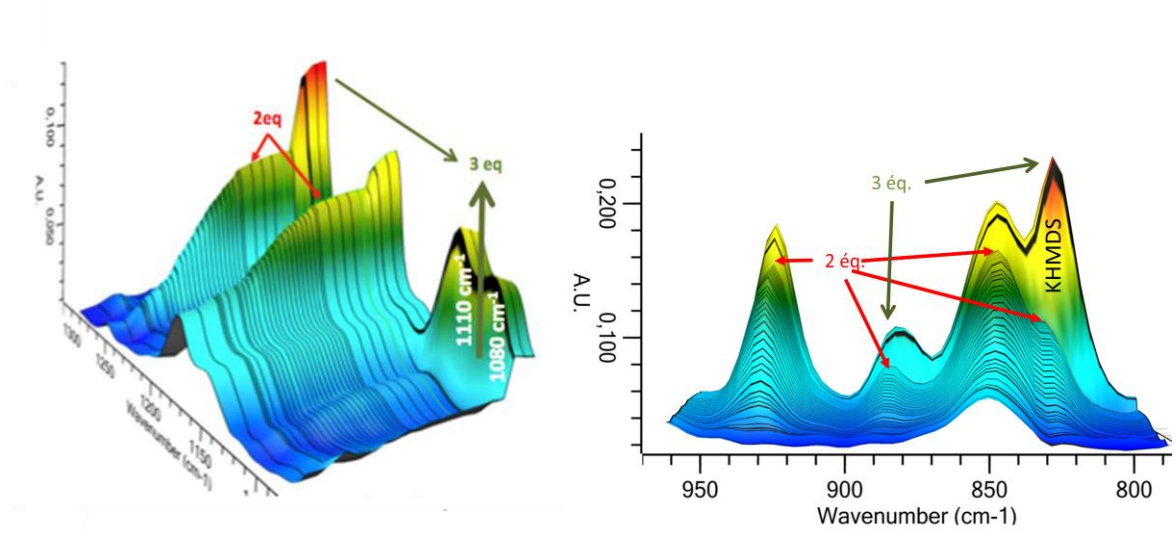


Schéma 101. Suivi IR *in situ* après ajouts successifs de KHMDS

L'ajout de dix équivalents de bromoanisole à ce mélange a induit une consommation immédiate de KHMDS comme le montre la diminution des signaux de KHMDS (bandes à 1100 cm^{-1} et 1080 cm^{-1}) et l'apparition d'une nouvelle bande à 1180 cm^{-1}, caractéristique des produits formés lors du couplage, produit de couplage croisé et produit d'homocouplage (Schéma 102).

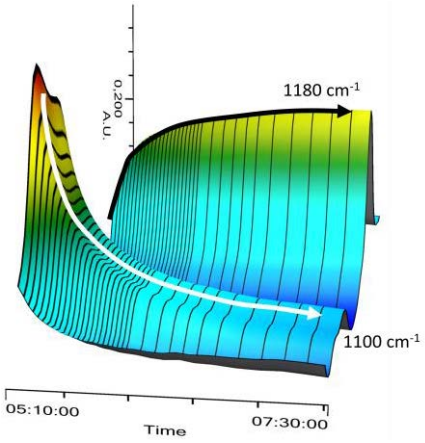


Schéma 102. IR *in situ* après ajout de 10 équivalents de bromoanisole

Au vu de l'ensemble des résultats de l'étude spectrospopique, nous avons posé l'hypothèse suivante : le KHMDS ne joue pas seulement le rôle d'une base, et interagit avec le complexe initial **4**-$FeBr_2$ pour former une espèce stationnaire. De plus, en RPE, l'obtention d'un spectre actif en bande X

suggère qu'un transfert mono-électronique a eu lieu car l'espèce de départ est paramagnétique mais silencieuse en bande X. La RMN ^{1}H confirme également la génération d'une nouvelle espèce paramagnétique, sans pour autant nous permettre de l'identifier. Ainsi afin de confirmer ces hypothèses, des calculs DFT ont été réalisés.

III.3.3.3. *Calculs théoriques*

Les résultats expérimentaux et spectroscopiques obtenus nous ont conduits à émettre l'hypothèse qu'un transfert d'électron avait lieu entre le KHMDS et le complexe **4**-$FeBr_2$. Bien que nous n'ayons pas réussi à isoler et caractériser l'espèce formée, le postulat suivant a été émis : l'espèce générée serait un complexe de type Fe(I) portant un ligand neutre, LFeBr ou, plus correctement décrit comme un complexe de Fe(II) portant un ligand radical monoanionique, ($L^{\bullet -}$)Fe(II)Br (Schéma 103). Cette hypothèse se base également sur les travaux de Chirik, qui a étudié des complexes de Fe(I), tels que LFeBr ou LFeR (R = Me, Ph, etc.).[29,64,164] La structure de ce dernier a été modélisée par calculs DFT avec UB3LYP comme fonctionnelle et une base de type double dzeta possédant des polarisations. Le complexe étudié est donc le complexe de type **4**-Fe(I)Br ou noté $LFe^{I}Br$.

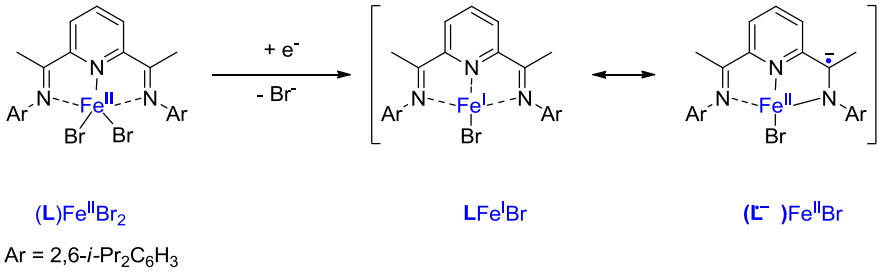


Schéma 103. Hypothèse sur la structure et le degré d'oxydation de l'espèce catalytiquement compétente mise en jeu

L'état fondamental du complexe **4**-Fe(I)Br est un quadruplet. On peut trouver trois électrons non appariés localisés sur trois orbitales d centrées sur le fer. Mais il existe aussi une polarisation de spin qui délocalise une partie des électrons d sur une orbitale centrée sur le ligand. Ces orbitales naturelles frontières calculées en DFT sont décrites dans le Schéma 104. Deux orbitales naturelles présentent un nombre partiel d'occupation de 1,34 e^{-} et 0,66 e^{-}. Ces deux orbitales font intervenir à la fois des orbitales atomiques d du métal et des orbitales atomiques centrées sur le système π du ligand. Globalement, ces deux orbitales atomiques suggèrent la présence d'un électron sur le ligand couplé antiferromagnétiquement avec un électron sur le métal. Cette délocalisation des électrons sur le système π du ligand est rendue possible grâce aux interactions entre le fer et le ligand qui affaiblissent la liaison Fe–N(pyridine). Ainsi, la structure calculée montre que le complexe issu de la

mono-réduction du complexe **4**-$FeBr_2$ possède les caractéristiques d'un centre métallique Fe(II) à haut spin lié à un ligand radical anionique, ($L^{\bullet -}$)Fe(II).

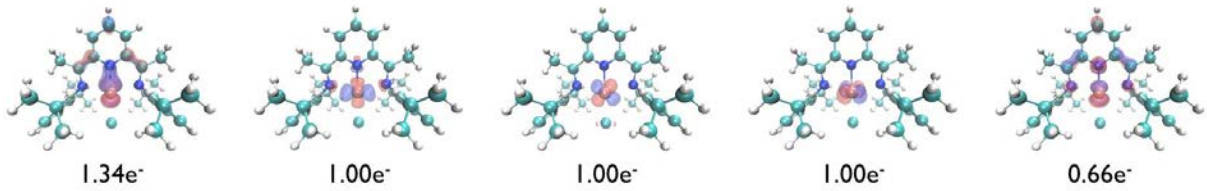


Schéma 104. Orbitales naturelles frontières calculées en DFT pour la structure Fe(II)($L^{\bullet -}$)Br ou LFe(I)LBr

Des calculs ont également été effectués pour rationaliser l'étape d'activation de la liaison C–H. Cette étape d'activation sur le complexe de Fe(II) en présence d'un benzène et d'un équivalent de KHMDS a fait l'objet d'une étude détaillée (Schéma 105).

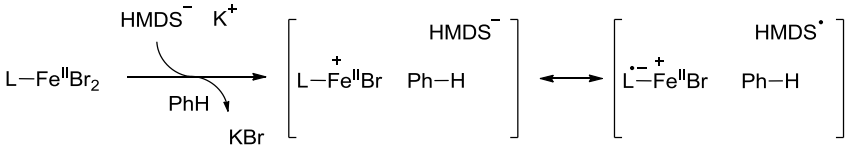


Schéma 105. Rationalisation de l'étape de C–H activation

Dans le système ci-dessus, la réduction par le $HMDS^-$ implique la présence d'un électron supplémentaire sur le complexe et la génération du $HMDS^{\bullet}$ dans le milieu. Ainsi, pour les réactifs, les états de transition et les produits formés, de nombreux états de spin ont été testés : triplet, quintuplet, septuplet. Les calculs ont montré que l'état fondamental du fer est l'état quintuplet. Nous avons supposé que l'interaction entre le KHMDS et le complexe de départ **4**-$FeBr_2$ mènerait à une perte initiale de KBr et donnerait la paire ionique suivante, [**4**-Fe(II)Br]$^+$ $HMDS^-$. Lorsque cette paire ionique se forme, les calculs montrent que les quatre électrons non appariés restent localisés dans les orbitales d du fer. De manière concertée, un transfert d'électron a lieu entre le $HMDS^-$ et le ligand **4**, en présence de benzène, générant une espèce radicalaire $HMDS^{\bullet}$ qui possède un électron célibataire sur son azote, couplée à un complexe de Fe(II) portant un ligand radical anion avec un électron sur son noyau aromatique. Même en présence des réactifs, le fer possède un état fondamental de spin quintuplet (Figure 2). L'état triplet est, quant à lui, proche en énergie de l'état quintuplet : il possède un ΔH de 3kcal/mol et un ΔG de 0,5 kcal/mol par rapport à l'état quintuplet. Cet état triplet possède deux électrons alpha non appariés sur le fer, un électron béta non apparié sur le ligand et un électron alpha non apparié sur la base HMDS. Les états triplet et quintuplet pourraient résulter d'une réduction formelle du ligand par la base. L'état septuplet, quant à lui, est électroniquement similaire aux deux états de spin précédents, sachant que tous les électrons non appariés sont de spin alpha. L'état de transition correspondant à l'étape d'activation C–H implique de

manière concertée trois composantes, le catalyseur, la base et le benzène. Le mécanisme d'activation de liaison C–H peut être décrit comme une réaction formelle acido-basique dans laquelle la base arrache le proton du benzène en créant simultanément la liaison Fe–C(phényl). Néanmoins, en raison du caractère radicalaire de la base, cette transformation, procède, d'après les calculs DFT, de manière concomitante à une abstraction d'hydrogène pendant un couplage carbone–fer radicalaire. L'énergie de cette étape pour l'état quintuplet est de 20 kcal/mol, ce qui est compatible avec la température de réaction de 80 °C de notre système. Pour l'état septuplet, la barrière énergétique est plus grande et a été calculée à 38 kcal/mol. Cette plus grande énergie peut s'expliquer par le fait que les quatre électrons non appariés sont tous de spin alpha et qu'ainsi aucune liaison ne peut se former. Enfin, la formation des produits est favorable puisqu'elle présente une exothermicité de ΔH = -16 kcal/mol pour l'état quintuplet. Nous pouvons ainsi émettre l'hypothèse que le complexe L-Fe(II)PhBr, une fois obtenu après l'étape d'activation C–H , pourrait être réduit par le deuxième équivalent de KHMDS. Ce modèle proposé pour l'étape d'activation C–H a été validé par les valeurs de KIE expérimentale et théorique (1,23 et 1,37 respectivement).

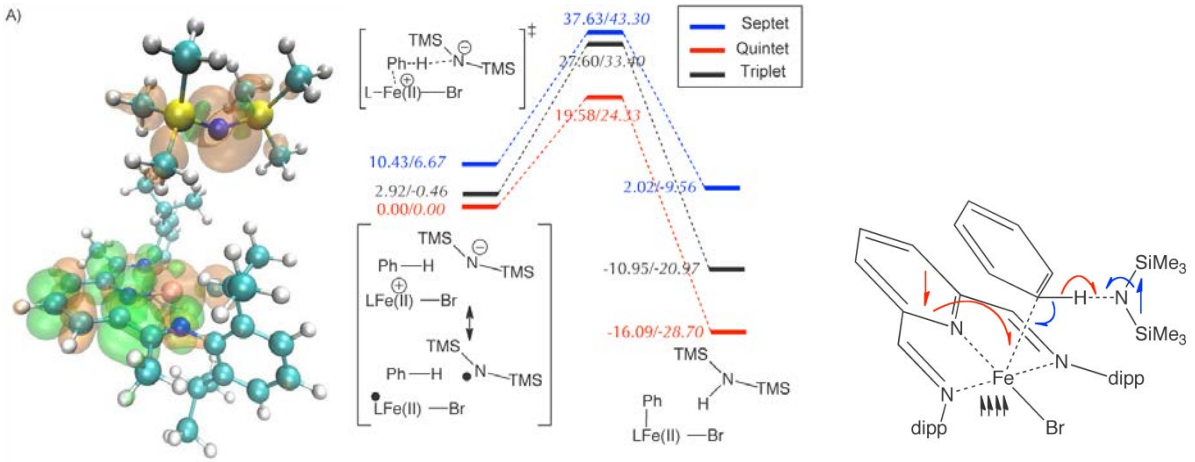


Figure 2. Résultats des calculs DFT sur la rationalisation de l'étape d'activation C–H

III.3.4. Perspectives mécanistiques

Rationaliser le mécanisme de cette réaction s'est avéré complexe. Quatre intermédiaires ont été proposés et la structure de ces derniers est en accord avec les données spectroscopiques, chimiques, théoriques et bibliographiques. Néanmoins, nous suggérons que les produits d'activation C–H et d'homocouplage du dérivé halogéné sont obtenus après des étapes d'addition oxydante, réduction et élimination réductrice. Bien que n'ayant pas réussi à établir clairement le mécanisme de cette réaction, nous avons émis l'hypothèse que les espèces de fer (I) L-Fe(I)Ph[165] et L-Fe(I)Br[164] décrites par le groupe de Chirik pouvaient intervenir au cours de la réaction. Nous avons alors

synthétisé indépendamment ces deux complexes *via* les deux protocoles décrits dans la littérature par ce même groupe. La réaction stœchiométrique suivante a été effectuée : après génération *in situ* du complexe L-FePh, un bromure d'aryle a été ajouté afin de réaliser une addition oxydante suivie d'une élimination réductrice pour obtenir le produit d'arylation (Schéma 106). L'utilisation du bromoanisole comme substrat nous a permis d'obtenir le produit d'arylation **150a** avec un rendement de 26%. Une voie probable d'obtention de ce dernier serait alors une séquence addition oxydante/élimination réductrice. Deux autres substrats, ayant donné des résultats corrects lors de la réaction catalytique, ont été également testés mais n'ont conduit à aucun produit d'arylation. Cependant, les protocoles décrits dans la littérature par le groupe de Chirik se sont avérés difficiles à reproduire, les espèces impliquées étant généralement très sensibles à l'oxygène. Ce résultat intéressant avec le bromoanisole ne nous permet pas alors d'écarter la génération d'une espèce de type L-FePh dans note milieu réactionnel.

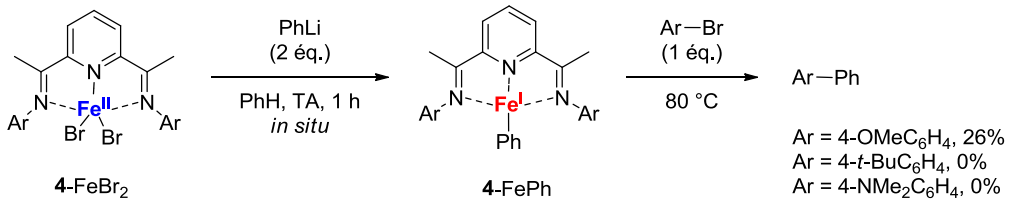


Schéma 106. Synthèse de 4-FePh *in situ* suivie de l'addition oxydante d'Ar–Br

De plus, nous avons porté notre attention sur le complexe L-FeBr également décrit par ce même groupe et synthétisé *in situ via* leur protocole. L'addition de la base KHMDS puis du bromoanisole a mené à l'isolement de 56% de produit d'arylation (Schéma 107), ce qui suggèrerait la présence de ce complexe L-FeBr dans la réaction. Le mécanisme mettrait alors en jeu une étape de réduction sur le complexe L-FeBr, suivie d'une addition oxydante puis d'une élimination réductrice pour générer le produit d'arylation.

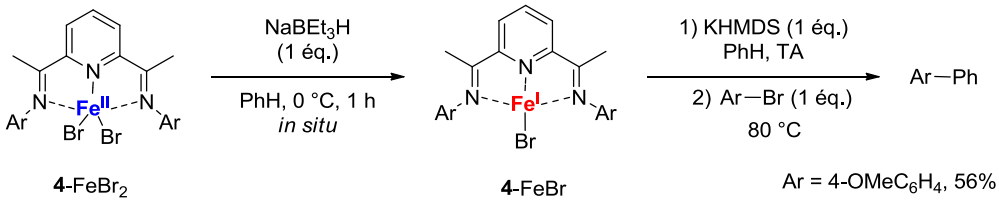
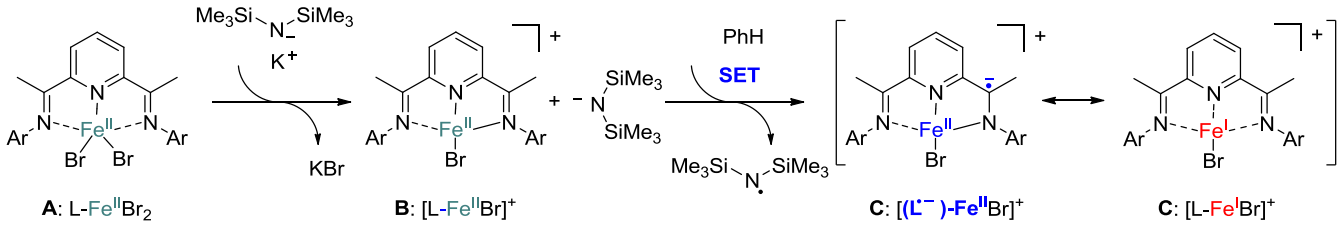


Schéma 107. Synthèse de L-FeBr *in situ* suivie de l'addition oxydante d'Ar–Br

Ainsi, en nous basant sur les différents éléments mécanistiques obtenus au cours de nos études, nous proposons la séquence réactionnelle suivante (Schéma 108). Ces propositions mécanistiques font par ailleurs écho à d'autres propositions parues depuis dans la littérature. Le groupe de Cárdenas a récemment rapporté un double cycle catalytique impliquant une espèce de fer (I) de type LFeBr comme intermédiaire-clé lors de l'étude de la réaction de couplage de Kumada alkyle-alkyle.[68]

Les groupes de Bedford[66] et Chirik[64] proposent de manière similaire la présence d'un complexe de fer (I) comme espèce catalytiquement active pour les réactions de Negishi et de cycloisomérisation respectivement.



Couleur initiale : bleu nuit
RMN ^{1}H: spectre paramagnétique bien résolu
***RPE* :** espèce silencieuse en bande X
RX : pas de délocalisation électronique, « vrai » Fe(II) et ligand neutre
DFT : 4 électrons d localisés sur le métal

Couleur après réduction : verte
***RMN ^{1}H* :** spectre paramagnétique modifié
***RPE* :** espèce active en bande X due à un transfert mono-électronique (SET)
***DFT* :** délocalisation électronique, 2 e^- (Fe), 1 e^- (L), 2 e^- (HMDS) → Processus **concerté** à trois composantes

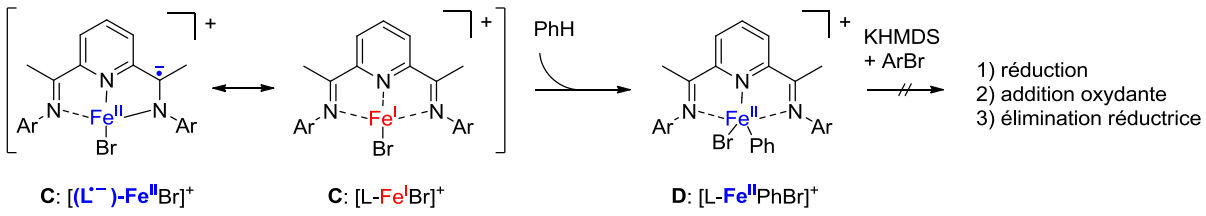


Schéma 108. Rationalisation des étapes de la réaction de C–H activation

Ainsi, après réaction avec un premier équivalent de KHMDS, le complexe **B** serait généré. En présence de $HMDS^-$, un transfert mono-électronique (SET, single electron transfert) centré sur le ligand aurait lieu pour donner le complexe **C**. Le caractère non-innocent de ce ligand permettrait de l'envisager également comme un complexe de Fe(I) portant un ligand neutre. L'étape de C–H activation concertée ferait intervenir trois composants, le benzène, la base et le complexe, pour produire le complexe de Fe(II) portant un ligand neutre **D**. Nous avons montré que notre réaction ne générait pas de radicaux aryles, ainsi, une étape d'addition oxydante sur le centre métallique semble probable. Nous pourrions alors suggérer qu'une étape de réduction du complexe **D** génère une espèce Fe(I) qui peut être sujette à une addition oxydante puis une élimination réductrice pour donner le produit de couplage. Ce chemin réactionnel n'a pas été prouvé à ce jour, néanmoins, les similitudes avec la littérature nous permettent d'envisager cette voie comme probable.

III.4. Conclusion

En conclusion, la compréhension du mécanisme de cette réaction s'est avérée difficile et quatre intermédiaires réactionnels ont été proposés et validés par des données spectroscopiques et théoriques. Malgré l'incertitude concernant les différentes pistes mécanistiques possibles, cette réaction d'activation C–H catalysée par un complexe de fer portant des ligands redox non-innocents ne génère pas de radicaux aryles et ne procède donc pas par un mécanisme de substitution homolytique radicalaire. Cette méthodologie constitue une extension de la réactivité des complexes de fer portant des ligands bis(imino)pyridines.

Chapitre IV. Utilisation de complexes de nickel pour des réactions de couplages croisés

IV.1. Etat de l'art des réactions de couplages croisés catalysées par des complexes de nickel

Au cours des dix dernières années, les réactions de couplage croisé au nickel[166-168] ont suscité l'intérêt de la communauté scientifique afin de développer de nouvelles méthodes de formation des liaisons carbone–carbone ou carbone–hétéroatome. De par son faible coût et sa toxicité modérée, le nickel est utilisé comme alternative au palladium. Ces deux métaux présentent des propriétés communes: ils appartiennent tous deux au même groupe de transition et possèdent une configuration électronique leur permettant d'accéder à des degrés d'oxydation communs (0, +II, +III et + IV) et à un degré supplémentaire pour le nickel (+I). L'accès à des mécanismes radicalaires est alors possible pour le nickel. Aussi, le nickel étant relativement électropositif, il est plus facile de réaliser une réaction d'addition oxydante sur ce dernier. Mais il est en conséquence plus difficile de réaliser une élimination réductrice. Ainsi, l'addition oxydante de liaisons qui réagissent difficilement avec le palladium telles que les liaisons C–H, C–O et parfois C–C, serait facilitée avec le nickel grâce à sa meilleure nucléophilie.

IV.1.1. Formation de liaisons C–C par réaction de couplage croisé

IV.1.1.1. *Couplage aryle-aryle*

Les systèmes hétérobiaryliques sont souvent trouvés dans les produits naturels et omniprésents dans l'industrie pharmaceutique. Ces motifs se retrouvent aussi fréquemment dans des ligands en synthèse organométallique. Ainsi, le développement de méthodes innovantes et efficaces pour former des systèmes biaryles est devenu primordial. C'est ainsi que depuis quelques années, le palladium, métal hégémonique des réactions de couplages croisés, s'est vu concurrencé par le nickel.[168] En effet, l'addition oxydante de liaisons C–hétéroatomes étant plus facile sur le nickel, celui-ci a été utilisé lors de réactions de type Suzuki-Miyaura. L'on constate alors que les charges catalytiques de nickel (3-10 mol%) sont plus grandes que celles utilisées pour le palladium (0,5-5 mol%) et qu'il existe des limitations en terme de substrats lorsque le nickel est utilisé. Dans le cas de réaction de type Suzuki-Miyaura, les groupes de Ge et Hartwig[169] ont développé une méthode

de synthèse à basse température d'hétérobiaryles utilisant des conditions douces et un catalyseur au nickel stable à l'air et à l'eau (Schéma 109).

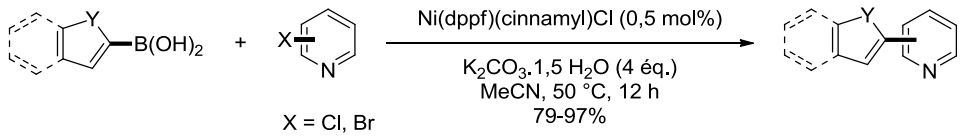


Schéma 109. Réaction de Suzuki-Miyaura catalysé par un complexe de nickel stable à l'air et à l'eau

Les auteurs n'utilisent que 0,5 mol% d'un complexe de nickel stable qui ne nécessite pas l'utilisation d'une boite à gants et ne nécessite pas de hautes températures. De plus, quels que soient les substrats de départ, chlorés ou bromés, les produits sont obtenus avec de très bons rendements.

Une autre méthode innovante a été proposée par le groupe de Garg en 2013 afin de rendre les complexes de nickel encore plus attractifs.[170] Cette méthode utilise des solvants dits verts ou éco-compatibles pour synthétiser des biaryles à partir d'halogénures d'aryles ou de dérivés de phénols. La réaction a lieu soit dans le *t*-amylalcool ou dans le 2-Me-THF en présence d'un complexe de nickel stable à l'air $NiCl_2(PCy_3)_2$ pour donner les produits de couplage avec d'excellents rendements (Schéma 110).

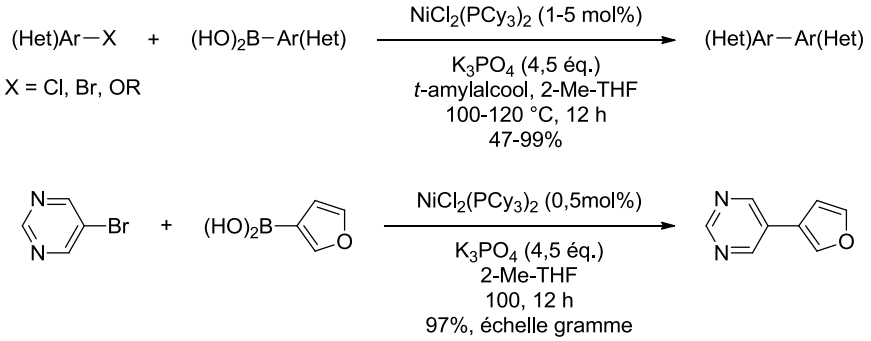


Schéma 110. Utilisation de solvants verts pour une réaction de Suzuki-Miyaura catalysée au nickel

Les exemples précédents ont montré que l'utilisation du nickel, cousin du palladium, lors de couplage aryle-aryle était efficace et permettait de s'affranchir de l'utilisation de complexes sensibles de bas degrés d'oxydation. Un nouveau défi serait de combiner ce métal peu onéreux à des ligands redox-actifs car ces derniers permettraient de moduler l'activité catalytique du complexe au moyen de transformations redox intrinsèques. Les travaux sur des complexes de rhodium et de titane des groupes de Wrighton,[171,172] et de Gibson et Long[25] (I.1.5.1) ont souligné que la modulation de l'activité catalytique lors de l'hydrogénation du cyclohexène était possible *via* des modifications redox sur les ligands porté ces métaux. Ainsi, en s'inspirant des travaux de ces derniers, le groupe de Bielawski a réalisé un couplage aryle-aryle de Kumada par un complexe de nickel **178** portant deux carbènes N-hétérocycliques (NHC) redox-actifs pour obtenir les produits désirés avec de très bons rendements (Schéma 111).[173]

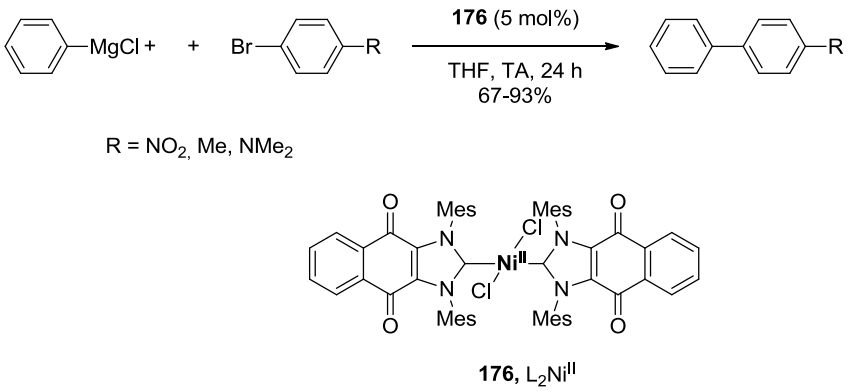


Schéma 111. Couplage aryle-aryle de Kumada catalysé par un complexe redox-actif

L'espèce **176** subit une double réduction pour générer l'espèce catalytique active Ni(0) **177**. Une étape d'addition oxydante par un halogénure d'aryle permet de former le complexe-clé **178**. Ensuite, Lors de la réaction de couplage de Kumada, l'ajout de deux équivalents de réducteur (Cp_2Co) au complexe **178** entraîne une diminution de l'activité catalytique, qui est rétablie après ajout de $(CpFe)BF_4$ en tant qu'oxydant à un électron. Cette chute d'activité catalytique peut être expliquée par la génération, après réduction, d'une espèce plus riche en électrons **180** qualifiée d'espèce « stop », qui défavorise l'étape de transmétallation avec le phényle Grignard. Cette voie est alors appelée voie inactive et est caractérisée par l'étape de réduction de l'espèce **178** en espèce « stop » **180.** L'analyse spectroscopique par cyclovoltamétrie et UV-vis montre que l'ajout de deux équivalents de biscyclopentadiényle de cobalt Cp_2Co, réducteur à un électron, au catalyseur **178** réduit chaque quinone en semiquinone radical anion. L'oxydation par deux équivalents de $(Cp_2Fe)BF_4$, agent oxydant à un électron, permet de régénérer l'espèce de départ **178**. Ce processus réversible serait marqué par la non-modification de l'état d'oxydation du centre métallique. Nous pouvons souligner qu'une ambiguïté existe sur le degré d'oxydation formel du nickel de ce complexe: ce serait soit un complexe de Ni(II) portant un ligand NHC radicalaire anionique soit un complexe de Ni(0) possédant un ligand neutre. Cependant, quelque soit son degré d'oxydation, l'espèce **180**, très riche en électron est peu susceptible de réagir avec un réducteur, ou de favoriser une étape d'élimination réductrice d'où le nom d'espèce « stop ». En accord avec ces résultats, Bielawski a proposé un mécanisme suggérant que l'activité catalytique est modulée par les modifications redox centrées sur les ligands NHC portés par le nickel (Schéma 112).

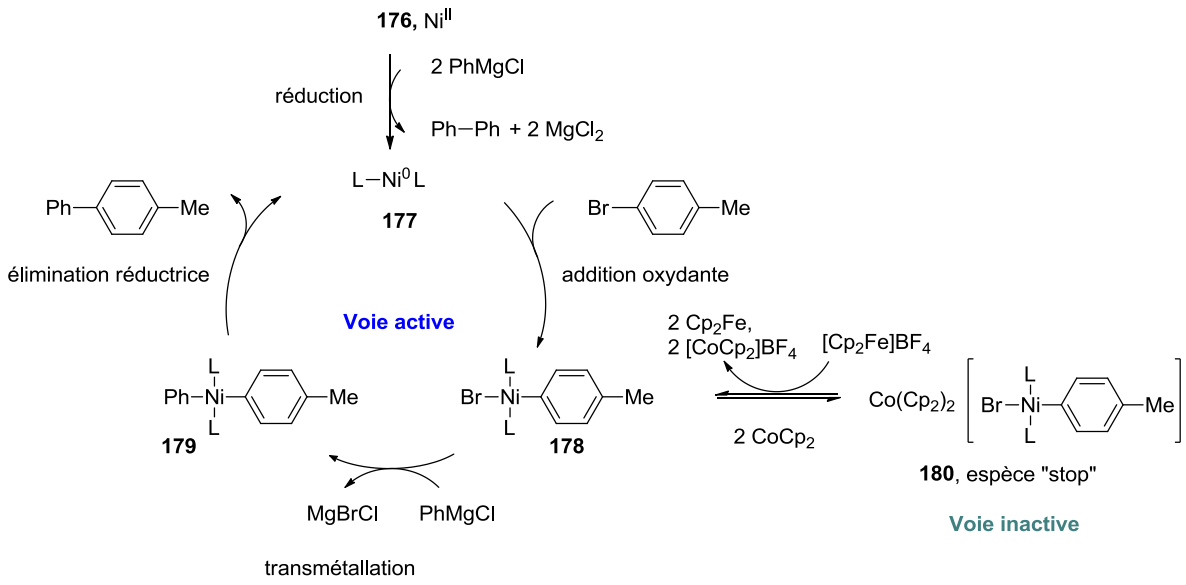


Schéma 112. Mécanisme proposé par Bielawski pour le couplage de Kumada catalysée par un complexe redox au nickel

La voie active, quant à elle, implique une étape de transmétallation par le phényle Grignard sur le complexe **178** pour générer l'espèce Ni(II)–aryle **179**, qui après élimination réductrice donne le produit de couplage et régénère le complexe de Ni(0) actif. Par conséquent, cet exemple, dans lequel en fonction de l'état d'oxydation du ligand, l'activité catalytique est contrôlée, illustre le rôle essentiel que peuvent jouer les ligands redox lors d'une transformation catalytique.

IV.1.1.2. *Couplage alkyle-alkyle*

a. Généralités

Les systèmes aryliques sont des systèmes très importants car ils sont retrouvés dans de nombreuses molécules de la Nature. Cependant, un des plus grand défis des réactions de couplage croisé est de mettre en jeu des partenaires de couplage alkyles. Le palladium et le nickel[166,167] sont les métaux[174-177] de prédilection pour les réactions de couplage croisé alkyle-alkyle pour des partenaires électrophiles comme les halogénures d'aryle, de vinyle, d'alkényle et certains halogénures d'alkyle. Cependant, les substrats contenant des hydrogènes en position β restent des substrats difficiles à coupler. Les deux principales raisons de la difficulté de ce couplage avec les halogénures d'alkyles non activés, contenant un hydrogène en β, sont les suivantes:

- Les électrophiles alkyles sont plus riches en électrons que les homologues aryles. L'addition oxydante sur le métal est donc plus difficile à réaliser.
- Dans le cas d'une addition oxydante, deux voies de réactivité entrent en compétition sur l'intermédiaire métal–alkyle résultant, la β-H élimination pouvant avoir lieu plus rapidement que la

transmétallation intermoléculaire. Les halogénures d'alkyles sont également susceptibles d'être impliqués dans des réactions secondaires parasites telles que la déhydrohalogénation. Cependant, depuis quelques années, ces problèmes ont été surmontés par les chercheurs. Le groupe de Suzuki, en 1992, montre le premier exemple de réaction de couplage croisé catalysée par du palladium entre un électrophile alkyle portant un hydrogène en β et un alkylborane.[178] Il établit que le $Pd(PPh_3)_4$ s'avère le plus efficace pour catalyser la réaction de couplage entre un iodure d'alkyle avec des dérivés d'alkylboranes (Schéma 113). Il évoque alors la possibilité de passer par un processus radicalaire lors de l'addition oxydante.

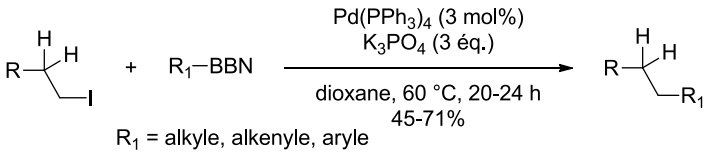


Schéma 113. Première exemple de couplage croisé avec des halogénures d'alkyle non activés contenant un H en β

Depuis, de nombreux progrès ont été effectués et de nombreuses revues ont été publiées sur ce sujet traitant à la fois de catalyse au nickel et au palladium.[167,177,179-181] Cependant, le mécanisme de ces couplages au nickel demeure incertain et des études supplémentaires seraient nécessaires pour mieux comprendre les systèmes catalysés au nickel.[172-174]

b. Compréhension des mécanismes via l'étude des couplages de Negishi

Le groupe de Fu, en 2003, a réalisé un des premiers exemples récents de couplage $C(sp^3)–C(sp^3)$ catalysé par un complexe au nickel.[182] Son système $Ni(COD)_2$/*s*-BuPyBOX dans le DMA s'est avéré excellent pour le couplage de Negishi entre un bromure d'alkyle secondaire et un organozincique à température ambiante (Schéma 114). L'utilisation d'un complexe de Ni(II) conduit à une diminution des rendements, tandis que le palladium ne catalyse pas cette réaction. La géométrie tridente du ligand chélatant *s*-BuPyBOX s'avère être essentielle car elle empêcherait la β-H élimination, qui nécessite un site vacant sur le centre métallique.

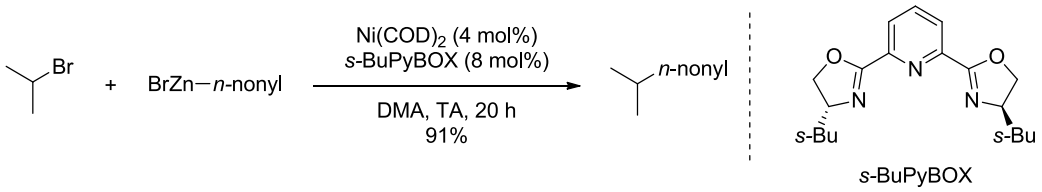


Schéma 114. Premier exemple de couplage $C(sp^3)$-$C(sp^3)$ entre un électrophile secondaire et un organozincique primaire

De nombreux travaux ont suivi ces résultats et Fu a montré que cette méthodologie s'appliquait aussi bien à des couplages avec des acides boroniques aryliques ou vinyliques[183] qu'à des couplages avec

des dérivés aryliques stannylés.[184] L'utilisation de ce système Ni(II)–PyBOX lui a également permis de développer un des premiers exemples de borylation d'alkyles tertiaires non activés avec le bis(pinacolato)diborane.[185] Ce groupe s'est aussi intéressé aux réactions de type Suzuki, il a alors étendu sa méthodologie aux couplages de bromures d'alkyle secondaires non activés avec des alkylboranes comme partenaires de couplage (Schéma 115).[186] La réaction a lieu dans des conditions douces à température ambiante pour donner le produit désiré avec de très bons rendements.

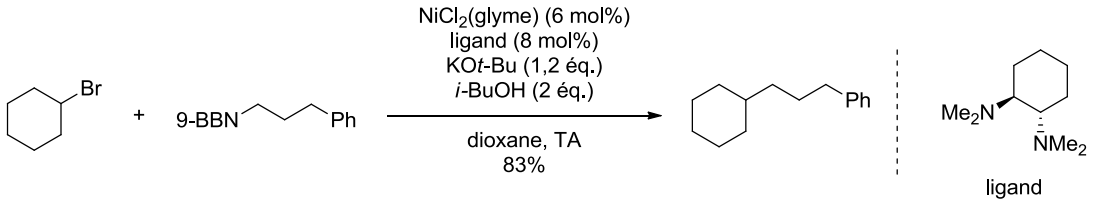


Schéma 115. Couplage de Suzuki, conditions douces

Les études mécanistiques[185,187] réalisées sont en accord avec un mécanisme de transfert d'électron lors de l'addition oxydante dans la sphère interne de coordination du métal. Fu propose alors, un cycle catalytique de Ni(I)/Ni(III) avec une addition oxydante radicalaire opérée en deux étapes *via* la génération d'un radical alkyle (Schéma 116). Il est intéressant de noter que Fu propose un mécanisme général, applicable aussi bien aux réactions de Negishi qu'à celles de Suzuki et de Kumada.

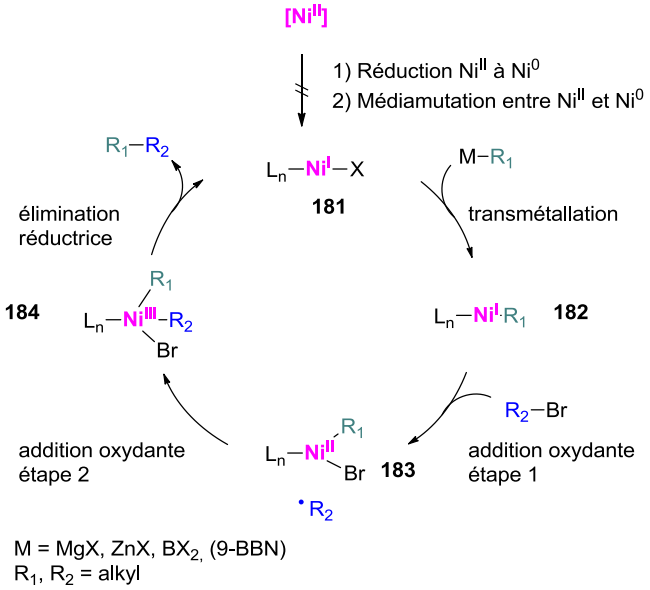


Schéma 116. Cycle catalytique Ni(I)/Ni(III) proposé par Fu

Après transmétallation d'un organométallique (*e.g.* RMgX, RZnX, RBX_2, 9-BBNR) sur le complexe **181**, une addition oxydante radicalaire en deux étapes du dérivé bromé a lieu sur l'intermédiaire Ni(I) **182** pour générer dans un premier temps l'intermédiaire Ni(II) **183** et un radical alkyle $R_2^{\bullet}$. Dans une deuxième étape, ce dernier vient se coordiner au nickel pour générer une espèce Ni(III) di-alkylée

184. Après élimination réductrice, le produit de couplage est obtenu. L'espèce catalytiquement active Ni(I) **181** serait générée à partir de précatalyseur au degré d'oxydation (+II), *via* une réduction de Ni(II) à Ni(0) suivie d'un étape de médiamutation entre le centre Ni(II) et le centre Ni(0). Ce mécanisme, impliquant des espèces radicalaires, proposé par Fu permet également d'expliquer les résultats obtenus lors de la réaction de couplage croisé entre des halogénures d'alkyles secondaires racémiques et un organozincique alkyle qui permet de former *via* un processus stéréoconvergent les produits de couplage énantiosélectifs correspondants.[188,189]

Le groupe de Vicic s'est intéressé à l'étude des réactions de couplage croisé alkyle-alkyle de type Negishi catalysées par un complexe de nickel associé à une terpyridine (**tpy**) (Schéma 117).[190-192] La problématique était de connaître la nature de l'espèce catalytiquement compétente de la réaction. Deux types de complexes **tpy**–Ni(I)–Me, un neutre **185** et un cationique **186**, ont été préparés puis isolés et se sont avérés des précatalyseurs compétents pour la réaction de Negishi de couplage alkyle-alkyle.

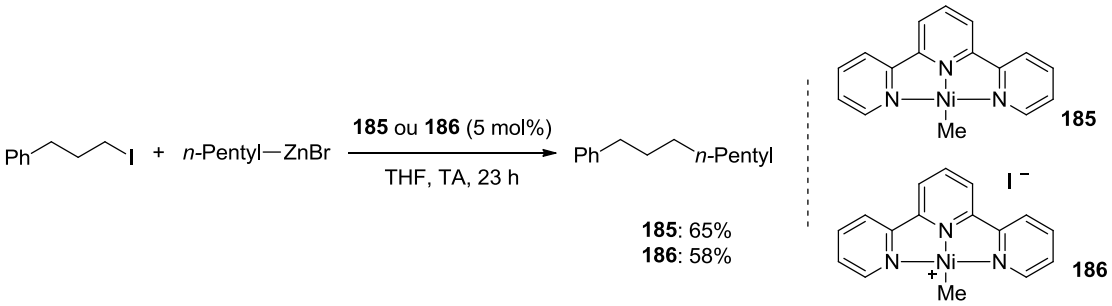


Schéma 117. Réaction de Negishi catalysée par les complexes 187 ou 188

Cependant, les résultats de deux réactions supplémentaires, effectuées en présence d'un excès d'organozincique, ont suggéré que le catalyseur cationique **186** n'est pas nécessairement une espèce catalytique active lors de la réaction catalytique présentée Schéma 117, alors que le complexe neutre **185** est, quant à lui, un intermédiaire actif (Schéma 118).

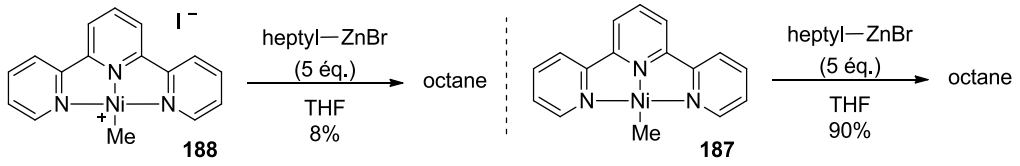


Schéma 118. Réactivité des complexes tpy-Ni-Me

Des études complémentaires menées par le groupe de Vicic[190] sur le complexe neutre **185** ont montré que, dans le cas de complexes de nickel portant des ligands redox-actifs tels que la terpyridine, l'espèce **185** présente davantage les caractéristiques d'un métal cationique de Ni(II) portant un radical anionique délocalisé sur le ligand tel que décrit sur l'espèce **188**. C'est cette propriété particulière qui rend le complexe actif en catalyse. Une question peut être soulevée : la

différence de réactivité entre les espèces **185** et **186** ne serait-elle pas due à une distribution différente des électrons sur les deux systèmes ? Dans le cas de l'espèce **186**, la présence du contre-anion ne permettrait pas une délocalisation des électrons sur le ligand, et ces derniers seraient alors centrés sur le métal. Le caractère non-innocent du complexe serait alors primordial pour générer une espèce catalytiquement compétente. Un cycle catalytique a ainsi été proposé pour la réaction de Negishi alkyle-alkyle catalysée par le complexe **185** (Schéma 119).

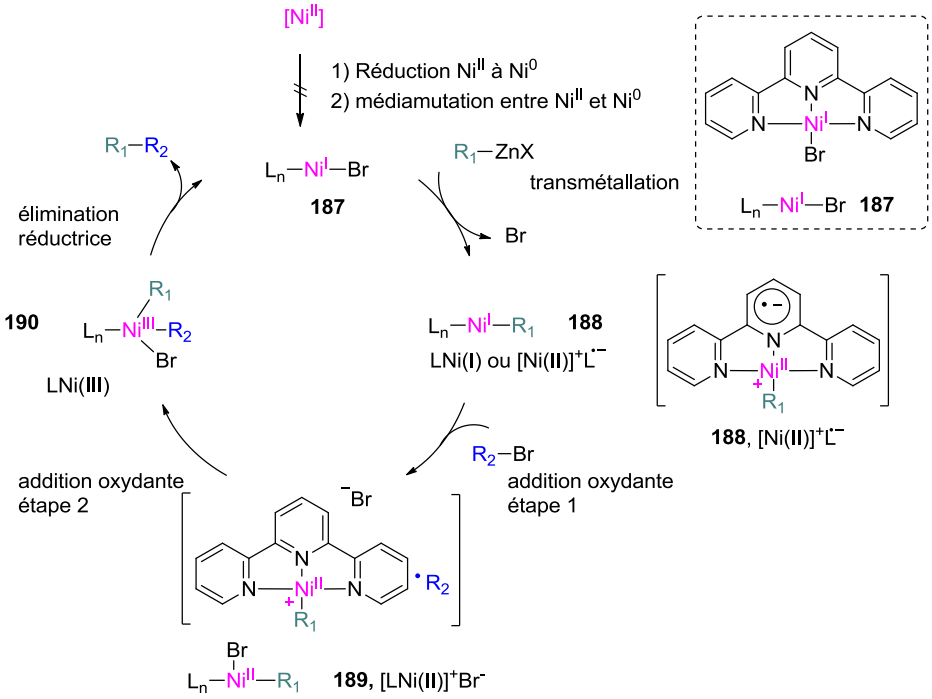


Schéma 119. Cycle catalytique proposé pour couplage de Negishi catalysé par 189

La génération du complexe catalytiquement actif Ni(II)–($L^{\bullet-}$) **188** se fait tout d'abord par une transmétallation avec un organozincique à partir de l'espèce **187** puis par un transfert d'électron intramoléculaire du centre nickel vers le ligand terpyridine. Par la suite, Vicic a montré que, même si les espèces **tpy**–Ni–Br (**187**) et **tpy**–Ni–Me (**185**) possédaient des géométries similaires, la substitution d'un halogénure par un groupe alkyle induit des modifications des propriétés électroniques. En effet, alors que les électrons du complexe **187** sont centrés essentiellement sur le métal, ceux du complexe **185** sont, quant à eux, délocalisés sur le ligand terpyridine.[193] Dans le cycle catalytique, spectroscopiquement, le complexe **188** est mieux représenté comme un nickel (II) possédant un ligand radical anionique.[190] De manière similaire au mécanisme suggéré par Fu, Vicic propose une addition oxydante en deux étapes impliquant des processus redox à la fois centrés sur le ligand et sur le métal. Lors de la première étape, le premier électron nécessaire à l'addition oxydante est fourni par le ligand permettant de générer le radical alkyle $R_2^{\bullet}$ et l'espèce **189** conserve alors son conservation du degré d'oxydation (+II). Lors de la deuxième étape de l'addition oxydante, le second électron est fourni par le métal, et après recombinaison au centre métallique du radical alkyle $R_2^{\bullet}$, le

complexe dialkyle de Ni(III) **192** est généré. L'élimination réductrice permet d'obtenir le produit de couplage et de régénérer le complexe initial L–Ni(I)–Br **187**. La possibilité d'une addition oxydante permettant le passage d'un Ni(I) à un Ni(III) a récemment été montrée par le groupe de Tilley dans le cas de complexe de nickel portant des ligands bis-amides.[194] Par ailleurs, le groupe de Phillips a demontré par des calculs DFT que le profil énergétique des espèces mises en jeu était favorable au mécanisme radicalaire présenté par Vicic.[195]

Ces résultats mécanistiques révèlent bien le potentiel des ligands non-innocents associés au nickel en catalyse, grâce notamment à l'accès à de nombreux états d'oxydation qui peuvent permettre l'utilisation de ce métal pour une large gamme d'applications. Ces complexes nickel possédant des ligands non-innocents pourraient faire écho à la puissance et la robustesse des systèmes au palladium qui possèdent de nombreux degrés d'oxydation accessibles (0, +II, +III, +IV) et qui sont hégémoniques en catalyse.

Le groupe de Cárdenas s'est lui aussi intéressé au développement de réactions C(sp^3)–C(sp^3) de Negishi[180] et a réalisé une réaction tandem de cyclisation et couplage croisé entre un iodoalcane et un organozincique alkyle (Schéma 120).[196] En accord avec les études précédentes des groupes de Vicic et Fu, il suggère que son système catalytique actif est un complexe de Ni(I)–alkyle et que le mécanisme associé met en jeu des espèces radicalaires.

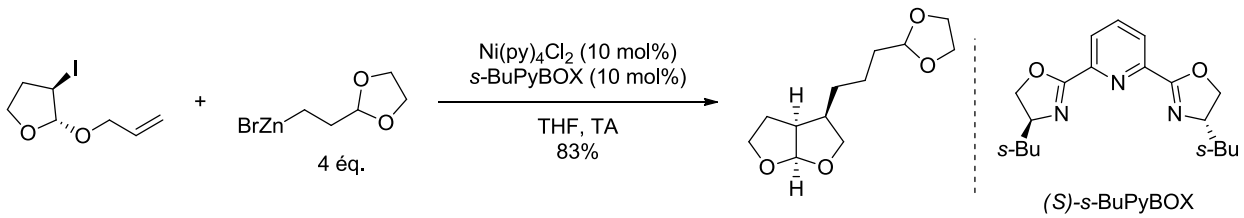


Schéma 120. Cyclisation suivie du couplage croisé de Negishi catalysé par un complexe de nickel

Deux liaisons alkyle-alkyle peuvent être formées *via* cette méthodologie catalysée par un complexe de Ni(I) et Cárdenas met en évidence la présence d'espèces radicalaires générées après la rupture homolytique de la liaison C–I. Le mécanisme proposé de cette réaction est présenté Schéma 121.

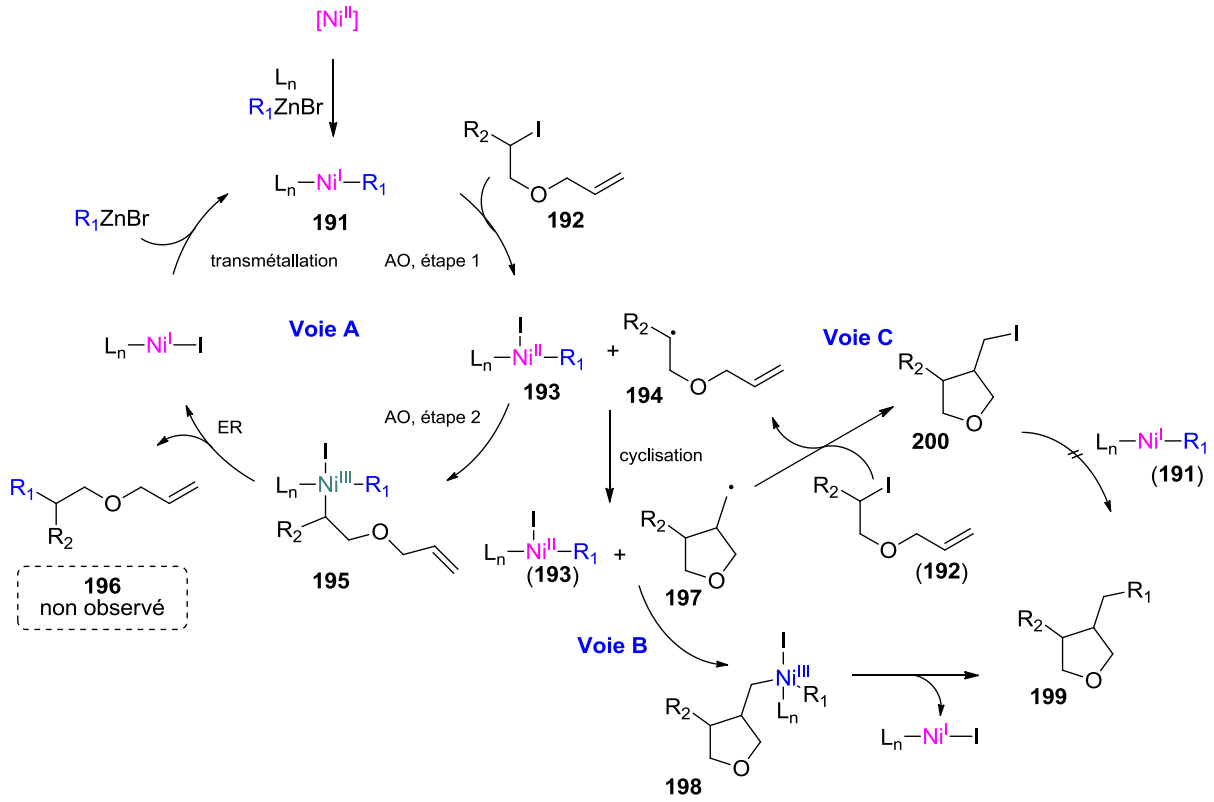


Schéma 121. Mécanisme radicalaire proposé par Cárdenas pour sa réaction tandem de cyclisation-couplage de Negishi

Ce mécanisme met en jeu plusieurs voies du fait de la formation concomitante de radicaux alkyles et de complexe actif de Ni(I) tout au long de la transformation. Le complexe **193** est issu de l'addition oxydante du substrat alkyle **192** sur le complexe de Ni(I) **191** qui génère de manière simultanée l'espèce radicalaire alkyle **194**. Trois voies sont alors possibles à partir des intermédiaires réactionnels **193** et **194**. La voie A, similaire à celle décrite par Vicic et Fu, permet la formation du produit de couplage de Negishi et est empruntée lorsque la recombinaison de **194** sur **193** pour donner le complexe de Ni(III) **195** est plus rapide que la cyclisation de l'espèce **194.** Néanmoins, le produit **196** issu de l'élimination réductrice de l'espèce **195** n'est pas observé dans les conditions réactionnelles. La voie B, quant à elle, est empruntée lorsque l'espèce **194** cyclise en l'espèce **197**. Cette dernière s'additionne sur le complexe **193**, et l'espèce Ni(III) **198** est alors formée. Une étape d'élimination réductrice donne le produit de couplage **201**. Enfin, la voie C est une voie alternative pour l'espèce radicalaire **199** qui peut réagir avec le substrat iodé **192** pour générer l'espèce **200**, et redonne l'espèce **196**. La réaction entre le complexe **193** et **202** donne le produit de couplage **199**. Cette réaction décrite par Cárdenas démontre la complexité des réactions de couplage $C(sp^3)$–$C(sp^3)$ entre un halogénure d'alkyle et un organozincique alkyle. Des espèces Ni(I) et des radicaux alkyles sont mis en jeu et interagissent lors de la transformation. Cet exemple s'inscrit dans la thématique traitée Chapitre I de par la génération d'un substrat redox-actif (**194**).

Ces différents travaux, réalisés par plusieurs groupes, ont mis en évidence le défi que représentent les réactions de couplage alkyle-alkyle de Negishi. Les mécanismes ne sont pas simples, mais les études convergent vers la même proposition : l'espèce catalytique active est un complexe de Ni(I)–alkyle et ce dernier travaille en synergie avec des espèces radicalaires alkyles générées au cours des transformations.

c. Réactions de couplages croisés de Kumada

Les réactions de Kumada ont aussi fait l'objet d'une attention particulière ces dernières années.[167,197] Le groupe de Fu s'est penché sur la réaction de couplage asymétrique, catalysée par un complexe de nickel, entre des électrophiles alkyles, tels qu'une α-bromocétone racémique secondaire, et un organomagnésien aryle. En utilisant un ligand de type bisoxazoline[198] et une source de nickel (II), il a réussi à obtenir, à basse température, les produits de couplage avec de bons rendements et un bon excès énantiomérique (Schéma 122).[199]

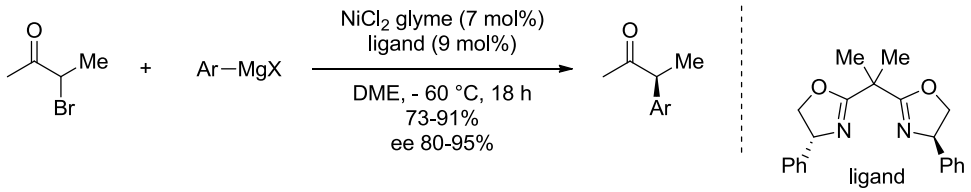


Schéma 122. Couplage asymétrique de Kumada réalisé par le groupe de Fu

Le groupe de Xile Hu a plus particulièrement étudié le mécanisme de la réaction de couplage croisé de Kumada entre des halogénures d'alkyles non activés et un organomagnésien alkyle catalysée par le complexe de nickel, Nickamine **201**. Il a montré que ce complexe était capable de catalyser la réaction entre un halogénure d'alkyle et un réactif de Grignard alkyle pour obtenir le produit de couplage correspondant avec d'excellents rendements (Schéma 123). Le couplage est réalisé à basse température et est applicable à un grand nombre d'halogénures d'alkyle fonctionnalisés primaires ou secondaires.[200]

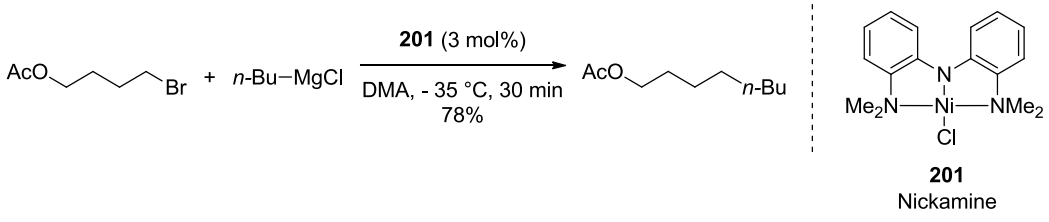


Schéma 123. Réaction de Kumada alkyle-alkyle catalysée par Nickamine

Le mécanisme de la réaction a été étudié (Schéma 124).[179] Un premier cycle catalytique a été proposé, en 2009, par le groupe de Hu pour la réaction de Kumada catalysée par le complexe

Nickamine.[200-202] Celui-ci diffère légèrement de celui suggéré par Fu (Schéma 116) car l'espèce métallique qui initie le cycle catalytique n'est pas du Ni(I) mais du Ni(II). Le couple impliqué dans le cycle serait alors Ni(II)/Ni(IV).

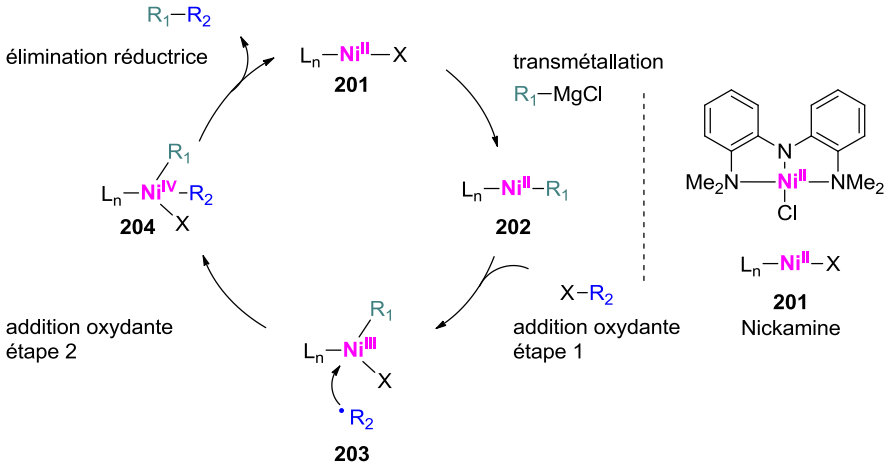


Schéma 124. Cycle catalytique proposé pour la réaction de Kumada alkyle-alkyle catalysée par le complexe Nickamine

L'alkylation du complexe halogéné **201** par le réactif de Grignard génère le complexe alkyle Ni(II) **202**. Après transfert d'électron par l'halogénure d'alkyle, le complexe est oxydé *via* un processus de transfert mono-électronique pour former le complexe **203** en même temps qu'un radical alkyle $R_1^{\bullet}$. Le radical se recombine au centre métallique pour former un complexe bis(alkyl) **204**. Les complexes **203** et **204** n'ont pas un état d'oxydation bien défini : le complexe **203** peut posséder soit un centre Ni(III) et un ligand neutre ou soit un centre Ni(II) et un ligand mono oxydé. L'espèce **204**, quant à elle, peut avoir un nickel au degré d'oxydation LNi(IV), ($L^{\bullet -}$)Ni(III)ou ($L^{(\bullet -)2}$)Ni(II) et Xile Hu n'exclut pas un comportement non-innocent de son complexe Nickamine.[203] Néanmoins, aucun intermédiaire réactionnel n'a été isolé lors de la proposition de ce premier cycle catalytique. Enfin, l'élimination réductrice mène au produit de couplage alkyle-alkyle et régénère le complexe halogéné de départ **201**. Les faits expérimentaux sont en accord avec ce mécanisme proposé. En effet, les complexes L_n–Ni(II)–X **201** et L_n–Ni(II)–R_2 **202**, préparés indépendamment, sont deux espèces catalytiquement compétentes. La réaction stœchiométrique entre un halogénure d'alkyle et le complexe **202** isolé donne le produit de couplage alkyle-alkyle de façon quantitative. A la fin de la réaction, deux complexes de Ni(II), un halogéné et un alkylé tels que L_n–Ni(II)–X et L_n–Ni(II)–R_1 peuvent être isolés. Cependant, ce mécanisme proposé ne répond pas à toutes les interrogations que suscite cette réaction de Kumada : quelle est l'étape cinétiquement déterminante ? Comment le produit de couplage se forme-t-il à partir de radicaux alkyles ? Le mécanisme proposé est-il cinétiquement possible ?

Xile Hu, en 2013, propose un nouveau cycle catalytique pour la réaction de couplage alkyle-alkyle de Kumada catalysée par le complexe Nickamine (**201**), correspondant aux données

spectroscopiques et cinétiques collectées sur cette réaction.[204] Ce cycle met en jeu une addition oxydante bimétallique.[205,206] Il identifie ainsi une espèce intermédiaire clé [L_n–Ni(II)–R_1, (R_1–MgCl)] **D2** responsable de l'activation des halogénures d'alkyle (Schéma 125).

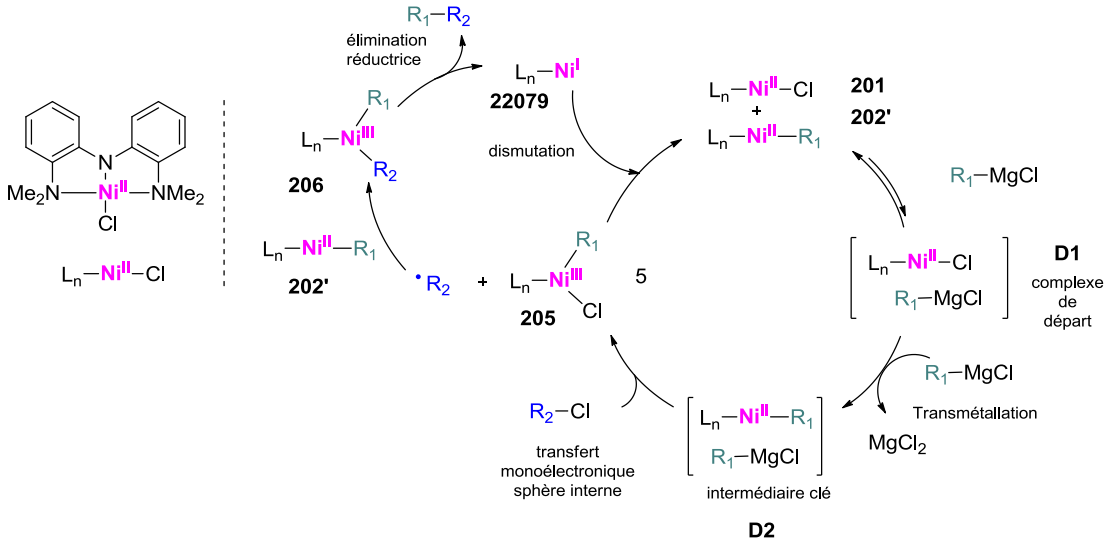


Schéma 125. Mécanisme d'oxydation bimétallique pour la réaction de couplage alkyle-alkyle de Kumada

L'addition oxydante bimétallique de l'halogénure primaire a lieu *via* la génération d'un radical alkyle $R_2^{\bullet}$ qui réagit avec L_n–Ni(II)–R_1 **202'** pour former l'intermédiaire Ni(III) dialkylé **206**. Une élimination réductrice permet la formation de produit de couplage R_1–R_2. Le complexe de Ni(I) **207**, ainsi généré, réagit avec le complexe de Ni(III) **205** pour donner deux complexes de Ni(II), un halogéné **201** et un alkyle **202'**, qui entrent à nouveau dans le cycle catalytique. L'intermédiaire clé cinétiquement déterminant est le complexe **D2**, [L_n–Ni(II)–R_1, (R_1–MgCl)]. Bien que cette étude ne soit applicable qu'à des réactions catalysées par le complexe Nickamine, celle-ci dévoile la mise en jeu d'un mécanisme radicalaire. Ce travail a ainsi permis de mettre en avant le potentiel de ces transformations et la mise en jeu de mécanismes complexes. Les exemples des groupes de Fu et de Hu soulignent que les mécanismes impliqués dans leurs réactions de couplage croisé alkyle-alkyle dépendent fortement de la structure du ligand employé.

Les travaux décrits dans ce chapitre traitant des couplages alkyle-alkyle révèlent les progrès effectués au cours des dernières années afin d'utiliser une source métallique nouvelle et différente du palladium pour les réactions de couplage d'électrophiles alkyles non activés. Des difficultés ont été rencontrées pour mettre en évidence les mécanismes mis en jeu au cours de ces réactions. Il est important de noter que les ligands jouent un rôle majeur dans ces réactions. En effet, en fonction du ligand utilisé, le mécanisme n'est pas le même. Dans le cas de complexes de nickel portant des terpyridines, les travaux de Vicic suggère l'existence d'une coopérativité métal–ligand au travers d'une délocalisation électronique sur le système. L'utilisation de ligands redox non-innocents

pourrait permettre de lever le voile sur ces mécanismes et d'apporter des éléments nouveaux pour la découverte de réactivités nouvelles.

IV.1.2. Formation de liaisons C–C par activation de liaison C–H

Réaliser l'activation d'une liaison C–H couplée à une réaction de fonctionnalisation du substrat est une alternative aux réactions de couplage classiques, et notamment à l'utilisation de substrats pré-fonctionnalisés. Cette méthode permet alors de respecter le principe d'économies d'atomes en réduisant le nombre d'étapes de synthèse pour fonctionnaliser un substrat. La première activation stœchiométrique de liaison C–H réalisée par un complexe de nickel date de 1963 lorsque le groupe de Dubeck[207] synthétise un complexe de nickel cyclopentadienyl[*o*-(phénylazo)phényl)]. L'*ortho* métallation impliquant la rupture de la liaison C–H a été réalisée par l'utilisation de ce complexe de Ni(II). Dans les années 2000, un regain d'intérêt pour le développement de versions catalytiques d'activation de liaisons C–H au nickel a vu le jour.

Le groupe d'Itami, dès 2011, a décrit la première arylation d'azoles avec des substrats hétéroaryliques.[208,209] Son approche novatrice, grâce à l'utilisation d'un complexe de nickel stable à l'air, permet d'isoler une large gamme d'azoles ou d'esters substitués avec de très bons rendements. L'utilisation du complexe Ni(dcype)$(CO)_2$ (dcype : 1,2-bis(dicyclohexylphosphino)éthane) rend cette méthodologie plus attractive, contrairement au système Ni$(COD)_2$/dcype, plus instable. Le catalyseur clé de la réaction a été isolé et caractérisé comme étant un pivalate arylique de nickel (II).[208] Cette méthodologie a été appliquée pour réaliser la synthèse de la muscoride A (Schéma 126).[210]

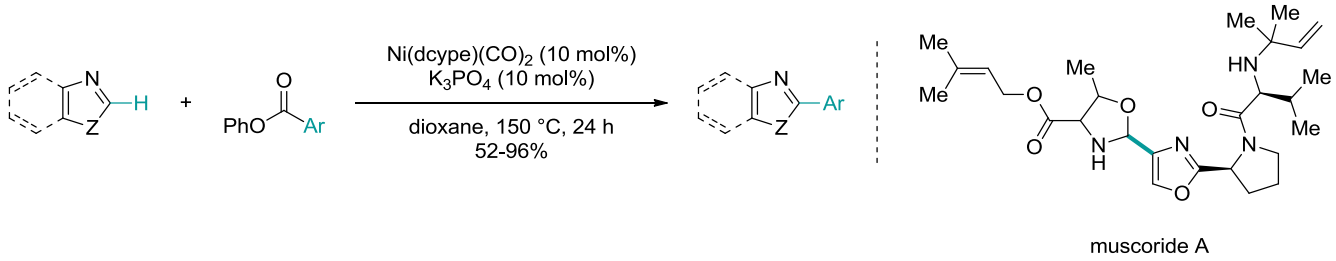


Schéma 126. Arylation d'azoles avec substrats hétéroaryliques

La même année, le groupe de Chatani s'intéresse à l'activation de liaisons C–H dirigée en *ortho* lors de son étude de la réaction de cycloaddition oxydante d'amides aromatiques avec des alcynes.[211] Dans la réaction, le groupe 2-pyridylméthyle porté par la fonction amide agit comme un groupe directeur et permet ainsi, après cyclisation de l'amide sur l'alcyne, de former des 1-isoquinolones. Poursuivant ses recherches sur l'activation de liaison C–H par le nickel, Chatani propose en 2013 l'activation C–H en *ortho* de systèmes amides aryliques[212] et l'arylation de liaison C–H aliphatiques.[213] Pour ces trois réactions, l'intermédiaire de nickel (II) supposé **208** utilise la

fonction portée par le groupe amide comme groupe directeur pour fonctionnaliser sélectivement la position *ortho* (Schéma 127).

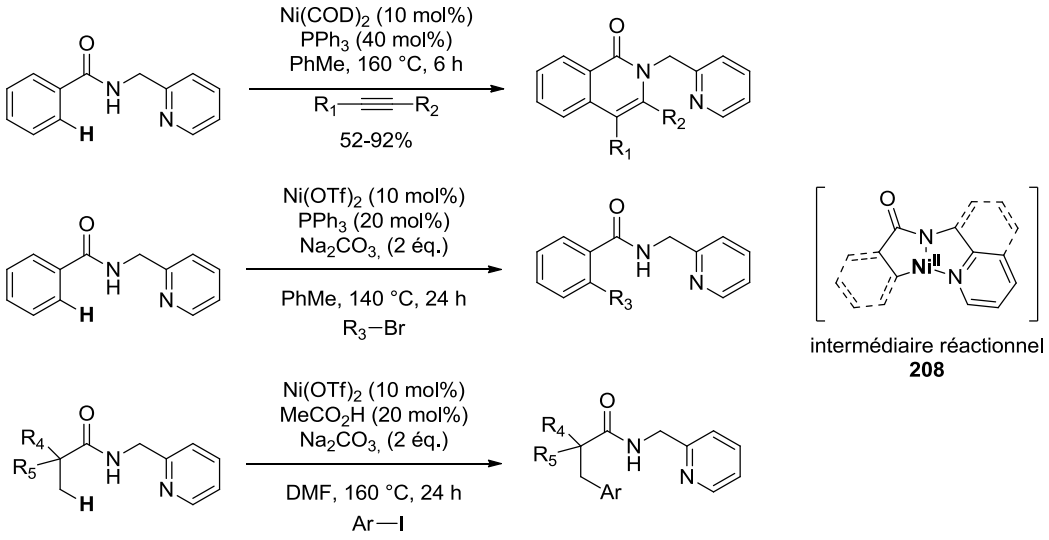


Schéma 127. Exemples de réactions de C–H activation catalysées au nickel

Néanmoins, cette approche nécessite la présence de groupes directeurs bidentes spécifiques sur les substrats, présence qui compromet le principe d'économie d'atomes prôné par les réactions d'activations C–H. Le groupe d'Ackermann a alors développé la réaction d'annulation d'alcynes et d'anilines portant des groupes directeurs pouvant être retirés facilement.[214] Cette réaction tandem d'activation C–H et de couplage N–H permet de synthétiser une large gamme d'indoles, composés clés en chimie médicinale ou bio-organique. Pour synthétiser de telles structures de manière chimiosélective, à partir de substrats portant des groupes directeurs facilement clivables, Ackermann a développé une nouvelle méthode *via* activation C–H /couplage N–H en l'absence de sels de métaux comme oxydants (Schéma 128). Les résultats obtenus par deutériation sont en accord avec le mécanisme proposé. La première étape du cycle catalytique consiste en une activation réversible des liaisons C–H/N–H de l'aniline. Une insertion migratoire suivie d'une élimination réductrice mène à l'indole désiré et le complexe de nickel actif est alors régénéré.

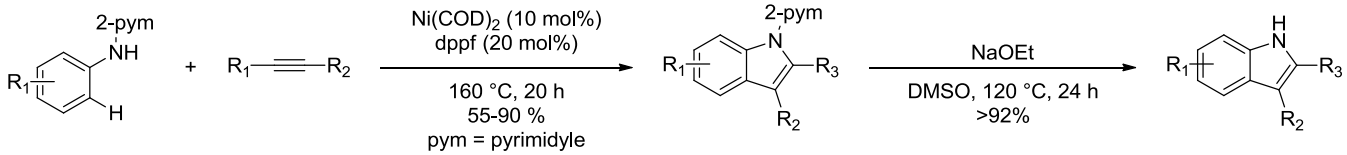
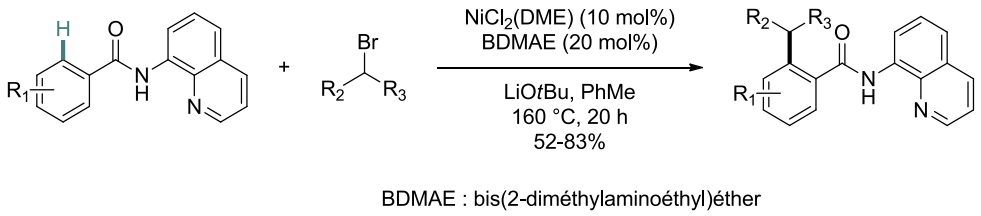


Schéma 128. Annulation d'alcynes et d'anilines

Un autre défi est de développer des méthodes de fonctionnalisation de liaisons C–H avec des halogénures d'alkyles inactivés. Les halogénures d'alkyles secondaires par exemple, ont tendance à être soumis plus facilement à des β-H éliminations qu'à des additions oxydantes. Ainsi, Ackermann a

réalisé récemment[215] la C–H alkylation d'arènes par des halogénures d'alkyles secondaires catalysée par un complexe de nickel (II) (Schéma 129).



BDMAE : bis(2-diméthylaminoéthyl)éther

Schéma 129. C–H alkylation d'arènes catalysée par un complexe de Ni(II)

Dans cette réaction, les chlorures d'alkyles secondaires ont été utilisés comme électrophiles et ces substrats s'avèrent aussi efficaces que leurs homologues bromés. Cette méthodologie n'est pas uniquement limitée à l'utilisation d'arènes mais peut également être utilisée avec des indoles hétérocycliques afin de produire les indoles désirés avec de bons rendements. Lors de l'étude du profil réactionnel, l'acidité de la liaison C–H influence fortement l'étape d'activation de cette liaison, ce qui est démontré par une meilleure conversion des substrats portant des groupes électro-attracteurs au cours de cette transformation.

IV.1.3. Couplage via réaction de Heck

La réaction de Heck représente une des méthodes les plus efficaces pour la formation des liaisons C–C lors de la fonctionnalisation d'oléfines. Le palladium est le métal communément employé. Néanmoins, cette réaction a pu bénéficier des nombreux avantages de la catalyse au nickel. Des études préliminaires de calculs DFT ont été effectuées par le groupe de Guo afin de comparer le comportement du nickel et du palladium dans les réactions de Heck.[216] Il a été montré que les barrières d'énergie pour l'addition oxydante et l'insertion migratoire étaient plus basses pour le nickel que pour le palladium. En revanche, ce dernier est plus efficace pour réaliser des étapes de β-H éliminations et pour régénérer le catalyseur. De même, l'étape d'élimination réductrice est plus difficile pour les complexes de nickel de par la plus haute énergie de la liaison Ni–H comparée à la liaison Pd–H. Le mécanisme de cette réaction est assez similaire à celui des réactions de couplage (Schéma 130).

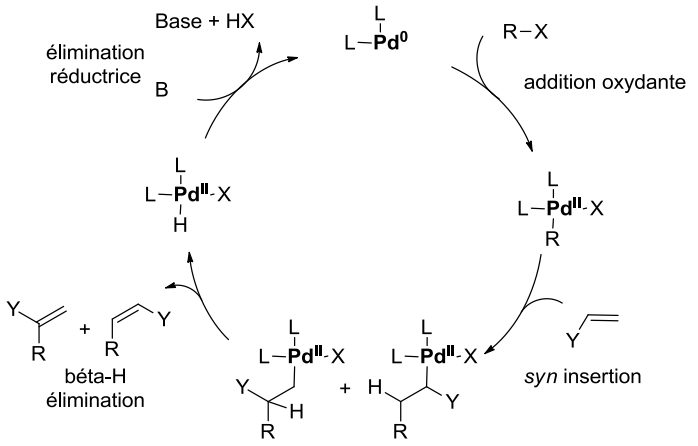


Schéma 130 Mécanisme type pour la réaction de Heck

Dans le cas d'un halogénure d'aryle de type R–X, après addition oxydante, le complexe de palladium catalytiquement actif est obtenu. Après coordination de l'oléfine puis insertion migratoire *syn*, l'alcène substitué est obtenu à l'issue de la dernière étape de β-H élimination. Une élimination réductrice en présence de base permet de régénérer le catalyseur. La stéréosélectivité de la réaction peut être modifiée lors de l'étape d'insertion migratoire en fonction du catalyseur employé. Deux voies sont alors possibles pour l'insertion migratoire. Une première voie implique la dissociation du métal et du ligand pour former un complexe neutre auquel se coordine l'oléfine. La migration du groupe R est alors influencée par les facteurs stériques et des alcènes linéaires substitués en position terminale de l'oléfine sont formés. Dans une seconde voie, la dissociation du ligand anionique génère un catalyseur cationique. L'étape d'insertion migratoire subséquente est principalement régie par les facteurs électroniques. L'insertion du groupe R a lieu sur le carbone le plus électro-enrichi de l'oléfine, *i.e.* le plus substitué et permet ainsi la formation d'alcènes ramifiés.[217]

La méthode traditionnelle utilise des alcènes pauvres en électrons tels que les styrènes ou les acrylates qui voient l'addition se faire en position terminale de l'oléfine. Cependant, si un catalyseur cationique est formé après dissociation de l'halogénure ou du triflate, celui-ci réagit préférentiellement et efficacement avec les alcènes riches en électrons. Le groupe de Skrydstrup[218] l'a constaté en réalisant la réaction entre des triflates d'aryles et des éthers d'énol riches en électrons catalysée par un complexe de nickel (Schéma 131).

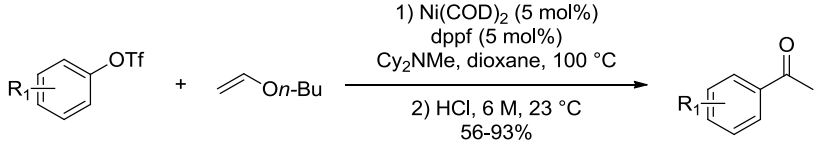


Schéma 131. Réaction de Heck entre triflates d'aryles et éthers d'énol riches en électrons

Cependant, pour des oléfines n'étant ni électro-enrichies, ni électro-appauvries et n'ayant donc pas de biais électronique, la réaction de Heck donne généralement un mélange de produits linéaire et ramifié provenant de l'addition de l'électrophile en position interne ou terminale de l'alcène.

Jamison a réalisé en 2011 la première réaction de Heck hautement sélective entre des oléfines non activées telles que l'éthylène ou des α-oléfines catalysées et des halogénures de benzyle par le complexe $Ni(COD)_2$ (Schéma 132).[219] La réaction permet d'obtenir, de manière hautement sélective, les oléfines 1,1-disubstituées et non pas les oléfines 1,2-disubstituées. Jamison propose que la réaction ait lieu *via* un mécanisme cationique. Il suggère que le métal se place sur le carbone le moins substitué de l'oléfine. Grâce à une liaison plus courte entre le centre Ni et le ligand, il est possible que les facteurs stériques dirigent la réaction. Ainsi, la liaison Ni–ligand peut faire la différence entre un hydrogène et un substituant alkyle sur l'alcène. Cependant, cette réaction nécessite la présence du catalyseur $Ni(COD)_2$ qui n'est pas stable à l'air. Jamison a donc développé pour cette réaction, en 2013, un nouveau catalyseur au nickel (II) stable à l'air (Schéma 132).[220]

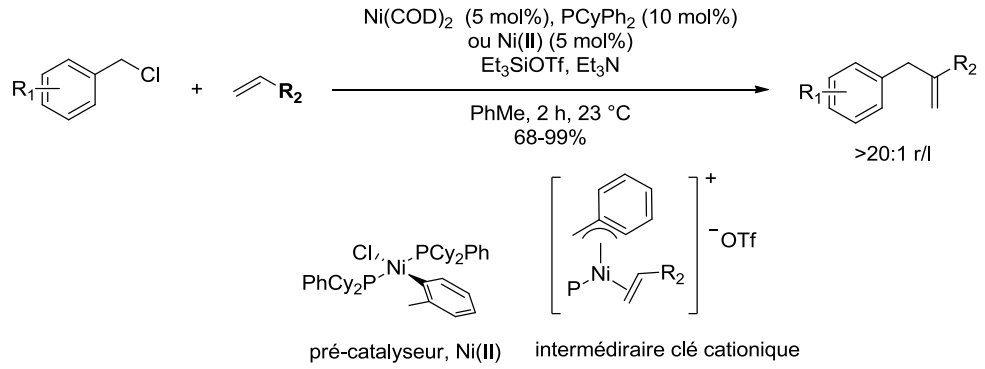


Schéma 132. Réaction de Heck entre une oléfine non activée et un chlorure de benzyle

Jamison a proposé en 2014 une nouvelle méthode pour la réaction de Heck qui permet le couplage entre des électrophiles aryliques et des oléfines non activées (Schéma 133). Une large gamme d'électrophiles, tels que des triflates, des chlorures ou encore des sulfonates d'aryles, peut être utilisée avec des oléfines non activées pour donner de manière hautement sélective le produit ramifié (>37 :1 r/l). Cette réaction met en évidence la valeur ajoutée du nickel qui permet de faire réagir des électrophiles récalcitrants, habituellement non activés par le palladium *via* addition oxydante.

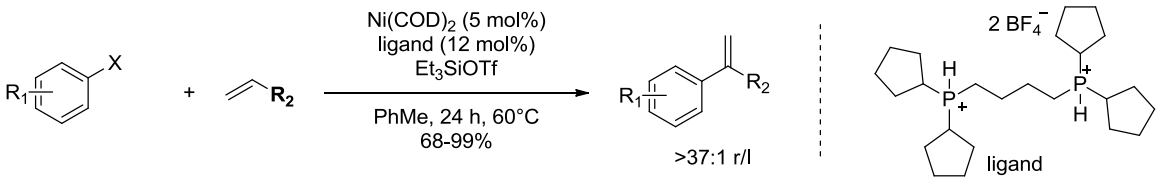


Schéma 133. Réaction de couplage entre électrophiles aryliques et oléfines non activées

Les réactions de Heck catalysées par des complexes de nickel s'avèrent une alternative efficace à l'utilisation du palladium. De plus, le nickel permet d'activer de manière très efficace de nombreux substrats peu enclins à réagir tels que les triflates d'aryle ou encore les chlorures d'aryles.

IV.1.4. Réaction de couplage croisé réducteur

Traditionnellement, les réactions de couplage croisé mettent en jeu deux espèces, une nucléophile et une électrophile. Le couplage de deux espèces électrophiles comme un halogénure d'alkyle et un halogénure d'aryle offre de nombreux avantages par rapport aux couplages traditionnels. Ce couplage direct entre deux électrophiles permet de ne pas passer par un réactif organométallique de type RMgX ou RZnX, sensible à l'eau et à l'air. Néanmoins, maîtriser la sélectivité de cette réaction reste toujours délicat.

Le groupe de Weix s'est intéressé à ce type de couplage croisé d'électrophiles catalysé par du nickel (Schéma 134). Il a montré que sa réaction de couplage catalysée par $NiI_2.xH_2O$ permettait, à partir d'un iodure d'aryle et d'un iodure d'alkyle, d'obtenir de manière hautement sélective, les produits de couplage et non les produits de dimérisation des deux électrophiles de départ.[221] Weix souligne que le mécanisme de cette réaction n'est pas un mécanisme classique de réaction de couplage croisé.

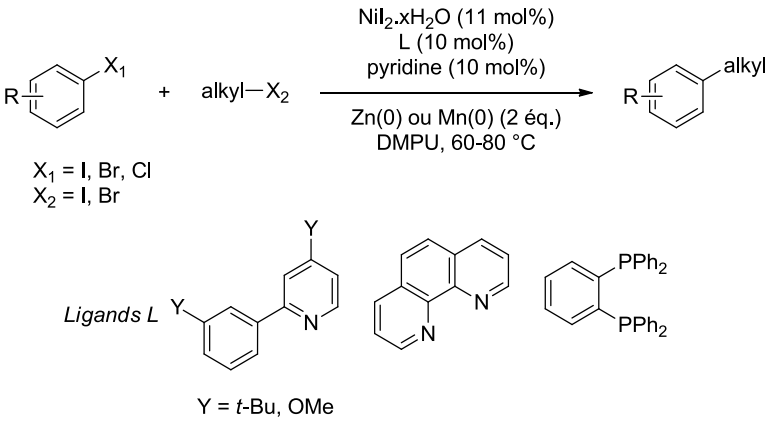


Schéma 134. Couplage croisé entre deux électrophiles catalysé par un complexe de nickel

En effet, une étude mécanistique approfondie[222,223] a suggéré que deux voies étaient combinées lors de cette réaction, une de type organométallique et une autre de type radicalaire (voies I et II, Schéma 135).

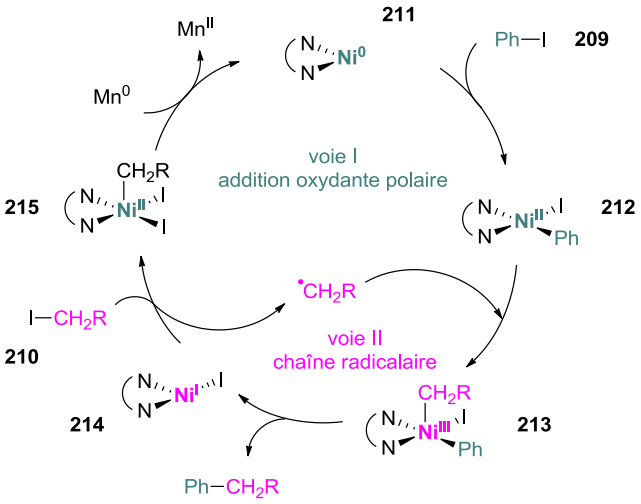


Schéma 135. Mécanisme du couplage réducteur entre deux halogénures d'alkyle et d'aryle catalysée par $NiI_2.xH_2O$

L'addition oxydante de l'halogénure d'aryle **209** sur le Ni(0) génère un intermédiaire Ni(II) **212**. De son côté, l'halogénure d'alkyle **210** subit une rupture homolytique de sa liaison C–halogène pour former un radical qui va se coordiner sur l'intermédiaire Ni(II) **212** pour former une espèce Ni(III) **213**. Après élimination réductrice, le produit de couplage alkyle-aryle est formé, de même que l'espèce Ni(I) **214** résultante. Une nouvelle oxydation du Ni(I) *via* un transfert d'électron génère l'intermédiaire **215** Ni(II), qui est réduit par du manganèse pour redonner l'espèce catalytiquement compétente **211**. Cette réaction met en évidence tous les états d'oxydation auxquels le nickel peut accéder : les états Ni(0)/Ni(II) sont accessibles *via* une addition oxydante plus facile pour les halogénures d'aryles et les états Ni(I)/Ni(III) atteints *via* une réaction radicalaire initiée par la formation d'un radical alkyle. Ce mécanisme complexe montre le potentiel de ce métal à réaliser de nouvelles réactions *via* des mécanismes encore complexes mais qui suscitent tout notre intérêt.

IV.1.5. Conclusion

La catalyse au nickel est devenue un domaine d'étude très actif depuis quelques années. Pour faire face à la demande grandissante de l'industrie qui souhaite mettre en œuvre de nouvelles méthodes éco-compatibles, de nombreux groupes se sont intéressés à l'utilisation du nickel, métal moins coûteux que le palladium par exemple (0,02 €/kg *vs.* 22 020 €/kg, source : NASDAQ). De nombreuses réactions ont ainsi été étudiées et les mécanismes impliqués se sont révélés plus complexes que prévu. Néanmoins, les propriétés du nickel ont permis d'obtenir des réactivités complémentaires à celles obtenues *via* l'utilisation d'autres métaux (cf. électrophiles non activés). Le développement des réactions de couplage alkyle-alkyle $C(sp^3)$–$C(sp^3)$ catalysées par le nickel connaît un véritable essor. Les résultats obtenus valident l'utilisation du nickel en lieu et place des sources

métalliques utilisées habituellement. Les ligands non-innocents associés au nickel peuvent agir en coopérativité. Ainsi, l'utilisation de ces complexes pourrait apporter une meilleure compréhension de ces systèmes et des espèces catalytiques actives mises en jeu et permettre l'accès à des réactivités nouvelles.

IV.2. Résultats pour les réactions de couplages croisés catalysées par des complexes de nickel portant des ligands non-innocents

IV.2.1. Préparation des ligands et étude des complexes de nickel correspondants

IV.2.1.1. *Préparation des ligands*

Notre intérêt s'est porté sur des complexes de nickel (II) et de nickel (I) portant des ligands de type iminopyridine ou aldiminopyridine. Ayant obtenu des résultats intéressants en C–H activation au fer, nous avons préparé des analogues au ligand **4**, portant soit un bras imine **151** et **152**, soit un bras aldimine **216**. Ils ont été obtenus facilement *via* une condensation entre la 2,6-diacétylpyridine ou la 2,6-pyridinecarboxaldéhyde respectivement et l'aniline d'intérêt.

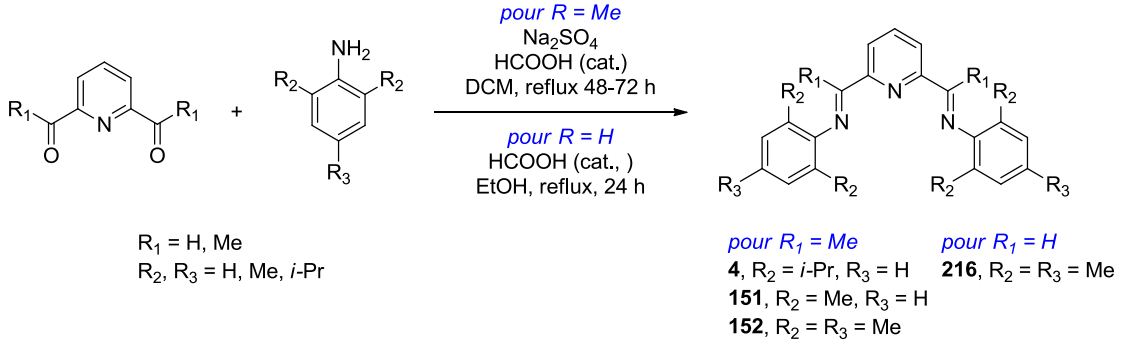


Schéma 136. Synthèse de bis(imino) ou bis(aldimino)pyridines

De nombreuses études utilisent des complexes métalliques actifs portant des ligands de type (imino)pyridine symétriques et possédant deux imines électroniquement ou stériquement équivalentes.[28] Nous avons jugé opportun de préparer un ligand portant à la fois un motif pyrazole et un motif imine afin de tester son activité en catalyse. Le ligand **221** a alors été synthétisé à partir de la 2,6-dibromopyridine en cinq étapes. Lors de la première étape, après l'échange halogène-lithium, l'ajout de l'électrophile, le *N,N*-diméthylacétamide permet d'obtenir la 2-bromoacétylpyridine **217**. Une étape de protection de la fonction cétone par l'éthylène glycol en conditions acides génère le dérivé protégé par un groupe dioxolane **218**. Ce dernier peut ainsi résister à l'attaque nucléophile du pyrazole sur le carbone portant le brome pour former l'espèce **219**. Une étape de déprotection en

conditions acides permet de régénérer la cétone libre qui réagit avec la di*iso*propylaniline pour donner le ligand pince désiré de type NNN possédant à la fois un motif imine et un motif pyrazole **221** (Schéma 137).

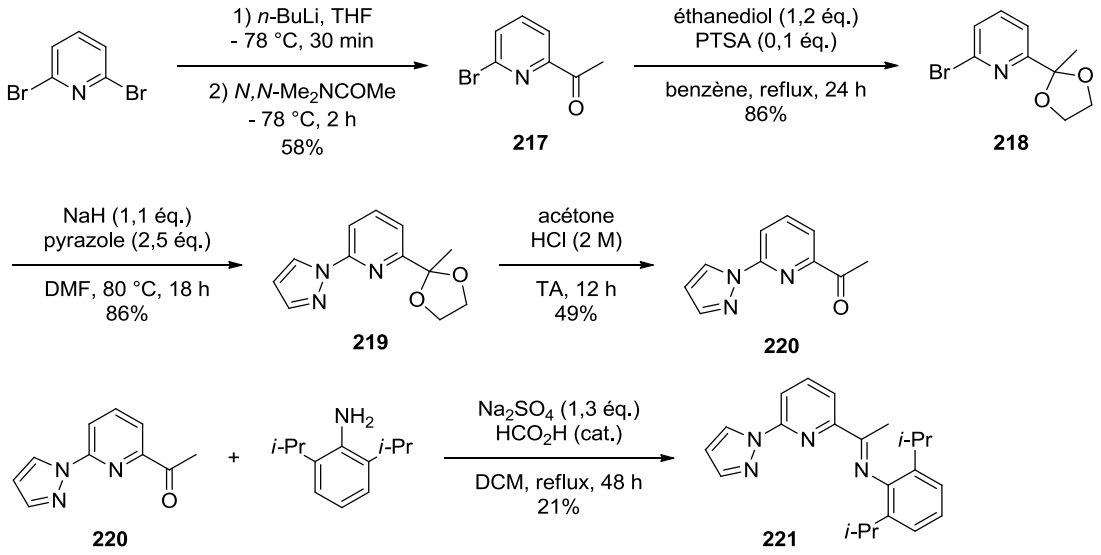


Schéma 137. Dérivé pyrazole

D'autres ligands tridentes ont été synthétisés et possèdent non pas un motif pyridine mais un motif triazole. Dans un premier temps, un ligand tridente de type bis(benzo)triazole **223** a été préparé avec un faible rendement d'après une méthodologie décrite par le groupe de Katritzky.[224,225] La première étape consiste en une étape de sulfonylation du benzotriazole pour donner **222**, suivie de la formation de la liaison amide entre l'acide carboxylique et le dérivé triazole. Le faible rendement obtenu de 10% a été amélioré en modifiant l'étape de traitement et de purification. Dans un second temps, un ligand bidente benzotriazole **224** a été synthétisé avec un très bon rendement de 87% *via* le protocole modifié (Schéma 138).

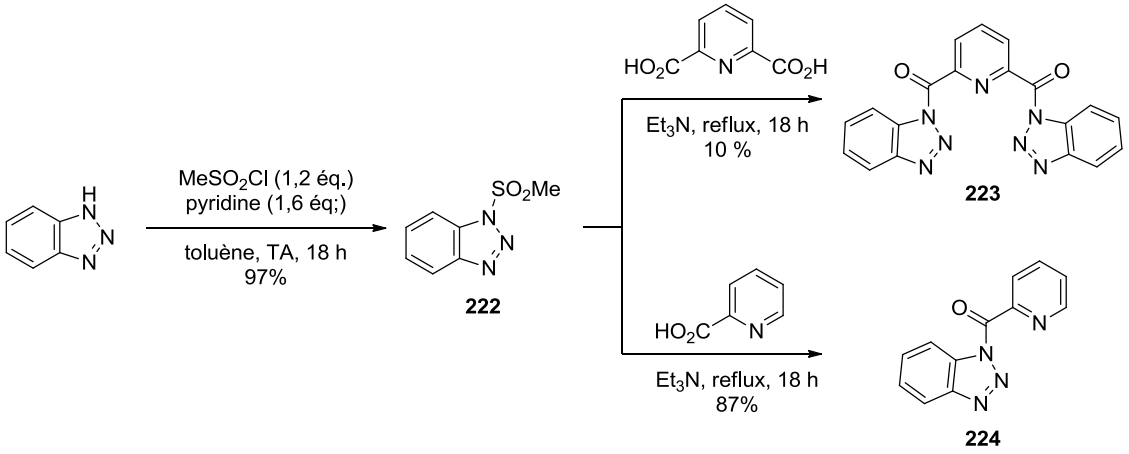


Schéma 138.Synthèse de ligands bis(benzo)triazole et mono(benzo)triazole

Ensuite, un autre type de ligand possédant un motif triazole a suscité notre intérêt. Ce ligand ne possède pas de lien amide, ce qui pourrait lui permettre de participer à des réactions catalytiques en milieu basique. Deux voies de synthèse *via* deux méthodes de chimie-click ont été testées pour générer les ligands d'intérêt de type bistriazole **226**.[226-229] Une première voie monotope, caractérisée par la déprotection *in situ* de l'alcyne **225** et la génération *in situ* de l'azoture d'aryle a permis d'obtenir le bistriazole désiré **226** avec un très faible rendement de 10% (Schéma 139).

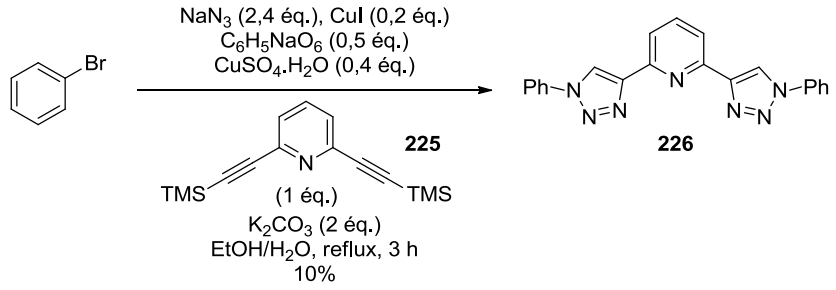


Schéma 139. Synthèse monotope du ligand bistriazole

Afin d'optimiser le rendement, nous nous sommes tournés vers une deuxième voie de synthèse non pas monotope mais séquentielle. Une réaction de Sonogashira pallado-catalysée entre la 2,6-dibromopyridine et le triméthylsilylacétylène permet de générer le dérivé diéthynyle protégé par une groupe triméthylsilyle (TMS) qui est par la suite déprotégé en milieu basique. En parallèle, l'azoture de phényle est généré à partir de l'iodobenzène. Les deux espèces générées indépendamment sont alors mise en présence dans les conditions réactionnelles décrites dans le schéma ci-dessous pour permettre l'obtention du ligrand tridente bistriazole **226** avec un rendement de 45% (Schéma 140).

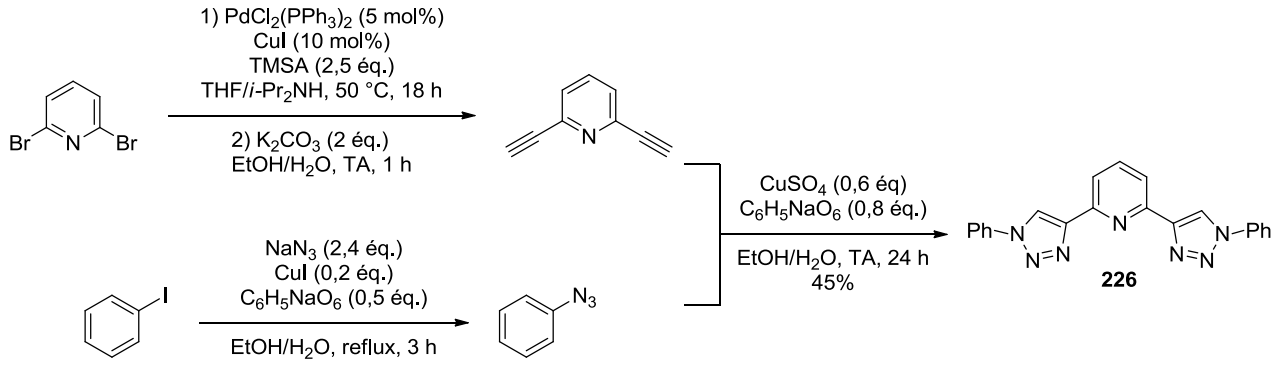


Schéma 140. Synthèse de ligand bidente triazole, version séquentielle

Nous avons également synthétisé le ligand bidente triazole **228** *via* la procédure séquentielle utilisant l'alcyne protégé **227** avec un rendement de 56% (Schéma 141).

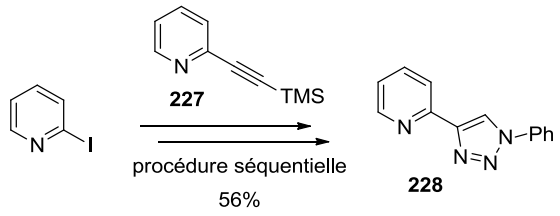


Schéma 141.Synthèse du ligand triazole bidente *via* la procédure séquentielle

Il nous a paru important de nous intéresser à un autre type de géométrie de ligand, les ligands bidentes. En nous référant à notre étude d'activation de liaison C–H au fer, il semble que la présence d'un seul motif iminopyridine redox-actif permette de générer, après une étape de réduction sur le complexe métallique, une espèce non-innocente catalytiquement compétente. Nous avons ainsi préparé une série de ligands de type mono(imino)pyridine ou mono(aldimino)pyridine. Dans un premier temps, les ligands aldiminopyridines **239-243** ont été obtenus *via* une étape de condensation entre l'aniline désirée et la pyridinecarboxaldéhyde **217** avec de bons rendements allant de 63 à 96% (Schéma 142).

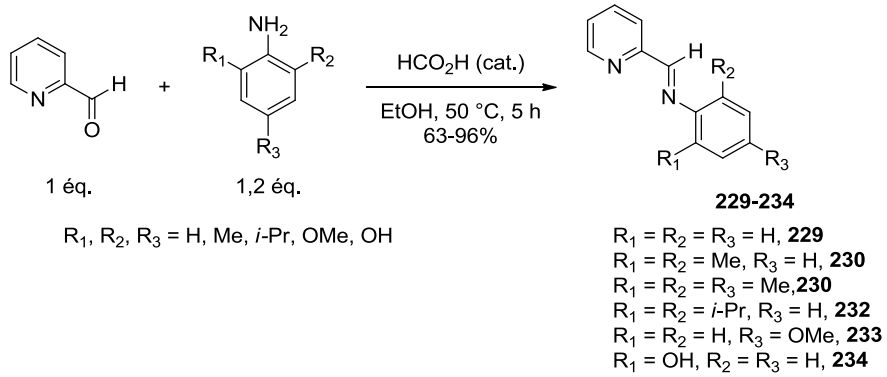


Schéma 142. Synthèse de ligands aldiminopyridines

Un ligand possédant un cycle pyrrole **235** à lui aussi été synthétisé (Schéma 143).

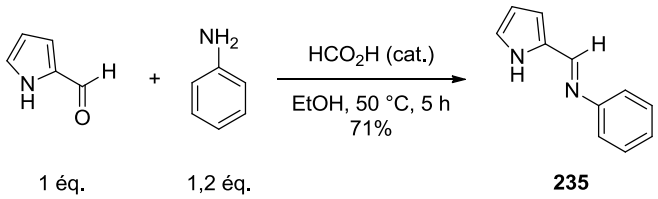


Schéma 143. Ligand iminopyrrole

Dans un deuxième temps, nous avons synthétisé deux ligands **236** et **237** de type mono(imino)pyridine issus de la condensation entre l'acétylpyridine et une aniline avec de bons rendements allant de 83 à 95% (Schéma 144).

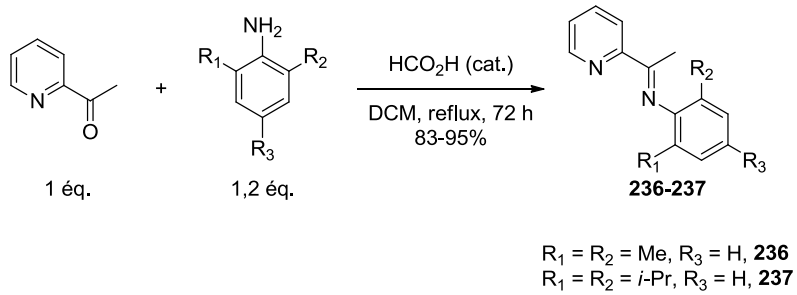


Schéma 144. Synthèse de ligands mono(imino)pyridines

Il est très facile d'apporter des modifications stériques et électroniques à cette famille de ligands, que ce soit sur la pyridine ou sur les groupements aryles. L'introduction d'encombrement stérique en *ortho* de l'azote de la pyridine pourrait permettre d'obtenir des ligands ayant une géométrie différente. Ainsi, plusieurs ligands encombrés **239-243**, possédant un biais électronique ou non ont été préparés *via* une voie de synthèse en trois étapes à partir de la la 2,6-dibromopyridine. Le Schéma 145 présente les deux étapes de synthèse des ligands à partir de la 2-bromoacétylpyridine **217**. Cette dernière, en présence d'un acide boronique arylique, dans des conditions de couplage de Suzuki-Miyaura génère le produit désiré (**238a-e**). Enfin, une dernière étape de condensation entre le composé **238a-e** et la di*iso*propylaniline, avec des conditions mises au point au laboratoire, nous a permis d'obtenir les ligands **239-243** avec de bons rendements.

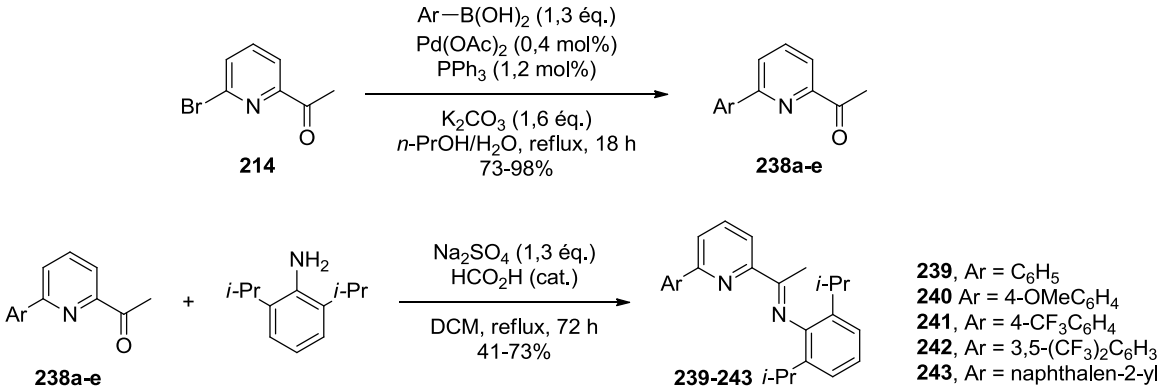


Schéma 145. Synthèse de ligands

Grâce à ces ligands, de nombreux complexes au nickel ont été préparés afin d'être utilisé lors d'essais catalytiques.

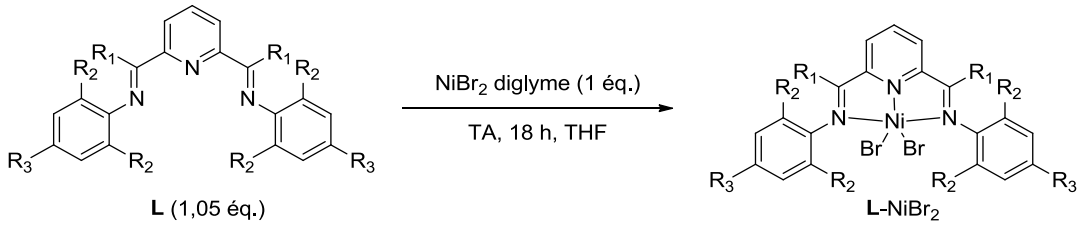
IV.2.1.2. *Préparation et étude des complexes de nickel (II) et nickel (I)*

a. Complexes de Ni(II)

Afin de s'assurer de la bonne formation des complexes pendant les réactions d'intérêt, nous avons décidé de synthétiser, d'isoler et caractériser les complexes de Ni(II). Les complexes obtenus,

sous forme de poudres colorées, ont alors été caractérisés par spectroscopies de masse et infra-rouge avec des rendements allant de corrects à bons. Afin d'obtenir des cristaux de ces complexes, des tentatives de cristallisation ont été effectuées. Les spectres RMN ^{1}H de chaque complexe ont été également enregistrés, néanmoins, à cause du caractère paramagnétique de ces complexes, certains spectres s'avèrent difficile à analyser. Il convient de noter que le spectre enregistré ESI-MS des complexes montre généralement un signal pour un complexe ayant perdu un atome de brome. Ce phénomène est retrouvé pour de nombreux complexes de nickel dibromés dans la littérature.[230,231]

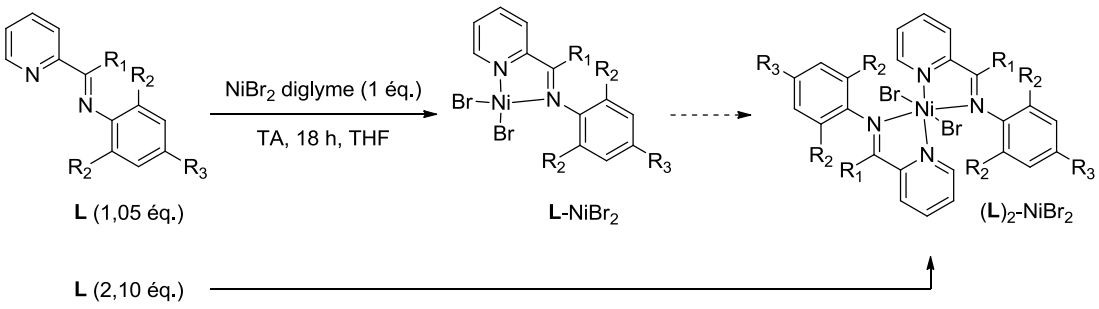
Tout d'abord, des tentatives de complexation des ligands benzotriazoles ont été effectuées. Nous nous sommes heurtés à des problèmes de solubilité à la fois dans le THF et l'acétonitrile, à température ambiante et même à reflux. Aucune poudre n'a pu être obtenue dans ces conditions. Pour les ligands tridentes possédant un motif imino- ou aldiminopyridine, la complexation par une source de Ni(II), *i.e.* $NiBr_2$ diglyme s'est effectuée à température ambiante dans le THF pendant une nuit (Schéma 146).



R_1 = Me, R_2 = *i*-Pr, R_3 = H, **4**-$NiBr_2$
R_1 = R_2 = Me, R_3 = H, **151**-$NiBr_2$
R_1 = R_2 = R_3 = Me, **152**-$NiBr_2$
R_1 = H, R_2 = R_3 = Me, **216**-$NiBr_2$

Schéma 146. Synthèse de complexes de Ni(II) tridentes

Enfin, des complexes de nickel (II) portant des ligands bidentes, aldimino- ou iminopyridines, ont eux aussi été préparés *via* le même protocole **229**-$NiBr_2$ et **231**-$NiBr_2$ (Schéma 147). Un complexe (**229**)$_2$-$NiBr_2$, possédant deux ligands coordinés sur le centre métallique a été également synthétisé *via* l'ajout de deux équivalents de ligands par rapport au nickel.



R_1 = R_2 = R_3 = **229**-$NiBr_2$ et (**229**)$_2$-$NiBr_2$
R_1= R_2 = R_3 = Me, **231**-$NiBr_2$
R_1 = R_2 = H, R_3 = OMe, **233**-$NiBr_2$ →(**233**)$_2$-$NiBr_2$

Schéma 147. Synthèse de complexes de Ni(II) bidentes

La structure exacte à l'état solide du complexe **233**-$NiBr_2$ a été déterminée par diffraction des rayons X sur des cristaux obtenus après évaporation dans le dichlorométhane (Figure 3). Une stucture monomérique de nickel (II) est obtenue et présente les caractéristiques d'un octahèdre légèrement déformé. L'atome de nickel est coordiné à deux bromes et à quatre azotes de deux ligands bidentes de type mono(imino)pyridine. L'atome de nickel se situe dans le plan de coordination N_6–N_8–Br_4–Br_3 et les atomes N_5 et N_7 se positionnent de part et d'autre du plan en apical. Les angles de liaisons N_5NiN_7 (171.661(1)°) N_6NiBr_4 (171.17(7)°) N_8NiBr_3 (169.19(8)°) montrent que le complexe n'a pas une géométrie d'octahèdre parfait. Les liaisons Ni–Br sont légèrement différentes (2,518(5) Å vs. 2,601(5) Å) et sont plus longues que les liaisons Ni–N(imine) (2,157(3) Å vs. 2,139(3) Å) ou encore que celles Ni–N(pyridine) (2,063(3) Å vs. 2,044(3) Å). Cette structure à l'état solide diffère de celle rapportée pour des complexes de nickel portant des ligands similaires à base de pyridine. Le groupe de Laine rapporte ainsi la formation à l'état solide d'une espèce dinucléaire de nickel (II) coordiné par deux atomes d'azotes (pyridine) et de deux bromes pontants en position *cis*.[232] D'un point de vue catalytique, nous pouvons nous demander sous quelle forme existe le complexe en solution. Il semble que l'espèce en solution soit un complexe de nickel coordiné à un seul ligand bidente *via* les deux azotes et à deux bromes. Dans la littérature, des complexes tétraédriques de nickel (II) monomérique portant un ligand de type bipyridine ont été rapportés.[233] De plus, des travaux de Brookhart ont montré que des complexes de Ni(II) et Pd(II) portant des ligands di azotés étaient actifs sous forme monomérique en solution.[234,235] Afin de confirmer la présence d'un seul ligand sur le métal en solution, nous avons synthétisé le complexe (**233**)$_2$-$NiBr_2$. En solution, l'analyse du spectre de masse met en évidence que deux ligands et deux bromes sont coordinés au nickel (II). Le complexe **229**-$NiBr_2$ porterait un seul ligand en solution et pourrait être en équilibre avec une forme métallique liée à deux ligands, qui serait quant elle la forme la plus stable à l'état solide.

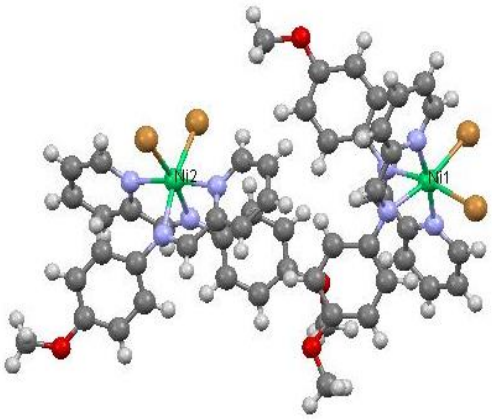


Figure 3. Structure RX de 229-NiBr2

Afin d'introduire de l'encombrement stérique sur les ligands mono(imino)pyridine bidente, nous avons tenté de préparer plusieurs complexes portant un substituant aryle en *ortho* de l'azote de la pyridine. L'utilisation d'acétonitrile et non pas de THF pour des raisons de solubilité a permis de générer les complexes d'intérêt. Alors qu'a température ambiante après 12 h, dans l'acétonitrile, les complexes de nickel (II) portant un substituant phényle **239**-$NiBr_2$ ou 4-méthoxyphényle **240**-$NiBr_2$ sont formés après précipitation dans l'éther, les complexes portant des ligands trifluorométhylés, **241**-$NiBr_2$ et **242**-$NiBr_2$ n'ont, quant à eux, pas été obtenus. Le chauffage du mélange métal-ligand n'a pas non plus permis de solubiliser les ligand (**241** ou **242**) et malgré de nombreuses conditions de précipitation testées, à froid, *via* l'ajout de pentane ou d'éther, ou concentration du mélange réactionnel, aucun précipité n'est apparu (Schéma 148).



239-$NiBr_2$, Ar = C_6H_5
240-$NiBr_2$, Ar = 4-$OMeC_6H_4$
241-$NiBr_2$, Ar = 4-$CF_3C_6H_4$
242-$NiBr_2$, Ar = 3,5-$(CF_3)_2C_6H_3$

Schéma 148. Synthèse de complexes de Ni(II) bidentes disubstitués

La structure à l'état solide du complexe **240**-$NiBr_2$ a mis en évidence la formation d'une espèce monomérique de nickel (II) portant deux bromes et un seul ligand bidente coordiné *via* les deux azotes de la pyridine et de l'imine (Figure 4). Les deux liaisons Ni–Br diffèrent légèrement (2,3393(3) Å vs. 2,3709(3) Å) et sont plus longues que les liaisons Ni–N(pyr) (2,000(4) Å) et Ni–N(imine) (2,0118(13) Å). D'après les valeurs des angles de liaisons NNiBr (136,51(4)° et 95,21(4)°) et NNiN (82,15(5)°) la géométrie de ce complexe correspond à un tétraèdre déformé. L'alternance de liaison courte N(imine)–C(imine) (1,286(2) Å) et longue C(imine)–C(pyridine) (1,481(2) Å) et C(pyridine)–N(pyridine) (1.362(4) Å) est analogue à celle observée pour le complexe de fer **4**-$FeBr_2$. Les valeurs sont donc en accord avec un ligand neutre porté par un centre nickel (II).

A B

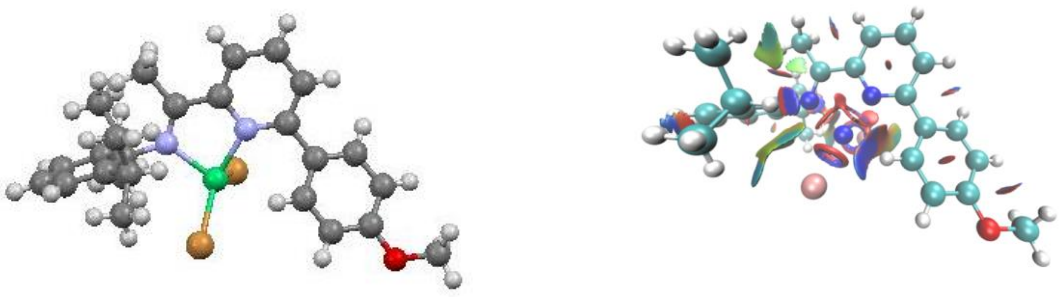


Figure 4. Structure RX de 240-NiBr2 et calcul NCI plot sur une molécule isolée au niveau B3LYP-D3/def2-SVLP

En raison de la non-planarité du complexe de nickel **240**-$NiBr_2$, nous avons procédé à une analyse théorique des intéractions intramoléculaires à l'aide de la méthode NCI plot.[236] Cette dernière a permis de mettre en évidence deux interactions de type agostique : l'une impliquant l'hydrogène du groupement *iso*propyle et l'autre impliquant un des deux hydrogènes en *ortho* du groupement *para*-méthoxyphényle (nappe bleue sur la Figure 4).

b. Complexes de Ni(I)

Pour les complexes de Ni(I), un protocole établi par Vicic pour un complexe de Ni(I), **tpy**-NiBr a été utilisé.[193] Celui-ci permet d'obtenir des complexes de Ni(I) *via* une réaction de médiamutation entre une source de Ni(0), *i.e.* $Ni(COD)_2$ et une source de Ni(II), *i.e.* $NiBr_2$(DME), dans le THF à -30 °C pendant 72 h sous argon. Nous avons tenté dans un premier temps de reproduire le protocole sur le complexe décrit dans la littérature avec le ligand terpyridine en utilisant comme source de Ni(II), le $NiBr_2$ diglyme. Après réaction et précipitation dans le THF à froid, un solide vert est obtenu avec un bon rendement. Le spectre RMN ^{1}H du complexe paramagnétique a été enregistré et est en adéquation avec celui reporté dans la littérature (Schéma 149). Néanmoins, l'attribution de chaque signal s'avère complexe à cause du caractère paramagnétique du complexe.

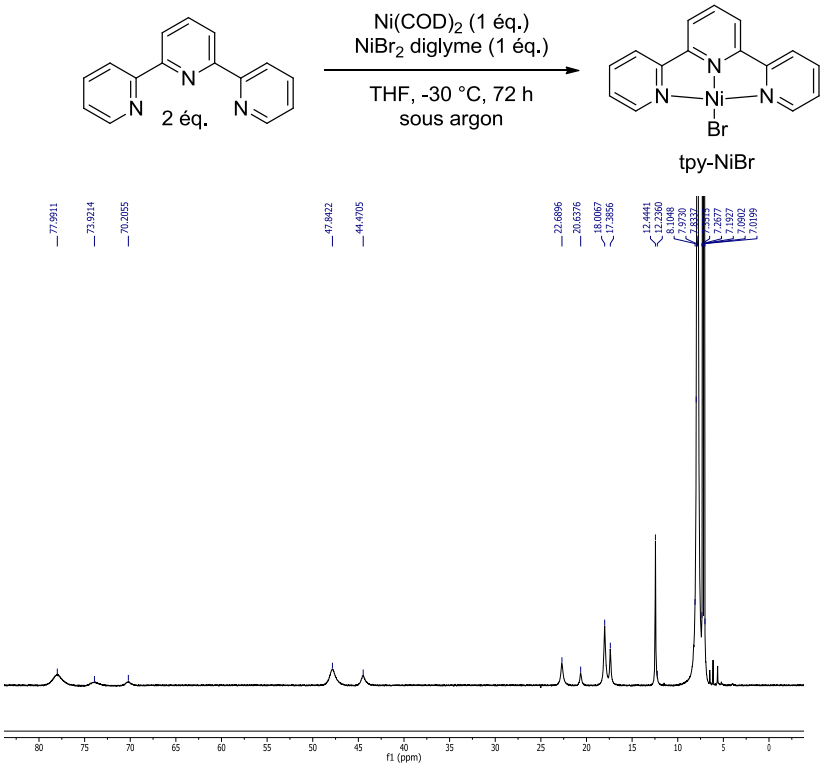


Schéma 149. Synthèse de tpy-NiBr et spectre RMN ^{1}H dans DMF-d_7 du complexe tpy-NiBr

Le spectre RPE en bande X poudre de ce complexe a été enregistré à température ambiante et montre clairement la présence d'une espèce paramagnétique possédant un radical centré sur le

métal et en accord avec les valeurs de g obtenues par le groupe de Vicic.[193] L'analyse complète des spectres RPE est en cours mais d'ores et déjà indique la bonne formation du complexe d'intérêt Ni(I). Forts de ces résultats, nous avons alors utilisé ce protocole afin de générer les complexes de Ni(I) avec les ligands de type imino- ou aldiminopyridine, tels que **229**-NiBr, **230**-NiBr et **231**-NiBr (Schéma 150). Les complexes générés étant paramagnétiques, la RMN ^{1}H ne nous a pas apporté d'informations sur leur nature exacte. Nous avons alors réalisé une étude préliminaire en RPE et avons enregistré les spectres (poudre) en bandes X à température ambiante et à basse température (5 K) des composés **229-**NiBr, **230-**NiBr et **233-**NiBr. L'analyse des résultats est en cours mais indique clairement, pour chaque échantillon, la présence d'un système métallique de spin demi-entier, en accord avec une description du nickel au degré d'oxydation (I) formelle. Dans le cas particulier du complexe **229**-NiBr, il semblerait qu'un phénomène de spin ait lieu entre un spin total S = 3/2 (nickel (II) couplé ferromagnétiquement à un radical organique de spin S = 1/2) vers un spin S = ½. La caractérisation complète en RPE est toujours en cours et à ces résultats s'ajoutera une étude par spectrophotométrie UV-vis. Ces résultats seront alors présentés ultérieurement.

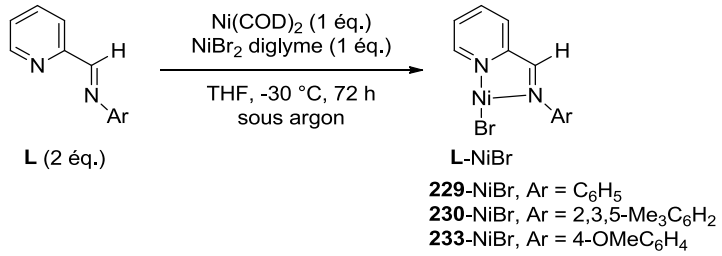


Schéma 150. Préparation des complexes de Ni(I)

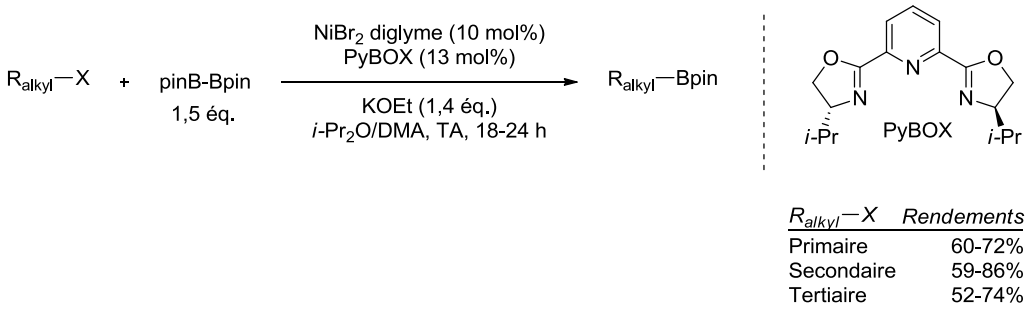
L'utilisation des complexes de Ni(II) et Ni(I) en tant que pré-catalytseurs ou catalyseurs pour des réactions de couplages croisés a alors été envisagée. La synthèse des complexes de Ni(II) et Ni(I) associés à des ligands imino- ou aldiminopyridine s'est avérée intéressante et nous a renseigné sur la nature électronique des complexes. Cette meilleure compréhension du complexe pourrait alors permettre de mieux appréhender leur utilisation en catalyse.

IV.2.2. Essais catalytiques

Nous avons décidé de tester certains de ces ligands et complexes lors de réactions de couplage croisé au nickel impliquant des halogénures d'alkyles secondaires et différents types de partenaires nucléophiles organométalliques.

IV.2.2.1. *Résultats préliminaires pour la formation de liaisons C–B*

Le groupe de Fu, en 2012, a réalisé un des premiers exemples de borylation[237] entre un électrophile tertiaire non activé et le bis(pinacolato)diborane (pinB–Bpin) (Schéma 151) catalysé par un complexe de nickel (II) portant un ligand PyBOX.[185] Cette réaction s'avère également applicable aux halogénures d'alkyles primaires et secondaires (Schéma 151).



R_{alkyl}—X	Rendements
Primaire	60-72%
Secondaire	59-86%
Tertiaire	52-74%

Schéma 151. Exemple de couplage catalysé au nickel entre un électrophile alkyle non activé et pinB–Bpin

Le mécanisme de cette réaction, similaire à ceux proposés pour les réactions de couplages croisés avec d'autres dérivés organométalliques, [238] implique un processus de transfert d'électron lors de l'addition oxydante dans la sphère interne de coordination du métal. La structure du ligand tridente PyBOX utilisé nous a conduits à nous intéresser à cette réaction et nous sommes alors demandés si un système nickel et ligand pince de type NNN pouvait être catalytiquement compétent pour réaliser une telle réaction.

Nous avons utilisé comme réaction modèle le couplage entre le 1-bromoadamantane et le bis(pinacolato)diborane en présence d'un ligand tridente et d'une source de nickel (II) (Schéma 152) pour former *in situ* le complexe de Ni(II).

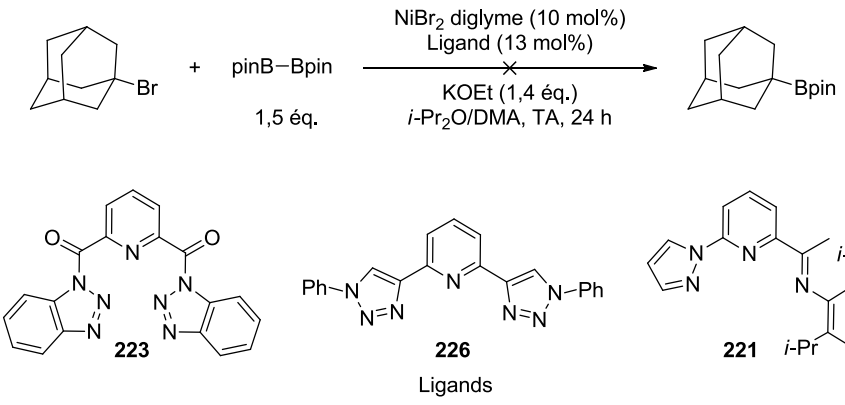


Schéma 152. Réaction de couplage entre le 1-bromoadamantane et le bis(pinacolato)diborane

Quels que soient les ligands utilisés, pyrazolo-iminopyridine (**221**), benzotriazole (**223**) ou encore triazole (**226**), aucune conversion n'a été observée. Nous avons par ailleurs constaté que l'utilisation du benzotriazole n'était pas un choix judicieux dans nos conditions car la liaison amide n'est pas

stable en milieu basique. Cependant, la présence d'une base telle que KOEt est nécessaire : cette dernière se trouve dans la sphère de coordination du métal et la formation de l'espèce métallique R_1–M–OEt à partir de l'espèce R_1–M–X permet d'accélérer l'étape de transmétallation.[239]

Afin de trouver une réaction à laquelle le plus grand nombre de nos ligands pouvait participer, nous avons changé de partenaire nucléophile et nous avons opté pour le catéchol borane. Nous avons ainsi essayé la réaction d'hydroboration entre le catéchol borane et un électrophile activé secondaire (Schéma 153) catalysée par un complexe de nickel portant soit un ligand de type bis(imino)pyridine **4** soit de type bis(benzo)triazole **223**.

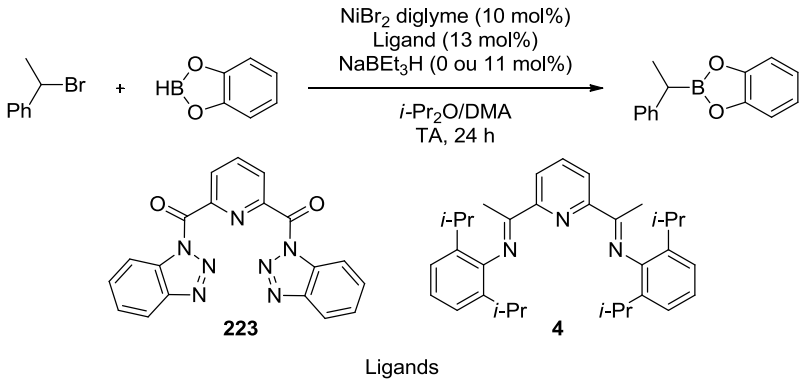


Schéma 153. Réaction d'hydroboration entre le catéchol borane et le 1-bromoéthylebenzène

Alors que la réaction ne fonctionne pas en l'absence de nickel et de ligand, nous avons rencontré des difficultés lors de l'étape de génération des complexes *in situ*. L'ajout de la source de nickel (II) au ligand induit généralement un changement de couleur qui indique la formation d'une nouvelle espèce métallique. Néanmoins, dans le cas du ligand **223**, caractérisé par une faible solubilité dans de nombreux solvants, aucun changement de couleur n'a été observé après agitation du mélange métal–ligand pendant 3 h à température ambiante. Chauffer ce dernier n'a pas non plus permis d'améliorer la solubilité du ligand dans le mélange *i*-Pr_2O/DMA. Enfin, après l'ajout de l'halogénure d'alkyle secondaire et agitation à température ambiante pendant 24 h, nous n'avons pas observé la formation du produit de couplage. L'ajout d'un réducteur tel que le $NaBEt_3H$ ne modifie pas le profil réactionnel de la réaction. L'utilisation du ligand bis(iminopyridine) **4**, actif lors de réaction de C–H activation au fer, ne nous a pas non plus permis d'obtenir le produit de couplage et le substrat de départ est majoritairement récupéré en fin de réaction. N'ayant pas prouvé l'efficacité de nos ligands, l'étude de ces réactions de formation de liaison C–B n'a pas été continuée. Nous avons préféré alors diriger nos efforts vers l'étude de systèmes de formation de liaisons C–C *via* l'utilisation de méthodes de couplages croisés entre des électrophiles alkyles et des partenaires organométalliques.

IV.2.2.2. *Formation de liaisons C–C via couplages croisés*

a. *Via* réaction de couplage croisé de Suzuki

Le groupe de Fu a développé plusieurs méthodes utilisant des complexes de nickel pour réaliser des réactions de formation de liaisons C–C à partir d'électrophiles alkyles non activés *via* un couplage croisé de Suzuki. Il a développé plusieurs voies pour réaliser la réaction de borylation entre un acide boronique arylique et un halogénure d'alkyle non activé.[240-242]

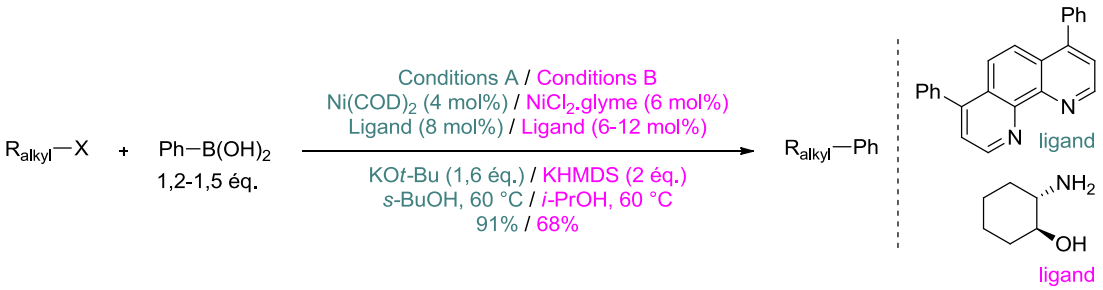


Schéma 154. Réactions de Suzuki

Nous avons, tout d'abord, tenté de réaliser le couplage de Suzuki catalysé par un complexe de nickel entre un halogénure d'alkyle tertiaire non activé, le bromure de *t*-butyle et l'acide boronique *p*-méthoxyphényle en présence d'un ligand bidente de type iminopyridine (Schéma 155). Les résultats montrent l'absence de formation de produit de couplage et le profil de la réaction reste inchangé en présence ou en l'absence de base. L'utilisation d'une source de fer (II) conduit à la dégradation des produits de départ.

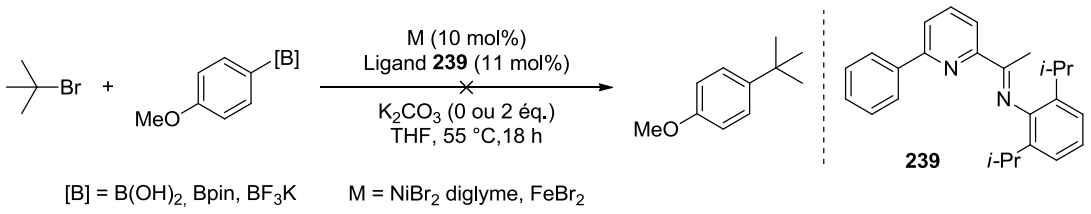
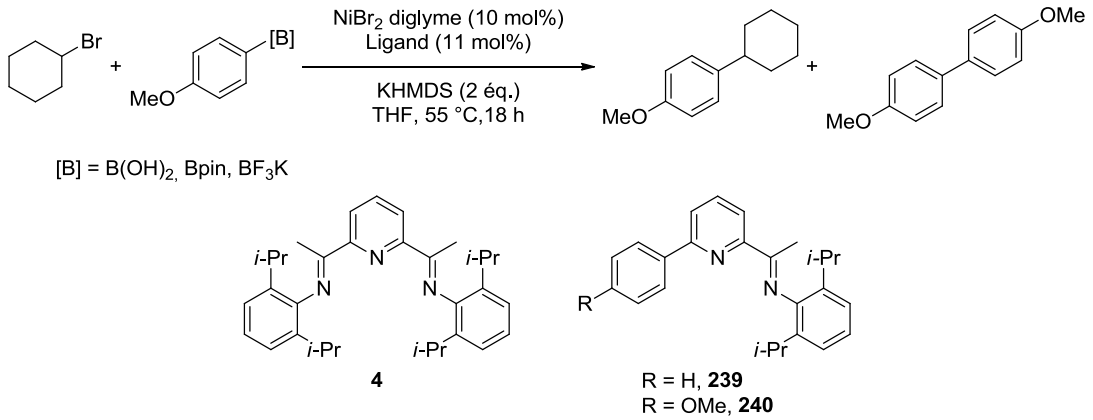


Schéma 155. Couplage d'un halogénure d'alkyle secondaire avec l'acide boronique *p*-méthoxyphényle

Par la suite, afin de s'affranchir de la volatilité des substrats et de pouvoir suivre la réaction par RMN ^{1}H, nous avons utilisé un halogénure d'alkyle secondaire, *i.e.* le bromure de cyclohexyle. L'équipe de Fu propose d'utiliser des amidures telles que NaHMDS ou KHMDS comme bases de couplages de Suzuki (Conditions B, Schéma 154).[241] Nos travaux sur le fer ont montré que les complexes portant des iminopyridines interagissaient favorablement avec ces bases qui présentent, dans le cas du KHMDS, une double fonction, base et agent réducteur à un électron, cruciale à la transformation. Ainsi, puisqu'une base est nécessaire pour activer l'acide boronique, nous avons sélectionné le KHMDS et les résultats des réactions réalisées sont présentés dans le Tableau 11.

Tableau 11. Couplage entre un halogénure d'alkyle secondaire et un acide boronique catalysé par un complexe de Ni(II)



Entrée	Source métallique	Substrat [B]	Ligand	Rendement RMN (%)[a]
1	$NiBr_2$.diglyme	$B(OH)_2$	**239**	Homocouplage (5%)
2[b]	$NiBr_2$.diglyme	$B(OH)_2$	**239**	Dégradation
3	$NiBr_2$.diglyme	$B(OH)_2$	**240**	Homocouplage (traces)
4	$NiBr_2$.diglyme	BF_3K	**239**	Dégradation
5	$NiBr_2$.diglyme	Bpin	**239**	Pas de conversion
6	$NiBr_2$.diglyme	Bpin	**240**	Pas de conversion
7	$NiBr_2$.diglyme	Bpin	**4**	Pas de conversion
8	$FeBr_2$	Bpin	**4**	Pas de conversion

[a] Rendement déterminé en RMN ^1H par le triméthoxybenzène comme étalon interne. [b] *i*-PrOH est utilisé à la place du THF.

Le produit de couplage n'a pas été obtenu et le même profil réactionnel, *i.e.* la dégradation des substrats de départs, est observé lorsqu'un acide boronique ou un trifluoroborate de potassium sont utilisés (entrées 1 à 4). *A contrario*, de manière inattendue, l'utilisation d'un ester boronique arylique ne conduit à aucune conversion du substrat halogéné de départ (entrées 5-6). De la même façon, aucune réactivité n'est observée en utilisant le ligand bis(imino)pyridine **4**, en présence de $NiBr_2$.diglyme ou de $FeBr_2$ (entrées 7-8). Nous nous sommes tournés vers une autre voie de synthèse de liaison C–C et nous nous sommes intéressés à la réaction récemment mise au point par le groupe de Fu. Cette dernière permet, grâce à un complexe de Ni(II) couplé à un ligand 4,4'-di*tert*-butyl-2,2'-bipyridine, le couplage entre un halogénure d'alkyle tertiaire et le phényle de (9-BBN) (9-BBN : 9-borabicyclo[3.3.1]nonane) avec des très bons rendements (Schéma 156).[186,187,243]

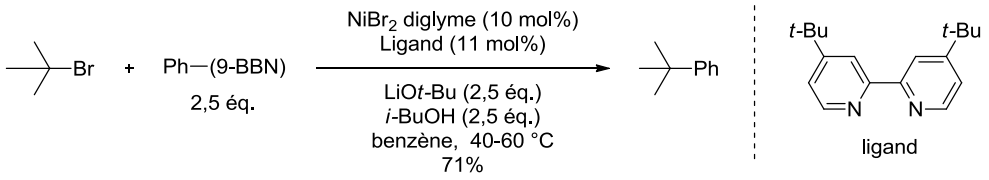


Schéma 156. Réaction de couplage entre un halogénure d'alkyle tertiaire et le phényle de (9-BBN)

Nous avons testé les conditions de Fu avec différents ligands synthétisés par nos soins (Schéma 157). Après plusieurs essais catalytiques, aucune trace de produit de couplage n'a été détectée, quels que soient les ligands utilisés. L'ajout d'un agent réducteur pour activer le caractère non-innocent redox du complexe Ni(II) lié à une iminopyridine n'a pas apporté d'améliorations.

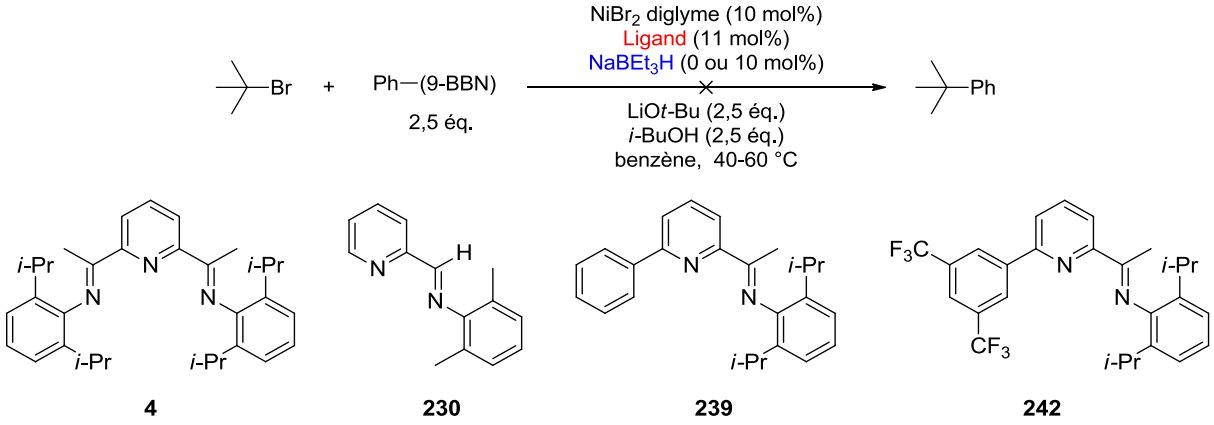


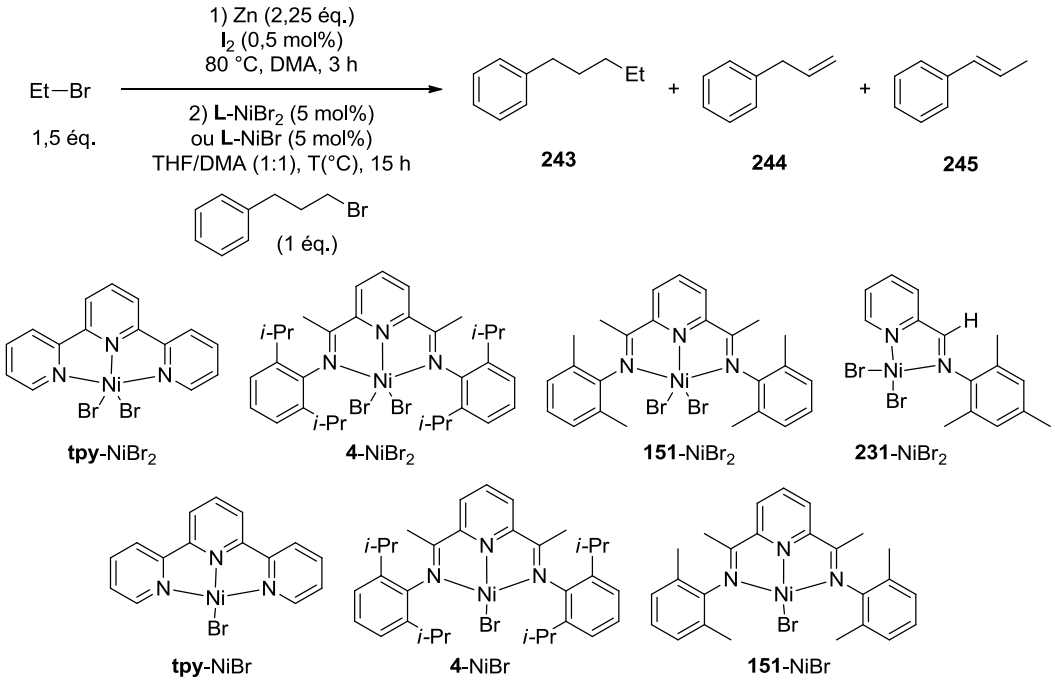
Schéma 157. Réaction de couplage entre le bromure de *t*-butyle et le phényle de (9-BBN) en présence d'un complexe de Ni(II) généré *in situ*

De nombreuses interrogations peuvent être suscitées par ce système d'une grande complexité décrit par Fu. La réaction s'effectue en quatre temps : il est d'abord nécessaire de préparer fraîchement du phényle de (9-BBN), qui est ensuite activé par un mélange d'*i*-butanol et de LiO*t*-Bu dans le benzène. De plus, le complexe actif doit être généré *in situ*. Enfin, l'halogénure d'alkyle et le dérivé organoboré activé sont ajoutés au complexe. Plusieurs questions peuvent se poser. Le complexe s'est-il bien formé ? Quelle est l'espèce réellement active ? Le dérivé organoboré est-il totalement activé? Aussi, la présence de ces nombreux réactifs dans la réaction rend difficile l'attribution des rôles de chacun. Par conséquent, ces incertitudes nous ont conduits à utiliser une autre méthodologie de formation de liaisons C–C plus facile à mettre en œuvre.

b. Utilisation d'organozinciques, couplage croisé de Negishi

Nous avons porté notre intérêt sur la réaction de couplage croisé de Negishi entre un halogénure d'alkyle, le 1-bromo-4-phénylpropane et un organozincique alkyle généré *in situ*. Les résultats obtenus sont résumés dans le Tableau 12.

Tableau 12. Réaction de Negishi entre le bromure d'éthyle et le bromure de 1-bromo-3-phénylpropane



Entrée	Système catalytique	DO (Ni)	T (°C)	Conversion	Rendement[a]			
					Départ	**243**	**244**	**245**
1	**tpy-**$NiBr_2$	+ II	TA	30	55	20	-	-
2	**151-**$NiBr_2$	+ II	TA	22	60	9	-	-
3	**4-**$NiBr_2$	+ II	TA	5	75	3	-	-
4[b]	**4-**$NiBr_2$	+ II	TA	40	60	-	-	-
5	**4-**$NiBr_2$	+ II	70	99	1	19	-	Tr.
6	**231-**$NiBr_2$	+ II	70	100	-	33	1	-
7[c]	**231-**$NiBr_2$	+ II	70	56	44/18	15	3	-
8	**tpy-**NiBr	+ I	70	75	25	63	-	-
9	**151-**NiBr	+ I	70	85	15	13	2	1
10	**4**-NiBr	+ I	TA	96	4	10	1	1

[a] Rendement déterminé par RMN ^1H à l'aide du triméthoxybenzène comme étalon interne. [b] Ajout de KHMDS (10 mol%). [c] Réaction effectuée avec le bromure de cyclohexyle.

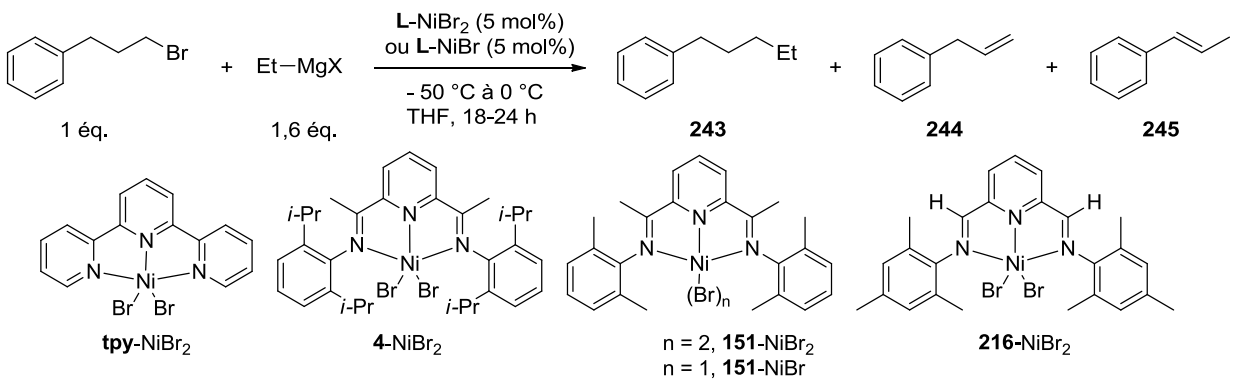
Ce protocole met en jeu deux étapes distinctes : la première est la formation *in situ* de l'organozincique, la deuxième est la réaction de couplage en elle-même. Les différents complexes de nickel (II) et (I) ont été préalablement préparés avant d'être utilisés lors des essais catalytiques. Nous avons tout d'abord utilisé des complexes de nickel de degré d'oxydation (II) car ces derniers sont plus

facilement manipulables que leurs homologues au degré d'oxydation (I), sensibles à l'oxygène. A température ambiante, le complexe **tpy**-$NiBr_2$ nous a permis d'obtenir majoritairement du produit de départ et 20% de produit de couplage **243** (entrée 1). L'utilisation de complexe de ligands bis(imino)pyridines ne conduit qu'à des conversions médiocres mais de faibles quantités de produit de couplage sont tout de même obtenues (entrées 2 et 3). L'utilisation de 10 mol% de KHMDS entraîne l'absence totale de conversion en produit du couplage (entrée 4). En augmentant la température de réaction à 70 °C, la conversion est améliorée et le produit de couplage **243** est obtenu avec un rendement de 19% (entrée 5) et 33% (entrée 6) avec un complexe de Ni(II) possédant respectivement un ligand tridente bis(imino)pyridine **4** et un ligand bidente mono(imino)pyridine **231**. En gardant cette température optimisée, nous avons ensuite testé différents complexes de degré d'oxydation (+I). Le complexe de Vicic **tpy**-NiBr, synthétisé *via* sa méthodologie,[192,193] nous a permis d'obtenir 63% de produit de couplage comme rapporté dans la littérature (entrée 8) pour cette même réaction. Ce dernier résultat nous permet par ailleurs de confirmer la bonne formation de l'organozincique généré *in situ.* Nous observons une chute de rendement lorsque la terpyridine est échangée par un ligand tridente bis(imino)pyridine (entrées 9 et 10). Cette étude a révélé également la présence de quantités très faibles de produits de β-H élimination (**244**) et/ou d'isomérisation (**245**). L'étude de formation de ces produits sera évoquée en fin de chapitre.

c. Utilisation d'organomagnésiens, couplage croisé de Kumada

Parallèlement, une étude a été réalisée en remplaçant le dérivé organozincique par un dérivé organomagnésien et nous avons procédé à la réaction de couplage croisé de Kumada entre le 1-bromo-4-phénylpropane et le bromure d'éthylmagnésium. Des complexes de ligands tridentes ont été initialement testés (Tableau 13).

Tableau 13. Utilisation de ligands tridentes pour la réaction de Kumada



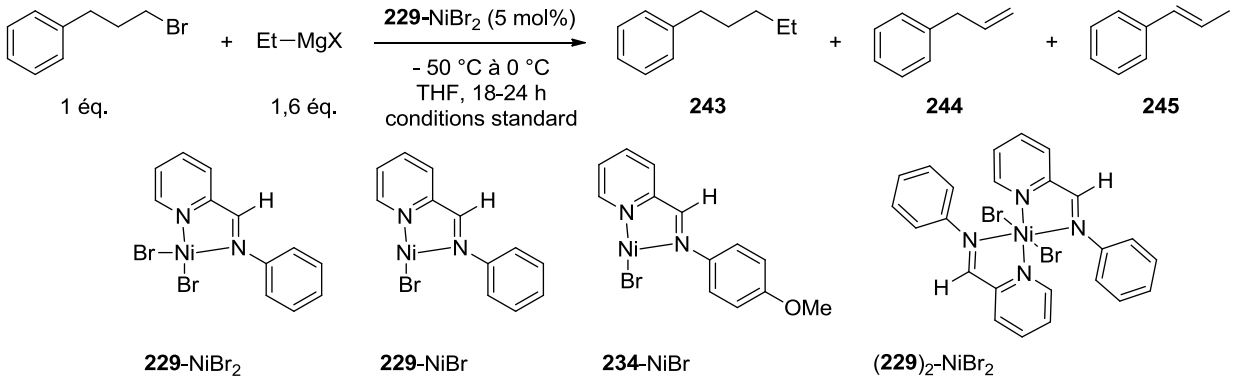
Entrée	Système catalytique	DO (Ni)	Conditions	Conversion	Rendement (%)[a]			
					Départ	**243**	**244**	**245**
1	**-**	-	Blanc sans L sans Ni	15	75	-	-	-
2	**tpy-**$NiBr_2$	+ II	TA	100	-	7	-	-
3	**4-**$NiBr_2$	+ II	TA	100	-	25	8	19
4	**4**-$NiBr_2$	+ II	KHMDS (10 mol%)	100	-	11	1	-
5	**151**-$NiBr_2$	+ II	-	100	-	34	6	15
6	**216**-$NiBr_2$	+ II	-	100	-	35	Tr.	21
7	**151**-NiBr	+ I	-	100	-	41	-	36

[a] Rendement déterminé par RMN ^{1}H à l'aide du triméthoxybenzène comme étalon interne.

Alors que le ligand terpyridine complexé au $NiBr_2$ diglyme ne permet d'obtenir le phénylpentane qu'avec un faible rendement (entrée 2), l'utilisation du complexe **4**-$FeBr_2$ nous a permis de porter le rendement à 25% (entrée 3). De plus, comme pour l'étude de la réaction de Negishi, la présence de produits secondaires issus de la β-H élimination et isomérisation du substrat de départ a été observée en quantités non négligeables (Negishi, Tableau 12). L'utilisation d'un ligand moins encombré, tel que le ligand **151** ou un ligand possédant une structure aldimine **216** nous a permis d'augmenter légèrement le rendement, ce qui pourrait indiquer une influence de la géométrie du ligand sur l'efficacité de la réaction. Nous pouvons noter par ailleurs que pour ces deux complexes, de quantités similaires de produits seconadaires, de β-H élimination (**244**) ou d'isomérisation (**245**) sont obtenues (entrées 5 et 6). Enfin, afin de tester l'influence du degré d'oxydation du métal sur notre réaction, nous avons synthétisé le complexe **151**-NiBr, *via* une réaction de médiamutation ente le $Ni(COD)_2$ et le $NiBr_2$ diglyme. Nous avons obtenu grâce à ce complexe le meilleur rendement en produit de couplage **243** (41%) ainsi que 36% de produit secondaire **245**. Le degré d'oxydation du

nickel semble donc influencer la réactivité de la réaction et les complexes de Ni(I) semblent favorables au bon fonctionnement de la réaction. Par la suite, les ligands tridentes ont été substitués par des ligands bidentes de type iminopyridine afin d'étudier l'influence de la géométrie sur la réaction (Tableau 14).

Tableau 14. Optimisation du système et utilisation de ligands bidentes



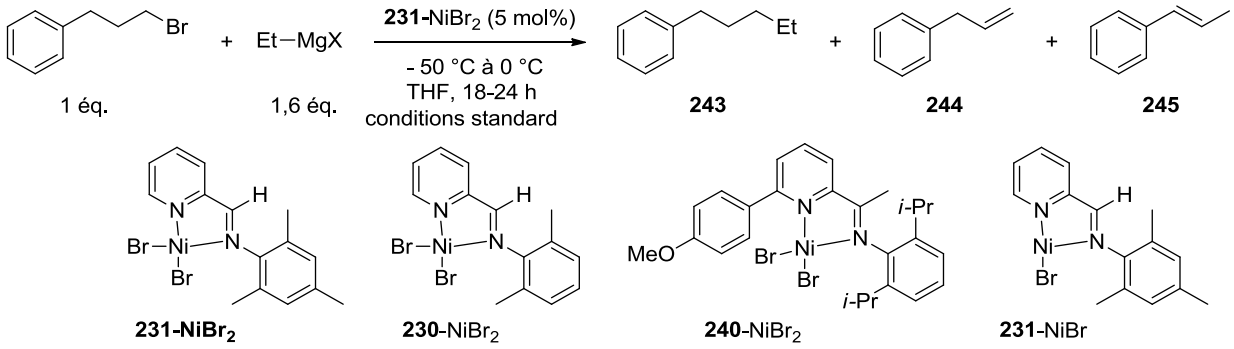
Entrée	Variations des conditions standard	Conversion	Rendement (%)[a]			
			Départ	**243**	**244**	**245**
1	Conditions standard	100	-	36	-	25
2	**229**-$NiBr_2$ (10 mol%)	100	-	48	Tr.	12
3	(**229**)$_2$-$NiBr_2$	100	-	37	Tr.	11
4	**229**-NiBr	100	-	40	Tr.	34
5	**229**-NiBr + $LiBEt_3H$ (6 mol%)	100	-	41	-	17
6	**229**-NiBr + pyridine (6 mol%)	100	-	30	-	21
7	**229**-NiBr + NMP/THF (1:1)	65	35	20	-	-
8	**234**-NiBr + NMP/THF (1:1)	43	57	25	-	-

[a] Rendement déterminé par RMN ^1H à l'aide du triméthoxybenzène comme étalon interne.

Dans les mêmes conditions (entrée 7), le complexe bidente de Ni(II), **229**-Ni(II) est aussi performant que les complexes de ligands tridentes : 36% de produit de couplage **243** et 25% de produit secondaire **245** sont obtenus (entrée 1). L'augmentation de la charge catalytique influence la distribution des produits : pour une même « conversion efficace » (~60%), la réaction réalisée avec 10 mol% de catalyseur (entrée 2) permet d'obtenir le produit de couplage avec un bon rendement de 48% alors qu'une diminution de celui du produit **245** (12%) est observée. L'utilisation d'un complexe de Ni(I), tel que **229**-NiBr semble plus efficace et permet d'améliorer la conversion en produits (entrée 4, ~74% *vs.* entrée 1, 61%). L'ajout d'un additif au complexe **229**-NiBr, tel que $LiBEt_3H$ (6

mol%), agent réducteur n'a que peu d'effets sur la réaction, excepté une légère diminution du produit d'élimination-isomérisation (entrée 5). De la même manière, l'influence de la pyridine[93] sur les propriétés du complexe a été explorée mais s'est finalement avérée faible (entrée 6). L'utilisation d'un mélange THF:NMP en présence du complexe **229**-NiBr rend la réaction totalement inefficace et le solvant THF a alors été conservé (entrées 7 et 8). Enfin, dans le Tableau 15, sont présentés les résultats obtenus *via* l'utilisation de ligands bidentes caractérisés par une différence d'encombrement stérique.

Tableau 15. Utilisation de complexes bidentes de nickel, optimisation du système catalytique



Entrée	Variation des conditions standards	Conversion	Rendement (%)[a]			
			Départ	**243**	**244**	**245**
a	**229**-$NiBr_2$	100	-	36	-	25
b	**229**-NiBr	100	-	40	Tr.	34
1	Conditions standard	100	-	40	-	12
2	sans ligand **231**, $NiBr_2$ diglyme seul	100	-	44	0	3
3	TA	100	-	37	3	16
4	**230**-$NiBr_2$	100	-	25	-	2
5	**240**-$NiBr_2$	100	-	8	Tr.	Tr.
6	KHMDS (10mol%), TA	100	-	11	1	-
7	$NaBEt_3H$ (6 mol%), TA	100	-	31	3	12
8	Ajout **231** (5 mol%) libre, TA	100	-	28	1	21
9	Formation *in situ* [**231** + $Ni(COD)_2$], TA	100	-	28	2	21
10	THF, 70 °C	100	-	10	-	1
11	Toluène	100	-	22	-	10

12	DCM	19	81	8	-	-
13	**231**-NiBr, 0 °C	100	-	51	Tr.	19
14	**231**-NiBr, 50 °C	100	-	10	Tr.	5

[a] Rendement déterminé par RMN ^{1}H à l'aide du triméthoxybenzène comme étalon interne.

La géométrie des complexes peut être modifiée par la substitution d'un groupement phényle (**229**) sur le ligand par le groupement mésityle (**231**), plus encombrant. Alors que les résultats précédents (entrées 1 et 4, Tableau 14) ont montré que le complexe de **231**-$NiBr_2$ permettait une conversion convenable et l'obtention de rendements modestes des produits **243** et **245**, l'utilisation du complexe **229**-$NiBr_2$ convertit de manière similaire le produit de départ et le complexe **230**-Ni(II) entraîne, quant à lui, un chute de rendement (entrées a, 1 et 4). Le complexe **240-**$NiBr_2$ génère une quantité médiocre de produit, pouvant être expliquée par l'influence de la gêne stérique induite d'une part, par le bras *p*-méthoxyphényle en position *ortho* de l'azote de la pyridine, et d'autre part, par les groupements di*iso*propyles situés sur le bras imine (entrée 5). L'ajout d'agents réducteurs en quantités catalytiques (KHMDS, $NaBEt_3H$) ou de ligand libre permet d'obtenir des quantités modérées de produits (entrées 6 à 8). La génération *in situ* d'un complexe de Ni(0) à partir de $Ni(COD)_2$ et du ligand **231** ne conduit pas à une amélioration du système (entrée 9). Aussi, le THF reste le meilleur solvant de la réaction (entrées 10 à 12). Enfin, les complexes de Ni(I) restent les systèmes les plus efficaces et l'utilisation du complexe **231-**NiBr à 0 °C permet d'obtenir un bon rendement de 51% de produit de couplage **343**, accompagné du produit secondaire **245**, avec un rendement de 19% (entrée 13). Cette dernière réaction permet donc d'obtenir une « conversion efficace » de 70%.

Cette étude a révélé l'influence du degré d'oxydation du métal des complexes lors des essais catalytiques. Les complexes de Ni(I) s'avèrent plus efficaces que ceux de Ni(II). La géométrie des complexes semble également avoir des effets non négligeables sur les transformations. La réaction de couplage entre un bromure d'alkyle primaire et un réactif de Grignard alkyle catalysée par un complexe de nickel a donné des résultats intéressants, néanmoins, les conditions réactionnelles restent à optimiser afin d'améliorer les rendements. Ces résultats devraient faire l'objet d'une étude ultérieure afin d'élaborer un système catalytique bien plus actif. Cependant, au cours de réactions de Negishi et Kumada effectuées, la présence de quantités variables de produits secondaire insaturés nous a interpelés. Ces derniers pourraient être soit issus d'un processus addition oxydante, réduction, β-H élimination et/ou issus d'un processus d'isomérisation. De plus, les résultats différents obtenus lors de réactions de Kumada et de Negishi suggèrent que la force du réducteur influence de

manière significative la sélectivité de la réaction. Aussi, de manière étonnante, alors que les complexes de nickel sont connus pour défavoriser les processus de β-H élimination, la présence de ces produits nous a poussés à comprendre leur mécanisme de formation. Ainsi, nous avons souhaité approfondir nos connaissances au cours de l'étude de réactions d'isomérisation catalysées par nos complexes de nickel.

IV.2.2.3. *Isomérisation d'oléfines catalysée par des complexes de nickel*

a. Résultats obtenus

Lors de l'étude des réactions de Negishi et Kumada catalysées par des complexes de nickel, nous avons mis en évidence la présence de quantités significatives de produits insaturés issus d'un processus lié à l'isomérisation du substrat. Nous avons alors voulu savoir si nos complexes étaient capables de catalyser l'isomérisation d'oléfines. Le choix du catalyseur s'est tout d'abord effectué en fonction des rendements obtenus lors de l'étude de la réaction de Kumada. Ainsi, le complexe d'intérêt s'est trouvé être le **229**-NiBr possédant un substituant phényle sur le bras imine (Tableau 14, entrée 4, 34 %). L'allylbenzène et son produit d'isomérisation sont les deux produits obtenus en quantités variables lors des réactions de couplage de Negishi et Kumada catalysées par nos complexes de nickel. Il nous a semblé intéressant d'étudier l'isomérisation de l'allylbenzène catalysée par le complexe **229**-NiBr dans des conditions similaires, c'est-à-dire en présence ou en l'absence d'un réactif de Grignard et/ou d'un réducteur/donneur d'hydrure.

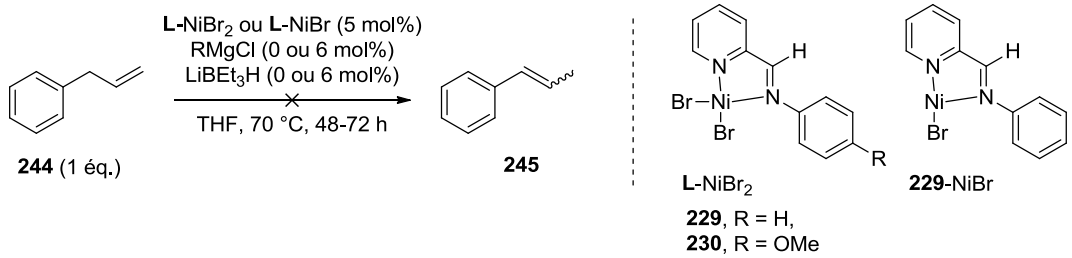


Schéma 158. Tentatives d'isomérisation de l'allylbenzène catalysée par le complexe de Ni(I) 224a-Ni(I)Br

Alors que les complexes de nickel (II), **229-**$NiBr_2$ et **230**-$NiBr_2$ se sont avérés inefficaces pour catalyser la réaction d'isomérisation de l'allylbenzène, nous avons choisi de tester des complexes de nickel (I) bromés tels que **229**-NiBr. L'utilisation de ce complexe ne permet par la génération des produits d'isomérisation dans les conditions réactionnelles testées. Le complexe au nickel (I) halogéné **229**-NiBr semble alors ne pas être une espèce catalytique active pour cette réaction. Il nous a semblé intéressant de générer un complexe de nickel (I) alkyle, *via* une étape de transmétallation entre un alkyle Grignard et le complexe bromé correspondant. Néanmoins, aucune réactivité n'a été observée. L'agent de réduction $LiBEt_3H$ a été testé, et aucune conversion n'a été observée lorsqu'il est utilisé en combinaison avec le complexe de Ni(I). La non-réactivité de ces substrats vis-à-vis de

nos complexes, dans les conditions réactionnelles testées nous a menés à penser que le produit **245** ne provenait surement pas du substrat **244**. Ces deux produits résulteraient de deux voies de formation différentes.

Nous avons donc étudié l'influence de la structure du substrat et exploré la réactivité de deux dérivés (allyloxy)benzène en présence du complexe de **229**-NiBr et d'une source d'hydrure/agent réducteur, $LiBEt_3H$.[244]

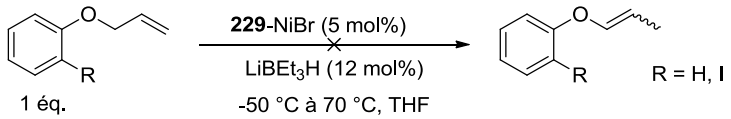
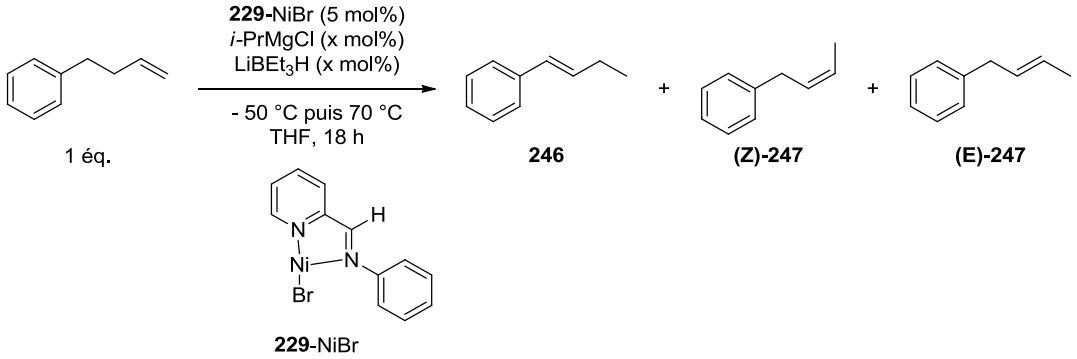


Schéma 159. Réactivité de substrats de type (allyloxy)benzène vis-à-vis du complexe de nickel 224a-NiBr

Cependant, ces deux substrats se sont avérés non réactifs dans les conditions réactionnelles testées vis-à-vis du complexe de Ni (I) et nous avons souhaité revenir à un squelette carboné et tester un substrat homologué, le 4-phényl-1-butène. Les résultats préliminaires sont présentés Tableau 16.

Tableau 16. Réaction d'isomérisation du 4-phényl-1-butène catalysée par un complexe de Ni(I)



Entrée	**Complexe** (x mol%)	***i*-PrMgCl** (x mol%)	**$LiBEt_3H$** (x mol%)	**Conversion**	**Rendement (%)[a]**			
					Départ	**246**	***(Z)*-247**	***(E)*-247**
1	-	6 mol%	-	25	75	-	-	-
2	-	-	12 mol%	36	64	-	-	-
3	-	6 mol%	12mol%	45	55	-	-	-
4	**229**-NiBr (5 mol%)	6 mol%	-	85	15	-	-	-
5	**229**-NiBr (5 mol%)	6 mol%	6 mol%	100	28	0	2	1
6	**229**-NiBr (5 mol%)	-	12 mol%	100	0	8	24	13
7	**229**-NiBr (5 mol%)	6 mol%	12 mol%	100	0	46	8	2
8	**229**-NiBr (10 mol%)	12 mol%	24 mol%	100	0	48	4	1

[a] Rendement déterminé par RMN ^{1}H à l'aide du triméthoxybenzène comme étalon interne.

La réaction ne fonctionne pas en l'absence de complexe métallique (entrées 1 à 3). L'utilisation d'*i*-PrMgCl en présence du catalyseur au nickel (I) **229**-NiBr ne permet pas non plus d'obtenir les produits d'isomérisation (entrée 4). Alors que l'ajout d'agent réducteur tel que $LiBEt_3H$ sur les substrats allylbenzène et allyloxybenzene n'avait pas permis d'obtenir une conversion du substrat, nous avons obtenu grâce à l'ajout de 12 mol% de $LiBEt_3H$ 24% du produit d'isomérisation 1,2 (*Z*)-**247**, 13% de l'isomère (*E*)-**247** correspondant et 8 % du produit d'isomérisation 1,3 **246**. Nous avons décidé de tester la combinaison *i*-PrMgCl de $LiBEt_3H$ qui a alors permis d'accéder avec un rendement correct au produit d'isomérisation 1,3 **246** (46%) accompagné de faibles quantités de produits d'isomérisation-1,2 (*Z)*-**247** et (*E*)-**247** (entrée 7). L'augmentation de la charge catalytique n'a pas permis d'augmenter les rendements. Ces résultats préliminaires obtenus ont éveillé notre intérêt et l'homologation semble influencer très fortement la réaction. En effet, le 4-phényl-1-butène génère en présence d'un catalyseur au Ni(I) différents produits d'isomérisation : d'une part les produits (*Z*)-**247** et (*E*)-**247** et d'autre part, le produit d'isomérisation-1,3 **246** en quantité importante. De plus, ces résultats mettent en évidence l'importance d'associer l'alkyle Grignard à l'agent réducteur afin de faire fonctionner la réaction et générer une espèce catalytique compétente. Nous nous sommes alors demandé quel était le rôle de chacun de ces réactifs ? Une transmétallation a-t-elle lieu entre l'alkyle Grignard et le complexe de nickel (I) halogéné ? Génère-t-on par la suite, *via* l'ajout de $LiBEt_3H$, un complexe de nickel hydrure ? Afin de nous orienter sur les réactions à effectuer pour optimiser notre réaction, nous nous sommes intéressés aux systèmes d'isomérisation d'oléfines catalysés par des complexes de nickel. L'état de l'art sur les réactions d'isomérisation d'oléfines métallo-catalysées sera présenté dans le chapitre suivant.

b. Compréhension des mécanismes d'isomérisation d'oléfines catalysée par des complexes de nickel

De nombreux métaux sont capables de catalyser la migration 1,2 d'une double liaison le long d'un squelette carboné et deux mécanismes sont communément impliqués dans les réactions d'isomérisation d'alcènes. Le premier mécanisme implique un hydrure de métal possédant un site vacant ou un site potentiellement vacant après départ d'un ligand labile. Après coordination de l'alcène au complexe métallique, une insertion 1,2 du métal sur l'alcène a lieu. Une étape d'élimination réductrice permet de générer l'alcène isomérisé et le métal–hydrure initial. Le deuxième mécanisme, quant à lui nécessite deux sites vacants sur le métal. Après activation de la

liaison C–H en position allylique de l'alcène par le métal, une addition oxydante a lieu afin de générer l'intermédiaire hydrure métallique π-allyle. Enfin une élimination réductrice permet de former le produit d'isomérisation et de régénérer le complexe métallique de départ possédant deux sites vacants (Schéma 160).[245] Pour les deux mécanismes, les étapes sont généralement réversibles et permettent la formation des produits insaturés (Z) et (E). Néanmoins, la thermodynamique favorise la formation de l'alcène (E).

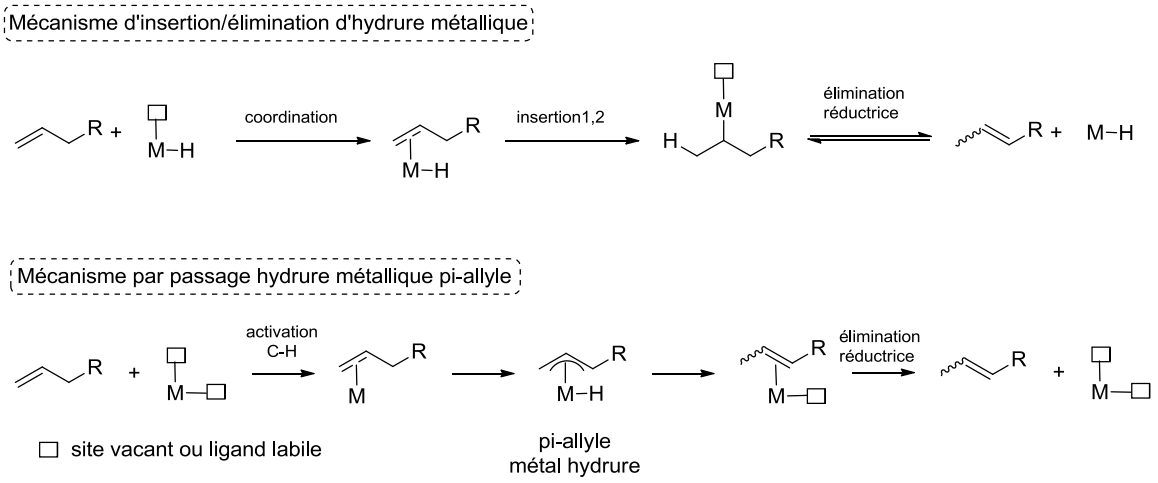


Schéma 160. Mécanismes d'isomérisation d'alcènes

En fonction du métal utilisé et des conditions réactionnelles, des sélectivités différentes pour l'obtention des isomères (*Z)* et (*E*) peuvent être observées pour la réaction d'isomérisation d'éthers allyliques. Alors que les complexes d'iridium favorisent la formation d'oléfines (*E*),[246] les complexes de nickel (II) permettent la formation préférentiellement de l'oléfine (Z) (Schéma 161).[244]

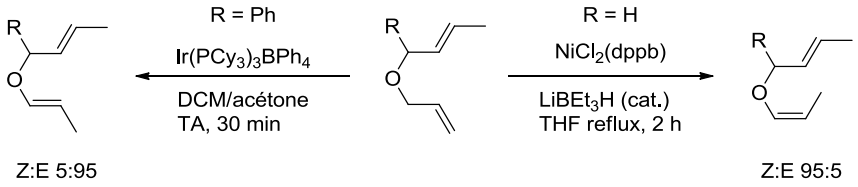


Schéma 161. Isomérisation d'éthers allyliques en éthers vinyliques

La mise au point de méthodes sélectives permettant l'obtention d'un seul isomère *Z* ou *E* a été le sujet d'études. Ainsi, l'obtention de l'isomère thermodynamiquement le moins stable a fait l'objet d'un travail par les groupes de Holland et Weix. Ces derniers ont étudié la réaction d'isomérisation d'alcènes terminaux en alcènes (*Z*) catalysée par un complexe de cobalt (II) portant des ligands cétiminates. Les études de marquage isotopiques réalisées suggèrent que la réaction procède *via* un mécanisme de type insertion de l'hydrure de métal/β-H élimination. En plus des produits attendus, les auteurs ont observé sur un des substrats un produit d'isomérisation-1,3. L'hypothèse avancée par cette étude est que le complexe Co(II) serait capable de réaliser du « chain-walking »[247] le long du

squelette carboné du 1-hexène pour mener après une β-élimination (*Z*) sélective aux produits insaturés correspondants.

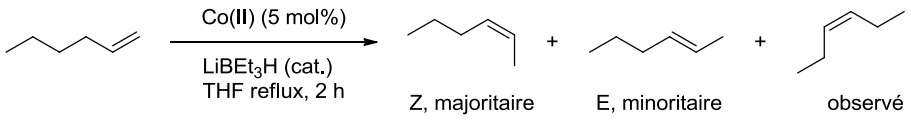


Schéma 162. Réaction d'isomérisation (Z) sélective catalysée par un complexe de Co(II)

Les mécanismes classiques d'isomérisation ne permettent pas d'expliquer la formation du produit d'isomérisation-1,3 obtenu lors de la réaction effectuée avec le 4-phényl-1-butène. Les travaux de Holland et Weix sur le cobalt permettent d'envisager la possibilité d'un mécanisme de « chain-walking » pour notre réaction. En effet, lors de leur étude, ils observent de faibles quantités de produit d'isomérisation-1,3 et postulent que ce produit est obtenu *via* un tel mécanisme (Schéma 163). Celui-ci met en jeu une étape de β-H élimination suivie d'une étape de réinsertion du métal sur une position différente de la chaîne alkyle. Par rapport au mécanisme classique d'isomérisation, l'étape de β-H élimination / réinsertion du mécanisme de « chain-walking » est plus rapide que l'échange d'oléfine.

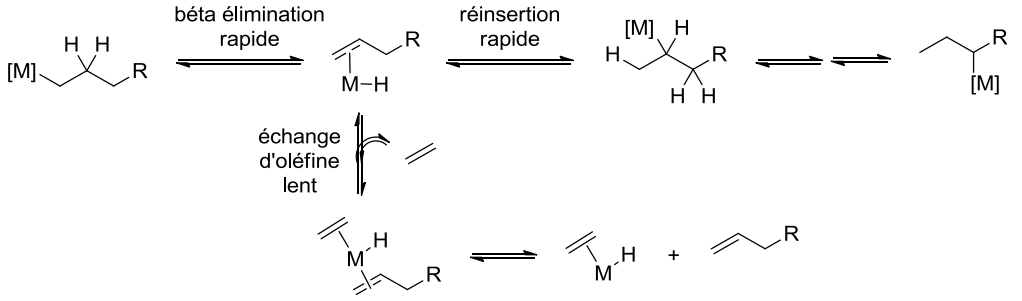


Schéma 163. Mécanisme de "chain-walking"

Weix et Holland proposent alors plusieurs états de transition avant l'étape de β-H élimination afin d'expliquer la sélectivité de la réaction (Schéma 164). Les ligands très encombrants portés par le cobalt jouent un rôle majeur et les calculs DFT ont montré que l'état de transition adopte une géométrie plan carrée, utilisant l'hydrure métallique comme un de ses ligands. Dans le cas de l'isomère *Z*, les substituants de l'alcène coordiné au métal se placent entre les deux groupements *iso*propyles. Pour l'isomère *E*, il existe un gène stérique entre un des subsitutants alkyle de l'alcène et le groupe *iso*propyle du ligand. Enfin, l'état de transition pour la formation du 3-hexène est contraint par la présence des groupements aryles forçant les bras éthyles à adopter une conformation *cis*.

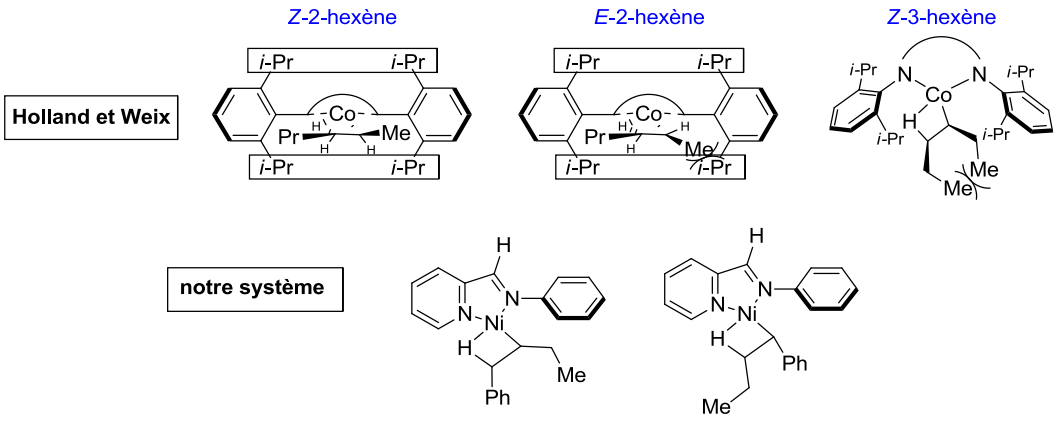


Schéma 164. Proposition d'un modèle mécanistique pour les produits observés par Holland and Weix et proposition d'un état de transition pour notre système

Nos travaux préliminaires sur l'isomérisation du 4-phényl-1-butène ont permis de mettre en évidence une isomérisation-1,3 de la double liaison de l'oléfine. Cependant, notre système réactionnel présente des différences avec le système proposé par Weix et Holland. La présence d'un substituant en bout de chaîne de l'oléfine pourrait favoriser la formation du produit d'isomérisation-1,3 grâce à une meilleure stabilité due à la conjugaison de la double liaison avec le noyau aromatique. Néanmoins, à ce stade de l'étude, il n'est pas possible de rationaliser complètement le mécanisme de formation de ce produit et des travaux complémentaires devront être menés afin d'améliorer les rendements. Des nombreux paramètres doivent être explorés : la nature du ligand, l'effet des solvants et la longueur de la chaîne carbonée du substrat, entre autres.

IV.2.3. Conclusion

Les systèmes au nickel étudiés de degré d'oxydation (II) ou (I), bien que difficiles à caractériser, se sont avérés peu actifs dans les réactions de couplage croisé étudiées. Les résultats obtenus ont mis en évidence une faible sélectivité de par la présence de produits secondaires issus, par exemple, d'un processus de β-H élimination. Ce résultat inattendu lors des réactions de couplage croisé nous a permis de réorienter nos travaux sur l'isomérisation d'oléfines catalysées au nickel. Cette réactivité semble plus favorable à nos complexes de nickel et l'obtention du produit d'isomérisation-1,3 avec un rendement prometteur nous ouvre la voie vers une étude sur les possibilités de « chain walking » catalysée au nickel. Ces résultats feront l'objet d'études complémentaires afin d'améliorer et comprendre le système réactionnel.

Conclusion générale et Perspectives

Cette thèse avait pour objectif de développer l'utilisation de ligands redox non-innocents dans des processus catalytiques et de renforcer la position des métaux de transition non-nobles comme alternatives efficaces à l'hégémonie des métaux nobles.

Nous avons, tout d'abord, développé une nouvelle réaction tandem d'activation C–H/arylation entre des halogénures d'aryles et des dérivés aromatiques non activés grâce à l'utilisation de complexes de fer portant des bis(imino)pyridines, ligands connus pour leur caractère non-innocent. En nous basant sur les différents éléments mécanistiques obtenus *via* des méthodes de spectrométrie ou encore à l'aide de calculs théoriques, nous proposons que le mécanisme mis en jeu diffère des mécanismes de substitution homolytique radicalaire (HAS) connus dans la littérature pour les systèmes au fer. Cette différence peut être expliquée par la présence des bis(imino)pyridines et de l'agent réducteur, KHMDS, qui semblent participer activement *via* des transferts mono-électroniques dans le cycle catalytique. Ainsi, le caractère non-innocent du ligand grâce à son rôle de réservoir d'électrons permet de réaliser cette réaction de fonctionnalisation C–H. Ces résultats constituent une des premières réactions d'activation C–H catalysée par un complexe de fer portant des bis(imino)pyridines non-innocentes.

Ensuite, dans l'optique d'utiliser des métaux de transition complexés par des ligands non-innocents, nous avons étudié un deuxième type de ligands apparentés aux bisiminopyridines, les mono(imino)pyridines et les avons utilisés pour réaliser des réactions de couplage croisé catalysées au nickel. Plusieurs types de couplage croisé ont été testés et les réactions de Kumada se sont avérées les plus propices à nos complexes de nickel. Néanmoins, les résultats obtenus ont mis en évidence une faible sélectivité de par la présence de produits issus d'une réaction d'isomérisation secondaire. Cette isomérisation d'oléfines, présentant une sélectivité 1,3, a fait l'objet d'études préliminaires et les résultats obtenus sont encourageants. En parallèle, l'étude précise des complexes de nickel portant des iminopyridines a permis de mettre en évidence le caractère particulier des complexes de nickel engagés. En effet, une étude RPE en bande X récente nous a renseignés sur la structure électronique des complexes et a montré que le complexe mono(imino)pyridine de nickel (I) est un système de spin demi-entier, en accord avec une description formelle Ni(I). Cette étude préliminaire suggère une modification de l'état de spin de S = 3/2 (Ni (II) couplé

ferromagnétiquement à un spin radical S = 1/2) vers un état S = 1/2. Ceci pourrait être une manifestation du caractère non-innocent du complexe. La poursuite de l'étude nous permettra de confirmer nos hypothèses.

De manière plus générale, les ligands non-innocents ont fait l'objet d'études approfondies sur leur nature et leur mode d'action. Nos travaux s'inscrivent dans un contexte de valorisation du rôle des métaux de transition et d'utilisation de ligands non-innocents dans le domaine de catalyse appliquée afin d'étendre le champ de réactivité et donc le champ d'applications de ces complexes de métaux non-nobles portant des ligands non-innocents.

Références

(1) Kaim, W.; Schwederski, B. *Coord. Chem. Rev.* **2010**, *254*, 1580-1588.
(2) Stubbe, J.; van der Donk, W. A. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 705-762.
(3) Chaudhuri, P.; Verani, C. N.; Bill, E.; Bothe, E.; Weyhermüller, T.; Wieghardt, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2213-2223.
(4) Allgeier, A. M.; Mirkin, C. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 894-908.
(5) Kaim, W. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, *2012*, 343-348.
(6) Kaim, W. *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 9752-9765.
(7) Lyaskovskyy, V.; de Bruin, B. *ACS Catal.* **2012**, *2*, 270-279.
(8) Luca, O. R.; Crabtree, R. H. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 1440-1459.
(9) Chirik, P. J.; Wieghardt, K. *Science* **2010**, *327*, 794-795.
(10) Blanchard, S.; Derat, E.; Desage-El Murr, M.; Fensterbank, L.; Malacria, M.; Mouriès-Mansuy, V. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, *2012*, 376-389.
(11) Jørgensen, C. K. *Coord. Chem. Rev.* **1966**, *1*, 164-178.
(12) Crabtree, R. H. In *The Organometallic Chemistry of the Transition Metals*; John Wiley & Sons, Inc.: 2005, p 29-52.
(13) Chirik, P. J. *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 9737-9740.
(14) Rittle, J.; Green, M. T. *Science* **2010**, *330*, 933-937.
(15) Eisenberg, R.; Gray, H. B. *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 9741-9751.
(16) Schrauzer, G. N.; Mayweg, V. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 3221-3221.
(17) Gray, H. B.; Billig, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2019-2020.
(18) Gray, H. B.; Williams, R.; Bernal, I.; Billig, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 3596-3597.
(19) Ward, M. D.; McCleverty, J. A. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2002**, 275-288.
(20) Szilagyi, R. K.; Lim, B. S.; Glaser, T.; Holm, R. H.; Hedman, B.; Hodgson, K. O.; Solomon, E. I. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9158-9169.
(21) Jazdzewski, B. A.; Tolman, W. B. *Coord. Chem. Rev.* **2000**, *200–202*, 633-685.
(22) Halfen, J. A.; Young, V. G.; Tolman, W. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 1687-1690.
(23) Ringenberg, M. R.; Kokatam, S. L.; Heiden, Z. M.; Rauchfuss, T. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 788-789.
(24) Ringenberg, M. R.; Rauchfuss, T. B. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, 490-495.
(25) Gregson, C. K. A.; Gibson, V. C.; Long, N. J.; Marshall, E. L.; Oxford, P. J.; White, A. J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7410-7411.
(26) Britovsek, G. J. P.; Bruce, M.; Gibson, V. C.; Kimberley, B. S.; Maddox, P. J.; Mastroianni, S.; McTavish, S. J.; Redshaw, C.; Solan, G. A.; Strömberg, S.; White, A. J. P.; Williams, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 8728-8740.
(27) Small, B. L.; Brookhart, M.; Bennett, A. M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4049-4050.
(28) Gibson, V. C.; Redshaw, C.; Solan, G. A. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 1745-1776.
(29) Bart, S. C.; Chlopek, K.; Bill, E.; Bouwkamp, M. W.; Lobkovsky, E.; Neese, F.; Wieghardt, K.; Chirik, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13901-13912.
(30) Bouwkamp, M. W.; Bowman, A. C.; Lobkovsky, E.; Chirik, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13340-13341.
(31) Dzik, W. I.; van der Vlugt, J. I.; Reek, J. N. H.; de Bruin, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3356-3358.
(32) Smith, A. L.; Hardcastle, K. I.; Soper, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14358-14360.
(33) Lu, F.; Zarkesh, R. A.; Heyduk, A. F. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, 467-470.
(34) Costas, M.; Mehn, M. P.; Jensen, M. P.; Que, L. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 939-986.
(35) Tshuva, E. Y.; Lippard, S. J. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 987-1012.
(36) Heyduk, A. F.; Zarkesh, R. A.; Nguyen, A. I. *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 9849-9863.

(37) Haneline, M. R.; Heyduk, A. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8410-8411.
(38) Blackmore, K. J.; Lal, N.; Ziller, J. W.; Heyduk, A. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2728-2729
(39) Chaudhuri, P.; Hess, M.; Flörke, U.; Wieghardt, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2217-2220.
(40) Chaudhuri, P.; Hess, M.; Muller, J.; Hildenbrand, K.; Bill, E.; Weyhermuller, T.; Wieghardt, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9599-9610.
(41) Halfen, J. A.; Jazdzewski, B. A.; Mahapatra, S.; Berreau, L. M.; Wilkinson, E. C.; Que, L.; Tolman, W. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8217-8227.
(42) Hennessy, E. T.; Betley, T. A. *Science* **2013**, *340*, 591-595.
(43) King, E. R.; Hennessy, E. T.; Betley, T. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 4917-4923.
(44) Gansäuer, A.; Fleckhaus, A.; Lafont, M. A.; Okkel, A.; Kotsis, K.; Anoop, A.; Neese, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16989-16999.
(45) Gansäuer, A.; Barchuk, A.; Keller, F.; Schmitt, M.; Grimme, S.; Gerenkamp, M.; Mück-Lichtenfeld, C.; Daasbjerg, K.; Svith, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1359-1371.
(46) Gansäuer, A.; Rinker, B.; Ndene-Schiffer, N.; Pierobon, M.; Grimme, S.; Gerenkamp, M.; Mück-Lichtenfeld, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, *2004*, 2337-2351.
(47) Zhu, S.; Ruppel, J. V.; Lu, H.; Wojtas, L.; Zhang, X. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5042-5043.
(48) Lu, H.; Jiang, H.; Wojtas, L.; Zhang, X. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 10192-10196.
(49) Broere, D. L. J.; de Bruin, B.; Reek, J. N. H.; Lutz, M.; Dechert, S.; van der Vlugt, J. I. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**.
(50) Maestri, G.; Malacria, M.; Derat, E. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 10424-10426.
(51) Praneeth, V. K. K.; Ringenberg, M. R.; Ward, T. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10228-10234.
(52) Chen, E. Y.-X.; Marks, T. J. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1391-1434.
(53) Small, B. L.; Brookhart, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7143-7144.
(54) Cruz, V. L.; Ramos, J.; Martínez-Salazar, J.; Gutiérrez-Oliva, S.; Toro-Labbé, A. *Organometallics* **2009**, *28*, 5889-5895.
(55) Martínez, J.; Cruz, V.; Ramos, J.; Gutiérrez-Oliva, S.; Martínez-Salazar, J.; Toro-Labbé, A. *J. Phys. Chem. C* **2008**, *112*, 5023-5028.
(56) Tondreau, A. M.; Milsmann, C.; Patrick, A. D.; Hoyt, H. M.; Lobkovsky, E.; Wieghardt, K.; Chirik, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15046-15059.
(57) Deng, L.; Margl, P.; Ziegler, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6479-6487.
(58) Khoroshun, D. V.; Musaev, D. G.; Vreven, T.; Morokuma, K. *Organometallics* **2001**, *20*, 2007-2026.
(59) Raucoules, R.; de Bruin, T.; Raybaud, P.; Adamo, C. *Organometallics* **2009**, *28*, 5358-5367.
(60) Bouwkamp, M. W.; Lobkovsky, E.; Chirik, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9660-9661.
(61) Scott, J.; Gambarotta, S.; Korobkov, I.; Budzelaar, P. H. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13019-13029.
(62) Poli, R. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2011**, *2011*, 1513-1530.
(63) Zhang, L.; Zhang, W.; Serp, P.; Sun, W.-H.; Durand, J. *Chem. Cat. Chem.* **2014**, *6*, 1310-1316.
(64) Hoyt, J. M.; Sylvester, K. T.; Sernproni, S. P.; Chirik, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 4862-4877.
(65) Lau, W.; Huffman, J. C.; Kochi, J. K. *Organometallics* **1982**, *1*, 155-169.
(66) Adams, C. J.; Bedford, R. B.; Carter, E.; Gower, N. J.; Haddow, M. F.; Harvey, J. N.; Huwe, M.; Cartes, M. Á.; Mansell, S. M.; Mendoza, C.; Murphy, D. M.; Neeve, E. C.; Nunn, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 10333-10336.
(67) Bedford, R. B.; Carter, E.; Cogswell, P. M.; Gower, N. J.; Haddow, M. F.; Harvey, J. N.; Murphy, D. M.; Neeve, E. C.; Nunn, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1285-1288.
(68) Guisan-Ceinos, M.; Tato, F.; Bunuel, E.; Calle, P.; Cardenas, D. J. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 1098-104.
(69) Russell, S. K.; Lobkovsky, E.; Chirik, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8858-8861.
(70) Nieto-Oberhuber, C.; Muñoz, M. P.; López, S.; Jiménez-Núñez, E.; Nevado, C.; Herrero-Gómez, E.; Raducan, M.; Echavarren, A. M. *Chem. – Eur. J.* **2006**, *12*, 1677-1693.
(71) O'Connor, J. M.; Friese, S. J.; Rodgers, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16342-16343.

(72) Richard, V.; Ipouck, M.; Merel, D. S.; Gaillard, S.; Whitby, R. J.; Witulski, B.; Renaud, J. L. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 593-595.
(73) D'Souza, B. R.; Lane, T. K.; Louie, J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2936-2939.
(74) Lane, T. K.; Nguyen, M. H.; D'Souza, B. R.; Spahn, N. A.; Louie, J. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 7735-7737.
(75) Sylvester, K. T.; Chirik, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8772-8774.
(76) Lane, T. K.; D'Souza, B. R.; Louie, J. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7555-7563.
(77) Morris, R. H. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2282-2291.
(78) Casey, C. P.; Guan, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2499-2507.
(79) Zhou, S.; Fleischer, S.; Junge, K.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5120-5124.
(80) Moulin, S.; Dentel, H.; Pagnoux-Ozherelyeva, A.; Gaillard, S.; Poater, A.; Cavallo, L.; Lohier, J. F.; Renaud, J. L. *Chem. – Eur. J.* **2013**, *19*, 17881-17890.
(81) Merel, D. S.; Elie, M.; Lohier, J. F.; Gaillard, S.; Renaud, J. L. *Chem. Cat. Chem.* **2013**, *5*, 2939-2945.
(82) Pagnoux-Ozherelyeva, A.; Pannetier, N.; Mbaye, M. D.; Gaillard, S.; Renaud, J. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4976-4980.
(83) Gaillard, S.; Renaud, J. L. *ChemSusChem* **2008**, *1*, 505-509.
(84) Bart, S. C.; Lobkovsky, E.; Chirik, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13794-13807.
(85) Wu, J. Y.; Moreau, B.; Ritter, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12915-12917.
(86) Moreau, B.; Wu, J. Y.; Ritter, T. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 337-339.
(87) Obligacion, J. V.; Chirik, P. J. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2680-2683.
(88) Greenhalgh, M. D.; Thomas, S. P. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 11230-11232.
(89) Zhang, L.; Peng, D. J.; Leng, X. B.; Huang, Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3676-3680.
(90) Zell, T.; Milko, P.; Fillman, K. L.; Diskin-Posner, Y.; Bendikov, T.; Iron, M. A.; Leitus, G.; Ben-David, Y.; Neidig, M. L.; Milstein, D. *Chem. – Eur. J.* **2014**, *20*, 4403-4413.
(91) Lu, C. C.; Bill, E.; Weyhermüller, T.; Bothe, E.; Wieghardt, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3181-3197.
(92) Tondreau, A. M.; Atienza, C. C.; Weller, K. J.; Nye, S. A.; Lewis, K. M.; Delis, J. G.; Chirik, P. J. *Science* **2012**, *335*, 567-570.
(93) Wu, J. Y.; Stanzl, B. N.; Ritter, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13214-13216.
(94) Jolly, P. W.; Kopiske, C.; Krueger, C.; Limberg, A. *Organometallics* **1995**, *14*, 1885-1892.
(95) Hoberg, H.; Jenni, K.; Raabe, E.; Krüger, C.; Schroth, G. *J . Organomet. Chem.* **1987**, *320*, 325-338.
(96) Hirano, M.; Akita, M.; Morikita, T.; Kubo, H.; Fukuoka, A.; Komiya, S. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1997**, 3453-3458.
(97) Bheemaraju, A.; Lord, R. L.; Müller, P.; Groysman, S. *Organometallics* **2012**, *31*, 2120-2123.
(98) Bheemaraju, A.; Beattie, J. W.; Tabasan, E. G.; Martin, P. D.; Lord, R. L.; Groysman, S. *Organometallics* **2013**, *32*, 2952-2962.
(99) Bheemaraju, A.; Beattie, J. W.; Lord, R. L.; Martin, P. D.; Groysman, S. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 9595-9597.
(100) Luca, O. R.; Konezny, S. J.; Blakemore, J. D.; Colosi, D. M.; Saha, S.; Brudvig, G. W.; Batista, V. S.; Crabtree, R. H. *New J. Chem.* **2012**, *36*, 1149-1152.
(101) Bolm, C.; Legros, J.; Le Paih, J.; Zani, L. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6217-6254.
(102) Trost, B. M.; Rise, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3161-3163.
(103) Trost, B. M. *Acc. Chem Res.* **1990**, *23*, 34-42.
(104) Aubert, C.; Buisine, O.; Malacria, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 813-834.
(105) Jang, H.-Y.; Krische, M. J. *Acc. Chem Res.* **2004**, *37*, 653-661.
(106) Jang, H.-Y.; Hughes, F. W.; Gong, H.; Zhang, J.; Brodbelt, J. S.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6174-6175.
(107) Jang, H.-Y.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7875-7880.
(108) Mamane, V.; Gress, T.; Krause, H.; Fürstner, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8654-8655.

(109) Fürstner, A.; Majima, K.; Martín, R.; Krause, H.; Kattnig, E.; Goddard, R.; Lehmann, C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1992-2004.
(110) Furstner, A.; Martin, R.; Majima, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12236-12237.
(111) Fensterbank, L.; Malacria, M. *Acc. Chem Res.* **2014**, *47*, 953-965.
(112) Schröder, F.; Tugny, C.; Salanouve, E.; Clavier, H.; Giordano, L.; Moraleda, D.; Gimbert, Y.; Mouriès-Mansuy, V.; Goddard, J.-P.; Fensterbank, L. *Organometallics* **2014**, *33*, 4051-4056.
(113) Benedetti, E.; Simonneau, A.; Hours, A.; Amouri, H.; Penoni, A.; Palmisano, G.; Malacria, M.; Goddard, J.-P.; Fensterbank, L. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1908-1912.
(114) Ji, F.; Lv, M. F.; Yi, W. B.; Cai, C. *Synthesis-Stuttgart* **2013**, *45*, 1965-1974.
(115) Takekoshi, N.; Miyashita, K.; Shoji, N.; Okamoto, S. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2151-2157.
(116) Ohkubo, M.; Mochizuki, S.; Sano, T.; Kawaguchi, Y.; Okamoto, S. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 773-776.
(117) Lin, A. J.; Zhang, Z. W.; Yang, J. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 386-389.
(118) Bogdanović, B.; Schwickardi, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4610-4612.
(119) Kakiuchi, F.; Chatani, N. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 1077-1101.
(120) Crabtree, R. H. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2001**, 2437-2450.
(121) Dick, A. R.; Sanford, M. S. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2439-2463.
(122) Labinger, J. A.; Bercaw, J. E. *Nature* **2002**, *417*, 507-514.
(123) Sun, C.-L.; Li, B.-J.; Shi, Z.-J. *Chem. Rev.* **2010**, *111*, 1293-1314.
(124) Yoshikai, N. In *PATAI'S Chemistry of Functional Groups*; John Wiley & Sons, Ltd: 2009.
(125) Jones, W. D.; Foster, G. P.; Putinas, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5047-5048.
(126) Hatanaka, T.; Ohki, Y.; Tatsumi, K. *Chem. – Asian J.* **2010**, *5*, 1657-1666.
(127) Yoshikai, N.; Asako, S.; Yamakawa, T.; Ilies, L.; Nakamura, E. *Chem. – Asian J.* **2011**, *6*, 3059-3065.
(128) García-Cuadrado, D.; Braga, A. A. C.; Maseras, F.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1066-1067.
(129) García-Cuadrado, D.; de Mendoza, P.; Braga, A. A. C.; Maseras, F.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6880-6886.
(130) Gorelsky, S. I.; Lapointe, D.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10848-10849.
(131) Lapointe, D.; Fagnou, K. *Chem. Lett.* **2010**, *39*, 1118-1126.
(132) Tamura, M.; Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1487-1489.
(133) Sherry, B. D.; Fürstner, A. *Acc. Chem Res.* **2008**, *41*, 1500-1511.
(134) Fürstner, A.; Leitner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 609-612.
(135) Scheiper, B.; Bonnekessel, M.; Krause, H.; Furstner, A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3943-3949.
(136) Fürstner, A.; Martin, R.; Krause, H.; Seidel, G.; Goddard, R.; Lehmann, C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8773-8787.
(137) Jonas, K.; Schieferstein, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1979**, *18*, 549-550.
(138) Jonas, K.; Schieferstein, L.; Krüger, C.; Tsay, Y.-H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1979**, *18*, 550-551.
(139) Martin, R.; Furstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3955-3957.
(140) Fürstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1364-1367.
(141) Norinder, J.; Matsumoto, A.; Yoshikai, N.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5858-5859.
(142) Nakamura, E.; Yoshikai, N. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6061-6067.
(143) Wen, J.; Zhang, J.; Chen, S.-Y.; Li, J.; Yu, X.-Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8897-8900.
(144) Wen, J.; Qin, S.; Ma, L. F.; Dong, L. A.; Zhang, J.; Liu, S. S.; Duan, Y. S.; Chen, S. Y.; Hu, C. W.; Yu, X. Q. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2694-2697.
(145) Uchiyama, N.; Shirakawa, E.; Nishikawa, R.; Hayashi, T. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 11671-11673.
(146) Liu, W.; Cao, H.; Lei, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2004-2008.
(147) Vallée, F.; Mousseau, J. J.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1514-1516.
(148) Sun, C.-L.; Li, H.; Yu, D.-G.; Yu, M.; Zhou, X.; Lu, X.-Y.; Huang, K.; Zheng, S.-F.; Li, B.-J.; Shi, Z.-J. *Nature Chem.* **2010**, *2*, 1044-1049.
(149) Studer, A.; Curran, D. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5018-5022.

(150) Studer, A.; Curran, D. P. *Nature Chem.* **2014**, *6*, 765-773.
(151) Zhou, S.; Anderson, G. M.; Mondal, B.; Doni, E.; Ironmonger, V.; Kranz, M.; Tuttle, T.; Murphy, J. A. *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 476-482.
(152) Murphy, J. A. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 3731-3746.
(153) Tondreau, A. M.; Milsmann, C.; Lobkovsky, E.; Chirik, P. J. *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 9888-9895.
(154) Buchwald, S. L.; Bolm, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5586-5587.
(155) Shirakawa, E.; Itoh, K.-i.; Higashino, T.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15537-15539.
(156) Davies, D. I.; Hey, D. H.; Summers, B. *J. Chem. Soc. C* **1970**, *0*, 2653-2660.
(157) Liu, W.; Cao, H.; Zhang, H.; Zhang, H.; Chung, K. H.; He, C.; Wang, H.; Kwong, F. Y.; Lei, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 16737-16740.
(158) Simmons, E. M.; Hartwig, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3066-3072.
(159) Bunnett, J. F.; Creary, X. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3612-3614.
(160) Roman, D. S.; Takahashi, Y.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3242-3245.
(161) Mayer, M.; Welther, A.; Jacobi von Wangelin, A. *Chem. Cat. Chem.* **2011**, *3*, 1567-1571.
(162) Sawyer, K. R.; Glascoe, E. A.; Cahoon, J. F.; Schlegel, J. P.; Harris, C. B. *Organometallics* **2008**, *27*, 4370-4379.
(163) Bouwkamp, M. W.; Lobkovsky, E.; Chirik, P. J. *Inorg. Chem.* **2005**, *45*, 2-4.
(164) Bouwkamp, M. W.; Bart, S. C.; Hawrelak, E. J.; Trovitch, R. J.; Lobkovsky, E.; Chirik, P. J. *Chem. Commun.* **2005**, 3406-3408.
(165) Fernández, I.; Trovitch, R. J.; Lobkovsky, E.; Chirik, P. J. *Organometallics* **2007**, *27*, 109-118.
(166) Wang, Z.-X.; Liu, N. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, *2012*, 901-911.
(167) Netherton, M. R.; Fu, G. C. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1525-1532.
(168) Tasker, S. Z.; Standley, E. A.; Jamison, T. F. *Nature* **2014**, *509*, 299-309.
(169) Ge, S.; Hartwig, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12837-12841.
(170) Ramgren, S. D.; Hie, L.; Ye, Y.; Garg, N. K. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3950-3953.
(171) Lorkovic, I. M.; Duff, R. R.; Wrighton, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3617-3618.
(172) Lorkovic, I. M.; Wrighton, M. S.; Davis, W. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6220-6228.
(173) Tennyson, A. G.; Lynch, V. M.; Bielawski, C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9420-9429.
(174) Xue, F.; Zhao, J.; Hor, T. S. A. *Dalton Trans.* **2013**, *42*, 5150-5158.
(175) Frisch, A. C.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 674-688.
(176) Jana, R.; Pathak, T. P.; Sigman, M. S. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1417-1492.
(177) Rudolph, A.; Lautens, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2656-2670.
(178) Ishiyama, T.; Abe, S.; Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Lett.* **1992**, *21*, 691-694.
(179) Hu, X. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 1867-1886.
(180) Phapale, V. B.; Cardenas, D. J. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1598-1607.
(181) Cárdenas, D. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3018-3020.
(182) Zhou, J.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14726-14727.
(183) Powell, D. A.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7788-7789.
(184) Powell, D. A.; Maki, T.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *127*, 510-511.
(185) Dudnik, A. S.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 10693-10697.
(186) Saito, B.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9602-9603.
(187) Zultanski, S. L.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 624-627.
(188) Binder, J. T.; Cordier, C. J.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 17003-17006.
(189) Choi, J. W.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9102-9105.
(190) Jones, G. D.; Martin, J. L.; McFarland, C.; Allen, O. R.; Hall, R. E.; Haley, A. D.; Brandon, R. J.; Konovalova, T.; Desrochers, P. J.; Pulay, P.; Vicic, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13175-13183.
(191) Anderson, T. J.; Jones, G. D.; Vicic, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8100-8101.
(192) Jones, G. D.; McFarland, C.; Anderson, T. J.; Vicic, D. A. *Chem. Commun.* **2005**, 4211-4213.
(193) Ciszewski, J. T.; Mikhaylov, D. Y.; Holin, K. V.; Kadirov, M. K.; Budnikova, Y. H.; Sinyashin, O.; Vicic, D. A. *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 8630-8635.

(194) Lipschutz, M. I.; Yang, X.; Chatterjee, R.; Tilley, T. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 15298-15301.
(195) Lin, X.; Phillips, D. L. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3680-3688.
(196) Phapale, V. B.; Buñuel, E.; García-Iglesias, M.; Cárdenas, D. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8790-8795.
(197) Guisán-Ceinos, M.; Soler-Yanes, R.; Collado-Sanz, D.; Phapale, V. B.; Buñuel, E.; Cárdenas, D. J. *Chem. – Eur. J.* **2013**, *19*, 8405-8410.
(198) Tarui, A.; Kondo, S.; Sato, K.; Omote, M.; Minami, H.; Miwa, Y.; Ando, A. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 1559-1565.
(199) Lou, S.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1264-1266.
(200) Vechorkin, O.; Hu, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2937-2940.
(201) Vechorkin, O.; Csok, Z.; Scopelliti, R.; Hu, X. *Chem. – Eur. J.* **2009**, *15*, 3889-3899.
(202) Csok, Z.; Vechorkin, O.; Harkins, S. B.; Scopelliti, R.; Hu, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8156-8157.
(203) Adhikari, D.; Mossin, S.; Basuli, F.; Huffman, J. C.; Szilagyi, R. K.; Meyer, K.; Mindiola, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3676-3682.
(204) Breitenfeld, J.; Ruiz, J.; Wodrich, M. D.; Hu, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 12004-12012.
(205) Zhu, D.; Budzelaar, P. H. M. *Organometallics* **2010**, *29*, 5759-5761.
(206) Velian, A.; Lin, S.; Miller, A. J. M.; Day, M. W.; Agapie, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6296-6297.
(207) Kleiman, J. P.; Dubeck, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 1544-1545.
(208) Muto, K.; Yamaguchi, J.; Lei, A.; Itami, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 16384-16387.
(209) Muto, K.; Yamaguchi, J.; Itami, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *134*, 169-172.
(210) Amaike, K.; Muto, K.; Yamaguchi, J.; Itami, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 13573-13576.
(211) Shiota, H.; Ano, Y.; Aihara, Y.; Fukumoto, Y.; Chatani, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 14952-14955.
(212) Aihara, Y.; Chatani, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 5308-5311.
(213) Aihara, Y.; Chatani, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *136*, 898-901.
(214) Song, W.; Ackermann, L. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 6638-6640.
(215) Song, W.; Lackner, S.; Ackermann, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 2477-2480.
(216) Lin; Liu, L.; Fu, Y.; Luo, S.-W.; Chen, Q.; Guo, Q.-X. *Organometallics* **2004**, *23*, 2114-2123.
(217) Cabri, W.; Candiani, I. *Acc. Chem Res.* **1995**, *28*, 2-7.
(218) Gøgsig, T. M.; Kleimark, J.; Nilsson Lill, S. O.; Korsager, S.; Lindhardt, A. T.; Norrby, P.-O.; Skrydstrup, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *134*, 443-452.
(219) Matsubara, R.; Gutierrez, A. C.; Jamison, T. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19020-19023.
(220) Standley, E. A.; Jamison, T. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 1585-1592.
(221) Everson, D. A.; Shrestha, R.; Weix, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 920-921.
(222) Biswas, S.; Weix, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 16192-16197.
(223) Everson, D. A.; Jones, B. A.; Weix, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 6146-6159.
(224) Katritzky, A. R.; He, H.-Y.; Suzuki, K. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8210-8213.
(225) Katritzky, A. R.; Shobana, N.; Pernak, J.; Afridi, A. S.; Fan, W. Q. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 7817-7822.
(226) Shin, Y.; Fryxell, G. E.; Johnson Ii, C. A.; Haley, M. M. *Chem. Mater.* **2007**, *20*, 981-986.
(227) Crowley, J. D.; Bandeen, P. H.; Hanton, L. R. *Polyhedron* **2010**, *29*, 70-83.
(228) Fletcher, J. T.; Bumgarner, B. J.; Engels, N. D.; Skoglund, D. A. *Organometallics* **2008**, *27*, 5430-5433.
(229) Dana, B. H.; Robinson, B. H.; Simpson, J. *J . Organomet. Chem.* **2002**, *648*, 251-269.
(230) Köppl, A.; Alt, H. G. *J. Mol. Catal. A* **2000**, *154*, 45-53.
(231) Wang, L.; Sun, W.-H.; Han, L.; Li, Z.; Hu, Y.; He, C.; Yan, C. *J . Organomet. Chem.* **2002**, *650*, 59-64.
(232) Laine, T. V.; Klinga, M.; Leskelä, M. *Eur. J. Inorg. Chem.* **1999**, *1999*, 959-964.
(233) Butcher, R. J.; Sinn, E. *Inorg. Chem.* **1977**, *16*, 2334-2343.

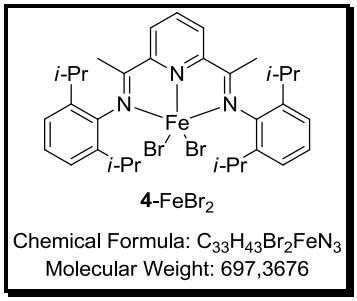
(234) Johnson, L. K.; Mecking, S.; Brookhart, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 267-268.
(235) Johnson, L. K.; Killian, C. M.; Brookhart, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6414-6415.
(236) Contreras-García, J.; Johnson, E. R.; Keinan, S.; Chaudret, R.; Piquemal, J.-P.; Beratan, D. N.; Yang, W. *J. Chem. Theory Comput.* **2011**, *7*, 625-632.
(237) Miyaura, N. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2008**, *81*, 1535-1553.
(238) Lu, Z.; Wilsily, A.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8154-8157.
(239) Ishiyama, T.; Murata, M.; Miyaura, N. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7508-7510.
(240) Zhou, J.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1340-1341.
(241) González-Bobes, F.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5360-5361.
(242) Lu, Z.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6676-6678.
(243) Lundin, P. M.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11027-11029.
(244) Wille, A.; Tomm, S.; Frauenrath, H. *Synthesis* **1998**, *3*, 305-308.
(245) Crabtree, R. H. In *The Organometallic Chemistry of the Transition Metals*; John Wiley & Sons, Inc.: 2005, p 235-273.
(246) Nelson, S. G.; Bungard, C. J.; Wang, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13000-13001.
(247) Grotjahn, D. B.; Larsen, C. R.; Gustafson, J. L.; Nair, R.; Sharma, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9592-9593.

Experimental Part

General information

All reactions were performed under nitrogen or argon atmosphere in flame-dried glassware with magnetic stirring using standard Schlenk techniques for manipulating air-sensitive compounds, unless otherwise indicated. All solvents were freshly distilled prior to use; diethyl ether and tetrahydrofuran over sodium and benzophenone; benzene and toluene over an amalgam sodium/potassium; dichloromethane over calcium hydride. d_6-benzene was distilled and stored over sodium metal. All solvents were also deoxygenated using freeze-pump-thaw cycle procedure. All other commercially available reagents were used without purification, unless otherwise noted. Iron (II) sources (98%) and Ni(0) (98%) source were purchased from Strem Chemicals and stored in a glove box. Iron bromide (II) (99.995%) was purchased from Alfa Aesar and stored in a glove box. KHMDS was purchased from Sigma-Aldrich and stored in a glove box. Nickel (II) sources such as nickel (II) bromide 2-methoxyethyl ether complex ($NiBr_2$ diglyme) were purchased from Sigma-Aldrich. Merck Geduran SI 60 A silica gel (35−70 mm) was used for column chromatography. Thin layer chromatography (TLC) was performed on Merck 60 F254 silica gel and visualized with a UV lamp (254 nm). ^1H NMR and ^{13}C NMR spectra were recorded at room temperature (RT, 300 K) unless otherwise required on Bruker Avance 300 MHz, Bruker Avance 400 MHz. Shifts (δ) are given in parts per million (ppm) and coupling constants (*J*) are given in Hertz (Hz). Multiplicities are reported using the following abbreviations: s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quartet), m (multiplet), br (broad), aromatic (ar) or a suitable combination. High resolution mass spectra were obtained using a mass spectrometer MicroTOF from Bruker with an electron spray ion source (ESI) and a TOF detector. Analytical gas chromatography (GC) was performed on a Agilent GC 7890A with a flame ionic detector (FID), a split-splitless injector using H_2 as vector gas and an apolar column (HP-5 5% phenyl methyl siloxan). Yields were determined by GC analysis using mesitylene as internal standard unless otherwise indicated. Melting points (m.p.) were recorded with a SMP3 Stuart Scientific melting point apparatus. IR spectra were measured using Tensor 27 (ATR Diamond) Bruker spectrometer. IR data are reported as characteristic bands (cm^{-1}) using the following abbreviations: weak (w), medium (m), strong (s), very strong (vs). *In situ* IR spectra were recorded using an iC 15 from Mettler Toledo. The react IR was used with MCT detector using HappGenzel apodization. The DiComp (Diamond) probe was connected *via* AgX6 x 1.5m Fiber (Silver Halide). The data were analyzed using the iC IR4.3 software. UV spectra were recorded using JASCO V−530. Wavelengths (λ) are given in nanometer (nm) and when possible, molar extinction coefficients (ε) are given in $M^{-1}.cm^{-1}$. Cyclic voltammograms were recorded using Autolab PGSTAT 100, and were performed in dichloromethane or acetonitrile solutions containing 0.1 M [N(*n*-Bu)4)]PF_6 (or [N(*n*-Bu)4)]BF_4) as the supporting electrolyte at a glassy carbon working electrode, a KCl saturated calomel reference electrode, and a platinum wire as a counter electrode. X-band EPR spectra were recorded on a Bruker ELEXSYS 500 spectrometer equipped with an Oxford Instrument continuous-flow liquid-helium cryostat and a temperature control system.

Complex synthesis 4-$FeBr_2$



4-$FeBr_2$

Chemical Formula: $C_{33}H_{43}Br_2FeN_3$
Molecular Weight: 697,3676

To a flame-dried Schlenk flask back-filled three times with nitrogen were added the ligand 2,6-bis[1-(2,6-di*iso*propylphenylimino)ethyl]pyridine (1.5 g, 3.12 mmol, 1.05 equiv.) and freshly distilled and degassed THF (40 mL). To this solution was added $FeBr_2$ (640 mg, 2.96 mmol, 1 equiv.). After stirring overnight at RT, Et_2O was added to precipitate the iron complex which was then filtered and washed with Et_2O and pentane to afford after removal of the solvents the complex as a dark blue powder in high yield (>90% yield). Crystals suitable for X-ray crystallography were grown *via* slow evaporation of methylene chloride from a saturated solution.

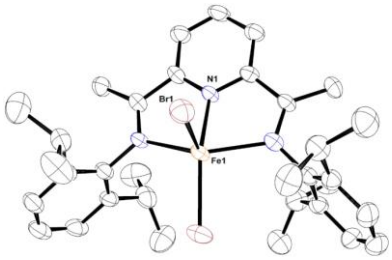
^{1}H NMR (CD_2Cl_2, 400 MHz, all peaks appear as singlets due to their broadness): δ 76.84 (s, 1H), 75.07 (s, 2H), 15.11 (s, 4H), -2.15 (s, 12H), -4.69 (s, 12H), -10.24 (s, 2H), -12.00 (s, 4H), -27.87 (s, 6H).

IR (neat) υ (cm^{-1}): 3064 (w), 2964 (s), 2963 (w), 2866 (m), 1579 (s), 1466 (s), 1443 (s), 1375 (s), 1322 (m), 1270 (vs), 1207 (s), 1181 (w), 1100 (m), 1062 (m), 980 (w), 934 (m), 802 (s), 774 (vs), 715 (m), 688 (w), 603 (w), 558 (m), 528 (m), 443 (m), 274 (s).

ESI/HRMS was performed on the complex, however only ligand signal could be observed.

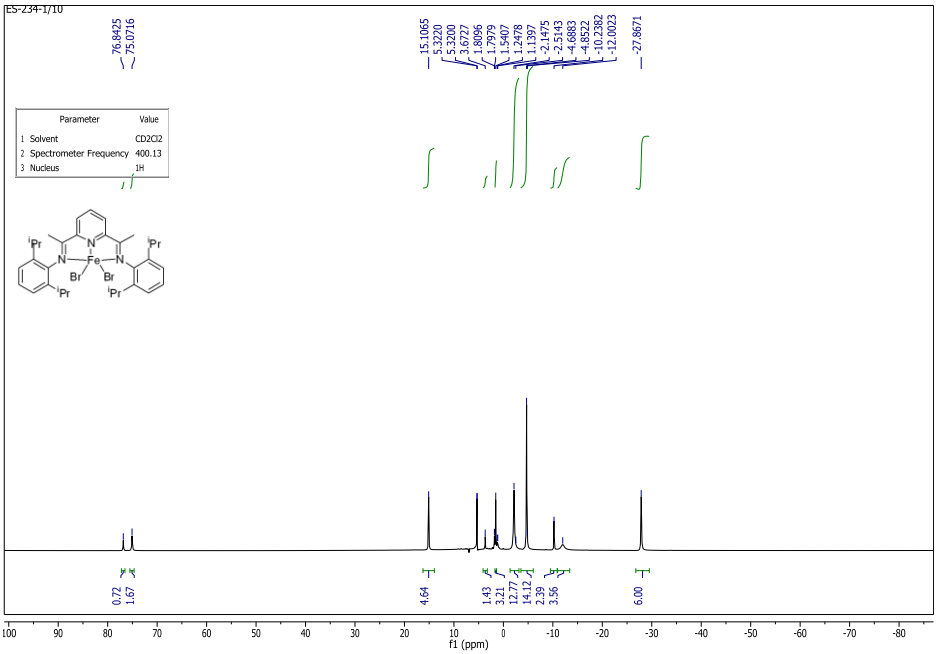
UV-vis (DCM; λ, nm (ε, $M^{-1}.cm^{-1}$): 684 (2762), 275 (20860).

X-ray structure of complex 4-$FeBr_2$



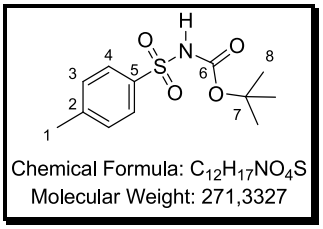
X-ray diffraction studies performed on a single crystal of deep blue **4**-$FeBr_2$, grown by slow evaporation of a CD_2Cl_2 solution, confirmed a geometry very close to that of **4**-$FeCl_2$. Indeed, the iron atom is also in a distorted square-pyramidal environment, one bromide ion joining the three nitrogens in the basal square, while the other one is in apical position. The Fe–N(imine) bond distances are, with an average of 2.217(5) Å, almost identical to those reported for **4**-$FeCl_2$ (<Fe–N(imine) >=2.224(4)Å). Similarly, the Fe–N(pyridine) distances are, within the experimental errors, identical in the two complexes (2.084(4)Å versus 2.091(4)Å). As far as the ligand skeleton is concerned, the characteristic[1] alternation of a short N(imine)–C(imine) distance of 1.288(7)Å, long C(imine)–C(pyridine) bond at 1.480(8)Å, and intermediate C(pyridine)–N(pyridine) distance of 1.333 (7)Å is consistent with the values established for a neutral (*i.e.* non-reduced) ligand. Complex **4**-$FeBr_2$ thus consists of a "true" ferrous Fe(II) ion coordinated to the neutral form of the ligand.

^{1}H NMR spectrum



Iron (II)-catalyzed cycloisomerization reactions

N-Boc-p-toluenesulfonamide (108)

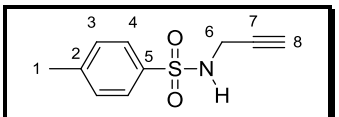


To a solution of *p*-toluenesulfonamide (6.85 g, 40 mmol, 1 equiv.) in freshly distilled DCM (200 mL) at 0 °C were added Et_3N (6.1 mL, 46.01 mmol, 1.15 equiv.) and DMAP (488 mg, 4.0 mmol, 0.1 equiv.). Boc_2O (10.1 g, 46.01 mmol, 1.15 equiv.) was added to the resulting solution at RT. The reaction mixture was stirred at RT for 2 h to 3 h. After evaporation of the solvents, the oily crude material was dissolved in AcOEt (80 mL) and a solution of 3 M HCl (50 mL) was added. The reaction mixture was extracted with DCM (3 x 80 mL). The combined organic layers were washed with saturated aqueous NaCl and dried over anhydrous $MgSO_4$. After filtration and evaporation of the solvents, the residue was purified by recrystallization in hexanes to give the desired product as a white solid (9.2 g, 33.9 mmol, 84%). The characterization data were identical to those previously reported.[2] **m.p.** 121 °C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H_4), 7.34 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, H_3), 2.45 (s, 3H, H_1), 1.39 (s, 9H, H_8). NH not observed.

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ 149.2 (C_6), 144.9 (C_5), 136.1 (C_2), 129.7 (2 CH, C_3), 128.4 (2 CH, C_4), 84.2 (C_7), 28.0 (3 CH_3, C_8), 21.8 (CH_3, C_1).

4-methyl-N-(prop-2-yn-1-yl)benzenesulfonamide (109)



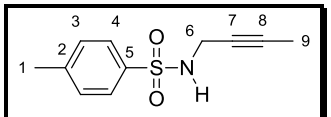
To a solution of propargylamine (6.0 g, 109 mmol, 1 equiv.) in freshly distilled DCM (200 mL) at 0 °C were added pyridine (9.7 mL, 120 mmol, 1.1 equiv.) and tosyl chloride (22.8 g, 120 mmol, 1.1 equiv.). The resulting orange mixture was stirred at RT overnight. The reaction mixture was quenched with water and extracted with DCM (3 x 70 mL). The combined organic layers were washed with saturated aqueous NaCl and dried over anhydrous $MgSO_4$. After filtration and evaporation of the solvents, the residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/AcOEt 70:30) to afford the desired product as a white solid (13.7 g, 66 mmol, 61%). The characterization data were identical to those previously reported.[2] **m.p.** 78-79 °C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7.77 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H_4), 7.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H_3), 4.58 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H, NH), 3.83 (dd, *J* = 6.0, 2.6 Hz, 2H, H_6), 2.44 (s, 3H, H_1), 2.11 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H, H_8).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 144.1 (C_5), 136.6 (C_2), 129.8 (2 CH, C_3), 127.5 (2 CH, C_4), 78.2 (C_7), 73.1 (CH, C_8), 33.0 (CH_2, C_6), 21.7 (CH_3, C_1).

HRMS (ESI): Calcd for $C_{10}H_{11}NO_2S$+Na: 232.0403; found: 232.0397.

N-(but-2-ynyl)-2-methylbenzenesulfonamide (110)

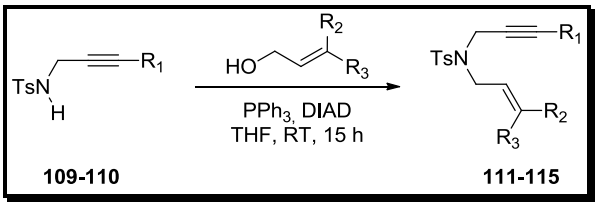


To a solution of *N*-Boc-*p*-toluenesulfonamide (6.0 g, 22.1 mmol, 1 equiv.) in DMF (22 mL) was added K_2CO_3 (4.6 g, 33.2 mmol, 1.5 equiv.). The resulting mixture was stirred at RT for 1 h 30. 1-bromobut-2-yne (2 mL, 22.1 mmol, 1 equiv.) was added and the resulting yellow solution was stirred for 1 h at RT. Et_2O (20 mL) was added and the reaction mixture was washed with H_2O (5 x 20 mL). The organic layer was washed with saturated aqueous NaCl (25 mL) and dried over $MgSO_4$. After filtration and evaporation of the solvents, the yellow solid was dissolved in DCM (18 mL) and trifluoroacetic acid (6.6 mL) was added. The reaction was stirred at RT overnight. After evaporation of the volatiles, the residue was purified by silica gel column chromatography (pentane/AcOEt 90:10) to give the desired product as a white solid (3.6 g, 16.1 mmol, 73%). The characterization data were identical to those previously reported.[3] **m.p.** 80 °C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7.77 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_4), 7.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H_3), 4.46 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H, NH), 3.76 (dq, *J* = 6.0, 2.4 Hz, 2H, H_6), 2.43 (s, 3H, H_1), 1.61 (t, *J* = 2.4 Hz, 3H, H_9).

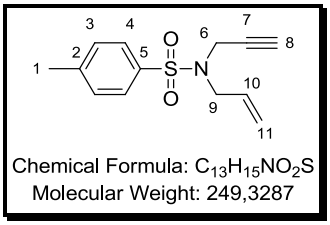
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): 143.7 (C_5), 136.9 (C_2), 129.7 (2 CH, C_3), 127.6 (2 CH, C_4), 81.2 (C, C_7), 73.4 (C_8), 33.6 (CH_2, C_6), 21.7 (CH_3, C_1), 3.3 (CH_3, C_9).

GP1: General procedure for the synthesis of Nitrogen-tethered 1,6-enynes



To a solution of 4-methyl-N-(prop-2-yn-1-yl)benzenesulfonamide (**109**) (1 equiv.) or *N*-(but-2-ynyl)-2-methylbenzenesulfonamide (**110**) (1 equiv.) in freshly distilled THF (180 mL) at RT were added triphenylphosphine (1.1 equiv.) and the desired allylic alcohol (1.1 equiv.). Di*iso*propyl azodicarboxylate (DIAD, 1.1 equiv.) was added dropwise to the mixture. The resulting yellow-orange mixture was stirred at RT overnight. After evaporation of the solvents, the residue was purified by silica gel column chromatography (pentane/AcOEt 90:10) to afford the desired product.

N-allyl-4-methyl-N-(prop-2-yn-1-yl)benzenesulfonamide (111)



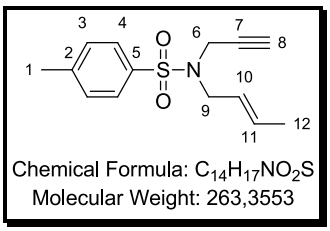
The title compound was prepared according to the general procedure **GP1** using 4-methyl-N-(prop-2-yn-1-yl)benzenesulfonamide (**109**) (4 g, 19 mmol, 1 equiv.) and allylic alcohol (1.44 mL, 21 mmol, 1.1 equiv.). The crude material was purified by silica gel chromatography (pentane/AcOEt 90:10) to afford the desired product as a white solid (4.15 g, 16.7 mmol, 88%). The characterization data were identical to those previously reported.[4] **m.p.** 65 °C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7.72 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_4), 7.30 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H_3), 5.73 (dt, *J* = 17.1, 10.0, 6.5 Hz, 1H, H_{10}), 5.35 – 5.07 (m, 2H, H_{11}), 4.08 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H, H_6), 3.83 (t, *J* = 1.2 Hz, 2H, H_9), 2.42 (s, 3H, H_1), 2.00 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H, H_8).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ 143.7 (C_5), 136.2 (C_2), 132.0 (CH, C_{10}), 129.6 (2 CH, C_3), 127.9 (2 CH, C_4), 120.1 (CH_2, C_{11}), 76.6 (C, C_7), 73.8 (CH, C_8), 49.2 (CH_2, C_9), 35.9 (CH_2, C_6), 21.7 (CH_3, C_1).

HRMS (ESI): Calcd for $C_{13}H_{15}NO_2S$+Na: 272.0716; found: 272.0707.

(E)-N-(but-2-en-1-yl)-4-methyl-N-(prop-2-yn-1-yl)benzenesulfonamide (112)



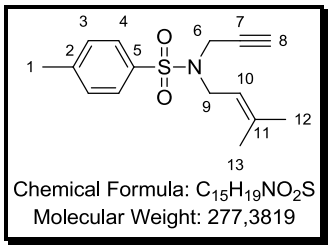
The title compound was prepared according to the general procedure **GP1** using methyl-N-(prop-2-yn-1-yl)benzenesulfonamide (**109**) (3.7 g, 17.7 mmol, 1 equiv.) and but-2-en-1-ol (1.8 mL, 21 mmol, 1.18 equiv.). The residue was purified by silica gel chromatography (pentane/AcOEt 90:10) to afford the desired product as a white solid (2.07 g, 15.4 mmol, 88%). The characterization data were identical to those previously reported.[5] **m.p.** 70 °C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.72 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_4), 7.28 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, H_3), 5.75 – 5.66 (m, 1H, H_{10}), 5.40 – 5.32 (m, 1H, H_{11}), 4.08 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H, H_6), 3.75 (dt, *J* = 6.8, 1.2 Hz, 2H, H_9), 2.42 (s, 3H, H_1), 1.99 (s, 1H, H_8), 1.69 (dd, *J* = 6.5, 1.4 Hz, 3H, H_{12}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 143.6 (C_5), 136.3 (C_2), 131.8 (CH, C_{10}), 129.6 (2 CH, C_3), 127.9 (2 CH, C_4), 124.7 (CH, C_{11}), 76.5 (C_7), 73.7 (CH, C_8), 48.4 (CH_2, C_9), 35.6 (CH_2, C_6), 21.7 (CH_3, C_1), 17.9 (CH_3, C_{12}).

HRMS (ESI): Calcd for $C_{14}H_{17}NO_2S$+Na: 286.0872; found: 286.0870.

4-methyl-N-(3-methylbut-2-en-1-yl)-N-(prop-2-yn-1-yl)benzenesulfonamide (113)

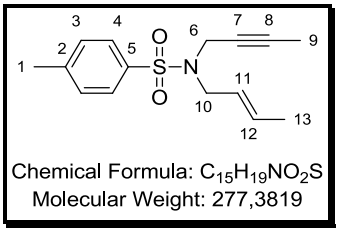


The title compound was prepared according to the general procedure **GP1** using methyl-methyl-N-(prop-2-yn-1-yl)benzenesulfonamide (**109**) (3.0 g, 14.3 mmol, 1 equiv.) and 3-methyl-2-buten-1-ol (1.60 mL, 15.8 mmol, 1.1 equiv.). The residue was purified by silica gel chromatography (pentane/AcOEt 10:1) to afford the desired product as a white solid (3.57 g, 2.9 mmol, 90%). The characterization data were identical to those previously reported.[6] **m.p.** 68-69°C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7.73 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H_4), 7.28 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H_3), 5.16 – 5.02 (m, 1H, H_{10}), 4.06 (s, 2H, H_6), 3.81 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, H_9), 2.42 (s, 3H, H_1), 1.98 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H, H_8), 1.72 (s, 3H, H_{12} or H_{13}), 1.67 (s, 3H, H_{12} or H_{13}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ 143.5 (C_5), 139.2 (C_2), 136.7 (C_{11}), 129.5 (2 CH, C_3), 128.0 (2 CH, C_3), 118.1 (CH, C_{10}), 76.6 (C_7), 73.5 (CH, C_8), 44.1 (CH_2, C_9), 35.6 (CH_2, C_6), 26.0 (CH_3, C_{12} or C_{13}), 21.7 (CH_3, C_1), 18.0 (CH_3, C_{12} or C_{13}).

(E)-N-(but-2-en-1-yl)-N-(but-2-yn-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (114)



The title compound was prepared according to the general procedure **GP1** using *N*-(but-2-ynyl)-2-methylbenzenesulfonamide (**110**) (1.23 g, 5.51 mmol, 1 equiv.) and 3 but-2-en-1-ol (0.51 mL, 6.06 mmol, 1.1 equiv.). The residue was purified by silica gel chromatography (pentane/AcOEt 90:1) to

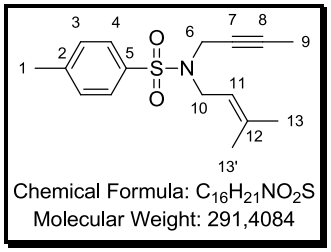
afford the desired product as a white solid (1.12 g, 4.04 mmol, 73%). The characterization data were identical to those previously reported.[7] **m.p.** 70-71°C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.75 – 7.69 (m, 2H, H_4), 7.31 – 7.26 (m, 2H, H_3), 5.68 (dqt, *J* = 15.5, 6.5, 1.2 Hz, 1H, H_{12}), 5.36 (dtq, *J* = 15.2, 6.8, 1.7 Hz, 1H, H_{11}), 4.00 (q, *J* = 2.4 Hz, 2H, H_6), 3.72 (dt, *J* = 6.8, 1.2 Hz, 2H, H_{10}), 2.42 (s, 3H, H_1), 1.68 (dq, *J* = 6.5, 1.2 Hz, 3H, H_{13}), 1.54 (t, *J* = 2.4 Hz, 3H, H_9).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ 143.2 (C_5), 138.7 (C_2), 136.5 (CH, C_{12}), 129.3 (2 CH, C_3), 128.0 (2 CH, C_3), 118.4 (CH, C_{11}), 81.3 (C_8), 72.3 (C_7), 44.0 (CH_2, C_{10}), 36.1 (CH_2, C_6), 21.6 (CH_3, C_1), 17.9 (CH_3, C_{13}), 3.3 (CH_3, C_9).

HRMS (ESI): Calcd for $C_{15}H_{19}NO_2S$+Na: 300.1029; found: 300.1040.

N-(but-2-yn-1-yl)-4-methyl-N-(3-methylbut-2-en-1-yl)benzenesulfonamide (115)



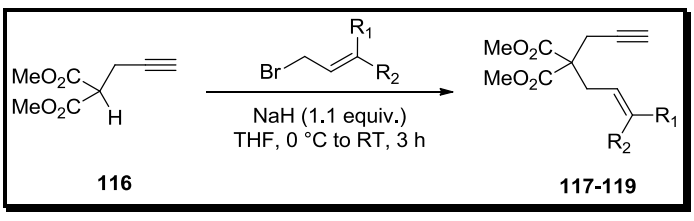
The title compound was prepared according to the general procedure **GP1** using *N*-(but-2-ynyl)-2-methylbenzenesulfonamide (**110**) (2.23 g, 10 mmol, 1 equiv.) and 3-methylbut-2-en-1-ol (0.93 mL, 11 mmol, 1.1 equiv.). The residue was purified by silica gel chromatography (pentane/AcOEt 90:1) to afford the desired product as a white solid (1.205 g, 7.05 mmol, 71%). The characterization data were identical to those previously reported.[8] **m.p.** 62-64 °C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7.80 – 7.56 (m, 2H, H_4), 7.25 – 7.15 (m, 2H, H_3), 5.09 (ddq, *J* = 8.7, 5.9, 1.4 Hz, 1H, H_{11}), 3.97 (q, *J* = 2.4 Hz, 2H, H_6), 3.76 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, H_{10}), 2.40 (s, 3H, H_1), 1.70 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H, H_{13} or $H_{13'}$), 1.67 – 1.61 (m, 3H, H_{13} or $H_{13'}$), 1.52 (t, *J* = 2.4 Hz, 3H, H_9).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75MHz): δ 143.2 (C_5), 138.7 (C_2), 136.5 (C_{12}), 129.3 (2 CH, C_3), 128.0 (2 CH, C_4), 118.4 (C, C_{11}), 81.3 (C_8), 72.3 (C_7), 44.0 (CH_2, C_{10}), 36.1 (CH_2, C_6), 26.0 (CH_3, C_{13} or C_{13}'), 21.6 (CH_3, C_1), 17.94 (CH_3, C_{13} or C_{13}'), 3.3 (CH_3, C_9).

HRMS (ESI): Calcd for $C_{16}H_{21}NO_2S$+Na: 314.1184; found: 314.1177.

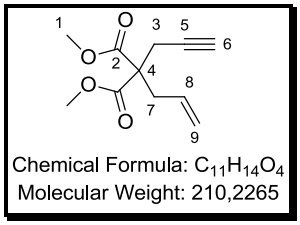
GP2: General procedure for the synthesis of Oxygen-tethered 1,6-enynes



Dimethyl 2-(prop-2-yn-1-yl)malonate (1.10 mL, 7.25 mmol, 1 equiv.) was added to a solution of NaH (262 mg, 7.8 mmol, 1.07 equiv.) in freshly distilled THF (80 mL) at 0 °C. The resulting yellow mixture was stirred at RT for 20 min. Alkene bromide (8.7 mmol, 1.2 equiv.) was added and the reaction mixture was allowed to warm up to RT and stirred for 3 h. Upon completion, the reaction mixture

was quenched with water (50 mL) and the aqueous phase was extracted with Et_2O (3 x 80 mL). The combined organic layers were washed with saturated NH_4Cl solution, dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered. After evaporation of the solvents, the crude material was purified by silica gel column chromatography (pentane/AcOEt, 95:5) to afford the desired product.

Dimethyl 2-allyl-2-(prop-2-yn-1-yl)malonate (117)



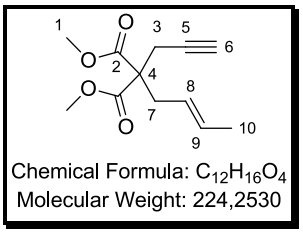
The title compound was prepared according to the general procedure **GP2** using allylbromide (0.75 mL, 8.7 mmol, 1.2 equiv.) and purified by silica gel chromatography (pentane/AcOEt 95:5) to afford the desired product as a colorless oil (1.1 g, 5.29 mmol, 73%). The characterization data were identical to those previously reported.[9]

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 5.73 – 5.50 (m, 1H, H_8), 5.29 – 5.02 (m, 2H, H_9), 3.73 (s, 6H, H_1), 2.86 – 2.68 (m, 4H, H_3 and H_7), 2.01 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H, H_6).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ 170.3 (2 C_2), 131.8 (CH, C_8), 120.0 (CH_2, C_9), 78.9 (C_5), 71.6 (CH, C_6), 57.0 (C_4), 52.9 (2 CH_3, C_1), 36.7 (CH_2, C_7), 22.8 (CH_2, C_3).

HRMS (ESI): Calcd for $C_{11}H_{14}O$+Na: 233.0784; found: 233.0786.

(E)-dimethyl 2-(but-2-en-1-yl)-2-(prop-2-yn-1-yl)malonate (118)



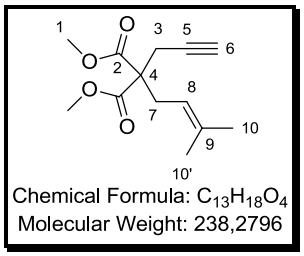
The title compound was prepared according to the general procedure **GP2** using (E)-1-bromobut-2-ene (1.03 mL, 8.7 mmol, 1.2 equiv.) and purified by silica gel chromatography (pentane/AcOEt 95:5) to afford the desired product as a colorless oil (1.48 g, 6.6 mmol, 91%). The characterization data were identical to those previously reported.[10]

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 5.67 – 5.53 (m, 1H, H_8), 5.28 – 5.14 (m, 1H, H_9), 3.73 (d, *J* = 2.0 Hz, 6H, H_1), 2.78 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H, H_3), 2.73 (m, 2H, H_7), 2.00 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H, H_6), 1.68 – 1.61 (m, 3H, H_{10}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ 170.3 (2 C_2), 130.7 (CH, C_8), 123.9 (CH, C_9), 79.0 (C_5), 71.3 (CH, C_6), 57.1 (C_4), 52.7 (2 CH_3, C_1), 35.3 (CH_2, C_7), 22.6 (CH_2, C_3), 18.0 (CH_3, C_{10}).

HRMS (ESI): Calcd for $C_{12}H_{16}NO_4$+Na: 247.0941; found: 247.0932.

Dimethyl 2-(3-methylbut-2-en-1-yl)-2-(prop-2-yn-1-yl)malonate (119)



The title compound was prepared according to the general procedure **GP2** using 2-(prop-2-yn-1-yl)malonate (1.4 g, 8.0 mmol, 1 equiv.) and 1-bromo-3-methylbut-2-ene (1.4 g, 9.6 mmol, 1.2 equiv.) and purified by silica gel chromatography (pentane/AcOEt 95:5) to afford the desired product as a colorless oil (1.66 g, 6.96 mmol, 87%). The characterization data were identical to those previously reported.[11]

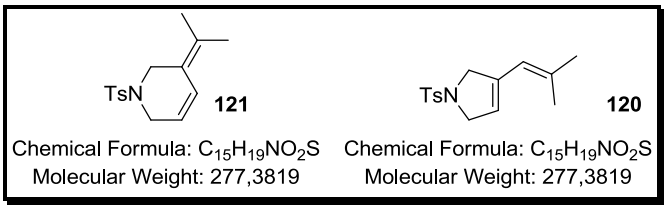
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 4.8 (m, 1H, H_8), 3.71 (s, 6H, H_1), 2.77 – 2.75 (m, 4H, H_3 and H_7), 1.98 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H, H_6), 1.68 (s, 3H, H_{10} or $H_{10'}$), 1.63 (s, 3H, H_{10} or $H_{10'}$).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 170.6 (2 C_2), 137.0 (C_9), 117.1 (CH, C_8), 79.4 (C_5), 71.3 (CH, C_6), 57.3 (C_4), 52.9 (CH_3, C_1), 52.8 (CH_3, C_1), 30.9 (CH_2, C_7), 26.2 (CH_3, C_{10}), 22.7 (CH_2, C_3), 18.0 (CH_3, $C_{10'}$).

GP3: General procedure for Fe(III)-catalyzed cycloisomerization of enynes [12]

In a Schlenk flask under argon was introduced $FeCl_3$ (5.9 mg, 0.072 mmol, 0.05 equiv.) in toluene (3 mL). A solution of the desired enyne (200 mg, 0.76 mmol, 1 equiv.) in dry and degassed toluene (4 mL) was then added. The resulting solution was stirred for 48 h at 90 °C. Upon completion, the resulting mixture was filtered through a silica gel plug and washed with Et_2O. After evaporation of the solvents, the crude material was purified by silica gel column chromatography (pentane/AcOEt 90:10 to 80:20) to afford the corresponding products.

Inseparable mixture of 3-(propan-2-ylidene)-1-tosyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (121) and 3-(2-methylprop-1-en-1-yl)-1 tosylpyrrolidine (120) with a ratio (1:0.4)



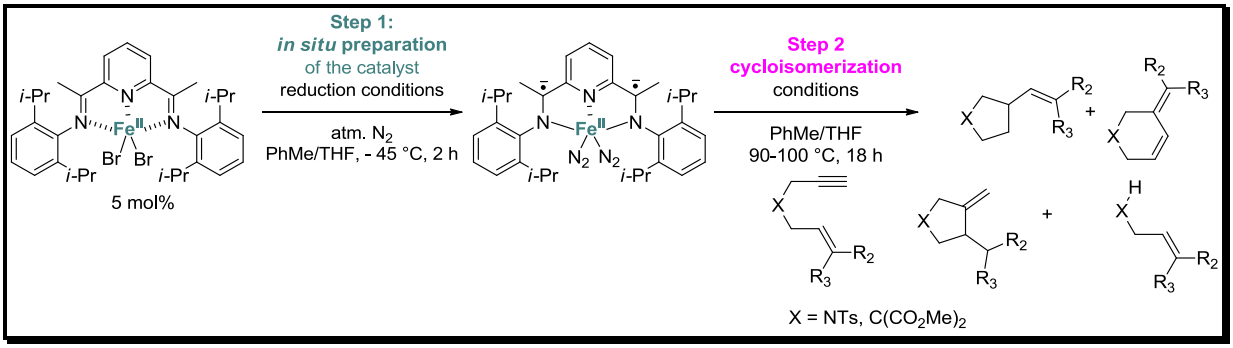
The title compounds were prepared according to the general procedure **GP3** to afford an inseparable mixture of the products (54%, **121**:**120** 1:0.4). The characterization data were identical to those previously reported.[11,12]

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.80 – 7.67 (m, 2H), 7.67 – 7.51 (m, 2H), 7.36 – 7.28 (m, 2H), 7.28 – 7.16 (m, 2H), 6.33 (dt, *J* = 10.3, 2.2 Hz, 1H), 5.61 (dt, *J* = 2.7, 1.4 Hz, 1H), 5.52 (dt, *J* = 10.4, 3.7 Hz, 1H), 5.38

(s, 1H, b), 4.23 (s, 1H), 3.94 – 3.85 (m, 4H), 3.79 – 3.69 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.67 (s, 6H).

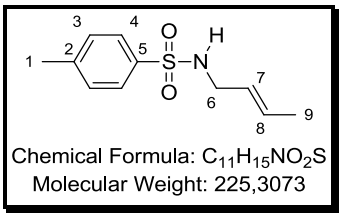
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 143.4, 138.0, 136.5, 134.5, 134.4, 130.0, 129.9, 129.5, 127.8, 127.6, 124.6, 122.4, 121.0, 118.2, 45.2, 45.1, 27.4, 21.6, 20.4, 20.0, 19.8.

GP4: General procedure for Fe(II)-catalyzed cycloisomerization of enynes using triethylborohydride salt as reducing agent



In the first step, Fe(II) catalyst (0.019 mmol, 0.05 equiv.) was introduced in a Schlenk flask, under nitrogen and degassed and dry toluene or THF (2 mL) was added. At – 45 °C, the reducing agent $LiBEt_3H$ in THF or $NaBEt_3H$ in toluene (0.12 equiv. – 2.05 equiv.) was added and the resulting solution was stirred at – 45 °C for 2 h. The reaction mixture was allowed to warm up to RT and the solvents were removed under reduced pressure. In the second step, a solution of the enyne **111-115** (0.38 mmol, 1 equiv.) in toluene (10 mL) was added to the mixture, and $LiBEt_3H$ (0 – 2.1 equiv.) was then added dropwise. The resulting solution was stirred at 90 °C for 18 h. Upon completion, MeOH (3 mL) was added and after evaporation of the solvents, the crude residue was purified by silica gel column chromatography (pentane/AcOEt 95:5 to 80:20) to give the corresponding products.

(E)-N-(but-2-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (125)

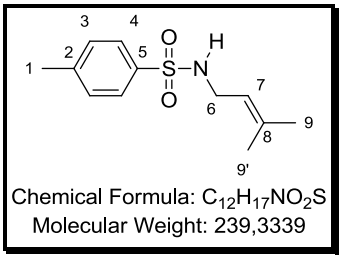


The title compound was prepared according to the general procedure **GP4** using (E)-N-(but-2-en-1-yl)-4-methyl-N-(prop-2-yn-1-yl)benzenesulfonamide (**112**) (100 mg, 0.38 mmol, 1 equiv.) and $LiBEt_3H$ as reducing agent to give a colorless oil. The characterization data were identical to those previously reported.[13]

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.74 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_4), 7.30 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H_3), 5.56 (ddt, *J* = 14.3, 6.5, 1.4 Hz, 1H, H_8), 5.37 – 5.19 (m, 1H, H_7), 4.51 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H, NH), 3.50 (dt, *J* = 6.2, 1.3 Hz, 2H, H_6), 2.42 (s, 3H, H_1), 1.60 (dq, *J* = 6.5, 1.3 Hz, 3H, H_9).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 143.5 (C_5), 137.2 (C_2), 129.9 (CH, C_7), 129.8 (2 CH, C_3), 127.3 (2 CH, C_4), 125.8 (CH, C_8), 45.5 (CH_2, C_6), 21.6 (CH_3, C_1), 17.7 (CH_3, C_9).

4-methyl-N-(3-methylbut-2-en-1-yl)benzenesulfonamide (126)



The title compound was prepared according to the general procedure **GP4** using 4-methyl-N-(3-methylbut-2-en-1-yl)-N-(prop-2-yn-1-yl)benzenesulfonamide (**113**) (105 mg, 0.38 mmol, 1 equiv.) and $LiBEt_3H$ as reducing agent, to give a colorless oil. The characterization data were identical to those previously reported.[14]

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7.76 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H_4), 7.29 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, H_3), 5.04 (td, *J* = 6.2, 5.5 Hz, 1H, H_8), 4.68 – 4.64 (m, 1H, NH), 3.52 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, H_6), 2.42 (s, 3H, H_1), 1.62 (s, 3H, H_9 or $H_{9'}$), 1.53 (s, 3H, H_9 or $H_{9'}$).

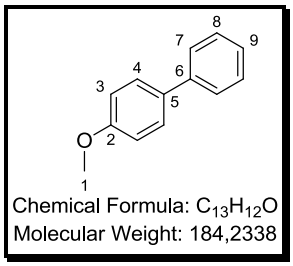
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): 143.5 (C_5), 137.4 (C_2), 137.0 (CH, C_7), 129.8 (2 CH, C_3), 127.3 (2 CH, C_4), 118.8 (CH, H_7), 41.0 (CH_2, C_6), 25.4 (CH_3, C_9 or $C_{9'}$), 21.6 (CH_3, C_1), 17.7 (CH_3, C_9 or $C_{9'}$).

GP5: General procedure for aryl coupling

In a flame-dried Schlenk flask back-filled three times with nitrogen were introduced the complex **4**-$FeBr_2$ (78.4 mg, 0.11 mmol, 0.15 equiv.) and benzene (2 mL). To this slurry were added KHMDS (236 mg, 1.125 mmol, 1.5 equiv.) under a N_2 stream, then the aryl bromide (0.75 mmol, 1 equiv.) and benzene (4 mL). The resulting brownish solution was stirred for 18 h at 80 °C under nitrogen. After cooling to RT, the mixture was filtered through a plug of silica gel and eluted with AcOEt. The solvent was removed *in vacuo* and the residue was purified by silica gel column chromatography (pentane/DCM or cyclohexane/AcOEt) to afford the desired coupling product and the homocoupling product in some cases. The yields were also determined by GC analysis with mesitylene as internal standard.

For the coupling products, the characterization data were identical to those previously reported.

4-methoxybiphenyl (150a)[15]



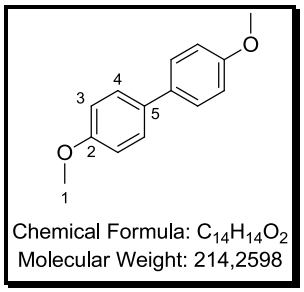
The title compound was prepared according to the general procedure **GP5** for aryl coupling using 4-bromoanisole and purified by silica gel column chromatography (pentane/DCM 90:10) to afford the product as a white solid (77 mg, 0.42 mml, 53%). **m.p.** 86 °C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.55 (m, 4H, H_4 and H_7); 7.42 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, H_8); 7.31 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, H_9); 6.99 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H_3); 3.86 (s, 3H, H_1).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): 159.6 (C_2), 141.30 (C_6), 134.3 (C_5), 129.1 (CH, C_4), 128.6 (CH, C_8), 127.2 (CH, C_7), 127.1 (CH, C_9), 114.7 (CH, C_3), 55.8 (CH_3, C_1).

LRMS (EI): calcd for $C_{13}H_{12}O$ M^+: 184.09; found: 183.91.

4,4'-dimethoxybiphenyl (150aa)[16]



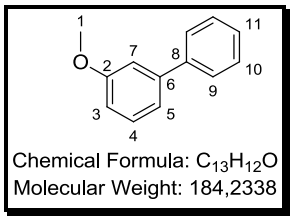
The title compound was prepared according to the general procedure **GP5** for aryl coupling using 4-bromoanisole and purified by silica gel column chromatography (pentane/DCM 90:10) to afford the product as a white solid (36 mg, 0.17 mmol, 23%). **m.p.** 187 °C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7.48 (dd, *J* = 8.8, 1.0 Hz, 4H, H_4), 6.96 (d, *J* = 8.8, 1.0 Hz, 4H, H_3), 3.85 (s, 6H, H_1).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 158.9 (C_2), 133.8 (C_5), 127.9 (CH, C_4), 114.3 (CH, C_3), 55.5 (CH_3, H_1).

LRMS (EI): calcd for $C_{14}H_{14}O_2$ M^+: 214.10; found: 204.07.

3-methoxybiphenyl (150b)[17]



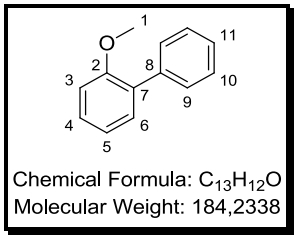
The title compound was prepared according to the general procedure **GP5** for aryl coupling using 3-bromoanisole and purified by silica gel column chromatography (pentane/DCM 90:10) to afford the product as a white solid (48 mg, 0.26 mmol, 35%). **m.p.** 88 °C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7.64 – 7.54 (m, 2H), 7.53 – 7.42 (m, 2H), 7.37 (td, *J* = 7.3, 1.6 Hz, 3H), 7.12 – 6.96 (m, 2H), 3.85 (s, 3H, H_1).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ 156.5 (C_2), 138.6 (C_6), 137.7 (C_8), 130.9 (CH, C_4), 129.5 (2 CH, C_{10}), 128.6 (2 CH, C_9), 128.0 (CH, C_{11}), 126.9 (CH, C_5), 120.8 (CH, C_7), 111.3 (CH, C_3), 55.5 (CH, C_1).

LRMS (EI): calcd for $C_{13}H_{12}O$ M^+: 184.09; found: 183.90.

2-methoxybiphenyl (150c)[17]



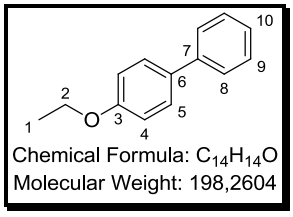
The title compound was prepared according to the general procedure **GP5** for aryl coupling using 2-bromoanisole and purified by silica gel column chromatography (pentane/DCM 90:10) to afford the product as a white solid (28 mg, 0.15 mmol, 20%). **m.p.** 30 °C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.66 – 7.61 (m, 2H, H_9), 7.51 – 7.44 (m, 2H, H_{10}), 7.43 – 7.37 (m, 2H, H_6 and H_{11}), 7.23 (ddd, *J* = 7.7, 1.7, 1.0 Hz, 1H, H_4), 7.17 (dd, *J* = 2.5, 1.7 Hz, 1H, H_5), 6.94 (ddd, *J* = 8.2, 2.6, 1.0 Hz, 1H, H_3), 3.91 (s, 3H, H_1).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 160.0 (C_2), 142.8 (CH, C_6), 141.1 (C_8), 129.7 (CH, C_4), 128.7 (CH, C_{10}), 127.4 (CH, C_9), 127.2 (CH, C_{11}), 119.7 (CH, C_5), 112.9 (CH, C_7), 112.7 (CH, C_3), 55.3 (CH_3, C_1).

HRMS (ESI): calcd for $C_{13}H_{12}ONa$: 207.0780; found: 207.0781.

4-ethoxybiphenyl (150d)[15]



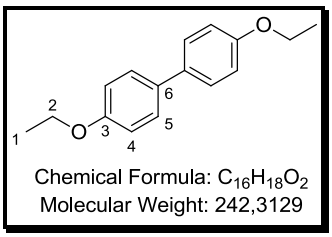
The title compound was prepared according to the general procedure **GP5** for aryl coupling using 4-bromophenetole and purified by silica gel column chromatography (pentane/DCM 90:10) to afford the product as a white solid (93 mg, 0.47 mmol, 63%). **m.p.** 74 °C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.57 – 7.49 (m, 4H, H_5 and H_8), 7.44 – 7.39 (m, 2H, H_9), 7.31 (m, 1H, H_{10}), 7.01 – 6.92 (m, 2H, H_4), 4.08 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, H_2), 1.45 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, H_1).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 158.7 (C_3), 141.0 (C_6), 133.8 (C_7), 128.9 (2 CH), 128.3 (2 CH), 126.8 (2 CH), 127.7 (CH, C_{10}), 114.9 (CH, C_4), 63.7 (CH, C_2), 15.0 (CH, C_1).

LRMS (EI): calcd for $C_{14}H_{14}O$ M^+: 198.10; found: 197.93.

4,4'-diethoxybiphenyl (150dd)[18]



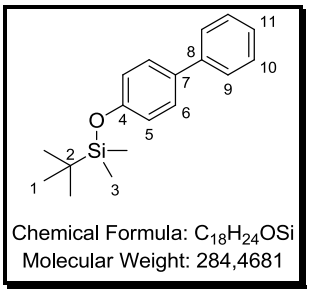
The title compound was prepared according to the general procedure **GP5** for aryl coupling using 4-bromophenetole and purified by silica gel column chromatography (pentane/DCM 90:10) to afford the product as a white solid (16 mg, 10%). **m.p.** 178 °C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7.46 (d, *J* = 8.7 Hz, 4H, H_5), 6.94 (d, *J* = 8.7 Hz, 4H, H_4), 4.07 (q, *J* = 6.9 Hz, 4H, H_2), 1.43 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H, H_1).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 158.2 (2 C_3), 133.6 (2 C_6), 127.8 (4 CH), 114.9 (4 CH), 63.7 (2 CH, C_2), 15.1 (2 CH, C_1).

LRMS (EI): calcd for $C_{16}H_{18}O_2$ M^+: 242.13; found: 241.96.

4-(tert-butyldimethylsilyloxy)biphenyl (150e)[19]



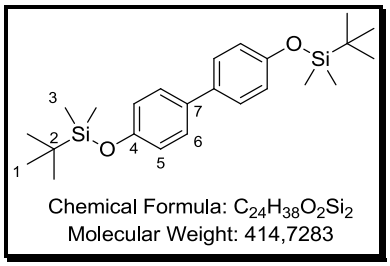
The title compound was prepared according to the general procedure **GP5** for aryl coupling using 4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)bromobenzene and purified by silica gel column chromatography (pentane/DCM 90:10) to afford the product as a white solid (74 mg, 0.26 mmol, 35%). **m.p.** 56 °C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ δ 7.60 – 7.55 (m, 2H, H_6), 7.50 – 7.46 (m, 2H, H_9), 7.43 (m, 2H, H_{10}), 7.33 (d, 1H, H_{11}), 6.96 – 6.90 (m, 2H, H_5), 1.04 (s, 9H, H_1), 0.26 (s, 6H, H_3).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 155.4 (C_4), 141.1 (C_8), 134.5 (C_7), 128.8 (2 CH), 128.2 (2 CH), 126.9 (2 CH), 126.8 (CH), 120.5 (2 CH), 25.9 (C_2), 18.4 (3 CH_3, C_1), -4.2 (2 CH_3, C_3).

LRMS (EI): calcd for $C_{18}H_{24}OSi$ M^+: 284.16; found: 283.98.

4-4'-bis(tert-butyldimethylsilyloxy)biphenyl (150ee)



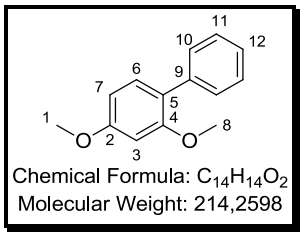
The title compound was prepared according to the general procedure **GP5** for aryl coupling using 4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1-bromobenzene and purified by silica gel column chromatography (pentane/DCM 90:10) to afford the product as a colorless oil (6 mg, 3%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.41 (d, *J* = 8.6 Hz, 4H, H_6), 6.87 (d, *J* = 8.6 Hz, 4H, H_5), 1.00 (s, 18H, H_1), 0.22 (s, 12H, H_3).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 154.9 (2 C_4), 134.2 (2 C_7), 127.8 (4 C_6), 120.4 (4 CH, C_5), 25.9 (2 C_2), 18.4 (6 CH_3, C_1), -4.2 (4 CH_3, C_3).

LRMS (EI): calcd for $C_{24}H_{38}O_2Si_2$ M^+: 414.24; found: 414.00.

2,4-dimethoxybiphenyl (150f)[20]



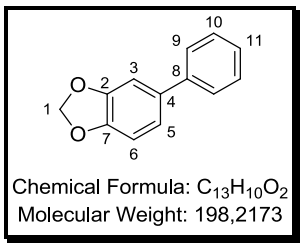
The title compound was prepared according to the general procedure **GP5** for aryl coupling using 2,4-dimethoxy-1-bromobenzene and purified by silica gel column chromatography (pentane/DCM 90:10) to afford the product as a white solid (40 mg, 0.195 mmol, 26%). **m.p.** 118 °C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.57 – 7.52 (m, 2H), 7.49 – 7.41 (m, 2H), 7.35 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, H_3), 6.62 (dq, *J* = 4.5, 2.4 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H, H_1 or H_8), 3.84 (s, 3H, H_1 or H_8).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 160.4 (C_4), 157.6 (C_2), 138.5 (C_9), 131.4 (CH, C_5), 129.6 (2 CH), 128.1 (CH), 126.6 (2 CH), 123.7 (CH), 104.7 (CH), 99.1 (CH, C_3), 55.6 (CH_3, C_1 or C_8), 55.5 (CH_3, C_1 or C_8).

HRMS (ESI): calcd for $C_{14}H_{14}O_2$+H: 215.1067; found: 215.1066.

5-phenylbenzo[d][1,3]dioxole (150g)[15]



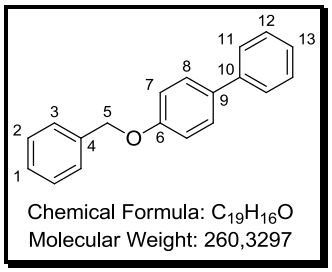
The title compound was prepared according to the general procedure **GP5** for aryl coupling using 5-bromobenzo[d][1,3]dioxole and purified by silica gel column chromatography (pentane/DCM 90:10) to afford the product as a beige solid (11 mg, 0.052 mmol, 7%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.56 – 7.48 (m, 2H), 7.45 – 7.38 (m, 2H, H_9), 7.35 – 7.28 (m, 1H, H_{11}), 7.10 – 7.04 (m, 2H, H_5 and H_6), 6.89 (dd, *J* = 7.7, 0.7 Hz, 1H, H_3), 6.00 (s, 2H, H_1).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 148.3 (C_2), 147.2 (C_7), 141.1 (C_8), 135.8 (C_4), 128.9 (2 CH), 127.1 (2 CH), 127.0 (CH), 120.8 (CH), 108.7 (CH), 107.8 (CH), 101.3 (CH_2, C_1).

HRMS (ESI): calcd for $C_{13}H_{10}O_2$+NaO: 237.0522; found: 237.0525.

4-benzyloxybiphenyl (150h)[21]



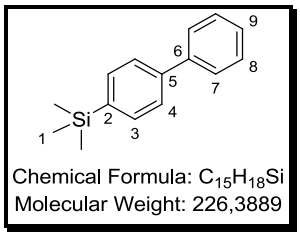
The title compound was prepared according to the general procedure **GP5** for aryl coupling using 4-benzyloxy-1-bromobenzene and purified by silica gel column chromatography (pentane/DCM 90:10) to afford the product as a white solid (31 mg, 0.12 mmol, 16%). **m.p.** 134 °C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.58 – 7.50 (m, 4H), 7.49 – 7.44 (m, 2H), 7.44 – 7.37 (m, 4H), 7.31 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.05 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.12 (s, 2H, H_5).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 158.5 (C_6), 141.0 (C_{10}), 137.2 (C_4), 134.2 (C_9), 128.9 (2 CH), 128.8 (2 CH), 128.3 (2CH), 128.2 (2 CH), 127.6 (2 CH), 126.9 (CH), 126.8 (CH), 115.3 (2 CH), 70.3 (CH, C_5).

LRMS (EI): calcd for $C_{19}H_{16}O$ M^+: 260.12; found: 259.93.

4-(trimethylsilyl)biphenyl (150i)[22]



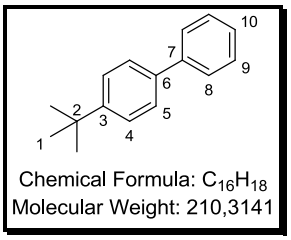
The title compound was prepared according to the general procedure **GP5** for aryl coupling using 4-(trimethylsilyl)-1-bromobenzene and purified by silica gel column chromatography (pentane/DCM 90:10) to afford the product as a beige solid (85 mg, 0.38 mmol, 50%). **m.p.** 52°C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7.75 – 7.65 (m, 6H, H_4, H_7 and H_8), 7.55 – 7.49 (m, 2H, H_4), 7.45 – 7.39 (m, 1H, H_9), 0.40 (s, 9H, H_1).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): 141.8 (C_5), 141.3 (C_6), 139.4 (C_2), 134.0 (2 CH), 128.9 (2 CH), 127.5 (2 CH), 127.3 (CH, C_9), 126.7 (2 CH), - 0.9 (3 CH_3, C_1).

LRMS (EI): calcd for $C_{15}H_{18}Si$ M^+: 226.11; found: 225.96.

4-tert-butylbiphenyl (150j)[15]



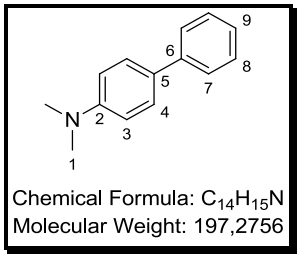
The title compound was prepared according to the general procedure **GP5** for aryl coupling using 4-*tert*-butyl-1-bromobenzene and purified by silica gel column chromatography (pentane/DCM 90:10) to afford the product as a white solid (87 mg, 0.41 mmol, 55%). **m.p.** 51 °C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.69 – 7.65 (m, 2H), 7.64 – 7.60 (m, 2H), 7.56 – 7.54 (m, 2H), 7.49 (ddd, *J* = 8.1, 7.1, 0.6 Hz, 2H), 7.40 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, H_{10}), 1.45 (s, 9H, H_1).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 150.4 (C_3), 141.2 (C_7), 138.5 (C_6), 128.8 (2 CH), 127.2 (2 CH), 127.1 (2 CH), 126.9 (CH), 125.9 (2 CH), 34.7 (C_2), 31.6 (3 CH_3, C_1).

LRMS (EI): calcd for $C_{16}H_{18}$ M^+: 210.14; found: 209.98.

4-dimethylaminobiphenyl (150k)[23]



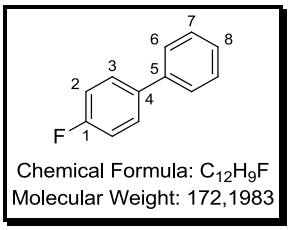
The title compound was prepared according to the general procedure **GP5** for aryl coupling using 4-dimethylamino-1-bromobenzene and purified by silica gel column chromatography (Cyclohexane/AcOEt 95:5 to 80:20) to afford the product as a white solid (29 mg, 0.15 mmol, 20%). **m.p.** 120 °C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7.60 – 7.47 (m, 4H, H_4 and H_7), 7.41 (dd, *J* = 8.4, 6.8 Hz, 2H, H_8), 7.32 – 7.21 (m, 1H, H_9), 6.87 – 6.75 (m, 2H, H_3), 3.01 (s, 6H, H_1).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 150.1 (C_2), 141.4 (C_6), 129.5 (C_5), 128.8 (2 CH), 127.8 (2 CH), 126.4 (2 CH), 126.1 (CH), 113.0 (2 CH), 40.7 (2 CH_3, C_1).

LRMS (EI): calcd for $C_{14}H_{15}N$ M^+: 197.12; found: 196.99.

4-fluorobipheny (150l)[15]



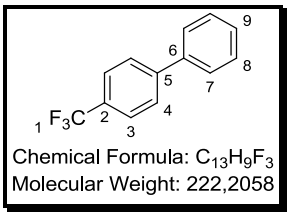
The title compound was prepared according to the general procedure **GP5** for aryl coupling using 4-fluoro-1-bromobenzene and purified by silica gel column chromatography (pentane/DCM 90:10) to afford the product as a white solid (53 mg, 0.31 mmol, 41%). **m.p.** 72 °C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.68 (s, 2H), 7.68 – 7.63 (m, 2H), 7.53 – 7.34 (m, 4H), 7.16 – 7.10 (m, 1H, H_8).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 140.9 (C), 140.3 (C_4), 129.0 (2 CH), 127.7 (2 CH), 127.5 (2 CH), 127.4 (CH), 115.9 (CH), 115.7 (CH). One quaternary carbon signal (C_1) could not be observed.

LRMS (EI): calcd for $C_{12}H_9F$ M^+: 172.07; found: 171.94.

4-(trifluoromethyl)biphenyl (150m)[15]



The title compound was prepared according to the general procedure **GP5** for aryl coupling using 4-(trifluoromethyl)-1-bromobenzene and purified by silica gel column chromatography (pentane/DCM 90:10) to afford the product as a white solid (11 mg, 0.052 mmol, 7%). **m.p.** 70 °C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.70 (s, 4H, H_4 and H_7), 7.64 – 7.56 (m, 2H, H), 7.52 – 7.44 (m, 2H), 7.44 – 7.38 (m, 1H, H_9).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 144.9 (C_5), 139.9 (C_6), 129.7 (C_2), 129.1 (2 CH), 128.3 (2 CH), 127.5 (2 CH, C_7), 127.4 (CH), 125.9 (2 CH, C_3), 123.1 (C_1). The coupling constant could not be calculated because of the broadness of the quartet.

LRMS (EI): calcd for $C_{13}H_9F_3$ M^+: 222.06; found: 221.85.

GP6: Procedure for aryl coupling with the use of a reducing agent

In a flame-dried Schlenk flask back-filled three times with nitrogen were introduced the complex **4-**$FeBr_2$ (78.4 mg, 0.11 mmol, 0.15 equiv.) and benzene (2 mL). At RT, a solution of $NaBEt_3H$ (1M) in toluene (0.24 mL, 0.24 mmol, 0.31 equiv.) was added in order to reduce the iron species **4-**$FeBr_2$ (78.4 mg, 0.1125 mmol, 0.15 equiv.). To this slurry were added KHMDS (236 mg, 1.125 mmol, 1.5 equiv.) under a N_2 stream, then the aryl bromide (0.75 mmol, 1 equiv.) and benzene (4 mL). The resulting brownish solution was stirred for 18 h at 80 °C under nitrogen. After cooling to RT, the mixture was filtered through a plug of silica gel and eluted with AcOEt. The solvent was removed *in*

vacuo and the residue was purified by silica gel column chromatography (pentane/DCM or cyclohexane/AcOEt) to afford the desired coupling product and the homocoupling product in some cases. The yields were also determined by GC analysis with mesitylene as internal standard.

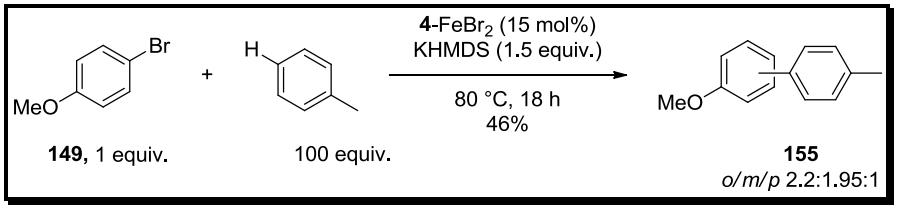
GP7: General procedure for aryl coupling and *in situ* generation of the pre-catalyst

In a flame-dried Schlenk flask back-filled three times with nitrogen was prepared a solution of $FeBr_2$ (0.15 equiv.) and ligand (0.15 equiv. or 0.30 equiv.) in benzene (8 mL) and THF (1 mL). The resulting solution was stirred at RT for 2 to 3 h before KHMDS (471 mg, 2.25 mmol, 1.5 equiv.) and benzene (4 mL) were added under a N_2 stream. 4-bromoanisole (**149**) (1.5 mmol, 1 equiv.) was finally added to the solution. The resulting mixture was stirred for 18 h at 80 °C. After cooling to RT, the solution was filtered through a plug of silica gel and eluted with Et_2O and DCM. The solvent was removed *in vacuo* and the residue was purified by silica gel column chromatography (pentane/DCM 90:10) to afford the 4-methoxybiphenyl product (**150a**) as a white solid and the homocoupling product (**150aa**). The yields were also determined by GC analysis with mesitylene as internal standard.

Procedure for aryl coupling with radical scavenger trap (TEMPO, Galvinoxyl)

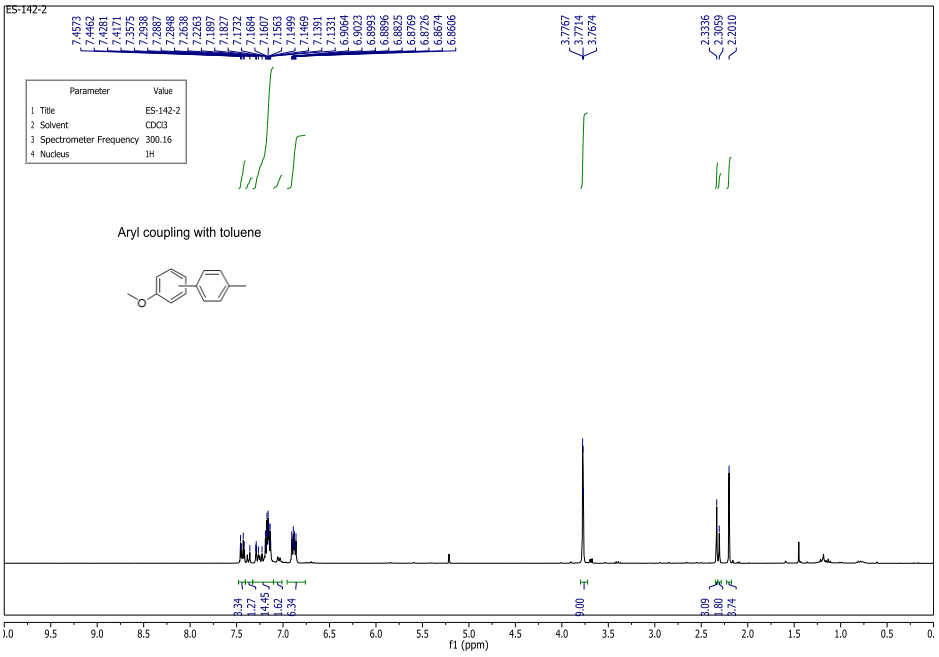
In a flame-dried Schlenk flask back-filled three times with nitrogen were introduced the complex **4**-$FeBr_2$ (78.4 mg, 0.1125 mmol, 0.15 equiv.) and benzene (2 mL). To this slurry was added KHMDS (236 mg, 1.125 mmol, 1.5 equiv.) under a N_2 stream followed by the addition of a solution of TEMPO (117 mg, 0.75 mmol, 1 equiv.) or galvinoxyl (free radical, 316 mg, 0.75 mmol, 1 equiv.) in benzene (2 mL). A solution of 4-bromoanisole (**149**) (94 µL, 0.75 mmol, 1 equiv.) in benzene (2 mL) was finally added to the reaction. The resulting brownish solution was stirred for 18 h at 80 °C under nitrogen. The reaction was monitored by GC analysis. The presence of the radical scavenger induced a complete inhibition of the reaction.

Procedure for aryl coupling with toluene[24,25]

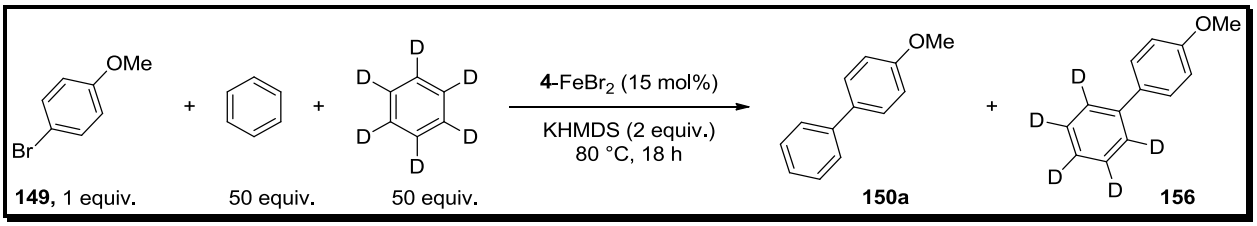


The general procedure **GP5** for aryl coupling was performed in toluene (100 equiv.) instead of benzene. After cooling to RT, the solution was filtered through a plug of silica gel and eluted with Et_2O and DCM. The solvent was removed *in vacuo* and the residue was purified by silica gel column

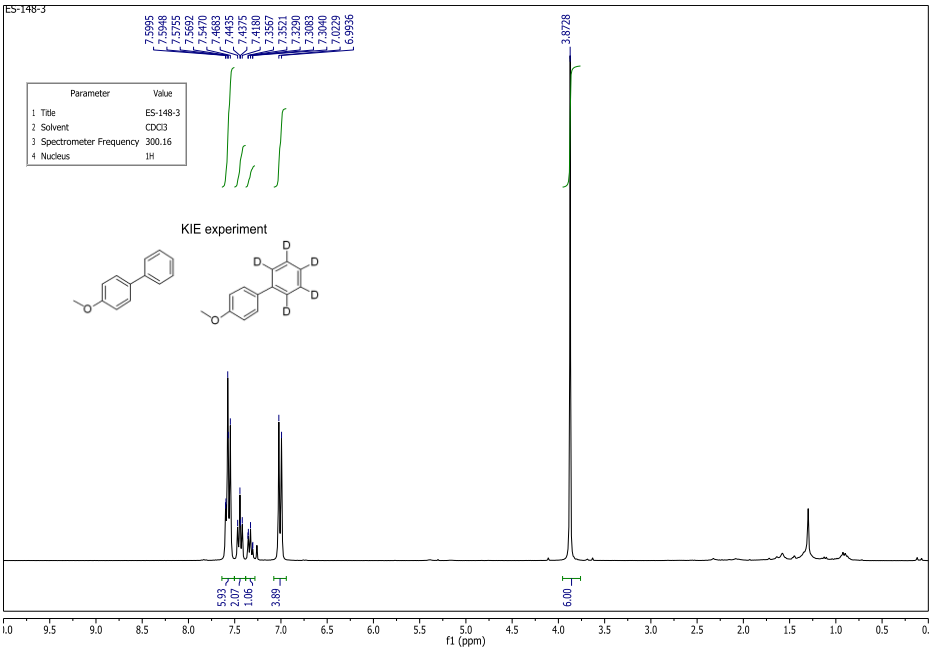
chromatography (pentane/DCM 90:10) to afford a mixture of the three isomers (46% yield). The *o/m/p* distribution was determined by ^{1}H NMR.



Procedure for kinetic isotopic effect experiment (KIE)[24,25]



In a flame-dried Schlenk flask back-filled three times with nitrogen were introduced the complex **4**-$FeBr_2$ (78.4 mg, 0.1125 mmol, 0.15 equiv.) and benzene (3 mL, 50 equiv.). To this dark blue solution were added, under a N_2 stream, KHMDS (300 mg, 1.5 mmol, 2 equiv.), d_6-benzene (3 mL, 50 equiv.) and 4-bromoanisole (**149**) (0.75 mmol, 1 equiv.). The reaction mixture was stirred for 18 h at 80 °C. After cooling to RT, the solution was filtered through a plug of silica gel and eluted with Et_2O and DCM. The solvent was removed *in vacuo* and the residue was purified by silica gel column chromatography (pentane/DCM 90:10) to give the 4-methoxybiphenyl products (**150a** and **156**) as a white solid (40% yield). The kinetic isotopic effect was determined from an intermolecular competition by ^{1}H NMR and calculated with the formula KIE = $[P_H]/[P_D]$= 1.23.



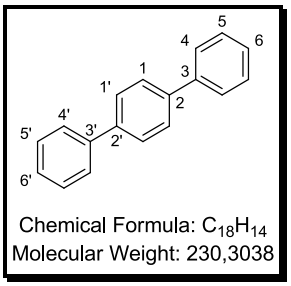
Competition experiment between 4-bromoanisole and 4-chloroanisole

The experiment was performed according to the general procedure **GP5** for aryl coupling using an equimolar mixture of 4-bromoanisole (0.75 mmol, 1 equiv.) and 4-chloroanisole (0.75 mmol, 1 equiv.). After cooling to RT, the solution was filtered through a plug of silica gel and eluted with Et_2O and DCM. After solvent removal, the residue was purified by silica gel column chromatography (pentane/DCM 90:10) to give 4-methoxybiphenyl product (**150a**) (46%) and a mixture of starting material bromoanisole (**149**) (rsm, 20%) and chloroanisole (rsm, 78%). The 4,4'-dimethoxybiphenyl product (**150aa**) was also isolated in 14% yield.

Dihalide probe experiment procedure[26]

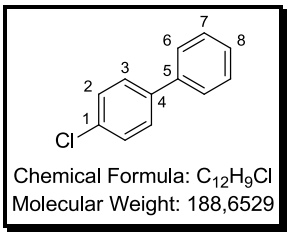
The experiment was carried out according to the general procedure **GP5** for aryl coupling using 4-chlorobromobenzene (1.5 mmol, 1 equiv.). The reaction mixture was purified by silica gel column chromatography (cyclohexane/AcOEt 95:5) to give a mixture of 4-chlorobiphenyl (**162**) (41 mg, 15%) and *p*-terphenyl (**161**) (51mg, 15%). Traces of homocoupling product (4,4'-dichlorobiphenyl, **163**) were also observed by GC-MS. The characterization data were identical to those previously reported.

***p*-terphenyl (161)[27]**



This product was synthesized according to the procedure for dihalide probe experiment.
m.p. 210 °C.
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7.69 (s, 4H, H_1 and $H_{1'}$), 7.65 (m, 4H, H_4 and $H_{4'}$), 7.47 (tt, *J* = 6.6, 0.9 Hz, 4H, H_5 and $H_{5'}$), 7.37 (m, 2H, H_6 and $H_{6'}$).
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 140.9 (C_3 and $C_{3'}$), 140.3 (C_2 and $C_{2'}$), 129.0 (CH, C_5 and $C_{5'}$), 127.7 (CH, C_6 and $C_{6'}$), 127.5 (C_4 and $C_{4'}$), 127.2 (CH, C_1 and $C_{1'}$).
LRMS (EI): calcd for $C_{18}H_{14}$ M^+: 230.11; found: 229.92.

***4*-chlorobiphenyl (162)[15]**



This product was synthesized according to the procedure for dihalide probe experiment.
m.p. 75 °C.
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.59 – 7.50 (m, 4H, H_1–H_4), 7.48 – 7.36 (m, 5H, H_6–H_8).
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 140.2 (C_5), 139.8 (C_4), 133.5 (C_1), 129.1 (2 CH, C_2), 129.0 (2 CH, C_3), 128.6 (2 CH, C_7), 127.7 (2 CH, C_6), 127.1 (CH, C_8).
LRMS (EI): calcd for $C_{12}H_9O$ M^+:188.04; found: 187.85.

GP8: Representative general procedure for the synthesis of derivatives of *ortho*-substituted 2-halobenzene[28]

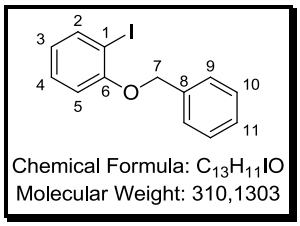
Conditions A: A mixture of 2-iodo-phenol (2.2 g, 10 mmol, 1 equiv.), allyl chloride (1.1 – 3 equiv.), K_2CO_3 (1.1 – 3 equiv.) was stirred in DMF (20 mL) at 80 °C for 10 h. After cooling to RT, the mixture was poured into water (30 mL) and extracted DCM (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with H_2O, dried over anhydrous $MgSO_4$ and the solvents were removed *in vacuo*. The crude material was purified, if needed, by silica gel column chromatography (pentane/DCM 90:10) to afford the desired product.
Conditions B: A mixture of [1,1'-biphenyl]-2-ol (8.5 g, 50 mmol, 1 equiv.), benzyl bromide (12.2 mL, 60 mmol, 1.2 equiv.) and K_2CO_3 (13.8 g, 60 mmol, 1.2 equiv.) was refluxed in MeCN (100 mL)

overnight. After cooling to RT, the reaction mixture was filtered and the solvents were removed *in vacuo*. The crude residue was purified, if needed, by silica gel column chromatography (pentane/DCM 90:10) to afford the desired product.

GP9: General procedure for radical trap experiments

To a flame-dried Schlenk flask back-filled three times with nitrogen were introduced the complex **4-**$FeBr_2$ (78.4 mg, 0.11 mmol, 0.15 equiv.) and benzene (2 mL). To this slurry were added KHMDS (236 mg, 1.13 mmol, 1.5 equiv.) under a N_2 stream, then the aryl bromide (0.75 mmol, 1 equiv.) and benzene (4 mL). The resulting brownish solution was stirred for 18 h at 80 °C under nitrogen. After cooling to RT, the mixture was filtered through a plug of silica gel and eluted with AcOEt. The solvent was removed *in vacuo* and the residue was purified by silica gel column chromatography (pentane/DCM or cyclohexane/AcOEt).

1-benzyloxy-2-iodophenol (164a)



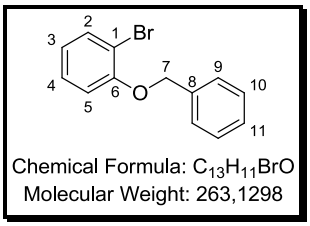
This compound was synthesized according to the general procedure **GP8 (conditions A)** with 2-iodophenol (4.4 g, 20 mmol, 1.0 equiv.), benzylchloride (2.30 mL, 20 mmol 1.0 equiv.) and K_2CO_3 (3.0 g, 22 mmol, 1.5 equiv.) in MeCN (80 mL). The crude was purified by a short silica gel column chromatography (pent/DCM 90:10) to afford the desired product as a colorless oil (6.2 g, 91%). The characterization data were identical to those previously reported.[29]

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.80 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H, H_2), 7.51 (ddq, *J* = 7.0, 1.5, 0.7 Hz, 2H), 7.45 – 7.36 (m, 2H, H_9 or H_{10}), 7.36 – 7.29 (m, 2H, H_9 or H_{10}), 6.87 (dd, *J* = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 6.73 (td, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H, H_7).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 157.4 (C_6), 139.7 (C_8), 136.7 (CH), 129.6 (2 CH, C_{10}), 128.7 (CH, C_4), 128.0 (CH, C_{11}), 127.2 (2 CH, C_9), 123.0 (CH), 112.9 (CH), 87.0 (CH, C_2), 71.0 (CH_2, C_7).

HRMS (ESI): calcd for $C_{13}H_{11}IO$+Na: 332.9747; found: 332.9751.

1-benzyloxy-2-bromophenol (164b)[29]



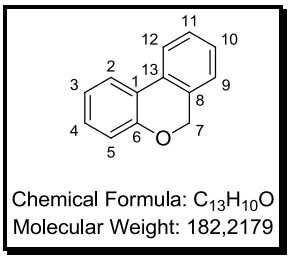
This compound was synthesized according to the general procedure **GP8 (conditions A)** with 2-bromophenol (5 g, 28.9 mmol, 1.0 equiv.), benzylchloride (3.7 mL, 32 mmol, 1.1 equiv.) and K_2CO_3 (4.4 g, 32 mmol, 1.1 equiv.) in MeCN (90 mL). The crude was purified by a short silica gel column chromatography (pentane/DCM 90:10) to afford the desired product as a colorless oil (7.6 g, 87%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.59 (dd, *J* = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.50 (m, 2H, H_9 or H_{10}), 7.45 – 7.37 (m, 2H, H_9 or H_{10}), 7.38 – 7.30 (m, 1H), 7.29 – 7.21 (m, 1H), 6.96 (dd, *J* = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 6.90 – 6.82 (m, 1H), 5.17 (s, 2H, H_7).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 155.2 (C_6), 136.7 (C_8), 133.6 (CH), 128.7 (2 CH), 128.5 (CH), 128.0 (CH), 127.1 (2 CH), 122.3 (CH), 114.1 (CH), 112.7 (CH, C_2), 70.9 (CH_2, C_7).

LRMS (EI): calcd for $C_{13}H_{11}BrO$ M^+: 261.99; found: 261.79 (^{79}Br, 50%)-263.76 (^{81}Br, 50%).

6H-benzo[c]chromène (165)[30]



Chemical Formula: $C_{13}H_{10}O$
Molecular Weight: 182,2179

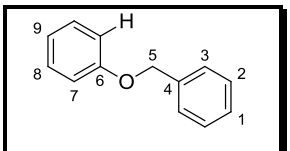
The title compound was prepared according to the general procedure **GP9** for radical trap experiments from 1-benzyloxy-2-bromobenzene (**164b**) and purified by silica gel column chromatography (cyclohexane/AcOEt 99:1 to 80:20) to give an inseparable oily mixture of the title compound and 1-benzyloxy-2-bromobenzene (ratio 70:30). The NMR and GC-MS spectroscopy data confirm the synthesis of the title compound.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.74 (m, 2H, H_2 and H_{12}), 7.33 – 7.27 (m, 1H), 7.19 – 7.13 (m, 2H), 7.10 – 6.98 (m, 3H), 5.14 (s, 2H, H_7).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 154.9 (C_6), 131.6 (C_8), 130.3 (C_{13}), 129.6 (CH, C_2), 128.6 (CH, C_4), 127.8 (CH, C_{11}), 124.8 (CH, C_{10}), 123.4 (CH, C_9), 123.1 (CH, C_{12}), 122.3 (C_1), 122.1 (CH, C_3), 117.5 (CH, C_5), 68.6 (CH_2, C_7).

LRMS (EI): calcd for $C_{13}H_{10}O$ M^+: 182.00; found: 180.90.

Benzyloxybenzene (166)[31]

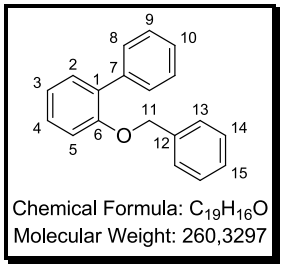


Chemical Formula: $C_{13}H_{12}O$
Molecular Weight: 184,2338

The title compound was prepared according to the general procedure **GP9** for radical trap experiments **GP5** and purified by silica gel column chromatography (pentane/DCM 90:10) to afford the product as a solid. **m.p.** 39 °C.

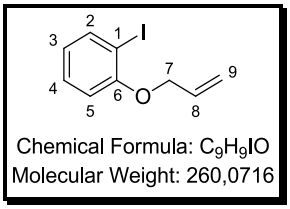
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.51 – 7.33 (m, 7H, H_{ar}), 7.05 – 7.01 (m, 3H, H, H_{ar}), 5.11 (s, 2H, H_5).
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 158.9 (C_6), 137.2 (C_4), 129.6 (2 CH), 128.7 (2 CH), 128.1 (CH), 127.6 (2 CH), 121.1 (CH), 115.0 (2 CH), 70.0 (CH_2, C_5).
LRMS (EI): calcd for $C_{13}H_{12}O$ M^+: 184.09; found: 183.92.

2-(benzyloxy)-1,1'-biphenyl (167)



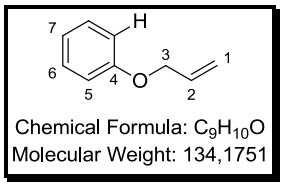
This compound was synthesized according to the general procedure **GP8 (conditions B)** with [1,1'-biphenyl]-2-ol (8.5 g, 50 mmol, 1 equiv.), benzyl bromide (12.2 mL, 60 mmol, 1.2 equiv.) and K_2CO_3 (13.8 g, 60 mmol, 1.2 equiv.) in MeCN (100 mL) to give the desired product as a pale yellow oil in 72% yield (9.3 g, 36 mmol).
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.78 – 7.72 (m, 2H, H_{ar}), 7.55 – 7.37 (m, 10H, H_{ar}), 7.19 – 7.16 (m, 2H, H_{ar}), 5.54 – 4.84 (m, 2H, H_{11}).
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 155.7 (C_6), 138.6 (C_7), 137.3 (C_{12}), 131.5 (C_1), 131.1 (CH), 129.8 (2 CH), 128.7 (2 CH), 128.5 (CH), 128.0 (2 CH), 127.6 (2 CH), 127.0 (CH), 126.9 (CH), 121.5 (CH), 113.5 (CH), 70.5 (CH_2, C_{11}).
HRMS (ESI): Calcd for $C_{19}H_{16}O$+Na: 283.1093; found: 283.1083.

1-(allyloxy)-2-iodobenzene (168)



This compound was synthesized according to the general procedure **GP8 (conditions A)** with 2-iodophenol (2.2 g, 10 mmol, 1 equiv.), allyl chloride (2.45 mL, 30 mmol, 3 equiv.) and K_2CO_3 (2.8 g, 20 mmol, 2 equiv.) to give the desired product as a colorless oil in 74% yield (1.935g, 7.44 mmol). The characterization data were identical to those previously reported.[28]
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.82 (dd, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.82 (dt, *J* = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 6.74 (dd, *J* = 9.0, 7.6, 1H), 6.10 –6.07 (m, 1H), 5.57 (dt, *J* = 17.3, 1.8 Hz, 1H), 5.35 (ddd, *J* = 10.6, 2.8, 1.4 Hz, 1H), 4.60 (dq, *J* = 4.2, 2.2 Hz, 2H).
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 157.0 (C_6), 139.4 (CH), 132.6 (CH), 129.4 (CH), 122.7 (CH), 117.5 (CH_2, C_9), 112.5 (CH), 86.7 (C_1), 69.6 (CH_2, C_7).

(allyloxy)benzene (170)

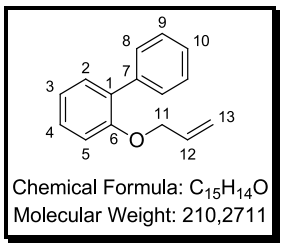


This compound was synthesized according to the general procedure **GP8 (conditions A)** with phenol (4.4 mL, 50 mmol, 1 equiv.), allyl chloride (12.2 mL, 150 mmol, 3 equiv.) and K_2CO_3 (13.8 g, 100 mmol, 2 equiv.) in DMF (100 mL) to give the desired product as a colorless oil in 78% yield (5.23 g, 39 mmol). The characterization data were identical to those previously reported.[32]

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7.66 – 7.42 (m, 2H, H_{ar}), 7.24 – 7.19 (m, 3H, H_{ar}), 6.35 (td, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H, H_2), 5.70 (dq, *J* = 17.3, 1.6 Hz, 1H, H_1), 5.63 – 5.37 (m, 1H, H_1), 4.83 (dt, *J* = 5.3, 1.6 Hz, 2H, H_3).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 158.7 (C_4), 133.5 (CH, C_2), 129.5 (2 CH, C_5 and C_6), 120.9 (CH, C_7), 117.6 (CH_2, C_1), 114.9 (2 CH, C_5 and C_6), 68.8 (CH, C_3).

2-(allyloxy)-1,1'-biphenyl (171)

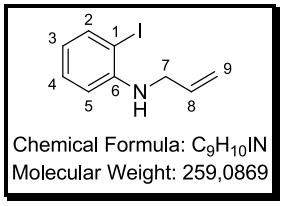


This compound was synthesized according to the general procedure **GP8 (conditions B)** with [1,1'-biphenyl]-2-ol (8.5 g, 50 mmol, 1 equiv.), allyl chloride (12.2 mL, 150 mmol, 3 equiv.) and K_2CO_3 (13.8 g, 100 mmol, 2 equiv.) in MeCN (100 mL) to give the desired product as a pale yellow oil in 81% yield (8.5 g, 40.5 mmol). The characterization data were identical to those previously reported.[33]

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.58 (dt, *J* = 8.1, 1.0 Hz, 2H, H_{ar}), 7.49 – 7.28 (m, 5H, H_{ar}), 7.14 – 6.80 (m, 2H, H_{ar}), 6.00 (ddt, *J* = 17.3, 10.1, 4.8 Hz, 1H, H_{12}), 5.34 (dt, *J* = 17.2, 1.8 Hz, 1H, H_{13}), 5.21 (dt, *J* = 10.6, 1.6 Hz, 1H, H_{13}), 4.55 (dt, *J* = 4.8, 1.7 Hz, 2H, H_{11}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 155.6 (C_6), 138.7 (C_7), 133.4 (CH, C_{12}), 131.2 (C_1), 131.1 (CH, C_2), 129.7 (2 CH), 128.6 (CH), 128.0 (2 CH), 126.9 (CH), 121.3 (CH), 116.9 (CH_2, C_{13}), 113.1 (CH), 69.2 (CH_2, C_{11}).

N-allyl-2-iodoaniline (172)



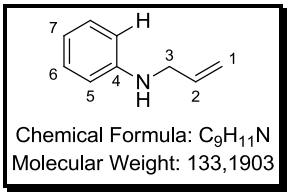
This compound was synthesized according to the general procedure **GP8 (conditions A)** with 2-iodoaniline (2.2 g, 10 mmol, 1 equiv.), allyl bromide (0.95 mL, 11 mmol, 1.1 equiv.) and K_2CO_3 (1.5 g, 11

mmol, 1.1 equiv.) to give the desired product as a colorless oil in 42% yield (1.1 g, 4.2 mmol). The characterization data were identical to those previously reported.[34]

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.67 (dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.20 (ddd, *J* = 8.2, 7.3, 1.5 Hz, 1H), 6.57 (dd, *J* = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 6.45 (ddd, *J* = 7.9, 7.3, 1.5 Hz, 1H), 5.97 (ddt, *J* = 17.2, 10.3, 5.1 Hz, 1H), 5.30 (dq, *J* = 17.2, 1.7 Hz, 1H), 5.20 (dq, *J* = 10.3, 1.5 Hz, 1H), 3.84 (dt, *J* = 5.1, 1.7 Hz, 2H, H_7).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 147.1 (C), 139.2 (CH), 134.7 (CH), 129.5 (CH), 119.0 (CH), 116.7 (CH_2), 111.2 (CH), 85.6 (C), 46.8 (CH_2).

N-allylaniline (173)

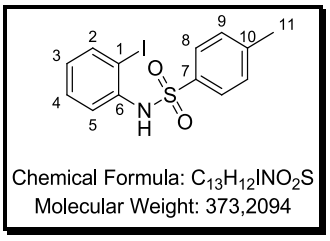


This compound was synthesized according to the general procedure **GP8 (conditions A)** with aniline (4.6 mL, 50 mmol, 1 equiv.), allyl bromide (5.2 mL, 60 mmol, 1.2 equiv.) and K_2CO_3 (8.3 mg, 60 mmol, 1.2 equiv.) in DMF (80 mL) to give the desired product as a pale yellow oil in 52% yield (3.46 g, 26 mmol). The characterization data were identical to those previously reported.[35]

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7.23 – 7.07 (m, 2H, H_6), 6.72 (tt, *J* = 7.3, 1.1 Hz, 1H, H_7), 6.66 – 6.55 (m, 2H, H_5), 5.97 (ddt, *J* = 17.1, 10.6, 5.4 Hz, 1H, H_2), 5.29 (dq, *J* = 17.2, 1.7 Hz, 1H, H_1), 5.17 (dq, *J* = 10.3, 1.5 Hz, 1H, H_1), 3.78 (dt, *J* = 5.4, 1.6 Hz, 2H, H_3).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 148.8 (C_4), 134.1 (CH, C_2), 129.1 (2 CH, C_6), 116.4 (CH, C_7), 116.1 (CH_2, C_1), 112.5 (2 CH, C_5), 52.8 (CH_2, C_3).

N-(2-iodophenyl)-4-methylbenzenesulfonamide

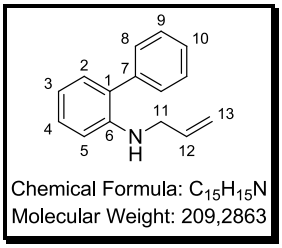


Under argon, 2-iodoaniline (2.2 g, 10 mmol, 1 equiv.) and *p*-tosylchloride (2.3 g, 12 mmol, 1.2 equiv.) were stirred in pyridine (6 mL) at 70 °C for 3 h. After evaporation of the solvent, DCM (25 mL) was added and the solution was washed with a solution of $CuSO_4$ (0.1 M, 10 mL) and then with H_2O (3 x 15 mL), with saturated aqueous NaCl (25 mL) and dried over anhydrous $MgSO_4$. The crude material was triturated in pentane/Et_2O (90:10) to afford the desired product as a grey powder (2.21 g, 5.9 mmol, 60%). The characterization data were identical to those previously reported.[36] **m.p.** 90 °C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.70 – 7.60 (m, 4H, H_8 and H_9), 7.30 – 7.27 (m, 1H, NH), 7.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H_2 and H_5), 6.82 (td, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 2H, H_3 and H_4), 2.38 (s, 3H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 144.4 (C_6), 139.3 (CH, C_2), 137.7 (C_{10}), 136.1 (C_7), 129.8 (2 CH, C_9), 129.7 (CH), 127.6 (2 CH, C_8), 127.0 (CH), 122.6 (CH), 92.4 (C_1), 21.7 (CH_3, C_{11}).

N-benzyl-[1,1'-biphenyl]-2-amine (174)

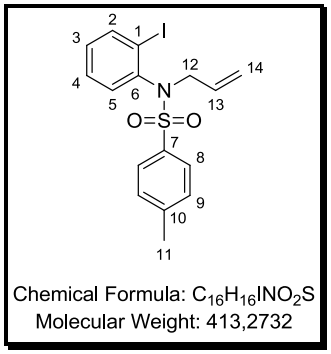


This compound was synthesized according to the general procedure **GP8 (conditions B)** with [1,1'-biphenyl]-2-amine (4.23 g, 25 mmol, 1 equiv.), allyl bromide (2.4 mL, 27.5 mmol, 1.1 equiv.) and K_2CO_3 (3.8 g, 27.5 mmol, 1.1 equiv.) in MeCN (40 mL) to give the desired product as a pale yellow oil in 51% yield (3.3 g, 12.7 mmol). The characterization data were identical to those previously reported.[37,38]

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.46 – 7.43 (m, 4H), 7.38 – 7.34 (m, 1H), 7.25 – 7.21 (m, 1H), 7.11 (dd, *J* = 7.4, 1.7 Hz, 1H), 6.79 (td, *J* = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 6.76 – 6.66 (m, 1H), 5.90 (ddt, *J* = 17.1, 10.3, 5.2 Hz, 1H), 5.21 (dq, *J* = 17.2, 1.7 Hz, 1H), 5.12 (dq, *J* = 10.3, 1.5 Hz, 1H), 3.76 (dt, *J* = 5.0, 1.7 Hz, 2H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ 144.8 (C), 139.6 (C), 135.4 (C), 130.4 (2 CH), 129.5 (2 CH), 129.1 (CH), 128.8 (CH), 128.0 (CH), 127.4 (CH), 117.4 (CH_2), 116.1 (C), 111.1 (CH), 46.7 (CH_2).

N-allyl-N-(2-iodophenyl)-4-methylbenzenesulfonamide (175)



This compound was synthesized according to the general procedure **GP8 (conditions A)** with N-(2-iodophenyl)-4-methylbenzenesulfonamide (2.0 g, 5.4 mmol, 1 equiv.), allyl bromide (0.55 mL, 6.4 mmol, 1.2 equiv.) and K_2CO_3 (890 mg, 6.4 mmol, 1.1 equiv.) to give the desired product as a colorless oil in 79% yield (1.77 g, 4.3 mmol).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.89 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H, H_2), 7.77 – 7.55 (m, 2H, H_9), 7.36 – 7.20 (m, 3H, H_{ar}), 7.12 – 6.79 (m, 2H, H_8), 5.97 – 5.71 (m, 1H, H_{13}), 5.12 – 4.85 (m, 2H, H_{14}), 4.15 (dd, *J* = 13.1, 6.9 Hz, 2H, H_{12}), 2.44 (s, 3H, H_{11}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 143.9 (C_6), 141.3 (C_2), 140.5 (C_{10}), 136.7 (C_7), 132.5 (CH, C_{13}), 131.2 (2 CH, C_9), 130.0 (CH), 129.7 (2 CH, C_8), 128.7 (CH), 128.3 (CH_2, C_{14}), 119.8 (CH), 103.3 (C_1), 54.7 (CH_2, C_{12}), 21.8 (CH_3, C_{11}).

GP10: General react IR experiment procedure and spectra

The reaction spectra were recorded using an IC 15 from Mettler-Toledo with a resolution of 8 cm^{-1}. The reaction was carried using a three-necked flask with a stirring bar. The flask was equipped with a nitrogen line, a rubber septum and an IR probe (DiComp diamond) and was back-filled several times with nitrogen. The reagents were sequentially introduced in the flask. Reactions were carried out with **4-**$FeBr_2$ (279 mg, 0.4 mmol) in freshly distilled and degassed benzene (2 mL) or d_6-benzene when appropriate. The spectra were recorded over the course of the reaction.
The reactants and products spectra were recorded using the general react-IR experiment procedure. Reaction solutions were prepared with concentrations between 0.2 $mol.L^{-1}$ to 0.5 $mol.L^{-1}$ in benzene and data were recorded at RT and at 80 °C.

The **4-**$FeBr_2$ IR powder spectrum was recorded and compared to the **4-**$FeBr_2$ spectrum measured by react IR (Figure 5 and Figure 6).

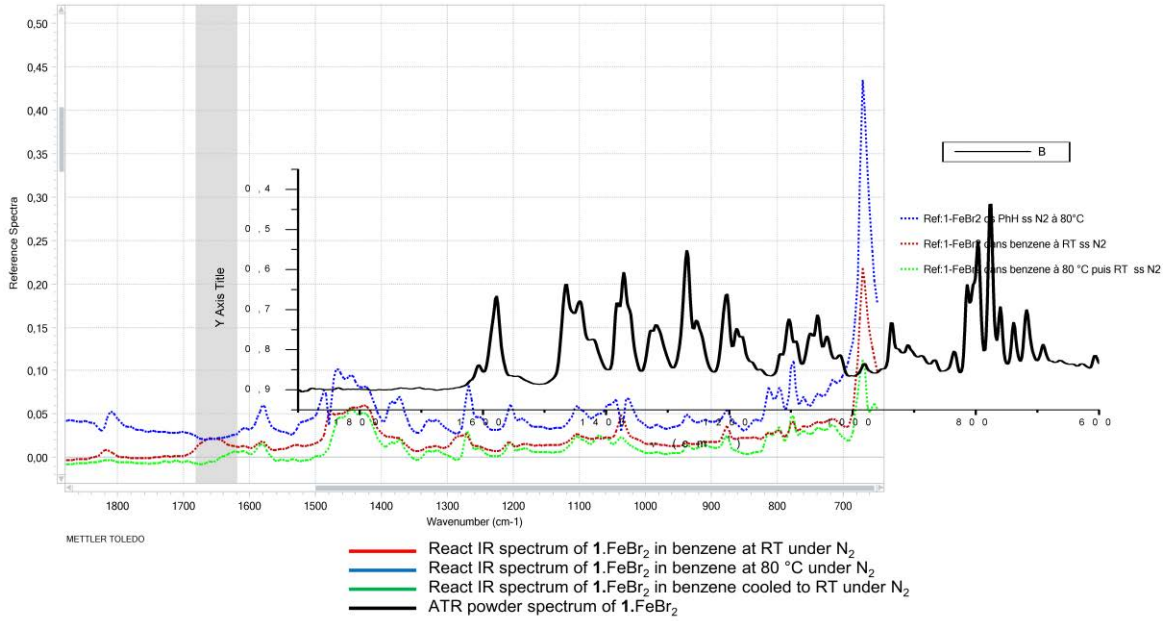


Figure 5. 4-$FeBr_2$ comparison between ATR (powder) spectrum and react IR spectrum.

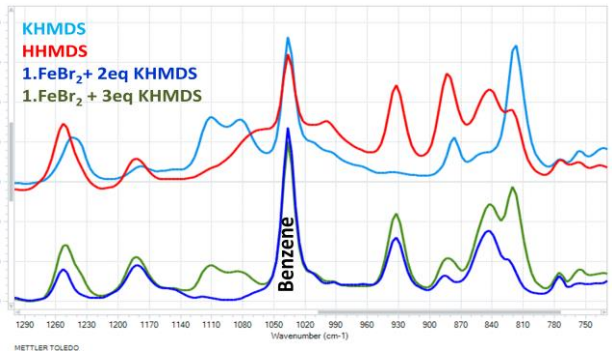


Figure 6. Reaction profiles after the addition of up to 2 equiv. then 3 equiv. of KHMDS to 4-$FeBr_2$.

Catalytic reaction monitored by react IR

The reaction was performed *as per* the general react IR experiment procedure **GP10**. At RT and under nitrogen, the flask was charged with benzene (3 mL) and the IR data were recorded. The catalyst **4-** $FeBr_2$ (517 mg, 0.74 mmol, 0.15 equiv.) was added. The spectra were recorded at RT and at 80 °C. The stable iron species was then cooled to RT. Under a N_2 stream KHMDS (1.47 g, 7.4 mmol, 1.5 equiv.) was sequentially added (0.1 equiv. to 0.1 equiv.) to the blue slurry. The reaction solution turned green after the addition of 0.2 equiv. of KHMDS and total consumption of KHMDS was observed. After the addition of 1.5 equiv. of KHMDS, the resulting mixture was heated to 80 °C and 4-bromoanisole (4.93 mmol, 1 equiv.) was added. After stirring at 80 °C for 18 h, the spectra showed the growth of bands characteristic of the different coupling products and the decrease of bands characteristic of KHMDS (Figure 7).

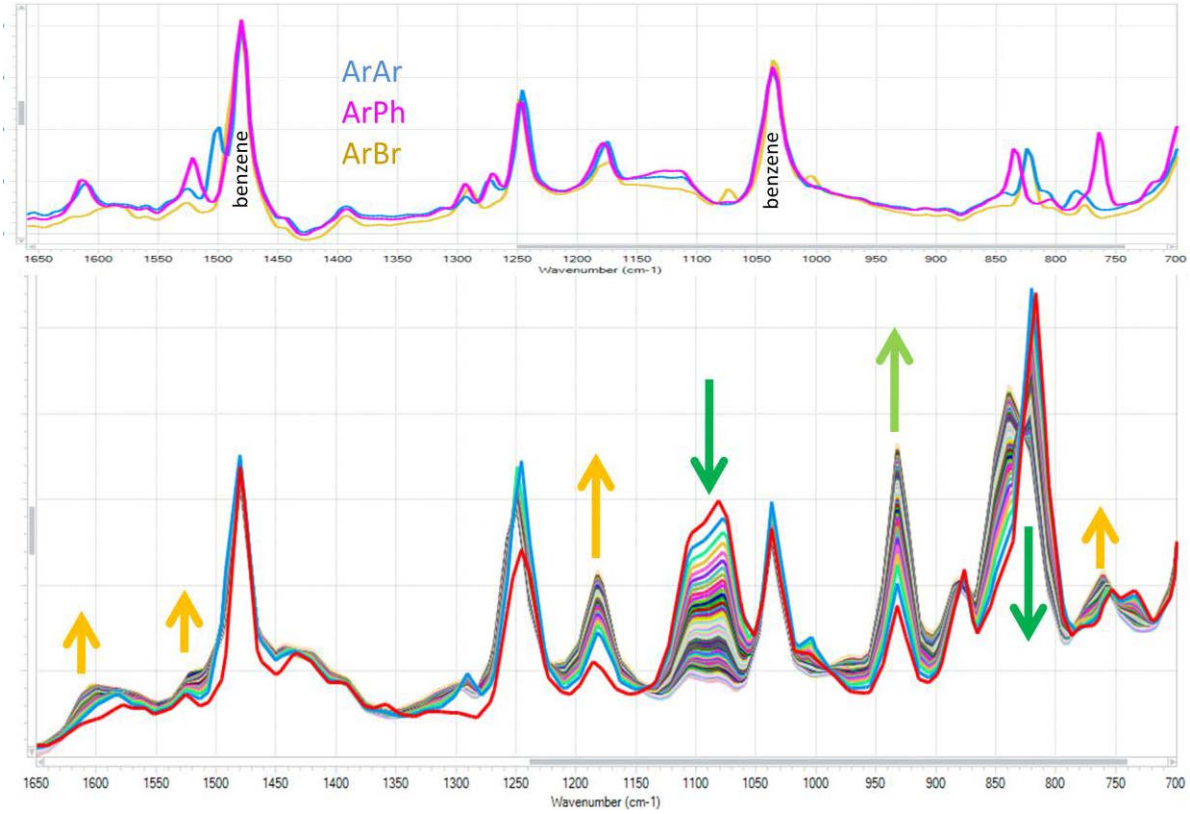


Figure 7. Evolution of catalytic experiment monitored by react IR

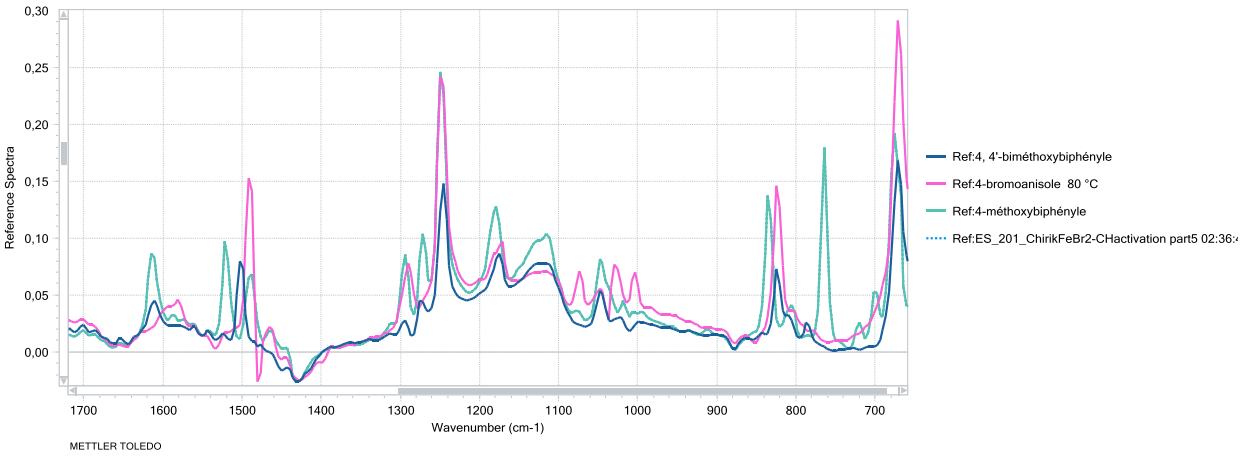
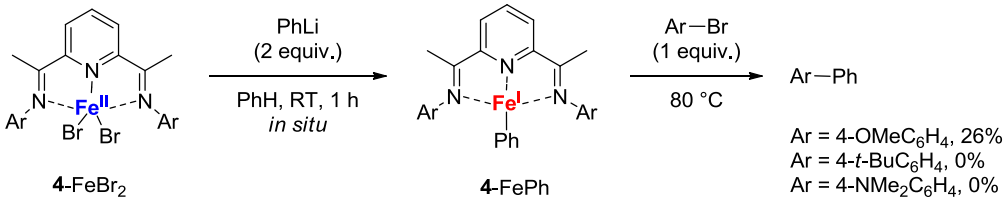
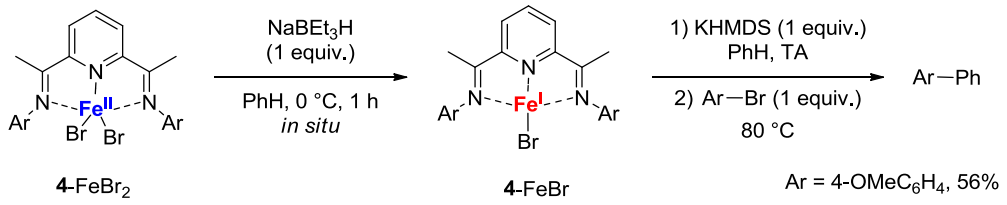


Figure 8. In situ IR spectra of reagents and products

Mechanistic investigations



The procedure was adapted from literature procedure[39]: benzene was used instead of toluene. A flame-dried three necked flask equipped with an IR probe, a nitrogen line and a rubber septum was charged with **4**-$FeBr_2$ (349 mg, 0.5 mmol, 1 equiv.) and freshly distilled and degassed benzene (4.5 mL). A solution of phenyllithium in $(n\text{-Bu})_2O$ (1.8 M) (0.56 mL, 1 mmol, 2 equiv.) was added *via* syringe over 1 h. The resulting green solution was stirred for 30 min. To the green mixture was added 4-bromoanisole (**249**), 4-*t*-butyl-1-bromobenzene, (0.5 mmol, 1 equiv.). The reaction was stirred for 18 h at 80 °C. The reaction was monitored by IR *in situ*. After cooling to room temperature and removal of the solvent, the solution was purified by silica gel column chromatography (pentane/CH_2Cl_2 90:10) to give the desired coupling product as a white solid (in the case of 4-bromoanisole: 26% (**150a**) from **4**-$FeBr_2$).



The procedure was adapted from literature procedure.[40] A flame-dried three necked flask equipped with an IR probe, a nitrogen line and a rubber septum was charged with **4**-$FeBr_2$ (349 mg, 0.5 mmol, 1 equiv.) and freshly distilled and degassed benzene (2.5 mL). A solution of $NaBEt_3H$ (1M) in toluene (0.5 mL, 0.5 mmol, 1 equiv.) was added *via* syringe to the blue solution at 0 °C. The resulting dark-green solution was stirred at 0 °C for 1 h and then warmed to room temperature. Under a N_2 stream, KHMDS (105 mg, 0.5 mmol, 1 equiv.) was introduced and the mixture kept a green color. After stirring for 1 hour, 4-bromoanisole (**249**) was added to the solution. The reaction was stirred for 18 h

at 80 °C. After cooling to room temperature and after removal of the solvent, the mixture was purified by silica gel column chromatography (pentane/CH_2Cl_2 90:10) to give the 4-methoxybiphenyl product **150a** as a white solid (56% from **1**-$FeBr_2$).

EPR experiments

In a flame-dried Schlenk flask flask back-filled several times with nitrogen were introduced the complex **4**-$FeBr_2$ (105 mg, 0.15 mmol, 1 equiv.) and d_6-benzene (5 mL). To this slurry was added KHMDS (63 mg, 0.30 mmol, 2 equiv.) under a N_2 stream. The resulting green solution was stirred for 30 min at RT under nitrogen. The reaction solution was then filtered under nitrogen through celite. An aliquot of this solution was introduced into an EPR tube which was frozen with liquid nitrogen. EPR spectra were then recorded.

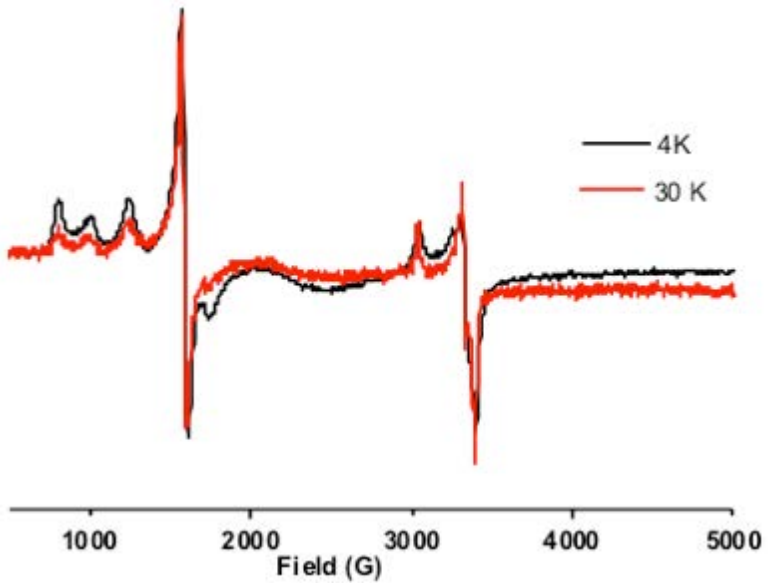


Figure 9. Comparison of the X-band EPR spectra of a frozen benzene solution de 4-$FeBr_2$ + 2 KHMDS at 4 K (black) and 30 K (red), showing the variation in relative intensities of the bands.

We recorded the frozen solution spectra of **4**-$FeBr_2$ in benzene and that of its reaction product upon addition of 2 equiv. KHMDS. While the starting complex is, as expected for an integer spin system with large ZFS (zero field splitting), ESR silent at this frequency, a rather complicated spectrum was recorded after reaction with KHMDS (Figure 9). The apparition of a signal upon reaction with KHMDS attests that an electron transfer has occurred, and that KHMDS thus plays the role of a reductant. Moreover, since this spectrum is observed at X band, it strongly suggests the formation of odd electron species, thus favoring a one electron transfer from KHMDS to **4**-$FeBr_2$. However, the obtained spectrum, and its temperature dependence, is rather complicated and needs to be further investigated. For comparison purpose, the intensity of the 30 K spectrum (red) was multiplied by 2.4 to superpose the height of the most intense transition.

Electrochemical studies of 4-$FeBr_2$

Cyclic voltamogramm of 4-$FeBr_2$

The Figure 10 shows the cyclic voltammogram if 4-$FeBr_2$ in 0.1 M $TBABF_4$/DCM electrolyte, recorded with SCE as reference. The voltamogramm shows in reduction, one irreversible wave at – 1.285 V/SCE and in oxidation one reversible wave with redox potentials E_p(ox) at 0.73 2 V/SCE and E_p(red) at 0.475 V/SCE related to the redox couple Fe^{II}/Fe^{III} (see study of the speed scan factor) and one irreversible wave at 1.132 V/SCE. The data obtained are consistent with the data reported in the literature for similar dichloride complexes.[41]

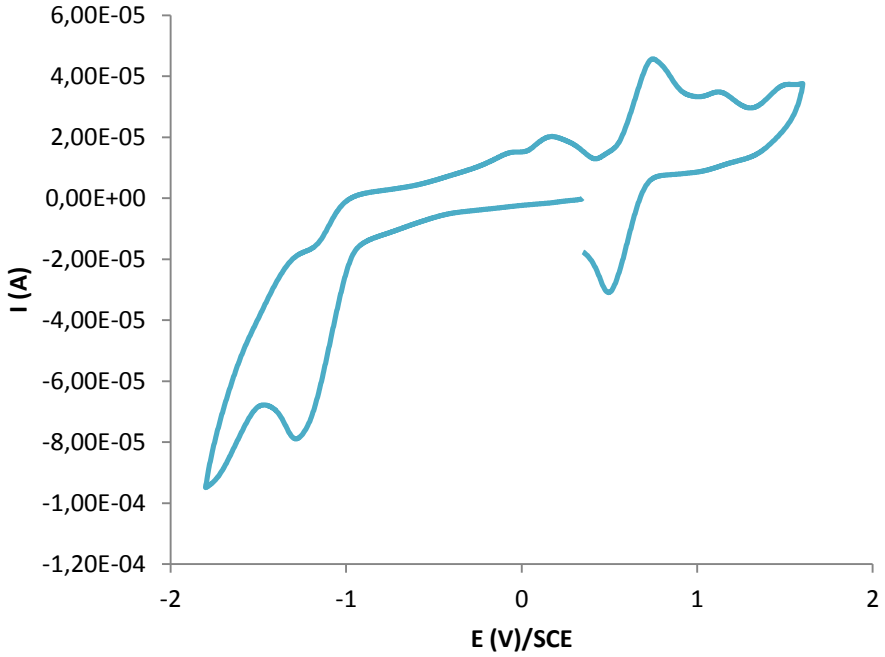


Figure 10. Cyclic voltamogramm of 4-$FeBr_2$

Oxidation processes Fe^{II}/Fe^{III}: speed scan factor study

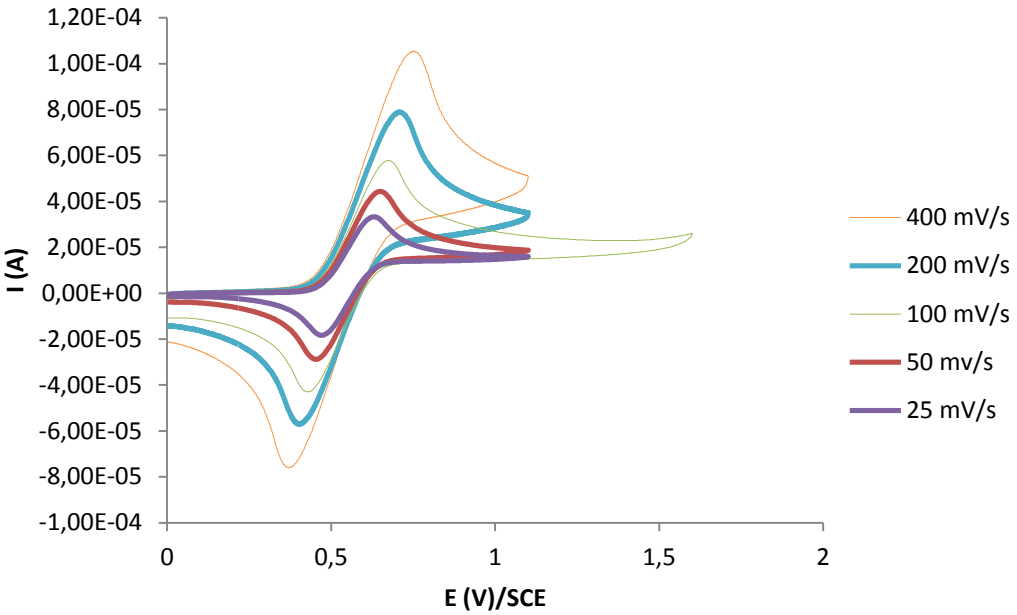
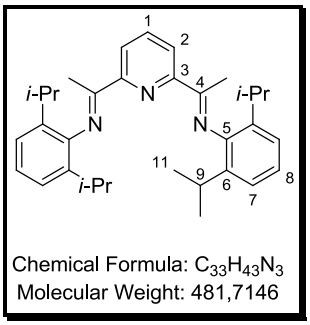


Figure 11. Cyclic voltamogramm of 4-$FeBr_2$, speed scan factor influence

GP11: General procedure for bis(imino)pyridine synthesis

To a solution of 2,6-diacetylpyridine (10.3 mmol, 1 equiv.) in freshly distilled DCM (30 mL) were added the aniline (23.6 mmol, 2.3 equiv.) and sodium sulfate (4.4 g, 30.8 mmol, 3 equiv.). Formic acid (1.03 mmol, 0.1 equiv.) was added dropwise to the solution. The resulting mixture was then refluxed for 72 h. After cooling down to RT, the solution was diluted in DCM and filtered. After removal of the solvent, the residue was recrystallized in DCM to afford the desired product.

2,6-bis[1-(2,6-diisopropylphenylimino)ethyl]pyridine (4)



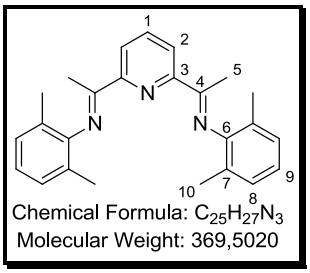
This compound was prepared according to the general procedure **GP11**. After purification, the desired product was obtained as a yellow powder (4.7 g, 9.8 mmol, 95%). The characterization data were identical to those previously reported.[42] **m.p.** > 260 °C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.49 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, H_2), 7.93 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, H_1), 7.19 (m, 4H, H_7), 7.11 (dd, *J* = 8.6, 6.6 Hz, 2H, H_8), 2.78 (dt, *J* = 13.7, 6.9 Hz, 4H, H_9), 2.28 (s, 6H, H_4), 1.17 (d, *J* = 6.9 Hz, 24H, H_{11} and $H_{11'}$).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): 167.4 (C_4), 155.6 (C_3), 147.0 (C_7), 137.3 (CH, C_1), 136.2 (CH, C_2), 124.0 (CH, C_8), 123.5 (CH, C_9), 122.7 (C_{10}), 28.8 (C_{10}), 23.7 (CH_3, C_{11} or $C_{11'}$), 23.4 (CH_3, C_{11} or $C_{11'}$), 17.6 (CH_3, C_5).

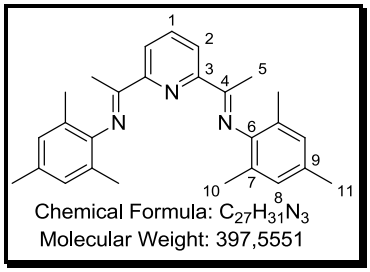
HRMS (ESI): Calcd for $C_{33}H_{43}N_3$+H: 482.3530; found: 482.3544.
IR (neat) υ (cm^{-1}): 3065 (w), 2962 (vs), 2925 (w), 2868 (m), 1641 (vs, imine C=N), 1572 (b), 1459 (s), 1432 (s), 1362 (vs), 1323 (m), 1239 (m), 1193 (m), 1121 (m), 1102 (m), 934 (w), 897 (m), 823 (m), 764 (vs), 689 (m), 530 (m), 444 (m).
UV-vis (DCM; λ, nm (ε, M^{-1}.cm^{-1}): 277 (5070).

2,6-bis[1-[(2,6-dimethylphenyl)imino]ethyl]pyridine (151)



The title compound was synthesized according to the general procedure **GP11** described above. After purification, the product was obtained as a yellow powder (3.7 g, 9.3 mmol, 90%). The characterization data were identical to those previously reported.[43] **m.p.** 168 °C.
^{1}H NMR (CDCl$_3$, 400 MHz): δ 8.49 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, H_2), 7.92 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, H_1), 7.09 (dq, *J* = 7.3, 0.7 Hz, 4H, H_8), 7.95 (m, 2H, H_9), 2.25 (s, 6H, H_5), 2.06 (d, *J* = 0.7 Hz, 12H, H_{10}).
^{13}C NMR (CDCl$_3$, 100 MHz): δ 167.6 (C_4), 155.6 (C_3), 149.2 (C_6), 137.3 (C_1), 128.3 (C_8), 125.9 (C_7), 123.5 (C_9), 122.7 (C_2), 18.4 (C_{10}), 16.9 (C_5).
HRMS (ESI): Calcd for $C_{25}H_{27}N_3$+Na: 392.2097; found: 392.2085.
IR (neat) υ (cm^{-1}): 2944 (w), 1696 (w), 1644 (vs, imine C=N), 1568 (b), 1466 (s), 1434 (s), 1365 (vs), 1202 (vs), 1121 (s), 1075 (m), 971 (w) 825 (s), 816 (sh), 760 (vs), 540 (m), 308 (m).

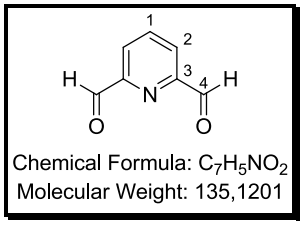
N,N'-pyridine-2,6-diylbis(ethan-1-yl-1-ylidene)bis(2,4,6-trimethylaniline) (152)



The title compound was synthesized according to the general procedure **GP11** described above with 2,6-diacetylpyridine (12.25 mmol, 1 equiv.). After purification, the product was obtained as a yellow powder (4.1 g, 10.3 mmol, 84%). The characterization data were identical to those previously reported.[43] **m.p.** 124-126 °C.
^{1}H NMR (CDCl$_3$, 300 MHz): δ 8.22 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, H_2), 8.08 – 7.83 (m, 1H, H_1), 6.89 – 6.67 (m, 4H, H_8), 2.80 (s, 6H, H_5), 2.22 (s, 6H, H_{11}), 2.18 (s, 12H, H_{10}).
^{13}C NMR (CDCl$_3$, 75 MHz): δ 169.5 (C_4), 152.9 (C_3), 139.9 (C_6) 138.1 (Ch, C_1), 129.0 (CH, C_8), 127.5 (C_9), 124.9 (C_7), 122.2 (CH, C_2), 25.7 (CH_3, C_{11}), 20.5 (CH_3, C_{10}), 17.7 (CH_3, C_5).

IR (neat) υ (cm^{-1}): 3385 (w), 3005 (w), 2914 (m), 1696 (vs, imine C=N), 1627 (s), 1606 (s), 1489 (vs), 1357 (s), 1302 (s), 1234 (s), 1116 (w), 1010 (m), 854 (vs), 731 (m), 595 (s), 258 (br).

Synthesis of 2,6-dipyridinedicarboxaldehyde

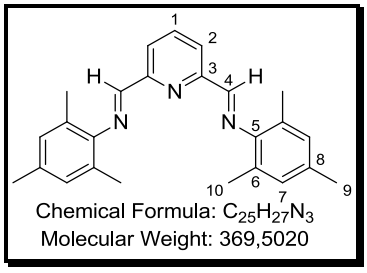


To a solution of DMSO (6 mL) in freshly distilled DCM (9 mL) at -78 °C was added a solution of oxalyl chloride (31.5 mmol, 3 equiv.) in DCM (45 mL). The resulting solution was stirred for 10 min at -78 °C. A solution of 2,6-pyridinedimethanol (1.5 g, 10.5 mmol, 1 equiv.) in DMSO (6 mL) and DCM (9 mL) was then added dropwise over a period of 15 minutes. The resulting cloudy mixture was stirred at -78 °C for 30 min and freshly distilled Et_3N (15 mL) was added dropwise. The reaction mixture was then stirred 30 min before being warmed up to 0 °C. After stirring for 2 h, the purple solution was quenched with H_2O (200 mL). The aqueous layer was separated from the organic layer and extracted with DCM (3 x 100 mL). The combined organic layers were washed with saturated aqueous NaCl and dried over $MgSO_4$. After filtration and evaporation of the solvents, the residue was purified by sublimation to afford the desired product as a white powder (1.16 g, 8.61 mmol, 82% yield). The characterization data were identical to those previously reported.[44] **m.p.** 122 °C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 10.17 (d, *J* = 0.8 Hz, 2H, H_4), 8.18 (dd, *J* = 7.6, 0.8 Hz, 2H, H_2), 8.08 (m, 1H, H_1).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 192.8 (2 C, C_4), 153.5 (2 C, C_3), 138.8 (CH, C_1), 125.8 (2 CH, C_2).

Synthesis of 2,6-bis(2,4,6-trimethylphenyliminomethyl)pyridine (216)



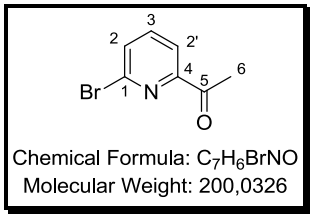
To a solution of 2,6-pyridinedicarboxaldehyde (2 g, 12.3 mmol 1 equiv.) in EtOH (60 mL) were added 2,4,6-trimethylaniline (4.13 mL, 29.4 mmol, 2.4 equiv.). The resulting solution stirred at 50 °C for 18 h. After cooling down to RT, the solution was diluted in EtOH and the yellow precipitate was filtered. After removal of the solvent, the desired product was obtained as a yellow powder in 98% yield (4.5 g, 12.2 mmol). The characterization data were identical to those previously reported.[45] **m.p.** 164 °C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.38 (m, 4H, H_2 and H_4), 7.97 (m, 1H, H_1), 6.91 (q, *J* = 0.8 Hz, 4H, H_7), 2.30 (s, 6H, H_9), 2.16 (s, 12H, H_{10}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 163.6 (C_3), 155.0 (C_4), 148.3 (C_5), 137.7 (CH, C_1), 134.0 (CH, C_7), 130.0 (C_8), 127.2 (C_6), 123.3 (CH, C_2), 21.3 (CH_3, C_9), 18.2 (CH_3, C_{10}).

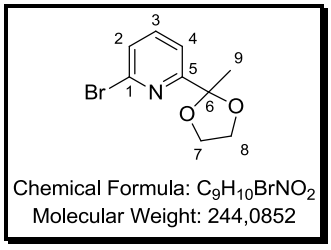
HRMS (ESI): Calcd for $C_{25}H_{27}N_3$+Na: 392.2097; found: 392.2091.
IR (neat) υ (cm^{-1}): 3064 (m), 2912 (m), 1638 (vs, imine C=N), 1480, 1450 (vs), 1333 (m), 1204 (vs), 1139 (s), 990 (s, sh), 852 (vs), 814 (vs), 732 (s), 642 (s), 574 (m), 505 (m), 269 (vs).

1-(6-bromopyridin-2-yl)ethanone (217)



To a solution of 2,6-dibromopyridine (7.11 g, 30 mmol, 1 equiv.) in distilled THF was added a solution of *n*-BuLi in hexanes (2.5 M, 12 mL, 30 mmol, 1 equiv.) at – 78 °C over 15 min. The resulting mixture was stirred at – 78 °C for 30 min. *N,N'*-dimethylacetamide (3.1 mL, 33 mmol, 1.1 equiv.) was then added *via* syringe. The reaction was stirred at – 78 °C for 1 h 30 min and then warmed up to RT. H_2O (30 mL) was added and the reaction mixture was extracted with Et_2O (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with H_2O (2 x 30 mL) and dried over anhydrous $MgSO_4$. After evaporation of the solvents, the oily crude material was purified by crystallization in petroleum ether at – 20 °C to give the desired product as a beige crystalline solid (3.5 g, 17.4 mmol, 58%). The characterization data were identical to those previously reported.[46,47] **m.p.** 44 °C.
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7.95 (dd, *J* = 7.0, 1.5 Hz, 1H, H_3), 7.74 – 7.58 (m, 2H, $H_{2'}$ and H_2), 2.67 (s, 3H, H_6).
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ 154.4 (C_5), 141.4 (C_4), 139.2 (C_1), 131.9 (CH, C_3), 131.8 (CH, C_2), 120.5 (CH, $C_{2'}$), 25.8 (CH, C_6).

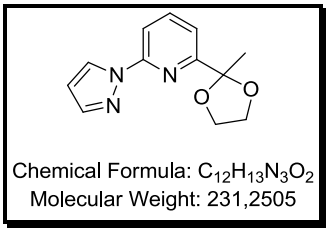
2-bromo-6-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)pyridine (218)



A solution of 1-(6-bromopyridin-2-yl)ethanone (5 g, 25 mmol, 1 equiv.), 1,2-ethanediol (1.7 mL, 30 mmol, 1.2 equiv.) and *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (PTSA, 0.4 mL, 2.5 mmol, 0.1 equiv.) in distilled benzene was refluxed for 24 h in a two-neck round-bottom flask fitted with a Dean Stark apparatus. The mixture was cooled to RT and quenched with a 0.5 M aqueous NaOH solution. The formed layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O (3 x 50 mL). The combined organic layers were washed with H_2O (100 mL), saturated aqueous NaCl and dried over anhydrous $MgSO_4$. After evaporation of the solvents, the desired product was obtained, without

further purification, as a pale green crystalline solid in 86% yield (5.22 g, 21.4 mmol). The characterization data were identical to those previously reported.[48] **m.p.** 41 °C.
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.56 – 7.48 (m, 2H, H_2 and H_4), 7.40 (dd, *J* = 7.2, 1.6 Hz, 1H, H_3), 4.18 – 3.95 (m, 2H, H_7 or H_8), 3.95 – 3.73 (m, 2H, H_7 or H_8), 1.72 (s, 3H, H_9).

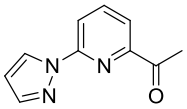
2-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-6-(1H-pyrazol-1-yl)pyridine (219)



Chemical Formula: $C_{12}H_{13}N_3O_2$
Molecular Weight: 231,2505

To a suspension of NaH (60% dispersion in mineral oil, 1.0 g, 0.025 mol) in anhydrous DMF (30 mL) under was added dropwise a solution of pyrazole (1.7 g, 0.025 mol, 2.5 equiv.) in DMF (30 mL). After 1 h, 2-bromo-6-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)pyridine (2 g, 10 mmol, 1 equiv.) was added dropwise, and the mixture was stirred at 80 °C for 18 h. Ice water was added to the reaction mixture, which was subsequently extracted with Et_2O. The combined organic layers were washed with H_2O and saturated aqueous NaCl, dried over $MgSO_4$, and filtered. The solvents were removed *in vacuo* to afford, without further purification, the desired product as a yellow oil (2.0 g, 8.64 mmol, 86%). The characterization data were identical to those previously reported.[49]
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.65 (dd, *J* = 2.6, 0.7 Hz, 1H), 7.92 (dd, *J* = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 7.81 (dd, *J* = 8.2, 7.5 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 1.7, 0.7 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 6.45 (dd, *J* = 2.6, 1.7 Hz, 1H), 4.20 – 4.04 (m, 2H), 4.03 – 3.85 (m, 2H), 1.79 (s, 3H).

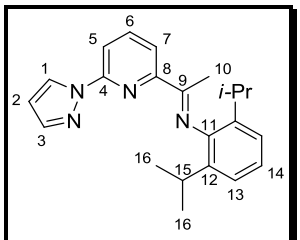
1-(6-(1H-pyrazol-1-yl)pyridin-2-yl)ethanone (220)



Chemical Formula: $C_{10}H_9N_3O$
Molecular Weight: 187,1980

A mixture of 2-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-6-(1H-pyrazol-1-yl)pyridine (2 g, 8.64 mmol), acetone (50 mL) and HCl (20 mL, 2M) was stirred at RT for 12 h. Upon completion, the solvents were removed *in vacuo* and the reaction mixture was neutralized with a saturated $NaHCO_3$ solution. The solution was extracted with DCM (3 x 20 mL) and the combined organic layers were washed with saturated $NaHCO_3$ and saturated aqueous NaCl, dried over $MgSO_4$. After evaporation of the solvent, the crude material was triturated in pentane (3 times) to give a white solid (78 mg, 4.2 mmol, 49%). The characterization data were identical to those previously reported.[49]
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.64 (dd, *J* = 2.6, 0.8 Hz, 1H), 8.19 (dd, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 8.09 – 7.85 (m, 2H), 7.77 (dd, *J* = 1.7, 0.7 Hz, 1H), 6.51 (dd, *J* = 2.6, 1.7 Hz, 1H), 2.76 (s, 3H).

(E)-N-(1-(6-(1H-pyrazol-1-yl)pyridin-2-yl)ethylidene)-2,6-diisopropylaniline (221)



Chemical Formula: $C_{22}H_{26}N_4$
Molecular Weight: 346,4686

To a solution of 1-(6-(1H-pyrazol-1-yl)pyridin-2-yl)ethanone (500 mg, 2.7 mmol, 1 equiv.) in DCM (20 mL), were added 2,6-di*iso*propylamine (0.58 mL, 3.07 mmol, 1.15 equiv.), formic acid (15µL, 0.405 mmol, 0.15 equiv.) and Na_2SO_4 (580 mg, 4.05 mmol, 1.5 equiv.). The resulting solution was refluxed for 48 h. After cooling to RT, the solution was filtered and the solvents were removed *in vacuo*. After crystallization in DCM, the desired product was obtained as a pale yellow crystalline solid in 21% yield (196 mg, 0.56 mmol). **m.p.** 169-170 °C.

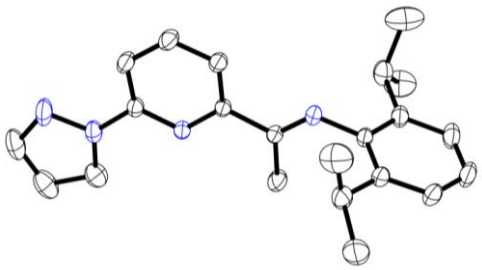
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.66 (dd, *J* = 2.6, 0.7 Hz, 1H, H_1), 8.34 (s, 1H, H_7), 8.11 (dd, *J* = 8.1, 0.9 Hz, 1H, H_5), 7.96 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, H_6), 7.77 (dd, *J* = 1.6, 0.7 Hz, 1H, H_3), 7.23 – 6.96 (m, 3H, H_{13} and H_{14}), 6.49 (dd, *J* = 2.6, 1.7 Hz, 1H, H_2), 2.87 – 2.66 (m, 2H, H_{15} and $H_{15'}$), 2.27 (s, 3H, H_{10}), 1.17 (dd, *J* = 6.9, 3.4 Hz, 12H, H_{16} and $H_{16'}$).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 166.4 (C_9), 154.9 (C_8), 150.7 (C_4), 146.4 (C_{11}), 142.2 (CH, C_3), 139.3 (CH, C_6), 135.9 (2 C, C_{12}), 127.1 (CH, C_1), 123.9 (2 CH, C_{13}), 123.2 (CH, C_{14}), 118.8 (CH, C_7), 113.4 (CH, C_5), 107.9 (CH, C_2), 28.5 (2 CH, C_{15}), 23.4 (2 CH_3, C_{16} or $C_{16'}$), 23.0 (2 CH_3, C_{16} or $C_{16'}$), 17.3 (CH_3, C_{10}).

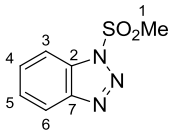
HRMS (ESI): Calcd for $C_{22}H_{26}N_4$+Na: 369.2050; found: 369.2040.

IR (neat) υ (cm^{-1}): 2960 (s), 2869 (w), 1641 (s), 1574 (vs, imine C=N), 1523 (s), 1465 (vs), 1402 (s), 1388 (s), 1363 (s), 1260 (m), 1202 (m), 1111 (s), 1037 (vs), 945 (s), 818 (s), 792 (s), 748 (vs), 689 (m), 671 (m), 601 (w), 445 (w), 441 (w).

X-Ray structure



1-(methylsulfonyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazole (222)



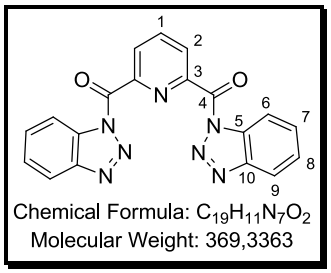
Chemical Formula: $C_7H_7N_3O_2S$
Molecular Weight: 197,2144

To a solution of benzotriazole (6 g, 50 mmol, 1.0 equiv.) and pyridine (6.5 mL, 80 mmol, 1.6 equiv.) in dry toluene (40 mL) at 0 °C was added dropwise a solution of methylsulfonylchloride (4.7 mL, 60 mmol, 1.2 equiv.) in toluene (20 mL). The mixture was stirred overnight at RT and AcOEt (100 mL) and H_2O (100 mL) were added. The organic layer was successively washed with H_2O (60 mL) and saturated aqueous NaCl (60 mL), dried over anhydrous $MgSO_4$, and concentrated *in vacuo* to afford the desired product as a white solid (9.6 g, 48.5 mmol, 97%). The characterization data were identical to those previously reported.[50,51] **m.p.** 110 °C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): 8.15 (dt, *J* = 8.4 Hz, 1.0, 1H H_{ar}), 8.01 (dt, *J* = 8.4 Hz, 0.9, 1H, H_{ar}), 7.68 (ddd, *J* = 8.3, 7.1, 1.1 Hz, 1H, H_{ar}), 7.56 – 7.51 (m, 1H), 3.50 (s, 3H, H_1).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 145.4 (C_7), 131.8 (C_2), 130.6 (CH), 126.2 (CH), 120.8 (CH), 112.1 (CH), 43.0 (CH_3, C_1).

Pyridine-2,6-diylbis((1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)methanone) (223)



To a solution of 2,6-pyridinedicarboxylic acid (7g, 57 mmol, 1 equiv.) in distilled THF (250 mL) were added distilled Et_3N (21.6 mL, 160 mmol, 2.8 equiv.) and 1-(methylsulfonyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazole (22.5 g, 114 mmol, 2 equiv.). The reaction was refluxed for 18 h. After cooling to RT and evaporation of the solvents, the residue was dissolved in $CHCl_3$, washed with H_2O (3 x 100 mL) and dried over anhydrous $MgSO_4$. The solvent was removed *in vacuo* and the brown crude oil was purified by precipitation in acetone (3 to 4 times) to give the desired product as a beige solid (1.95 g, 5.4 mmol, 10%). The characterization data were identical to those previously reported.[52] **m.p.** 223 °C.

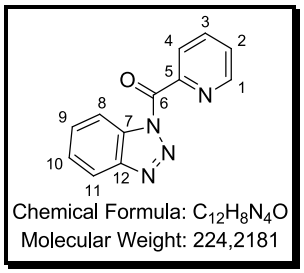
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.44 – 8.34 (m, 4H, H_6 and H_9), 8.26 (dd, *J* = 8.5, 7.1 Hz, 1H, H_1), 8.17 (dt, *J* = 8.3, 0.9 Hz, 2H, H_2), 7.74 (ddd, *J* = 8.2, 7.2, 1.0 Hz, 2H, H_{ar}), 7.57 (ddd, *J* = 8.2, 7.1, 1.0 Hz, 2H, H_{ar}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 165.4 (C_4), 150.1 (C_3), 145.9 (C_{10}), 136.9 (CH), 132.2 (C_5), 130.7 (CH), 127.0 (CH), 126.6 (CH), 120.4 (CH), 114.7 (CH).

HRMS (ESI): Calcd for $C_{19}H_{11}N_7O_2$+Na: 392.0866; found: 392.0867.

IR (neat) ν (cm^{-1}): 3080 (w), 1706 (s), 1580 (m), 1483 (s), 1450 (s), 1365 (vs), 1213(m), 1163 (m), 1049 (vs), 976 (vs), 939 (vs), 883 (m), 742 (vs).

(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)(pyridin-2-yl)methanone (224)



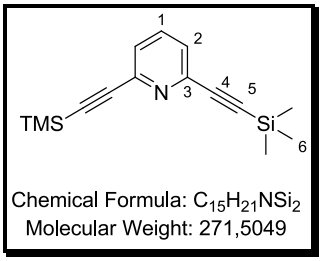
To a solution of 2-pyridinecarboxylic acid (7 g, 57 mmol, 1 equiv.) in distilled THF (250 mL) were added distilled Et_3N (10.8 mL, 79.8 mmol, 1.4 equiv.) and 1-(methylsulfonyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazole (11.2 g, 57 mmol, 1 equiv.). The reaction was refluxed for 18 h. After cooling to RT and evaporation of the solvents, the residue was dissolved in $CHCl_3$, washed with H_2O (3 x 100 mL) and dried over anhydrous $MgSO_4$. The solvent was removed *in vacuo* to give the desired product as a beige solid (11.10 g, 49 mmol, 87%). The characterization data were identical to those previously reported.[50,51] **m.p.** 98 °C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.87 (ddd, *J* = 4.8, 1.8, 1.0 Hz, 1H, H_1), 8.39 (dt, *J* = 8.3, 1.0 Hz, 1H), 8.17 – 8.13 (m, 2H), 7.97 (td, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.73 (ddd, *J* = 8.2, 7.1, 1.0 Hz, 1H), 7.63 – 7.50 (m, 2H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 165.4 (C_6), 150.1 (C_5), 150.0 (CH, C_1), 145.9 (C_{12}), 136.9 (CH), 132.2 (C_7), 130.7 (CH), 127.0 (CH), 126.6 (CH), 126.4 (CH), 120.4 (CH), 114.7 (CH).

IR (neat) ν (cm^{-1}): 3031 (m), 1703 (vs), 1600 (ws), 1367 (vs), 1322 (s), 1290 (s), 1155 (s), 1043 (vs), 942 (vs), 893 (s), 747 (vs), 696 (vs).

2,6-bis((trimethylsilyl)ethynyl)pyridine (225)



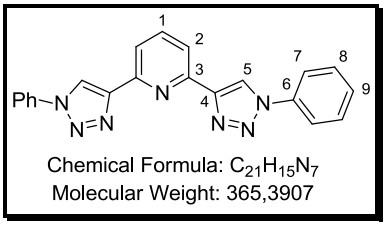
To a mixture of distilled THF (15 mL) and distilled *i*-Pr_2NH (15 mL) were added 2,6-dibromopyridine (4.74 g, 20 mmol, 1 equiv.), CuI (762 mg, 4 mmol, 0.20 equiv.) and $PdCl_2(PPh_3)_2$ (1.4 g, 2 mmol, 0.10 equiv.). The resulting solution was degassed for 15 min. Trimethylsilylacetylene (7.18 mL, 50 mmol, 2.5 equiv.) was added and the black solution was stirred at 50 °C overnight. After evaporation of the solvents, the mixture was filtered through a plug of silica gel and eluted with hexane/DCM (1:1). The solvent was removed *in vacuo* and the residue was purified by silica gel column chromatography (pentane/ Et_2O) to afford the desired product (2.7 mg, 10 mmol, 50%). The characterization data were identical to those previously reported.[53] **m.p.** 101 °C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7.59 (dd, J = 7.3, 8.5 Hz, 1H, H_1), 7.38 (d, J = 7.8 Hz, 2H, H_2), 0.25 (s, 18H, H_6).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 143.3 (C_3), 136.3 (CH, C_1), 126.5 (CH, C_2), 103.2 (C_4), 95.1 (C_5), 0.3 (C_6).

IR (neat) ν (cm^{-1}): 2961 (w), 2360 (w), 2158 (m), 1574 (s), 1439 (s), 1265 (s), 1250 (s), 1209 (s), 954 (s), 840 (vs), 734 (vs), 655 (m).

2,6-bis(1-phenyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pyridine (226)[54,55]



One-pot method: In around-bottom flask NaN_3 (173 mg, 2.42 mmol, 2.4 equiv.), CuI (42 mg, 0.22 mmol, 0.2 equiv.), DMEDA (36 µL, 0.33 mmol, 0.3 equiv.) and sodium ascorbate (110 mg, 0.55 mmol, 0.5 equiv.) were added to a degassed solution of bromobenzene (363 mg, 2.31 mmol, 2.1 equiv.) in EtOH/H_2O (7:3, 10 mL). The reaction mixture was degassed once more by bubbling argon and then refluxed for 2 h. Upon completion, the reaction mixture was allowed to cool to RT. 2,6-bis((trimethylsilyl)ethynyl)pyridine (**225**) (305 mg, 1.1 mmol, 1.0 equiv.), $CuSO_4$.5 H_2O (110 mg, 0.44 mmol, 0.4 equiv.), sodium ascorbate (174 mg, 0.88 mmol, 0.5 equiv.), and potassium carbonate (300 mg, 2.2 mmol, 2.0 equiv.) were added and the resulting mixture was stirred at RT for 24 h. The crude mixture was diluted in 200 mL of an EDTA solution in aqueous NH_4OH. The precipitate was filtered and washed several times with water and dried under *vacuum* to afford the desired product in 10% yield (42 mg, 0.11 mmol).

Alternative method: In an oven-dried flask (a) were introduced 2,6-bis((trimethylsilyl)ethynyl)pyridine (**225**) (100 mg, 0.37 mmol, 1.0 equiv.), potassium carbonate (102 mg, 0.74 mmol, 2.0 equiv.) in EtOH/H_2O (7:3, 10 mL). The reaction mixture was degassed and stirred for 1 h at RT. In another round bottom flask (b) were introduced NaN_3 (59 mg, 0.89 mmol, 2.4 equiv.), CuI (14 mg, 0.074 mmol, 0.2 equiv.) and sodium ascorbate (37 mg, 0.19 mmol, 0.5 equiv.) and the flask was then purged with argon. A degassed mixture of EtOH/H_2O (7:3, 10 mL), DMEDA (12 µL, 0.11 mmol, 0.3 equiv.), and iodobenzene (88 µL, 0.78 mmol, 2.1 equiv.) were added and the resulting solution was refluxed for 2 h. In a third round bottom flask (c) were dissolved sodium ascorbate (59 mg, 0.3 mmol, 0.8 equiv.), and $CuSO_4$.5 H_2O (37 mg, 0.23 mmol, 0.6 equiv.) in H_2O (2 mL). The reaction mixtures (a) and (c) were syringed into flask (b). The resulting reaction mixture was stirred for 20 h at RT. The crude residue was diluted in 200 mL of an EDTA solution in aqueous NH_4OH. The precipitate was filtered and washed several times with water then dried under *vacuum* to afford the desired product in 45% yield (62 mg, 0.17 mmol).

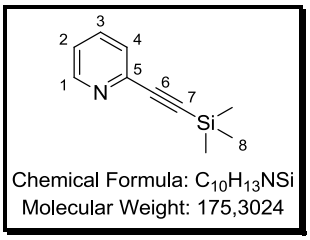
The characterization data were identical to those previously reported.[54] **m.p.** 201 °C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.65 (s, 2H, H_5), 8.22 (d, J = 7.8 Hz, 2H, H_2), 7.95 (dd, J = 7.5, 8.3 Hz, 1H, H_1), 7.89 – 7.84 (m, 4H, H_8 or H_7), 7.62 – 7.56 (m, 4H, H_7 or H_8), 7.53 – 7.47 (m, 2H, H_9).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 150.0 (C_3), 149.0 (CH, C_1), 138.0 (C), 137.1 (C), 130.0 (CH), 129.1 (CH), 120.7 (CH), 120.3 (CH), 120.0 (CH).

IR (neat) ν (cm^{-1}): 3124 (w), 2924 (m), 2853 (w), 2360 (m), 2340 (m), 1599 (s), 1573 (s), 1505 (vs), 1414 (m), 1240 (m), 1033 (vs).

2-((trimethylsilyl)ethynyl)pyridine (227)



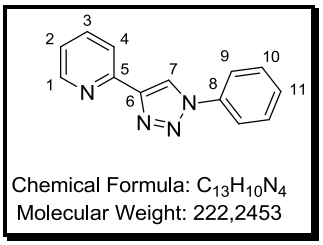
A suspension of 2-bromopyridine (1.5 mL, 15 mmol, 1.0 equiv.), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (1.05 g, 1.5 mmol, 0.10 equiv.), and CuI (571.4 mg, 3.0 mmol, 0.20 equiv.) in THF and *i*-Pr_2NH (1:1, 100 mL) was degassed by bubbling argon for 20 min. The reaction mixture was heated to 50°C and trimethylsilylacetylene (4.3 mL, 30 mmol, 1.25 equiv.) was added *via* syringe. The reaction mixture was stirred overnight at 50 °C. The crude mixture was allowed to cool to RT, concentrated *in vacuo* and filtered through a silica plug with hexane/DCM (1:1). After evaporation of the solvents, the crude residue was purified by silica gel column chromatography eluting with cyclohexane/DCM to afford the desired product (0.87 mg, 4.95 mmol, 33%). The characterization data were identical to those previously reported.[56]

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.63 – 8.52 (m, 1H, H_1), 7.73 – 7.57 (m, 1H, H_2 or H_3), 7.53 – 7.40 (m, 1H, H_4), 7.30 – 7.16 (m, 1H, H_2 or H_3), 0.27 (s, 9H, H_8).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 150.0 (CH, C_1), 143.2 (C_5), 136.2 (CH, C_2 or C_3), 127.4 (CH, C_4), 123.1 (CH, CH, C_2 or C_3), 103.8 (C_6), 94.9 (C_7), 0.2 (C_8).

IR (neat) ν (cm^{-1}): 2958 (m), 2166 (m), 1579 (s), 1460 (m), 1247 (s), 840 (vs), 778 (vs), 653 (m).

2-(1-phenyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pyridine (228)



A solution of iodobenzene (0.49 mL, 4.4 mmol, 1.1 equiv.) in EtOH (14 mL) and H_2O (6 mL) was degassed for 25 min by bubbling argon. NaN_3 (312 mg, 4.8 mmol, 1.2 equiv.), sodium ascorbate (396 mg, 2 mmol, 0.5 equiv.), CuI (152 mg, 0.8 mmol, 0.2 equiv.) and *N,N'*-dimethylethylenediamine (130 µL, 1.2 mmol, 0.3 equiv.) were added at RT. The resulting yellowish solution was refluxed for 2 h. After cooling to RT, $CuSO_4.5H_2O$ (200 mg, 0.8 mmol, 0.2 equiv.), sodium ascorbate (396 mg, 2 mmol, 0.5 equiv.) and 2-ethynylpyridine (0.4 mL, 4 mmol, 1 equiv.) were added to the brown mixture which was stirred at RT for 24 h. Upon completion, the reaction mixture was poured into aqueous NH_4OH/EDTA solution (1M, 200 mL). The resulting precipitate was filtered and washed with a solution of NH_4OH/EDTA (1 M, 20 mL) and H_2O (20 mL). The expected product was obtained as a beige solid (500 mg, 2.3 mmol, 56%). The characterization data were identical to those previously reported.[54] **m.p.** 92 °C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.67 – 8.53 (m, 2H), 8.27 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H_1), 7.92 – 7.67 (m, 3H), 7.67 – 7.39 (m, 3H, H_{ar}), 7.31 –7.23 (m, 1H).

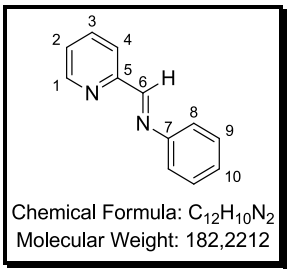
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 150.0 (C), 149.1 (CH, C), 148.2 (CH), 137.0 (C), 130.0 (C), 129.9 (CH), 129.0 (CH), 128.9 (CH), 120.6 (CH_4), 120.5 (CH), 120.0 (CH, C_9).
HRMS (ESI): Calcd for $C_{13}H_{10}N_4$+Na: 245.0798; found: 245.0792.

GP12: General procedure for mono(imino)pyridine (IP) or mono(aldimino)pyridine (AP) synthesis

Conditions A: To a solution of the carbonyl compound (28 mmol, 1 equiv.), either 2-acetylpyridine (3.39 g) or 2-pyridinecarboxaldehyde (2.68 mL) in freshly distilled DCM (30 mL) were added the substituted aniline (28 mmol, 1 equiv.) and sodium sulfate (6.0 g, 42 mmol, 1.5 equiv.). The resulting mixture was refluxed either for 24 h (reaction of aryl amine with aldehyde) or for 72 h (reaction of aryl amine with ketone). After cooling down to RT, the solution was diluted in DCM and filtered to afford the desired product after evaporation of the solvent without any further purification.

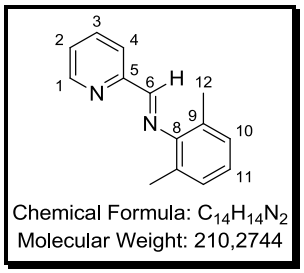
Conditions B: To a solution of 2-pyridinecarboxaldehyde (24 mmol, 1 equiv.) in EtOH (50 mL) were added the substituted aniline (28 mmol, 1 equiv.) and formic acid (3 drops). The resulting mixture was stirred at 50 °C for 5 h. After cooling down to RT and evaporation of the solvent, the crude residue, if solid, was recrystallized in hexane to afford the desired product. In the case of an oil, the product was obtained after removal of the solvent without any further purification.

(E)-N-(pyridin-2-ylmethylene)aniline (229)



This compound was synthesized according to the general procedure **GP12** (*conditions B*) in 87% yield as a yellow oil (3.8 g, 20.88 mmol). The characterization data were identical to those previously reported.[57]
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.71 (dd, *J* = 4.9, 1.7, 1H, H_1), 8.62 (s, 1H, H_6), 8.21 (dt, *J* = 7.9, 1.1 Hz, 1H, H_4), 7.82 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H, H_3), 7.48 – 7.35 (m, 2H, H_2 and H_{10}), 7.35 – 7.30 (m, 4H, H_8 and H_9).
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 160.5 (C_6), 154.5 (C_7), 150.9 (C_5), 149.6 (C_1), 136.6 (CH, C_4), 129.2 (CH, C_3), 126.7 (2 CH, C_9), 125.0 (CH, C_{10}), 121.8 (CH, C_2), 121.0 (2 CH, C_8).
LRMS (ESI): Calcd for $C_{12}H_{10}N_2$+Na: 205.0736; found: 205.9985.
IR (neat) υ (cm^{-1}): 3053 (br), 2903 (m), 1627 (s, C=N), 1591 (s), 1567 (sh), 1485 (vs), 1434 (s), 1199 (s), 1073 (w), 992 (m), 873 (s), 7777 (vs), 738 (sh), 690 (vs), 536 (s), 4004 (s), 239 (s).

2,6-dimethyl-N-(2-pyridinylmethylene)-pyridine (230)



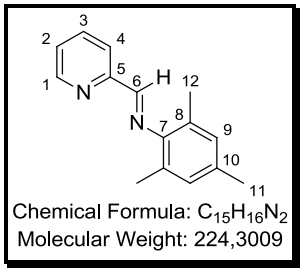
This compound was synthesized according to the general procedure **GP12** (*conditions B*) in 95% yield as a yellow powder (5.6 g, 27 mmol). The characterization data were identical to those previously reported.[58] **m.p.** 50 °C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.72 (d, 6.4 Hz, 1H, H_1), 8.34 (s, 1H, H_6), 8.29 (dt, *J* = 7.9, 1.1 Hz, 1H, H_2), 7.84 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H, H_3 or H_4), 7.41 (ddd, *J* = 7.5, 4.8, 1.3 Hz, 1H, H_3 or H_4), 7.09 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, H_{10}), 6.98 (dd, *J* = 8.3, 6.6 Hz, 1H, H_{11}), 2.17 (s, 6H, H_{12}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 163.3 (C_6), 154.3 (C_5), 150.1 (C_8), 149.5 (C_5), 136.5 (CH, C_4), 128.0 (2 CH, C_{10}), 126.7 (2 C, C_9), 125.1 (CH, C_2), 123.9 (CH, C_3), 121.0 (CH, C_{11}), 18.1 (2 CH_3, C_{12}).

HRMS (ESI): Calcd for $C_{14}H_{14}N_2$+Na: 233.1049; found: 233.1046.

2,4,6-trimethyl-N-(2-pyridinylmethylene)-pyridine (231)



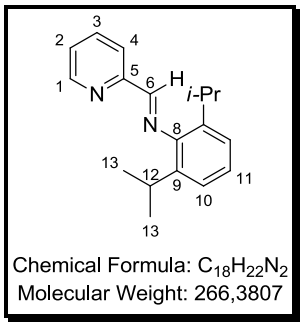
This compound was synthesized according to the general procedure **GP12** (*conditions A*) in 96% yield as a green crystalline solid (6.05, 27 mmol). The characterization data were identical to those previously reported.[58] **m.p.** 66-68 °C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.71 (dd, *J* = 4.9, 0.8 Hz, 1H, H_1), 8.33 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H, H_6), 8.28 (dt, *J* = 7.9, 1.1 Hz, 1H, H_2 or H_3), 7.89 – 7.76 (m, 1H, H_2 or H_3), 7.40 (ddd, *J* = 7.5, 4.8, 1.3 Hz, 1H, H_4), 6.98 – 6.81 (m, 2H, H_9), 2.29 (s, 3H), 2.14 (s, 6H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 163.5 (CH, C_6), 154.6 (C_5), 149.7 (CH, C_1), 147.9 (C_7), 136.8 (CH, C_4), 133.6 (C), 128.9 (CH), 127.0 (C), 125.4 (CH), 121.3 (2 CH, C_9), 20.9 (2 CH_3, C_{12}), 18.4 (CH_3, C_{11}).

IR (neat) υ (cm^{-1}): 2973 (w), 2911 (w), 1640 (vs, imine C=N), 1586 (s), 1566 (s), 1468 (vs), 1434 (vsà, 1287 (w), 1202 (vs), 1139 (m), 1088 (w), 1035 (m), 992 (s), 870 (s), 846 (vs), 773 (vs), 743 (s), 734 (s), 640 (m), 616 (m), 576 (s), 486 (s), 406 (s), 287 (m), 244 (s).

(E)-2,6-diisopropyl-N-(pyridin-2-ylmethylene)aniline (232)



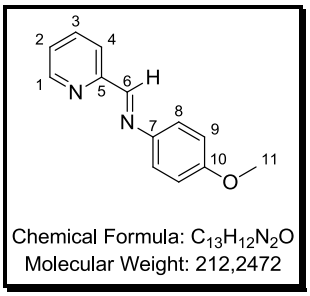
This compound was synthesized from 2-pyridinecarboxaldehyde (24 mmol, 1 equiv.) according to the general procedure **GP12** (*conditions B*) in 63% yield as a dark yellow powder (4.0 g, 15.12 mmol). The characterization data were identical to those previously reported.[59] **m.p.** 63 °C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.83 – 8.64 (m, 1H, H_1), 8.34 (s, 1H, H_6), 8.29 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H_4), 7.85 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_2), 7.50 – 7.37 (m, 1H, H_3), 7.23 – 7.07 (m, 3H, H_{10} and H_{11}), 3.00 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H, H_{12}), 1.20 (dd, *J* = 7.0, 3.0 Hz, 12H, H_{13}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 163.1 (C_6), 154.5 (C_1), 149.8 (C_5), 148.5 (C_8), 137.6 (CH, C_4), 136.9 (C_9), 125.4 (CH, C_2), 124.6 (CH, C_3), 123.2 (2 CH, C_{10}), 121.4 (CH, C_{11}), 28.1 (CH_3, C_{13} or $C_{13'}$), 23.6 (CH_3, C_{13} or $C_{13'}$).

IR (neat) υ (cm^{-1}): 3059 (w), 2960 (vs), 2927 (w), 2869 (w), 1633 (vs, imine C=N), 1588 (m), 1568 (m), 1471 (s), 1441 (s), 1326 (m), 1255 (m), 1181 (m), 1109 (m), 1056 (m), 1045 (m), 997 (m), 935 (w), 881 (s), 809 (m), 798 (s), 780 (s), 756 (vs), 702 (m), 535 (w), 408 (s), 246 (s).

(E)-4-methoxy-N-(pyridin-2-ylmethylene)aniline (233)



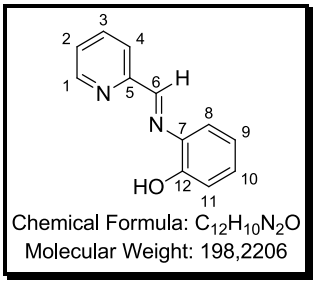
This compound was synthesized according to the general procedure **GP12** (*conditions B*) in 66% yield as a dark yellow oil (3.358, 15.84 mmol). The characterization data were identical to those previously reported.[60]

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.67 (m, 1H, H_1), 8.61 (s, 1H, H_6), 8.16 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H_4), 7.77 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H_3), 7.37 – 7.27 (m, 3H, H_2 and H_9), 6.93 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H_{10}), 3.81 (s, 3H, H_{11}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 159.0 (C_{10}), 158.2 (CH, C_6), 154.8 (C_5), 149.7 (CH, C_1), 143.7 (C_7), 136.7 (CH, C_3), 124.9 (CH, C_2), 122.8 (2 CH, C_9), 121.7 (CH, C_4), 114.5 (2 CH, C_8), 55.6 (CH_3, C_{11}).

IR (neat) υ (cm^{-1}): 3051 (w), 2901 (w), 2834 (w), 1624 (m), 1579 (m), 1502 (vs, imine C=N), 1464 (s), 1435 (s), 1346 (w), 1297 (m), 1282 (m), 1241 (vs), 1120 (m), 1162 (m), 1107 (w), 1030 (s), 881 (m), 827 (vs), 775 (s), 760 (s), 741 (s), 638 (w), 539 (s), 406 (m), 253 (w).

(E)-2-((pyridin-2-ylmethylene)amino)phenol (234)



This compound was synthesized according to the general procedure **GP12** (*conditions B*, 50 °C for 24 h) in 70% yield as a dark grey powder (3.31 g, 17 mmol). The characterization data were identical to those previously reported.[61] **m.p.** 100-101 °C.

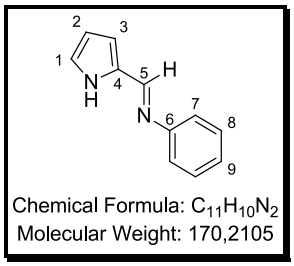
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.82 (s, 1H, H_6), 8.76 – 8.59 (m, 1H, H_1), 8.16 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H_4), 7.84 – 7.68 (m, 1H, H_2 or H_3), 7.45 – 7.32 (m, 2H, H_9 or H_{10}), 7.22 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, H_8 or H_{11}), 7.03 (dd, *J* = 8.2, 1.3 Hz, 1H, H_9 or H_{10}), 6.96 – 6.86 (m, 1H, H_2 or H_3). (HO not observed)

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ 157.0 (C_6), 154.3 (C_{12}), 152.9 (CH, C_1), 149.9 (C_5), 137.0 (CH, C_4), 134.7 (CH, C_7), 130.1 (CH, C_{10}), 125.4 (CH, C_3), 122.0 (CH, C_2), 120.4 (CH, C_9), 116.4 (CH, C_8), 115.6 (CH, C_{11}).

HRMS (ESI): Calcd for $C_{12}H_{10}N_2O$+H: 199.0866; found: 199.0867.

IR (neat) υ (cm^{-1}): 3378 (vs, br, OH), 3047 (m), 1627 (w, imine C=N), 1585 (vs), 1486 (vs), 1438 (vs), 155 (s), 1243 (s), 1200 (s), 1150 (vs), 1045 (m), 992 (m), 950 (w), 780 (s), 737 (vs), 576 (m), 509 (m), 402 (m), 221 (m).

(E)-N-((1H-pyrrol-2-yl)methylene)aniline (235)



This compound was synthesized according to the general procedure **GP12** (*conditions B*) in 71% yield as a dark green powder (2.89 g, 16.99 mmol). **m.p.** 98-100 °C.

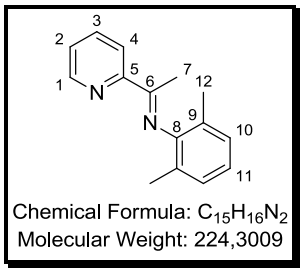
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.27 (s, 1H, H_5), 7.45 – 7.31 (m, 2H, H_8), 7.24 – 7.12 (m, 3H, H_7 and H_9), 7.04 – 6.74 (m, 1H, H_3), 6.72 (dd, *J* = 3.5, 1.5 Hz, 1H, H_2), 6.29 (m, 1H, H_1).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 151.7 (C_5), 150.0 (C_6), 130.8 (CH, C_4), 129.4 (2 CH, C_8), 125.7 (CH, C_9), 123.7 (CH, C_3), 121.1 (2 CH, C_7), 117.1 (CH, C_2), 110.6 (CH, C_1).

HRMS (ESI): Calcd for $C_{11}H_{10}N_2$+H: 171.0917; found: 171.0916.

IR (neat) υ (cm^{-1}): 3212 (vs, br), 3051 (m), 2970 (m), 1617 (vs, imine C=N), 1582 (vs), 1484 (m), 1415 (vs), 1333 (s), 1203 (s), 1128 (s), 1093 (s), 1033 (s), 968 (m), 880 (m), 739 (vs), 694 (vs), 602 (s), 481 (m), 331 (vs), 277 (m).

2,6-dimethylphenyl)(1-(2-pyridyl)ethylidene)amine (236)



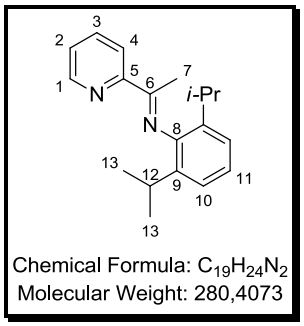
This compound was synthesized according to the general procedure **GP12** (*conditions A*) in 83% yield as a yellow oil (5.21 g, 23.2 mmol). The characterization data were identical to those previously reported.[62]

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.69 (ddd, *J* = 4.8, 1.7, 0.9 Hz, 1H, H_1), 8.05 (dt, *J* = 7.8, 1.1 Hz, 1H, H_4), 7.83 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H, H_2 or H_3), 7.47 (ddd, *J* = 7.6, 4.8, 1.3 Hz, 1H, H_2 or H_3), 6.95 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, H_{10}), 6.64 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H_{11}), 2.74 (s, 3H, H_7), 2.19 (s, 6H, H12).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): 167.2 (C_6), 156.4 (C_5 or C_8), 153.6 (C_5 or C_8), 149.0 (CH, C_1), 136.9 (CH, C_2 or C_3), 128.9 (2 CH, C_{10}), 125.4 (C_9), 122.9 (CH, C_2 or C_3), 121.7 (CH, C_4), 118.0 (C_{11}), 25.9 (CH_3, C_7), 17.7 (CH_3, C_{12}).

IR (neat) υ (cm^{-1}): 3022 (w), 2968 (w), 2917 (w), 2853 (w), 1697 (vs, imine C=N), 1622 (s), 1567 (m), 1475 (vs), 1435 (s), 1356 (s), 1296 (m), 1280 (vs), 1237 (s), 1099 (s), 994 (m), 953 (m), 778 (s), 758 (vs), 736 (s), 588 (vs), 540 (w), 404 (w), 285 (s).

(2,6-diisopropylphenyl)(1-(2-pyridyl)ethylidene)amine (237)



This compound was synthesized according to the general procedure **GP12** (*conditions A*) in 95% yield as a yellow powder (7.5 g, 26.6 mmol). The characterization data were identical to those previously reported.[62] **m.p.** 80 °C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.69 (ddd, *J* = 4.9, 1.8, 0.9 Hz, 1H, H_1); 8.36 (dt, *J* = 8.0, 1.0 Hz, 1H, H_4); 7.82 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H, H_3); 7.39 (ddd, *J* = 7.5, 4.8, 1.2 Hz, 1H, H_2); 7.16 (m, 2H, H_{10}); 7.09 (dd, *J* = 8.6, 6.5 Hz, 1H, H_{11}); 2.75 (sept, *J* = 6.9 Hz, 2H, H_{12}); 2.22 (d, *J* = 0.6 Hz, 3H, H_7); 1.15 (d, *J* = 6.9 Hz, 12H, H_{13}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 167.4 (C_6), 157.0 (C_5), 149.0 (C_1), 146.9 (C_8), 136.9 (2 C, C_9), 136.3 (CH, C_3), 125.2 (CH, C_2), 124.0 (2 CH, C_{10}), 123.4 (C_4), 121.8 (C_{11}), 28.7 (2 C, C_{12}), 23.7 (CH_3, C_{13} or $C_{13'}$), 23.4 (CH_3, C_{13} or $C_{13'}$), 17.8 (CH_3, C_7).

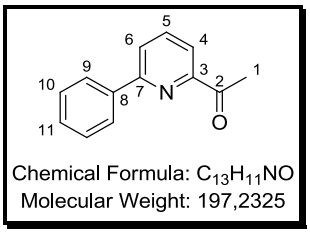
HRMS (ESI): Calcd for $C_{19}H_{24}N_2$+H: 281.2012; found: 281.2021.

IR (neat) υ (cm^{-1}): 3062 (w), 2958 (s), 2866 (w), 1635 (s, imine C=N), 1566 (m), 1464 (s), 1435 (s), 1363 (s), 1305 (m), 1241 (m), 1191 (m), 1105 (s), 1043 (w), 935 (w), 773 (vs), 742 (s), 688 (m), 619 (w), 451 (w), 405 (m).

GP13: General procedure for the synthesis of 6-substituted 2-acetylpyridines via Suzuki cross-coupling reaction[63]

To a stirred solution of 2-acetyl-6-bromopyridine (**217**) (1.3 g, 6.5 mmol, 1 equiv.) in *n*-propanol (10 mL) and H_2O (16 mL) were added the desired boronic acid (8.45 mmol, 1.3 equiv.), K_2CO_3 (1.44g, 10.4 mmol, 1.6 equiv.), PPh_3 (0.02 g, 0.076 mmol, 12 mol%) and $Pd(OAc)_2$ (5 mg, 0.025 mmol, 4 mol%). The resulting mixture was degassed by bubbling argon for 20 min and then refluxed for 18 h. After cooling to RT, 5 mL of water was added and the reaction was extracted with AcOEt (3 x 25 mL). The combined layers were dried over anhydrous $MgSO_4$. A After evaporation of the solvent, the crude residue was purified by silica gel column chromatography (pentane/AcOEt 95:5 to 90:10) to afford the desired product as a white solid.

2-phenyl-6-acetylpyridine (238a)

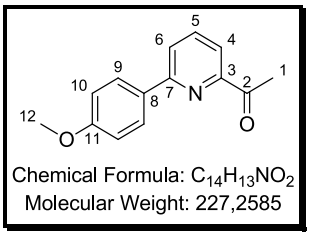


This compound was synthesized according to the general procedure **GP13** using phenyl boronic acid (1.0 g, 8.45 mmol, 1.3 equiv.) in 95% yield as a white powder (1.21 g, 6.14 mmol). The characterization data were identical to those previously reported.[64] **m.p.** 60 °C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.15 – 8.07 (m, 2H, H_4 and H_6), 8.00 – 7.93 (m, 1H, H_5), 7.94 – 7.86 (m, 2H, H_9), 7.56 – 7.45 (m, 3H, H_{10} and H_{11}), 2.83 (s, 3H, H_1).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 200.8 (C_2), 156.7 (C_7), 153.6 (C_3), 138.6 (C_8), 137.8 (C_5), 129.6 (2 CH, C_{10}), 129.0 (2 C, C_9), 127.1 (CH, C_{11}), 123.6 (CH, C_4), 120.0 (CH, C_6), 25.9 (CH_3, C_1).

2-(p-methoxyphenyl)-6-acetylpyridine (238b)

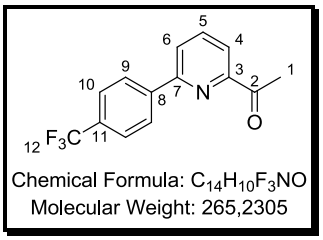


This compound was synthesized according to the general procedure **GP13** using 4-methoxyphenyl boronic acid (1.28 g, 8.45 mmol, 1.3 equiv.) in 73% yield as a white powder (1.07 g, 4.7 mmol). The characterization data were identical to those previously reported.[65] **m.p.** 88 °C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.09 – 8.01 (m, 2H, H_4 and H_6), 7.90 (dd, *J* = 6.1, 2.6 Hz, 1H, H_5), 7.86 – 7.75 (m, 2H, H_9), 7.07 – 6.96 (m, 2H, H_{10}), 3.87 (s, 3H, H_{12}), 2.81 (s, 3H, H_1).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 200.8 (C_2), 161.0 (C_{11}), 156.3 (C_7), 153.4 (C_3), 137.6 (CH, C_5), 131.2 (C_8), 128.3 (2 CH, C_9), 122.7 (CH, C_6), 119.2 (CH, C_4), 114.4 (2 CH, C_{10}), 55.5 (CH_3, C_{12}), 25.9 (CH_3, C_1).

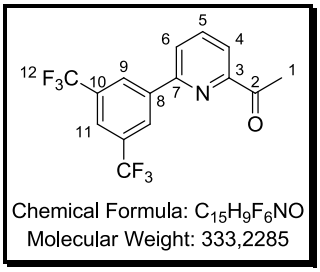
2-(p-trifluoromethyl)phenyl-6-acetylpyridine (238c)



This compound was synthesized according to the general procedure **GP13** using 4-(trifluoromethyl)phenyl boronic acid (1.61 g, 8.45 mmol, 1.3 equiv.) in 93% yield as a white powder (1.6 g, 6.04 mmol). **m.p.** 76-78 °C.

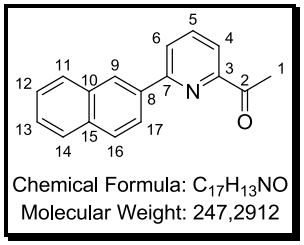
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.26 – 8.16 (m, 2H, H_4 and H_6), 8.04 (dd, *J* = 6.2, 2.6 Hz, 1H, H_5), 7.99 – 7.90 (m, 2H, H_9), 7.82 – 7.72 (m, 2H, H_{10}), 2.83 (s, 3H, H_1).
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 200.3 (C_2), 155.1 (C_7), 153.8 (C_3), 141.9 (C_8), 138.1 (CH, C_5), 131.8 (q, *J* = 34 Hz, C_{11}), 131.5 (2 C, C_9), 127.4 (2 C, C_{10}), 126.0 (broad q, C_{12}), 123.9 (CH, C_4 or C_6), 120.8 (CH, C_4 or C_6), 25.9 (CH_3, C_1).
HRMS (ESI): Calcd for $C_{14}H_{10}F_3NO$+Na: 288.0607; found: 288.0600.

2-(3,5-bistrifluoromethyl)phenyl-6-acetylpyridine (238d)



This compound was synthesized according to the general procedure **GP13** using 3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl boronic acid (2.18 g, 8.45 mmol, 1.3 equiv.) in 98% yield as a white powder (2.1 g, 6.3 mmol). **m.p.** 122-124 °C.
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.68 – 8.45 (m, 2H), 8.10 (dd, *J* = 6.1, 2.7 Hz, 1H), 8.03 – 7.94 (m, 3H), 2.84 (s, 3H).
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 199.9 (C_2), 154.0 (C_7), 153.5 (C_3), 140.6 (C_8 or C_5), 138.5 (C_8 or C_5), 132.5 (q, *J* = 34 Hz, 2 CF_3, C_{10}), 127.1 (2 CH, C_9), 124.8 (2 CF_3, C_{12}), 123.8 (CH, C_6), 122.1 (CH, C_{11}), 121.5 (CH, C_4), 25.9 (CH_3, C_1). The coupling constant for C_{12} quartet could not be calculated.
HRMS (ESI): Calcd for $C_{15}H_9F_6NO$+Na: 356.0481; found: 356.0479.

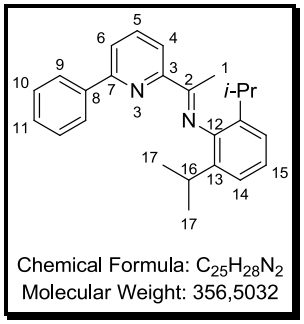
2-naphatlene-6-acetylpyridine (238e)



This compound was synthesized according to the general procedure **GP13** using naphtaleneboronic acid (2.9 g, 13 mmol, 1.3 equiv.) in 50% yield as a white powder (1.2 g, 4.7 mmol) after purification by silica gel column chromatography (pentane/DCM 50:50). The characterization data were identical to those previously reported.[66] **m.p.** 121-123 °C.
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.18 (dt, *J* = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 8.10 (dd, *J* = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 8.00 – 7.92 (m, 3H), 7.77 (dd, *J* = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 7.1, 1.4 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 8.1, 1.1 Hz, 1H), 7.52 (td, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 2H), 2.77 (s, 3H, H_1).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 200.7 (C_2), 158.8 (C_7), 153.5 (C_3), 137.8 (C_5), 137.4 (C), 134.2 (C), 131.2 (CH_{ar}), 129.5 (CH_{ar}), 128.6 (), 128.5 (CH_{ar}), 128.0 (CH_{ar}), 126.7 (CH_{ar}), 126.2 (CH_{ar}), 125.6 (CH_{ar}, 125.5 (C), 119.9 (C), 26.0 (C_1).

(E)-2,6-diisopropyl-N-(1-(6-phenylpyridin-2-yl)ethylidene)aniline (239)

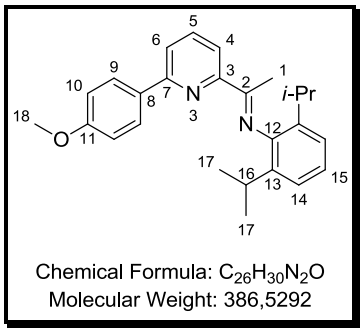


This compound was synthesized according to the general procedure **GP11** with 2-phenyl-6-acetylpyridine (1.18 g, 5.98 mmol, 1 equiv.) and 2,6-di*iso*propylaniline (1.43 mL, 7.56 mmol, 1.2 equiv.) to afford the desired product as yellow powder in 70% yield (1.5 g, 4.2 mmol). The characterization data were identical to those previously reported.[46] **m.p.** 134-136 °C

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.41 – 8.30 (m, 1H, H_5), 8.15 (ddd, *J* = 7.2, 3.9, 1.7 Hz, 2H, H_4 and H_6), 7.97 – 7.80 (m, 2H, H_{ar}), 7.59 – 7.39 (m, 3H, H_{ar}), 7.23 – 7.05 (m, 3H, H_{ar}), 2.88 – 2.68 (m, 2H, H_{16}), 2.35 (d, *J* = 3.0 Hz, 3H, H_1), 1.24 – 1.11 (m, 12H, H_{17}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 167.7 (C_2), 156.1 (C_7), 153.6 (C_3), 146.5 (C_{12}), 139.2 (C), 137.4 (C), 136.1 (2 C, C_{13}), 129.3 (2 CH), 128.9 (2 CH), 127.0 (CH), 123.8 (2 CH), 123.2 (C_6), 121.3 (CH), 119.8 (CH), 28.5 (2 CH, C_{16}), 23.4 (2 CH_3, C_{17} or $C_{17'}$), 23.1 (2 CH_3, C_{17} or $C_{17'}$), 17.5 (CH_3, C_1).

(E)-2,6-diisopropyl-N-(1-(6-(4-methoxyphenyl)pyridin-2-yl)ethylidene)aniline (240)

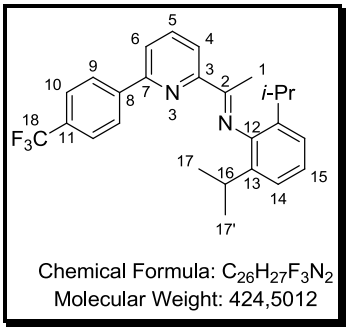


This compound was synthesized according to the general procedure **GP11** with 2-(*p*-methoxyphenyl)-6-acetylpyridine **238b** (1 g, 4.4 mmol, 1 equiv.) and 2,6-di*iso*propylaniline (1.03 mL, 5.3 mmol, 1.2 equiv.) to give the desired product as a pale yellow powder in 54% yield (916 mg, 2.37 mmol). **m.p.** 130-132 °C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.29 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_5), 8.16 – 8.03 (m, 2H, H_9), 7.89 – 7.72 (m, 2H, H_6 and H_4), 7.22 – 7.15 (m, 2H, H_{10}), 7.15 – 7.09 (m, 1H, H_{15}), 7.04 (dd, *J* = 9.1, 2.3 Hz, 2H, H_{14}), 3.89 (s, 3H, H_{18}), 2.86 – 2.67 (p, *J* = 6.8 Hz, 2H, H_{16}), 2.34 (s, 3H, H_1), 1.18 (dd, *J* = 7.3, 2.2 Hz, 12H, H_{17}).

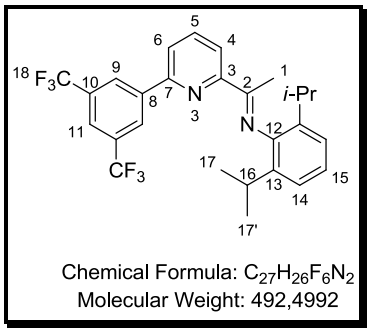
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 167.8 (C_2), 160.8 (C_{11}), 155.8 (2 C, C_3 and C_7), 137.3 (C_{12}), 136.1 (2 CH, C_{13}), 131.9 (C_5), 128.3 (2 CH), 123.7 (C_8), 123.1 (2 CH, C_{14}), 123.0 (C_6), 120.5 (C_{15}), 119.0 (C_4), 114.3 (2 CH), 55.5 (CH_3, C_{18}), 28.4 (2 CH, C_{16}), 23.4 (2 CH_3, C_{17} or $C_{17'}$), 23.1 (2 CH_3, C_{17} or $C_{17'}$), 17.5 (CH_3, C_1).
HRMS (ESI): Calcd for $C_{26}H_{30}N_2O$+H: 387.2431; found: 387.2437.
IR (neat) υ (cm^{-1}): 3001 (w), 2955 (m), 1647 (s), 1606 (s), 1565 (sh), 1515 (s), 1450 (vs), 1362 (m), 1318 (m), 1249 (vs), 1176 (vs), 1117 (s), 1060 (m), 1031 (vs), 846 (m), 811 (vs), 757 (vs), 688 (w), 580 (s), 401 (w).

(E)-2,6-diisopropyl-N-(1-(6-(4-(trifluoromethyl)phenyl)pyridin-2-yl)ethylidene)aniline (241)



This compound was synthesized according to the general procedure **GP11** with 2-(*p*-trifluoromethyl)phenyl-6-acetylpyridine **238c** (1.3 g, 4.9 mmol, 1 equiv.) and 2,6-di*iso*propylaniline (1.2 mL, 5.8 mmol, 1.15 equiv.) to afford the desired product as a pale yellow crystalline solid in 51% yield (1.04 g, 2.5 mmol). **m.p.** 156-158 °C.
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.45 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, H_5), 8.28 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 8.01 – 7.86 (m, 2H), 7.80 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, H_{15}), 7.29 – 7.13 (m, 3H), 2.84 – 2.78 (m, 2H, H_{16}), 2.38 (s, 3H, H_1), 1.22 (d, *J* = 7.0 Hz, 12H, H_{17}).
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 167.5 (C_2), 156.5 (C_7), 154.6 (C_3), 146.6 (C_{12}), 142.6 (C_8), 138.1 (C_5), 137.6 (2 CH, C_{13}), 135.9 (2 CH), 131.1 (q, *J* = 33 Hz, C_{11}), 127.3 (2 C), 125.9 (CF_3, C_{18}), 123.9 (2 CH, C_{14}), 123.2 (C_6), 121.6 (C_{15}), 120.6 (C_4), 28.5 (2 CH, C_{16}), 23.4 (2 CH_3, C_{17} or $C_{17'}$), 23.0 (2 CH_3, C_{17} or $C_{17'}$), 17.4 (CH_3, C_1). The quartet for C_{18} could not be observed and the coupling constant for C_{18} could not be calculated.
HRMS (ESI): Calcd for $C_{26}H_{27}F_3N_2$+H: 425.2199; found: 425.2211.
IR (neat) υ (cm^{-1}): 6065 (w), 2960 (m), 2866 (w), 1643 (s), 1568 (s), 1453 (s), 1322 (vs), 1162 (s), 1119 (vs, C–F), 1072 (s), 848 (m), 813 (vs), 773 (s), 702 (m), 595 (w), 410 (w).

(E)-N-(1-(6-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)pyridin-2-yl)ethylidene)-2,6-diisopropylaniline (242)



This compound was synthesized according to the general procedure **GP11** with 2-(*3,5*-bistrifluoromethyl)phenyl-6-acetylpyridine **238d** (1.67 g, 5.0 mmol, 1 equiv.) and 2,6-di*iso*propylaniline (1.2 mL, 5.8 mmol, 1.15 equiv.) to afford the desired product as a pale yellow solid in 73% yield (1.8 g, 3.7 mmol). **m.p.** 178 °C.

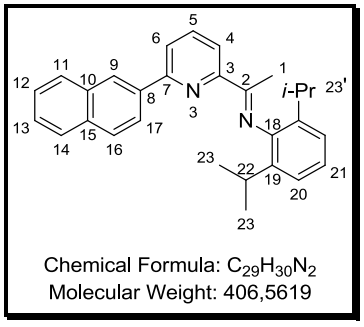
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.59 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H, H_4 and H_6), 8.48 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H, H_5), 7.98 – 7.94 (m, 3H, H_9 and H_{11}), 7.25 – 7.05 (m, 3H, H_{14} and H_{15}), 2.79 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H, H_{16}), 2.43 – 2.16 (m, 3H, H_1), 1.20 (dd, *J* = 7.2, 3.6 Hz, 12H, H_{17}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 166.9 (C_2), 156.8 (C_7), 152.9 (C_3), 146.4 (C_{12}), 141.3 (C_5), 138.0 (C_8), 135.9 (2 CH), 132.4 (q, *J* = 33 Hz, 2 C, C_{10}), 127.0 (2 CH), 123.9 (2 CF_3, C_{18}), 123.2 (2 CH), 122.6 (C_6), 122.2 (C_{15}), 121.5 (C_{11}), 121.3 (C_4), 28.5 (2 CH, C_{16}), 23.4 (2 CH_3, C_{17} or $C_{17'}$), 23.0 (2 CH_3, C_{17} or $C_{17'}$), 17.3 (CH_3, C_1). The quartet for C_{18} could not be observed and the coupling constant for C_{18} could not be calculated.

HRMS (ESI): Calcd for $C_{27}H_{26}F_6N_2$+Na: 515.1892; found: 515.1902.

IR (neat) υ (cm^{-1}): 3074 (w), 2964 (m), 2870 (w), 1647 (m), 1570 (m), 1464 (m), 1377 (s), 1272 (vs), 1238 (sh), 1173 (s), 1131 (vs, C–F), 1077 (s), 992 (w), 895 (s), 818 (s),771 (s), 746 (m), 681 (s), 632 (m), 422 (w).

(E)-2,6-diisopropyl-N-(1-(6-(naphthalen-2-yl)pyridin-2-yl)ethylidene)aniline (243)



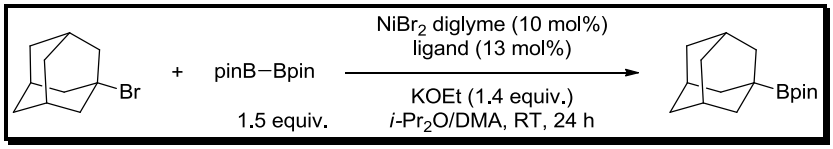
This compound was synthesized according to the general procedure **GP11** with 2-naphatlene-6-acetylpyridine **238e** (1.09 g, 4.4 mmol, 1 equiv.) and 2,6-di*iso*propylaniline (1.03 mL, 5.3 mmol, 1.2 equiv.) to give the desired product as a pale yellow powder in 41% yield (732 mg, 1.8 mmol). **m.p.** 175 °C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.45 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H_5), 8.40 – 8.28 (m, 1H), 7.99 – 7.95 (m, 2H), 7.77 – 7.69 (m, 2H), 7.62 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.54 (ddt, *J* = 9.2, 6.9, 3.4 Hz, 2H), 7.22 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.19 – 7.03 (m, 2H), 2.92 – 2.79 (m, 2H), 2.31 (s, 3H, H_1), 1.22 (dd, *J* = 8.5, 6.9 Hz, 12H, H_{23}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 167.7 (C_2), 158.2 (C), 156.3 (C), 146.7 (C), 138.4 (C) 137.4 (C), 137.0 (CH), 136.0 (2 C), 131.3 (CH), 129.2 (CH), 128.6 (CH), 128.0 (CH), 126.5 (CH), 126.1 (CH), 125.9 (CH) 125.5 (CH), 123.7 (2 CH), 123.1 (CH), 119.6 (CH), 28.4 (2 CH, C_{22}), 23.4 (2 CH_3, C_{23}), 23.1 (2 CH_3, C_{23}), 17.6 (CH_3, C_1).
HRMS (ESI): Calcd for $C_{29}H_{30}N_2$+H: 407.2482; found: 407.2498.
IR (neat) υ (cm^{-1}): 3059 (w), 2957 (s), 2863 (m), 1635 (s), 1566 (s), 1435 (s), 1362 (s), 1239 (m), 1194 (m), 1111 (s), 992 (w), 957 (w), 832 (s), 772 (vs), 757 (sh), 621 (s), 543 (w), 418 (m), 253 (w).

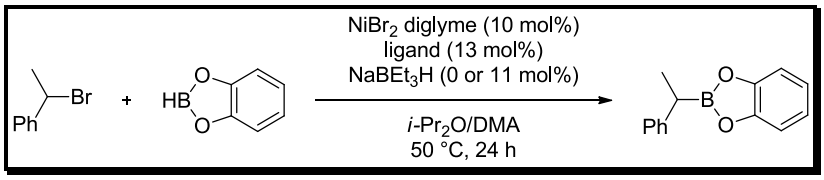
Procedures for nickel-catalyzed C–B formation

GP14: General procedure for borylation reaction



To activate the boron reagent, KOEt (82 mg, 0.98 mmol, 1.4 equiv.), pinB–Bpin (267 mg, 1.05 mmol, 1.5 equiv.), and *i*-Pr_2O (3.5 mL) were added to a flame-dried Schlenk flask previously purged with argon. The mixture was stirred at RT for 1 h until the solution became a white slurry. In a second flame-dried Schlenk flask were added $NiBr_2$ diglyme (24.7 mg, 0.07 mmol, 10 mol%), the desired ligand (0.091 mmol, 13 mol%), and DMA (1 mL). The mixture was stirred vigorously at RT for 2-3 h until the solution became almost homogeneous. In some cases, in order to increase the solubility of the ligand, heating the mixture at 50 °C was mandatory. To this solution, *i*-Pr_2O (12 mL) was added. After stirring for 10 min, 1-bromoadamantane (151 mg, 0.7 mmol, 1 equiv.), previously purified by a short filtration through silica gel, was added. Then, the activated boron reagent solution was added *via* syringe to the second Schlenk flask, followed by an *i*-Pr_2O rinsing (1 mL). The resulting solution was stirred at RT for 24 h. After filtration through a plug of silica gel and eluted with Et_2O, the solvents were removed *in vacuo* and the starting material was mostly recovered.

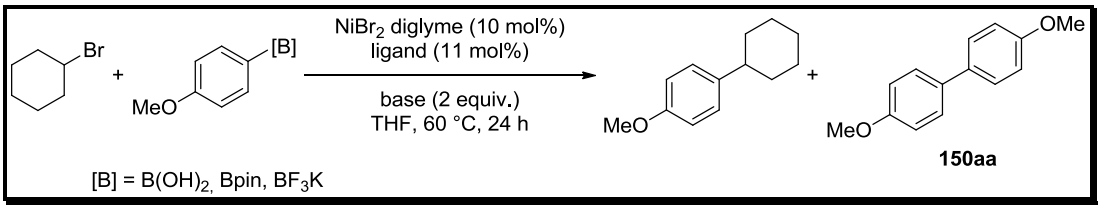
GP15: General procedure for hydroboration reaction



To a flame-dried Schlenk flask were added $NiBr_2$ diglyme (24.7 mg, 0.07 mmol, 0.10 equiv.), the desired ligand (0.091 mmol, 13 mol%), and DMA (1 mL). The mixture was stirred for 2-3 h (or until a change of color). Then, *i*-Pr_2O (6 mL) and 1-bromoethylbenzene (96 µL, 0.7 mmol, 1 equiv.) were added to the colored solution. Catecholborane was syringed dropwise to the mixture, followed by an *i*-Pr_2O rinsing (6 mL). After filtration through a plug of silica gel and eluted with Et_2O, the solvents were removed *in vacuo* and the starting material was mostly recovered.

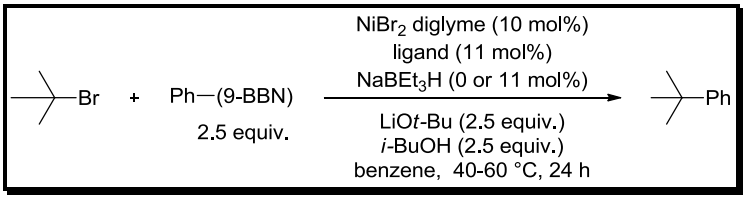
Procedure for C–C bond formation

GP16: General procedure for Suzuki arylation type reactions



To a flame-dried Schlenk flask back-filled three times with nitrogen were introduced the desired ligand (0.055 mmol, 11mol%) and $NiBr_2$.diglyme (0.05 mmol, 10 mol%.). The solids were purged to times and dry and degassed THF (2 mL) was added. The resulting solution was stirred at RT for 2 h. The base (K_2CO_3 or KHMDS (1 mmol, 2 equiv.)) and either *p*-methoxyphenyl boronic acid or the corresponding boronic ester or the corresponding potassium trifluoroborate salt (1 mmol, 2 equiv.) were added to the orange solution. A solution of *t*-butylbromide (0.5 mmol, 1 equiv.) in THF (4 mL) was syringed into the flask. The reaction mixture was stirred at 60 °C for 24 h. After cooling to RT, the solution was filtered through a plug of silica gel and eluted with Et_2O. The solvent was removed *in vacuo* and the residue was purified by silica gel column chromatography (pentane/Et_2O 100:0 to 95:5). The yields were also determined by ^1H NMR analysis using trimethoxybenzene as internal standard.

GP17: General procedure for arylation type reactions using (9-BBN)Ph



Step 1: Preparation of phenyl-9-borabicyclo[3.3.1]nonane, (9-BBN)–phenyl reagent[67]

To a flame-dried Schlenk flask, previously purged with argon, were added a solution of 9-methoxy-9-borabicyclo[3.3.1]nonane in hexanes ((9-BBN)–OMe, 1 M in hexanes, 10 mL, 10 mmol, 1 equiv.) and distilled and degassed pentane (10 mL). At - 78 °C, a solution of phenyllithium (2 M in Et_2O, 5 mL, 10 mmol, 1.1 equiv.) was added dropwise over 5-10 min and a white precipitate was immediately observed. The resulting mixture was stirred for 18 h at RT. At the end of the reaction, the mixture was filtered into another Schlenk flask using a cannula. The freshly synthesized reagent was taken forward to the next step of the reaction.

Step 2: **Activation of the (9-BBN)–phenyl reagent**

A solution of freshly synthesized (9-BBN)–phenyl (0.3 M, 4 mL, 1.2 mmol, 2.4 equiv.) was introduced in a flame-dried Schlenk flask, previously purged three times with argon. The solvents were removed under a reduced pressure using a Schlenk line, and the resulting mixture was dried under *vacuum* for 1 h. Under argon, LiO*t*-Bu (96 mg, 1.2 mmol, 2.4 equiv.), *i*-BuOH (111 µl, 1.2 mmol, 2.4 equiv.) and

benzene (0.5 mL) were added to the boron reagent. The resulting mixture was once again purged with argon (three times). The cloudy solution was then stirred for 30 min – 1 h.

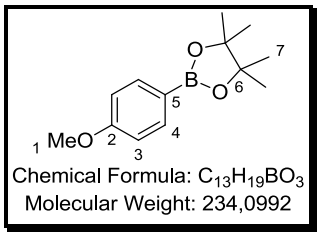
Step 3: Generation *in situ* of the desired metal complex

In a flame-dried Schlenk flask were introduced $NiBr_2$ diglyme (17.6 mg, 0.05 mmol, 10 mol%) and the desired ligand (0.055 mmol, 11 mol%). The solids were purged three times with argon and distilled and degassed benzene was added. The resulting colored mixture was stirred at RT for 2 h. In some case, $NaBEt_3H$ (55 µL, 0.55 mmol, 11 mol%) was added as a reducing agent.

Step 4: Procedure of cross-coupling of activated (9-BBN)–phenyl with *t*-butylbromide

The activated of (9-BBN)–phenyl was transferred *via* syringe to the nickel/ligand Schlenk flask and the resulting slurry was allowed to stir for 30 min or until a change of color was observed. *t*-butylbromide (0.5 mmol, 1 equiv.) was added to the reaction mixture, which was purged with argon and then stirred at 60 °C for 24 h. After cooling to RT, the reaction mixture was filtered through a plug of silica gel and eluted with Et_2O. The filtrate was concentrated under *vacuum.* In all cases, the starting material was recovered as the major product.

2-(4-methoxyphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane



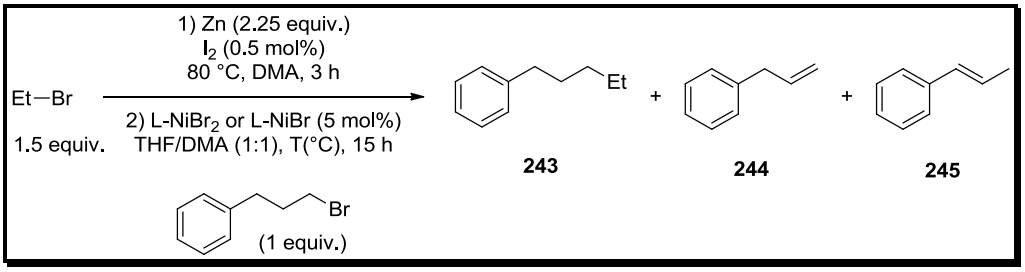
Chemical Formula: $C_{13}H_{19}BO_3$
Molecular Weight: 234,0992

In an oven-dried flask, 4-methoxyphenyl boronic acid (400 mg, 2.63 mmol, 1 equiv.) and 2,3-dimethyl-2,3-butanediol (311 mg, 2.63 mmol, 1 equiv.) were dissolved in 25 mL of dry Et_2O. The mixture was stirred at RT for 1 h. After evaporation of the solvent, the crude material was triturated in hexanes (3 times) to afford, after filtration, the desired product as a colorless oil (454 mg, 1.94 mmol, 74%). The characterization data were identical to those previously reported.[68]

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.90 – 7.55 (m, 2H, H_4), 6.94 – 6.71 (m, 2H, H_3), 3.83 (s, 3H, H_1), 1.34 (s, 12H, H_7).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 162.3 (2 C, C_2 and C_5), 136.6 (2 CH, C_4), 113.5 (2 CH, C_3), 83.7 (2 C, C_6), 55.2 (CH_3, C_1), 25.0 (4 CH_3, C_7).

GP18: General procedure for Negishi cross-coupling reaction



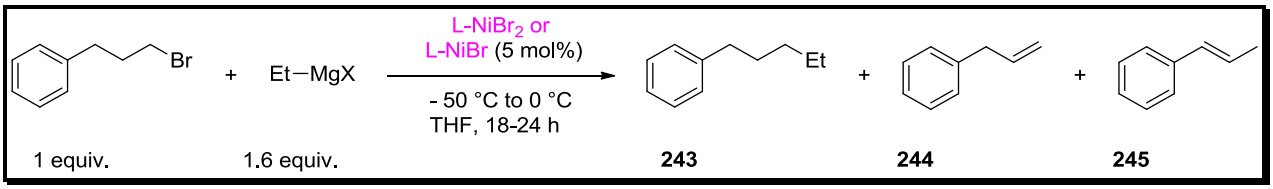
Step 1: Preparation of the organozinc halide reagent

To a flame-dried Schlenk flask were added zinc powder (19 mg, 2.25 mmol, 2.25 equiv.) and iodine (19 mg, 0.005 mmol, 0.5 mol%). The two solids were purged at least three times with argon and DMA (2 mL) was added. The resulting solution was stirred at 80 °C for 20 min. After cooling to RT, ethylbromide (0.11 mL, 1.5 mmol, 1.5 equiv.) was added and the mixture was stirred at 80 °C for 3 h.

Step 2: Procedure of Negishi cross-coupling

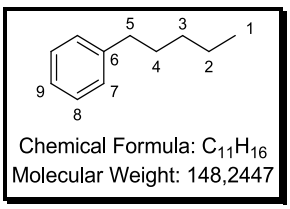
In a second flame-dried Schlenk flask were introduced the nickel catalyst ($NiBr_2$ diglyme) (0.05 mmol, 5 mol%) and the desired ligand (0.55 mmol, 5.5 mol%) or the prepared nickel (I) complex (0.05 mmol, 5 mol%) and THF (2 mL). Depending on the reaction conditions, the additive (KHMDS, pyridine, etc. …, see Table 13) was added at this stage. The freshly prepared organozinc bromide was syringed carefully into the flask. Finally, the electrophile, 1-bromo-phenylpropane (152 µL, 1 mmol, 1 equiv.) was added and the reaction mixture was stirred at RT or 70 °C depending on the conditions for 18 h. Upon completion, a solution of saturated NH_4Cl was added at RT and the aqueous phase was extracted with AcOEt. The combined organic layers were dried over anhydrous $MgSO_4$ and filtered. After evaporation of the solvents, a known quantity of trimethoxybenzene was added as internal standard for ^1H NMR analysis.

GP19: General procedure for Kumada cross-coupling reaction



To a flame-dried Schlenk flask was added the desired nickel complex L-$NiBr_2$ or L-NiBr (0.05 mmol, 5 mol%) which was subsequently purged three times with argon before degassed and distilled THF was added (1 mL). The solution was cooled to – 50 °C and ethylmagnesium bromide (0.93 M in THF, 1.6 mmol, 1.6 equiv.) was carefully syringed into the flask, followed by the addition of 1-bromo-3-phenylpropane (152 µL, 1 mmol, 1 equiv.). The Schlenk flask was further rinsed with THF (1 mL). The resulting mixture was stirred at – 50 for 2 h and at 0 °C for 20 h. Upon completion, a solution of saturated NH_4Cl was added at RT and the aqueous phase was extracted with AcOEt. The combined organic layers were dried over anhydrous $MgSO_4$ and filtered. After evaporation of the solvents, a known quantity of trimethoxybenzene was added as internal standard for ^1H NMR analysis.

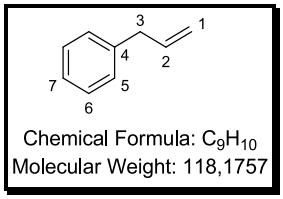
Pentylbenzene (243)[69]



^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7.39 – 7.27 (m, 2H, H_{ar}), 7.21 (m, 3H, H_{ar}), 2.63 (td, *J* = 7.8, 2.3 Hz, 2H, H_7), 1.76 – 1.56 (m, 2H, H_8), 1.47 – 1.20 (m, 4H, H_9 and H_{10}), 0.93 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, H_1).

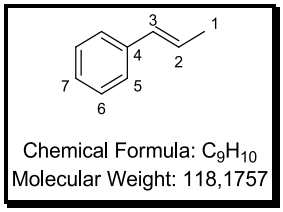
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 143.1 (C_6), 128.5 (2 CH_{ar}), 128.4 (2 CH_{ar}), 125.7 (CH_{ar}), 36.1 (CH_2, C_5), 31.7 (CH_2, C_3 or C_4), 31.4 (CH_2, C_3 or C_4), 22.7 (CH_2, C_2), 14.2 (CH_3, C_1).

Allylbenzene (244)[70]



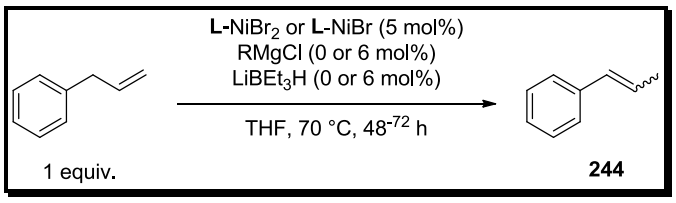
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7.44 – 7.30 (m, 2H, H_{ar}), 7.30 – 7.14 (m, 3H, H_{ar}), 6.03 (dd, *J* = 16.8, 10.3 Hz, 1H, H_2), 5.25 – 5.06 (m, 2H, H_3), 3.44 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H, H_1).

(E)-prop-1-en-1-ylbenzene (245)[71]



^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.35 – 7.27 (m, 2H, H_{ar}), 7.21 (m, 3H, H_{ar}), 6.44 (dq, *J* = 15.8, 1.6 Hz, 1H, H_3), 6.21 (dq, *J* = 15.8, 6.4 Hz, 1H, H_2), 1.92 (dd, *J* = 6.5, 1.5 Hz, 3H, H_1).
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 143.0 (C_4), 131.2 (CH, C_3), 128.5 (C_{ar}), 128.4 (C_{ar}), 126.9 (C_{ar}), 125.7 (CH, C_2), 18.6 (CH_3, C_1).

GP20: General procedure for nickel-catalyzed isomerization reactions with allylbenzene



To a flame-dried Schlenk flask was introduced the desired nickel-complex (0.05 mmol, 0.05 equiv.). The solid was purged several times with argon and distilled and degassed THF (2 mL) was added. Then, different sets of conditions were used:
Conditions A: a solution of allylbenzene (**244**) (132 µL, 1 mmol, 1 equiv.) in THF (2 mL) was syringed into the flask at RT and the resulting mixture was stirred at 70 °C for 48-72 h. Trimethoxybenzene was added as internal standard. The starting material was totally recovered.

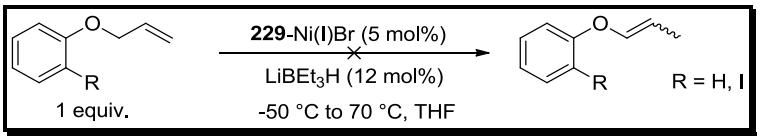
Conditions B: at – 50 °C, a solution of ethylmagnesium bromide (0.93 M in THF, 65 µL, 0.06 mmol, 6 mol%) or a solution of *iso*-propylmagnesium chloride (2 M in Et_2O, 30 µL, 0.06 mmol, 6 mol%) was added. The resulting mixture was stirred at – 50 °C for 30 min and a solution of allylbenzene (**244**) (132 µL, 1 mmol, 1 equiv.) in THF (2 mL) was added. The reaction mixture was stirred at 70 °C for 48-72 h.

Conditions C: at – 50 °C, a solution of $LiBEt_3H$ (1 M in THF, 60 µL, 0.06 mmol, 6 mol%) was added. The resulting mixture was stirred at – 50 °C for 30 min and a solution of allylbenzene (**244**) (132 µL, 1 mmol, 1 equiv.) in THF (2 mL) was added. The reaction mixture was stirred at 70 °C for 48-72 h.

Conditions D: at – 50 °C, a solution of ethylmagnesium bromide (0.93 M in THF, 65 µL, 0.06 mmol, 6 mol%) or a solution of *iso*-propylmagnesium chloride (2 M in Et_2O, 30 µL, 0.06 mmol, 6 mol%) was added and the resulting mixture was stirred for 15 min at – 50 °C. Then, a solution of $LiBEt_3H$ (1 M in THF, 60 µL, 0.06 mmol, 6 mol%). was added. The resulting mixture was stirred at – 50 °C for 30 min and a solution of allylbenzene (**244**) (132 µL, 1 mmol, 1 equiv.) in THF (2 mL) was added. The reaction mixture was stirred at 70 °C for 48-72 h.

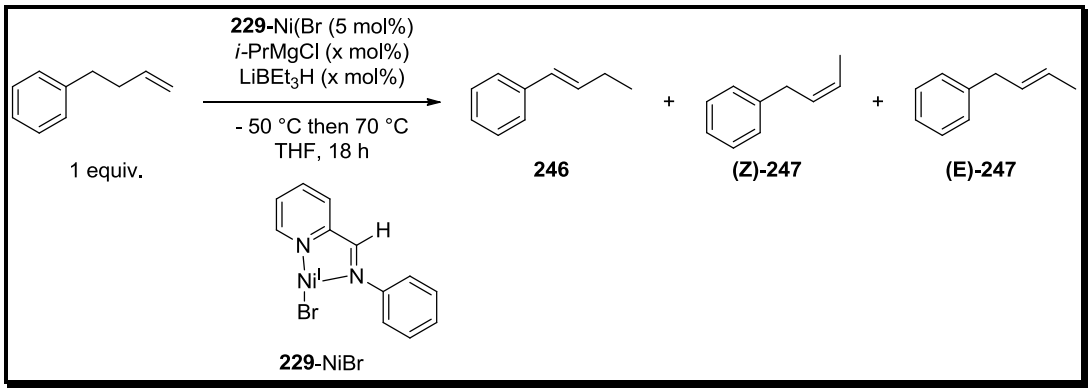
General work-up: a solution of saturated NH_4Cl was added and the aqueous phase was extracted with AcOEt. The combined organic layers were dried over anhydrous $MgSO_4$ and filtered. After evaporation of the solvents, a known quantity of trimethoxybenzene was added as internal standard for ^1H NMR analysis and yields calculations. However, no conversion was observed and the starting material was totally recovered.

GP21: Procedure for (allyloxy)benzene and 1-(allyloxy)-2-iodobenzene substrates



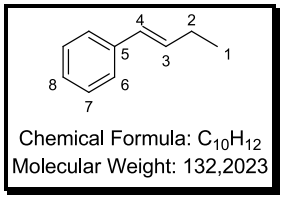
To a flame-dried Schlenk flask was introduced the desired nickel-complex (0.05 mmol, 5 mol%). The solid was purged several times under argon and THF (2 mL) was added. At – 50 °C, a solution of $LiBEt_3H$ (1 M in THF, 60 µL, 0.06 mmol, 6 mol%) was added. The resulting mixture was stirred at – 50 °C for 30 min and a solution of 1-(allyloxy)-2-iodobenzene (**168**) or allyloxybenzene (**169**) (1 mmol, 1 equiv.) (151 µL, 1 mmol, 1 equiv.) in THF (2 mL) was added. The reaction mixture was stirred at – 50 °C for 3 h, then warmed to RT and finally stirred at 70 °C for 18 h. A solution of saturated NH_4Cl was added and the aqueous phase was extracted with AcOEt. The combined organic layers were dried over anhydrous $MgSO_4$ and filtered. After evaporation of the solvents, a known quantity of trimethoxybenzene was added as internal standard for ^1H NMR analysis and yields calculations.

GP22: Representative procedure for nickel-catalyzed isomerization reactions with 1-bromo-4-phenylpropane



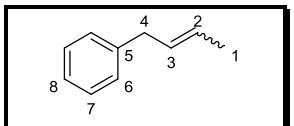
To a flame-dried Schlenk flask was introduced the desired nickel-complex (0.05 mmol, 5 mol%). The solid was purged several times under argon and THF (2 mL) was added. At – 50 °C, a solution of *iso*-propylmagnesium chloride in Et_2O (2 M in Et_2O, 30 µL, 0.06 mmol, 6 mol%) was added and the resulting mixture was stirred for 15 min at – 50 °C. Then, a solution of $LiBEt_3H$ (1 M in THF, 60 µL, 0.06 mmol, 6 mol% or 120 µL, 0.12 mmol, 12 mol%) was added. The resulting mixture was stirred at – 50 °C for 30 min and a solution of 1-bromo-4-phenylpropane (151 µL, 1 mmol, 1 equiv.) in THF (2 mL) was added. The reaction mixture was stirred at – 50 °C for 3 h, warmed then to RT and finally stirred at 70 °C for 18 h. A solution of saturated NH_4Cl was added and the aqueous phase was extracted with AcOEt. The combined organic layers were dried over anhydrous $MgSO_4$ and filtered. After evaporation of the solvents, a known quantity of trimethoxybenzene was added as internal standard for ^1H NMR analysis and yields calculations. (*E*)-but-1-en-1-ylbenzene (*E*)-**247** was obtained in 8% to 48% yield and but-2-en-1-ylbenzene **246** was obtained in 1% to 24% yield.

(E)-but-1-en-1-ylbenzene (246)[72]



^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7.42 – 7.27 (m, 3H, H_{ar}), 7.25 – 7.18 (m, 2H, H_{ar}), 6.42 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, H_4), 6.30 (dt, *J* = 15.8, 6.1 Hz, 1H, H_3), 2.27 (quint, *J* = 7.4 Hz, 2H, H_2), 1.13 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, H_1).
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ 138.0 (C_5), 132.8 (CH, C_4), 128.9 (C_{ar}), 128.6 (C_{ar}), 126.9 (C_{ar}), 126.0 (CH, C_3), 26.3 (CH_2, C_2), 13.8 (CH_3, C_1).

(E)- and (Z)-but-2-en-1-ylbenzene, (E)- and (Z)-247)[72]



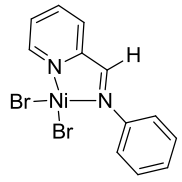
Chemical Formula: $C_{10}H_{12}$
Molecular Weight: 132,2023

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): inseparable mixture
(*E*): δ 7.36 – 7.28 (m, 3H, H_{ar}), 7.25 – 7.16 (m, 2H, H_{ar}), 5.72 – 5.42 (m, 2H, H_2 and H_3), 3.36 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H, H_4), 1.73 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H, H_1).
(*Z*): δ 7.36 – 7.28 (m, 3H, H_{ar}), 7.25 – 7.16 (m, 2H, H_{ar}), 5.72 – 5.42 (m, 2H, H_2 and H_3), 3.45 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H, H_4), 1.79 – 1.75 (m, 3H, H_1).

GP23: General procedure for the preparation of Ni(II) complexes

To a flame-dried Schlenk flask were added the ligand (5.5 mmol, 1.05 equiv.) and freshly distilled and degassed THF (40 mL) under argon. $NiBr_2$.diglyme (5.2 mmol, 1 equiv.) was added to this solution. After stirring overnight at RT, the precipitated complex was filtered and washed with pentane to afford after removal of the solvent the complex as a colored powder in yields >50%.
General remarks:
AP stands for aldiminopyridine.
IP stands for iminopyridine.
^{1}H NMR: the spectrum of each complex was recorded. However, due to the paramagnetic nature of the species, most of them was not informative. In the cases the spectra were well-resolved; all peaks appear as singlets due to their broadness.
HRMS (ESI): the ESI-MS exhibits the fragments after the loss of one bromide. This fragmentation pattern with halides has been shown to occur for similar nickel complexes.[73-75]

Complex Ph-AP-$NiBr_2$ (229-$NiBr_2$)

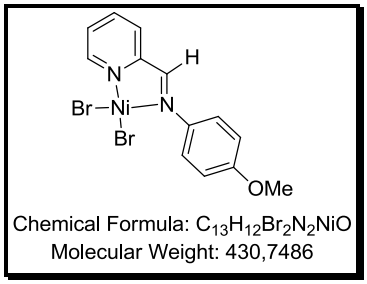


Chemical Formula: $C_{12}H_{10}Br_2N_2Ni$
Molecular Weight: 400,7226

The complex was synthesized according to the general procedure **GP23** to afford the complex as a pale yellow powder.
^{1}H NMR (CD_2Cl_2, 400 MHz): The NMR spectrum was recorded in CD_2Cl_2. However, the spectrum was not informative because of the interfering effect caused by the paramagnetic nature of the species.
HRMS (ESI): Calcd for $[C_{12}H_{10}BrN_2Ni]^+$ [M-Br]$^+$: 320.9352; found: 320.9337.

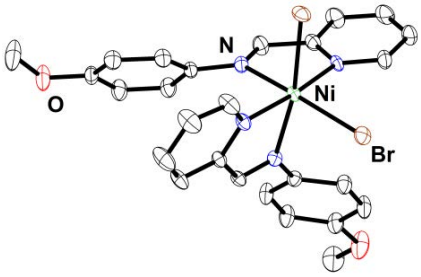
IR (neat) υ (cm^{-1}): 3059 (w), 3008 (w), 1631 (w), 1593 (s, imine C=N), 1485 (s), 1444 (s), 1302 (w), 1199 (m), 1053 (m), 1020 (m), 923 (w), 867 (w), 774 (vs), 745 (vs, sh), 693 (vs), 552 (s), 424 (m), 317 (s), 249 (m).
UV-vis in DCM; λ, nm (ε, $M^{-1}.cm^{-1}$): 311.

Complex 4-OMePh-AP-$NiBr_2$ (233-$NiBr_2$)

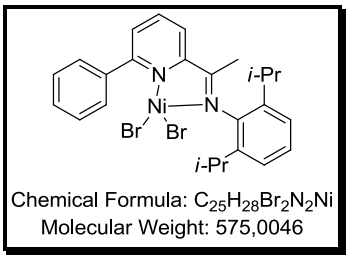


Chemical Formula: $C_{13}H_{12}Br_2N_2NiO$
Molecular Weight: 430,7486

The complex was synthesized according to the general procedure **GP23** to afford the complex as a orange powder.
^{1}H NMR (CD_2Cl_2, 400 MHz): The spectrum was recorded in CD_2Cl_2. However, the spectrum was not informative because of the interfering effect caused by the paramagnetic nature of the species.
HRMS (ESI): Calcd for $[C_{13}H_{12}BrN_2NiO]^+$ [M-Br]$^+$: 350.9458; found: 350.9464.
IR (neat) υ (cm^{-1}): 2836 (w), 1624 (w), 1597 (vs, imine C=N), 1501 (vs), 1443 (s), 1361 (m), 1299 (s), 1244 (vs), 1202 (m), 1137 (m), 1105 (w), 1020 (vs), 910 (m), 832 (s), 768 (s), 640 (w), 556 (w), 540 (w), 499 (w), 418 (m), 315 (w, Ni–Br), 266 (w).
UV-vis in DCM; λ, nm (ε, $M^{-1}.cm^{-1}$): 506 (10181), 420 (13 x 10^4), 356 (38 x10^4).
X-Ray structure:
Crystals suitable for X-ray crystallography were grown *via* slow evaporation of DCM from a saturated solution. The crystal structure shows two nitrogens of two bidentate ligands and two bromines coordinated to the nickel complex. The molecular structure shows a slightly distorted octahedral geometry for the Ni(II). The nickel atom is located in the coordination plane N_6–N_8–Br_4–Br_3. The two bromines are in *cis* position and the two nitrogen in axial position. The selected angles shows that the geometry around the nickel is a distorted square bipyramide: N_5NiN_7 (171.661(1)°) N_6NiBr_4 (171.17(7)°) N_8NiBr_3 (169.19(8)°). The bond length between Ni–Br are slighlty different (2,518(5) Å vs. 2,601(5) Å) but the bond Ni–N(imine) are shorter than the Ni–Br(2,157(3) Å vs. 2,139(3) Å) or than Ni–N(pyridine) (2,063(3) Å vs. 2,044(3) Å).



Complex Ph-dipp-IP-NiBr2 (239-NiBr$_2$)



Chemical Formula: $C_{25}H_{28}Br_2N_2Ni$
Molecular Weight: 575,0046

The complex was synthesized according to the general procedure **GP23** to afford the complex as an orange powder.

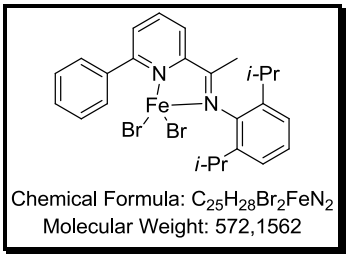
^{1}H NMR (CD_2Cl_2, 400 MHz): The NMR spectrum was recorded in CD_2Cl_2. However, the spectrum was not informative because of the interfering effect caused by the paramagnetic nature of the species.

HRMS (ESI): calcd for $[C_{25}H_{28}BrN_2Ni]^+$ [M-Br]$^+$: 495.0762; found: 495.0776.

IR (neat) υ (cm^{-1}): 3073 (w), 2965 (m), 2925 (m),1595 (s, C=N), 1566 (m), 1454 (s), 1370 (m), 1324 (m), 1259 (s), 1180 (w), 813 (s), 767 (vs), 702 (s), 659 (w), 635 (w), 445 (w), 334 (w), 261 (s).

UV-vis (DCM; λ, nm (ε, M^{-1}.cm^{-1}): 511 (194), 365 (4018), 301 (9341).

Complex Ph-dipp-IP-FeBr$_2$ (239-FeBr$_2$)



Chemical Formula: $C_{25}H_{28}Br_2FeN_2$
Molecular Weight: 572,1562

The complex was synthesized according to the general procedure **GP23** to afford the complex as a pink powder.

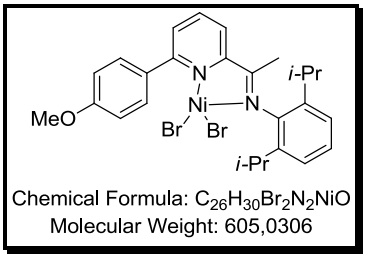
^{1}H NMR (CD_2Cl_2, 400 MHz): The NMR spectrum was recorded in CD_2Cl_2. However, the spectrum was not informative because of the interfering effect caused by the paramagnetic nature of the species.

HRMS (ESI): Calcd for $[C_{25}H_{28}BrN_2Fe]^+$ [M-Br]$^+$: 491.0782; found: 491.0781.

IR (neat) υ (cm^{-1}): 2963 (s), 2924 (w), 2868 (w), 1590 (s, C=N), 1560 (sh), 1450 (s), 1369 (m), 1321 (s), 1253 (s), 1196 (m), 1007 (w), 808 (s), 765 (vs), 700 (vs), 658 (w), 631 (w), 438 (w), 279 (vs), 269 (s), 242 (s).

UV-vis (DCM; λ, nm (ε, M^{-1}.cm^{-1}): 407 (194), 326 (4018).

Complex p-OMePh-dipp-IP-NiBr$_2$ (240-NiBr$_2$)

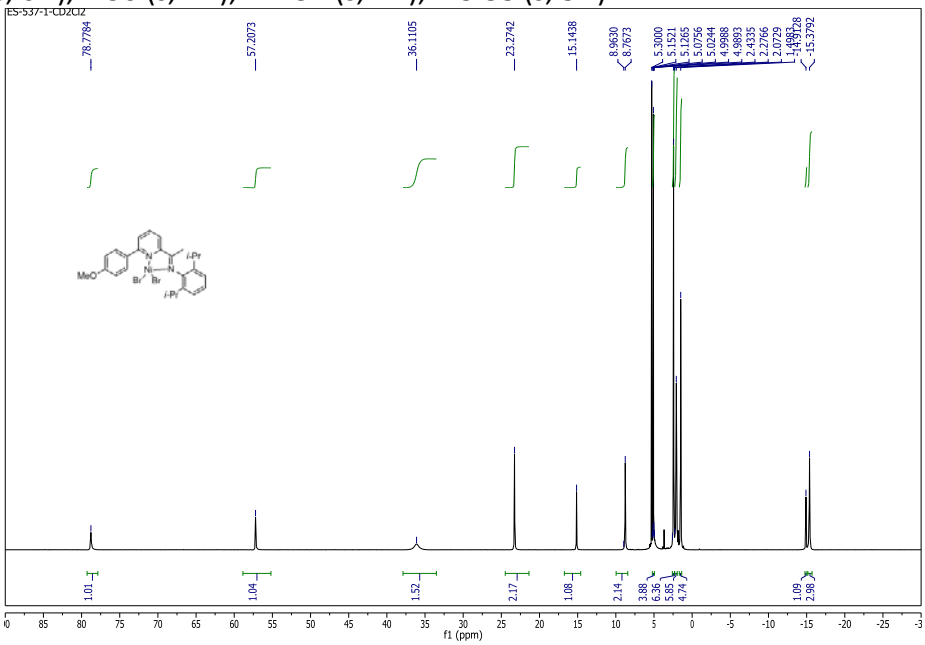


Chemical Formula: $C_{26}H_{30}Br_2N_2NiO$
Molecular Weight: 605,0306

The complex was synthesized according to the general procedure **GP23** to afford the complex as a dark orange powder.

Crystals suitable for X-ray crystallography were grown *via* slow evaporation of DCM from a saturated solution.

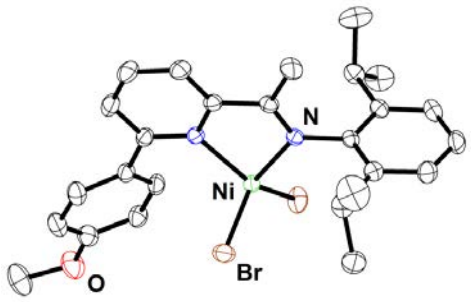
^{1}H NMR (CD_2Cl_2, 400 MHz, all peaks appear as singlets due to their broadness): δ 78.78 (s, 1H), 57.21 (s, 1H), 36.11 (s, 2H), 23.27 (s, 2H), 15.14 (s, 1H), 8.77 (s, 2H), 5.08 (s, 3H), 2.43 (s, 6H), 2.07 (s, 6H), 1.50 (s, 2H), -14.91 (s, 1H), -15.38 (s, 3H).



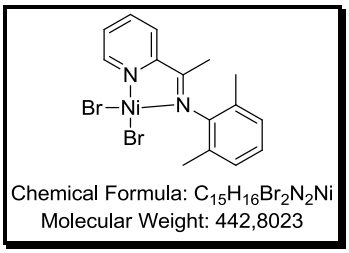
IR (neat) υ (cm^{-1}): 3076 (w), 2946 (w), 2907 (m), 1624 (m), 1586 (s, imine C=N), 1467 (s), 1439 (sh), 1372 (s), 1261 (vs), 1218 (vs), 1165 (w), 1099 (m), 1032 (m), 983 (w), 920 (w), 824 (s), 805 (s), 773 (s), 741 (s), 592 (vs), 531 (w), 325 (m), 3006 (s, sh), 224 (s).

UV-vis (DCM; λ, nm (ε, $M^{-1}.cm^{-1}$): 407 (11 x 10^4), 287 (41 x 10^4).

X-Ray structure of 240-$NiBr_2$



Complex Me_2Ph-IP-$NiBr_2$ (236-$NiBr_2$)



Chemical Formula: $C_{15}H_{16}Br_2N_2Ni$
Molecular Weight: 442,8023

The complex was synthesized according to the general procedure **GP23** to afford the complex as a dark yellow powder. ES-541

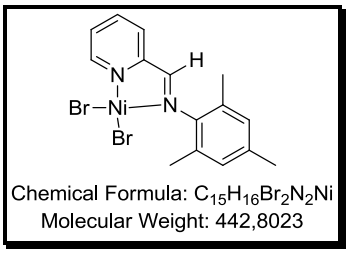
^{1}H NMR (CD_2Cl_2, 400 MHz): The NMR spectrum was recorded in CD_2Cl_2. However, the spectrum was not informative because of the interfering effect caused by the paramagnetic nature of the species.

HRMS (ESI): calcd for $[C_{15}H_{16}BrN_2Ni]^+$ [M-Br]$^+$: 362.9822; found: 362.9831.

IR (neat) υ (cm^{-1}): 3081 (w), 3050 (w), 2998 (m), 1663 (vs C=N), 1562 (s), 1554 (m), 1480 (w), 1438 (w), 1350 (s), 1301 (vs), 1252 (vs), 1150 (w), 1088 (w), 1002 (s), 978 (m), 789 (s), 761 (s), 610 (s), 638 (s), 436 (w), 412 (w), 299 (m), 232 (m), 225 (s).

UV-vis in DCM; λ, nm (ε, $M^{-1}.cm^{-1}$): 512, 430, 271.

Complex Mes-AP-NiBr₂ (231-NiBr₂)



The complex was synthesized according to the general procedure **GP23** to afford the complex as a dark yellow powder.

^{1}H NMR (MeCN-*d*$_3$, 400 MHz): The NMR spectrum was recorded in MeCN-*d*$_3$. However, the peaks of the spectrum were very broad and the spectrum was difficult to analyze because of the interfering effect caused by the paramagnetic nature of the species.

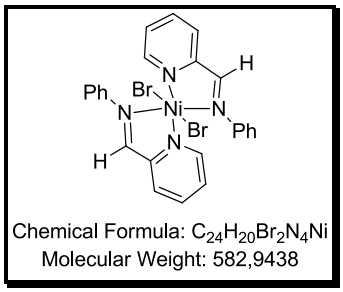
δ 61.06 (s, 1H), 58.64 (s, 1H), 22.80 (s, 1H), 19.85 (s, 3H), 18.84 (s, 1H), 16.27 (s, 2H), 15.73 (s, 1H), 11.82 (s, 6H).

HRMS (ESI): Calcd for $[C_{15}H_{16}BrN_2Ni]^+$ [M-Br]$^+$: 362.9822; found: 362.9845.

IR (neat) υ (cm^{-1}): 1630 (m), 1594 (vs, C=N), 1480 (s), 1445 (s), 1360 (w), 1304 (m), 1272 (w), 1198 (s), 1142 (m), 1103 (w), 1023 (m), 906 (m), 855 (m), 770 (s), 640 (m), 585 (m), 794 (m), 422 (m), 309 (m), 253 (w), 230 (w).

UV-vis in DCM; λ, nm (ε, M^{-1}.cm^{-1}): 511 (7261), 357 (12.4 x 10^4), 268 (30 x 10^4).

Complex [Ph-IP]₂-NiBr₂ ((229)₂-NiBr₂)



The complex was synthesized according to the general procedure **GP23** to afford the complex as a pale yellow powder.

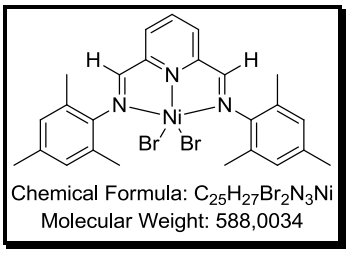
^{1}H NMR (CD_2Cl_2, 400 MHz): The NMR spectrum was recorded in CD_2Cl_2. However, the spectrum was not informative because of the interfering effect caused by the paramagnetic nature of the species.

HRMS (ESI): Calcd for $[C_{24}H_{20}BrN_4Ni]^+$: 503.0197; found: 503.0213.

IR (neat) υ (cm^{-1}): 3057 (w), 3007 (w), 1631 (m), 1593 (s, imine C=N), 1485 (s), 1443 (s), 1357 (m), 1302 (m), 1267 (m), 1198 (s), 1154 (m), 1104 (w), 1045 (w), 1020 (s), 922 (m), 901 (m), 834 (w), 772 (vs), 745 (vs), 693 (vs), 642 (m), 552 (s), 523 (m), 424 (m), 319 (s), 232 (w).

UV-vis in DCM; λ, nm (ε, M^{-1}.cm^{-1}): 355 (24 x 10^4).

Complex Mes--BAP-NiBr₂ (216-NiBr₂)



Chemical Formula: $C_{25}H_{27}Br_2N_3Ni$
Molecular Weight: 588,0034

The complex was synthesized according to the general procedure **GP23** to afford the complex as a dark orange powder.

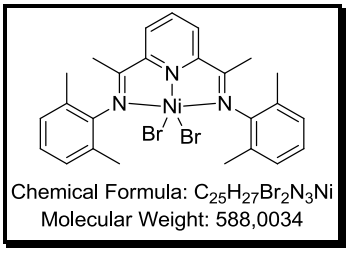
^{1}H NMR (MeCN-*d*$_3$, 400 MHz): The NMR spectrum was recorded in MeCN-*d*$_3$. The peaks appear as singlets due to their broadness. An attempt of analyze of was made: δ 67.43 (s, 2H), 16.37 (s, 1H), 14.57 (s, 6H), 13.50 (s, 4H), 11.30 (s, 12H). Two signals could not be observed.

HRMS (ESI): calcd for $[C_{25}H_{27}BrN_3Ni]^+$ $[M\text{-}Br]^+$: 508.0714; found: 507.0703.

IR (neat) υ (cm^{-1}): 3067 (w), 2961 (w), 2915 (w), 1599 (w), 1577 (vs, imine C=N), 1477 (s), 1447 (s), 1386 (m), 1285 (m), 1215 (m), 1194 (m), 1156 (s), 1141 (s), 1079 (s),1053 (s), 1030 (s), 957 (m), 850 (vs), 806 (vs), 743 (m), 724 (m), 642 (m), 589 (w), 408 (m), 344 (s), 305 (s), 221 (w).

UV-vis in DCM; λ, nm (ε, M^{-1}.cm^{-1}): 420 (1726), 347 (2484), 295 (3641).

Complex Me₂-BIP-NiBr₂ (151-NiBr₂)



Chemical Formula: $C_{25}H_{27}Br_2N_3Ni$
Molecular Weight: 588,0034

The complex was synthesized according to the general procedure **GP23** to afford the complex as a dark orange powder.

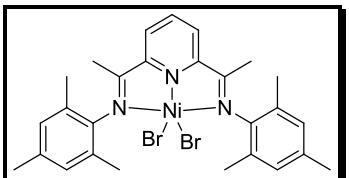
^{1}H NMR (CD_2Cl_2, 400 MHz): The peaks appear as singlets due to their broadness. δ 78.79 (s, 1H), 57.21 (s, 1H), 36.14 (s, 2H), 23.28 (s, 2H), 15.14 (s, 1H), 8.77 (s, 2H), 5.08 (s, 3H), 2.43 (s, 6H), 2.07 (s, 6H), -15.38 (s, 3H).

The obtained data confirm the paramagnetic nature of the Ni(II) complex. This species has been reported to have a temperature-dependent ^{1}H NMR spectrum.[76]

IR (neat) υ (cm^{-1}): 2965 (m), 1596 (s, imine C=N)1517 (w), 1457 (s), 1405 (w), 1324 (w), 1254 (vs), 1196 (w), 1016 (w), 844 (m), 802 (s), 790 (s), 745 (w), 588 (w), 442 (w), 263 (vs), 223 (m).

UV-vis in DCM; λ, nm (ε, M^{-1}.cm^{-1}): 513 (2133), 343 (29 x10^4), 295 (67 x10^4).

Complex Mes-BAP-NiBr₂ (152-NiBr₂)



Chemical Formula: $C_{27}H_{31}Br_2N_3Ni$
Molecular Weight: 616,0565

The complex was synthesized according to the general procedure **GP23** to afford the complex as a dark orange powder.

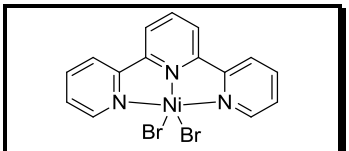
^{1}H NMR (CD_2Cl_2, 400 MHz): The NMR spectrum was recorded in CD_2Cl_2. However, due to the paramagnetic nature of the species, the spectrum was not informative.

HRMS (ESI): calcd for $[C_{27}H_{31}BrN_3Ni]^+$ [M-Br]$^+$: 536.1028; found: 536.1038.

IR (neat) υ (cm^{-1}): 1660 (w), 1589 (s, imine C=N), 1459 (w), 1365 (m), 1250 (m), 1219 (m), 1183 (w), 1083 (w), 1033 (w), 953 (w), 855 (w), 810 (w), 399 (m).287 (w), 226 (w).

UV-vis in DCM; λ, nm (ε, M^{-1}.cm^{-1}): 351 (1479), 268 (508).

Complex tpy- NiBr₂



Chemical Formula: $C_{15}H_{11}Br_2N_3Ni$
Molecular Weight: 451,7693

The complex was synthesized according to the general procedure **GP23** to afford the complex as an insoluble green powder.

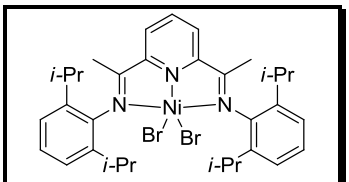
^{1}H NMR (CD_2Cl_2, 400 MHz): δ The NMR spectrum was recorded in CD_2Cl_2. However, the spectrum was not informative because of the interfering effect caused by the paramagnetic nature of the species.

HRMS (ESI): Calcd for $[C_{15}H_{11}BrN_3Ni]^+$ [M-Br]$^+$: 371.9462; found: 371.9448.

IR (neat) υ (cm^{-1}): 3055 (w), 1596 (s), 1573 (sh), 1495 (w), 1470 (s), 1447 (vs), 1404 (w), 1319 (m), 1248 (m), 1160 (m), 1094 (w), 1049 (w), 1014 (s), 768 (vs), 734 (sh), 667 (m), 511 (w), 436 (m), 412 (m), 345 (w), 324 (w), 258 (m), 222 (s).

UV-vis in DCM; λ, nm (ε, M^{-1}.cm^{-1}): 370, 274.

Complex dipp-BIP-NiBr₂



Chemical Formula: $C_{33}H_{43}Br_2N_3Ni$
Molecular Weight: 700,2160

The complex was synthesized according to the general procedure **GP23** to afford the complex as an orange powder.

^{1}H NMR (CD_2Cl_2, 400 MHz, all peaks appear as singlets due to their broadness): δ 79.64 (s, 2H), 14.79 (s, 6H), 12.88 (s, 4H), 7.04 (s, 1H), 1.48 (s, 12H), 0.77 (s, 12H), -4.56 (s, 6H).

HRMS (ESI): Calcd for $[C_{33}H_{43}BrN_3Ni]^+$ [M-Br]$^+$: 620.1967; found: 620.1978.

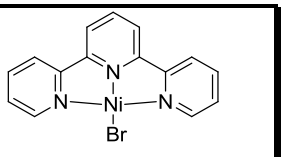
IR (neat) υ (cm^{-1}): 2966 (m), 1596 (s, imine C=N), 1518 (w), 1457 (s), 1443 (w), 1254 (vs), 1175 (w), 1016 (w), 844 (m), 813 (m), 802 (s), 790 (m), 757 (w), 745 (w), 588 (w), 442 (w), 387 (w), 281 (w), 262 (vs), 233 (m).

UV-vis in DCM; λ, nm (ε, M^{-1}.cm^{-1}): 398 (2383), 283 (4018).

GP24: General procedure for preparation of Ni(I) complexes[77]

To a flame-dried Schlenk flask were added the ligand (2 equiv.) and freshly distilled and degassed THF. At -35 °C, $Ni(COD)_2$ (1 equiv.) was added and the resulting green or purple solution was stirred for 1 h. $NiBr_2$.diglyme (1 equiv.) was then added. After stirring for 72 h at -30 °C, the precipitated complex was filtered using a cannula and washed with cold THF to afford after removal of the solvent the complex as a colored powder. The complex was stored in the glovebox. The ^{1}H NMR spectrum was recorded in a suitable deuterated solvent. However, the spectrum was not informative because of the interfering effect caused by the paramagnetic nature of the species. EPR studies were run on each complex. The data analysis is currently under investigation.

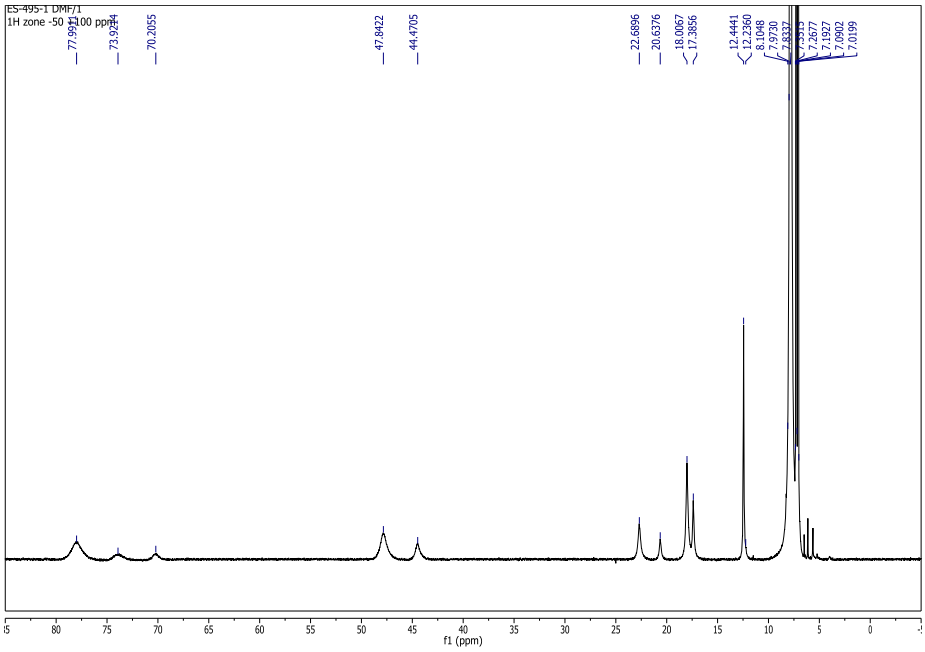
Complex tpy-NiBr



Chemical Formula: $C_{15}H_{11}BrN_3Ni$
Molecular Weight: 371,8653

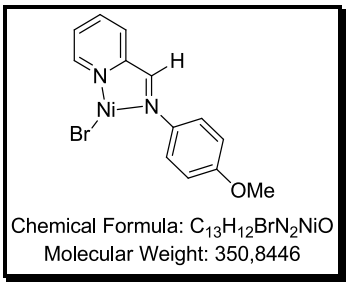
The complex was synthesized according to the general procedure **GP24** to afford the complex as a green powder.495

^{1}H NMR (DMF-d_7, 400 MHz): The recorded spectrum is identical to the NMR spectrum reported in the literature by Vicic.[77]



EPR spectrum: EPR active spectrum corresponding to a metal centered radical on a nickel complex (S = ½).

Complex OMePh-AP-NiBr (233-NiBr)



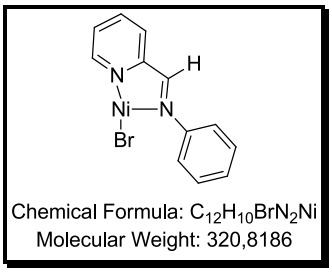
Chemical Formula: $C_{13}H_{12}BrN_2NiO$
Molecular Weight: 350,8446

The complex was synthesized according to the general procedure **GP24** to afford the complex as a dark orange-brown.

^{1}H NMR (400 MHz): The NMR spectrum was recorded in CD_2Cl_2. However due to its paramagnetic nature, the spectrum was not very informative

EPR spectrum: EPR active spectrum corresponding to a metal centered radical of a complex of nickel (S = 0) associated to an organic radical (S = ½).

Complex Ph-AP-NiBr (229-NiBr)



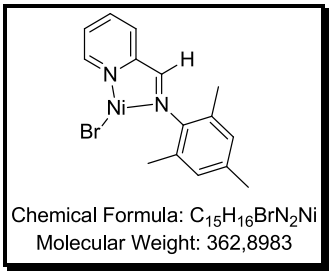
Chemical Formula: $C_{12}H_{10}BrN_2Ni$
Molecular Weight: 320,8186

The complex was synthesized according to the general procedure **GP24** to afford the complex as a dark brown-yellow powder.

^{1}H NMR (400 MHz): The NMR spectrum was recorded in CD_2Cl_2. However due to its paramagnetic nature, the spectrum was not very informative

EPR spectrum: EPR active spectrum corresponding to a metal centered radical of a complex of nickel (S = 0) associated to an organic radical (S = ½).

Complex Mes-AP-NiBr (231-NiBr)



Chemical Formula: $C_{15}H_{16}BrN_2Ni$
Molecular Weight: 362,8983

The complex was synthesized according to the general procedure **GP24** to afford the complex as a dark brown powder.

^{1}H NMR (400 MHz): The NMR spectrum was recorded in CD_2Cl_2. However due to its paramagnetic nature, the spectrum was not very informative

EPR spectrum: EPR active spectrum corresponding to a metal centered radical of a complex of nickel (S = 0) associated to an organic radical (S = ½).

Références

(1) Davies, D. I.; Hey, D. H.; Summers, B. *J. Chem. Soc. C* **1970**, *0*, 2653-2660.
(2) Teichert, J. F.; Zhang, S.; Zijl, A. W. v.; Slaa, J. W.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4658-4660.
(3) Li, Y.; Marks, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1757-1771.
(4) Sylvester, K. T.; Chirik, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8772-8774.
(5) Tada, M.; Hanaoka, Y. *J . Organomet. Chem.* **2000**, *616*, 89-95.
(6) Schröder, F.; Tugny, C.; Salanouve, E.; Clavier, H.; Giordano, L.; Moraleda, D.; Gimbert, Y.; Mouriès-Mansuy, V.; Goddard, J.-P.; Fensterbank, L. *Organometallics* **2014**, *33*, 4051-4056.
(7) Kitamura, T.; Sato, Y.; Mori, M. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 678-693.
(8) Lee, S. I.; Kim, S. M.; Kim, S. Y.; Chung, Y. K. *Synlett* **2006**, *14*, 2256-2260
(9) Jiang, M.; Jiang, T.; Bäckvall, J.-E. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3538-3541.
(10) Trost, B. M.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5025-5036.
(11) Benedetti, E.; Simonneau, A.; Hours, A.; Amouri, H.; Penoni, A.; Palmisano, G.; Malacria, M.; Goddard, J.-P.; Fensterbank, L. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1908-1912.
(12) Nieto-Oberhuber, C.; Muñoz, M. P.; López, S.; Jiménez-Núñez, E.; Nevado, C.; Herrero-Gómez, E.; Raducan, M.; Echavarren, A. M. *Chem. – Eur. J.* **2006**, *12*, 1677-1693.
(13) Gibson, S. E.; Hardick, D. J.; Haycock, P. R.; Kaufmann, K. A. C.; Miyazaki, A.; Tozer, M. J.; White, A. J. P. *Chem. – Eur. J.* **2007**, *13*, 7099-7109.
(14) Xing, D.; Yang, D. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1068-1071.
(15) Liu, W.; Cao, H.; Xin, J.; Jin, L.; Lei, A. *Chem. – Eur. J.* **2011**, *17*, 3588-3592.
(16) Nising, C. F.; Schmid, U. K.; Nieger, M.; Bräse, S. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6830-6833.
(17) Sun, C.-L.; Li, H.; Yu, D.-G.; Yu, M.; Zhou, X.; Lu, X.-Y.; Huang, K.; Zheng, S.-F.; Li, B.-J.; Shi, Z.-J. *Nature Chem.* **2010**, *2*, 1044-1049.
(18) Nishimura, N.; Yoza, K.; Kobayashi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *132*, 777-790.
(19) Tang, S.; Takeda, M.; Nakao, Y.; Hiyama, T. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 307-309.
(20) Li, J.-H.; Zhu, Q.-M.; Xie, Y.-X. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 10888-10895.
(21) Chen, X.; Ke, H.; Chen, Y.; Guan, C.; Zou, G. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7572-7578.
(22) Qrareya, H.; Raviola, C.; Protti, S.; Fagnoni, M.; Albini, A. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6016-6024.
(23) Kuriyama, M.; Shimazawa, R.; Shirai, R. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9393-9400.
(24) Vallée, F.; Mousseau, J. J.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1514-1516.
(25) Liu, W.; Cao, H.; Lei, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2004-2008.
(26) Bunnett, J. F.; Creary, X. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3612-3614.
(27) Bai, L.; Wang, J.-X. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 315-320.
(28) Vaillard, S. E.; Mück-Lichtenfeld, C.; Grimme, S.; Studer, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6533-6536.
(29) Sanz, R.; Miguel, D.; Martínez, A.; Pérez, A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4024-4027.
(30) Roman, D. S.; Takahashi, Y.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3242-3245.
(31) Kuwano, R.; Kusano, H. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1979-1982.
(32) Black, M.; Cadogan, J. I. G.; McNab, H. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 2961-2967.
(33) Bujok, R.; Bieniek, M.; Masnyk, M.; Michrowska, A.; Sarosiek, A.; Stępowska, H.; Arlt, D.; Grela, K. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6894-6896.
(34) Park, S. K.; Baek, D. J. *J. Photochem. Photobiol., A* **2002**, *150*, 125-130.
(35) Zhang, Y.; Tang, Q.; Luo, M. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 4977-4982.
(36) Kofink, C. C.; Blank, B.; Pagano, S.; Gotz, N.; Knochel, P. *Chem. Commun.* **2007**, 1954-1956.
(37) A. Murphy, J.; Rasheed, F.; Gastaldi, S.; Ravishanker, T.; Lewis, N. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 1549-1558.

(38) Bubnov, Y. N.; Pershin, D. G.; Ignatenko, A. V.; Gurskii, M. E. *Mendeleev Commun.* **2000**, *10*, 108-109.
(39) Fernández, I.; Trovitch, R. J.; Lobkovsky, E.; Chirik, P. J. *Organometallics* **2007**, *27*, 109-118.
(40) Bouwkamp, M. W.; Bart, S. C.; Hawrelak, E. J.; Trovitch, R. J.; Lobkovsky, E.; Chirik, P. J. *Chem. Commun.* **2005**, 3406-3408.
(41) de Bruin, B.; Bill, E.; Bothe, E.; Weyhermüller, T.; Wieghardt, K. *Inorg. Chem.* **2000**, *39*, 2936-2947.
(42) Small, B. L.; Brookhart, M.; Bennett, A. M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4049-4050.
(43) Schmidt, R.; Welch, M. B.; Knudsen, R. D.; Gottfried, S.; Alt, H. G. *J. Mol. Catal. A* **2004**, *222*, 9-15.
(44) Hicks, R. G.; Koivisto, B. D.; Lemaire, M. T. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1887-1890.
(45) Britovsek, G. J. P.; Bruce, M.; Gibson, V. C.; Kimberley, B. S.; Maddox, P. J.; Mastroianni, S.; McTavish, S. J.; Redshaw, C.; Solan, G. A.; Strömberg, S.; White, A. J. P.; Williams, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 8728-8740.
(46) Bianchini, C.; Mantovani, G.; Meli, A.; Migliacci, F.; Laschi, F. *Organometallics* **2003**, *22*, 2545-2547.
(47) Charbonnière, L.; amp; x; c, J.; Ziessel, R. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6305-6307.
(48) Bianchini, C.; Giambastiani, G.; Rios, I. G.; Meli, A.; Oberhauser, W.; Sorace, L.; Toti, A. *Organometallics* **2007**, *26*, 5066-5078.
(49) Che, C.-M.; Chow, C.-F.; Yuen, M.-Y.; Roy, V. A. L.; Lu, W.; Chen, Y.; Chui, S. S.-Y.; Zhu, N. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 216-220.
(50) Katritzky, A. R.; He, H.-Y.; Suzuki, K. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8210-8213.
(51) Katritzky, A. R.; Shobana, N.; Pernak, J.; Afridi, A. S.; Fan, W. Q. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 7817-7822.
(52) Berhanu, W. M.; Ibrahim, M. A.; Pillai, G. G.; Oliferenko, A. A.; Khelashvili, L.; Jabeen, F.; Mirza, B.; Ansari, F. L.; ul-Haq, I.; El-Feky, S. A.; Katritzky, A. R. *Belstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 1146-1160.
(53) Heemstra, J. M.; Moore, J. S. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 659-662.
(54) Crowley, J. D.; Bandeen, P. H.; Hanton, L. R. *Polyhedron* **2010**, *29*, 70-83.
(55) Fletcher, J. T.; Bumgarner, B. J.; Engels, N. D.; Skoglund, D. A. *Organometallics* **2008**, *27*, 5430-5433.
(56) Tuesuwan, B.; Kerwin, S. M. *Biochemistry* **2006**, *45*, 7265-7276.
(57) Taillefer, M.; Ouali, A.; Renard, B.; Spindler, J.-F. *Chem. – Eur. J.* **2006**, *12*, 5301-5313.
(58) Diez, V.; Cuevas, J. V.; García-Herbosa, G.; Aullón, G.; Charmant, J. P. H.; Carbayo, A.; Muñoz, A. *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 568-577.
(59) Benko, Z.; Burck, S.; Gudat, D.; Nieger, M.; Nyulaszi, L.; Shore, N. *Dalton Trans.* **2008**, 4937-4945.
(60) Chien, C.-H.; Fujita, S.; Yamoto, S.; Hara, T.; Yamagata, T.; Watanabe, M.; Mashima, K. *Dalton Trans.* **2008**, 916-923.
(61) Pursche, D.; Triller, M. U.; Reddig, N.; Rompel, A.; Krebs, B. *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2003**, *629*, 24-28.
(62) Bianchini, C.; Man Lee, H.; Mantovani, G.; Meli, A.; Oberhauser, W. *New J. Chem.* **2002**, *26*, 387-397.
(63) Felluga, F.; Baratta, W.; Fanfoni, L.; Pitacco, G.; Rigo, P.; Benedetti, F. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3547-3550.
(64) Malkov, A. V.; Westwater, M.-M.; Gutnov, A.; Ramírez-López, P.; Friscourt, F.; Kadlčíková, A.; Hodačová, J.; Rankovic, Z.; Kotora, M.; Kočovský, P. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 11335-11348.
(65) Duggeli, M.; Goujon-Ginglinger, C.; Ducotterd, S. R.; Mauron, D.; Bonte, C.; Zelewsky, A. v.; Stoeckli-Evans, H.; Neels, A. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 1894-1899.
(66) Bianchini, C.; Giambastiani, G.; Mantovani, G.; Meli, A.; Mimeau, D. *J . Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 1356-1361.
(67) Kimura, M.; Mori, M.; Tamaru, Y. *Chem. Commun.* **2007**, 4504-4506.

(68) Molander, G. A.; Cavalcanti, L. N.; Canturk, B.; Pan, P.-S.; Kennedy, L. E. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7364-7369.
(69) Ackermann, L.; Kapdi, A. R.; Schulzke, C. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2298-2301.
(70) Alacid, E.; Nájera, C. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5011-5014.
(71) Li, J.; Hua, R.; Liu, T. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2966-2970.
(72) Sakai, N.; Moriya, T.; Konakahara, T. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5920-5922.
(73) Köppl, A.; Alt, H. G. *J. Mol. Catal. A* **2000**, *154*, 45-53.
(74) Köppl, A.; Alt, H. G. *Patent 5932670 (Phillips Petroleum Company,USA)* **1999**.
(75) Maldanis, R. J.; Wood, J. S.; Chandrasekaran, A.; Rausch, M. D.; Chien, J. C. W. *J . Organomet. Chem.* **2002**, *645*, 158-167.
(76) Luca, O. R.; Konezny, S. J.; Blakemore, J. D.; Colosi, D. M.; Saha, S.; Brudvig, G. W.; Batista, V. S.; Crabtree, R. H. *New J. Chem.* **2012**, *36*, 1149-1152.
(77) Ciszewski, J. T.; Mikhaylov, D. Y.; Holin, K. V.; Kadirov, M. K.; Budnikova, Y. H.; Sinyashin, O.; Vicic, D. A. *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 8630-8635.