



(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 2002/12/20
(87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 2003/07/03
(85) Entrée phase nationale/National Entry: 2004/06/11
(86) N° demande PCT/PCT Application No.: FR 2002/004499
(87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 2003/053885
(30) Priorité/Priority: 2001/12/20 (01/16547) FR

(51) Cl.Int.⁷/Int.Cl.⁷ C07B 37/04
(71) Demandeur/Applicant:
RHODIA CHIMIE, FR
(72) Inventeurs/Inventors:
TAILLEFER, MARC, FR;
CRISTAU, HENRI-JEAN, FR;
CELLIER, PASCAL, FR;
SPINDLER, JEAN-FRANCIS, FR
(74) Agent: ROBIC

(54) Titre : PROCEDE DE FORMATION D'UNE LIAISON CARBONE-CARBONE OU CARBONE-HETEROATOME
(54) Title: METHOD FOR FORMING A CARBON-CARBON OR CARBON-HETEROATOM LINKAGE

(57) **Abrégé/Abstract:**

La présente invention a pour objet un procédé de création d'une liaison carbone-carbone ou carbone-hétéroatome par réaction d'un composé insaturé porteur d'un groupe partant et d'un composé nucléophile. L'invention vise notamment la création de liaison carbone-azote selon un procédé d'arylation de dérivés organiques azotés. Le procédé, selon l'invention, de création d'une liaison carbone-carbone ou carbone-hétéroatome par réaction d'un composé insaturé porteur d'un groupe partant et d'un composé nucléophile apportant un atome de carbone ou un hétéroatome (HE) susceptible de se substituer au groupe partant créant ainsi une liaison C-C ou C-HE est caractérisé par le fait que la réaction a lieu en présence d'une quantité efficace d'un catalyseur à base d'un élément métallique M choisi dans le groupe (VIII), (Ib) et (IIb) de la classification périodique des éléments et d'au moins un ligand au moins bidenté comprenant au moins deux atomes de chélation qui sont au moins un atome d'oxygène et au moins un atome d'azote.



(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international(43) Date de la publication internationale
3 juillet 2003 (03.07.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 03/053885 A1(51) Classification internationale des brevets⁷ : C07B 37/04(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR02/04499(22) Date de dépôt international :
20 décembre 2002 (20.12.2002)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
01/16547 20 décembre 2001 (20.12.2001) FR(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*) : **RHO-
DIA CHIMIE** [FR/FR]; 26, rue Alphonse Le Gallo,
F-92512 Boulogne-Billancourt Cédex (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*) : **TAILLE-
FER, Marc** [FR/FR]; 229, rue du Devois, F-34570
Vailhauques (FR). **CRISTAU, Henri-Jean** [FR/FR]; 5,
Impasse Le Clos, F-34130 St. Aunes (FR). **CELLIER,
Pascal** [FR/FR]; Hauts de Mouriès, F-04160 L'Escalé
(FR). **SPINDLER, Jean-Francis** [FR/FR]; 3, rue François
Gillet, F-69003 Lyon (FR).(74) Mandataire : **DUTRUC-ROSSET, Marie-Claude**; Rho-
dia Services, Direction de la Propriété Industrielle, 40, rue
de la Haie-Coq, F-93306 Aubervilliers Cédex (FR).(81) États désignés (*national*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) États désignés (*régional*) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR),
brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) Title: METHOD FOR FORMING A CARBON-CARBON OR CARBON-HETEROATOM LINKAGE

(54) Titre : PROCEDE DE FORMATION D'UNE LIAISON CARBONE-CARBONE OU CARBONE-HETEROATOME.

(57) Abstract: The invention concerns a method for generating a carbon-carbon or carbon-heteroatom linkage by reacting an unsaturated compound bearing a leaving group and a nucleophilic compound. The invention also concerns generating a carbon-nitrogen linkage using a process for arylation of nitrogenous organic derivatives. The inventive method for generating a carbon-carbon or carbon-heteroatom linkage by reacting an unsaturated compound bearing a leaving group and a nucleophilic compound inputting a carbon atom or a heteroatom (HE) capable of being substituted for the leaving group thereby creating a C-C or C-HE linkage is characterized in that the reaction is carried out in the presence of an efficient amount of a catalyst based on a metal element M selected in the group (VIII), (Ib) and (IIb) of the periodic table of elements and at least a ligand at least bidentate comprising at least two chelating atoms which are at least an oxygen atom and at least a nitrogen atom.

(57) Abrégé : La présente invention a pour objet un procédé de création d'une liaison carbone-carbone ou carbone-hétéroatome par réaction d'un composé insaturé porteur d'un groupe partant et d'un composé nucléophile. L'invention vise notamment la création de liaison carbone-azote selon un procédé d'arylation de dérivés organiques azotés. Le procédé, selon l'invention, de création d'une liaison carbone-carbone ou carbone-hétéroatome par réaction d'un composé insaturé porteur d'un groupe partant et d'un composé nucléophile apportant un atome de carbone ou un hétéroatome (HE) susceptible de se substituer au groupe partant créant ainsi une liaison C-C ou C-HE est caractérisé par le fait que la réaction a lieu en présence d'une quantité efficace d'un catalyseur à base d'un élément métallique M choisi dans le groupe (VIII), (Ib) et (IIb) de la classification périodique des éléments et d'au moins un ligand au moins bidenté comprenant au moins deux atomes de chélation qui sont au moins un atome d'oxygène et au moins un atome d'azote.

WO 03/053885 A1

PROCEDE DE FORMATION D'UNE LIAISON CARBONE-CARBONE
OU CARBONE-HETEROATOME.

5 La présente invention a pour objet un procédé de création d'une liaison carbone-carbone ou carbone-hétéroatome par réaction d'un composé insaturé porteur d'un groupe partant et d'un composé nucléophile.

 L'invention vise notamment la création de liaison carbone-azote selon un procédé d'arylation de dérivés organiques azotés.

10

 Il existe de nombreux composés importants utilisés dans le domaine agrochimique et pharmaceutique, par exemple, les arylhydrazines qui résultent de l'arylation d'un composé nucléophile par création d'une liaison carbone - azote.

15

 Une méthode classique d'arylation consiste à mettre en œuvre la réaction d'Ullmann (Ullmann F. et Kipper H., *Ber. dtsh. Chem. Ges.* **1905**, 38, 2120-2126), par chauffage prolongé des réactifs à haute température, en présence de cuivre catalytique ou stœchiométrique. Les réactions sont souvent limitées à l'utilisation d'iodures d'aryle et leurs rendements sont diminués par la formation

20 compétitive des produits d'homocouplage biarylique.

 Les réactions d'arylation font intervenir un catalyseur et plusieurs types de catalyseurs ont été décrits.

25

 Le palladium a été utilisé par Buchwald et al, pour conduire notamment la réaction d'arylation d'indoles (*Org. Lett.* **2000**, 2, 1403-1406), en présence d'une base, dans le toluène à 80°C – 100°C. Généralement, les rendements sont satisfaisants mais la température réactionnelle reste cependant élevée pour ce type de catalyseur à base de palladium.

30

 Le cuivre a également été utilisé (Chiriak et al, *Rev. Roum. Chim.* **1969**, 14, 1263-1267) pour effectuer l'arylation de sels sodiques de pyrazoles par l'iodobenzène en présence d'une quantité catalytique de cuivre, sous reflux de DMF. Les conditions décrites sont très dures, la température est de 153°C et la durée de la réaction est très longue de 30 à 40 heures.

35

 Beletskaya et al (*Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5617-5622) ont proposé d'associer le palladium au cuivre dans le cas de la N-arylation du benzotriazole.

 La présence du cuivre est indispensable pour contrôler la sélectivité de la réaction. La catalyse est une catalyse de transfert de phase qui n'est pas aisée à mettre en œuvre à l'échelle industrielle.

2

Par ailleurs, on a proposé selon WO 98/00399, de faire appel à un catalyseur au nickel mais celui-ci s'avère peu efficace pour effectuer l'arylation d'hétérocycles tels que l'imidazole.

Chen et al ont également décrit (*J. Chem. RES. (S)* **2000**, 367 – 369),
5 l'arylation d'azoles à partir de sels de diaryliodonium, en présence d'un catalyseur au cobalt, dans des conditions de transfert de phase.

Buchwald et al (*J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 7727-7729) ont récemment mis au point une méthode d'arylation de nucléophiles azotés catalysée par le cuivre. Son système catalytique, composé d'un catalyseur insensible à l'air,
10 l'iodure cuivreux et du ligand *trans*-1,2-diaminocyclohexane, permet l'arylation dans le dioxane à 110°C d'hétérocycles tels que les pyrazoles, indoles, le carbazole, le pyrrole, l'indazole, l'imidazole, la phthalazinone et le 7-azaindole.

L'inconvénient de ce procédé est que la température reste toujours élevée dans le cas de l'arylation effectuée par des chlorures d'aryle ou même par des
15 iodures d'aryle.

L'objectif de la présente invention est de fournir un procédé palliant aux inconvénients précités et permettant de s'adresser à un très grand nombre de nucléophiles.

20 Il a maintenant été trouvé et c'est ce qui constitue l'objet de la présente invention, un procédé de création d'une liaison carbone-carbone ou carbone-hétéroatome par réaction d'un composé insaturé porteur d'un groupe partant et d'un composé nucléophile apportant un atome de carbone ou un hétéroatome (HE) susceptible de se substituer au groupe partant, créant ainsi une liaison
25 C-C ou C-HE, caractérisé par le fait que la réaction a lieu en présence d'une quantité efficace d'un catalyseur à base d'un élément métallique M choisi dans le groupe (VIII), (IB) et (IIB) de la classification périodique des éléments et d'au moins un ligand au moins bidenté comprenant au moins deux atomes de chélation qui sont au moins un atome d'oxygène et au moins un atome d'azote.

30

Selon une première variante du procédé de l'invention, on effectue une réaction d'arylation en faisant réagir un composé aromatique porteur d'un groupe partant et un composé nucléophile.

Selon une autre variante du procédé de l'invention, on effectue une
35 réaction de vinylation ou d'alcylation en faisant réagir respectivement un composé présentant une double ou triple liaison en position α d'un groupe partant.

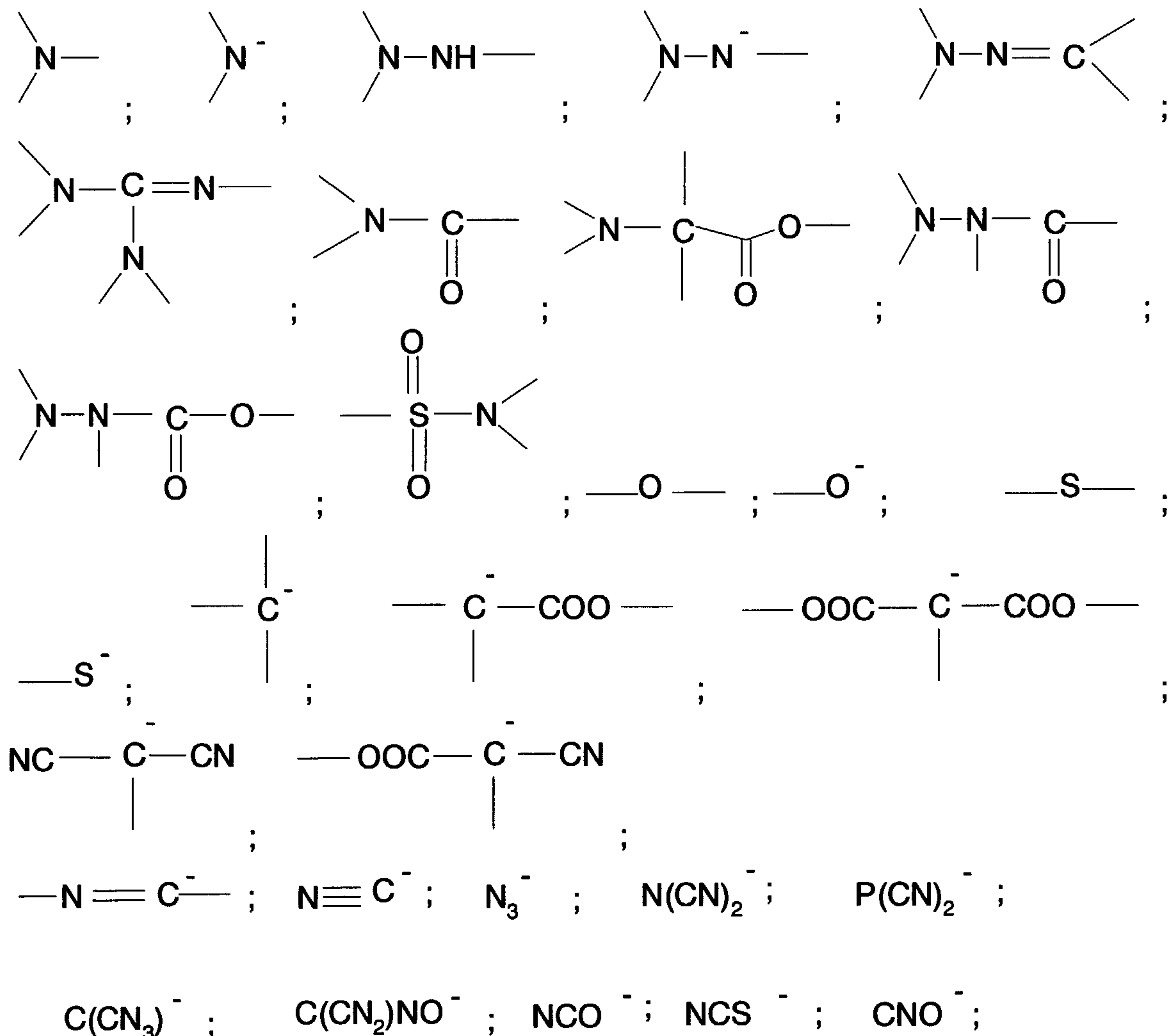
3

Dans l'exposé qui suit de la présente invention, on utilise le terme « arylation » avec une signification extensive puisque l'on envisage la mise en œuvre d'un composé insaturé porteur d'un groupe partant, qui est, soit de type aliphatique insaturé, soit de type aromatique carbocyclique ou hétérocyclique.

5 Par « composé nucléophile », on entend un composé organique hydrocarboné aussi bien acyclique que cyclique et dont la caractéristique est de comprendre au moins un atome porteur d'un doublet libre, qui peut comprendre ou non une charge, de préférence un atome d'azote, d'oxygène, de soufre, de phosphore ou comprenant un atome de carbone susceptible de donner son
10 doublet électronique.

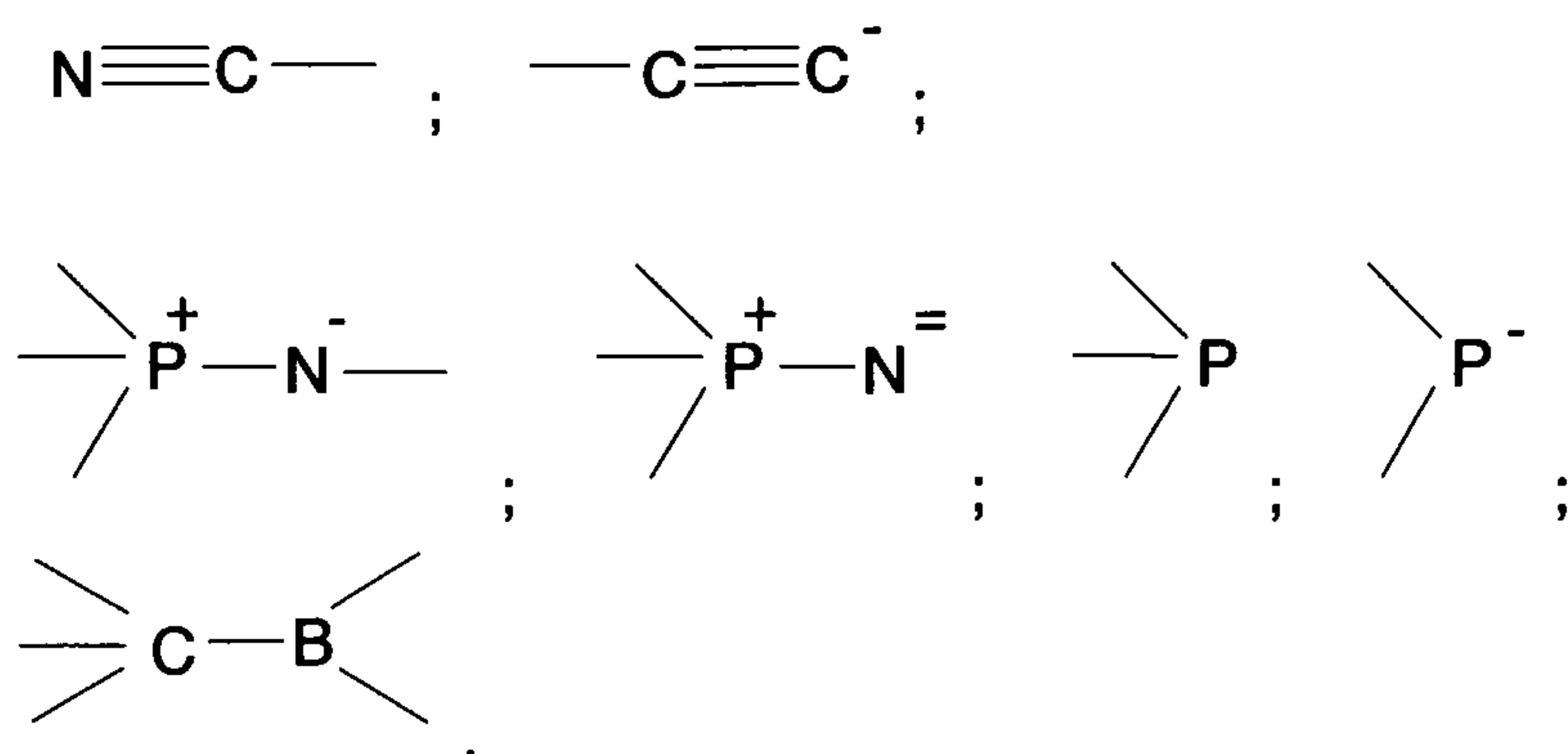
Comme mentionné précédemment, le composé nucléophile comprend au moins un atome porteur d'un doublet libre qui peut être apporté par un groupe fonctionnel et/ou un carbanion.

15 A titre de groupes fonctionnels comprenant lesdits atomes et/ou de carbanions, on peut mentionner notamment les atomes et groupes suivants :



20

4



5 Selon une autre variante de l'invention, le composé nucléophile comprend au moins un atome d'azote porteur d'un doublet libre inclus dans un cycle saturé, insaturé ou aromatique : le cycle comprenant généralement de 3 à 8 atomes.

10 Il est à noter que lorsque le composé nucléophile comprend un groupe fonctionnel dont des exemples sont donnés ci-dessus qui porte une ou deux charges négatives, ledit composé se trouve alors sous une forme salifiée. Le contre-ion est généralement un cation métallique tel qu'un métal alcalin, de préférence le sodium, le lithium, un métal alcalino-terreux, de préférence le calcium ou le reste d'un composé organométallique tel que notamment
15 magnésien ou zincique.

Un premier avantage du procédé de l'invention est d'effectuer la réaction à température modérée.

20 Un autre avantage est de pouvoir utiliser une large gamme d'agents d'arylation des nucléophiles non seulement les iodures d'aryle mais également les bromures d'aryle.

Un autre intérêt du procédé de l'invention est la possibilité de faire appel à une catalyse par le cuivre plutôt que le palladium, très avantageuse d'un point de vue économique.

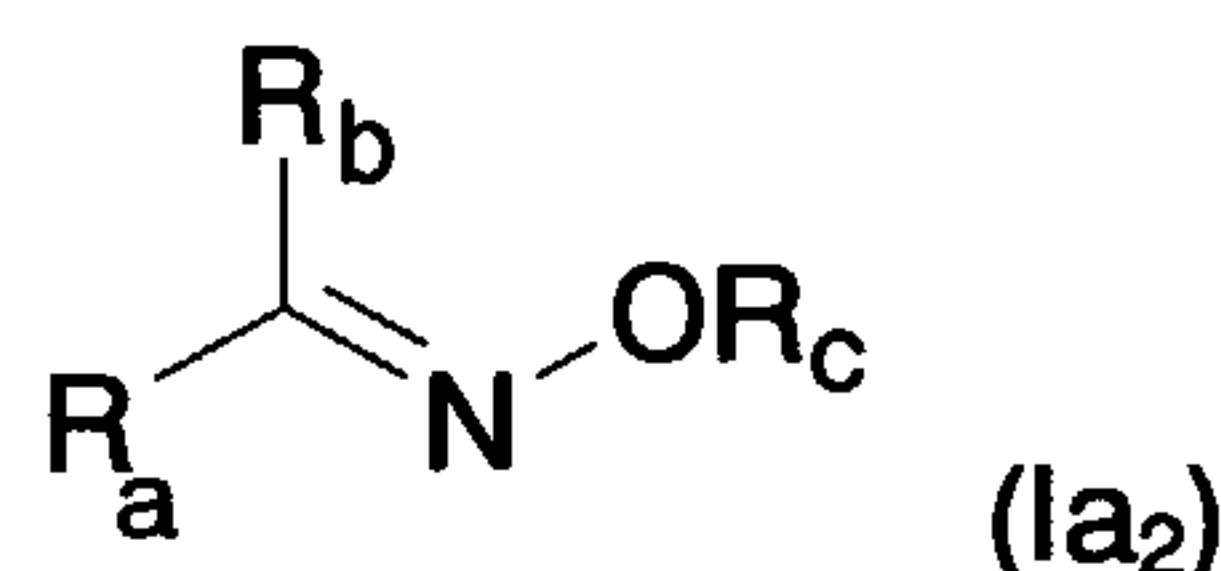
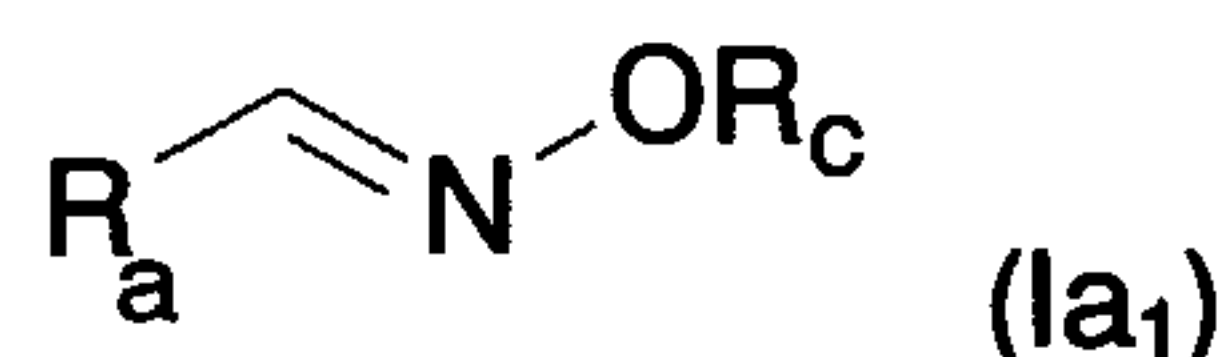
25

Selon le procédé de l'invention, on associe un catalyseur à un ligand dont la caractéristique est d'être polydenté, au moins bidenté, tridenté voire-même tétradenté et de comprendre au moins deux atomes de chélation qui sont l'oxygène et l'azote.

30 Des exemples de ligands sont illustrés ci-après par des formules qui sont données à titre d'exemples et sans caractère limitatif.

Une première catégorie de ligands convenant à la mise en œuvre de l'invention sont les ligands de type oxime, dioxime ou hydrazone.

5

Oximes

5 dans lesdites formules :

- au moins l'un des groupes R_a et R_b comprend au moins un atome d'oxygène ou un groupe comprenant un atome d'oxygène,
- R_a et R_b représentent indépendamment l'un de l'autre un groupe hydrocarboné ayant de 1 à 20 atomes de carbone qui peut être un
- 10 groupe aliphatique acyclique saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié ; un groupe carbocyclique ou hétérocyclique saturé, insaturé ou aromatique, monocyclique ou polycyclique ; un enchaînement des groupes précités,
- ou encore, R_a et R_b peuvent être liés de manière à constituer avec les atomes de carbone qui les portent un groupe carbocyclique ou
- 15 hétérocyclique ayant de 3 à 20 atomes, saturé, insaturé, monocyclique ou polycyclique,
- au plus l'un des groupes R_a et R_b représente un atome d'hydrogène,
- R_c représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle de préférence en C_1 à C_{12} ; un groupe alcényle ou alcynyle de préférence en C_2 à C_{12} ; un
- 20 groupe cycloalkyle de préférence en C_3 à C_{12} ; un groupe aryle ou arylalkyle de préférence en C_6 à C_{12} .

Comme mentionné ci-dessus, au moins l'un des groupes R_a et R_b comprend au moins un atome d'oxygène ou un groupe comprenant un atome d'oxygène et l'on peut citer les groupes tels que hydroxyle, éther, acyle, ester,

25 sulfoxyde, sulfone, phosphine oxyde. Parmi les différents groupes, le groupe OH est préféré.

Dans les formules (Ia₁) et (Ia₂), les différents symboles peuvent prendre plus particulièrement la signification donnée ci-après.

Ainsi, R_a et R_b peuvent représenter indépendamment l'un de l'autre un

30 groupe aliphatique acyclique, saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié.

Plus précisément, R_a et R_b représentent préférentiellement un groupe aliphatique acyclique saturé linéaire ou ramifié, de préférence en C_1 à C_{12} , et encore plus préférentiellement en C_1 à C_4 .

L'invention n'exclut pas la présence d'une insaturation sur la chaîne hydrocarbonée telle qu'une ou plusieurs doubles liaisons qui peuvent être

35 conjuguées ou non.

6

La chaîne hydrocarbonée peut être éventuellement interrompue par un hétéroatome (par exemple, oxygène, soufre, azote ou phosphore) ou par un groupe fonctionnel dans la mesure où celui-ci ne réagit pas et l'on peut citer en particulier un groupe tel que notamment -CO-.

5 La chaîne hydrocarbonée peut être éventuellement porteuse d'un ou plusieurs substituants (par exemple, halogène, ester, amino ou alkyl et/ou arylphosphine) dans la mesure où ils n'interfèrent pas.

Le groupe aliphatique acyclique, saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié peut être éventuellement porteur d'un substituant cyclique. Par cycle, on entend
10 un cycle carbocyclique ou hétérocyclique, saturé, insaturé ou aromatique.

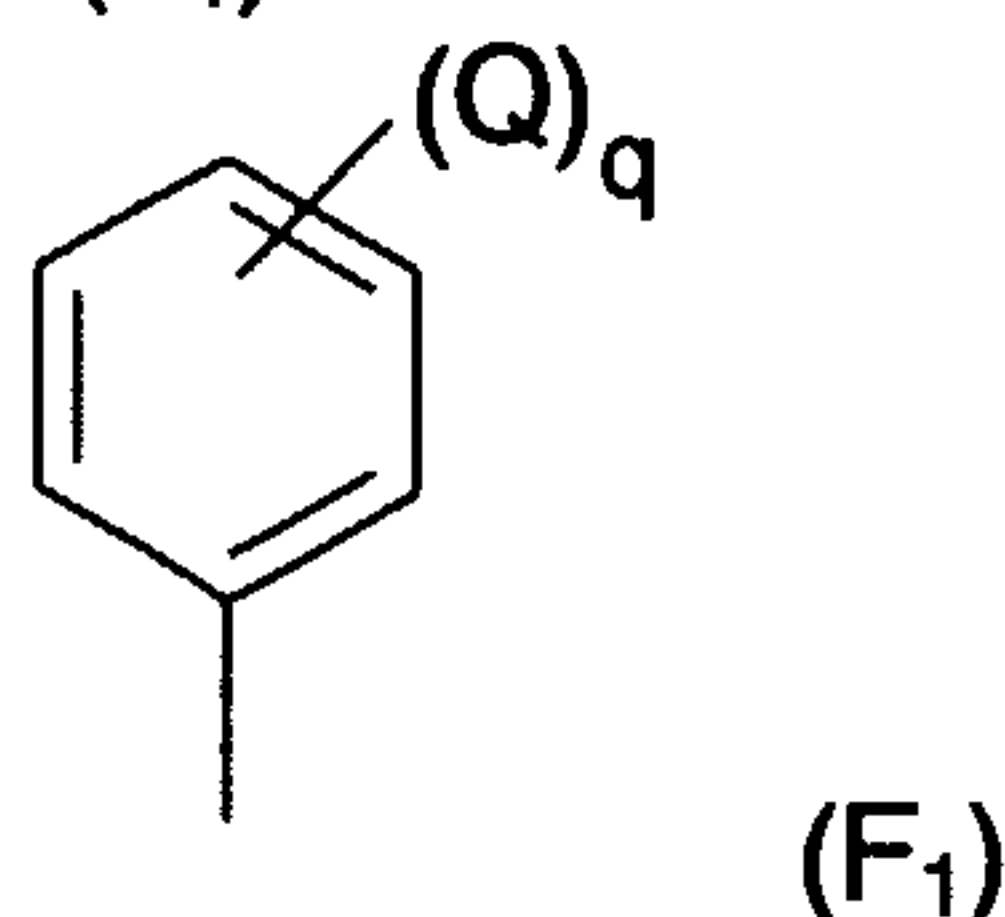
Le groupe aliphatique acyclique peut être relié au cycle par un lien valentiel, un hétéroatome ou un groupe fonctionnel tels que oxy, carbonyle, carboxyle, sulfonyl etc...

Comme exemples de substituants cycliques, on peut envisager des
15 substituants cycloaliphatiques, aromatiques ou hétérocycliques, notamment cycloaliphatiques comprenant 6 atomes de carbone dans le cycle ou benzéniques, ces substituants cycliques étant eux-mêmes éventuellement porteurs d'un substituant quelconque dans la mesure où ils ne gênent pas les réactions intervenant dans le procédé de l'invention. On peut mentionner en
20 particulier, les groupes alkyle, alkoxy en C₁ à C₄.

Parmi les groupes aliphatiques porteurs d'un substituant cyclique, on vise plus particulièrement les groupes cycloalkylalkyle, par exemple, cyclohexylalkyle ou les groupes arylkyle de préférence en C₇ à C₁₂, notamment benzyle ou phényléthyle.

25 Dans les formules générales (Ia₁) et (Ia₂), les groupes R_a et R_b peuvent représenter également indépendamment l'un de l'autre un groupe carbocyclique saturé ou comprenant 1 ou 2 insaturations dans le cycle, généralement en C₃ à C₈, de préférence à 6 atomes de carbone dans le cycle ; ledit cycle pouvant être substitué. Comme exemples préférés de ce type de
30 groupes, on peut citer les groupes cyclohexyle éventuellement substitués par des groupes alkyles linéaires ou ramifiés, ayant de 1 à 4 atomes de carbone.

Les groupes R_a et R_b peuvent représenter indépendamment l'un de l'autre, un groupe hydrocarboné aromatique, et notamment benzénique répondant à la formule générale (F₁) :



dans laquelle :

- q représente un nombre entier de 0 à 5,
- Q un groupe choisi parmi un groupe alkyle linéaire ou ramifié, en C₁ à C₆, un groupe alkoxy linéaire ou ramifié, en C₁ à C₆, un groupe alkylthio linéaire ou ramifié en C₁ à C₆, un groupe -NO₂, un groupe -CN, un atome d'halogène, un groupe CF₃.

R_a et R_b peuvent également représenter indépendamment l'un de l'autre un groupe hydrocarboné aromatique polycyclique avec les cycles pouvant former entre eux des systèmes ortho- condensés, ortho- et péricondensés. On peut citer plus particulièrement un groupe naphthyle ; ledit cycle pouvant être substitué.

R_a et R_b peuvent également représenter indépendamment l'un de l'autre un groupe hydrocarboné polycyclique constitué par au moins 2 carbocycles saturés et/ou insaturés ou par au moins 2 carbocycles dont l'un seul d'entre eux est aromatique et formant entre eux des systèmes ortho- ou ortho- et péricondensés. Généralement, les cycles sont en C₃ à C₈, de préférence en C₆. Comme exemples plus particuliers, on peut citer le groupe bornyle ou le groupe tétrahydronaphtalène.

R_a et R_b peuvent également représenter indépendamment l'un de l'autre un groupe hétérocyclique, saturé, insaturé ou aromatique, comportant notamment 5 ou 6 atomes dans le cycle dont un ou deux hétéroatomes tels que les atomes d'azote (non substitué par un atome d'hydrogène), de soufre et d'oxygène ; les atomes de carbone de cet hétérocycle pouvant également être substitués.

R_a et R_b peuvent aussi représenter un groupe hétérocyclique polycyclique défini comme étant soit un groupe constitué d'au moins deux hétérocycles aromatiques ou non contenant au moins un hétéroatome dans chaque cycle et formant entre eux des systèmes ortho- ou ortho- et péri-condensés, ou soit un groupe constitué par au moins un cycle hydrocarboné aromatique ou non et au moins un hétérocycle aromatique ou non formant entre eux des systèmes ortho- ou ortho- et péri- condensés ; les atomes de carbone desdits cycles pouvant éventuellement être substitués.

A titre d'exemples de groupements R_a et R_b de type hétérocyclique, on peut citer entre autres, les groupes furyle, thiényle, isoxazolyle, furazannyle, isothiazolyle, pyridyle, pyridazinyle, pyrimidinyle, pyrannyle, phosphino et les groupes quinolyle, naphthyridinyle, benzopyrannyle, benzofurannyle.

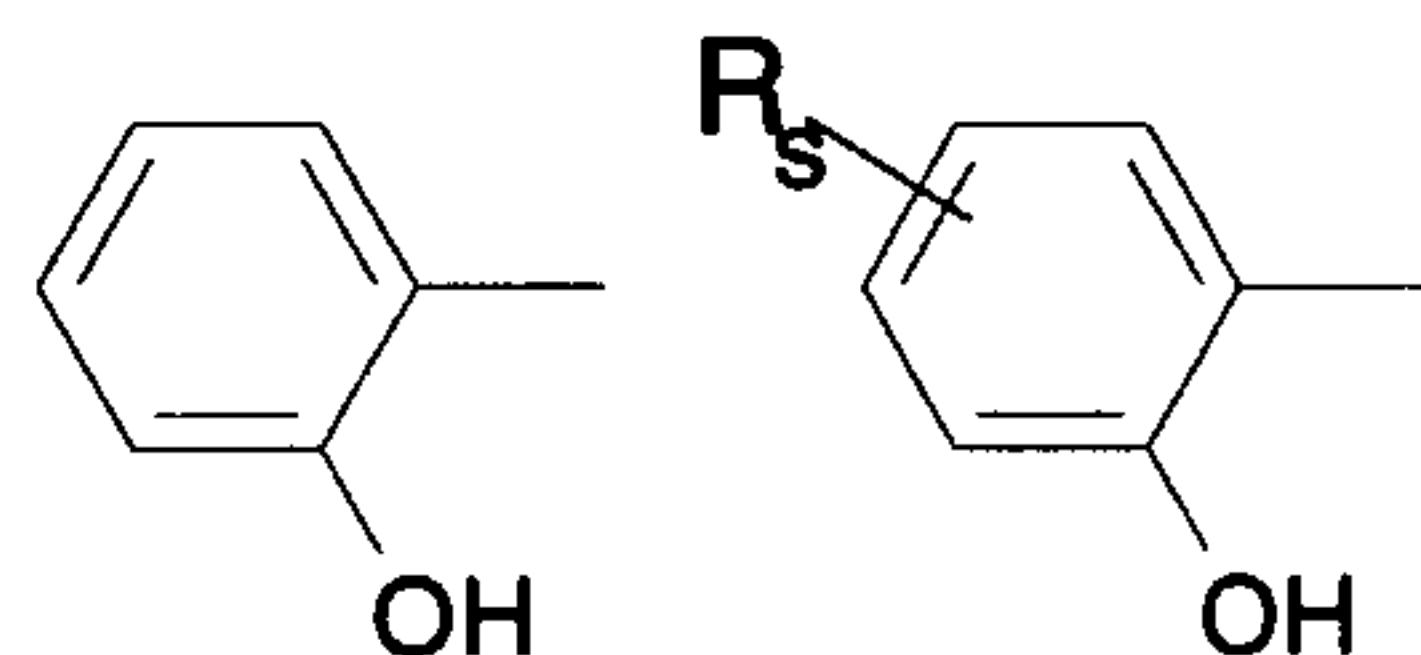
8

Le nombre de substituants présents sur chaque cycle dépend de la condensation en carbone du cycle et de la présence ou non d'insaturation sur le cycle. Le nombre maximum de substituants susceptibles d'être portés par un cycle est aisément déterminé par l'homme du métier.

- 5 R_a et R_b peuvent être liés de manière à constituer avec les atomes de carbone qui les portent un groupe carbocyclique ou hétérocyclique ayant de 3 à 20 atomes, saturé, insaturé, ou aromatique, monocyclique ou polycyclique comprenant deux ou trois cycles ortho-condensés ce qui signifie qu'au moins deux cycles ont deux atomes de carbone en commun. Dans le cas des
- 10 composés polycycliques, le nombre d'atomes dans chaque cycle varie de préférence entre 3 et 6. R_a et R_b forment préférentiellement un cycle de type cyclohexane ou fluorénone.

Dans les formules (Ia₁) et (Ia₂) des ligands de type oxime, R_c représente de préférence un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle C₁–C₄.

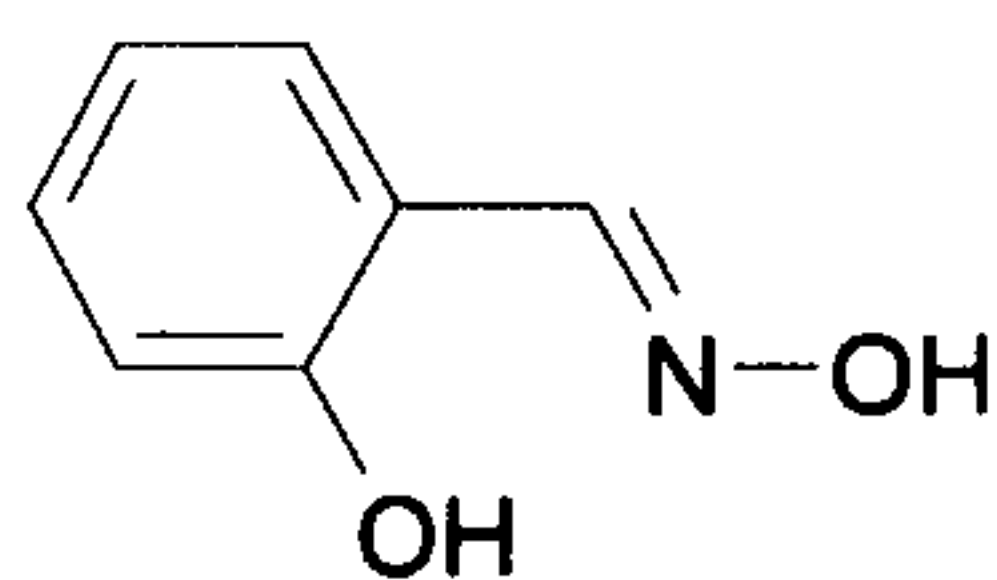
- 15 Les ligands préférés de type oxime répondent à la formule (Ia₁) dans laquelle R_c représente un atome d'hydrogène et R_a représente l'un des groupes suivants :



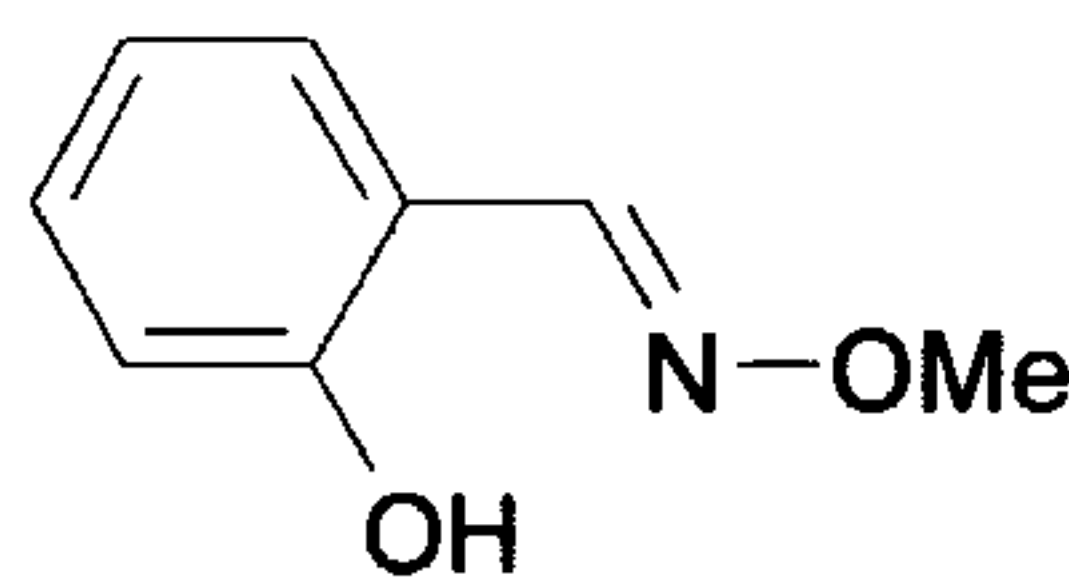
- 20 R_s représente un groupe alkyle, alkoxy de préférence en C₁ à C₄, ou amino substitué ou non par des groupe alkyle de préférence en C₁ à C₄.

On donne ci-après des exemples de ligands préférés :

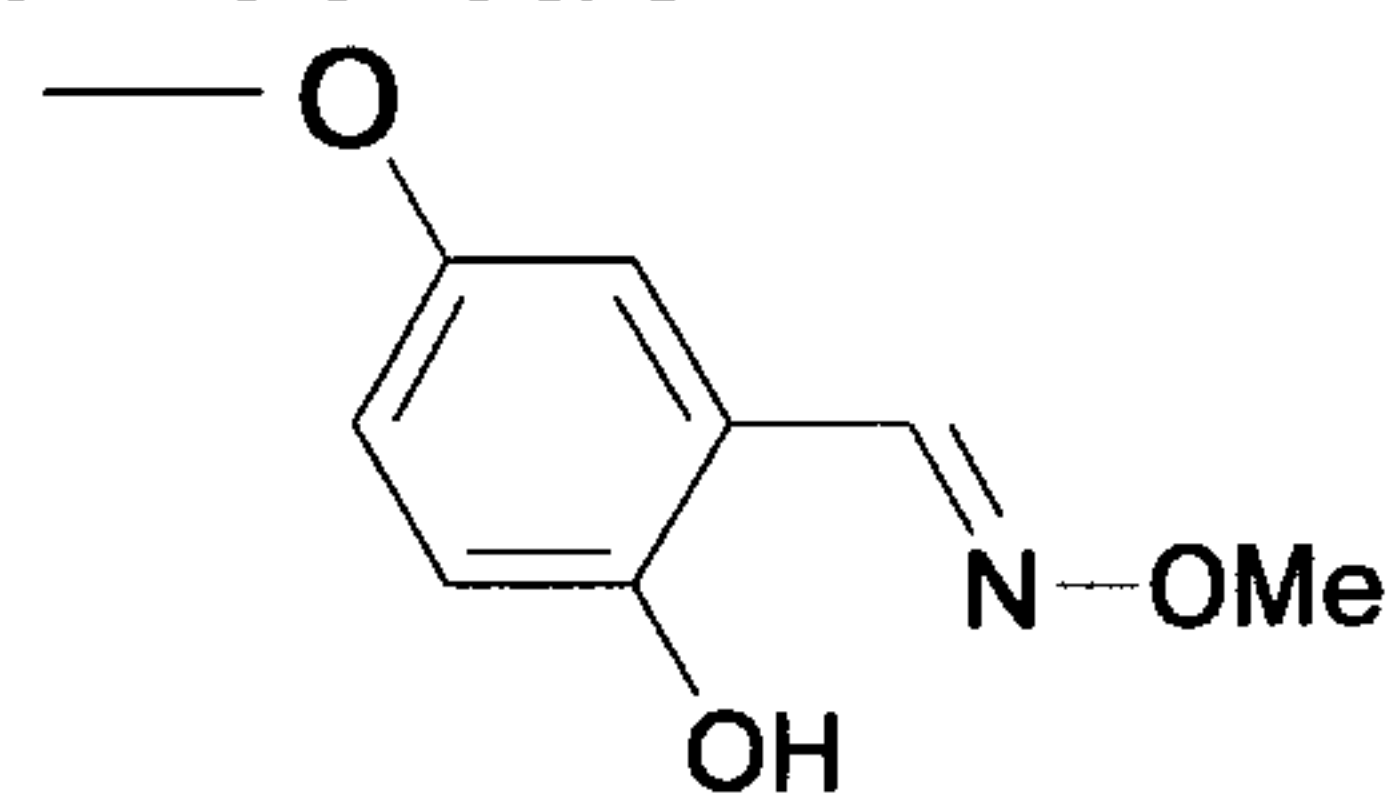
Salox



Salox-Me

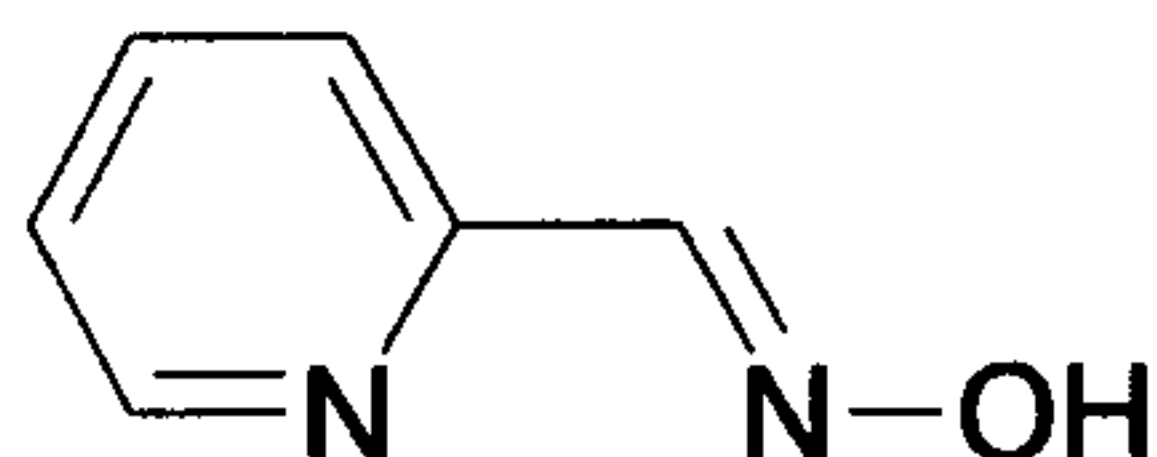


5-MeO-Salox

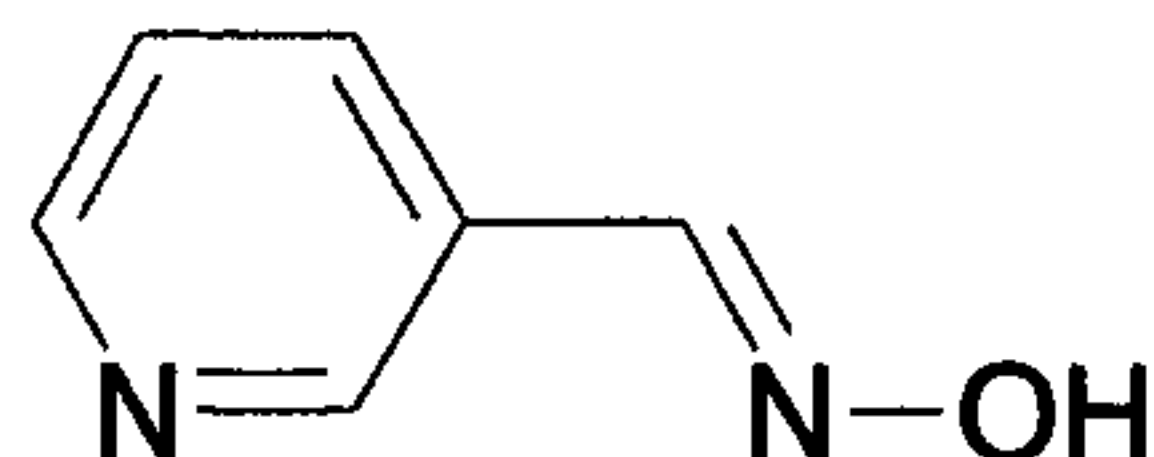


25

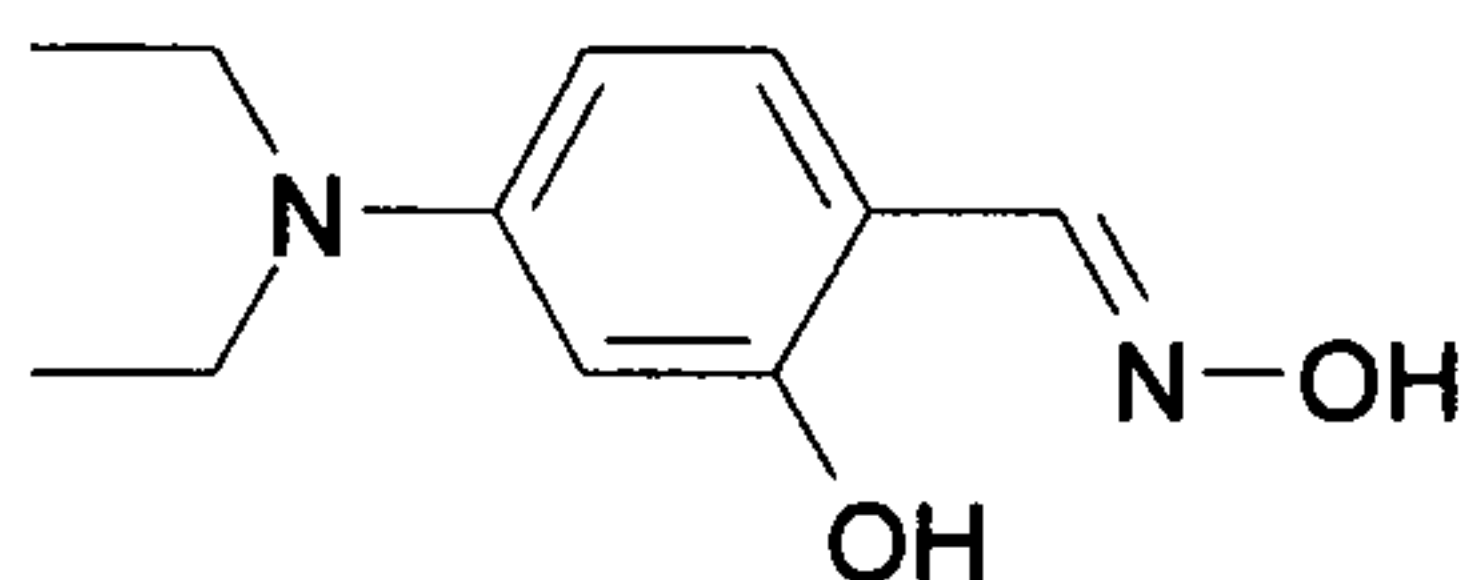
Aldox



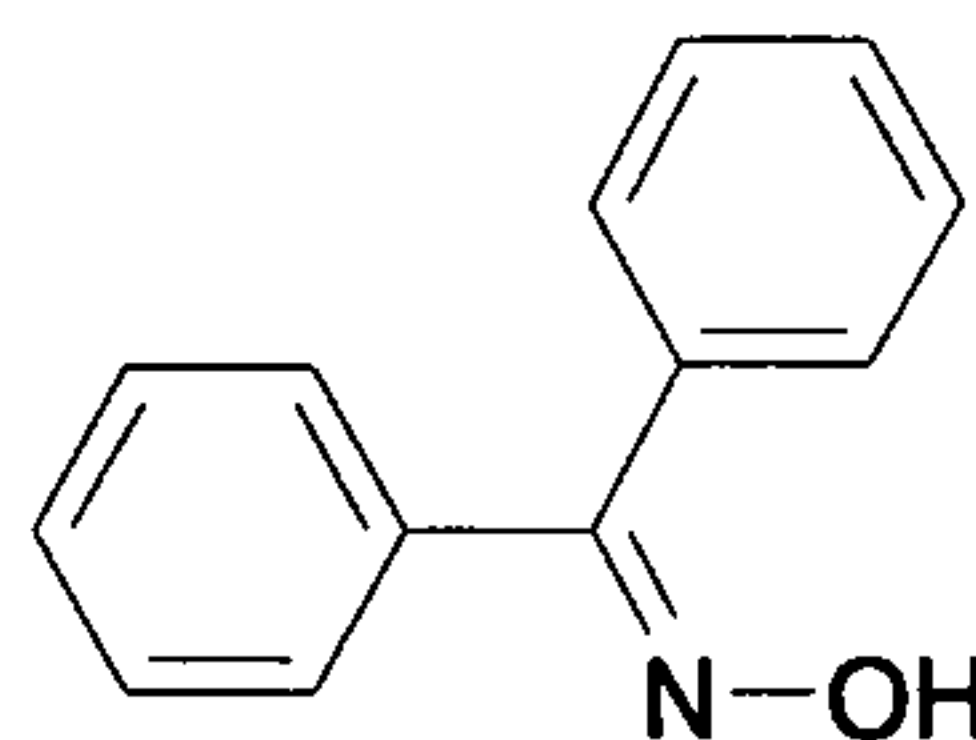
3-Py-Aldox



9

4-NEt₂-Salox

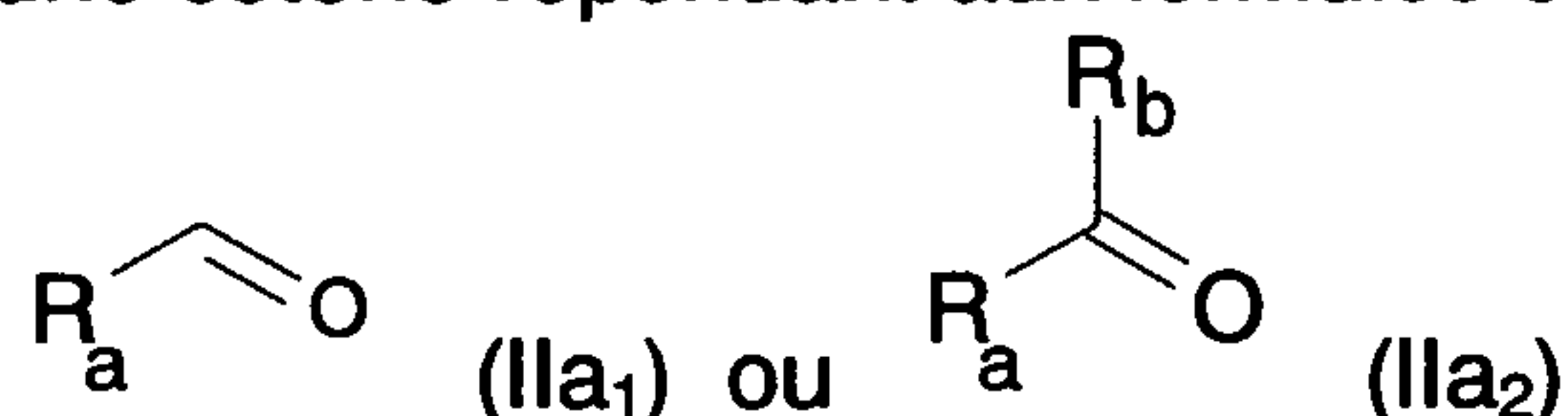
Benzophénoxime



Les ligands répondant aux formules (Ia₁) ou (Ia₂) sont des produits connus, décrits notamment par Hach, C. C.; Banks, C. V.; Diehl, H.; (*Org. Synth.; Coll. Vol. IV*; John Wiley and Sons, Inc. **1963**, 230-232.)

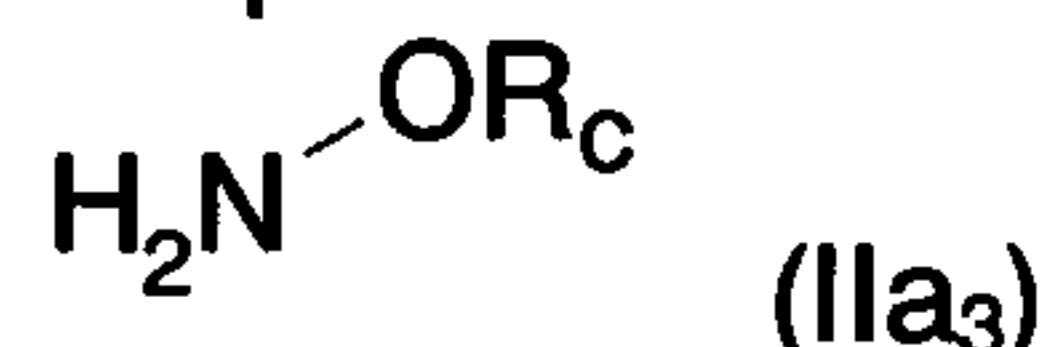
Ils sont obtenus par réaction :

- d'un aldéhyde ou d'une cétone répondant aux formules correspondantes :



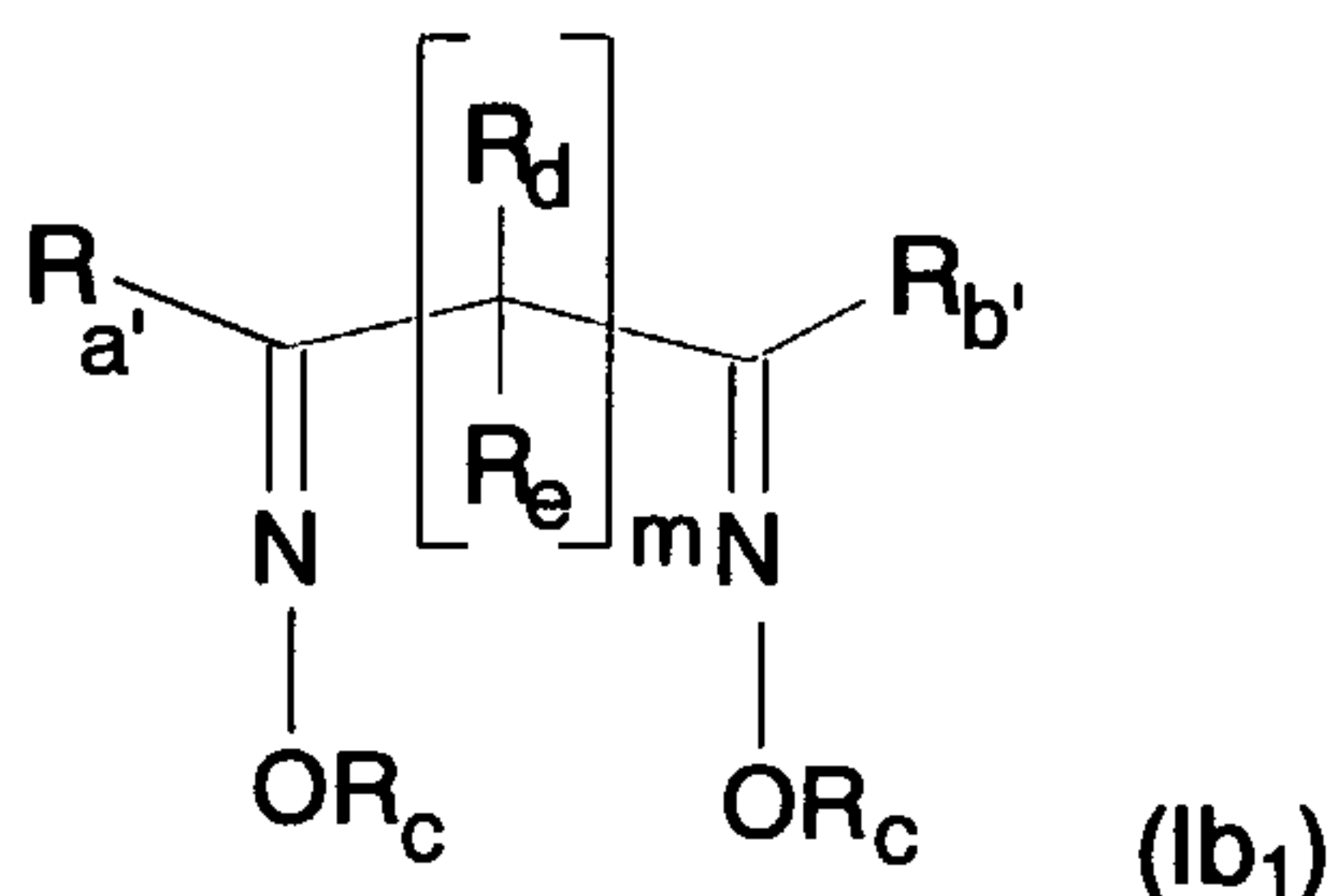
- dans lesdites formules (IIa₁) ou (IIa₂), R_a et R_b ont la signification donnée dans les formules (Ia₁) ou (Ia₂).

- avec l'hydroxylamine ou dérivé répondant à la formule (IIa₃) :



- dans ladite formule (IIa₃), R_c représente un atome d'hydrogène ou a la signification donnée dans les formules (Ia₁) ou (Ia₂).

Les ligands préférés de type oxime mis en œuvre dans le procédé de l'invention contiennent un atome d'oxygène apporté par le groupe hydroxyle d'un reste d'aldéhyde salicylique. Ils résultent préférentiellement de la réaction de l'aldéhyde salicylique avec l'hydroxylamine ou la O-méthylhydroxylamine.

20 Dioximes

dans ladite formule :

- R_{a'} et R_{b'} , identiques ou différents, ont la signification donnée dans les formules (Ia₁) et (Ia₂) à l'exception de l'atome d'oxygène dont la présence n'est pas obligatoire,
- R_{a'} et/ou R_{b'} peuvent représenter un atome d'hydrogène,

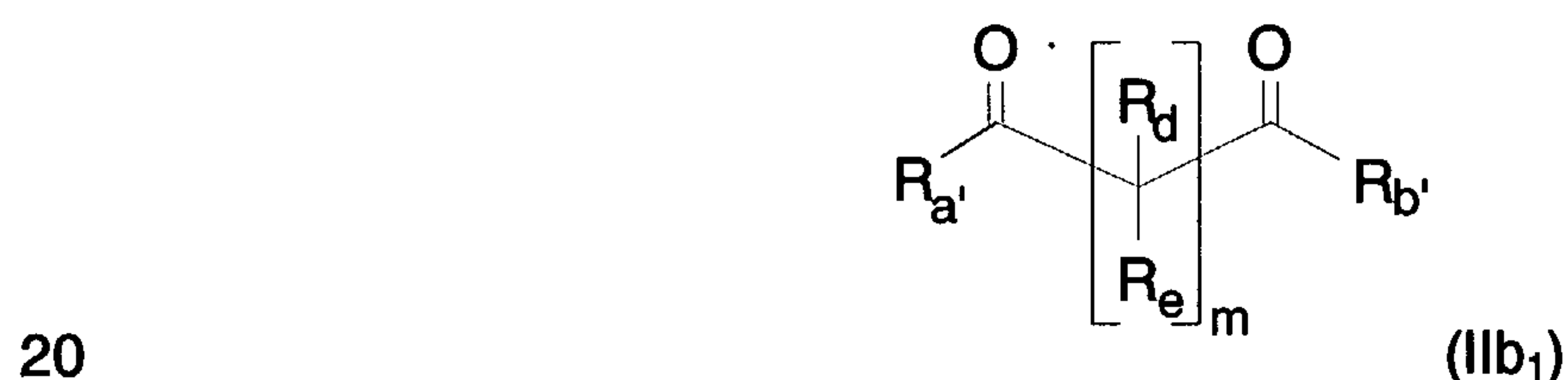
10

- $R_{a'}$ et $R_{b'}$ peuvent former un cycle carbocyclique ou hétérocyclique, substitué ou non, ayant de 5 à 6 atomes,
- R_c représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle de préférence en C_1 à C_{12} ; un groupe alcényle ou alcynyle de préférence en C_2 à C_{12} ; un
- 5 groupe cycloalkyle de préférence en C_3 à C_{12} ; un groupe aryle ou arylalkyle de préférence en C_6 à C_{12} .
- R_d , R_e , identiques ou différents, représentent :
 - . un atome d'hydrogène,
 - . un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 12 atomes de carbone,
 - 10 éventuellement porteur d'un atome d'halogène, de préférence de 1 à 4 atomes de carbone, tel que méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle, tert-butyle,
 - . un atome d'halogène,
- m est égal à 0, 1, 2 ou 3, de préférence, égal à 0 ou 1,

15 Les ligands préférés de type dioxime répondent à la formule (Ib₁) dans laquelle R_c représente un atome d'hydrogène, m est égal à 0 et $R_{a'}$ et $R_{b'}$ représentent un groupe méthyle ou forment un cycle de type cyclohexane.

Les ligands répondant aux formules (Ib₁) résultent de la réaction :

- d'une dicétone, de préférence α - ou β dicétone répondant à la formule :



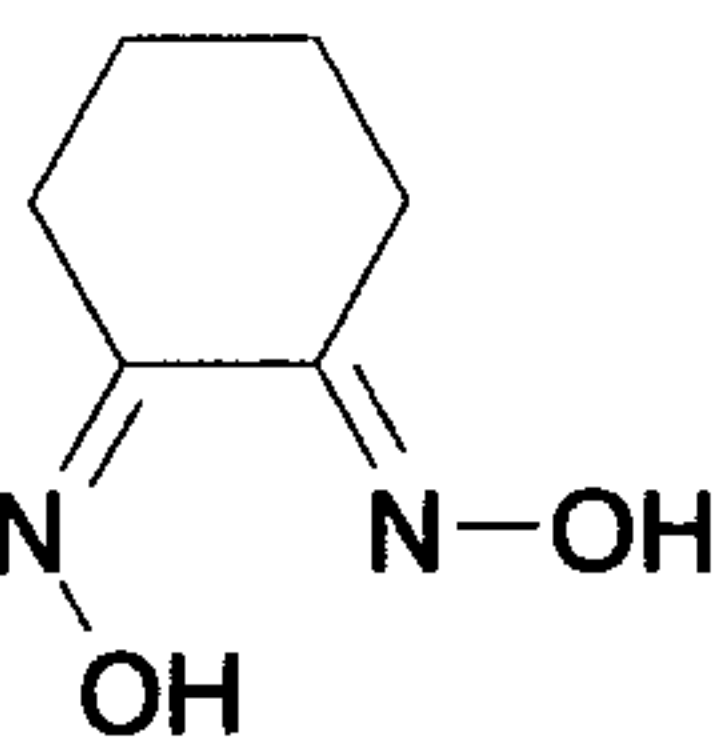
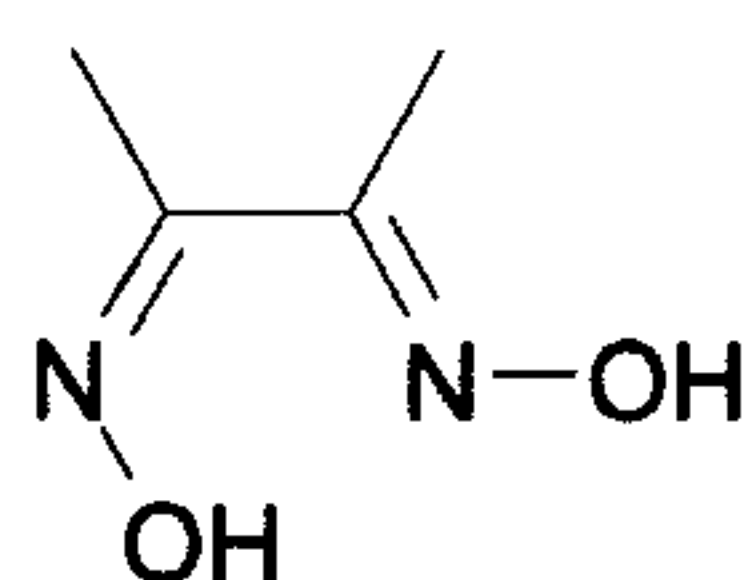
- dans ladite formule, $R_{a'}$ et $R_{b'}$, R_d et R_e , et m ont la signification donnée dans la formule (Ib₁),
- avec l'hydroxylamine ou un dérivé répondant à la formule (IIa₃).

25 Les ligands préférés de type dioxime résultent de la réaction de la 2,3-butanedione ou de 1,2-cyclohexanedione et de l'hydroxylamine. Ils sont décrits notamment par Hach, C. C.; Banks, C. V.; Diehl, H.; (*Org. Synth.; Coll. Vol. IV*; John Wiley and Sons, Inc. **1963**, 230-232).

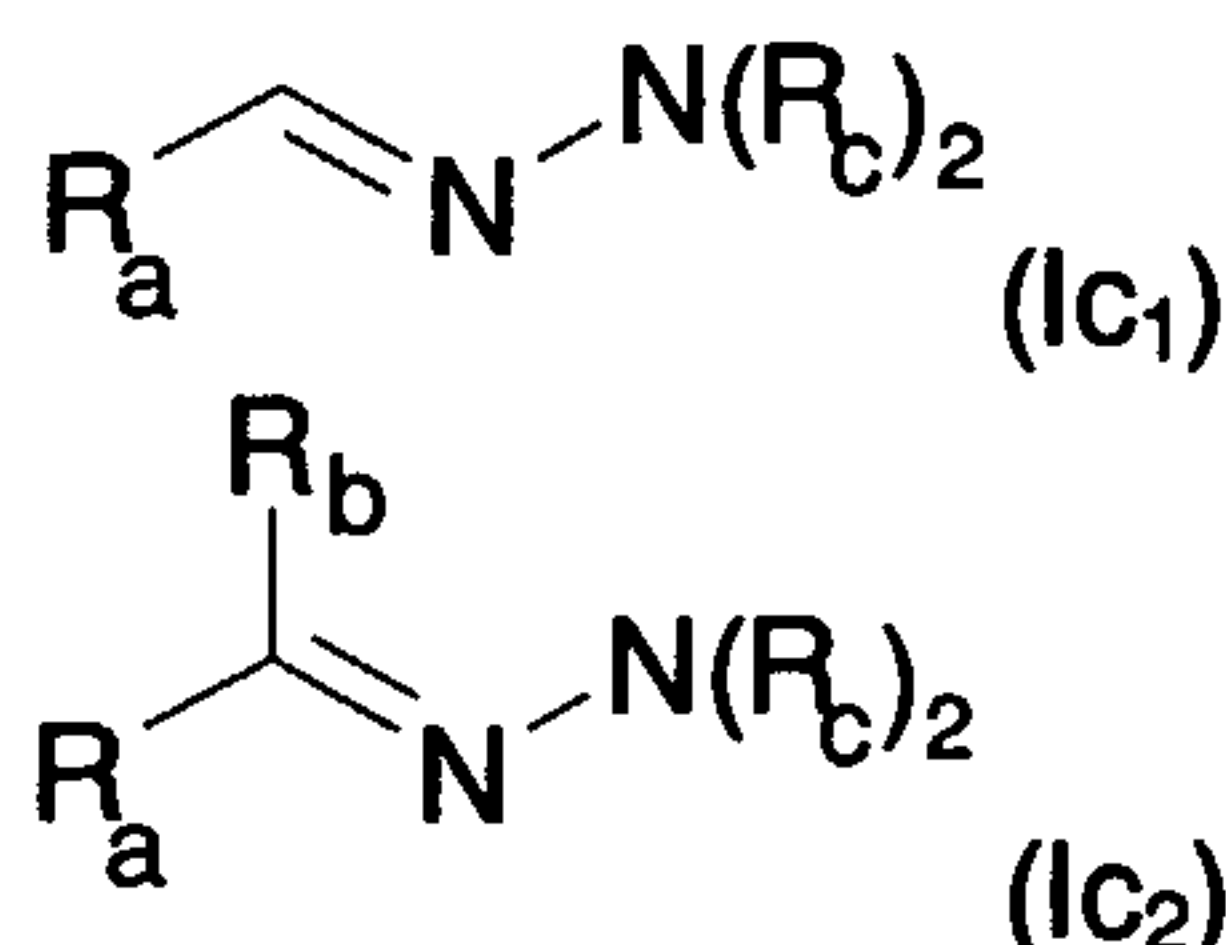
On donne ci-après des exemples de ligands préférés :

DMG

Nioxime



11

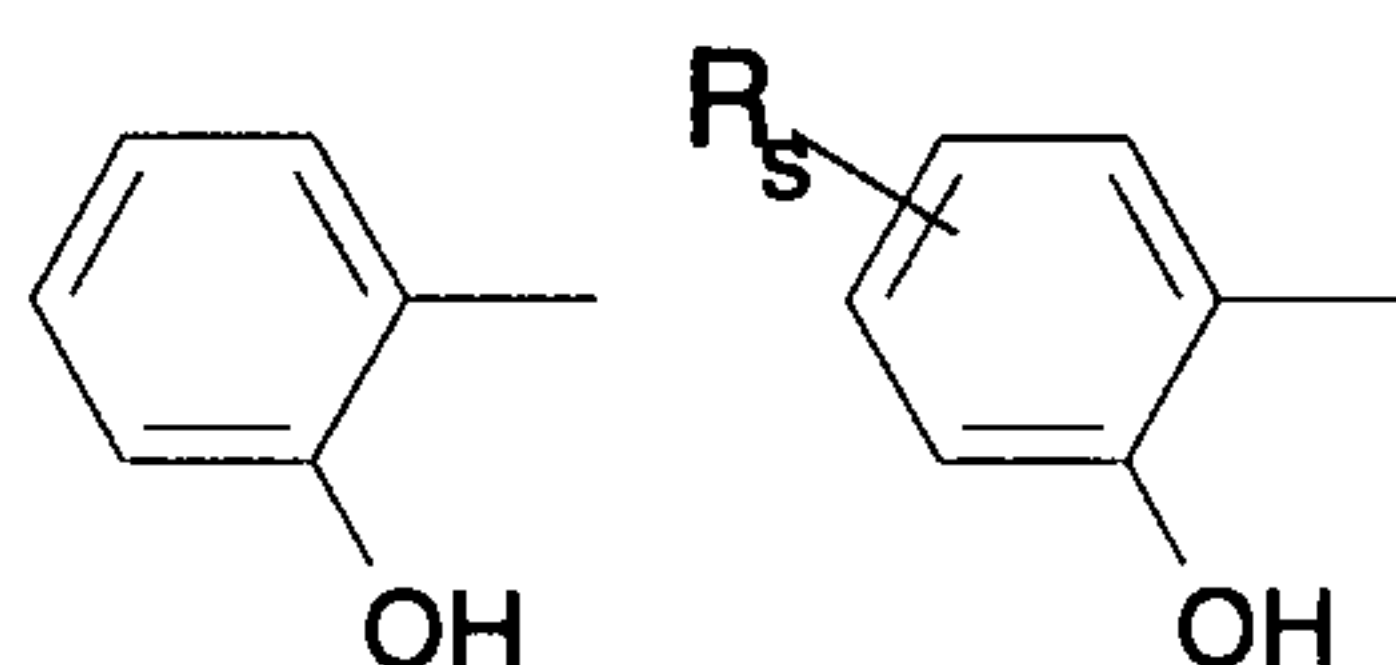
Hydrazones

dans lesdites formules :

- 5 - R_a et R_b , identiques ou différents, ont la signification donnée dans les formules (Ia₁) et (Ia₂),
- au moins l'un des groupes R_a et R_b comprend au moins un atome d'oxygène ou un groupe comprenant un atome d'oxygène,
- R_a et/ou R_b peuvent représenter un atome d'hydrogène,
- 10 - R_c , identiques ou différents, représente un atome d'hydrogène, ont les significations données dans les formules (Ia₁) et (Ia₂) et représentent également un groupe --CO--NH_2 .

Les ligands préférés de type hydrazone répondent aux formules (Ic₁) ou (Ic₂) dans lesquelles les groupes R_c , identiques ou différents, représentent un

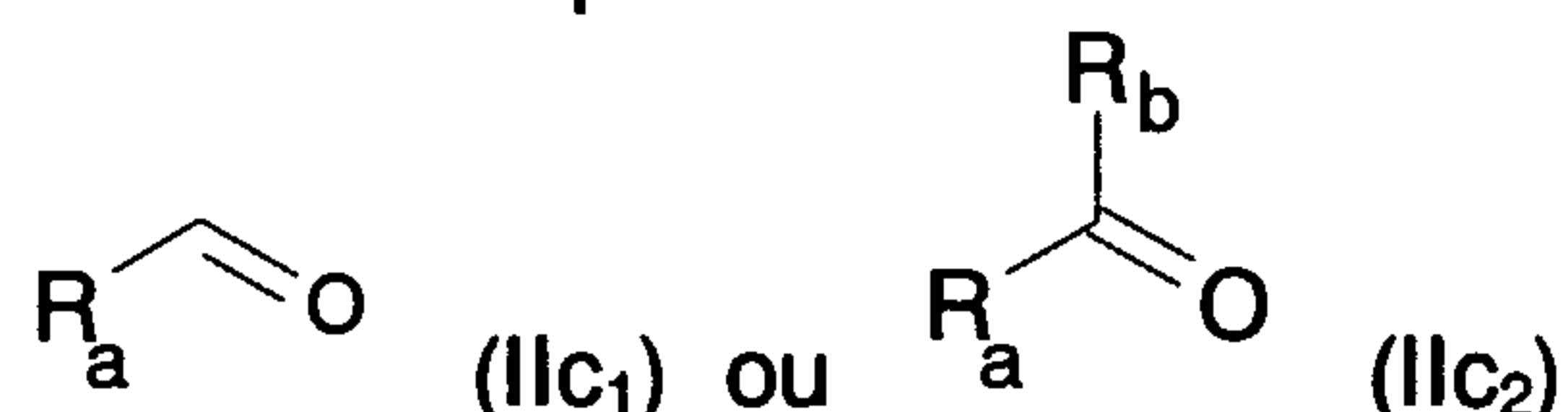
15 atome d'hydrogène ou un groupe méthyle et R_a représente l'un des groupes suivants :



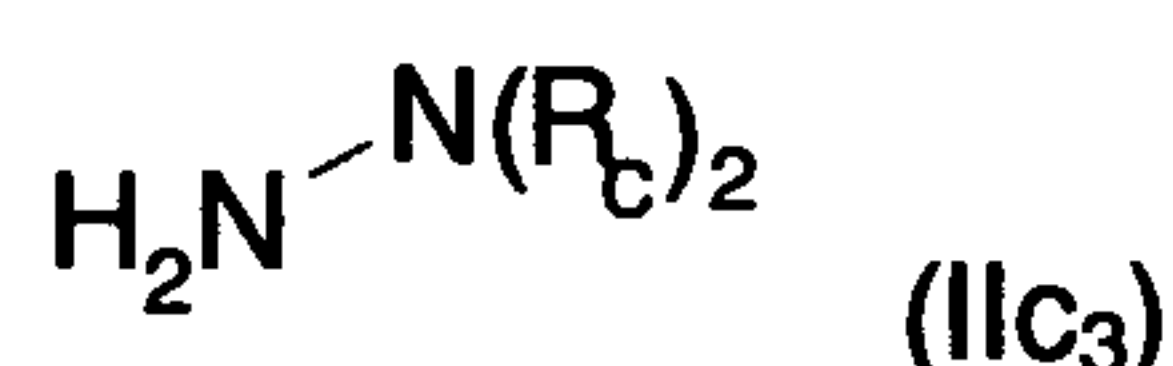
R_s représente un groupe alkyle, alkoxy de préférence en C_1 à C_4 , ou amino substitué ou non par des groupe alkyle de préférence en C_1 à C_4 .

20 Les ligands de type hydrazone résultent de la réaction :

- d'un aldéhyde ou d'une cétone répondant aux formules correspondantes :



- dans lesdites formules (IIc₁) ou (IIc₂), R_a et R_b ont la signification donnée dans les formules (Ic₁) ou (Ic₂).
- 25 - avec une hydrazine ou dérivé répondant à la formule (IIc₃), de préférence le O-méthylhydroxylamine.



- dans ladite formule (IIc₃), R_c , identiques ou différents, ont la signification donnée dans les formules (Ic₁) ou (Ic₂).

12

Les ligands préférés de type hydrazone mis en œuvre dans le procédé de l'invention contiennent un atome d'oxygène apporté par le groupe hydroxyle d'un reste d'aldéhyde salicylique. Ils résultent préférentiellement de la réaction de l'aldéhyde salicylique avec une hydrazine ou une hydrazine N-substituée ou N,N-disubstituée de préférence par un groupe alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone.

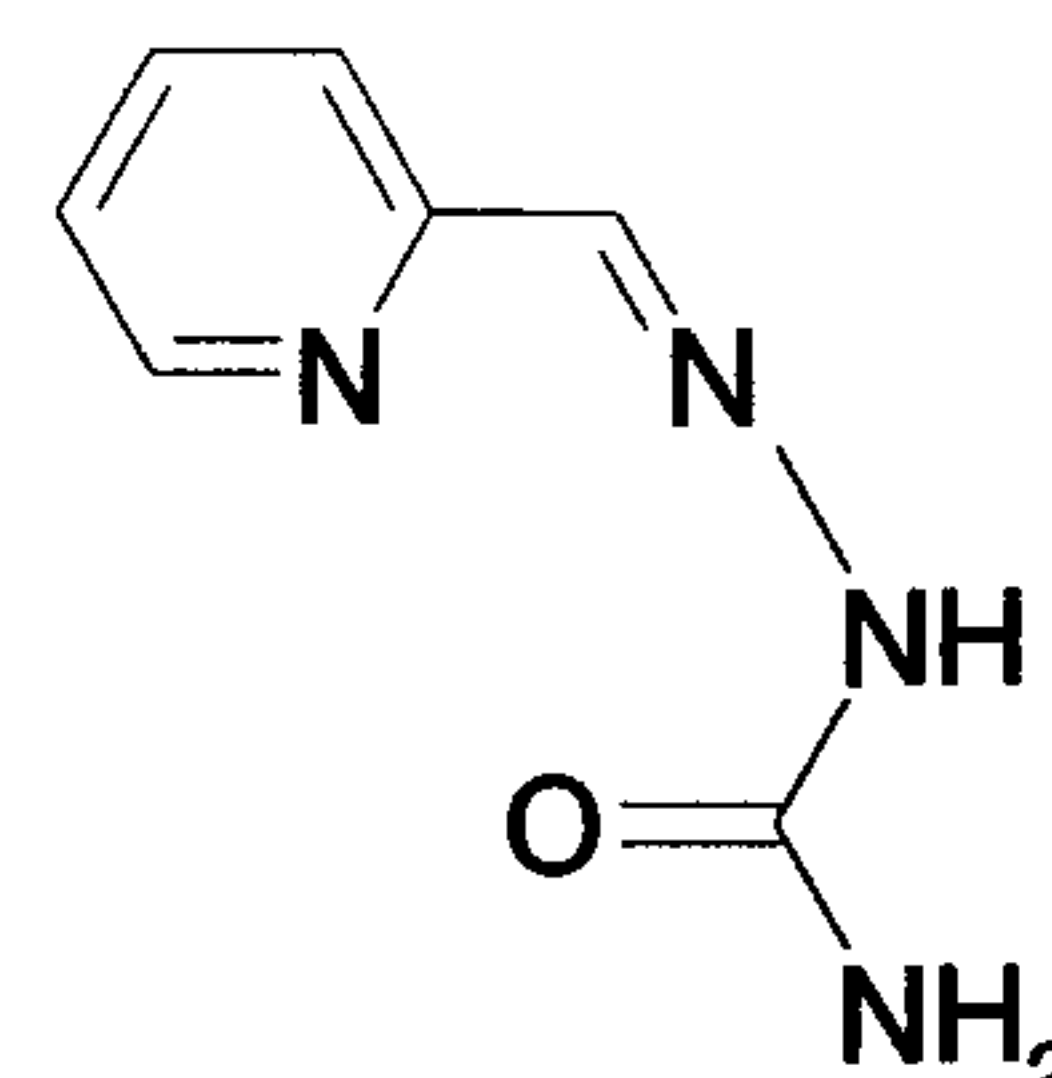
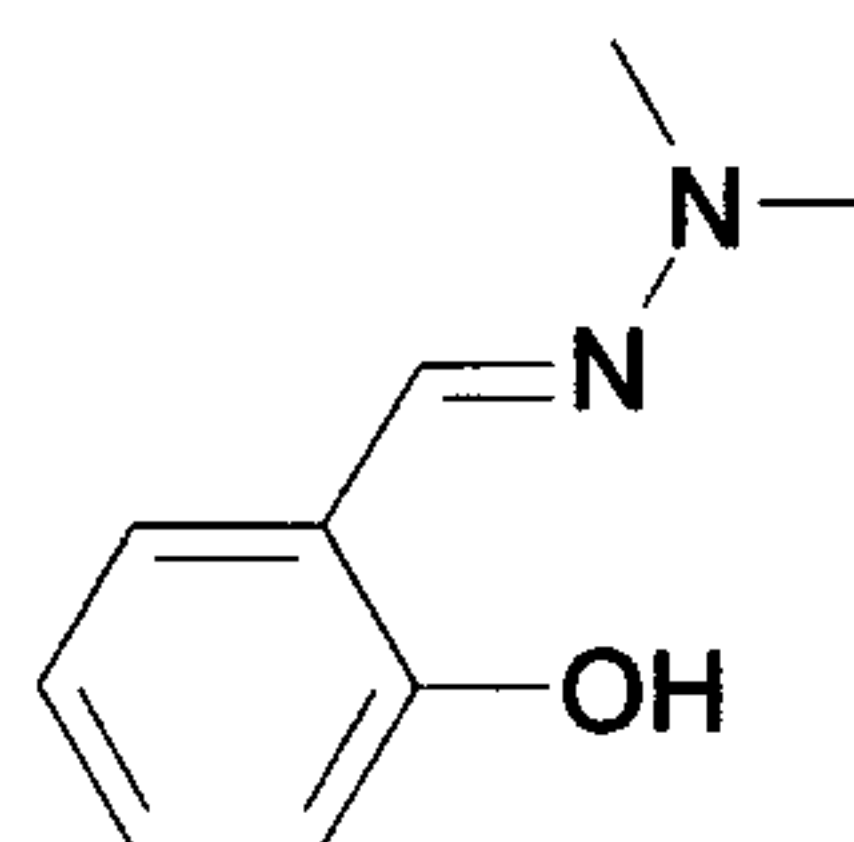
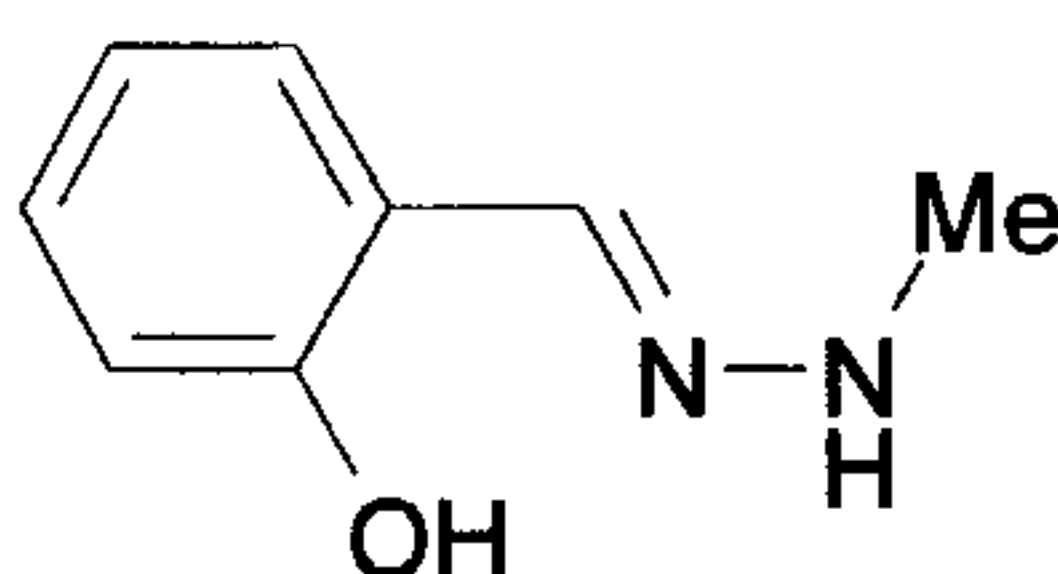
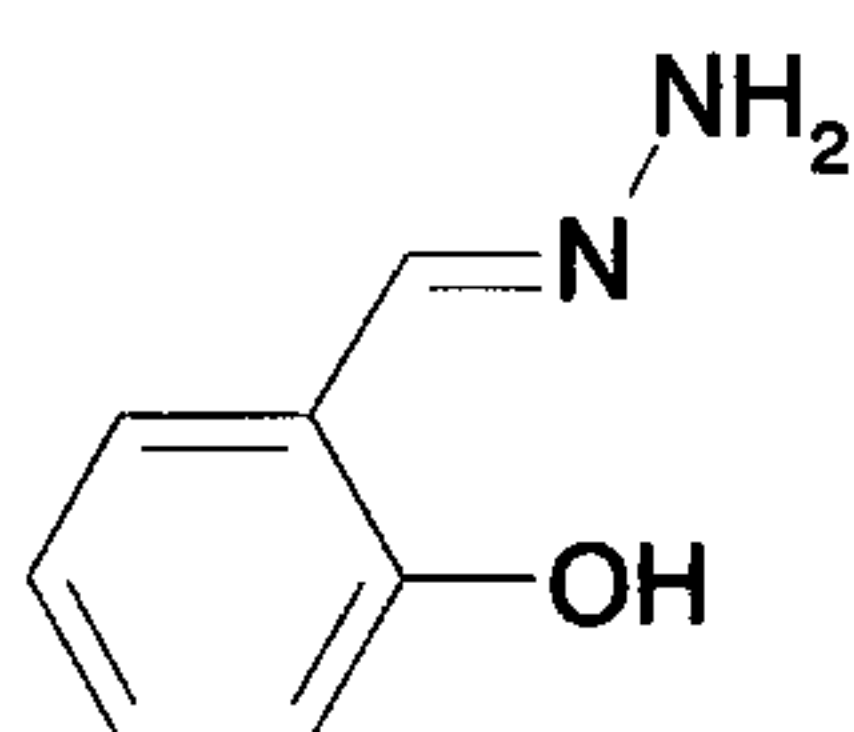
On donne ci-après des exemples de ligands préférés :

Salzone

Me-Salzone

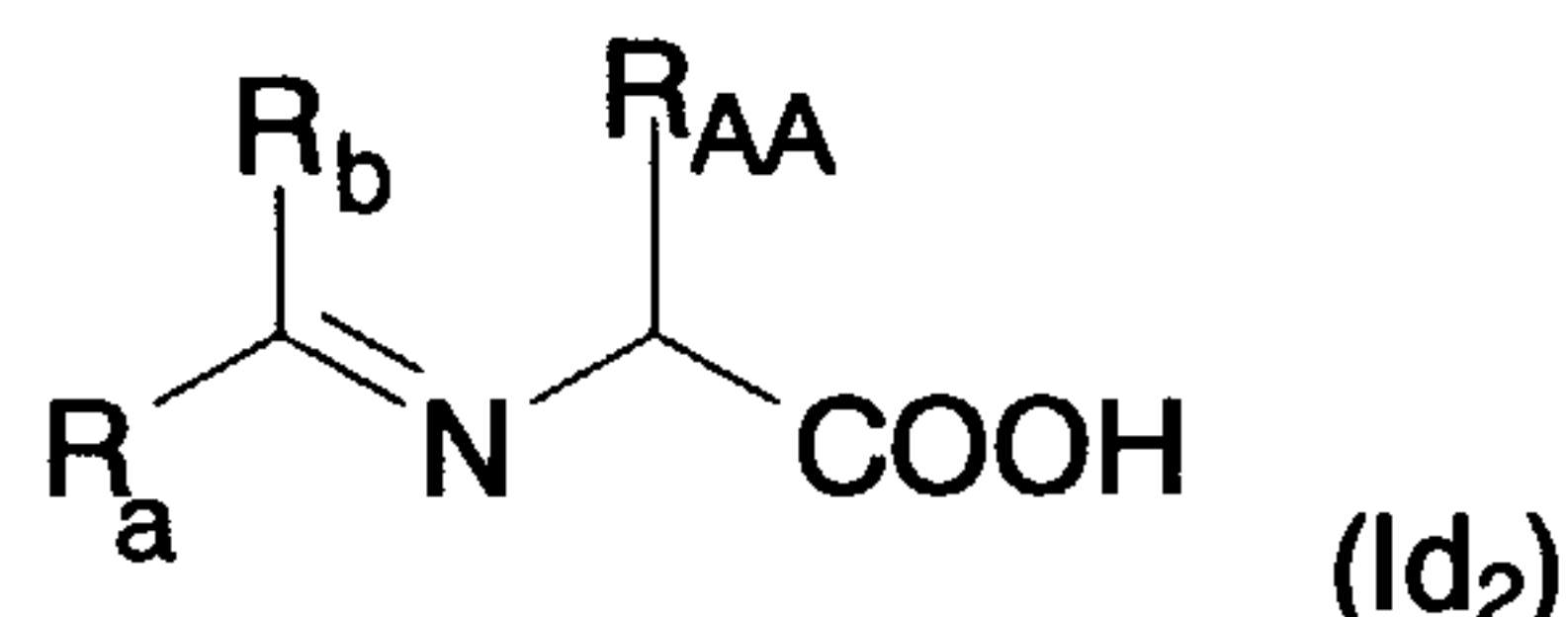
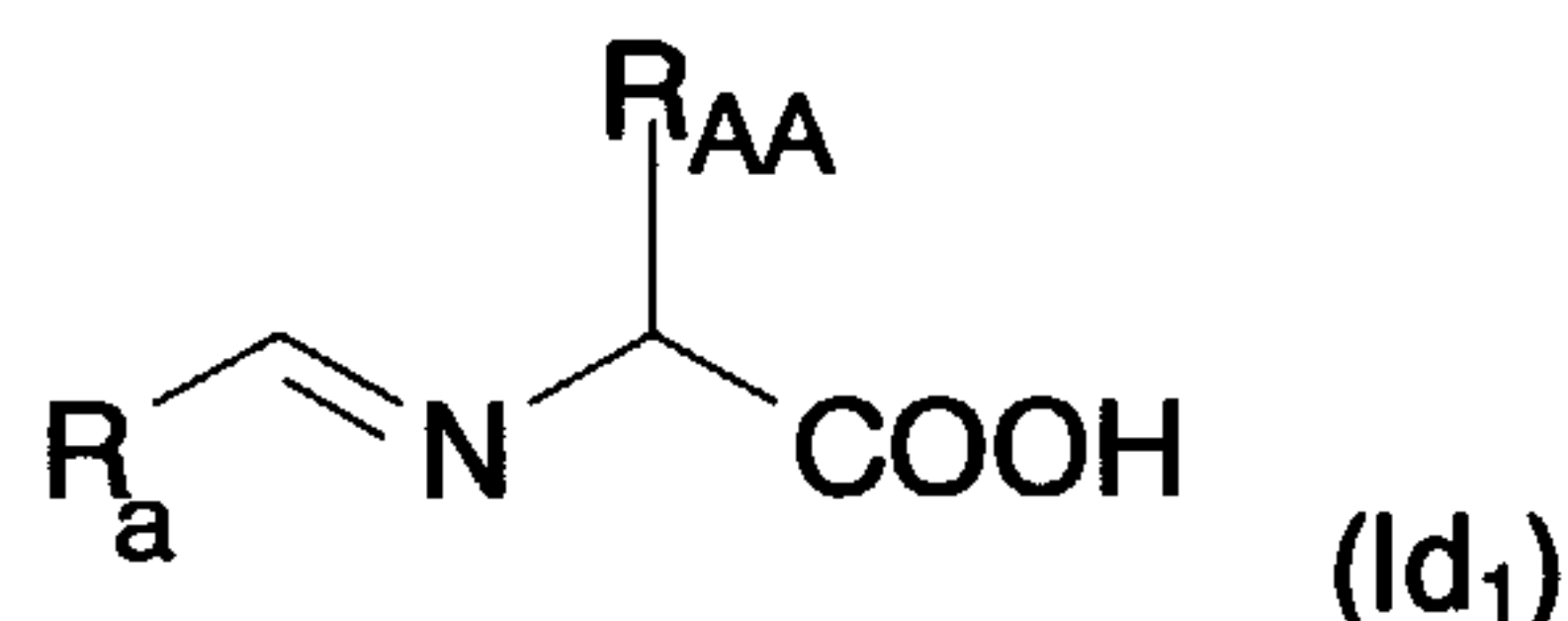
Me₂-Salzone

Py-semizone



10

Une deuxième catégorie de ligands convenant à la mise en œuvre de l'invention sont les ligands tridentés :



15

dans lesdites formules :

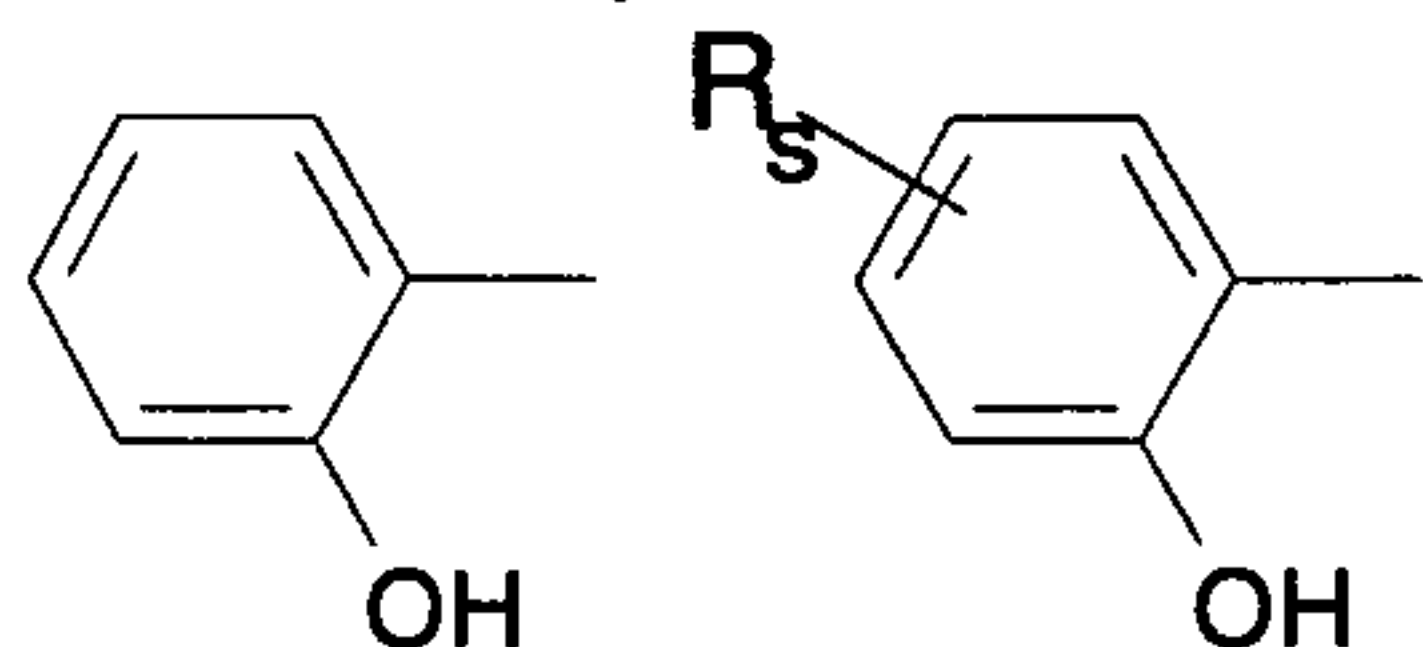
- R_{AA} représente le reste d'un acide aminé, de préférence un atome d'hydrogène, un groupe alkyle linéaire ou ramifié C₁ à C₁₂ éventuellement porteur d'un groupe fonctionnel, un groupe aryle ou arylalkyle C₆ à C₁₂ ou un groupe fonctionnel, de préférence un groupe hydroxyle,
- R_a et/ou R_b peuvent représenter un atome d'hydrogène,
- R_a et R_b, identiques ou différents, ont la signification donnée dans les formules (Id₁) et (Id₂).

Dans les formules (Id₁) et (Id₂), R_{AA} représente un groupe alkyle susceptible de porter un groupe fonctionnel et l'on peut citer entre autres, un groupe -OH, -NH₂, -CO-NH₂, -NH-C(NH)-NH₂ (guanidine), -COOH, -SH, -S-CH₃ ou un groupe imidazole.

25

13

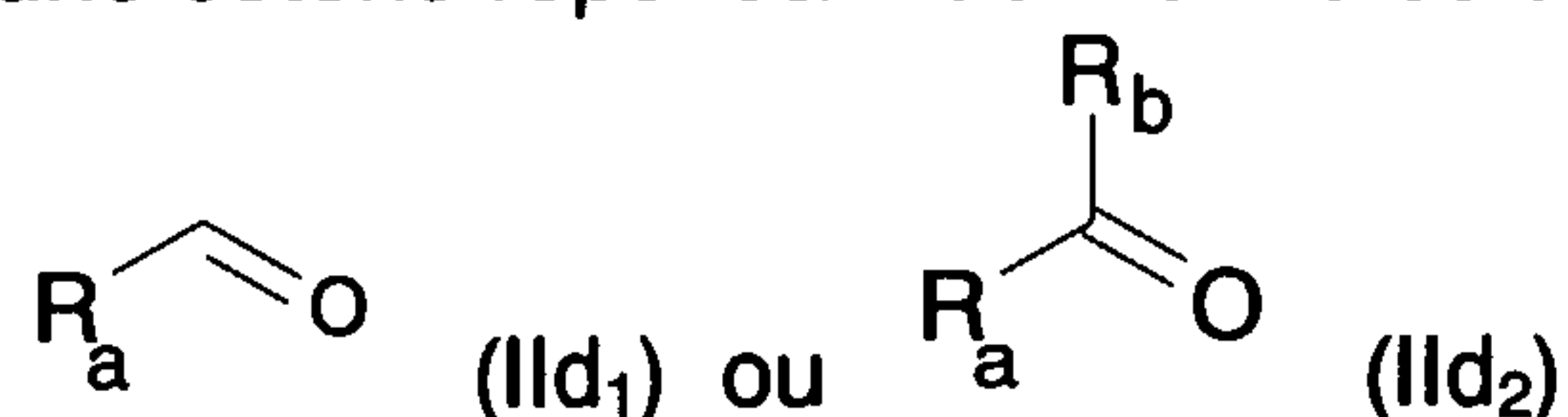
Les ligands préférés de type tridentés répondent aux formules (Id₁) ou (Id₂) dans lesquelles R_{AA} représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle et R_a représente l'un des groupes suivants :



- 5 R_s représente un groupe alkyle, alkoxy de préférence en C₁ à C₄, ou amino substitué ou non par des groupe alkyle de préférence en C₁ à C₄.

Les ligands de formule (Id₁) et (Id₂) résultent de la réaction :

- d'un aldéhyde ou d'une cétone répondant aux formules correspondantes :



- 10 - dans lesdites formules (IId₁) ou (IId₂), R_a et R_b ont la signification donnée dans les formules (Id₁) ou (Id₂),

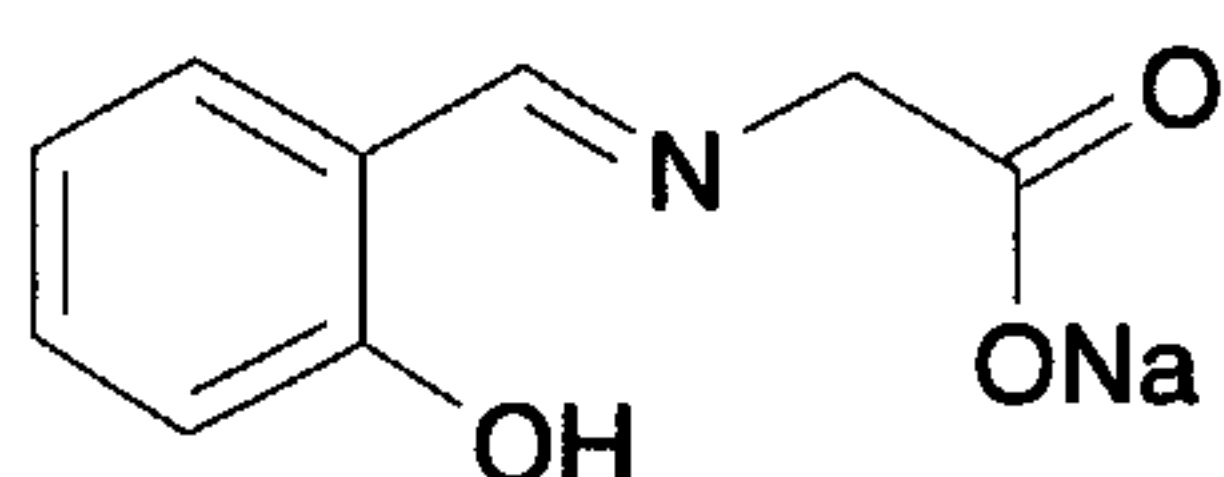
- avec un acide aminé et plus particulièrement la glycine, la cystéine, l'acide aspartique, l'acide glutamique, l'histidine.

- 15 On peut se référer aux acides aminés couramment utilisés (cf. VOLHARDT, Chimie Organique, Editions Universitaires 1990, chapitre 27, p. 1230.)

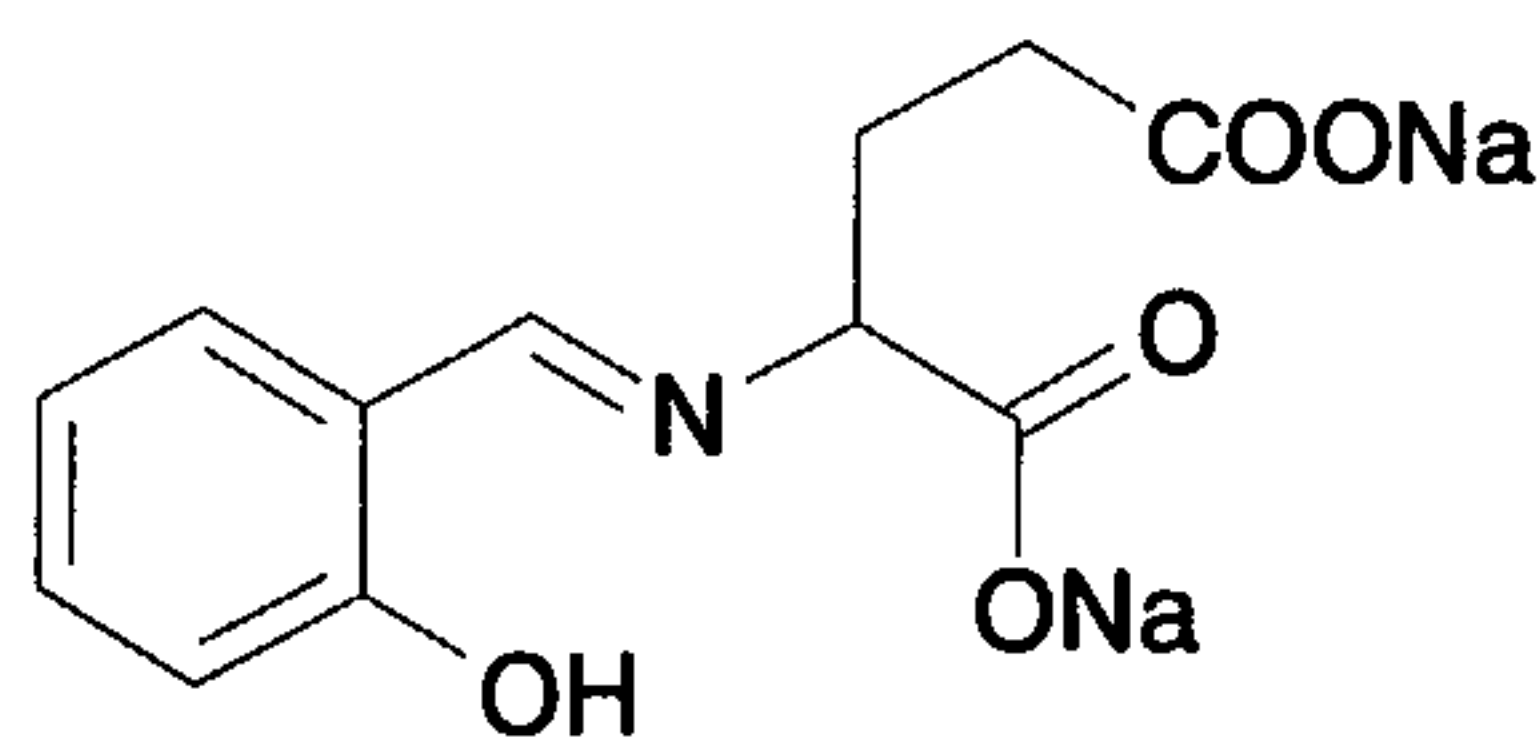
Les acides aminés peuvent être mis en œuvre sous forme salifiée, de préférence sous forme d'un sel de sodium ou sous forme d'ammonium-carboxylate de type « zwitterion ».

- 20 On donne ci-après un exemple de ligand préféré :

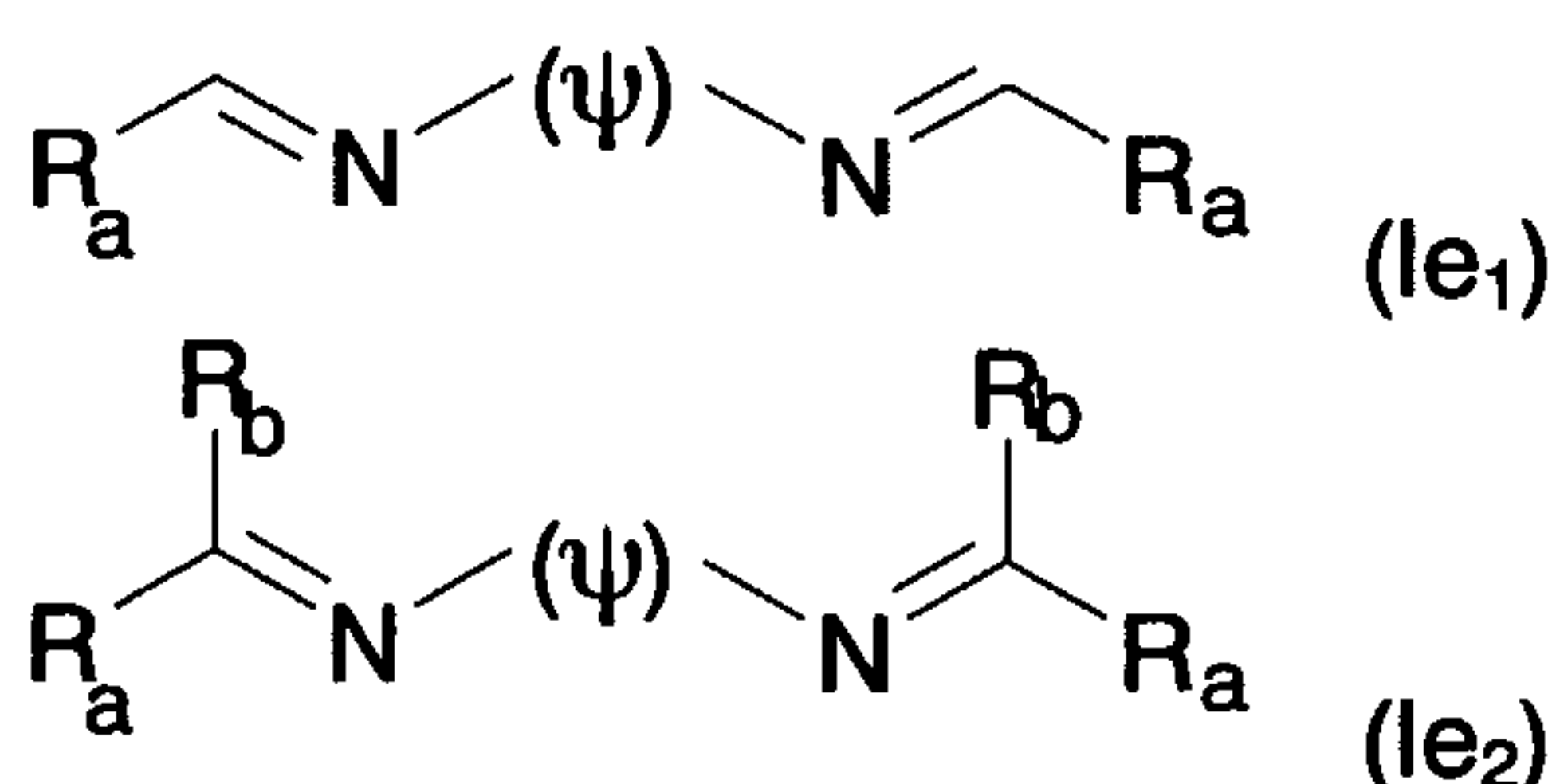
Sal-gly



Sal-glu

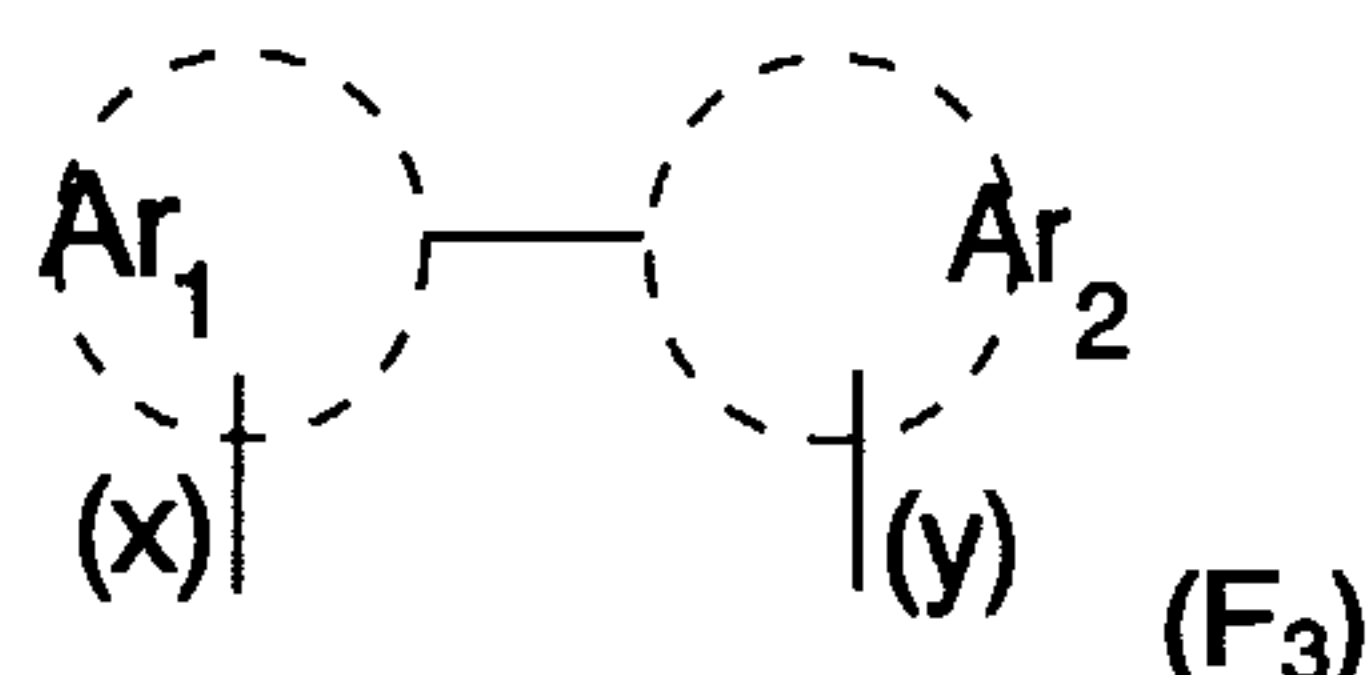
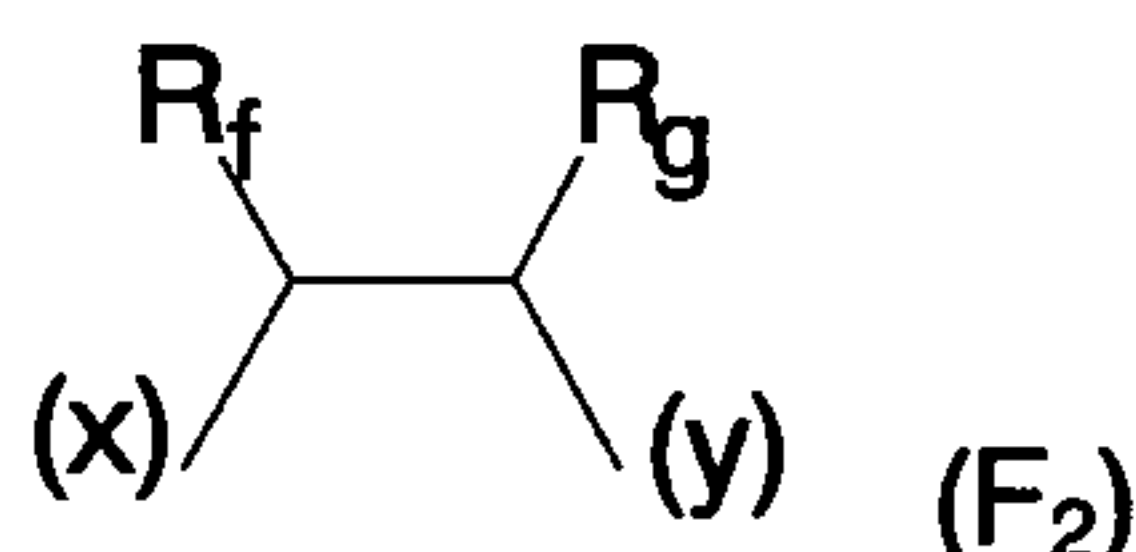


- 25 Une troisième catégorie de ligands convenant à la mise en œuvre de l'invention sont les ligands tétradentés :



dans lesdites formules :

- R_a , identiques ou différents, ont la signification donnée dans les formules (Ia₁) et (Ia₂)
- R_b , identiques ou différents, ont la signification donnée dans les formules (Ia₁) et (Ia₂)
- R_a et/ou R_b peuvent représenter un atome d'hydrogène,
- ψ symbolise un lien valentiel, un groupe -HN-CO-NH- ou un squelette de formule générale (F₂) ou (F₃) :

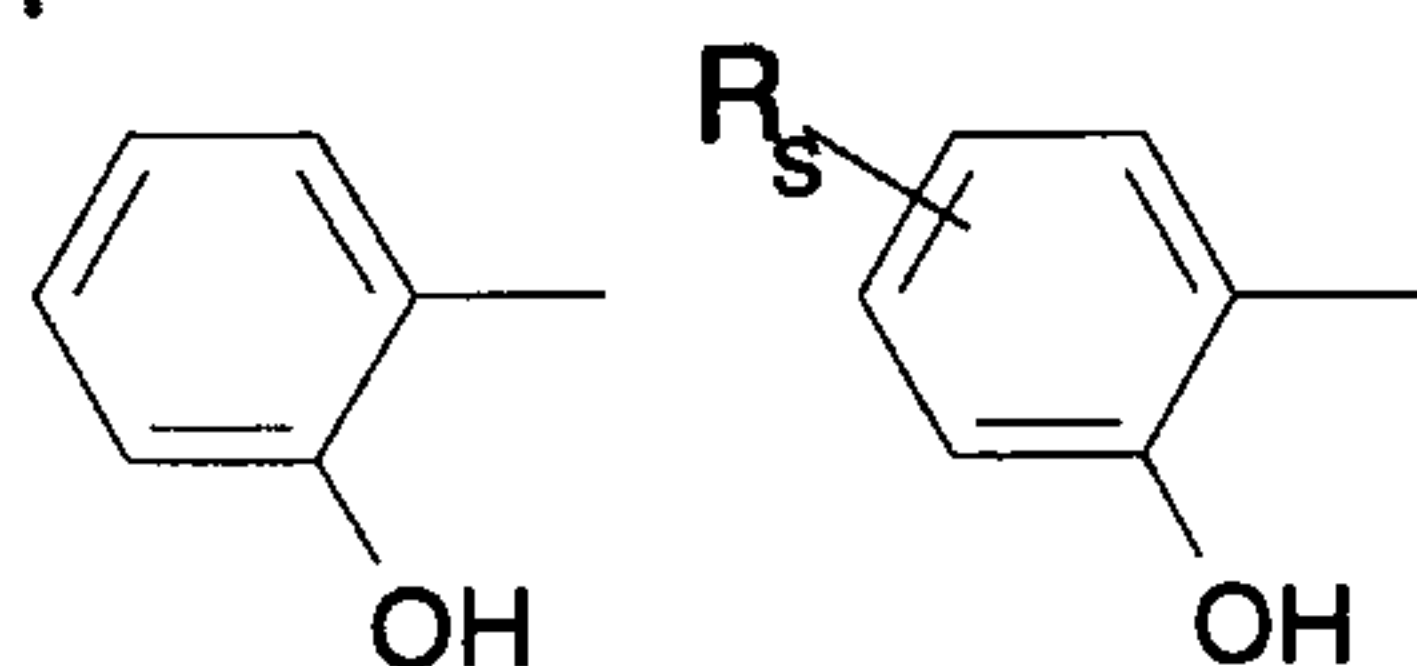


dans les formules (F₂) et (F₃):

- R_f et R_g représentent indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupe hydrocarboné ayant de 1 à 20 atomes de carbone qui peut être un groupe aliphatique acyclique saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié ; un groupe carbocyclique ou hétérocyclique saturé, insaturé ou aromatique, monocyclique ou polycyclique ; un enchaînement des groupes précités ;
- ou encore, R_f et R_g peuvent être liés de manière à constituer avec les atomes de carbone qui les portent un groupe carbocyclique ou hétérocyclique ayant de 3 à 20 atomes, saturé, insaturé, monocyclique ou polycyclique,
- Ar_1 et Ar_2 symbolisent, indépendamment l'un de l'autre deux cycles aromatiques, carbocycliques ou hétérocycliques, substitués ou non, condensés ou non et portant le cas échéant un ou plusieurs hétéroatomes,
- x et y repèrent respectivement les deux liaisons établies entre le squelette symbolisé par ψ et les groupements imine.

Dans les formules (Ie₁) et (Ie₂), les symboles R_a et R_b peuvent prendre la signification donnée pour les formules (Ia₁) et (Ia₂).

Les ligands préférés de type tétradentés répondent à la formule (Ie₁) ou (Ie₂) dans laquelle R_b représente un atome d'hydrogène et R_a représente l'un des groupes suivants :



15

R_s représente un groupe alkyle, alkoxy de préférence en C_1 à C_4 , ou amino substitué ou non par des groupe alkyle de préférence en C_1 à C_4 .

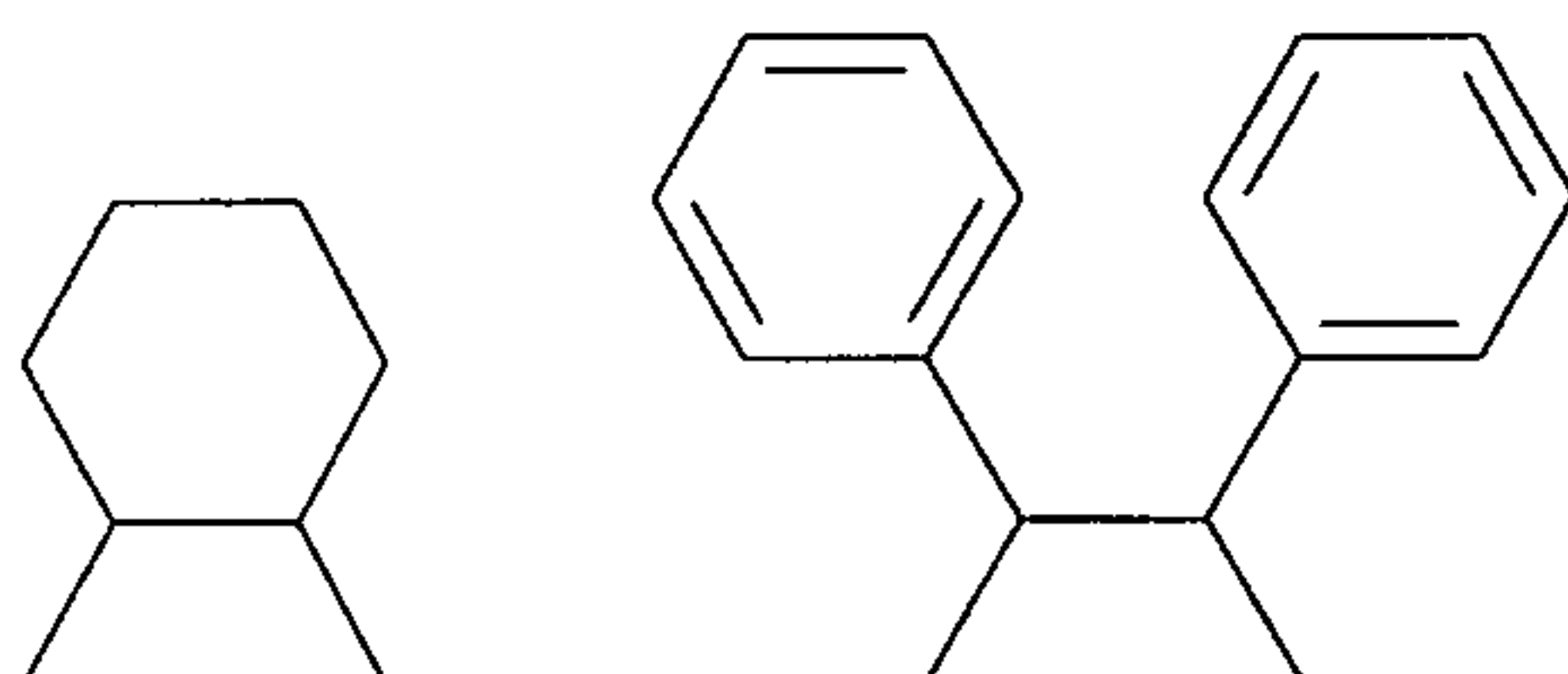
Dans les formules (F_2) et (F_3), les symboles R_f et R_g peuvent prendre la signification donnée pour R_a et R_b dans les formules (Ia_1) et (Ia_2).

5 D'une manière préférée, R_f est identique à R_g .

Egalement, R_f et R_g peuvent être également liés pour représenter des groupes carbocycliques ou hétérocycliques, mono- ou polycycliques, saturés, insaturés ou aromatiques, de préférence bicycliques ce qui signifie qu'au moins deux cycles ont deux atomes de carbone en commun. Dans le cas des
10 composés polycycliques, le nombre d'atomes de carbone dans chaque cycle varie de préférence entre 3 et 6.

R_f et R_g peuvent être liés de manière à constituer avec les atomes de carbone qui les portent un groupe carbocyclique ou hétérocyclique ayant de 3 à 20 atomes, saturé, insaturé, monocyclique ou polycyclique. R_f et R_g forment
15 préférentiellement un cycle de type cyclohexane.

A titre illustratif de groupes ψ , on peut mentionner notamment les groupes cycliques suivants :



Sont particulièrement intéressants, les composés de formule générale (F_2) dans laquelle :
20

- R_f et R_g représentent tous deux un groupement phényle ou naphthyle,
- R_f et R_g sont liés entre eux de manière à constituer avec les atomes de carbone qui les portent un cycle tel que le cyclohexane.

Dans la formule (F_3), Ar_1 et Ar_2 figurent ensemble un groupement aromatique qui peut être un carbocycle ayant de 6 à 12 atomes de carbone ou un hétérocycle ayant de 5 à 12 atomes.
25

Dans l'exposé qui suit de la présente invention, on entend par « aromatique » la notion classique d'aromaticité telle que définie dans la littérature, notamment par J. March « Advanced Organic Chemistry », 4^{ème} ed.,
30 John Wiley & Sons, 1992, pp 40 et suivantes.

Dans le cadre de la présente invention, le dérivé aromatique peut être monocyclique ou polycyclique.

Dans le cas d'un dérivé monocyclique, il peut comporter au niveau de son cycle un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'azote, de

phosphore, de soufre et d'oxygène. Selon un mode privilégié, il s'agit d'atomes d'azote non substitué par un atome d'hydrogène.

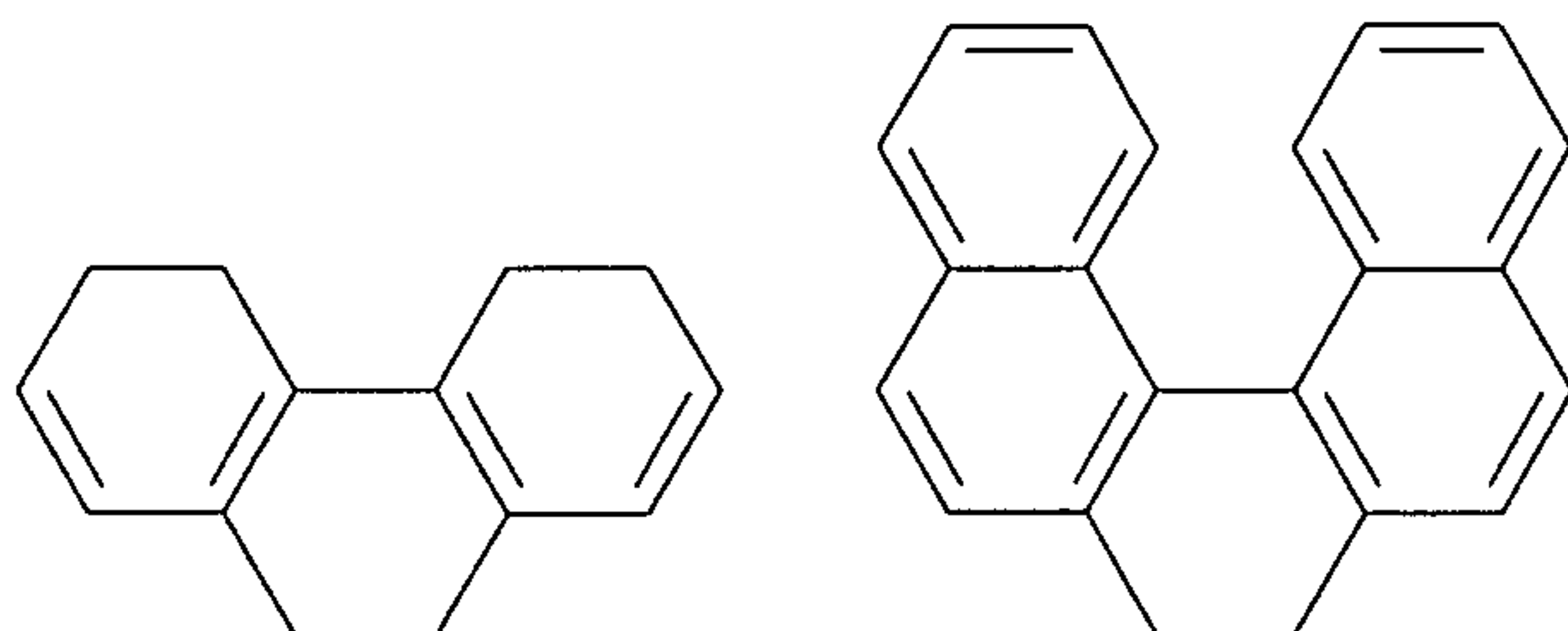
A titre illustratif des dérivés hétéroaromatiques monocycliques convenant à la présente invention, on peut notamment citer les dérivés pyridinique, pyrimidinique, pyridazinique et pyrazinique.

Les atomes de carbone du dérivé aromatique peuvent également être substitués. Deux substituants vicinaux présents sur le cycle aromatique peuvent également former ensemble avec les atomes de carbone qui les portent un cycle hydrocarboné de préférence aromatique et comprenant le cas échéant au moins un hétéroatome. Le dérivé aromatique est alors un dérivé polycyclique.

A titre illustratif de ce type de composés, on peut notamment citer les dérivés du naphthalène, de la quinoléine et de l'isoquinoléine.

A titre représentatif des composés répondant à la formule générale (F₃), on peut plus particulièrement citer ceux dans lesquels Ar₁ et Ar₂ figurent ensemble soit un groupement dérivant du diphenyl-2,2'-diyle, soit un groupement dinaphtyle-2,2'-diyle.

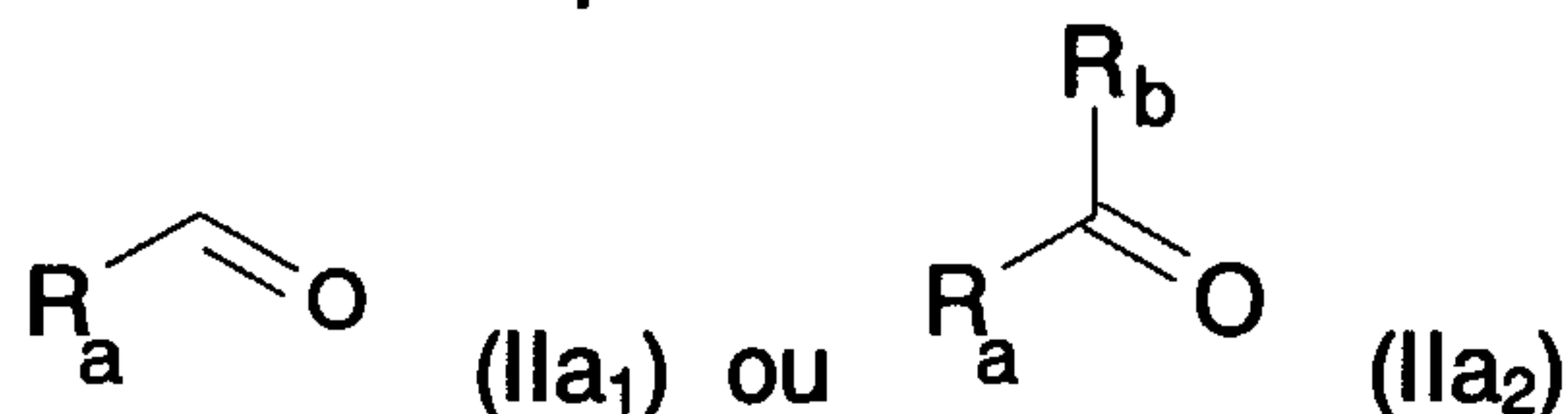
A titre illustratif de groupes ψ , on peut mentionner notamment les groupes cycliques suivants :



Les ligands répondant aux formules (Ie₁) ou (Ie₂) sont des produits connus.

Ils sont obtenus par réaction :

- d'un aldéhyde ou d'une cétone répondant aux formules correspondantes :



- dans lesdites formules (IIa₁) ou (IIa₂), R_a et R_b ont la signification donnée dans les formules (Ia₁) ou (Ia₂).

- avec une diamine répondant à la formule (IIe₃) :

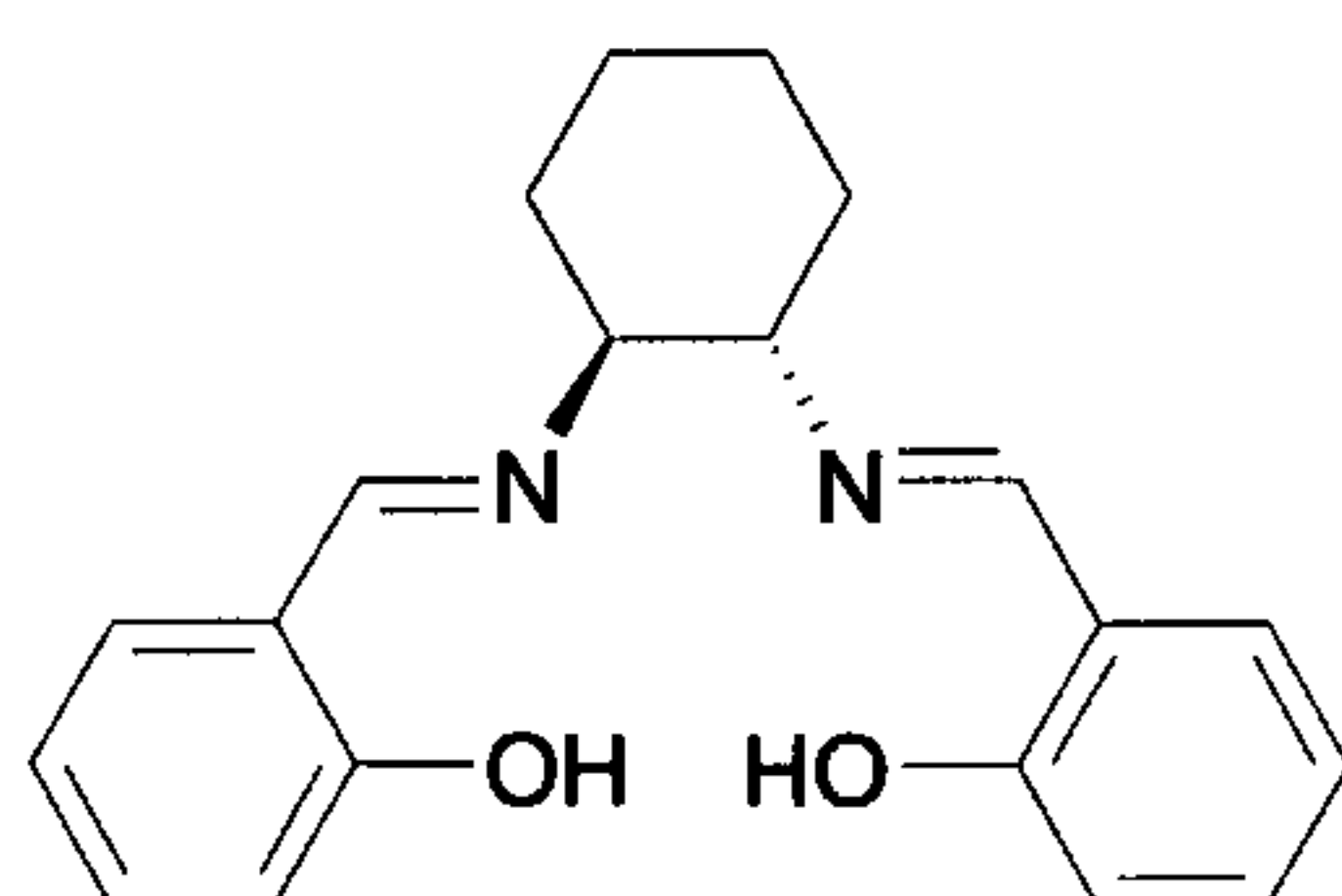


- dans ladite formule (IIe₃), ψ a la signification donnée dans les formules (Ie₁) ou (Ie₂) et symbolise un groupe -HN-CO-NH- ou un squelette de formule générale (F₂) ou (F₃).

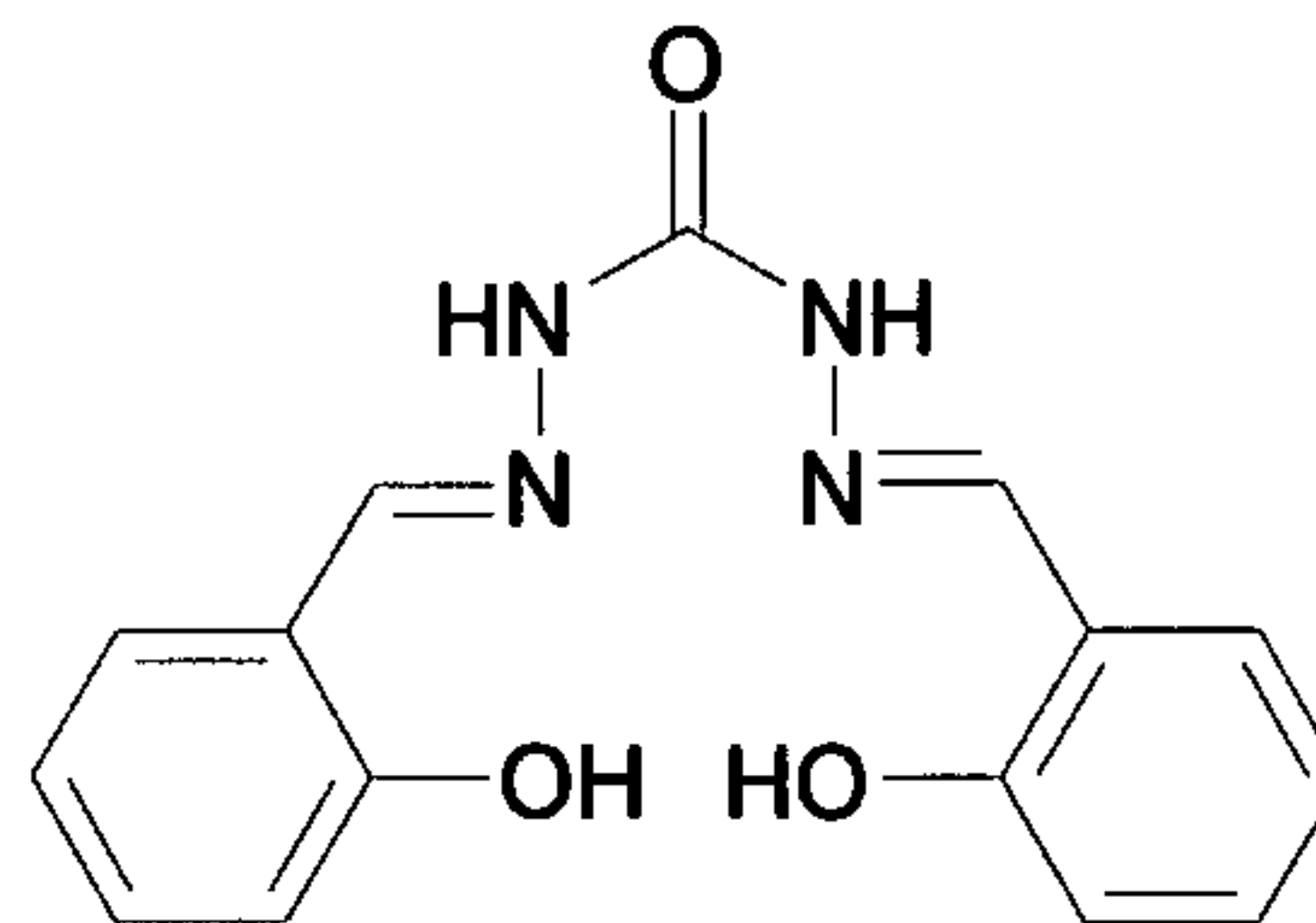
Les ligands préférés de type tétradenté mis en œuvre dans le procédé de l'invention contiennent un atome d'oxygène apporté par le groupe hydroxyle d'un reste d'aldéhyde salicylique. Ils résultent préférentiellement de la réaction de l'aldéhyde salicylique avec l'urée, la 1,2-cyclohexanediamine, la 1,2-diphényléthylènediamine, l'éthylènediamine.

On donne ci-après des exemples de ligands préférés :

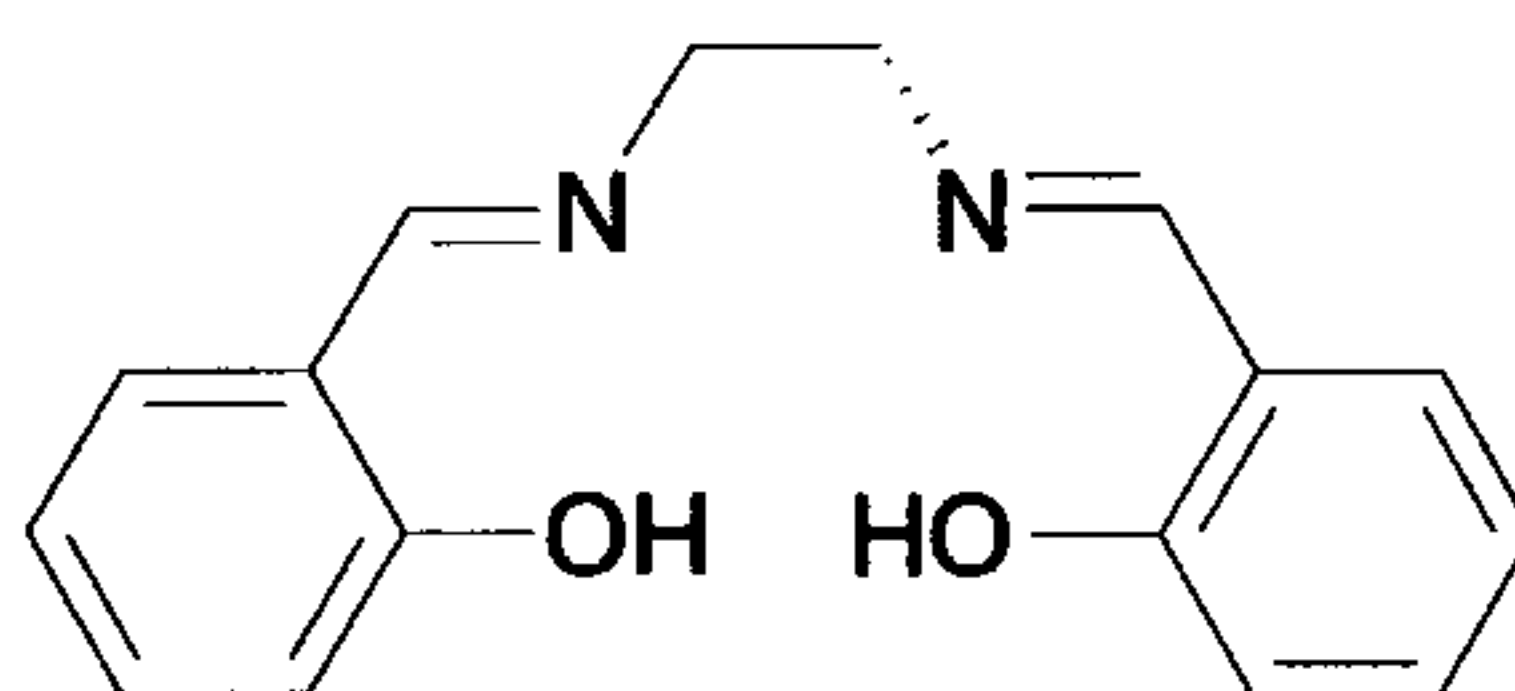
Trans-Chxn-Salen



Carbosalzone



Salen



10

Parmi tous les différents ligands précités, ceux qui sont préférés contiennent un reste de l'aldéhyde salicylique.

Ils sont plus particulièrement de type oxime ou hydrazone.

Les différents ligands intervenant dans le procédé de l'invention sont des produits connus.

Leur quantité est mise en œuvre en fonction de la quantité de l'élément métallique M du catalyseur qui est de préférence le cuivre.

Elle est généralement telle que le rapport entre le nombre de moles de ligand et le nombre de moles de métal varie entre 2 et 1.

Il est à noter que le ligand peut être introduit de manière concomitante au composé apportant l'élément métallique catalytique. Toutefois, l'invention inclut également le cas où un complexe métallique est préparé auparavant par réaction du composé apportant l'élément métallique catalytique M et du ligand, puis isolé.

La réaction de ce complexe métallique ligandé permet également de catalyser les réactions selon l'invention et plus particulièrement la réaction d'arylation.

Ce complexe peut être préparé extemporanément, ou in situ avant ou en cours de réaction, en additionnant séparément le ligand et l'élément métallique au début de la réaction.

Le procédé de l'invention intéresse un nombre important de composés nucléophiles et des exemples sont donnés ci-après, à titre illustratif et sans aucun caractère limitatif.

5 Une première catégorie de substrats auxquels s'applique le procédé de l'invention sont les dérivés organiques azotés et plus particulièrement, les amines primaires ou secondaires ; les dérivés d'hydrazine ou d'hydrazone ; les amides ; les sulfonamides ; les dérivés de l'urée, les dérivés hétérocycliques de préférence azotés et/ou soufrés.

10 Plus précisément, les amines primaires ou secondaires peuvent être représentées par une formule générale :



dans ladite formule (IIIa) :

- R_1 , R_2 , identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou
- 15 ont la signification donnée pour R_a et R_b dans les formules (Ia₁) et (Ia₂),
- au plus l'un de R_1 et R_2 représente un atome d'hydrogène.

Les amines mises en œuvre préférentiellement répondent à la formule (IIIa) dans laquelle R_1 , R_2 , identiques ou différents représentent un groupe alkyle de C_1 à C_{15} , de préférence de C_1 à C_{10} , un groupe cycloalkyle de C_3 à C_8 ,
 20 de préférence en C_5 ou C_6 , un groupe aryle ou arylalkyle de C_6 à C_{12} .

Comme exemples plus particuliers de groupes R_1 et R_2 , on peut mentionner les groupes alkyle de C_1 à C_4 , phényle, naphtyle ou benzyle.

Comme exemples plus spécifiques d'amines répondant à la formule (IIIa), on peut mentionner l'aniline, la N-méthylaniline, la diphénylamine, la
 25 benzylamine, la dibenzylamine.

Il est à noter que le groupe amino peut être sous forme d'anions. Le contre-ion est alors un cation métallique, de préférence un cation de métal alcalin et plus préférentiellement le sodium ou le potassium. Comme exemples de tels composés, on peut citer l'amidure de sodium ou de potassium.

30 D'autres composés nucléophiles susceptibles d'être mis en œuvre dans le procédé de l'invention sont les dérivés de l'hydrazine répondant aux différentes formules (IIIb), (IIIc) ou (IIId) :



dans lesdites formules (IIIc) à (IIId),

- R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , identiques ou différents, ont la signification donnée pour R_1 et R_2 dans la formule (IIIa).

Les groupes R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , représentent plus particulièrement un groupe alkyle de C_1 à C_{15} , de préférence de C_1 à C_{10} , un groupe cycloalkyle de C_3 à C_8 , de préférence en C_5 ou C_6 , un groupe aryle ou arylalkyle de C_6 à C_{12} .

Dans les formules (IIIb) à (III d), R_3 représente préférentiellement un
 5 groupe tertibutyle, R_4 un groupe méthyle ou phényle et R_5 , R_6 , un groupe phényle.

L'invention vise également les composés de type amide répondant plus particulièrement à la formule (IIIe) :



10 dans ladite formule (IIIe), R_7 et R_8 ont la signification donnée pour R_1 et R_2 dans la formule (IIIa).

Comme exemples de composés de formule (IIIe), on peut citer : l'oxazolidine-2-one, le benzamide, l'acétamide.

L'invention s'applique également à des composés de type sulfonamide.

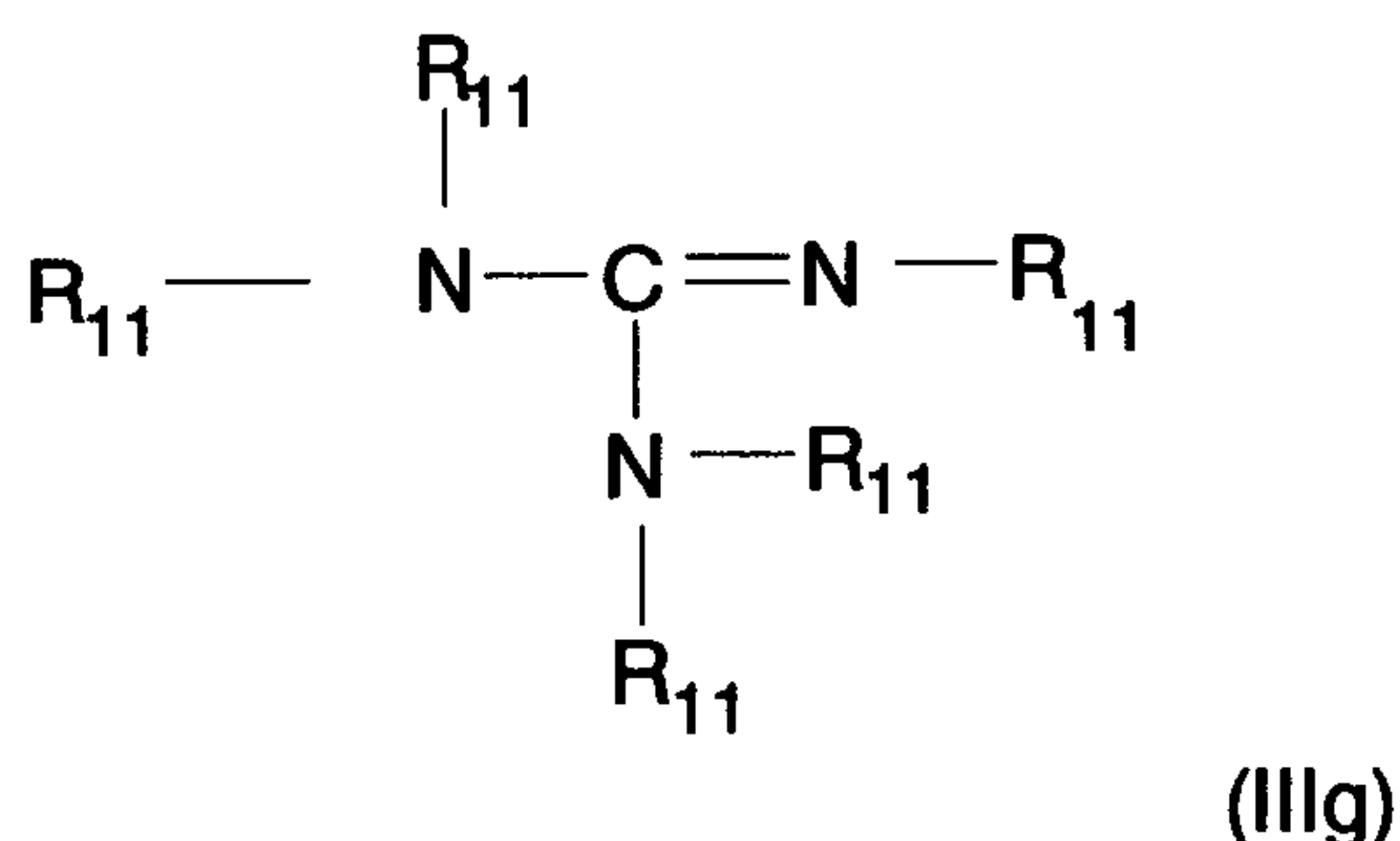
15 Ils peuvent répondre à la formule suivante :



dans ladite formule (III f), R_9 et R_{10} ont la signification donnée pour R_1 et R_2 dans la formule (IIIa).

20 Comme exemples de composés de formule (III f), on peut citer le tosylhydrazide.

Comme autres types de substrats nucléophiles, on peut mentionner les dérivés de l'urée tels que les guanidines et qui peuvent être représentées par la formule (IIIg) :

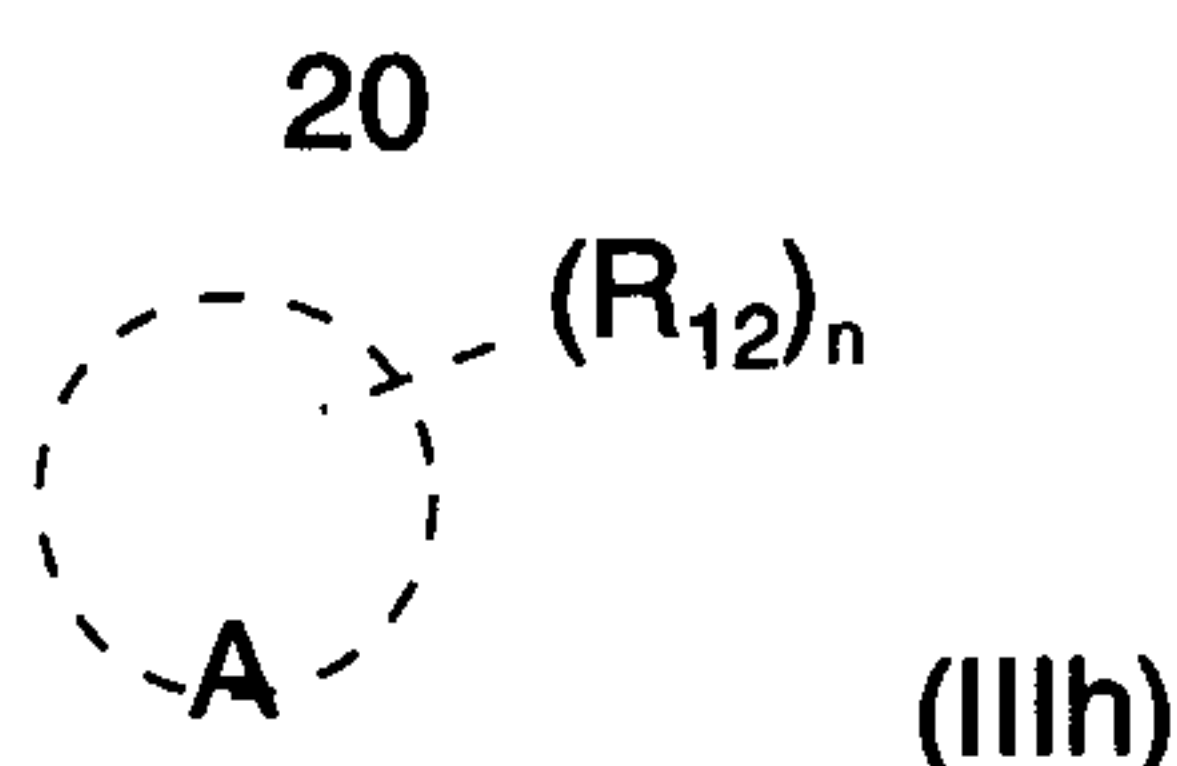


25 dans ladite formule (IIIg), les groupes R_{11} , identiques ou différents, ont la signification donnée pour R_1 et R_2 dans la formule (IIIa).

Comme exemples de composés de formule (IIIg), on peut citer la N,N,N',N'-tétraméthylguanidine.

30 Des substrats nucléophiles tout à fait bien adaptés à la mise en œuvre du procédé de l'invention sont les dérivés hétérocycliques comprenant au moins un atome nucléophile tel qu'un atome d'azote, de soufre ou de phosphore.

Plus précisément, ils répondent à la formule générale (IIIh) :



dans ladite formule (IIIh) :

- A symbolise le reste d'un cycle formant tout ou partie d'un système hétérocyclique, aromatique ou non, monocyclique ou polycyclique dont l'un des atomes de carbone est remplacé par au moins un atome nucléophile tel qu'un atome d'azote, de soufre ou de phosphore,
- R_{12} , identiques ou différents, représentent des substituants sur le cycle,
- n représente le nombre de substituants sur le cycle.

L'invention s'applique notamment aux composés hétérocycliques monocycliques répondant à la formule (IIIh) dans laquelle A symbolise un hétérocycle, saturé ou non, ou aromatique comportant notamment 5 ou 6 atomes dans le cycle pouvant comprendre de 1 ou 3 hétéroatomes tels que les atomes d'azote, de soufre et d'oxygène et dont au moins l'un d'entre eux est un atome nucléophile tel que NH ou S.

A peut également représenter un composé hétérocyclique polycyclique défini comme étant constitué par au moins 2 hétérocycles aromatiques ou non contenant au moins un hétéroatome dans chaque cycle et formant entre eux des systèmes ortho- ou ortho- et péri-condensés ou soit un groupe constitué par au moins un carbocycle aromatique ou non et au moins un hétérocycle aromatique ou non formant entre eux des systèmes ortho- ou ortho- et péri-condensés.

Il est également possible de partir d'un substrat résultant de l'enchaînement d'un hétérocycle saturé, insaturé ou aromatique tel que précité et d'un carbocycle saturé, insaturé ou aromatique. Par carbocycle, on entend de préférence un cycle de type cycloaliphatique ou aromatique ayant de 3 à 8 atomes de carbone, de préférence 6.

Il est à noter que les atomes de carbone de l'hétérocycle peuvent éventuellement être substitués, dans leur totalité ou pour une partie d'entre eux seulement par des groupes R_{12} .

Le nombre de substituants présents sur le cycle dépend du nombre d'atomes dans le cycle et de la présence ou non d'insaturations sur le cycle.

Le nombre maximum de substituants susceptibles d'être portés par un cycle, est aisément déterminé par l'Homme du Métier.

Dans la formule (IIIh), n est un nombre inférieur ou égal à 4, de préférence, égal à 0 ou 1.

21

Des exemples de substituants sont donnés ci-dessous mais cette liste ne présente pas de caractère limitatif.

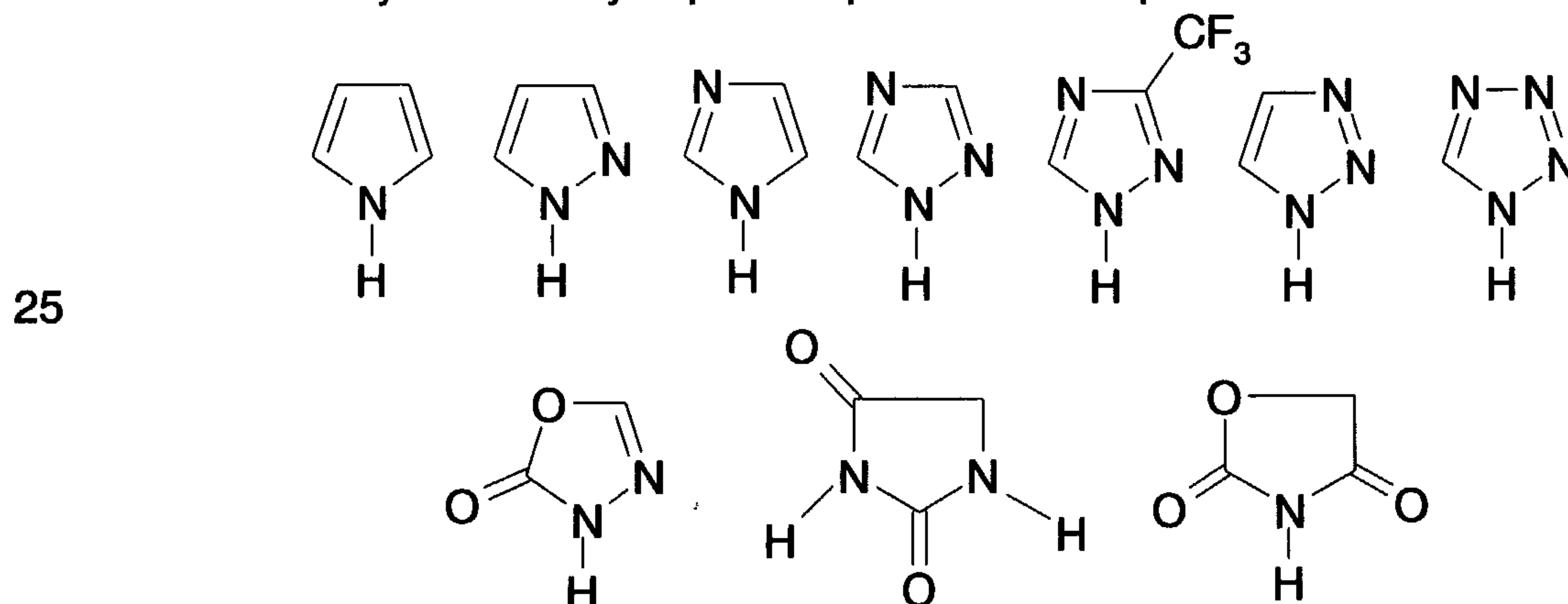
Le ou les groupes R_{12} , identiques ou différents, représentent préférentiellement l'un des groupes suivants :

- 5 . un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, de C_1 à C_6 , de préférence de C_1 à C_4 atomes de carbone, tel que méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle, tert-butyle,
- . un groupe alcényle ou alcynyle, linéaire ou ramifié, de C_2 à C_6 , de préférence, de C_2 à C_4 , tel que vinyle, allyle,
- 10 . un groupe alkoxy ou thioéther linéaire ou ramifié, de C_1 à C_6 , de préférence de C_1 à C_4 tel que les groupes méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, un groupe alkényloxy, de préférence, un groupe allyloxy ou un groupe phénoxy,
- . un groupe cyclohexyle, phényle ou benzyle,
- 15 . un groupe ou fonction tel que : hydroxyle, thiol, carboxylique, ester, amide, formyle, acyle, aroyle, amide, urée, isocyanate, thioisocyanate, nitrile, azoture, nitro, sulfone, sulfonique, halogène, pseudohalogène, trifluorométhyle.

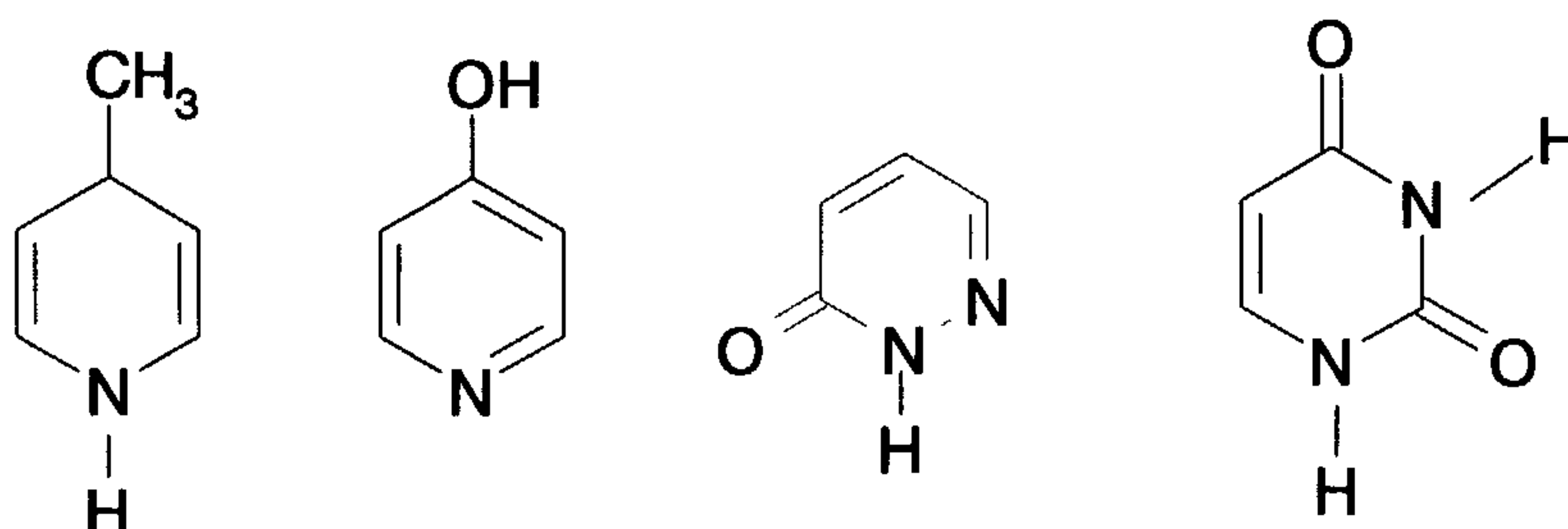
La présente invention s'applique tout particulièrement aux composés
20 répondant à la formule (IIIh) dans laquelle le ou les groupes R_{12} représentent plus particulièrement un groupe alkyle ou alkoxy.

Plus particulièrement, le reste A éventuellement substitué représente, l'un des cycles suivants :

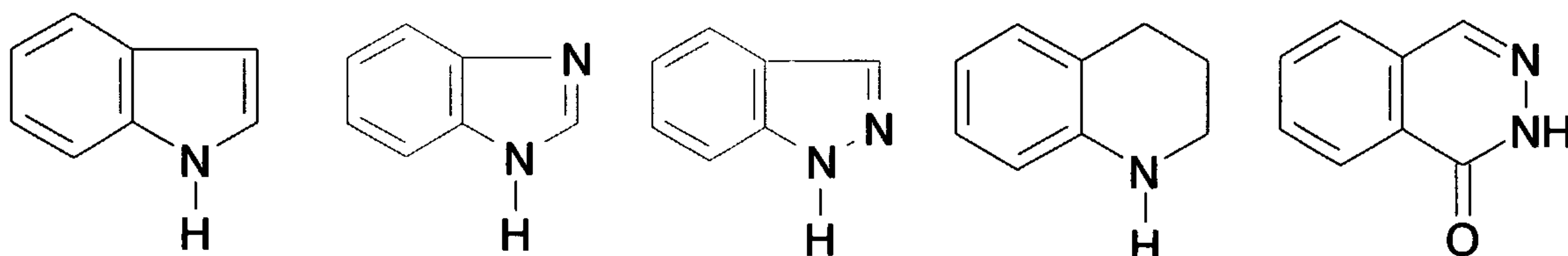
- un hétérocycle monocyclique comprenant un ou plusieurs hétéroatomes :



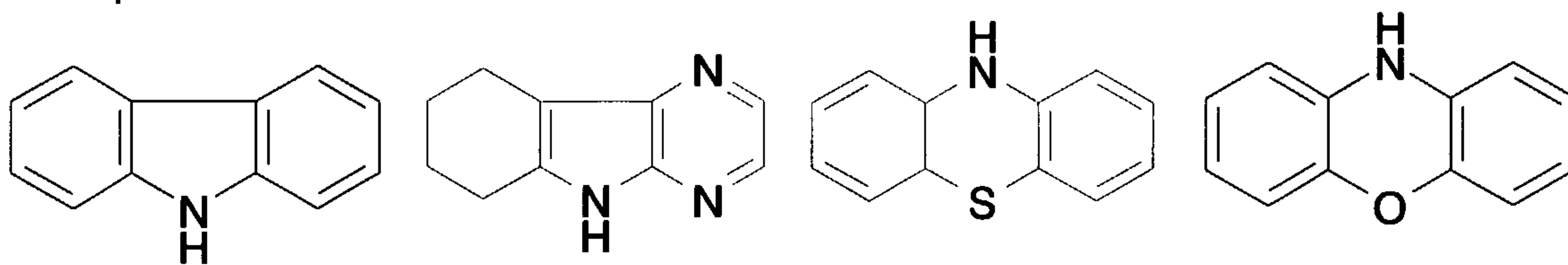
22



- un bicyclic comprenant un carbocycle et un hétérocycle comprenant un ou plusieurs hétéroatomes :

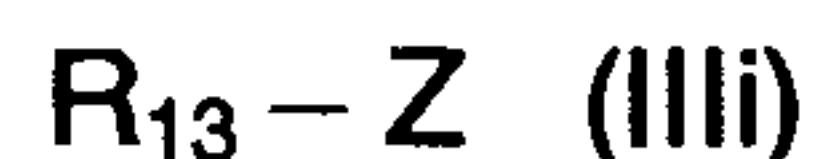


5 - un tricycle comprenant au moins un carbocycle ou un hétérocycle comprenant un ou plusieurs hétéroatomes :



Comme exemples de composés hétérocycliques, on préfère utiliser ceux qui répondent à la formule (IIIh) dans laquelle A représente un cycle tel que :
 10 imidazole, pyrazole, triazole, pyrazine, oxadiazole, oxazole, tétrazole, indole, pyrole, phtalazine, pyridazine, oxazolidine.

Pour ce qui est des composés nucléophiles susceptibles d'être également mis en œuvre dans le procédé de l'invention, on peut citer également les composés de type alcool ou de type thiol qui peuvent être représentés par la
 15 formule suivante :



dans ladite formule (IIIi) :

- R_{13} représente un groupe hydrocarboné ayant de 1 à 20 atomes et a la signification donnée pour R_1 ou R_2 dans la formule (IIIa),
- 20 - Z représente un groupe de type OM_1 ou SM_1 dans lequel M_1 représente un atome d'hydrogène ou un cation métallique, de préférence un cation de métal alcalin.

Les composés préférés répondent à la formule (IIIi) dans laquelle R_{13} représente un groupe hydrocarboné ayant de 1 à 20 atomes de carbone qui
 25 peut être un groupe aliphatique acyclique saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié ; un groupe carbocyclique ou hétérocyclique saturé, insaturé ou

23

aromatique, monocyclique ou polycyclique ; un enchaînement des groupes précités.

Plus précisément, R_{13} représente préférentiellement un groupe aliphatique acyclique saturé linéaire ou ramifié ayant de préférence de 1 à 12 atomes de carbone, et encore plus préférentiellement de 1 à 4 atomes de carbone.

L'invention n'exclut pas la présence d'une insaturation sur la chaîne hydrocarbonée telle qu'une ou plusieurs doubles liaisons qui peuvent être conjuguées ou non, ou une triple liaison.

Comme mentionné pour R_a défini dans la formule (Ia₁) ou (Ia₂), la chaîne hydrocarbonée peut être éventuellement interrompue par un hétéroatome, un groupe fonctionnel ou porteuse d'un ou plusieurs substituants.

Dans la formule (IIIi), R_{13} peut également représenter un groupe carbocyclique, saturé ou non ayant de préférence 5 ou 6 atomes de carbone dans le cycle ; un groupe hétérocyclique, saturé ou non, comportant notamment 5 ou 6 atomes dans le cycle dont 1 ou 2 hétéroatomes tels que les atomes d'azote, de soufre, d'oxygène ou de phosphore ; un groupe carbocyclique ou hétérocyclique aromatique, monocyclique, de préférence, phényle, pyridyle, furyle, pyrannyle, thiofényle, thiényle, phospholyle, pyrazolyle, imidazolyle, pyrrolyle ou polycyclique condensé ou non, de préférence, naphthyle.

Dès lors que R_{13} comprend un cycle, celui-ci peut être également substitué. La nature du substituant peut être quelconque dans la mesure où il n'interfère pas avec la réaction principale. Le nombre de substituants est généralement au plus de 4 par cycle mais le plus souvent égal à 1 ou 2. On peut se référer à la définition de R_{12} dans la formule (IIIh).

L'invention vise également le cas où R_{13} comprend un enchaînement de groupes aliphatiques et/ou cycliques, carbocycliques et/ou hétérocycliques.

Un groupe aliphatique acyclique peut être relié à un cycle par un lien valentiel, un hétéroatome ou un groupe fonctionnel tels que oxy, carbonyle, carboxy, sulfonyle etc...

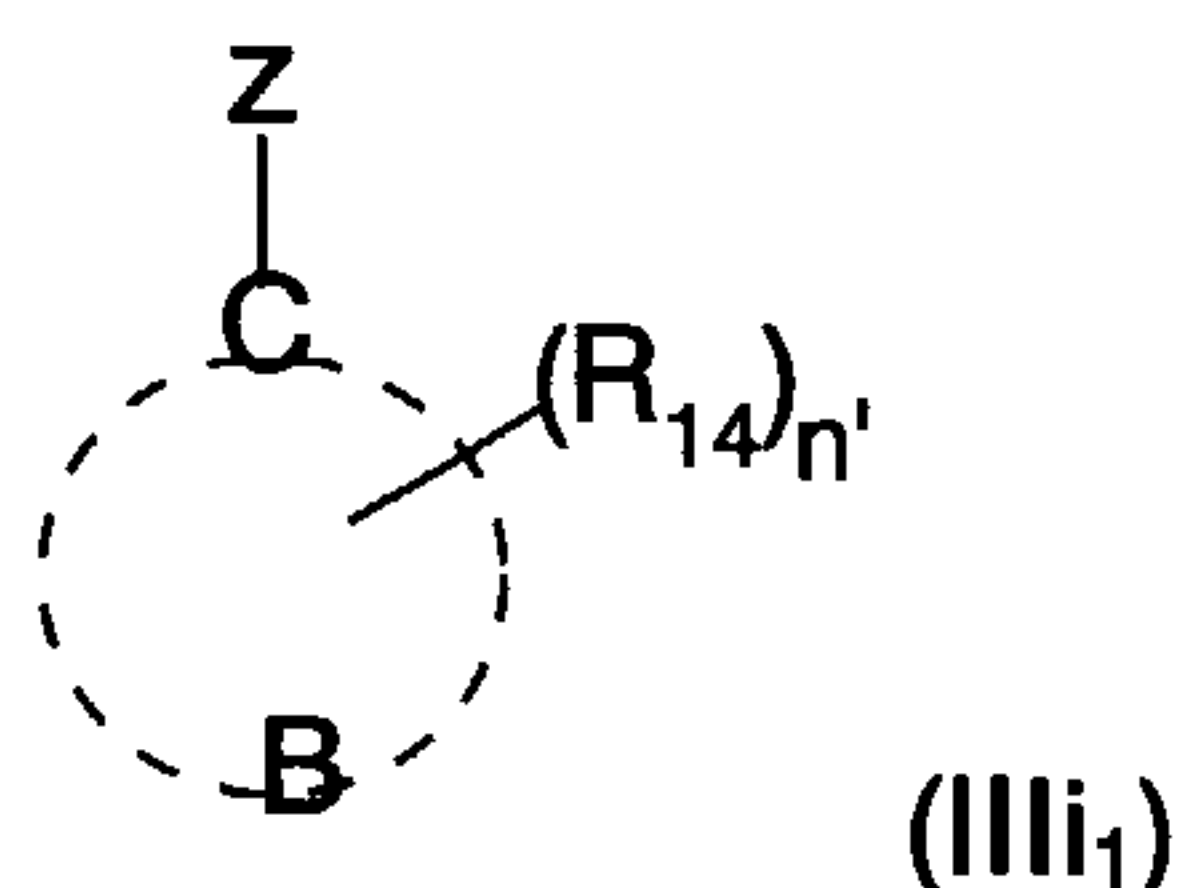
On vise plus particulièrement les groupes cycloalkylalkyle, par exemple, cyclohexylalkyle ou les groupes aralkyle ayant de 7 à 12 atomes de carbone, notamment benzyle ou phényléthyle.

L'invention envisage également un enchaînement de groupes carbocycliques et/ou hétérocycliques et plus particulièrement un enchaînement de groupes phényle séparés par un lien valentiel ou un atome ou groupe fonctionnel G tel que : oxygène, soufre, sulfo, sulfonyle, carbonyle, carbonyloxy, imino, carbonylimino, hydrazo, alkylène(C₁-C₁₀, de préférence en C₁)-diimino.

24

Le groupe aliphatique acyclique, saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié peut être éventuellement porteur d'un substituant cyclique. Par cycle, on entend un cycle carbocyclique ou hétérocyclique, saturé, insaturé ou aromatique.

Les composés préférés de formule (IIIi) répondent plus particulièrement à la formule générale (IIIi₁) :



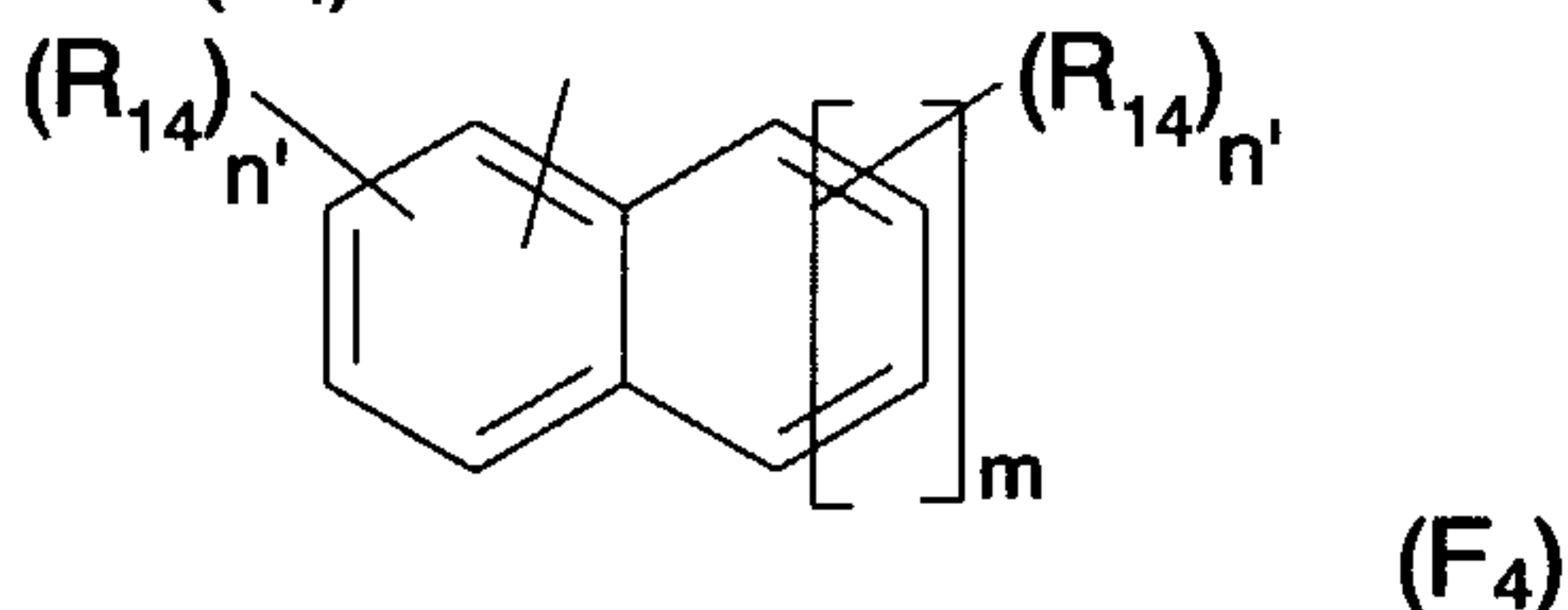
dans laquelle :

- B symbolise le reste d'un groupe carbocyclique aromatique, monocyclique ou polycyclique ou un groupe divalent constitué par un enchaînement de deux ou plusieurs groupes carbocycliques aromatiques monocycliques,
- R₁₄ représente un ou plusieurs substituants, identiques ou différents,
- Z représente un groupe de type OM₁ ou SM₁ dans lequel M₁ représente un atome d'hydrogène ou un cation métallique, de préférence un cation de métal alcalin.
- n' est un nombre inférieur ou égal à 5.

Comme exemples de substituants R₁₄, on peut se référer à ceux de formule R₁₂ définis dans la formule (IIIh).

Parmi les composés de formule (IIIi₁), on met en oeuvre plus particulièrement ceux dont le reste (B) représente :

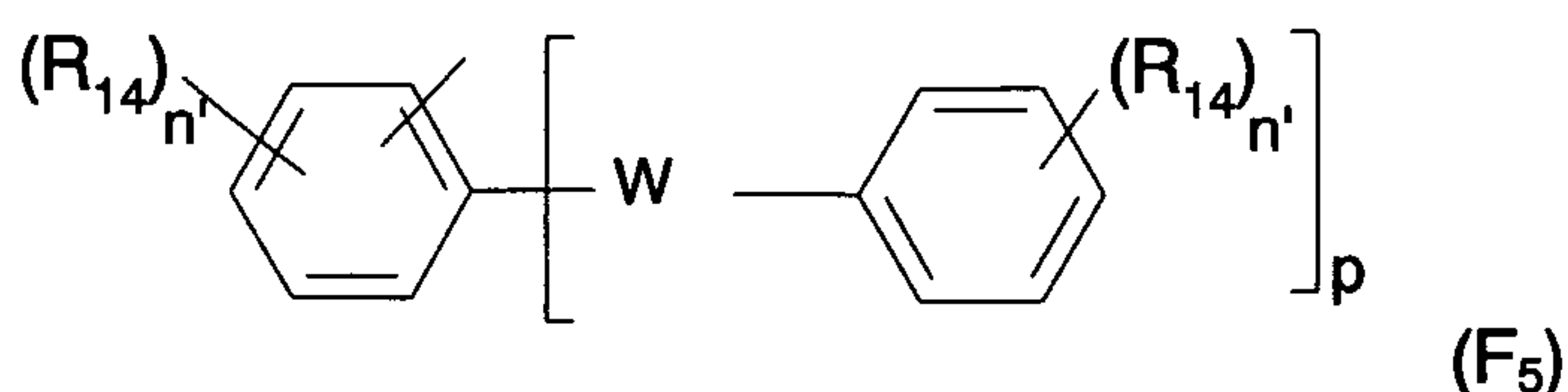
- un groupe carbocyclique aromatique monocyclique ou polycyclique avec des cycles pouvant former entre eux un système orthocondensé répondant à la formule (F₄) :



dans ladite formule (F₄), m représente un nombre égal à 0, 1 ou 2 et les symboles R₁₄ et n' identiques ou différents ayant la signification donnée précédemment,

- un groupe constitué par un enchaînement de deux ou plusieurs groupes carbocycliques aromatiques monocycliques répondant à la formule (F₅) :

25



dans ladite formule (F₅), les symboles R₁₄ et n' identiques ou différents ont la signification donnée précédemment, p est un nombre égal à 0, 1, 2 ou 3 et w représente un lien valentiel, un groupe alkylène ou alkylidène de C₁ à C₄ de préférence, un groupe méthylène ou isopropylidène ou un groupe fonctionnel tel que G.

Les composés de formule (Illi) mis en oeuvre préférentiellement répondent aux formules (F₄) et (F₅) dans lesquelles :

- R₁₄ représente un atome d'hydrogène, un groupe hydroxyle, un groupe -CHO, un groupe -NO₂, un groupe alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, de préférence, de 1 à 4 atomes de carbone, et plus préférentiellement méthyle, éthyle, méthoxy ou éthoxy,
- w symbolise un lien valentiel, un groupe alkylène ou alkylidène ayant de 1 à 4 atomes de carbone ou un atome d'oxygène,
- m est égal à 0 ou 1,
- n' est égal à 0, 1 ou 2,
- p est égal à 0 ou 1.

A titre illustratif de composés répondant à la formule (Illi), on peut mentionner plus particulièrement :

- ceux dans lesquels le reste B répond à la formule (F₄) dans laquelle m et n' sont égaux à 0, tels que le phénol, le thiophénol,
- ceux dans lesquels le reste B répond à la formule (F₄) dans laquelle m est égal à 0 et n' est égal à 1, tels que l'hydroquinone, la pyrocatechine, la résorcine, les alkylphénols, les alkylthiophénols, les alkoxyphénols, l'aldéhyde salicylique, le p-hydroxybenzaldéhyde, le salicylate de méthyle, l'ester méthylique de l'acide p-hydroxybenzoïque, les chlorophénols, les nitrophénols, le p-acétamidophénol,
- ceux dans lesquels le reste B répond à la formule (F₄) dans laquelle m est égal à 0 et n' est égal à 2, tels que les dialkylphénols, la vanilline, l'isovanilline, l'hydroxy-2 acétamido-5 benzaldéhyde, l'hydroxy-2 propionamido-5 benzaldéhyde, l'allyloxy-4 benzaldéhyde, les dichlorophénols, la méthylhydroquinone, la chlorohydroquinone,
- ceux dans lesquels le reste B répond à la formule (F₄) dans laquelle m est égal à 0 et n' est égal à 3, tels que la bromo-4 vanilline, l'hydroxy-4 vanilline, les trialkylphénols, le trinitro-2,4,6 phénol, le dichloro-2,6 nitro-4

26

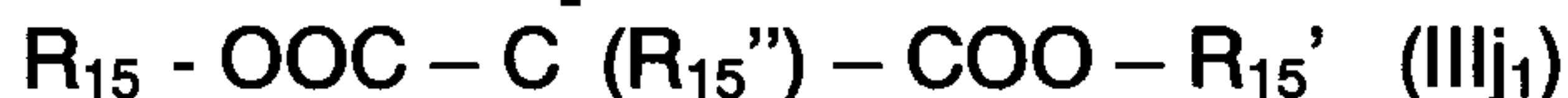
phénol, les trichlorophénols, les dichlorohydroquinones, le diméthoxy-3,5 hydroxy-4 benzaldéhyde,

- ceux dans lesquels le reste B répond à la formule (F₄) dans laquelle m est égal à 1 et n' est supérieur ou égal à 1, tels que les
- 5 dihydroxynaphtalène, le méthoxy-4 naphthol-1, le bromo-6 naphthol-2,
- ceux dans lesquels le reste B répond à la formule (F₅) dans laquelle p est égal à 1 et n' est supérieur ou égal à 1, tels que le phénoxy-2 phénol, le phénoxy-3 phénol, la phénylhydroquinone, le dihydroxy-4,4' biphenyl,
- 10 l'isopropylidène diphenol-4,4' (bis phénol-A), le bis(hydroxy-4 phényl)méthane, le bis(hydroxy-4 phényl)sulfone, le bis(hydroxy-4 phényl)sulfoxyde, le tétrabromo bis-phénol A.

D'autres composés nucléophiles susceptibles d'être mis en œuvre dans le procédé de l'invention sont les dérivés hydrocarbonés comprenant un carbone nucléophile.

- 15 On peut citer plus particulièrement les anions de type malonate comprenant un groupement - OOC - HC⁻ - COO -.

On peut mentionner les anions malonates d'alkyle ou cyanomalonate d'alkyle répondant respectivement aux formules (III_{j1}) et (III_{j2}) :



dans lesdites formules (III_{j1}) et (III_{j2}), :

- R₁₅ et R_{15'}, identiques ou différents, représentent un groupe alkyle ayant de 1 à 12 atomes dans le groupe alkyle, de préférence de 1 à 4 atomes,
- R_{15''} représente :
 - 25 . un atome d'hydrogène,
 - . un groupe alkyle ayant de 1 à 12 atomes de carbone,
 - . un groupe cycloalkyle ayant de 5 ou 6 atomes de carbone,
 - . un groupe cycloalkyle ayant de 5 ou 6 atomes de carbone,
 - 30 substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone, alkoxy ayant 1 ou 4 atomes de carbone,
 - . un groupe phényle,
 - . un groupe phényle substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone ou alkoxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone ou par un ou plusieurs atomes d'halogène,
 - 35 . un groupe phénylalkyle dont la partie aliphatique comporte de 1 à 6 atomes de carbone.

On peut citer également les anions de type malodinitrile comprenant un groupement $\text{NC} - \text{C}^- (\text{R}_{15}') - \text{CN}$ dans lequel R_{15}' a la signification donnée précédemment.

Conviennent également les composés de type nitrile qui peuvent être
5 représenter par la formule (IIIk) :



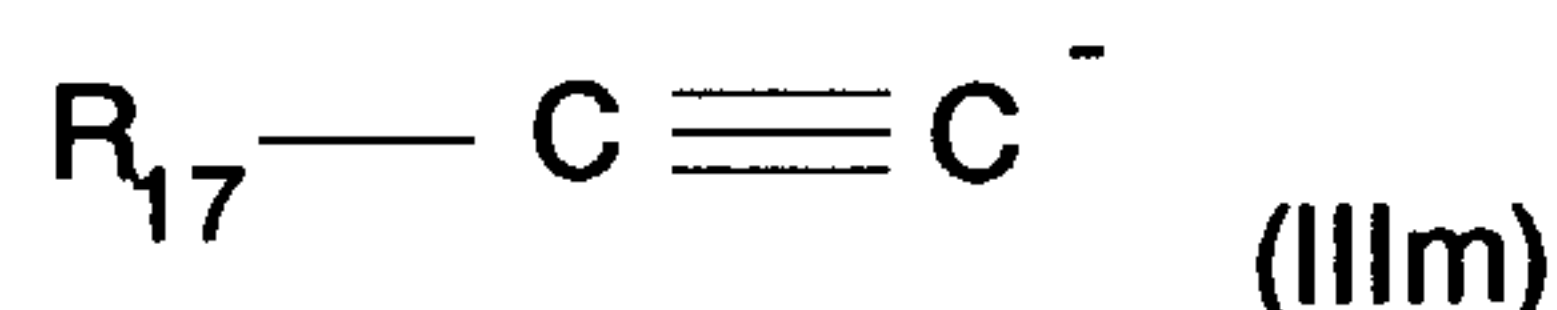
dans ladite formule, R_{16} est de nature quelconque et a la signification donnée pour R_1 et représente également un cation métallique, de préférence un cation alcalin, et encore plus préférentiellement le lithium, le sodium ou le potassium.

10 Pour la signification de R_{16} , on peut se référer notamment aux significations de R_1 .

Comme exemples de nitriles, on peut mentionner l'acétonitrile, le cyanobenzène éventuellement porteur d'un ou plusieurs substituants sur le cycle benzénique ou la cyanhydrine d'éthanal $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{CN}$.

15 Sont également susceptibles d'être mis en œuvre dans le procédé de l'invention, les composés de type acétylénure.

Ils peuvent être schématisés par la formule (III m) :



dans ladite formule, R_{17} est de nature quelconque et le contre-ion est un cation
20 métallique de préférence un atome de sodium ou de potassium.

Pour la signification de R_{17} , on peut se référer aux significations de R_1 .

Comme exemples plus particuliers, on peut citer l'acétylure ou le diacétylure de sodium ou de potassium.

Comme autres classes de composés nucléophiles pouvant être mis en
25 œuvre dans le procédé de l'invention, on peut citer les composés de type profène et dérivés que l'on peut représenter par la formule suivante :

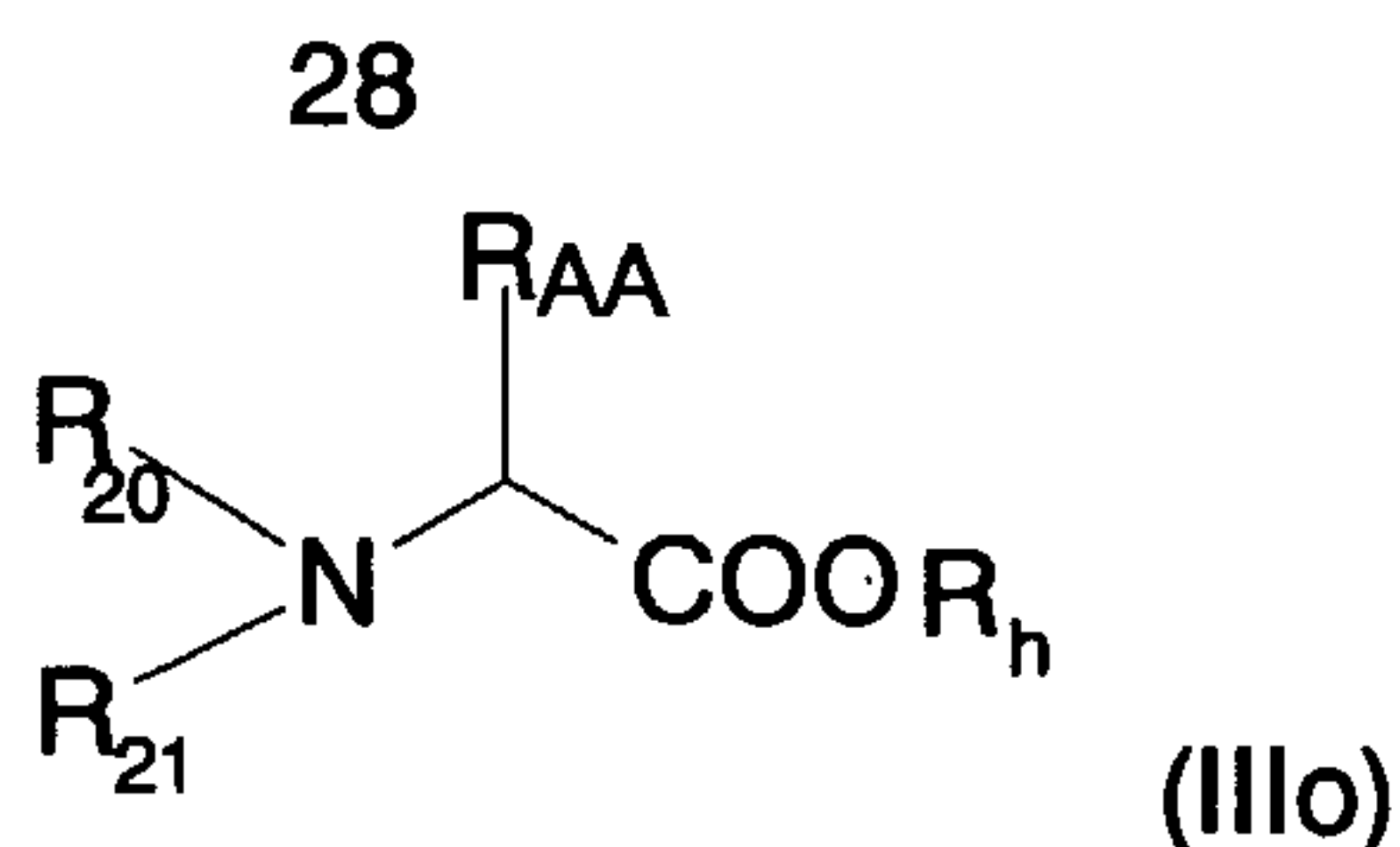


dans ladite formule :

- R_{18} a la signification donnée pour R_1 ,
- 30 - R_{19} représente un groupe alkyle ayant de 1 à 12 atomes dans le groupe alkyle, de préférence de 1 à 4 atomes.

Les composés préférés sont ceux qui répondent à la formule (III n) dans laquelle R_{18} représente un groupe alkyle ayant de 1 à 12 atomes de carbone, un groupe cycloalkyle ayant 5 ou 6 atomes de carbone et un groupe aryle ayant
35 6 ou 12 atomes de carbone, ou un hétérocycle azoté ayant 5 ou 6 atomes.

Une autre catégorie de nucléophiles susceptibles d'être mis en œuvre dans le procédé de l'invention sont les amino-acides et leurs dérivés :



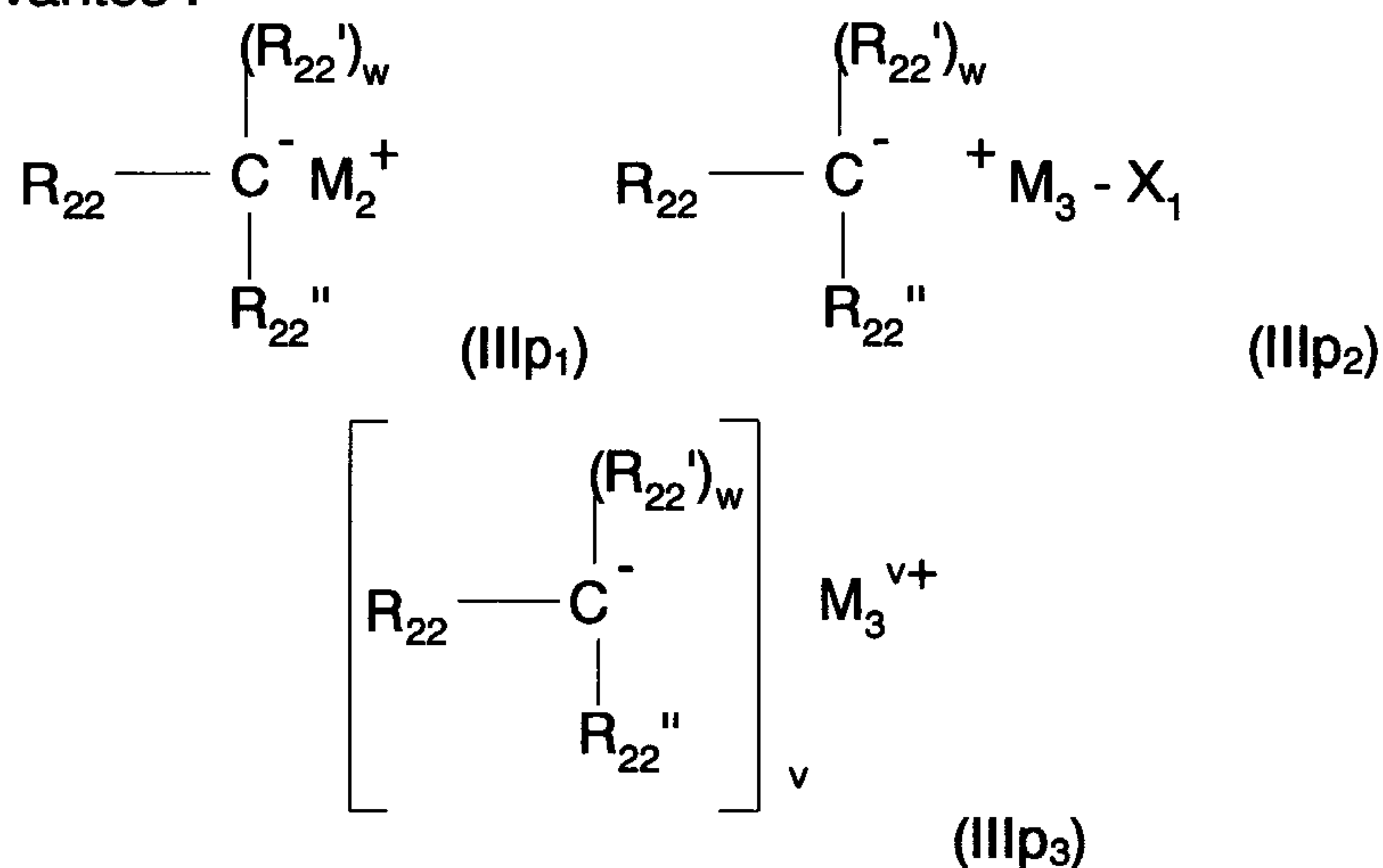
dans cette formule :

- R_{AA} représente le reste d'un acide aminé, de préférence un atome d'hydrogène, un groupe alkyle linéaire ou ramifié C_1 à C_{12} éventuellement porteur d'un groupe fonctionnel, un groupe aryle ou arylalkyle C_6 à C_{12} ou un groupe fonctionnel, de préférence un groupe hydroxyle,
- R_{20} et R_{21} ont la signification donnée pour R_1 et R_2 dans la formule (IIIa),
- R_h représente un atome d'hydrogène, un cation métallique, de préférence un cation de métal alcalin ou un groupe hydrocarboné ayant de 1 à 12 atomes de carbone, de préférence un groupe alkyle C_1 à C_{12} .

Dans la formule (IIIo), R_{AA} représente un groupe alkyle susceptible de porter un groupe fonctionnel et l'on peut citer entre autres, un groupe $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{CO}-\text{NH}_2$, $-\text{NH}-\text{CNH}-$, $-\text{HN}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2-$, $-\text{COOH}$, $-\text{SH}$, $-\text{S}-\text{CH}_3$ ou un groupe imidazole, pyrole ou pyrazole.

On peut citer comme exemples d'acides aminés, la glycine, la cystéine, l'acide aspartique, l'acide glutamique, l'histidine.

On peut également mentionner à titre de composés nucléophiles, ceux comprenant un carbanion et dont le contre-ion est un métal et répondant aux formules suivantes :



dans lesquelles :

- le groupe R_{22} représente :
 - . un groupe alkyle ayant de 1 à 12 atomes de carbone,
 - . un groupe cycloalkyle ayant de 5 ou 6 atomes de carbone,

29

- . un groupe cycloalkyle ayant de 5 ou 6 atomes de carbone, substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone, alkoxy ayant 1 ou 4 atomes de carbone,
 - . un groupe phénylalkyle dont la partie aliphatique comporte de 1 à 6 atomes de carbone,
 - . un groupe phényle,
 - . un groupe phényle substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone ou alkoxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone ou par un ou plusieurs atomes d'halogène.
 - . un groupe hétérocyclique saturé, insaturé ou aromatique, comprenant de préférence 5 ou 6 atomes et comprenant comme hétéroatome, le soufre, l'oxygène ou l'azote,
 - les groupes R_{22}' et R_{22}'' représentent un atome d'hydrogène ou un groupe tel que R_{22} ,
 - deux des groupes R_{22} , R_{22}' et R_{22}'' peuvent être reliés ensemble pour former un carbocycle ou un hétérocycle saturé, insaturé ou aromatique ayant de préférence 5 ou 6 atomes de carbone,
 - M_2 représente un élément métallique du groupe (IA) de la classification périodique des éléments,
 - M_3 représente un élément métallique des groupes (IIA), (IIB) de la classification périodique des éléments,
 - X_1 représente un atome de chlore ou de brome,
 - v est la valence du métal M_3 ,
 - w est égal à 0 ou 1.
- Dans le présent texte, on se réfère ci-après à la Classification périodique des éléments publiée dans le Bulletin de la Société Chimique de France, n°1 (1966).

Parmi les composés de formule (III p_1) à (III p_3), ceux qui sont préférés font intervenir comme métaux, le lithium, le sodium, le magnésium ou le zinc et X_1 représente un atome de chlore.

Les groupes R_{22} , R_{22}' et R_{22}'' sont avantageusement un groupe alkyle C_1 - C_4 , un groupe cyclohexyle ou phényle ; ou lesdits groupes peuvent former un cycle benzénique ou pyridinique ou thiofénique.

Comme exemples, on peut citer le n-butyllithium, le t-butyllithium, le phényllithium, le bromure ou le chlorure de méthyl- ou éthyl- ou phénylmagnésium, le diphénylmagnésium, le diméthyl- ou diéthylzincique, le cyclopentadiènezincique, le chlorure ou le bromure d'éthylzinc.

30

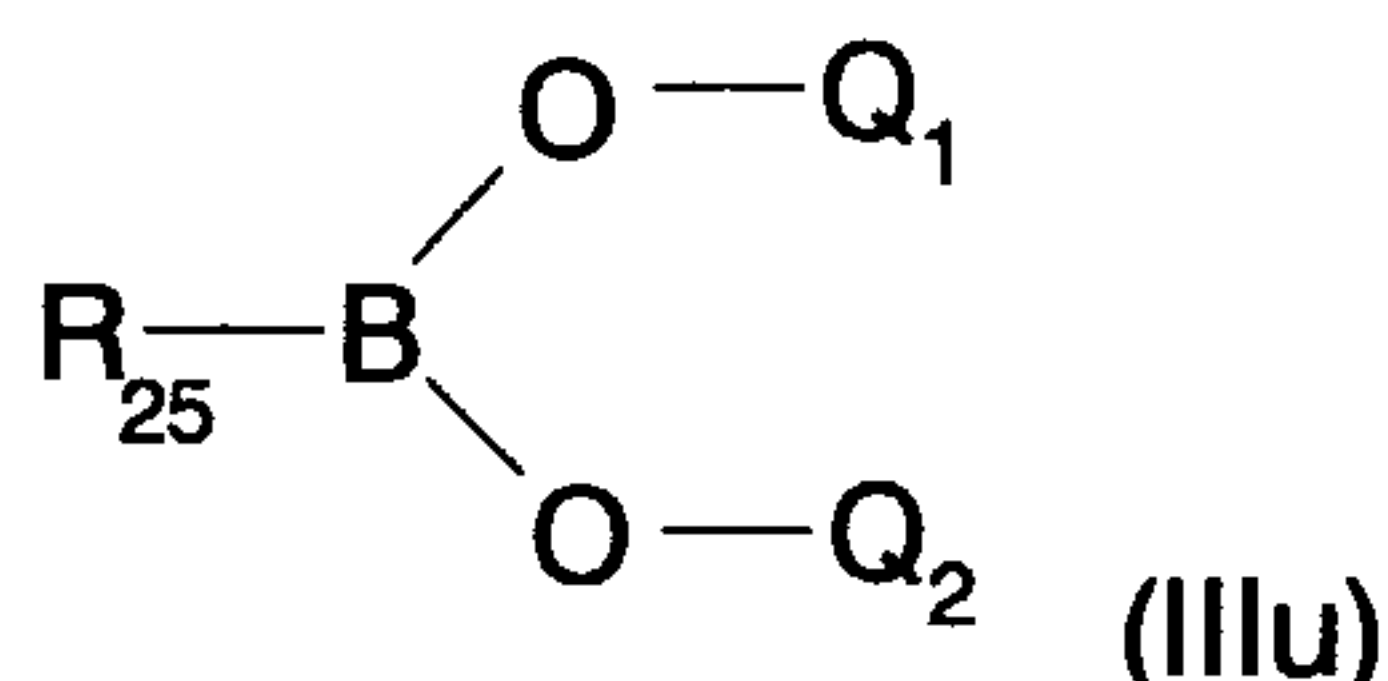
Comme composés nucléophiles de toute autre nature, on peut également mentionner les composés phosphorés ou phosphorés et azotés et plus particulièrement ceux répondant aux formules suivantes :

- les phosphures de formule $(R_{23})_2 - P^-$ (IIIq)
 - 5 - les phosphines de formule $(R_{23})_3 - P$ (IIIr)
 - les azayldiures de phosphonium de formule $(R_{23})_3 - P^+ - N^{2-}$ (IIIs)
 - les azayliures de phosphonium de formule $(R_{23})_3 - P^+ - N^- - R_{24}$ (IIIlt)
- dans les formules (IIIq) à (IIIlt), les groupes R_{23} , identiques ou différents et le groupe R_{24} représentent :
- 10 . un groupe alkyle ayant de 1 à 12 atomes de carbone,
 - . un groupe cycloalkyle ayant de 5 ou 6 atomes de carbone,
 - . un groupe cycloalkyle ayant de 5 ou 6 atomes de carbone, substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone, alkoxy ayant 1 ou 4 atomes de carbone,
 - 15 . un groupe phénylalkyle dont la partie aliphatique comporte de 1 à 6 atomes de carbone,
 - . un groupe phényle,
 - . un groupe phényle substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone ou alkoxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone ou par un ou plusieurs atomes d'halogène.
 - 20

Comme exemples plus particuliers de composés phosphorés, on peut citer notamment la tricyclohexylphosphine, la triméthylphosphine, la triéthylphosphine, la tri-*n*-butylphosphine, la triisobutylphosphine, la tri-*tert*-butylphosphine, la tribenzylphosphine, la dicyclohexylphénylphosphine, la triphénylphosphine, la diméthylphénylphosphine, la diéthylphénylphosphine, la di-*tert*-butylphénylphosphine.

Comme autres composés nucléophiles susceptibles d'être mis en oeuvre, on peut faire appel aux acides boroniques ou dérivés et plus particulièrement à ceux répondant à la formule suivante :

30



dans laquelle :

- R_{25} représente un groupe carbocyclique ou hétérocyclique, aromatique, monocyclique ou polycyclique,

31

- Q_1 , Q_2 , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un groupe aliphatique saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 20 atomes de carbone ou un groupe R_{25}

Plus précisément, l'acide boronique répond à la formule (IIIu) dans
5 lesquelles le groupe R_{25} représente un groupe carbocyclique ou hétérocyclique
aromatique. Ainsi, R_{25} peut prendre les significations données précédemment
pour B dans la formule (IIIi). Toutefois, R_{25} représente plus particulièrement un
groupe carbocyclique tel qu'un groupe phényle, naphtyle ou un groupe
hétérocyclique tel qu'un groupe pyrrolyle, pyridyle, pyrimidinyle, pyridazinyle,
10 pyrazinyle, 1,3-thiazolyle, 1,3,4-thiadiazolyle ou thiényle.

Le cycle aromatique peut être également substitué. Le nombre de
substituants est généralement au plus de 4 par cycle mais le plus souvent égal
à 1 ou 2. On peut se référer à la définition de R_{12} de la formule (IIIh) pour des
exemples de substituants.

15 Les substituants préférés sont les groupes alkyle ou alkoxy ayant de 1 à 4
atomes de carbone, un groupe amino, un groupe nitro, un groupe cyano, un
atome d'halogène ou un groupe trifluorométhyle.

En ce qui concerne Q_1 , Q_2 , identiques ou différents, ils représentent plus
particulièrement un atome d'hydrogène ou un groupe aliphatique acyclique,
20 linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 20 atomes de carbone, saturé ou comprenant
une ou plusieurs insaturations sur la chaîne, de préférence 1 à 3 insaturations
qui sont de préférence, des doubles liaisons simples ou conjuguée.

Q_1 , Q_2 représentent préférentiellement un groupe alkyle ayant de 1 à 10
atomes de carbone, de préférence, de 1 à 4 ou un groupe alkényle ayant de 2 à
25 10 atomes de carbone, de préférence, un groupe vinyle ou 1-méthylvinyle,

Q_1 , Q_2 peuvent prendre les significations données pour R_{25} et en
particulier tout cycle peut également porter un substituant tel que décrit
précédemment.

R_{25} représente préférentiellement un groupe phényle.

30 On ne sortira pas du cadre de la présente invention à faire appel aux
dérivés des acides boroniques tels que les anhydrides et les esters et plus
particulièrement les esters d'alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone.

Comme exemples d'acides arylboroniques, on peut citer notamment :
l'acide benzèneboronique, l'acide 2-thiophèneboronique, l'acide 3-
35 thiophèneboronique, l'acide 4-méthylbenzèneboronique, l'acide 3-
méthylthiophène-2-boronique, l'acide 3-aminobenzèneboronique, l'acide
hémisulfate 3-aminobenzèneboronique, l'acide 3-fluorobenzèneboronique,
l'acide 4-fluorobenzèneboronique, l'acide 2-formylbenzèneboronique, l'acide 3-

formylbenzèneboronique, l'acide 4-formylbenzèneboronique, l'acide 2-méthoxybenzèneboronique, l'acide 3-méthoxybenzèneboronique, l'acide 4-méthoxybenzèneboronique, l'acide 4-chlorobenzèneboronique, l'acide 5-chlorothiophène-2-boronique, l'acide benzo[b]furane-2-boronique, l'acide 4-carboxybenzèneboronique, l'acide 2,4,6-triméthylbenzèneboronique, l'acide 3-nitrobenzèneboronique, l'acide 4-(méthylthio)benzèneboronique, l'acide 1-naphtalèneboronique, l'acide 2-naphtalèneboronique, l'acide 2-méthoxy-1-naphtalèneboronique, l'acide 3-chloro-4-fluorobenzèneboronique, l'acide 3-acétamidobenzèneboronique, l'acide 3-trifluorométhylbenzèneboronique, l'acide 4-trifluorométhylbenzèneboronique, l'acide 2,4-dichlorobenzèneboronique, l'acide 3,5-dichlorobenzèneboronique, l'acide 3,5-bis(trifluorométhyl)benzèneboronique, l'acide 4,4'-biphényldiboronique, et les esters et anhydrides de tels acides.

Dans le présent texte, sont donnés des listes de composés nucléophiles qui ne sont en aucun cas limitatives et tout type de composé nucléophile peut être envisagé.

Conformément au procédé de l'invention, on effectue la création d'une liaison – C – C – ou – C – Nu – (O, S, P, N, Si, B..) en faisant réagir un composé nucléophile avec un composé comprenant une insaturation en position α d'un groupe partant.

Plus précisément, il s'agit d'un composé comprenant un groupe partant Y symbolisé par la formule (IV) :

$R_0 - Y$ (IV)

- dans laquelle formule R_0 représente un groupe hydrocarboné comprenant de 2 à 20 atomes de carbone et possède une double liaison ou une triple liaison située en position α d'un groupe partant Y ou un groupe carbocyclique et/ou hétérocyclique, aromatique, monocyclique ou polycyclique.

Conformément au procédé de l'invention, on fait réagir le composé de formule (III) avec un composé de formule (IV) dans laquelle :

- R_0 représente un groupe hydrocarboné aliphatique comprenant une double liaison ou une triple liaison en position α du groupe partant ou un groupe hydrocarboné cyclique comprenant une insaturation portant le groupe partant,

- R_0 représente un groupe carbocyclique et/ou hétérocyclique, aromatique, monocyclique ou polycyclique,

33

- Y représente un groupe partant, de préférence, un atome d'halogène ou un groupe ester sulfonique de formule -OSO₂-R_e, dans lequel R_e est un groupe hydrocarboné.

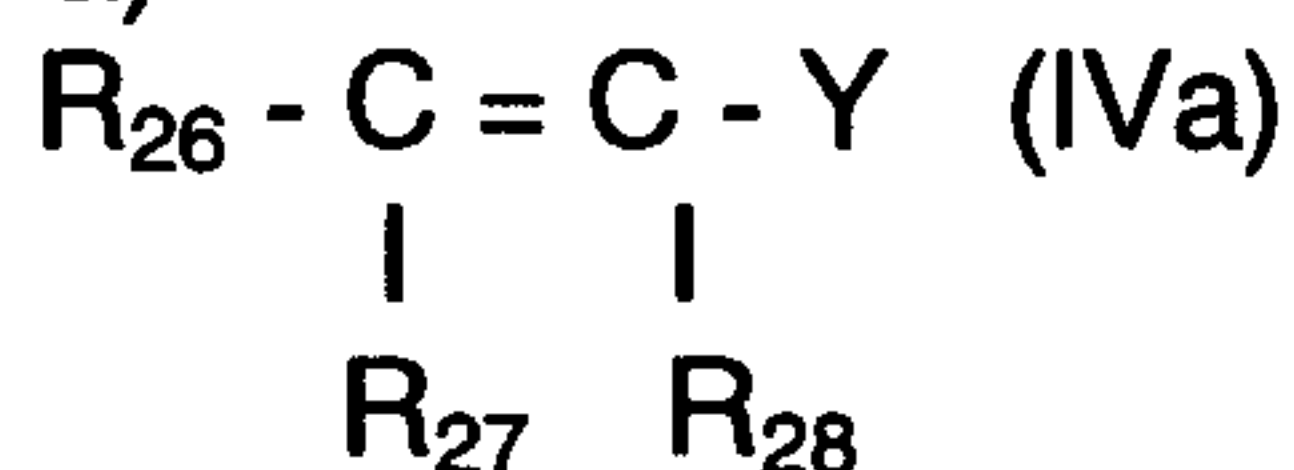
Le composé de formule (IV) sera désigné par la suite par "composé porteur d'un groupe partant".

Dans la formule du groupe ester sulfonique, R_e est un groupe hydrocarboné d'une nature quelconque. Toutefois, étant donné que Y est un groupe partant, il est intéressant d'un point de vue économique que R_e soit d'une nature simple, et représente plus particulièrement un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 4 atomes de carbone, de préférence, un groupe méthyle ou éthyle mais il peut également représenter par exemple un groupe phényle ou tolyle ou un groupe trifluorométhyle. Parmi les groupes Y, le groupe préféré est un groupe triflate ce qui correspond à un groupe R_e représentant un groupe trifluorométhyle.

Comme groupes partants préférés, on choisit de préférence, un atome de brome ou de chlore.

Les composés de formule (IV) visés tout particulièrement selon le procédé de l'invention peuvent être classés en trois groupes :

- (1) ceux de type aliphatique portant une double liaison que l'on peut représenter par la formule (IVa) :



dans ladite formule (IVa) :

- R₂₆, R₂₇ et R₂₈, identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un groupe hydrocarboné ayant de 1 à 20 atomes de carbone qui peut être un groupe aliphatique saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié ; un groupe carbocyclique ou hétérocyclique saturé, insaturé ou aromatique, monocyclique ou polycyclique ; un enchaînement de groupes aliphatiques et/ou carbocycliques et/ou hétérocycliques tels que précités,

- Y symbolise le groupe partant tel que précédemment défini,

- (2) ceux de type aliphatique portant une triple liaison et que l'on peut représenter par la formule (IVb) :

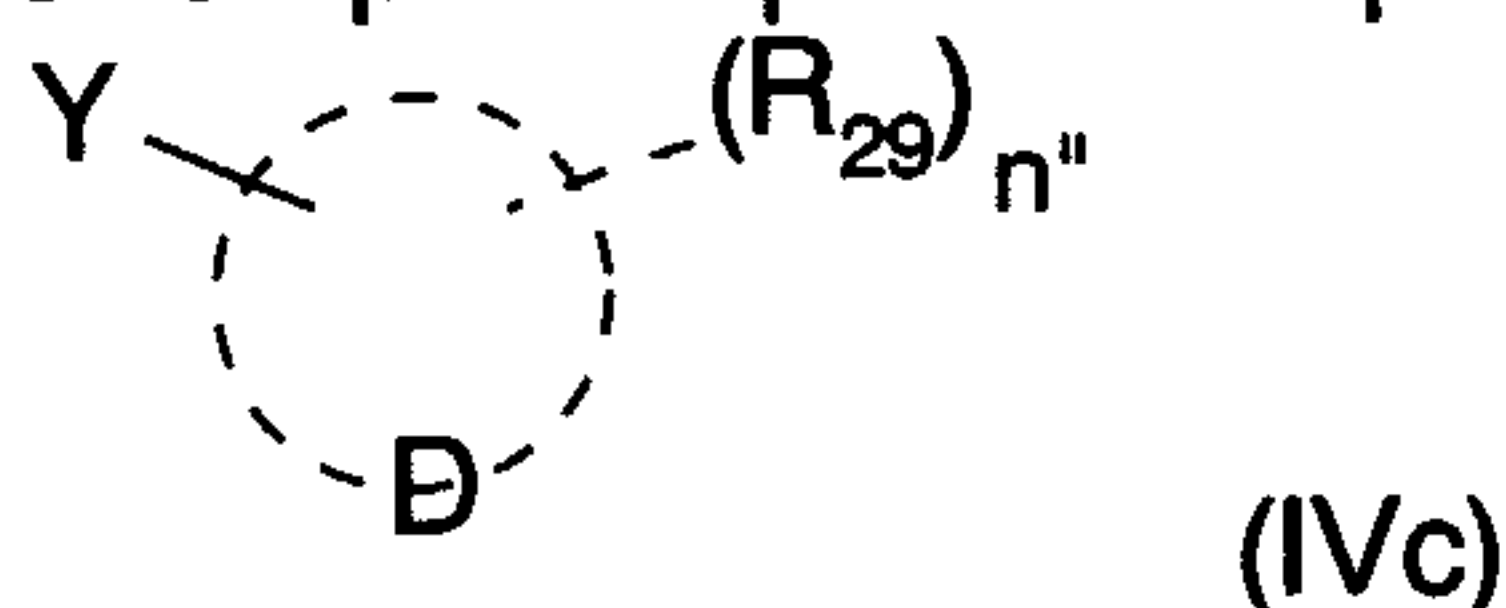


dans ladite formule (IVb) :

- R₂₆ a la signification donnée dans la formule (IVa),
- Y représente un groupe partant tel que précédemment défini,

34

- (3) ceux de type aromatique que l'on désigne par la suite par "composé halogénoaromatique" et que l'on peut représenter par la formule (IVc) :



dans laquelle :

- 5 - D symbolise le reste d'un cycle formant tout ou partie d'un système carbocyclique et/ou hétérocyclique, aromatique, monocyclique ou polycyclique,
- R₂₉, identiques ou différents, représentent des substituants sur le cycle,
- Y représente un groupe partant tel que précédemment défini,
- 10 - n'' représente le nombre de substituants sur le cycle.

L'invention s'applique aux composés insaturés répondant aux formules (IVa) et (IVb) dans lesquelles R₂₆ représente préférentiellement un groupe aliphatique acyclique linéaire ou ramifié ayant de préférence de 1 à 12 atomes de carbone, saturé

L'invention n'exclut pas la présence d'une autre insaturation sur la chaîne hydrocarbonée telle qu'une autre triple liaison ou bien une ou plusieurs doubles liaisons qui peuvent être conjuguées ou non.

La chaîne hydrocarbonée peut être éventuellement interrompue par un hétéroatome (par exemple, oxygène ou soufre) ou par un groupe fonctionnel dans la mesure où celui-ci ne réagit pas et l'on peut citer en particulier un groupe tel que notamment -CO-.

La chaîne hydrocarbonée peut être éventuellement porteuse d'un ou plusieurs substituants dans la mesure où ils ne réagissent pas dans les conditions réactionnelles et l'on peut mentionner notamment un atome d'halogène, un groupe nitrile ou un groupe trifluorométhyle.

Le groupe aliphatique acyclique, saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié peut être éventuellement porteur d'un substituant cyclique. Par cycle, on entend un cycle carbocyclique ou hétérocyclique, saturé, insaturé ou aromatique.

Le groupe aliphatique acyclique peut être relié au cycle par un lien valentiel, un hétéroatome ou un groupe fonctionnel tels que oxy, carbonyle, carboxy, sulfonyle etc...

Comme exemples de substituants cycliques, on peut envisager des substituants cycloaliphatiques, aromatiques ou hétérocycliques, notamment cycloaliphatiques comprenant 6 atomes de carbone dans le cycle ou benzéniques, ces substituants cycliques étant eux-mêmes éventuellement

35

porteurs d'un substituant quelconque dans la mesure où ils ne gênent pas les réactions intervenant dans le procédé de l'invention. On peut mentionner en particulier, les groupes alkyle ou alkoxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone.

5 Parmi les groupes aliphatiques porteurs d'un substituant cyclique, on vise plus particulièrement les groupes aralkyle ayant de 7 à 12 atomes de carbone, notamment benzyle ou phényléthyle.

10 Dans les formules (IVa) et (IVb), R_{26} peut également représenter un groupe carbocyclique, saturé ou non ayant de préférence 5 ou 6 atomes de carbone dans le cycle, de préférence cyclohexyle ; un groupe hétérocyclique, saturé ou non, comportant notamment 5 ou 6 atomes dans le cycle dont 1 ou 2 hétéroatomes tels que les atomes d'azote, de soufre et d'oxygène ; un groupe carbocyclique aromatique, monocyclique, de préférence, phényle ou polycyclique condensé ou non, de préférence, naphtyle.

15 Quant à R_{27} et R_{28} , ils représentent préférentiellement un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle ayant de 1 à 12 atomes de carbone, un groupe phényle ou un groupe aralkyle ayant de 7 à 12 atomes de carbone, de préférence, un groupe benzyle.

20 Dans les formules (IVa) et (IVb), R_{26} , R_{27} et R_{28} représentent plus particulièrement un atome d'hydrogène ou R_{26} , représente un groupe phényle et R_{27} , R_{28} représentent un atome d'hydrogène.

Comme exemples de composés répondant aux formules (IVa) et (IVb), on peut citer notamment le chlorure ou le bromure de vinyle ou le β -bromo- ou β -chlorostyrène ou le bromoalcyne, l'iodoalcyne.

25 L'invention s'applique notamment aux composés halogénoaromatiques répondant à la formule (IVc) dans laquelle D est le reste d'un composé cyclique, ayant de préférence, au moins 4 atomes dans le cycle, de préférence, 5 ou 6, éventuellement substitué, et représentant au moins l'un des cycles suivants :

30 . un carbocycle aromatique, monocyclique ou polycyclique c'est-à-dire un composé constitué par au moins 2 carbocycles aromatiques et formant entre eux des systèmes ortho- ou ortho- et péricondensés ou un composé constitué par au moins 2 carbocycles dont l'un seul d'entre eux est aromatique et formant entre eux des systèmes ortho- ou ortho- et péricondensés.

35 . un hétérocycle aromatique, monocyclique comportant au moins un des hétéroatomes P, O, N et S ou un hétérocycle aromatique polycyclique c'est-à-dire un composé constitué par au moins 2 hétérocycles contenant au moins un hétéroatome dans chaque cycle dont au moins l'un des deux cycles est aromatique et formant entre eux des systèmes ortho- ou

36

ortho- et péricondensés ou un composé constitué par au moins un carbocycle et au moins un hétérocycle dont au moins l'un des cycles est aromatique et formant entre eux des systèmes ortho- ou ortho- et péricondensés.

5 Plus particulièrement, le reste D éventuellement substitué représente préférentiellement le reste d'un carbocycle aromatique tel que le benzène, d'un bicyclic aromatique comprenant deux carbocycles aromatiques tel que le naphthalène ; un bicyclic partiellement aromatique comprenant deux carbocycles dont l'un des deux est aromatique tel que le tétrahydro-1,2,3,4-naphthalène.

10 L'invention envisage également le fait que D peut représenter le reste d'un hétérocycle dans la mesure où il est plus électrophile que le composé répondant à la formule (IIIh).

Comme exemples particuliers, on peut citer un hétérocycle aromatique tel que le furane, la pyridine ; un bicyclic aromatique comprenant un carbocycle
15 aromatique et un hétérocycle aromatique le benzofurane, la benzopyridine, un bicyclic partiellement aromatique comprenant un carbocycle aromatique et un hétérocycle tel que le méthylènedioxybenzène ; un bicyclic aromatique comprenant deux hétérocycles aromatiques tel que la 1,8-naphthypyridine ; un bicyclic partiellement aromatique comprenant un carbocycle et un hétérocycle
20 aromatique tel que la tétrahydro-5,6,7,8-quinoléine

Dans le procédé de l'invention, on met en oeuvre préférentiellement un composé halogénoaromatique de formule (IVc) dans laquelle D représente un noyau aromatique, de préférence un noyau benzénique ou naphthalénique.

25 Le composé aromatique de formule (IVc) peut être porteur d'un ou plusieurs substituants.

Dans le présent texte, on entend par "plusieurs", généralement, moins de 4 substituants R_{29} sur un noyau aromatique.

Pour des exemples de substituants, on peut se référer à la signification donnée pour R_{12} dans la formule (IIIh).

30 R_{29} représente également un hétérocycle saturé, insaturé ou aromatique, comprenant 5 ou 6 atomes et comprenant comme hétéroatome, le soufre, l'oxygène ou l'azote. On peut citer notamment les groupes pyrazolyle ou imidazolyle.

35 Dans la formule (IVc), n'' est un nombre inférieur ou égal à 4, de préférence, égal à 1 ou 2.

Comme exemples de composés répondant à la formule (IVc), on peut citer notamment le p-chlorotoluène, le p-bromoanisole, le p-bromotrifluorobenzène.

La quantité du composé porteur d'un groupe partant de formule (IV), de préférence de formule (IVa) ou (IVb) ou (IVc), mise en œuvre est généralement exprimée par rapport à la quantité du composé nucléophile voisine de la stoechiométrie. Ainsi, le rapport entre le nombre de moles du composé porteur du groupe partant et le nombre de moles du composé nucléophile varie le plus souvent entre 0,9 et 1,2.

Conformément au procédé de l'invention, on fait réagir le composé nucléophile répondant de préférence aux formules (IIIa) à (IIIu), avec un composé porteur d'un groupe partant répondant à la formule (IV), de préférence de formule (IVa) ou (IVb) ou (IVc) en présence d'une quantité efficace d'un catalyseur à base d'un élément métallique M choisi dans le groupe (VIII), (IB) et (IIB) et d'un ligand tel que défini selon l'invention.

Dans le présent texte, on se réfère ci-après à la Classification périodique des éléments publiée dans le Bulletin de la Société Chimique de France, n°1 (2366).

Les différents métaux M peuvent être utilisés en mélange, notamment en mélange avec le cuivre. On utilise avantageusement un mélange comprenant du palladium et du cuivre.

Comme exemples de métaux M, on peut citer le cuivre, l'argent, le palladium, le cobalt, le nickel, le fer et/ou le zinc.

Lorsque l'on met en œuvre un seul métal M, on choisit préférentiellement le cuivre ou le palladium.

Comme exemples de catalyseurs susceptibles d'être mis en œuvre, on peut citer le cuivre métal ou les composés organiques ou inorganiques du cuivre (I) ou du cuivre (II).

Les catalyseurs mis en œuvre dans le procédé de l'invention sont des produits connus.

A titre d'exemples de catalyseurs de l'invention, on peut citer notamment comme composés du cuivre, le bromure cuivreux, le bromure cuivrique, l'iodure cuivreux, le chlorure cuivreux, le chlorure cuivrique, le carbonate de cuivre (II) basique, le nitrate cuivreux, le nitrate cuivrique, le sulfate cuivreux, le sulfate cuivrique, le sulfite cuivreux, l'oxyde cuivreux, l'acétate cuivreux, l'acétate cuivrique, le trifluorométhylsulfonate cuivrique, l'hydroxyde cuivrique, le méthylate de cuivre (I), le méthylate de cuivre (II), le méthylate chlorocuvrique de formule ClCuOCH_3 .

Intervient dans le procédé de l'invention, un catalyseur au palladium. Le palladium peut être apporté sous forme d'un métal finement divisé ou sous

38

forme d'un dérivé inorganique tel qu'un oxyde ou un hydroxyde. Il est possible de faire appel à un sel minéral de préférence, nitrate, sulfate, oxysulfate, halogénure, oxyhalogénure, silicate, carbonate, ou à un dérivé organique de préférence, cyanure, oxalate, acétylacétonate ; alcoolate et encore plus
5 préférentiellement méthylate ou éthylate ; carboxylate et encore plus préférentiellement acétate. Peuvent être également mis en oeuvre des complexes, notamment chlorés ou cyanés de palladium et/ou de métaux alcalins, de préférence sodium, potassium ou d'ammonium

A titre d'exemples de composés susceptibles d'être mis en oeuvre pour la
10 préparation des catalyseurs de l'invention, on peut citer notamment le bromure de palladium (II), le chlorure de palladium (II), l'iodure de palladium (II), le cyanure de palladium (II), le nitrate de palladium (II) hydraté, l'oxyde de palladium (II), le sulfate de palladium (II) dihydraté, l'acétate de palladium (II), le propionate de palladium (II), le butyrate de palladium (II), le benzoate de
15 palladium (II), l'acétylacétonate de palladium (II), le tétrachloropalladate(II) d'ammonium, l'hexachloropalladate (IV) de potassium, le nitrate de tétramine de palladium (II), le dichlorobis(acétonitrile) de palladium (II), le dichlorobis(benzonitrile) de palladium (II), le dichloro(1,5-cyclooctadiène) de palladium (II), le dichlorodiamine de palladium (II). le tétrakistriphénylphosphine
20 de palladium (0), l'acétate de palladium (II), le trisbenzylidèneacétonepalladium (0).

Comme exemples spécifiques de dérivés du nickel, on peut citer les halogénures de nickel (II), tels que chlorure, bromure ou iodure de nickel (II) ; le sulfate de nickel (II) ; le carbonate de nickel (II) ; les sels d'acides organiques
25 comprenant de 1 à 18 atomes de carbone tels que notamment acétate, propionate ; les complexes de nickel (II) tels que l'acétylacétonate de nickel (II), le dibromo-bis-(triphénylphosphine) de nickel (II), le dibromo-bis(bipyridine) de nickel (II) ; les complexes de nickel (0) tels que le bis-(cycloocta-1,5-diène) de nickel (0), le bis-diphénylphosphinoéthane de nickel (0).

30 On peut également faire appel à des catalyseurs à base de fer ou de zinc, généralement sous la forme d'oxyde, d'hydroxydes ou de sels tels que les halogénures, de préférence le chlorure, les nitrates et les sulfates.

On choisit préférentiellement le chlorure ou le bromure cuivrique et l'oxyde cuivreux.

35 La quantité de catalyseur mise en oeuvre exprimée par le rapport molaire entre le nombre de moles de catalyseur et le nombre de moles de composé de formule (IV) varie généralement entre 0,01 et 0,1.

39

Intervient également dans le procédé de l'invention, une base dont la fonction est de piéger le groupe partant.

La caractéristique de la base est qu'elle est un pKa au moins supérieur ou égal à 2, de préférence compris entre 4 et 30.

5 Le pKa est défini comme la constante de dissociation ionique du couple acide/base, lorsque l'eau est utilisée comme solvant.

Pour le choix d'une base ayant un pKa tel que défini par l'invention, on peut se reporter, entre autres, au *Handbook of Chemistry and Physics*, 66^{ème} édition, p. D-161 ET D-162.

10 Parmi les bases utilisables, on peut citer entre autres, les bases minérales telles que les carbonates, hydrogénocarbonates ou hydroxydes de métaux alcalins, de préférence de sodium, de potassium, de césium ou de métaux alcalino-terreux, de préférence de calcium, baryum ou magnésium.

15 On peut également faire appel aux hydrures de métaux alcalins, de préférence l'hydruire de sodium ou aux alcoolates de métaux alcalins, de préférence de sodium ou de potassium, et plus préférentiellement au méthylate, éthylate ou tertibutylate de sodium.

20 Conviennent également des bases organiques comme les amines tertiaires et l'on peut citer plus particulièrement la triéthylamine, la tri-*n*-propylamine, la tri-*n*-butylamine, la méthyldibutylamine, la méthyldicyclohexylamine, l'éthyldiisopropylamine, la N,N-diéthylcyclohexylamine, la pyridine, la diméthylamino-4 pyridine, la N-méthylpipéridine, la N-éthylpipéridine, la N-*n*-butylpipéridine, la 1,2-diméthylpipéridine, la N-méthylpyrrolidine, la 1,2-diméthylpyrrolidine.

25 Parmi les bases, on choisit préférentiellement les carbonates de métaux alcalins.

La quantité de base mise en œuvre est telle que le rapport entre le nombre de moles de base et le nombre de moles du composé aromatique portant le groupe partant varie préférentiellement entre 1 et 4.

30

La réaction d'arylation ou de vinylation ou d'alcynylation conduite selon l'invention est le plus souvent conduite en présence d'un solvant organique.

On fait appel à un solvant organique, qui ne réagisse pas dans les conditions de la réaction.

35 Comme types de solvants mis en œuvre, on fait appel de préférence, à un solvant organique polaire et préférentiellement aprotique.

- les carboxamides linéaires ou cycliques comme le N,N-diméthylacétamide (DMAC), le N,N-diéthylacétamide, le

- diméthylformamide (DMF), le diéthylformamide ou la 1-méthyl-2-pyrrolidinone (NMP) ;
- le diméthylsulfoxyde (DMSO) ;
 - l'hexaméthylphosphotriamide (HMPT) ;
 - 5 - la tétraméthylurée ;
 - les composés nitrés tels que le nitrométhane, le nitroéthane, le 1-nitropropane, le 2-nitropropane ou leurs mélanges, le nitrobenzène ;
 - les nitriles aliphatiques ou aromatiques comme l'acétonitrile, le propionitrile, le butanenitrile, l'isobutanenitrile, le pentanenitrile, le 2-méthylglutaronitrile, l'adiponitrile ;
 - 10 - la tétraméthylène sulfone (sulfolane) ;
 - les carbonates organiques tels que le diméthylcarbonate, le diisopropylcarbonate, le di-n-butylcarbonate ;
 - les esters d'alkyle tels que l'acétate d'éthyle ou d'isopropyle .
 - 15 - les hydrocarbures aromatiques halogénés ou non tels que le chlorobenzène ou le toluène ;
 - les cétones telles que l'acétone, la méthyléthylcétone, la méthylisobutylcétone, la cyclopentanone, la cyclohexanone,
 - les hétérocycles azotés tels que la pyridine, le picoline et les quinoléines.
 - 20 On peut également utiliser un mélange de solvants.

La quantité de solvant organique à mettre en œuvre est déterminée en fonction de la nature du solvant organique choisi.

- Elle est déterminée de telle sorte que la concentration du composé porteur du groupe partant dans le solvant organique soit de préférence comprise entre
- 25 5 et 40 % en poids.

La réaction d'arylation ou de vinylation ou d'alcynylation du composé nucléophile a lieu à une température qui est avantageusement située entre 0°C et 120°C, de préférence, entre 20°C et 100°C, et encore plus préférentiellement entre 25°C et 85°C.

- 30 La réaction d'arylation ou de vinylation ou d'alcynylation est généralement mise en œuvre sous pression atmosphérique mais des pressions plus élevées pouvant atteindre par exemple 10 Bar peuvent être également utilisées.

D'un point de vue pratique, la réaction est simple à mettre en œuvre.

- 35 L'ordre de mise en œuvre des réactifs n'est pas critique. De préférence, on charge le catalyseur de préférence au cuivre, le ligand, le composé nucléophile de formule (III), la base, le composé porteur du groupe partant de formule (IV) et le solvant organique.

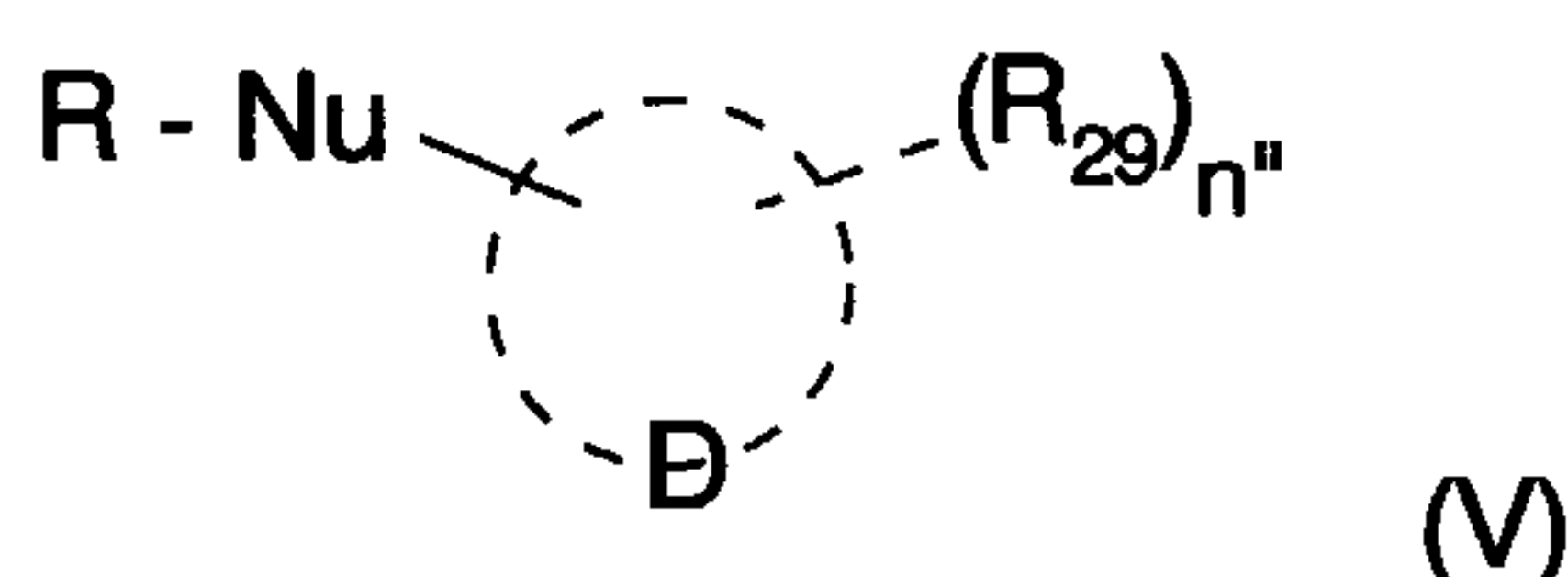
Comme mentionné précédemment, on peut en variante, introduire un complexe métallique comprenant l'élément métallique et le ligand.

On porte le milieu réactionnel à la température désirée.

On contrôle l'avancement de la réaction en suivant la disparition du composé porteur du groupe partant.

En fin de réaction, on obtient un produit du type $R - Nu - R_0$, R représentant le reste du composé nucléophile, et plus particulièrement un produit arylé comprenant le reste du composé nucléophile et le reste du composé électrophile qui répond préférentiellement à la formule (V) suivante :

10



dans ladite formule (V), D , R , R_{29} , Nu et n'' ont la signification donnée précédemment.

On récupère le composé obtenu selon les techniques classiques utilisées, notamment par cristallisation dans un solvant organique.

Comme exemples plus spécifiques de solvants organiques, on peut mentionner notamment les hydrocarbures aliphatiques ou aromatiques, halogénés ou non, les carboxamides, les nitriles. On peut citer notamment le cyclohexane, le toluène, le diméthylformamide, l'acétonitrile.

20

On donne ci-après des exemples de réalisation de l'invention. Ces exemples sont donnés à titre indicatif, sans caractère limitatif.

Avant de détailler les exemples, on donne un protocole opératoire qui est repris dans tous les exemples, sauf mention contraire. On illustre également la préparation de certains ligands, catalyseurs et complexe métallique.

25

Dans les exemples, le taux de transformation (TT) correspond au rapport entre le nombre de substrat transformées et le nombre de moles de substrat engagées.

Le rendement (RR) correspond au rapport entre le nombre de moles de produit formées et le nombre de moles de substrat engagées.

30

La sélectivité (RT) correspond au rapport entre le nombre de moles de produit formées et le nombre de moles de substrat transformées.

Exemples

Protocole opératoire :

Dans un tube de Schlenk de 35 mL placé sous atmosphère d'azote sont introduits successivement :

- 5 - le catalyseur au cuivre (0,05 mmol),
- le ligand (0,1 mmol),
- le composé nucléophile (0,75 mmol),
- une base (1 mmol),
- 56 μ L d'iodobenzène (0.5 mmol)
- 10 - et 300 μ L d'acétonitrile.

Le mélange est placé dans un bain d'huile à la température de 50°C et agité pendant 90 heures.

- 15 Au terme de cette durée, on effectue un prélèvement du milieu réactionnel, que l'on soumet à une filtration sur celite (ou terre filtrante) en éluant à l'éther ou au dichlorométhane selon la solubilité. On extrait le composé arylé obtenu par l'éther éthylique ou le dichlorométhane puis à l'eau distillée et l'on dose le produit obtenu par chromatographie en phase gazeuse par rapport au 1,3-diméthoxybenzène comme étalon interne.

20 Préparation de ligands :

a – Préparation de Salox :

Le ligand est préparé selon le mode opératoire décrit par Hach, C. C.; Banks, C. V.; Diehl, H.; (*Org. Synth.; Coll. Vol. IV*; John Wiley and Sons, Inc. **1963**, 230-232.)

- 25 A une solution de 16,73 g de chlorhydrate d'hydroxylamine (240,8 mmol) dissous dans 30 mL d'eau distillée refroidie par un bain de glace est ajoutée une solution également refroidie par un bain de glace de 13,51 g de potasse (240,8 mmol) dans 30 mL d'eau distillée.

- 30 Le mélange est agité 20 minutes à 0°C puis 9,5 mL de salicyaldéhyde (89,2 mmol) sont ajoutés lentement. L'agitation est poursuivie 30 minutes à 0°C puis trois heures à 100°C.

- 35 Le mélange réactionnel est alors placé quelques heures au réfrigérateur ce qui a pour effet de faire précipiter un solide marron, isolé par filtration sur fritté, lavé abondamment à l'eau et à l'éther de pétrole puis séché au dessiccateur.

Le salicylaldoxime est purifié par recristallisation dans un mélange éther de pétrole / chloroforme.

43

On obtient 9,91 g de cristaux blanc-orangé ce qui correspond à un rendement de 81 %.

Les caractéristiques sont les suivantes :

- **F** : 57,5°C (Ether de pétrole / CHCl₃) (Litt.: 57°C : Holly, F. W.; Cope, A. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, 66, 1875-1879.).

- **RMN ¹H / DMSO-*d*₆** : δ 11,34 (s large, 1H, OH oxime), 10,11 (s large, 1H, OH phénolique), 8,36 (s, 1H, H₇), 7,47 (m, 1H, H₆), 7,21 (m, 1H, H₄), 6,81-6,91 (m, 2H, H_{3,5}).

- **RMN ¹³C / DMSO-*d*₆** : δ 156,02 (C2), 147,92 (C7), 130,37 (C4), 128,07 (C6), 119,27 (C5), 118,12 (C1), 115,97 (C3).

b – Préparation du nioxime (cyclohexane-1,2-dionedioxime) :

Le ligand est préparé selon le mode opératoire décrit par Hach, C. C.; Banks, C. V.; Diehl, H.; (*Org. Synth.; Coll. Vol. IV*; John Wiley and Sons, Inc. **1963**, 230-232).

A une solution de 16,73 g de chlorhydrate d'hydroxylamine (240,8 mmol) dissous dans 50 mL d'eau distillée refroidie par un bain de glace est ajoutée une solution également refroidie par un bain de glace de 13,51 g de potasse (240,8 mmol) dans 50 mL d'eau distillée.

Le mélange est agité 20 minutes à 0°C puis 10 g de cyclohexane-1,2-dione fondue (89,2 mmol) sont ajoutés lentement.

L'agitation est poursuivie 30 minutes à 0°C puis trois heures à 100°C.

Le mélange réactionnel est alors placé quelques heures au réfrigérateur ce qui a pour effet de faire précipiter un solide jaune-œuf, isolé par filtration sur fritté, lavé abondamment à l'eau puis séché au dessiccateur.

Le nioxime est purifié par recristallisation dans un mélange acétone / eau 98/2.

On obtient 6,10 g de cristaux blancs ce qui correspond à un rendement de 48 %.

Les caractéristiques du produit obtenu sont les suivantes :

- **F** : 193-194°C (acétone / eau) (Litt. : 193-196°C, dioxane : Bischoff, C.; Ohme, R.; *J. Prakt. Chem.* **1973**, 315, 505-509).

- **RMN ¹H / DMSO-*d*₆** : δ 11,07 (s large, 2H, OH), 2,48 (m, 4H, H_{2,5}), 1,55 (m, 4H, H_{3,4}).

- **RMN ¹³C / DMSO-*d*₆** : δ 151,89 (C1 et C6), 24,68 (C2 et C5), 21,82 (C3 et C4).

Préparation de catalyseurs :

44

Les catalyseurs utilisés sont des produits du commerce à l'exception du Cu activé (A) et du Cu activé (B). On donne également ci-après un mode opératoire pour la préparation desdits catalyseurs qui sont ensuite mis en œuvre dans les exemples.

5 a - Cu activé (A) préparé par purification du cuivre métallique :

Quelques grammes de poudre de cuivre sont triturés pendant 15 minutes dans une solution composée de 2 g d'iode dissous dans 100 ml d'acétone.

10 Le mélange est filtré sur fritté, lavé par 150 ml d'une solution composée d'acide chlorhydrique concentré (75 ml) et d'acétone (75 ml), par 100 ml d'acétonitrile puis par 100 ml d'acétone.

L'élimination de la totalité de l'iodure cuivreux est assurée par le lavage à l'acétonitrile, solvant dans lequel il est très soluble (27,51 g/l).

Le cuivre ainsi activé est séché dans un dessiccateur sous vide en présence de P_2O_5 .

15 Il est utilisé immédiatement après sa préparation.

b - Cu activé (B) préparé par réduction du sulfate de cuivre :

30 g de sulfate de cuivre pentahydrate (120 mmol) sont dissous dans une solution composée de 100 ml d'eau distillée et de 5 ml d'acide chlorhydrique.

20 1,96 g de zinc (30 mmol) sont ajoutés lentement à cette solution en veillant à ce que la température n'excède pas 40°C.

Le cuivre précipité est isolé par filtration sur fritté, lavé à l'eau distillée puis à l'acétone et séché au dessiccateur en présence de P_2O_5 .

Il est utilisé après sa préparation.

25

Préparation d'un complexe métallique à base de cuivre I et de Salox dans un rapport $\frac{1}{2}$.

30 A une solution de 1,92 g de Salox (14 mmol) dissout dans un volume minimal d'éther diéthylique est ajoutée, sous agitation, une solution de 1,33 g d'iodure cuivreux (7 mmol) dissout dans un volume minimal d'acétonitrile.

Après 30 minutes sous agitation, la solution se trouble.

Le solvant est concentré en partie par un balayage d'azote.

Après 24 heures à 20°C, une fine poudre grisâtre s'est déposée.

Après 7 jours à -5°C, la quantité de solide a augmenté.

35 On distingue la présence de petites aiguilles et de fins cristaux translucides au fond du ballon.

On effectue une filtration et l'on rince trois fois avec le filtrat.

Le filtrat est aussitôt remis à -5°C.

45

Après une semaine, de petites aiguilles translucides se sont déposées au fond du ballon.

Les caractéristiques des cristaux obtenus sont les suivantes :

Un aliquote des cristaux est prélevé et analysé aussitôt en masse : 2 pics ont été identifiés à **336** et **335** montrant la présence de complexes {Cu[salox]₂-{H}} et {Cu[salox]₂-{2H}}.

Exemples 1 à 8Exemple comparatif a :

10 Dans cette série d'essais, on effectue l'arylation du pyrazole par le bromobenzène, en présence de différents catalyseurs au cuivre : Cu activé (A), Cu activé (B), CuI, CuBr, Cu₂O, CuO, CuBr₂.

On effectue l'arylation du pyrazole (51 mg) par le bromobenzène (53 µL ; 0,5 mmol), en présence de carbonate de césium (325,8 mg ; 1 mmol) et
15 différents catalyseurs au cuivre : Cu activé (A) (3,17 mg ; 0,05 mmol), Cu activé (B) (3,17 mg ; 0,05 mmol, CuI (9,52 mg ; 0,05 mmol), CuBr (7,17 mg ; 0,05 mmol), Cu₂O (7,15 mg ; 0,05 mmol), CuO (3,97 mg ; 0,05 mmol), CuBr₂ (11,17 mg ; 0,05 mmol).

La quantité de ligand représente deux équivalents molaires par rapport au
20 cuivre.

L'acétonitrile est mis en œuvre en une quantité telle que le bromobenzène à une concentration de 1,67 M.

La réaction a lieu à 50°C pendant 90 heures.

Les différents catalyseurs au cuivre sont mis en œuvre dans la réaction
25 d'arylation, selon l'invention, en présence des ligands définis selon l'invention et mentionnés dans le tableau (I).

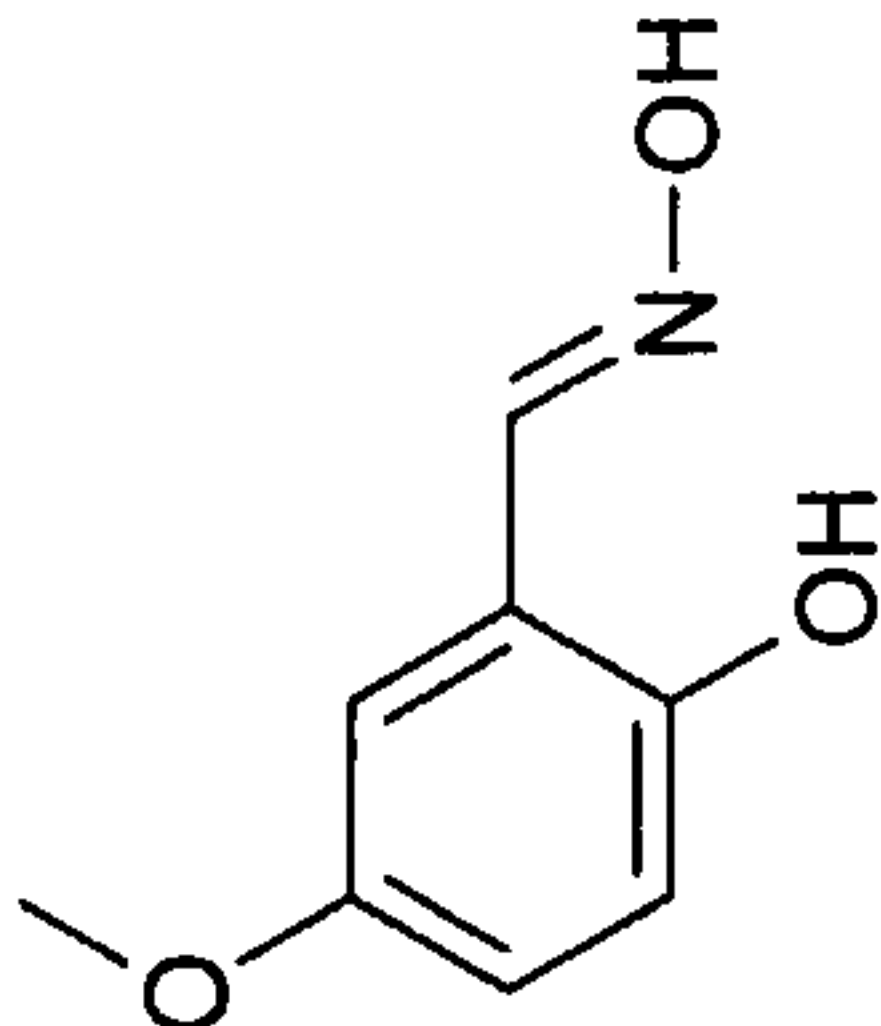
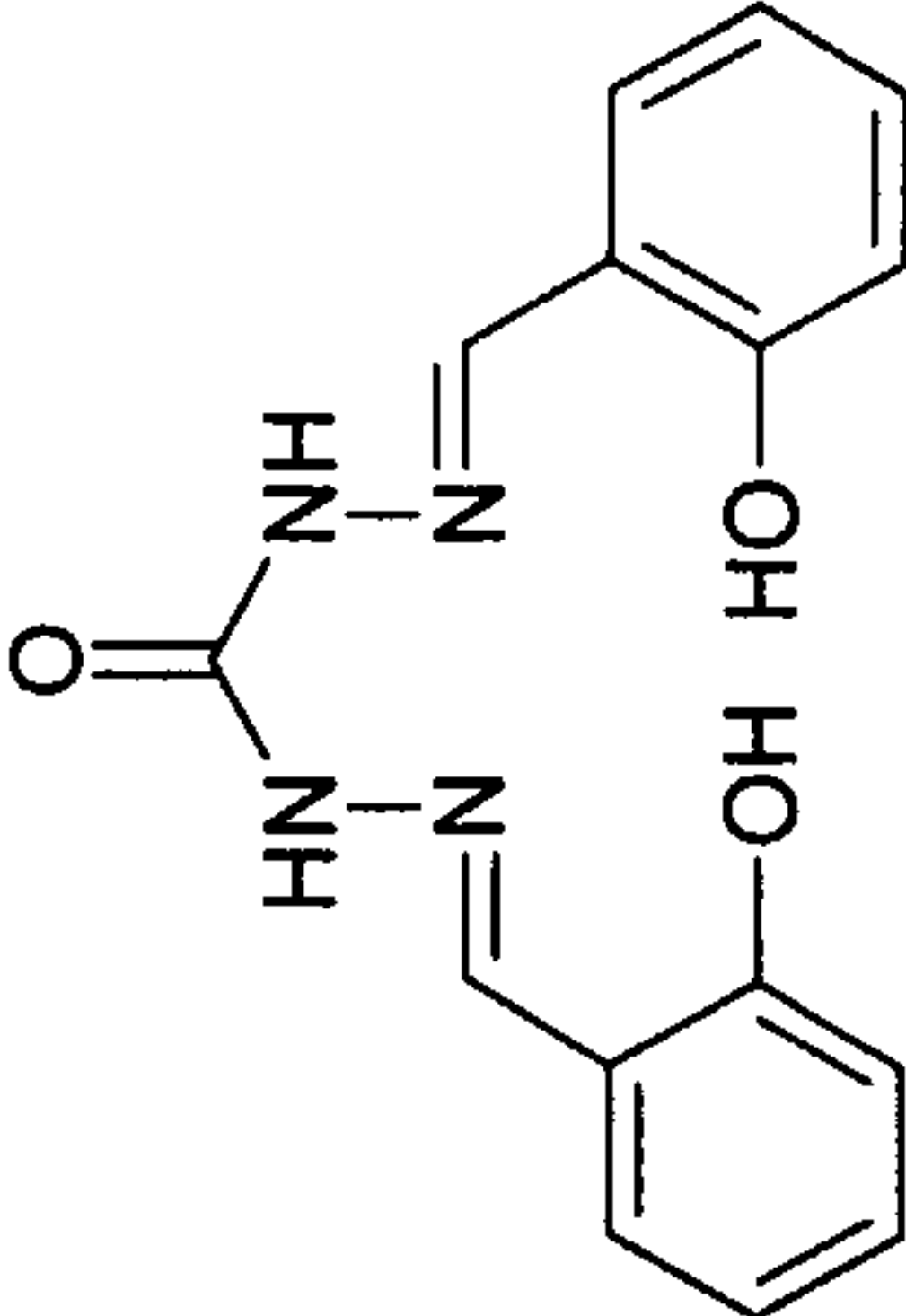
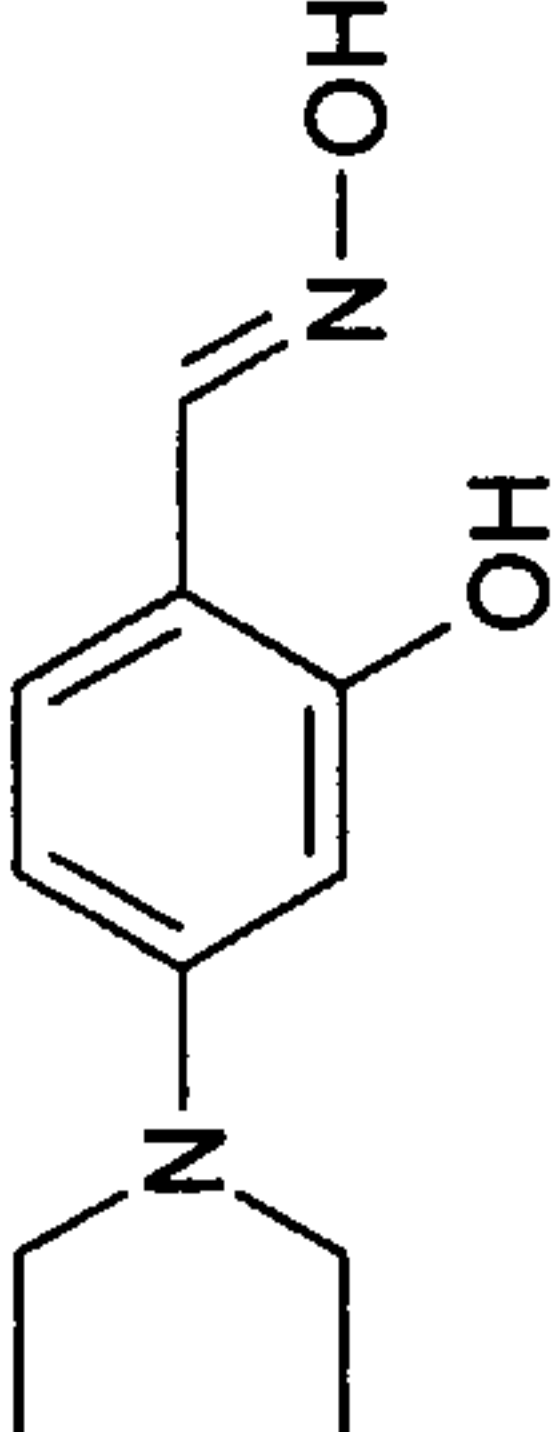
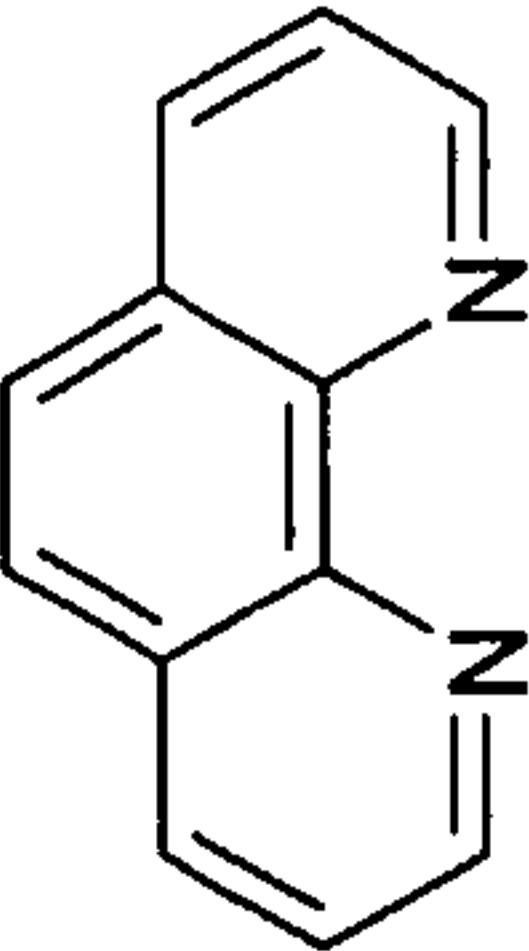
A titre comparatif, on effectue la même réaction mais en mettant en œuvre la 1,10-phénantroline comme ligand.

Les rendements du 1-phényl-1H-pyrazole déterminés au bout de 24
30 heures de réaction selon les exemples de l'invention et selon l'exemple comparatif, sont consignés dans le tableau (I) :

Tableau (I)

Ref. ex.	Ligand/[Cu]	Quantité Ligand (mg)	Cu activé (A)	Cu activé (B)	CuI	CuBr	Cu ₂ O	CuO	CuBr ₂
1	 DMG	11,6	58,5 %	52,7 %	7,4 %	40,6 %	11,3 %		
2	 2-Py-Aldox	12,2	23,9 %	31,0 %	41,1 %	52,7 %	57,1 %	57,7 %	50,5 %
3	 Nioxime	14,2	25,0 %	16,8 %					
4	 Salox	13,7					64,2 %	48,5 %	
5	 Chxn-Salen	32					1,8 %		

Tableau (I) suite

Ref. ex.	Ligand/[Cu]	Quantité Ligand (mg)	Cu activé (A)	Cu activé (B)	CuI	CuBr	Cu ₂ O	CuO	CuBr ₂
6	 5-MeO-Salox	16,7					69,8 %		
7	 Carbosalone	29,6					24,9 %		
8	 4-NEt ₂ -Salox	20,8					50,7 %		
a	 1,10-Phen	18	22,3 %			13,3 %		0 %	

Exemple 9

On reproduit l'exemple 1 mais en remplaçant le bromobenzène par l'iodobenzène.

Le catalyseur mis en œuvre est le Cu activé (A) à raison de 10 %.

5 Le rendement en 1-phényl-1H-pyrazole obtenu est de 100 %.

Exemple 10

On reproduit l'exemple 2 mais en remplaçant le bromobenzène par l'iodobenzène.

10 Le catalyseur mis en œuvre et l'oxyde cuivreux à raison de 5 %.

La réaction a lieu à 20°C.

Le rendement en 1-phényl-1H-pyrazole obtenu est de 80 %.

Exemples 11 à 15

15 Dans cette série d'exemples, on fait réagir le pyrazole (51 mg) et le bromobenzène (53 μ L ; 0,5 mmol, en présence d'oxyde cuivreux (3,57 mg ; 0,025 mmol 5 %), de Salox (20 %) et de carbonate de césium et de différents solvants dont la nature est précisée dans le tableau (II).

20 L'acétonitrile est mis en œuvre en une quantité telle que le bromobenzène à une concentration de 1,67 M.

La réaction a lieu à 82°C, pendant 24 heures.

Les rendements du 1-phényl-1H-pyrazole obtenus sont consignés dans le tableau (II) :

Tableau (II)

Ref. ex.	Solvant	Rendement (%)
11	Acétonitrile	84,3
12	Diméthylformamide	74,8
13	2-méthylglutaronitrile	52,3
14	Adiponitrile	51,1
15	Toluène	12,7

25

Exemples 16 à 20

Dans les exemples qui suivent, on fait réagir le pyrazole (51 mg) et le bromobenzène, en présence d'oxyde cuivreux (5 %), d'un ligand Salox, DMG ou 2-Py-Aldox (20 %), de carbonate de césium ou de tertibutylate de potassium (112 mg ; 1 mmol), en présence d'acétonitrile.

30

49

L'acétonitrile est mis en œuvre en une quantité telle que le bromobenzène à une concentration de 1,67 M.

La réaction a lieu à 82°C, pendant 24 heures.

Les rendements du 1-phényl-1H-pyrazole obtenus sont consignés dans le
5 tableau (III) :

Tableau (III)

Ref. ex.	Base	Ligand	Rendement (%)
16	Cs ₂ CO ₃	Salox	84,3
17	Cs ₂ CO ₃	DMG	83,6
18	Cs ₂ CO ₃	2-Py-Aldox	80,7
19	KOt-Bu	Salox	0,7
20	KOt-Bu	2-Py-Aldox	19,5

Exemples 21 à 33

Dans les exemples qui suivent, on fait réagir le pyrazole (51 mg) et le
10 bromobenzène, en présence de différents catalyseurs au cuivre, de différents ligands (20 %), de carbonate de césium (2 équivalents), en présence d'acétonitrile.

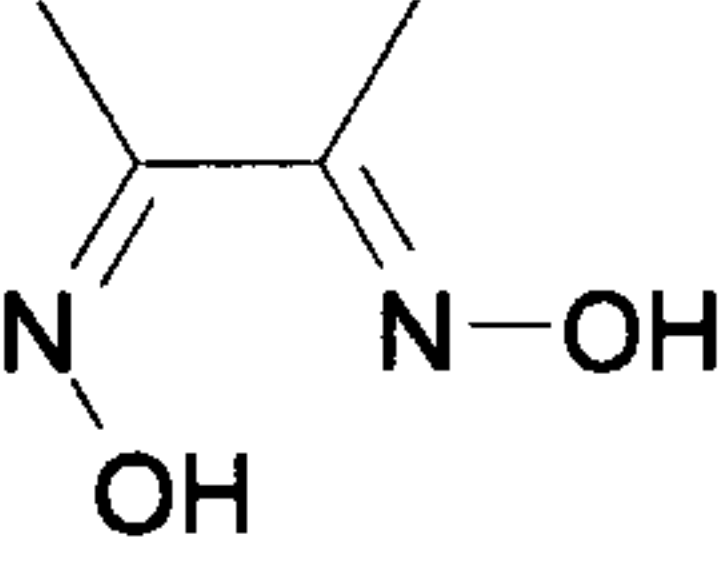
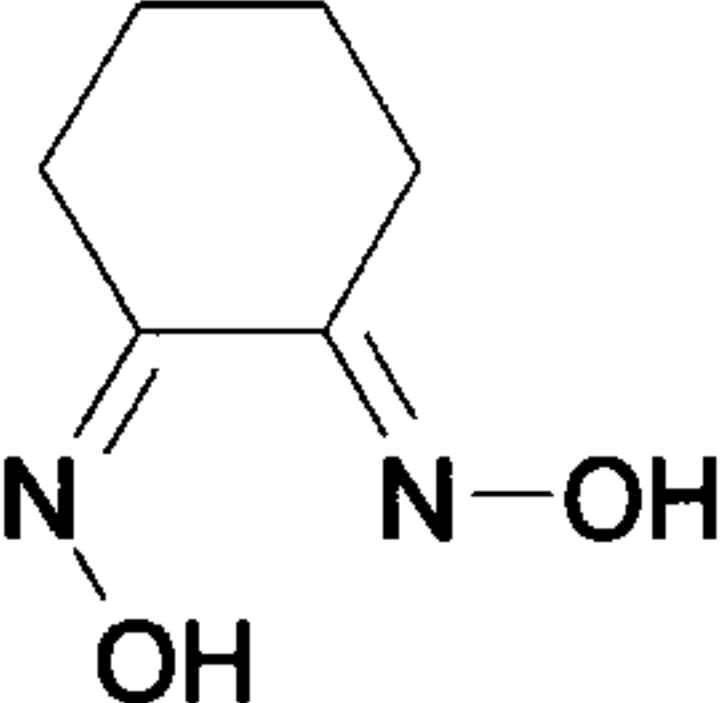
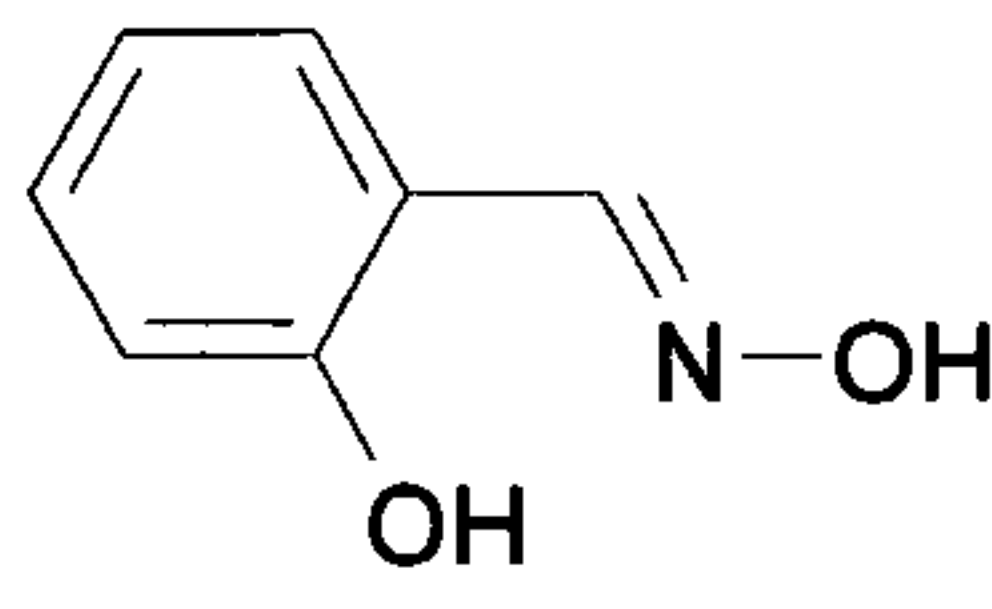
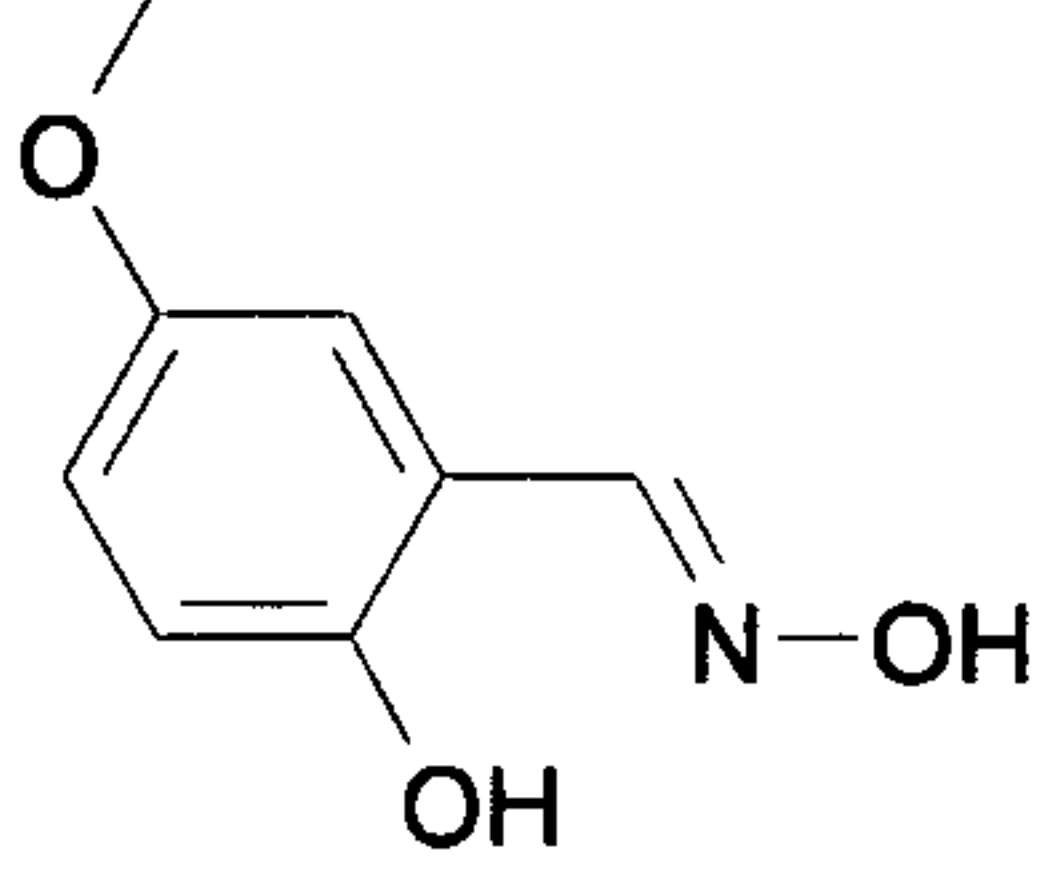
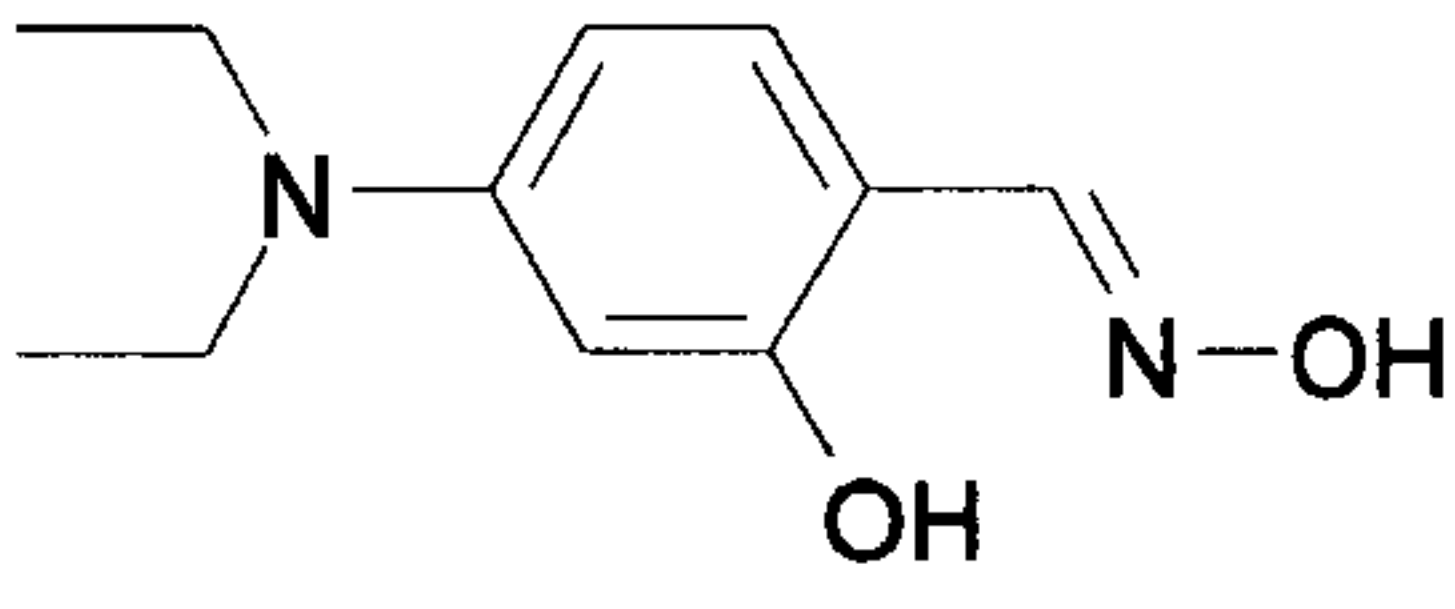
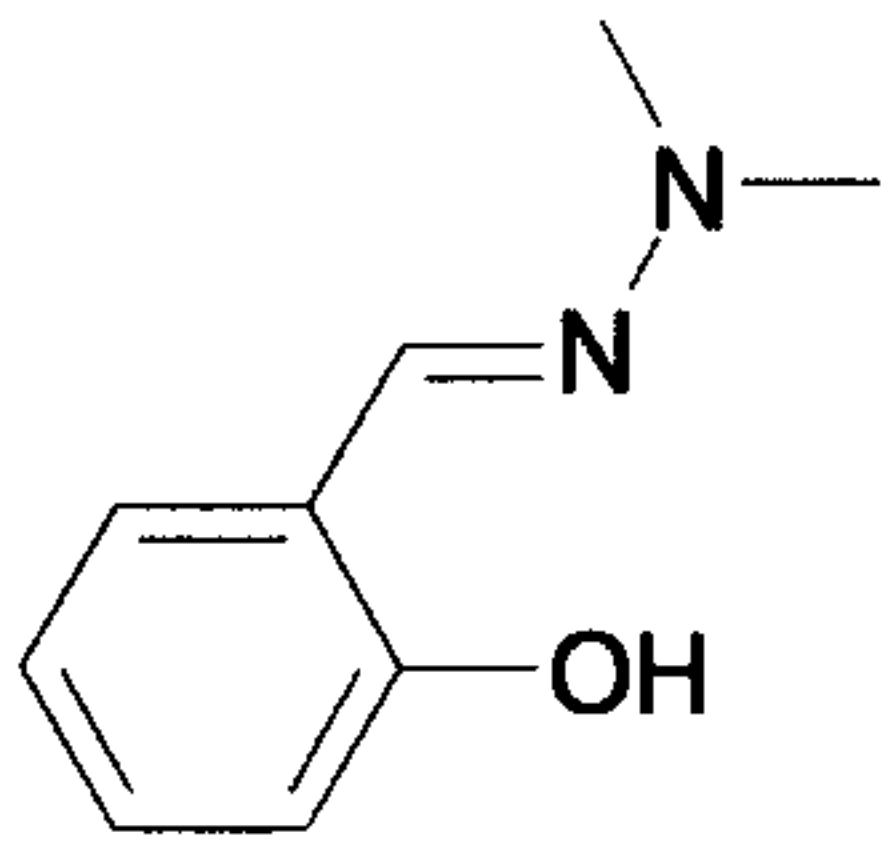
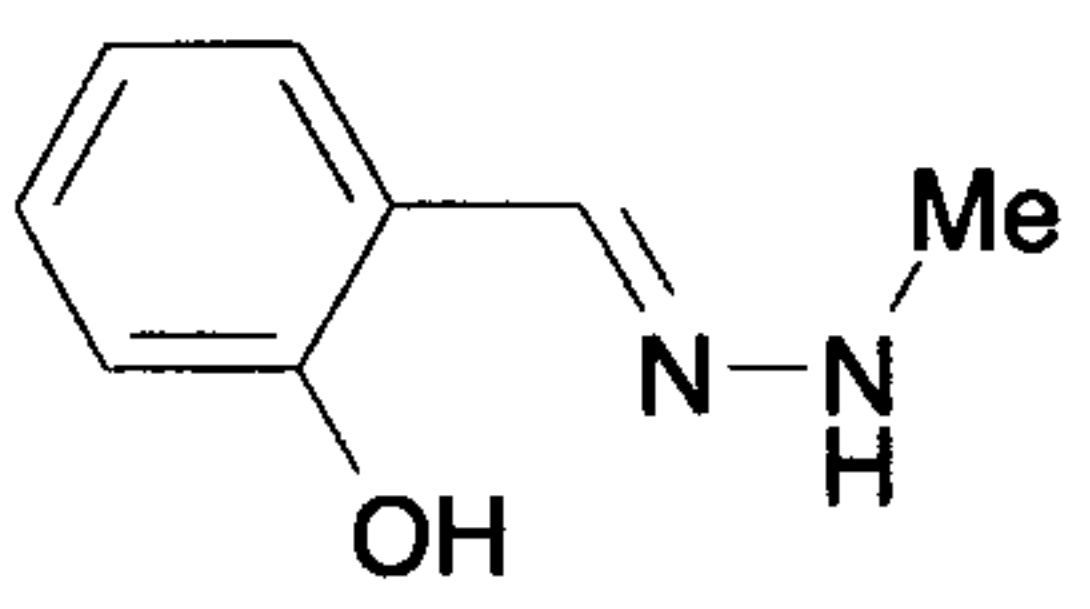
L'acétonitrile est mis en œuvre en une quantité telle que le bromobenzène à une concentration de 1,67 M.

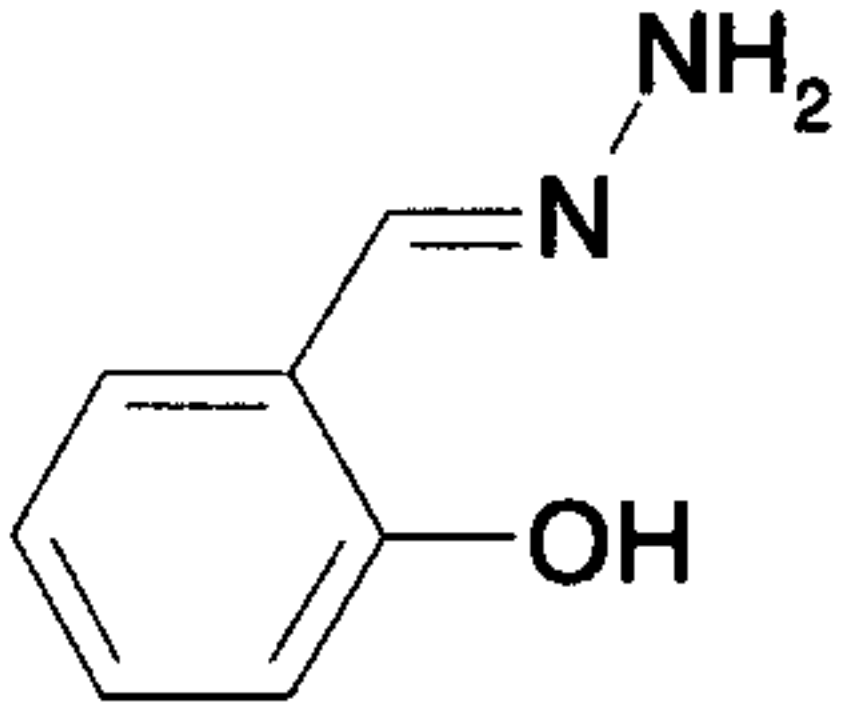
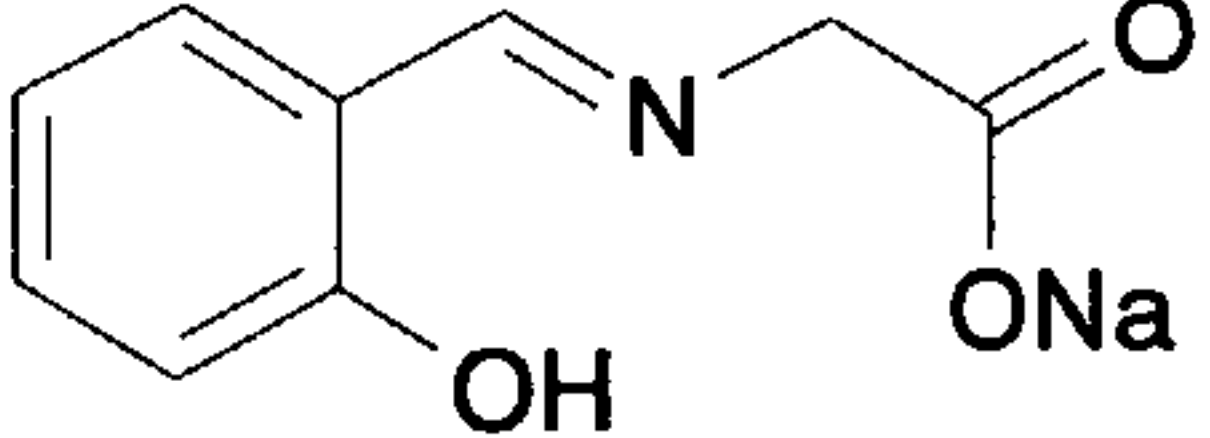
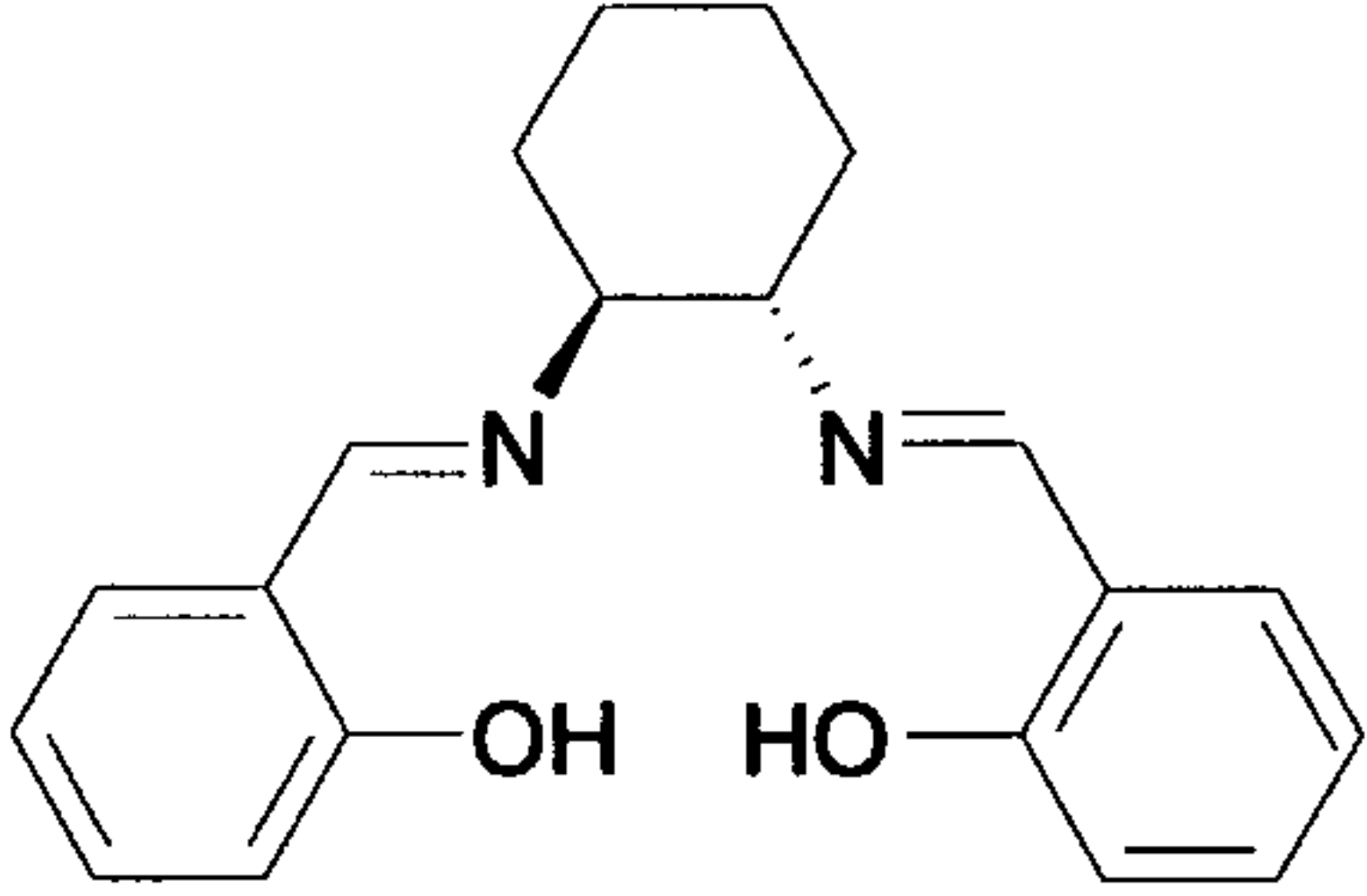
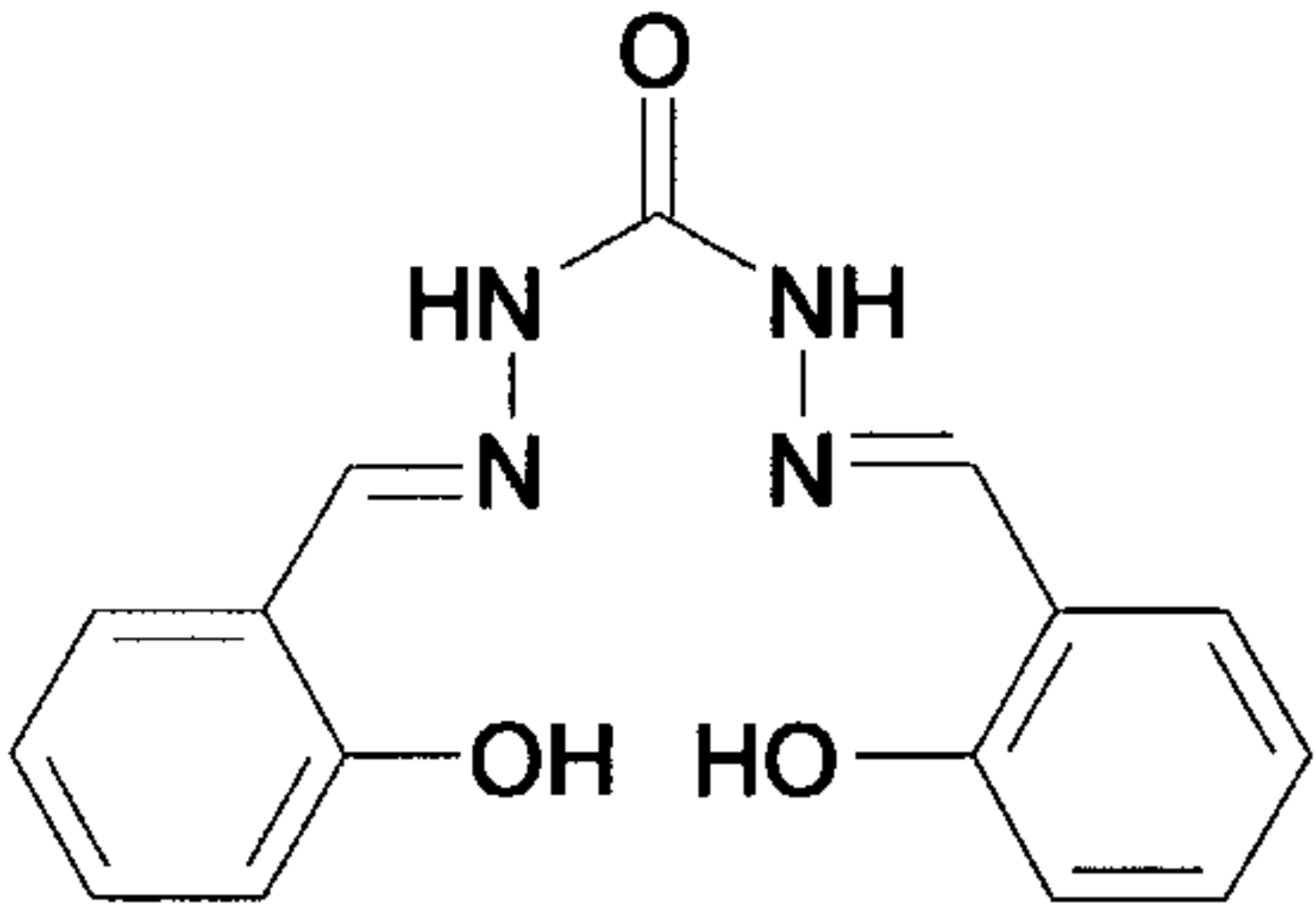
15 La réaction a lieu à 82°C, pendant 24 heures.

Les rendements du 1-phényl-1H-pyrazole obtenus sont consignés dans le tableau (IV) :

50

Tableau (IV)

Ref. ex.	Ligand/[Cu]	Quantité Ligand (mg)	Cu ₂ O	CuBr	CuI
21	 DMG		83,6 %	82,5 %	75,9 %
22	 Nioxime		84,2 %	78,1 %	82,5 %
24	 Salox		84,3 %	83,6 %	84,2 %
25	 5-MeO-Salox		91,5 %	85,2 %	
26	 NEt ₂ -Salox	4	76,8 %	55,6 %	
27	 Me ₂ -salzone	16,4	61,0 %	54,1 %	
28	 Me-salzone	15	84,1 %	78,3 %	

Ref. ex.	Ligand/[Cu]	Quantité Ligand (mg)	Cu ₂ O	CuBr	CuI
29	 <p>Salzone</p>	13,6	83,5 %		
30	 <p>Sal-gly</p>	19,7	88,4 %	79,2 %	
31	 <p>Chxn-Salen</p>	32,2	80,5 %	60,9 %	
32	 <p>Carbosalzone</p>		87,0 %	73,2 %	

Exemple 33

Dans cet exemple, on met en œuvre un complexe métallique préparé extemporanément.

5 Sa préparation est décrite précédemment à partir d'iodure cuivreux et de Salox dans un rapport $\frac{1}{2}$.

Les cristaux de complexe sont récupérés à la spatule et séchés sur papier filtre.

10 La masse nécessaire est immédiatement engagée dans un essai d'arylation du pyrazole par l'iodobenzène selon le protocole opératoire suivant.

Dans un tube de Schlenk de 35 mL, préalablement séché à l'étuve à 100°C, muni d'un barreau aimanté (12 x 4,5 mm) et placé sous atmosphère d'azote sont introduits successivement 23,2 mg du complexe métallique (0,05 mmol de Cu), 51 mg de pyrazole (0,75 mmol) et 325,8 mg de carbonate
15 de césium (1 mmol).

Le tube de Schlenk est purgé sous vide puis rempli à nouveau avec de l'azote. Au moyen de seringues, 56 µL d'agent d'arylation (0,5 mmol) puis 300 µL d'acétonitrile anhydre sont ajoutés.

20 Le réacteur est placé dans un bain d'huile à la température de 50 °C et agité pendant 24 heures.

Au terme de cette durée, 65 µL de 1,3-diméthoxybenzène (étalon interne) sont introduits dans le mélange réactionnel refroidi qui est alors dilué par 5 mL d'éther diéthylique.

25 Un aliquote est prélevé, filtré sur célite en éluant à l'éther diéthylique, extrait trois fois à l'eau distillée puis analysé par chromatographie en phase gazeuse.

On obtient un rendement en 1-phényl-1H-pyrazole de 80 %.

La sélectivité est de 100 %.

30 Exemples 34 à 36

Dans les exemples qui suivent, on fait réagir le pyrazole (51 mg) avec différents bromures d'aryle substitués dont la nature est précisée dans le tableau (V), en présence d'oxyde cuivreux (5 %), de Salox (20 %), de carbonate de césium (2 équivalents), en présence d'acétonitrile

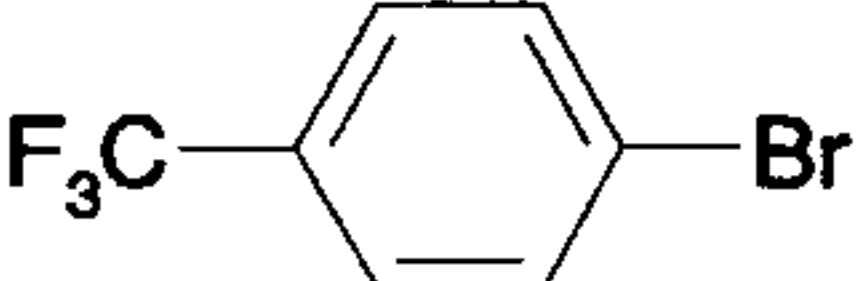
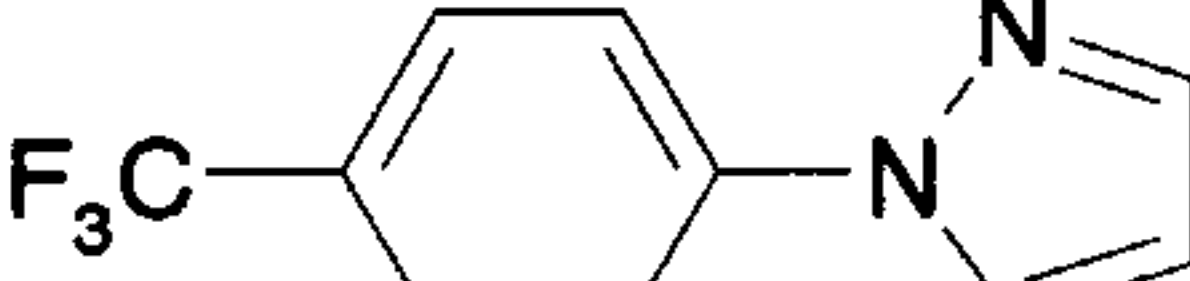
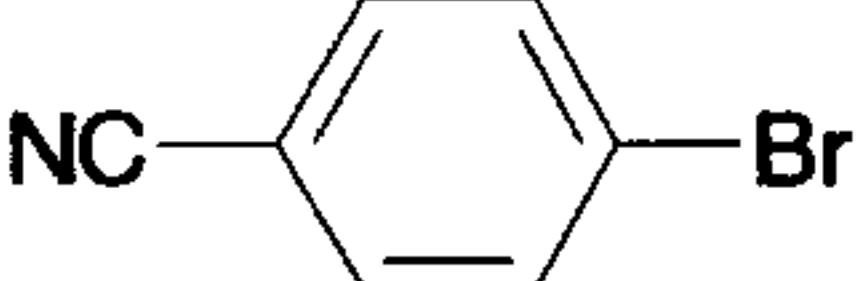
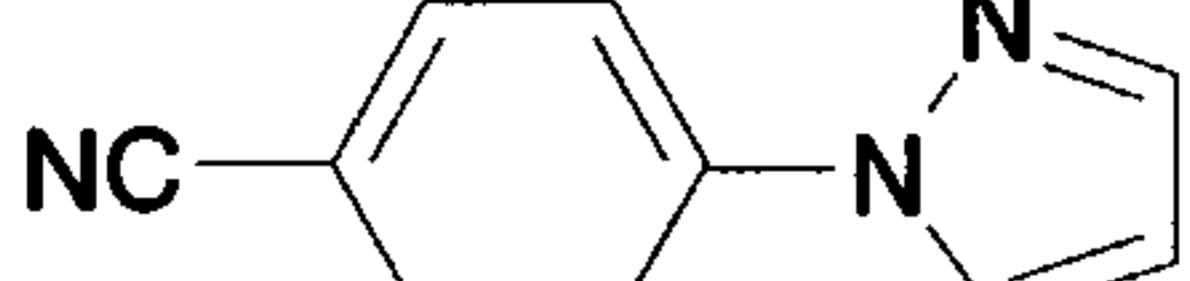
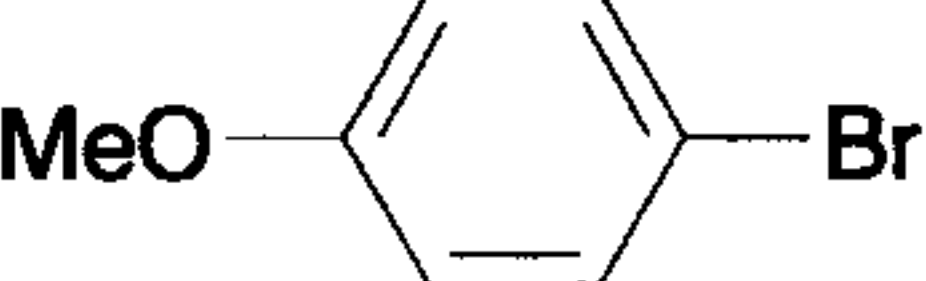
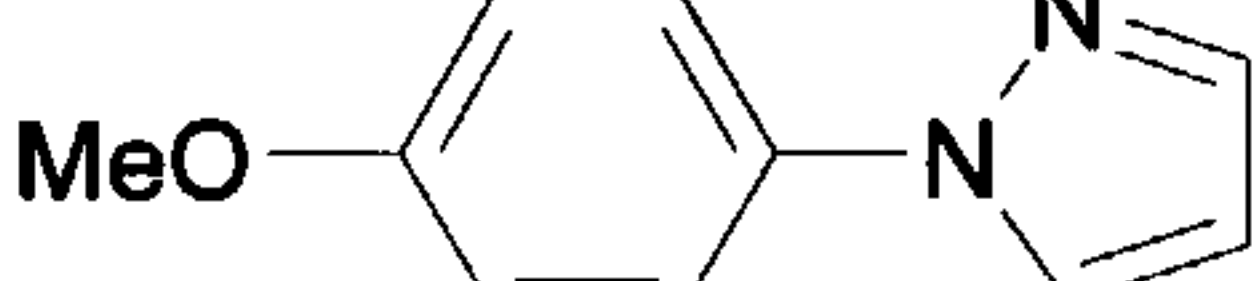
35 L'acétonitrile est mis en œuvre en une quantité telle que le bromobenzène à une concentration de 1,67 M.

La réaction a lieu à 82°C, pendant 24 heures.

Les rendements des différents arylpyrazoles obtenus sont rassemblés dans le tableau (V) :

53

Tableau (V)

Ref. ex.	Bromure d'aryle	Quantité Bromure (mg)	Produit obtenu	Rendement (%)	Sélectivité (%)
34		112,5		79,1 %	96,3 %
35		91		81,4 %	89,2 %
36		93,5		73,3 % [*]	95,8 %

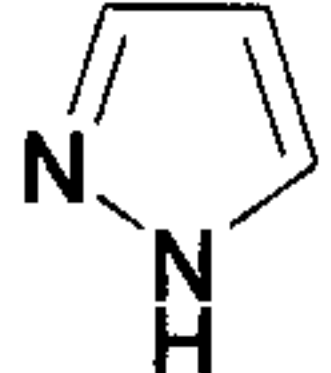
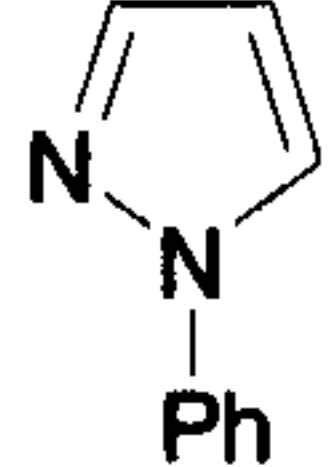
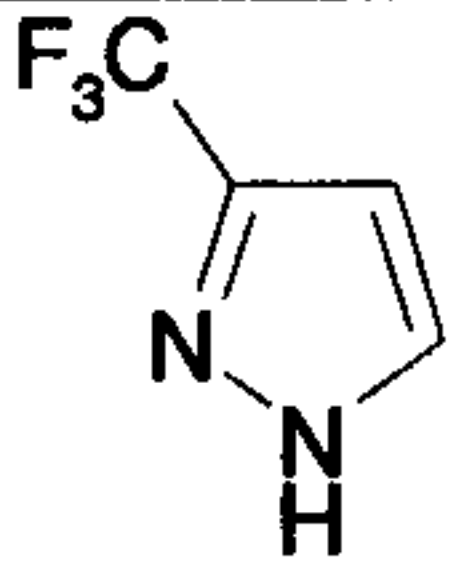
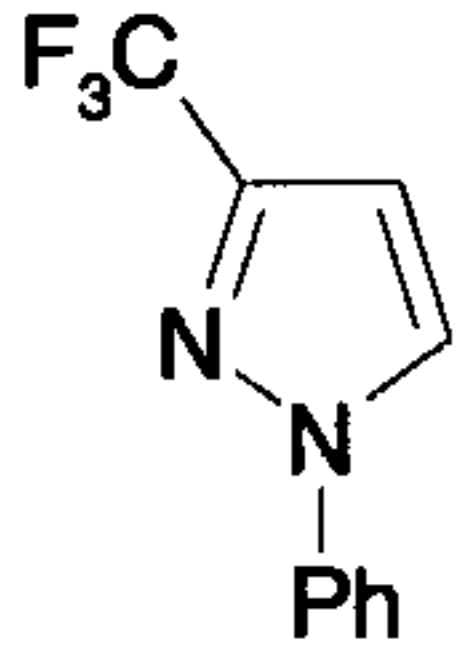
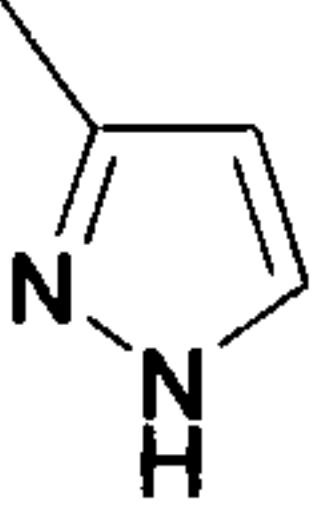
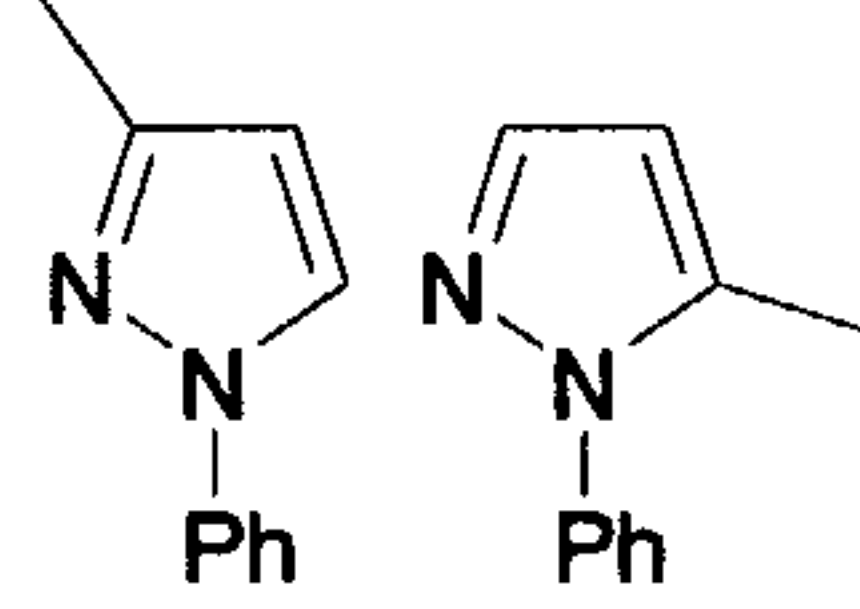
Exemples 37 à 39

Dans les exemples qui suivent, on fait réagir différents pyrazoles dont la nature est précisée dans le tableau (VI) avec le bromobenzène, en présence d'oxyde cuivreux (5 %), de Salox (20 %), de carbonate de césium (2 équivalents), en présence d'acétonitrile.

La réaction a lieu à 82°C, pendant 24 heures.

Les rendements des différents phénylpyrazoles obtenus sont précisés dans le tableau (VI) :

Tableau (VI)

Ref. ex.	Pyrazole de départ	Quantité Pyrazole (mg)	Produit obtenu	Rendement (%)	Sélectivité (%)
37		51 mg		86,7 %	100 %
38		102 mg		38,9 %	100 %
39		61,5 mg		25 % [*]	100 %

* : Mélange des deux isomères dans un ratio approximativement égal à 4/1

Exemples 40 à 42

Dans les exemples qui suivent, on fait réagir l'imidazole (51 mg) avec l'iodobenzène, en présence d'oxyde cuivreux (5 %), de différents ligands dont la

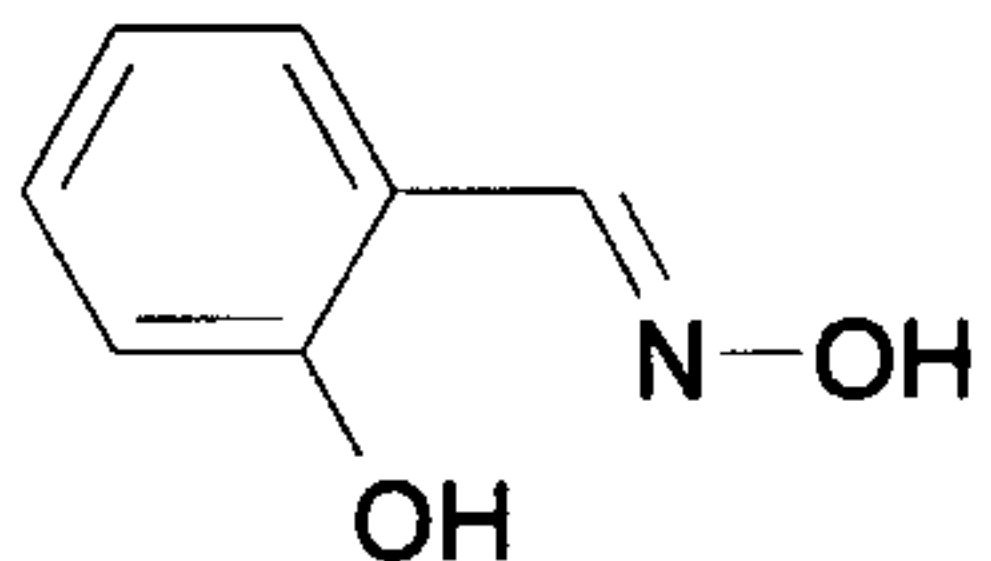
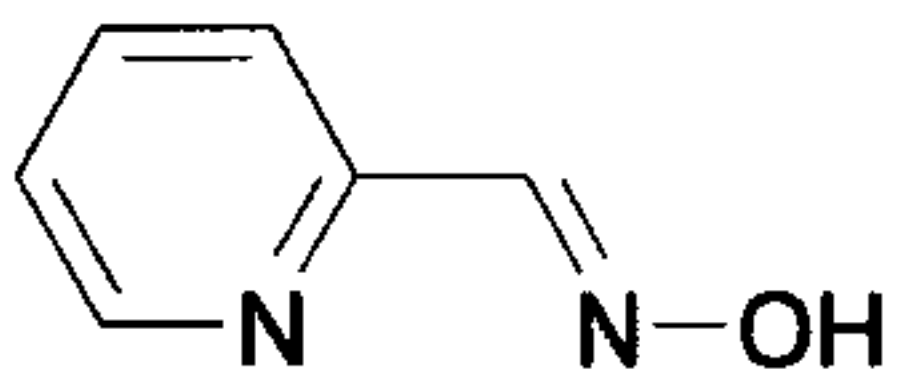
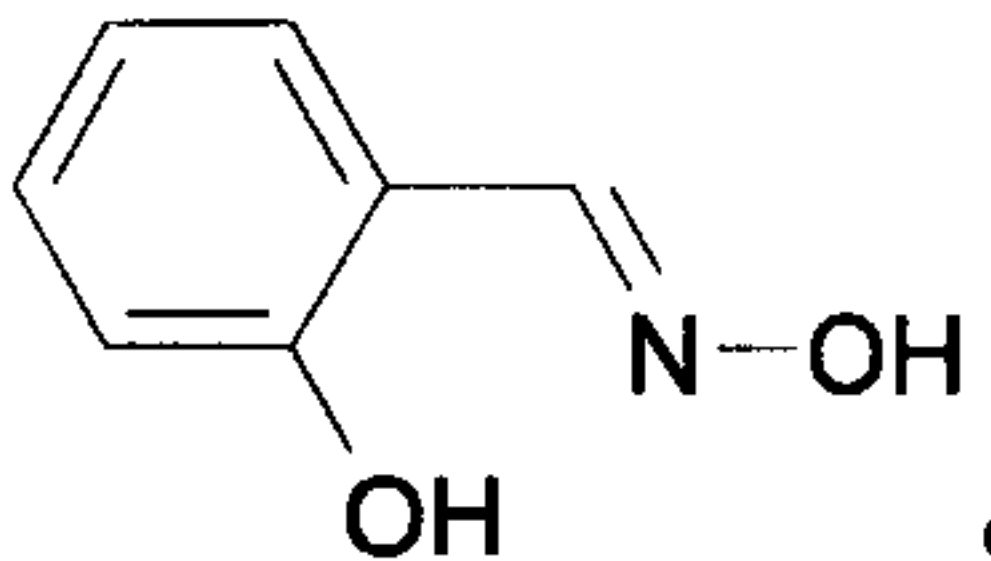
54

nature est précisée dans le tableau (VII) (20 %), de carbonate de césium (2 équivalents), en présence d'acétonitrile.

La température et la durée de réaction sont mentionnées dans le tableau (VII).

- 5 Le rendement en N-phénylimidazole obtenu est précisé dans le tableau (VII) :

Tableau (VII)

Ref. ex.	Ligand	Température °C	Durée (h)	Rendement (%)	Sélectivité (%)
40	 Salox	82	24	97	97
41	 2-Py-Aldox	82	24	93	93
42	 Salox	50	48	100	100

Exemples 43 à 45

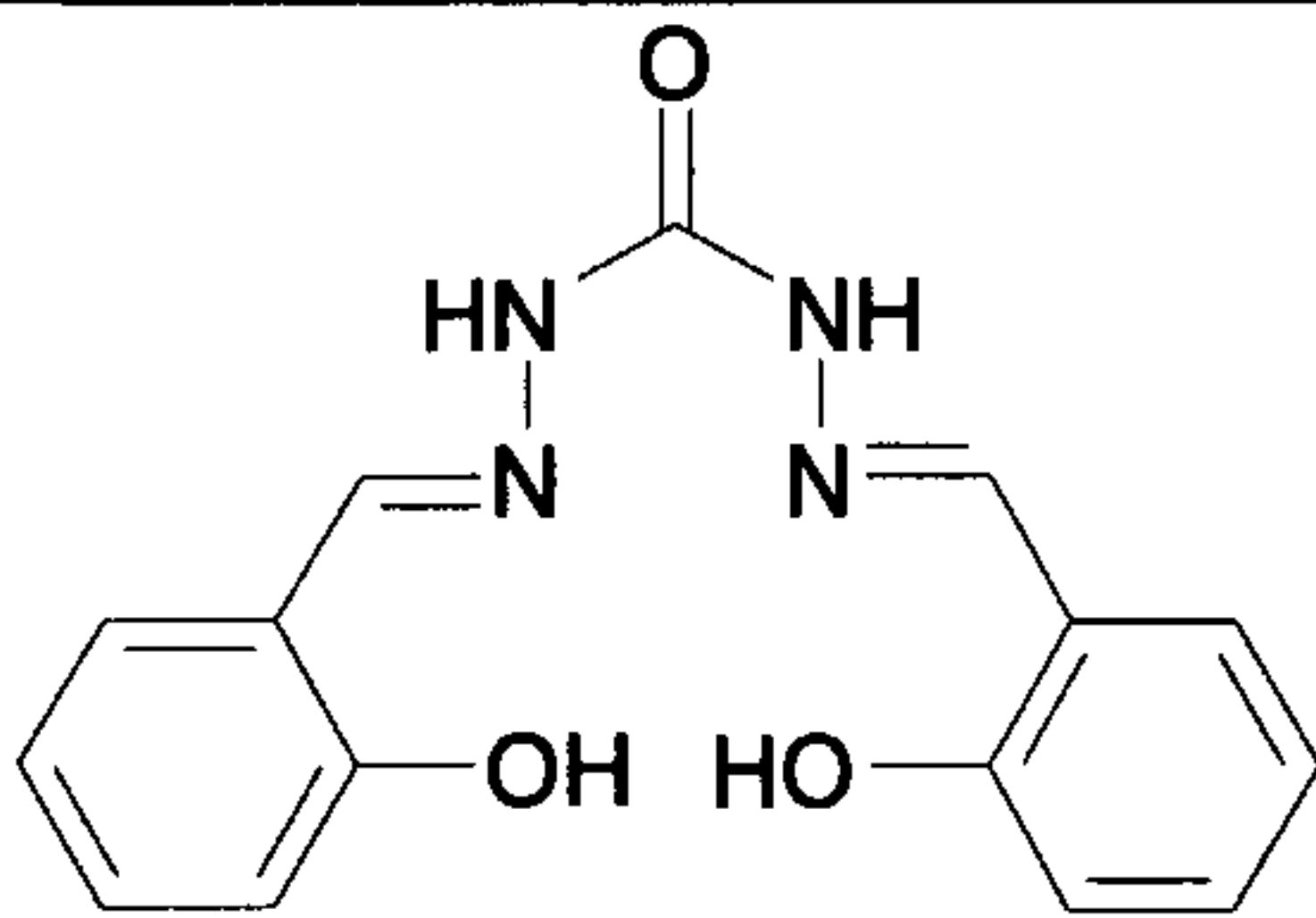
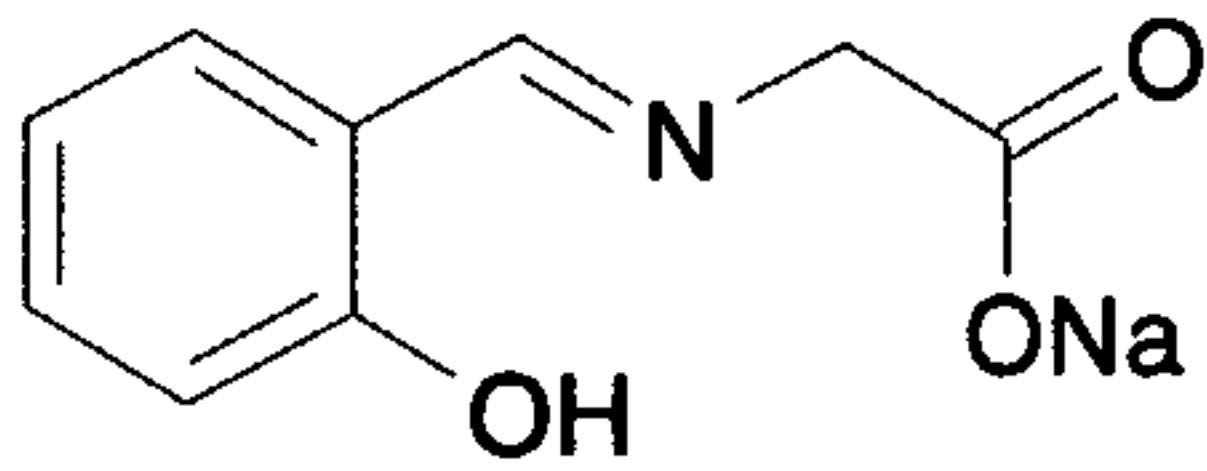
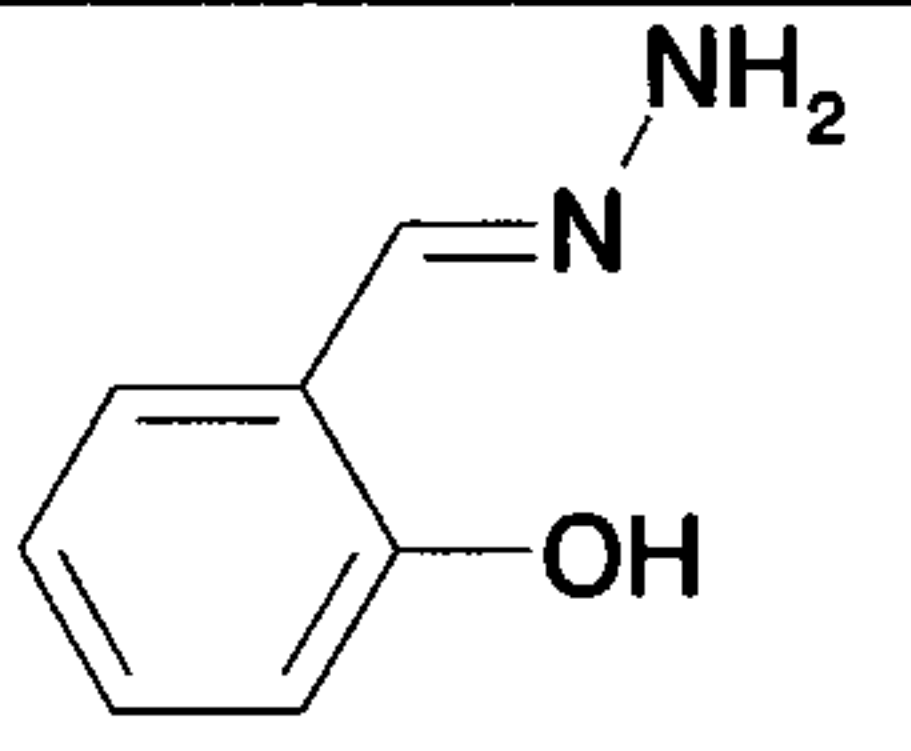
- 10 Dans les exemples suivants, on fait réagir l'imidazole (51 mg) avec le bromobenzène, en présence d'oxyde cuivreux (5 %), de différents ligands dont la nature est précisée dans le tableau (VIII) (20 %), de carbonate de césium (2 équivalents), en présence d'acétonitrile.

La température est de 82°C et la durée de réaction de 24 heures.

- 15 Le rendement en N-phénylimidazole obtenu est précisé dans le tableau (VIII) :

55

Tableau (VIII)

Ref. ex.	Ligand	Rendement (%)	Sélectivité (%)
43	 Carbosalzone	55,0	99,6
44	 Sal-gly	48,8	100
45	 Salzone	47,9	100

Exemple 46

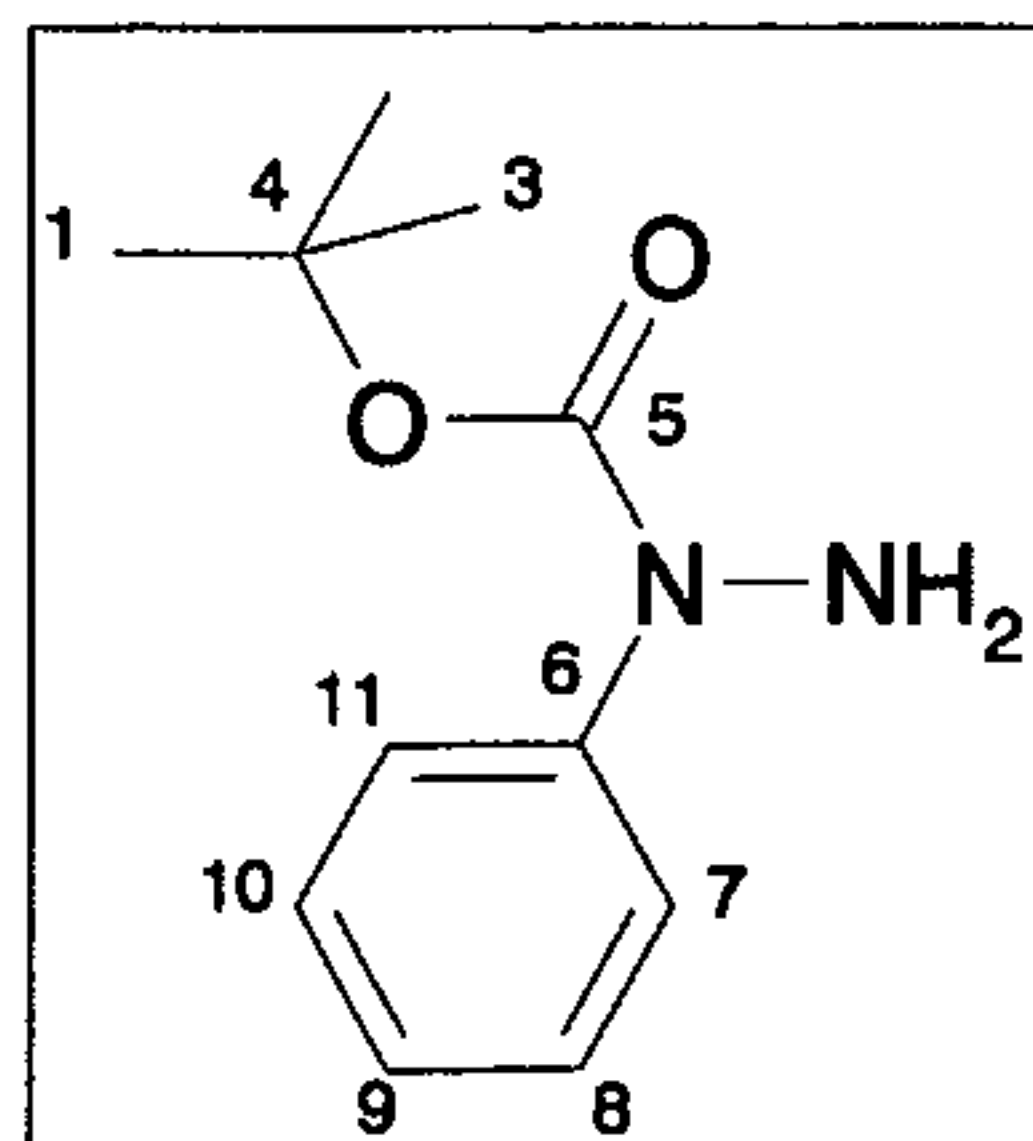
On effectue l'arylation de l'azote en α de l'oxygène du carbazate de t-butyle (99 mg).

Pour ce faire, on fait réagir le carbazate de t-butyle ($\text{H}_2\text{N} - \text{NH} - \text{Boc}$) avec l'iodobenzène, en présence de CuBr, de carbonate de césium et de DMG (diméthylglyoxime).

La réaction a lieu dans l'acétonitrile.

On obtient le N(α)-phényltertobutylcarbazate avec un rendement de 33 % en 24 heures à 82°C

Le composé obtenu répond à la formule suivante :



Les caractéristiques sont les suivantes :

- **Teb** : 125 °C / 0,15 mm Hg.
- **RMN ^1H / CDCl_3** : δ 7,43-7,47 (m, 2H, $\text{H}_{7,11}$), 7,29-7,34 (m, 2H, $\text{H}_{8,10}$), 7,10-7,14 (m, 1H, H_9), 4,44 (s, 2H, NH_2), 1,50 (s, 9H, H_{1-3}).

56

- **RMN ^{13}C / CDCl_3** : δ 155,19 (C_5), 143,17 (C_6), 128,14 ($\text{C}_{8,10}$), 124,59 (C_9), 123,46 ($\text{C}_{7,11}$), 81,69 (C_4), 28,33 (C_{1-3}).

- **GC/MS** : tr = 15,95 min, M/Z = 152 (perte du fragment C_4H_9), pureté = 99 %.

5 - **Rf** = 0,27 (éluant : dichlorométhane).

Exemple 47

On effectue l'arylation de la pipéridine (56 mg ; 0,75 mmol) en la faisant réagir avec l'iodobenzène, en présence d'oxyde cuivreux (3,6 mg 0,025 mmol ;
10 5 %), d'un ligand Salox (20 %), de carbonate de césium (0,325 g, 1 mmol ; 2 équivalents), en présence d'acétonitrile.

La température est de 82°C et la durée de réaction de 24 heures.

On obtient la N-phénylpipéridine avec un rendement de 17,7 %.

15 Exemple 48

On effectue l'arylation du 4-*t*-butylphénol (112,5 mg ; 0,75 mmol) en le faisant réagir avec l'iodobenzène en présence d'oxyde cuivreux (5 %), d'un ligand Salox, de carbonate de césium en présence d'acétonitrile.

On ajoute 150 mg de tamis de 3 Å; dans le milieu réactionnel en début de
20 réaction.

La température est de 82°C et la durée de réaction de 24 heures.

On obtient l'éther de 4-*t*-butylphényle avec un rendement de 80,5 %.

Exemple 49

25 On effectue l'arylation d'oxazolidin-2-one (65,3 mg) en la faisant réagir avec l'iodobenzène en présence d'oxyde cuivreux, d'un ligand salox, de carbonate de césium, en présence d'acétonitrile.

La température est de 82°C et la durée de réaction de 24 heures.

On obtient la 3-phényloxazolidin-2-one correspondante avec un
30 rendement de 54,2 %.

Exemple 50

On effectue l'arylation de l'indole (87,9 mg, 0,75 mmol) en le faisant réagir avec l'iodobenzène en présence d'oxyde cuivreux, d'un ligand Salox, de
35 carbonate de césium, dans l'acétonitrile.

La température est de 82°C et la durée de réaction de 24 heures.

Le N-phénylindole correspondant est obtenu avec un rendement de 82,2 %.

Exemple 51

On effectue l'arylation de l'hydrazone de la benzophénone (147,2 mg) par l'iodobenzène.

- 5 La température est de 82°C et la durée de réaction de 24 heures.
On obtient un rendement de 30 % en N-phénylhydrazone correspondante.

Exemple 52

- 10 Dans un tube de Schlenk de 35 mL, préalablement séché à l'étuve à 100°C, muni d'un barreau aimanté (12 × 4,5 mm) et placé sous atmosphère d'azote sont introduits successivement 3,6 mg de Cu₂O (0,025 mmol), 13,7 mg de Salox (0,1 mmol) et 32,6 mg de KCN (0,5 mmol).

- 15 Le tube de Schlenk est purgé sous vide puis rempli à nouveau avec de l'azote. Au moyen de seringues, 56 µL d'agent d'arylation (0,5 mmol) puis 300 µL de DMF anhydre sont ajoutés.

Le réacteur est placé dans un bain d'huile à la température de 110 °C et agité pendant 48 heures.

- 20 Au terme de cette durée, 65 µL de 1,3-diméthoxybenzène (étalon interne) sont introduits dans le mélange réactionnel refroidi qui est alors dilué par 5 mL d'éther diéthylique.

Un aliquote est prélevé, filtré sur célite en éluant à l'éther diéthylique, extrait trois fois à l'eau distillée puis analysé par chromatographie en phase gazeuse.

On obtient un rendement en benzonitrile de 85 %.

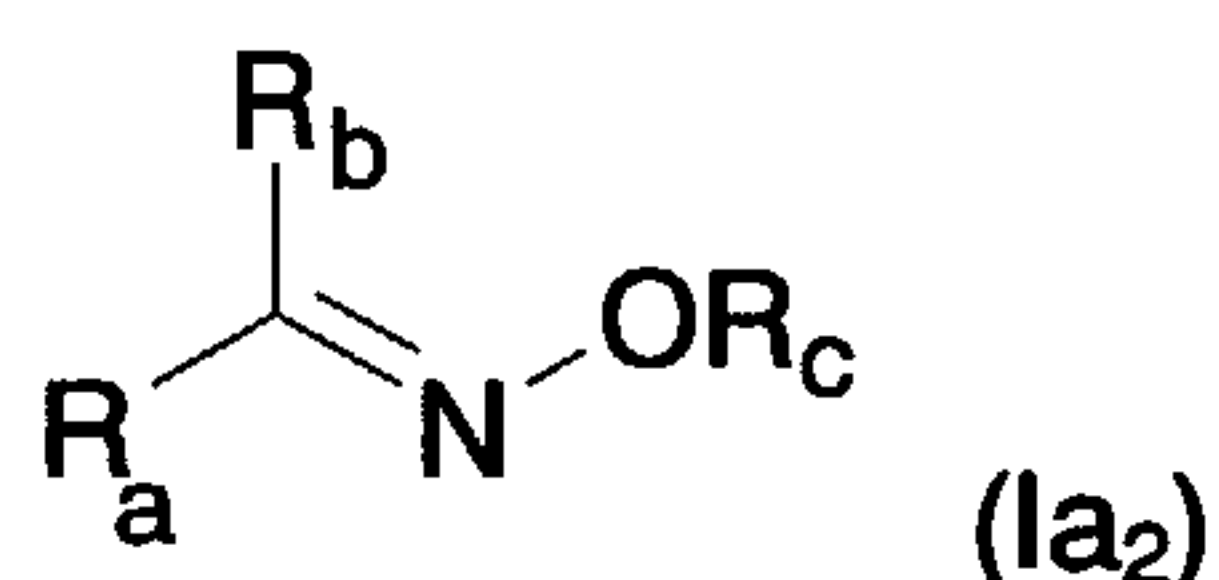
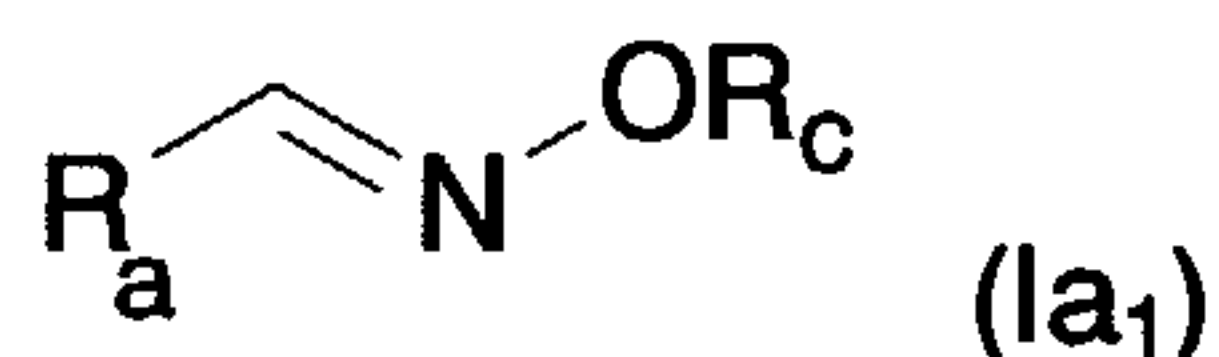
REVENDICATIONS

1 - Procédé de création d'une liaison carbone-carbone ou carbone-hétéroatome par réaction d'un composé insaturé porteur d'un groupe partant et
 5 d'un composé nucléophile apportant un atome de carbone ou un hétéroatome (HE) susceptible de se substituer au groupe partant, créant ainsi une liaison C-C ou C-HE, caractérisé par le fait que la réaction a lieu en présence d'une quantité efficace d'un catalyseur à base d'un élément métallique M choisi dans le groupe (VIII), (Ib) et (IIb) de la classification périodique des éléments et d'au
 10 moins un ligand au moins bidenté comprenant au moins deux atomes de chélation qui sont au moins un atome d'oxygène et au moins un atome d'azote.

2 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé par le fait que le ligand est de type oxime, dioxime ou hydrazone.

15

3 - Procédé selon la revendication 2 caractérisé par le fait que le ligand mis en œuvre répond aux formules suivantes :



20

dans lesdites formules :

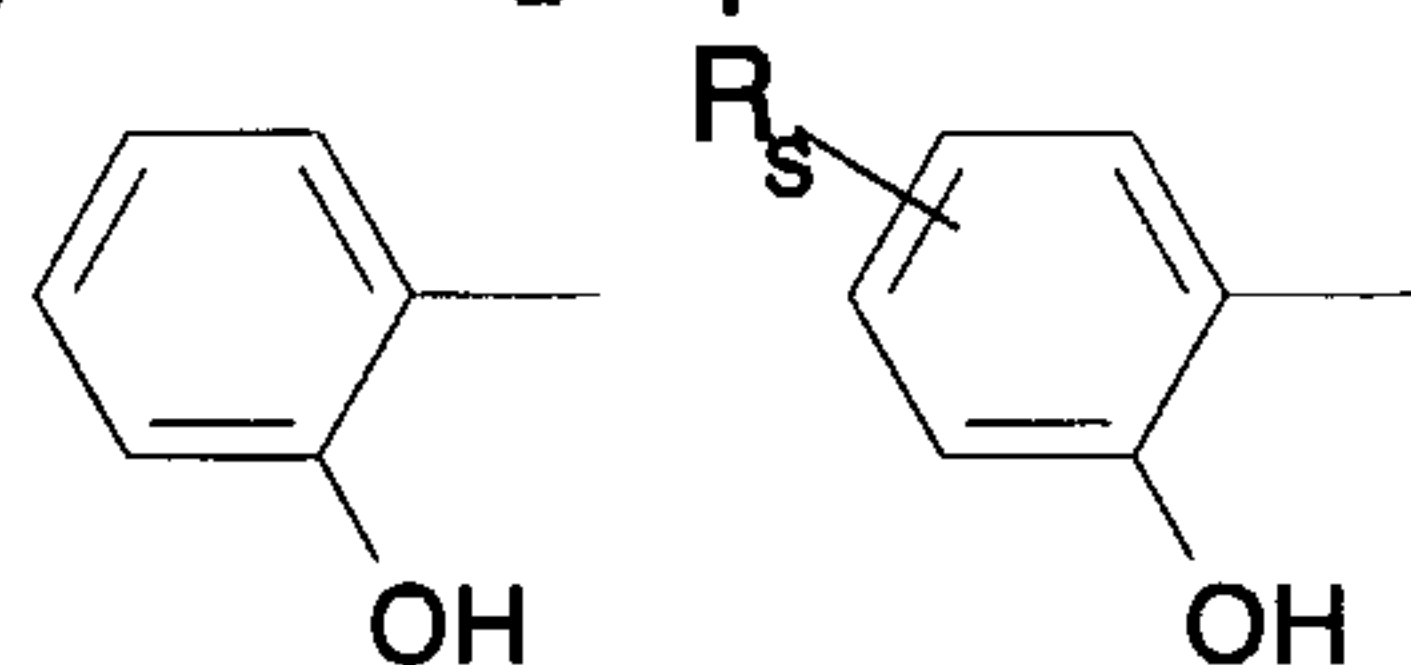
- au moins l'un des groupes R_a et R_b comprend au moins un atome d'oxygène ou un groupe comprenant un atome d'oxygène,
- R_a et R_b représentent indépendamment l'un de l'autre un groupe hydrocarboné ayant de 1 à 20 atomes de carbone qui peut être un
 25 groupe aliphatique acyclique saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié ; un groupe carbocyclique ou hétérocyclique saturé, insaturé ou aromatique, monocyclique ou polycyclique ; un enchaînement des groupes précités,
- ou encore, R_a et R_b peuvent être liés de manière à constituer avec les atomes de carbone qui les portent un groupe carbocyclique ou hétérocyclique ayant de 3 à 20 atomes, saturé, insaturé, monocyclique ou polycyclique,
- au plus l'un des groupes R_a et R_b représente un atome d'hydrogène,
- R_c représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle de préférence en
 30 C_1 à C_{12} ; un groupe alcényle ou alcynyle de préférence en C_2 à C_{12} ; un

35

59

groupe cycloalkyle de préférence en C₃ à C₁₂ ; un groupe aryle ou arylalkyle de préférence en C₆ à C₁₂.

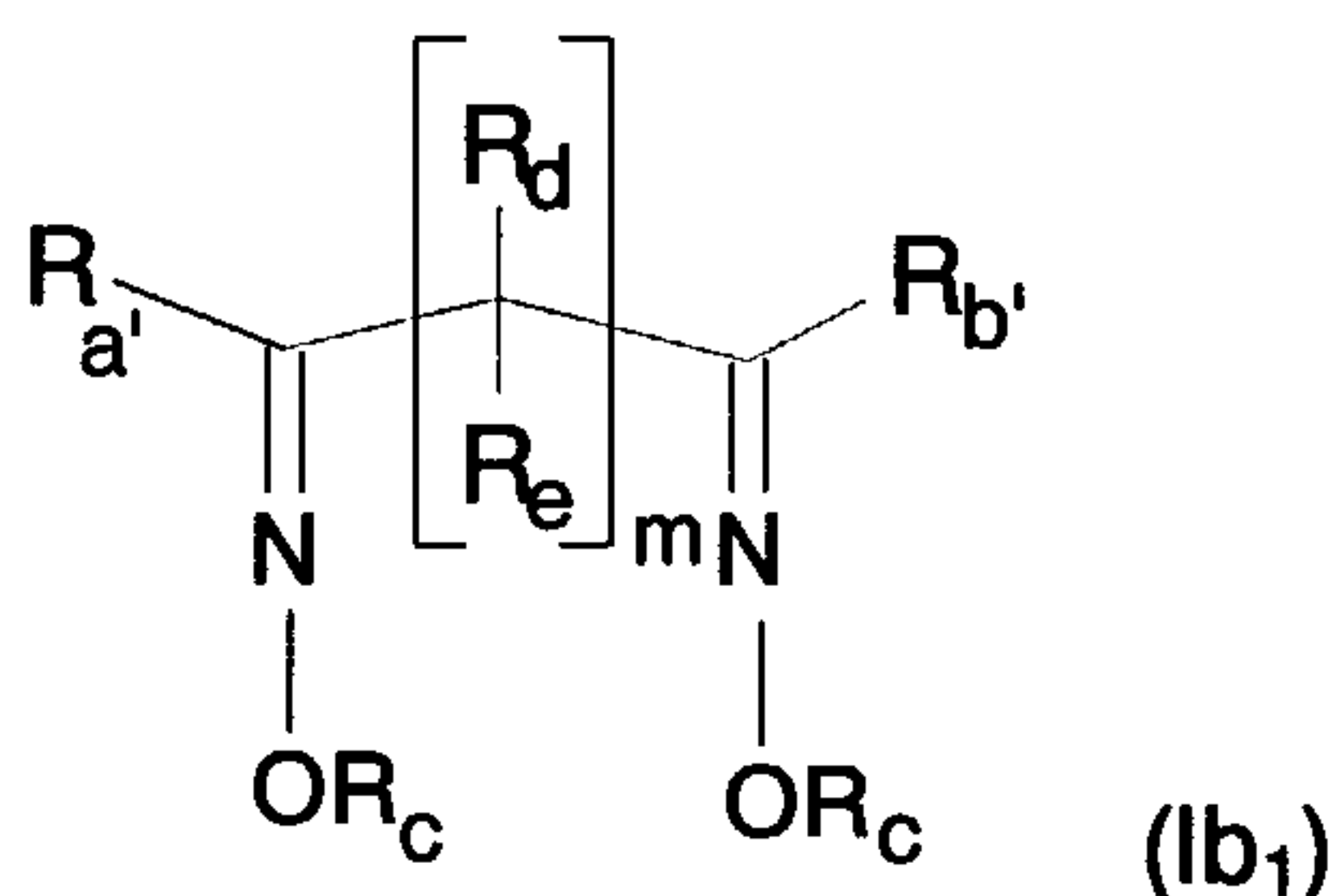
- 4 - Procédé selon la revendication 3 caractérisé par le fait que le ligand
5 répond à la formule (Ia₁) dans laquelle le groupe R_c représente un atome d'hydrogène et R_a représente l'un des groupes suivants :



R_s représente un groupe alkyle, alkoxy de préférence en C₁ à C₄, ou amino substitué ou non par des groupe alkyle de préférence en C₁ à C₄.

10

- 5 - Procédé selon la revendication 2 caractérisé par le fait que le ligand mis en œuvre répond à la formule suivante :



dans ladite formule :

- 15 - R_{a'} et R_{b'} , identiques ou différents, ont la signification donnée dans les formules (Ia₁) et (Ia₂) à l'exception de l'atome d'oxygène dont la présence n'est pas obligatoire,
-- R_{a'} et/ou R_{b'} peuvent représenter un atome d'hydrogène,
- R_{a'} et R_{b'} peuvent former un cycle carbocyclique ou hétérocyclique,
20 substitué ou non, ayant de 5 à 6 atomes,
- R_c représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle de préférence en C₁ à C₁₂ ; un groupe alcényle ou alcynyle de préférence en C₂ à C₁₂ ; un groupe cycloalkyle de préférence en C₃ à C₁₂ ; un groupe aryle ou arylalkyle de préférence en C₆ à C₁₂.
25 - R_d, R_e, identiques ou différents, représentent :
. un atome d'hydrogène,
. un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 12 atomes de carbone, éventuellement porteur d'un atome d'halogène, de préférence de 1 à 4 atomes de carbone, tel que méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle,
30 isobutyle, sec-butyle, tert-butyle,
. un atome d'halogène,

60

- m est égal à 0, 1, 2 ou 3, de préférence, égal à 0 ou 1,

6 - Procédé selon la revendication 5 caractérisé par le fait que le ligand répond à la formule (Ib₁) dans laquelle R_c représente un atome d'hydrogène, m est égal à 0 et R_a' et R_b' représente un groupe méthyle ou forme un cycle de type cyclohexane.

7 - Procédé selon la revendication 2 caractérisé par le fait que le ligand mis en œuvre répond aux formules suivantes :

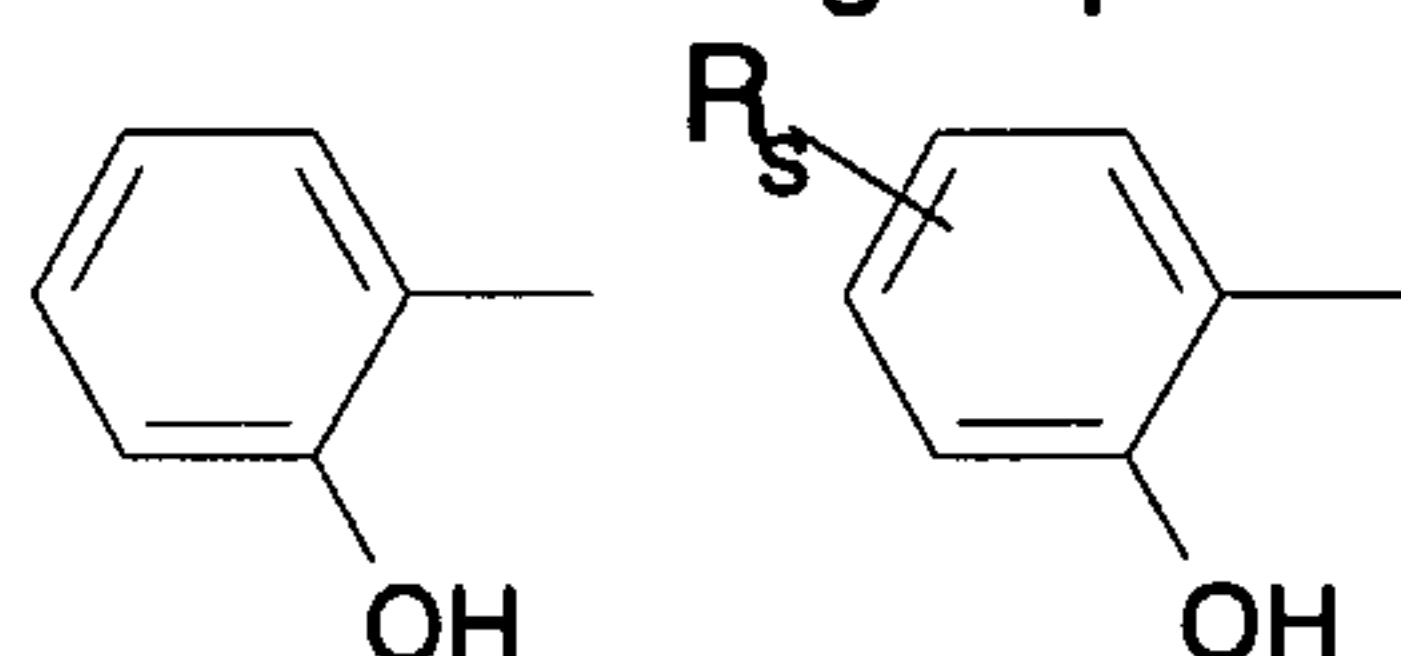


dans lesdites formules :

- R_a et R_b, identiques ou différents, ont la signification donnée dans les formules (Ia₁) et (Ia₂),
 - 15 - au moins l'un des groupes R_a et R_b comprend au moins un atome d'oxygène ou un groupe comprenant un atome d'oxygène,
 - R_a et/ou R_b peuvent représenter un atome d'hydrogène,
 - R_c, identiques ou différents, représente un atome d'hydrogène, ont les significations données dans les formules (Ia₁) et (Ia₂) et représentent également un groupe -CO-NH₂.
- 20

8 - Procédé selon la revendication 7 caractérisé par le fait que le ligand répond aux formules (Ic₁) ou (Ic₂) dans lesquelles les groupes R_c, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle et R_a représente l'un des groupes suivants :

25

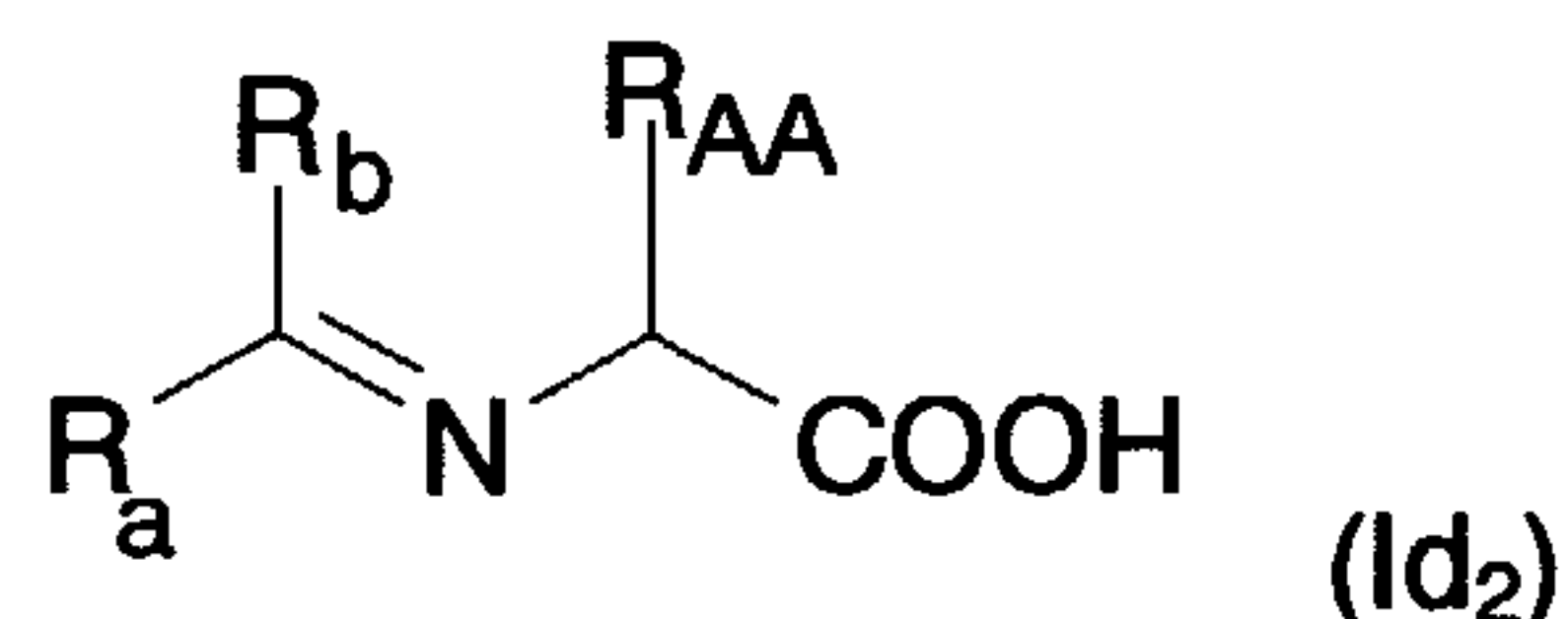
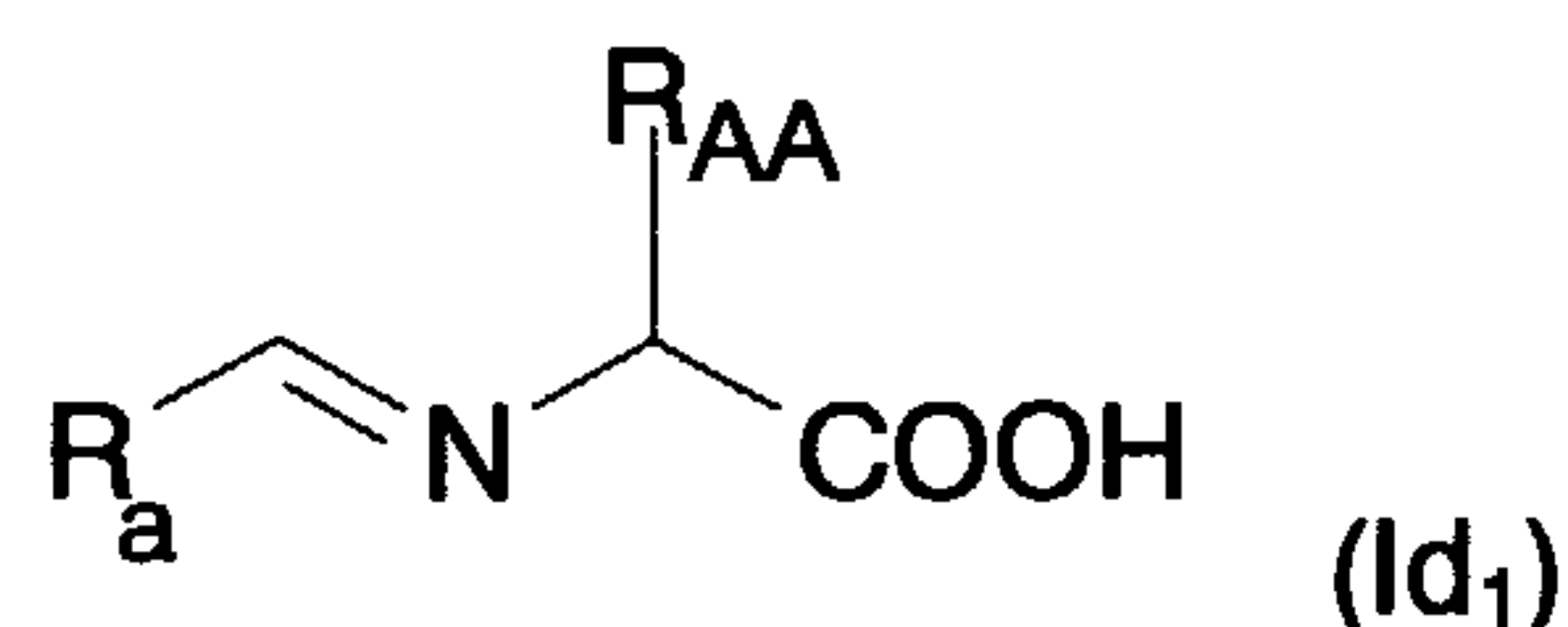


R_s représente un groupe alkyle, alkoxy de préférence en C₁ à C₄, ou amino substitué ou non par des groupe alkyle de préférence en C₁ à C₄.

9 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé par le fait que le ligand mis en œuvre répond aux formules suivantes :

30

61

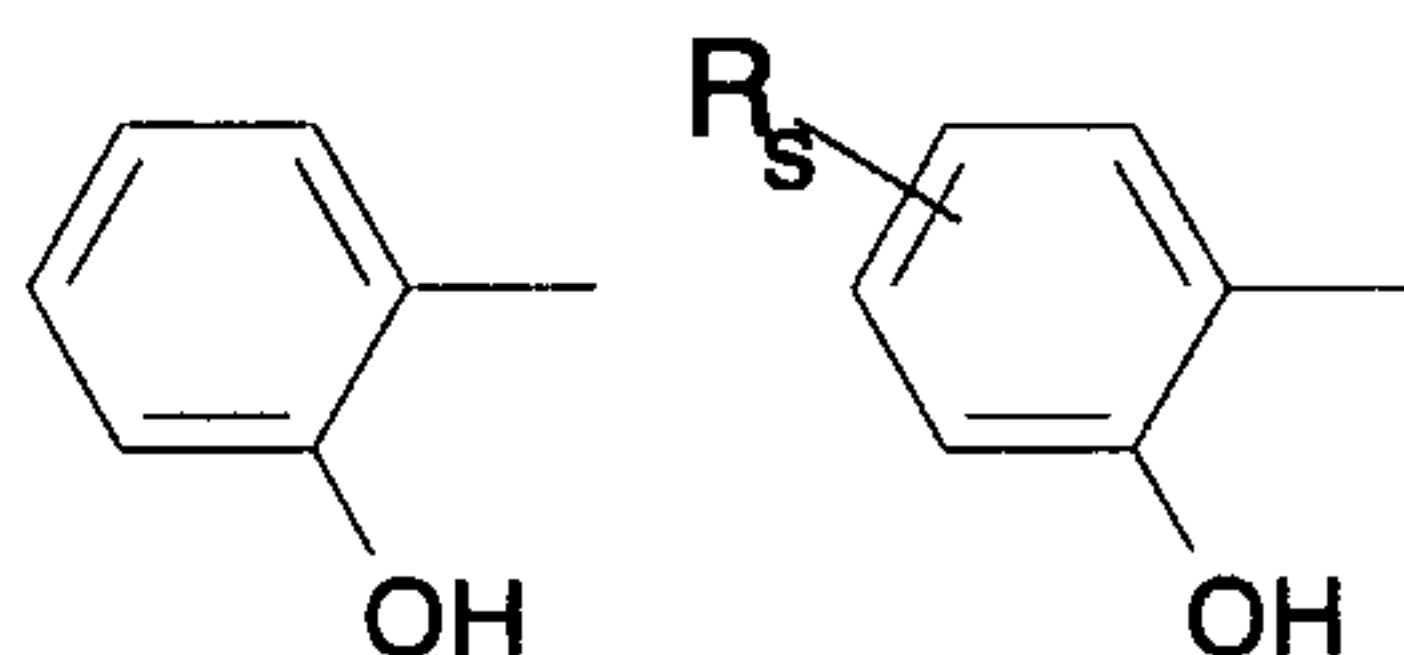


dans lesdites formules :

- 5 - R_{AA} représente le reste d'un acide aminé, de préférence un atome d'hydrogène, un groupe alkyle linéaire ou ramifié C_1 à C_{12} éventuellement porteur d'un groupe fonctionnel, un groupe aryle ou arylalkyle C_6 à C_{12} ou un groupe fonctionnel, de préférence un groupe hydroxyle,
- 10 - R_a et/ou R_b peuvent représenter un atome d'hydrogène,
- 10 - R_a et R_b , identiques ou différents, ont la signification donnée dans les formules (Id_1) et (Id_2).

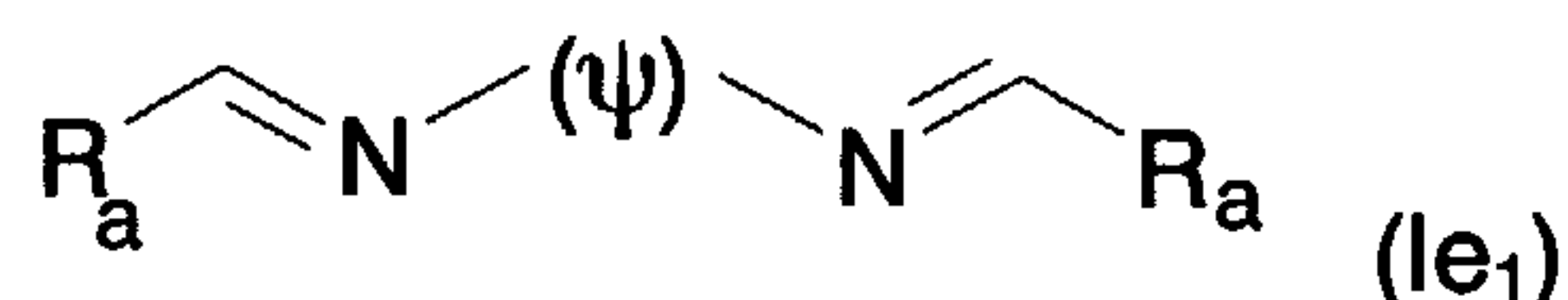
- 10 - Procédé selon la revendication 9 caractérisé par le fait que le ligand répond aux formules (Id_1) et (Id_2) dans lesquelles R_{AA} représente un groupe
- 15 alkyle susceptible de porter un groupe fonctionnel, de préférence un groupe - OH, - NH_2 , - CO-NH_2 , - NH-C(NH)-NH_2 (guanidine), - COOH , -SH, - S-CH_3 ou un groupe imidazole.

- 11 - Procédé selon l'une des revendications 9 et 10 caractérisé par le fait que
- 20 le ligand répond aux formules (Id_1) ou (Id_2) dans lesquelles R_{AA} représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle et R_a représente l'un des groupes suivants :

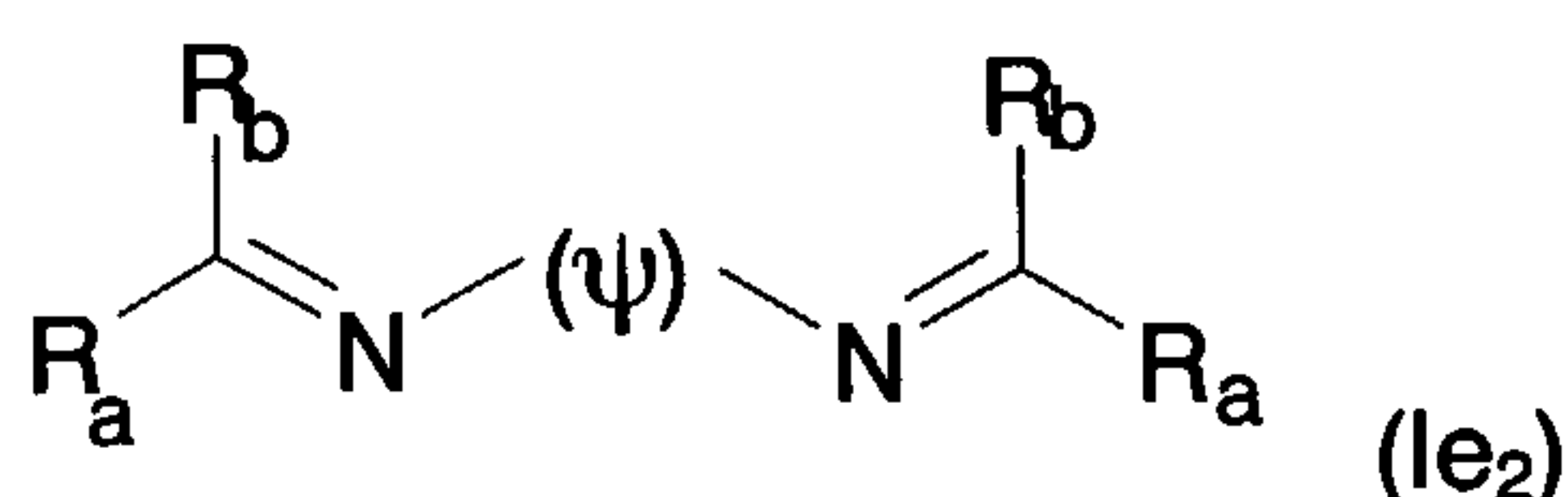


- 25 R_s représente un groupe alkyle, alkoxy de préférence en C_1 à C_4 , ou amino substitué ou non par des groupe alkyle de préférence en C_1 à C_4 .

- 12 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé par le fait que le ligand mis en œuvre répond aux formules suivantes :

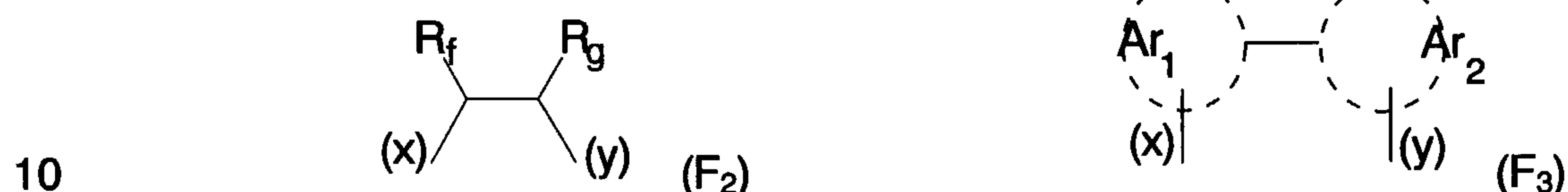


62



dans lesdites formules :

- R_a , identiques ou différents, ont la signification donnée dans les formules (Ia₁) et (Ia₂)
- 5 - R_b , identiques ou différents, ont la signification donnée dans les formules (Ia₁) et (Ia₂)
- R_a et/ou R_b peuvent représenter un atome d'hydrogène,
- ψ symbolise un lien valentiel, un groupe -HN-CO-NH- ou un squelette de formule générale (F₂) ou (F₃) :

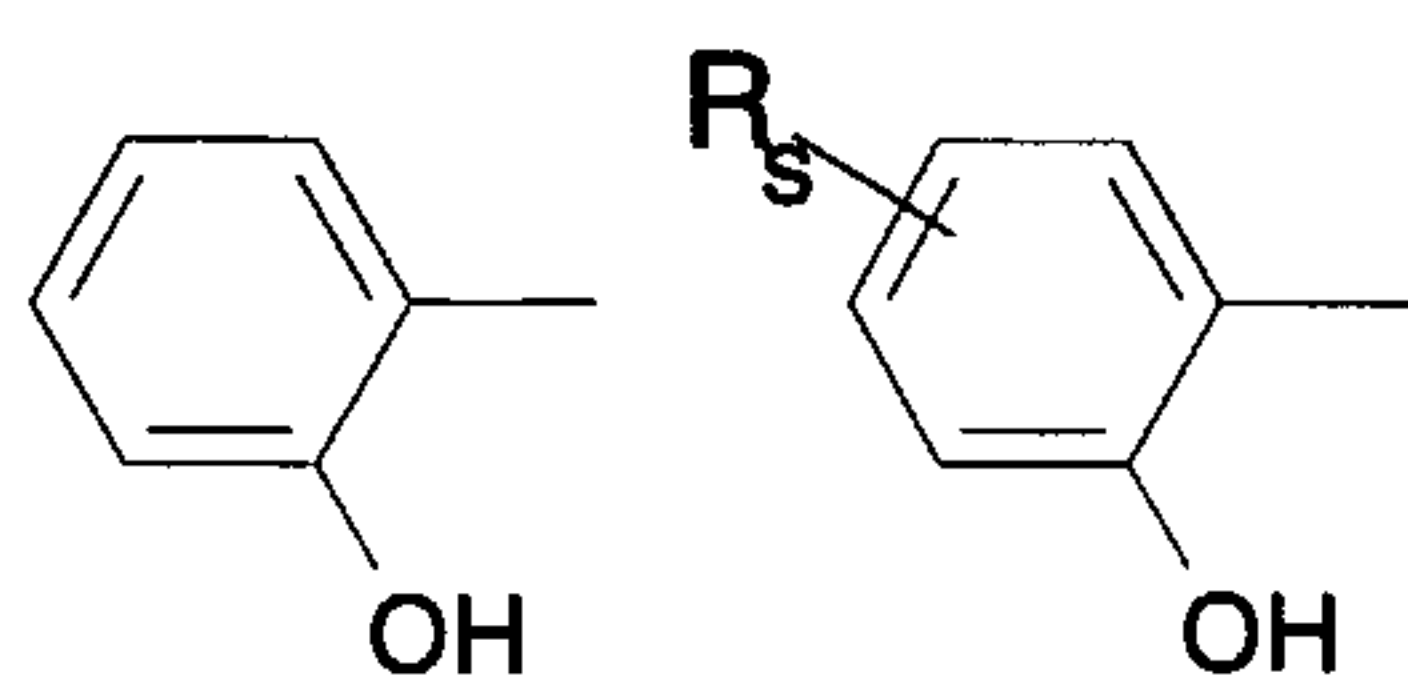


dans les formules (F₂) et (F₃):

- R_f et R_g représentent indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupe hydrocarboné ayant de 1 à 20 atomes de carbone qui peut être un groupe aliphatique acyclique saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié ; un groupe carbocyclique ou hétérocyclique saturé, insaturé ou aromatique, monocyclique ou polycyclique ; un enchaînement des groupes précités ;
- 15 - ou encore, R_f et R_g peuvent être liés de manière à constituer avec les atomes de carbone qui les portent un groupe carbocyclique ou hétérocyclique ayant de 3 à 20 atomes, saturé, insaturé, monocyclique ou polycyclique,
- 20 - Ar_1 et Ar_2 symbolisent, indépendamment l'un de l'autre deux cycles aromatiques, carbocycliques ou hétérocycliques, substitués ou non, condensés ou non et portant le cas échéant un ou plusieurs hétéroatomes,
- 25 - x et y repèrent respectivement les deux liaisons établies entre le squelette symbolisé par ψ et les groupements imine.

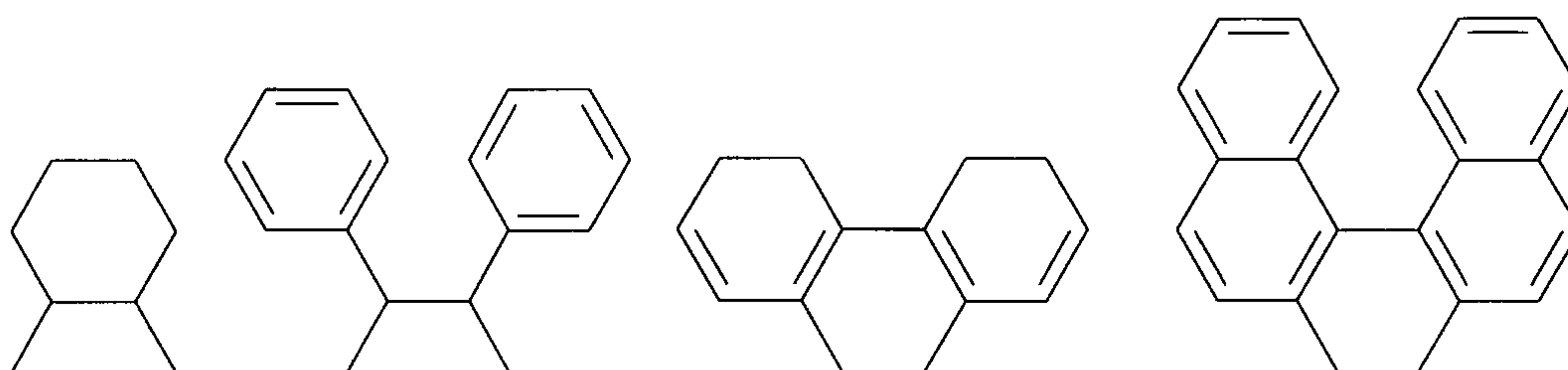
- 13 - Procédé selon la revendication 12 caractérisé par le fait que le ligand
- 30 répond à la formule (Ie₁) ou (Ie₂) dans laquelle R_b représente un atome d'hydrogène et R_a représente l'un des groupes sulants :

63



R_s représente un groupe alkyle, alkoxy de préférence en C_1 à C_4 , ou amino substitué ou non par des groupe alkyle de préférence en C_1 à C_4 .

- 5 14 - Procédé selon l'une des revendications 12 et 13 caractérisé par le fait que le ligand répond à la formule (Ie₁) ou (Ie₂) dans laquelle ψ représente les groupes cycliques suivants :



- 10 15 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé par le fait que le ligand est choisi parmi : Salox, Salox-Me, 5-MeO-Salox, Aldox, 3-Py-Aldox, 4-NEt₂-Salox, Bz-phénox, Benzophénoxime, DMG, Nioxime, Salzone, Me-Salzone, Py-Semizone, Me₂-Salzone, Sal-gly, Sal-glu, Trans-Chxn-Salen, Carbosalzone, Salen.

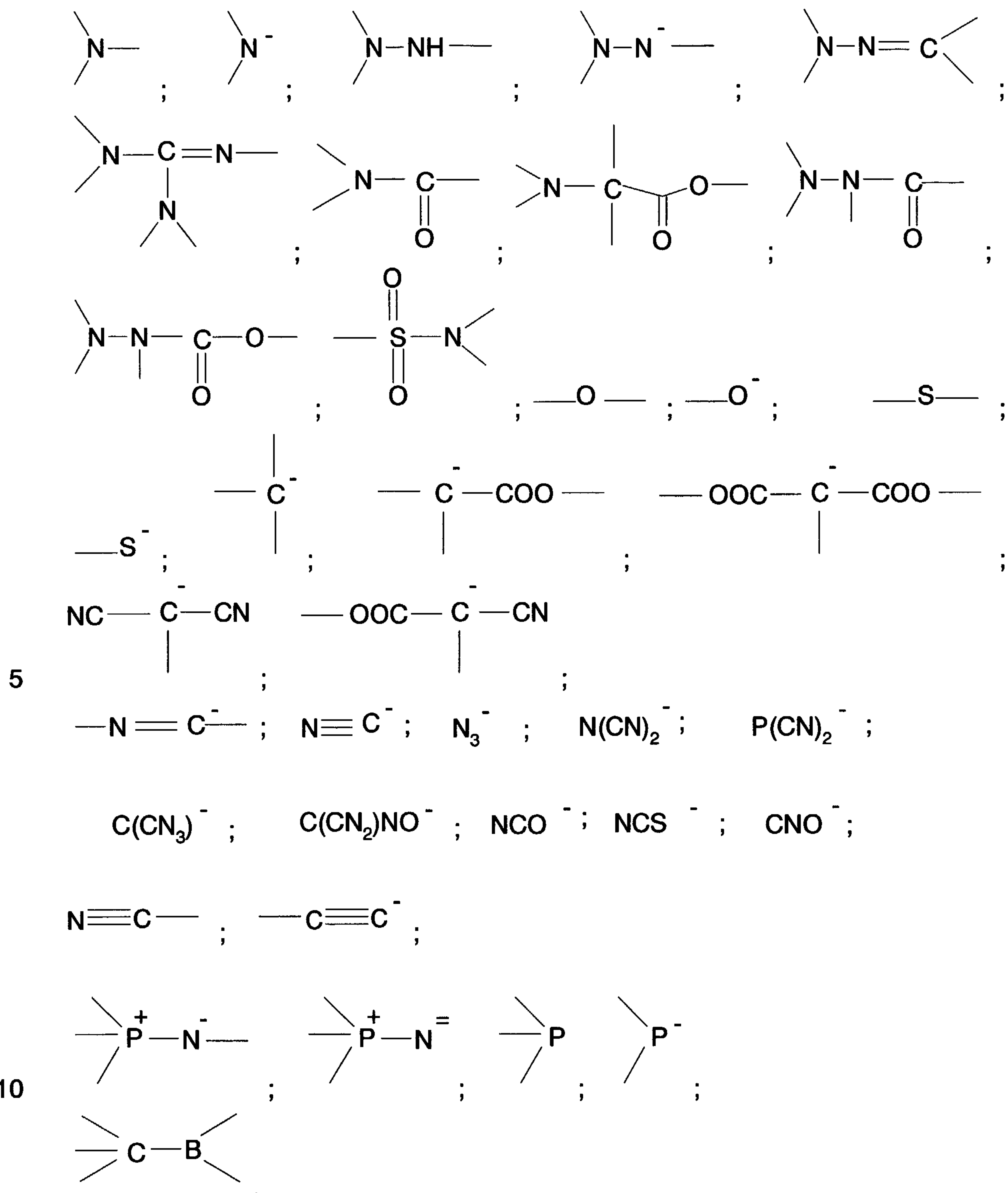
15

16 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 15 caractérisé par le fait que la quantité de ligand mise en œuvre est telle que le rapport entre le nombre de moles de ligand et le nombre de moles de métal varie entre 2 et 1.

- 20 17 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 16 caractérisé par le fait que le substrat nucléophile est un composé organique hydrocarboné aussi bien acyclique que cyclique et dont la caractéristique est de comprendre au moins un atome porteur d'un doublet libre qui peut comprendre ou non une charge, et de préférence un atome d'azote, d'oxygène, de soufre, de phosphore ou
- 25 comprenant un atome de carbone susceptible de donner son doublet électronique.

18 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 17 caractérisé par le fait que le substrat nucléophile comprend au moins un atome ou groupe suivant :

64



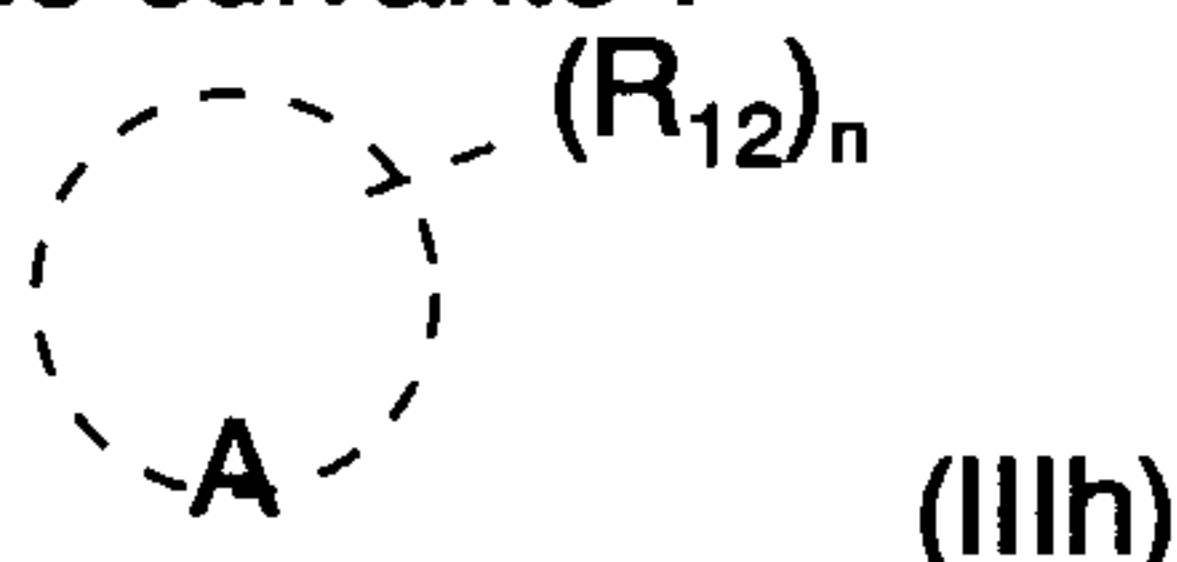
19 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 17 caractérisé par le fait que le substrat nucléophile comprend au moins un atome d'azote porteur d'un doublet libre inclus dans un cycle saturé, insaturé ou aromatique : le cycle comprenant généralement de 3 à 8 atomes.

65

20 - Procédé selon la revendication 17 caractérisé par le fait que le substrat nucléophile est une amine primaire ou secondaire ; un dérivé d'hydrazine ou d'hydrazone ; un amide ; un sulfoamide ; un dérivé de l'urée ; un dérivé hétérocyclique de préférence azoté et/ou soufré.

5

21 - Procédé selon la revendication 17 caractérisé par le fait que le substrat nucléophile répond à la formule suivante :



dans ladite formule (IIIh) :

- 10 - A symbolise le reste d'un cycle formant tout ou partie d'un système hétérocyclique, aromatique ou non, monocyclique ou polycyclique dont l'un des atomes de carbone est remplacé par au moins un atome nucléophile tel qu'un atome d'azote, de soufre ou de phosphore,
- 15 - R₁₂, identiques ou différents, représentent des substituants sur le cycle,
- 15 - n représente le nombre de substituants sur le cycle.

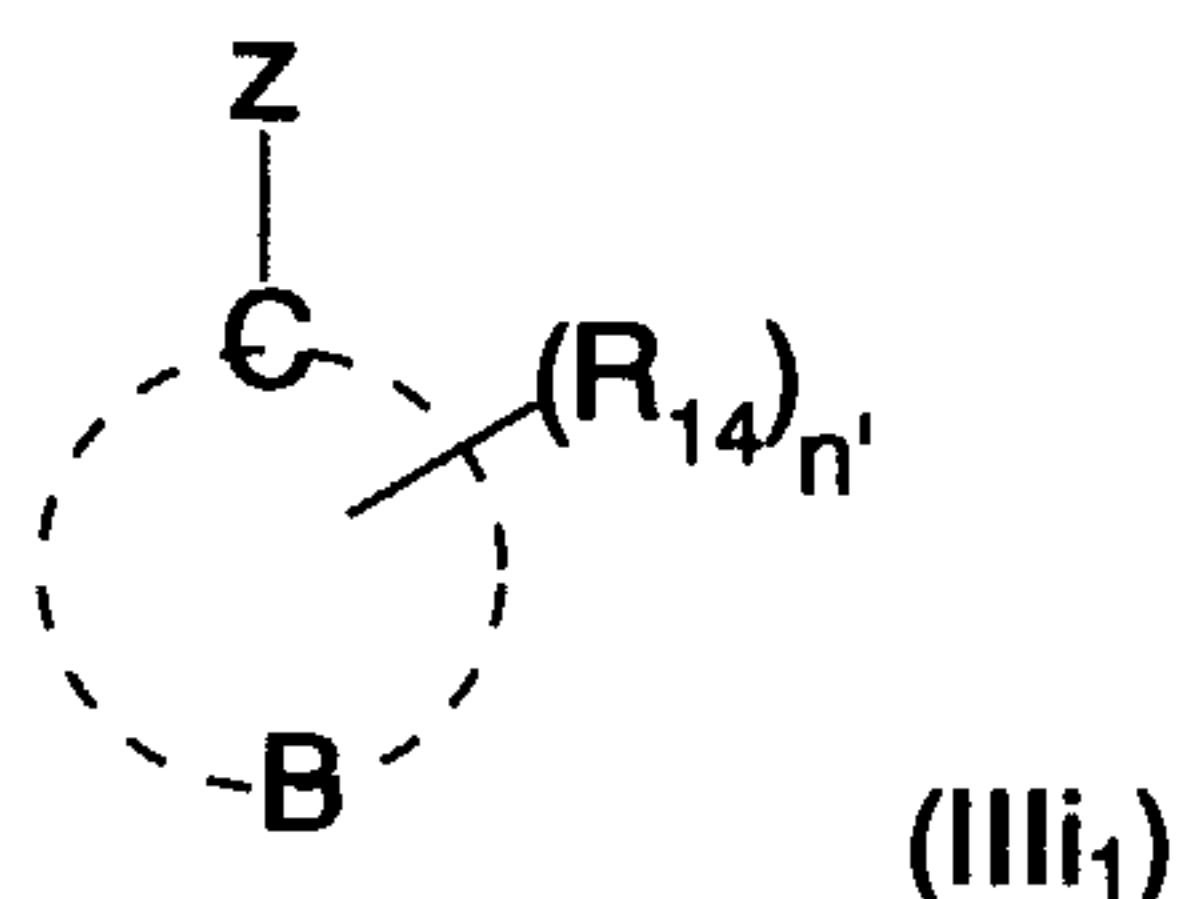
22 - Procédé selon la revendication 21 caractérisé par le fait que le substrat nucléophile répond à la formule (IIIh) dans laquelle A représente un cycle tel que : imidazole, pyrazole, triazole, pyrazine, oxadiazole, oxazole, tétrazole,

20 indole, pyrole, phtalazine, pyridazine, oxazolidine.

23 - Procédé selon la revendication 17 caractérisé par le fait que le substrat nucléophile est un composé de type alcool ou thiol, de préférence un composé de type hydroxy- ou thioaromatique.

25

24 - Procédé selon la revendication 23 caractérisé par le fait que le substrat nucléophile répond à la formule suivante :



dans laquelle :

- 30 - B symbolise le reste d'un groupe carbocyclique aromatique, monocyclique ou polycyclique ou un groupe divalent constitué par un enchaînement de deux ou plusieurs groupes carbocycliques aromatiques monocycliques,

66

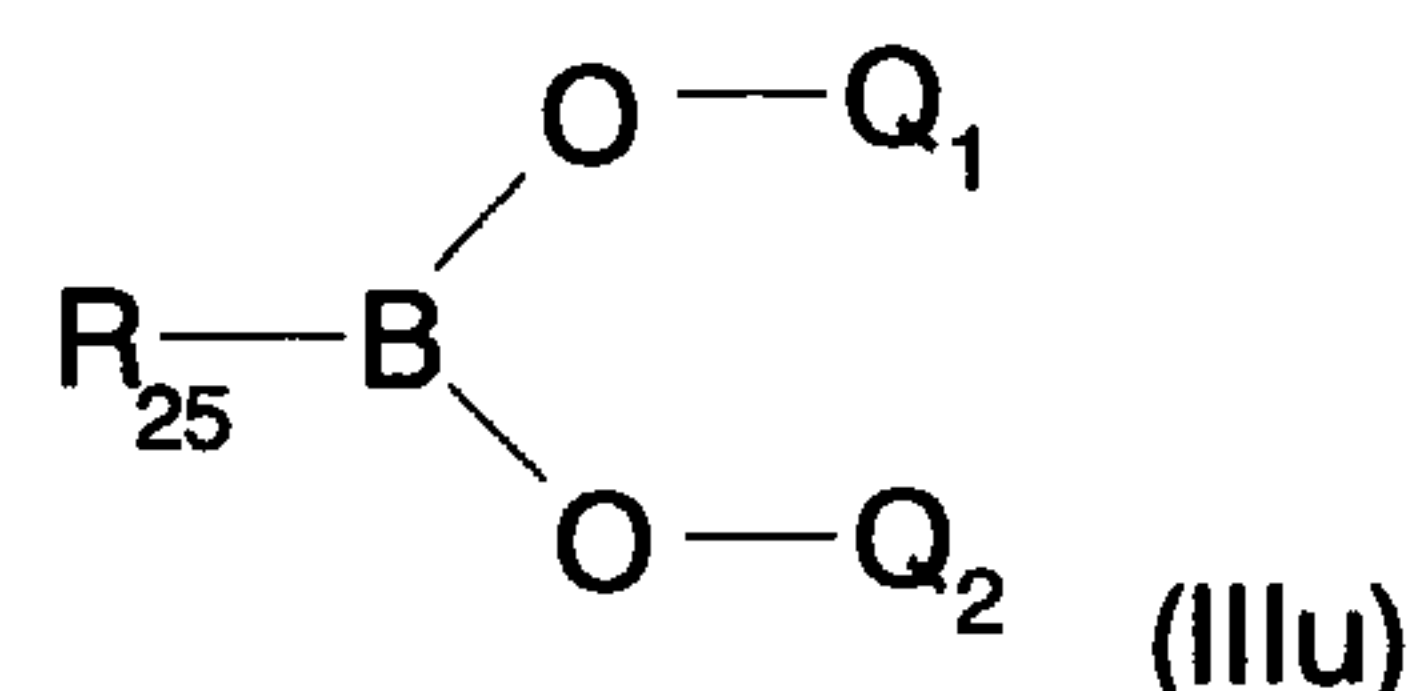
- R₁₄ représente un ou plusieurs substituants, identiques ou différents,
- Z représente un groupe hydroxyle ou thiol,
- n' est un nombre inférieur ou égal à 5.

5 25 - Procédé selon la revendication 17 caractérisé par le fait que le substrat nucléophile est un composé hydrocarboné comprenant un carbone nucléophile de préférence un malonate, un malodinitrile, un cyanomalonate, un nitrile, un acétylénure, un composé de type profène, un amino-acide, un composé nucléophile comprenant un carbanion et dont le contre-ion est un métal, de
10 préférence, le lithium, le sodium, la magnésium ou le zinc

26 - Procédé selon la revendication 17 caractérisé par le fait que le substrat nucléophile est un phosphore, une phosphine, un azayldiure de phosphonium, un azayliure de phosphonium, un acide boronique ou dérivé.

15

27 - Procédé selon la revendication 26 caractérisé par le fait que le substrat nucléophile est un acide boronique ou dérivé répondant à la formule suivante :



20 dans laquelle :

- R₂₅ représente un groupe carbocyclique ou hétérocyclique, aromatique, monocyclique ou polycyclique,
- Q₁, Q₂, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un groupe aliphatique saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 20
25 atomes de carbone ou un groupe R₂₅

28 - Procédé selon la revendication 27 caractérisé par le fait que l'acide arylboronique répond à la formule (IIIu) dans lesquelles le groupe R₂₅ représente un groupe carbocyclique ou hétérocyclique aromatique, de
30 préférence, un groupe phényle ou naphthyle, un groupe pyrrolyle, pyridyle, pyrimidinyle, pyridazinyle, pyrazinyle, 1,3-thiazolyle, 1,3,4-thiadiazolyle ou thiényl.

29 - Procédé selon l'une des revendications 27 et 28 caractérisé par le fait que
35 l'acide arylboronique répond à la formule (IIIu) dans laquelle Q₁, Q₂, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupe aliphatique

67

acyclique, linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 20 atomes de carbone, saturé ou comprenant une ou plusieurs insaturations sur la chaîne, de préférence 1 à 3 insaturations qui sont de préférence, des doubles liaisons simples ou conjuguée ; un groupe R₂₅, de préférence, un groupe phényle.

5

30 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 29 caractérisé par le fait que le composé porteur d'un groupe partant Y est symbolisé par la formule (IV) :



- 10 - dans laquelle formule R₀ représente un groupe hydrocarboné comprenant de 2 à 20 atomes de carbone et possède une double liaison ou une triple liaison située en position α d'un groupe partant Y ou un groupe carbocyclique et/ou hétérocyclique, aromatique, monocyclique ou polycyclique.

15 31 - Procédé selon la revendication 30 caractérisé par le fait que le composé comprenant un groupe partant répond à la formule (IV) dans laquelle :

- 20 - R₀ représente un groupe hydrocarboné aliphatique comprenant une double liaison ou une triple liaison en position α du groupe partant ou un groupe hydrocarboné cyclique comprenant une insaturation portant le groupe partant,
- R₀ représente un groupe carbocyclique et/ou hétérocyclique, aromatique, monocyclique ou polycyclique,
- 25 - Y représente un groupe partant, de préférence, un atome d'halogène ou un groupe ester sulfonique de formule -OSO₂ - R_e, dans lequel R_e est un groupe hydrocarboné.

32 - Procédé selon l'une des revendications 30 et 31 caractérisé par le fait que le composé comprenant un groupe partant répond à la formule (IV) dans laquelle Y représente un atome de brome ou de chlore ou un ester sulfonique

30 de formule -OSO₂ - R_e, dans laquelle R_e est un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 4 atomes de carbone, de préférence, un groupe méthyle ou éthyle, un groupe phényle ou tolyle ou un groupe trifluorométhyle.

33 - Procédé selon l'une des revendications 30 à 32 caractérisé par le fait que le composé comprenant un groupe partant répond à la formule (IV) et est choisi

35 parmi les composés suivants :

68

- (1) ceux de type aliphatique portant une double liaison que l'on peut représenter par la formule (IVa) :

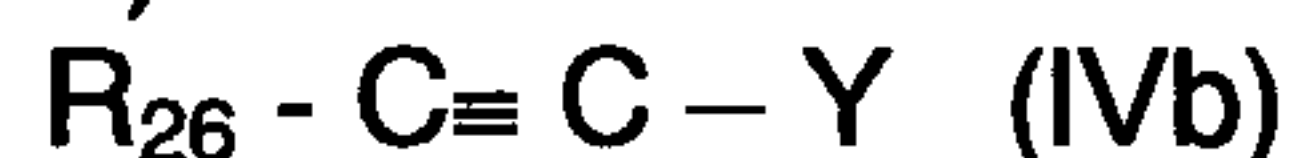


dans ladite formule (IVa) :

- R_{26} , R_{27} et R_{28} , identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un groupe hydrocarboné ayant de 1 à 20 atomes de carbone qui peut être un groupe aliphatique saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié ; un groupe carbocyclique ou hétérocyclique saturé, insaturé ou aromatique, monocyclique ou polycyclique ; un enchaînement de groupes aliphatiques et/ou carbocycliques et/ou hétérocycliques tels que précités,

- Y symbolise le groupe partant tel que précédemment défini,

- (2) ceux de type aliphatique portant une triple liaison et que l'on peut représenter par la formule (IVb) :

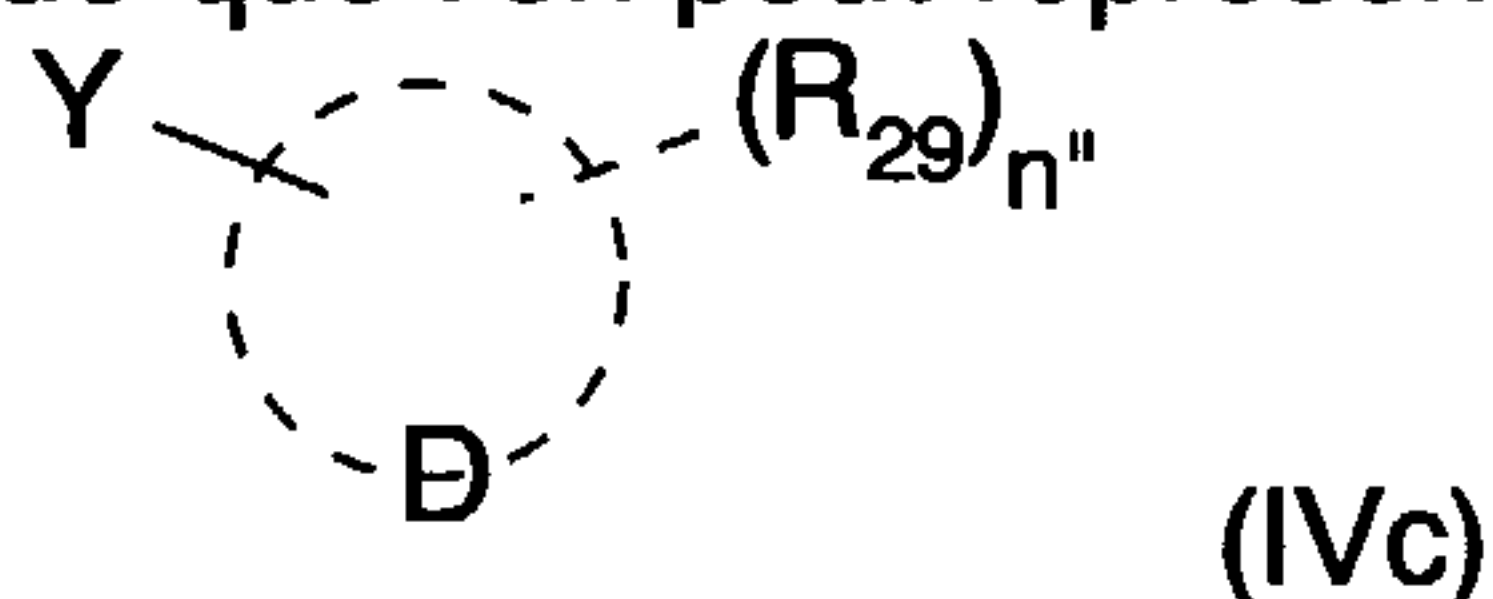


dans ladite formule (IVb) :

- R_{26} a la signification donnée dans la formule (IVa),

- Y représente un groupe partant tel que précédemment défini,

- (3) ceux de type aromatique que l'on peut représenter par la formule (IVc) :



dans laquelle :

- D symbolise le reste d'un cycle formant tout ou partie d'un système carbocyclique et/ou hétérocyclique, aromatique, monocyclique ou polycyclique,

- R_{29} , identiques ou différents, représentent des substituants sur le cycle,

- Y représente un groupe partant tel que précédemment défini,

- n'' représente le nombre de substituants sur le cycle.

30

34 - Procédé selon l'une des revendications 30 à 33 caractérisé par le fait que le composé porteur d'un groupe partant répondant à la formule (IV) est choisi parmi : le chlorure de vinyle, le bromure de vinyle, le bromoalcyne, l'iodoalcyne, le β -bromostyrène, le β -chlorostyrène, le p-chlorotoluène, le p-bromoanisole, le p-bromotrifluorobenzène.

35

- 35 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 34 caractérisé par le fait que le catalyseur comprend au moins l'un des éléments métalliques M suivants : le cuivre, l'argent, le palladium, le cobalt, le nickel, le fer et/ou le zinc.
- 5 36 - Procédé selon la revendication 35 caractérisé par le fait que le catalyseur est un catalyseur au cuivre, de préférence un halogénure de cuivre.
- 37 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 36 caractérisé par le fait que la réaction a lieu en présence d'une base.
- 10 38 - Procédé selon la revendication 37 caractérisé par le fait que la base est choisie parmi : les carbonates, hydrogénocarbonates ou hydroxydes de métaux alcalins, de préférence de sodium, de potassium, de césium ou de métaux alcalino-terreux, de préférence de calcium, baryum ou magnésium ; les
- 15 hydrures de métaux alcalins, de préférence l'hydruire de sodium ; les alcoolates de métaux alcalins, de préférence de sodium ou de potassium et plus préférentiellement au méthylate, éthylate ou tertiobutylate de sodium ; les amines tertiaires.
- 20 39 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 38 caractérisé par le fait que la réaction a lieu en présence d'un solvant organique.
- 40 - Procédé selon la revendication 39 caractérisé par le fait que le solvant organique est choisi parmi : les carboxamides linéaires ou cycliques ; le
- 25 diméthylsulfoxyde (DMSO) ; l'hexaméthylphosphotriamide (HMPT) ; la tétraméthylurée ; les composés nitrés ; les nitriles aliphatiques ou aromatiques, de préférence l'acétonitrile ; la tétraméthylène sulfone ; les carbonates organiques ; les esters d'alkyle ; les hydrocarbures aromatiques halogénés, de préférence le chlorobenzène ou le toluène ; les hétérocycles azotés de
- 30 préférence la pyridine, le picoline et les quinoléïnes.
- 41 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 40 caractérisé par le fait que la température de la réaction d'arylation ou de vinylation ou d'alcynylation est située entre 0°C et 120°C, de préférence, entre 20°C et 100°C, et encore plus
- 35 préférentiellement entre 25°C et 85°C.

70

- 42 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 41 caractérisé par le fait que le ligand est introduit de manière concomitante au composé apportant l'élément métallique catalytique M.
- 5 43 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 41 caractérisé par le fait que le catalyseur est un complexe métallique préparé extemporanément, par réaction du composé apportant l'élément métallique catalytique M et du ligand.
- 10 44 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 41 caractérisé par le fait que le complexe métallique est préparé en début de réaction à partir du ligand et du composé apportant l'élément métallique M.
- 45 - Procédé selon l'une des revendications 42 à 44 caractérisé par le fait que l'élément métallique M est le cuivre.
- 15 46 - Procédé selon l'une des revendications 42 à 45 caractérisé par le fait que le ligand est une oxime, de préférence de type Salox.