

La création de liaisons C-C par couplage croisé ou par cyclisation

Systèmes catalytiques au fer et mécanismes

Résumé La formation de liaisons C-C par couplage croisé métallo-catalysé est un des principaux axes de la chimie de synthèse contemporaine. L'utilisation du fer comme catalyseur, en remplacement des métaux nobles ou toxiques couramment utilisés, constitue une alternative « verte » attrayante dans ce domaine. Les processus de couplages ferrocatalysés se heurtent toutefois à la formation de sous-produits indésirables, ou bien à un champ d'applications restreint. Afin d'apporter une solution à ces inconvénients pratiques, l'élucidation des mécanismes réactionnels mis en jeu est un atout de choix. La facilité avec laquelle le fer peut s'impliquer dans des processus de transfert monoélectronique a ainsi permis l'essor d'une chimie radicalaire plus verte, s'affranchissant des composés à base d'étain usuellement employés.

Mots-clés Fer, catalyse, couplage croisé, complexes, mécanismes, radicaux, organométallique.

Abstract **Creating C-C bonds using iron-catalyzed cross-coupling or cyclisation: state of the art and mechanisms**

The development of metal-catalysed cross-coupling reactions to access C-C bonds is one of the most important areas of chemical synthesis. The use of iron as catalyst, instead of noble or toxic metals, is an attractive « green » alternative to what is usually done in this field. However, iron-catalysed cross-coupling processes often lead to undesirable by-product formation, or are applied only to a very limited scope. In order to solve these issues, the key point is the understanding of reaction mechanisms. The unique ability of iron to be involved in monoelectronic transfer processes has become an important feature for the development of greener radical chemistry, free from the usual tin-based compounds.

Keywords Iron, catalysis, cross-coupling, complexes, mechanisms, radicals, organometallics.

Catalyser la formation de liaisons C-C : une question essentielle de la chimie de synthèse

En chimie de synthèse, la création directe de liaison covalente entre deux atomes de deux molécules distinctes revêt un intérêt capital. Ceci est particulièrement central dans le cadre de la formation de liaisons carbone-carbone, qui constituent l'essence du squelette carboné. En réponse à ce besoin largement exprimé par l'industrie chimique, des réactions de couplage croisé ont été développées depuis le milieu du XX^e siècle. Elles impliquent généralement un nucléophile organométallique [M]R (en bleu sur les figures, où M = MgX, Li, ZnX, B(OR)₃...) et un électrophile organique R'X (en vert sur les figures) et nécessitent l'emploi d'un catalyseur, habituellement à base d'un métal de transition, afin de contourner la barrière thermodynamique qui empêche la réaction de couplage spontanée de deux molécules (figure 1).

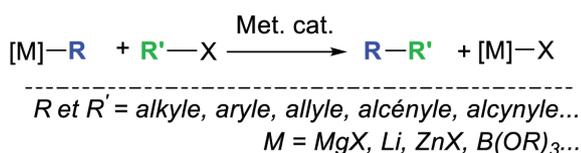


Figure 1 - Couplage croisé catalysé par un complexe de métal de transition (Met. cat.).

L'un des objectifs de la catalyse homogène est donc de développer des catalyseurs organométalliques efficaces pour le couplage croisé, tout en satisfaisant à des critères écologiques et économiques. Dans cette optique, les métaux de transition de la première série sont de parfaits candidats,

en particulier le fer [1]. De surcroît, s'ajoutent à ces considérations matérielles des propriétés chimiques exceptionnelles. Tout comme le cobalt dont il partage la réactivité par plusieurs aspects, le fer a accès à une large gamme de degrés d'oxydation, allant de -II en chimie organométallique à +V dans le vivant. Il demeure toutefois difficile d'étudier la réactivité de ses plus bas degrés d'oxydation (0, +I notamment), car ces composés manquent parfois de stabilité dans le temps et de résistance à la température, et sont souvent très sensibles à la présence d'eau et d'oxygène.

Un regard historique : amorçage et essor des réactions de couplage croisé métallo-catalysées

Les premiers exemples de création de liaison carbone-carbone métallo-catalysées apparaissent tôt dans la littérature. Les travaux pionniers de Kharasch et Fields sur la réaction d'homocouplage d'un arylmagnésien en présence d'un halogénure aromatique en 1941 marquent le début des réactions de couplage croisé catalysées par des sels métalliques, en particulier FeCl₃ [2] (figure 2a). La véritable grande



Figure 2 - Deux couplages pionniers en chimie du fer développés par Kharasch et Fields (a) et par Kochi (b).

avancée sur le sujet est ensuite initiée par Kochi une trentaine d'années plus tard, grâce à la découverte du couplage $C_{sp3}-C_{sp2}$ catalysé par $FeCl_3$ entre un alkylmagnésien et un bromure de vinyle [3] (figure 2b).

Les années 1970 sont néanmoins marquées par l'essor des catalyseurs à base de nickel et de palladium, des métaux certes plus rares et plus chers que le fer, mais dont les excellentes propriétés catalytiques suffisent à les propulser immédiatement sur le devant de la scène de la recherche académique. Ces réactions de couplage sont d'une importance capitale pour la catalyse organométallique et ses applications, ce qui conduit à l'attribution du prix Nobel partagé entre Heck, Negishi et Suzuki en 2010.

Stagnation et renaissance des couplages ferrocatalysés

Mis en parallèle de ces progrès, les exemples de la catalyse au fer de Kochi et Kharasch restent anecdotiques. Malgré les nombreux avantages de cet élément, l'utilisation des catalyseurs à base de fer a longtemps été peu intéressante d'un point de vue synthétique : la charge catalytique requise est souvent élevée (> 15 % dans le cas de Kochi), les sous-produits indésirables nombreux (β -élimination subie par le nucléophile dans le cas d'organométalliques aliphatiques, homocouplage pour les nucléophiles aromatiques ou encore pour l'électrophile, réduction de ce dernier en hydrocarbure...). De plus, la nécessité d'utiliser un large excès d'un des deux partenaires de couplage (figure 2b) rend ces systèmes très peu compétitifs et inapplicables à l'échelle industrielle.

Pour autant, à partir des années 1990, le couplage croisé ferrocatalysé revient sous les feux des projecteurs. L'utilisation de cosolvants, tels que la N-méthylpyrrolidinone (NMP) par Cahiez [4], puis par Fürstner [5], affine considérablement les conditions initiales de Kochi, et permet un couplage quasi quantitatif d'un réactif de Grignard et d'un halogénure vinylique utilisés de surcroît en proportions presque stœchiométriques (figure 3a). De nouveaux catalyseurs plus performants sont développés en parallèle : l'association de sels de fer avec des ligands conduit à la formation d'espèces métalliques cinétiquement plus stables, ayant moins tendance à se décomposer, qui présentent donc une réactivité accrue. La gamme d'hybridation des substrats accessibles s'enrichit ainsi considérablement, permettant le développement de couplages aryl-hétéroaryl, aryl-alkyl, aryl-aryl... [6] (figure 3). Des nucléophiles variés tels que les zinciques, cuivreux ou boranes, aussi bien que des dérivés de l'aluminium, de l'indium ou du titane sont utilisés, associés à des électrophiles eux aussi variés (halogénures, carboxylates, tosylates...). L'emploi de ligands bidentates azotés (N,N) ou phosphorés (P,P), ainsi que de carbènes N-hétérocycliques (NHC), introduit également de nouvelles perspectives de conditions réactionnelles pour ces couplages.

En dépit de ces améliorations significatives, quelques verrous persistent. Seuls des nucléophiles forts sont utilisés de manière robuste et avec une large gamme d'applications, les couplages faisant intervenir des nucléophiles doux tels que les organoboranes ou les organosilanes étant rares et applicables sur une étroite fenêtre de substrats. Un des seuls exemples de formation de motif biaryl par réaction de Suzuki ferrocatalysée a été rapporté par Bedford en 2018 (figure 3c), et requiert la présence d'un groupe directeur N-pyrrolamide en position *ortho* de l'électrophile [7]. De plus, les sélectivités

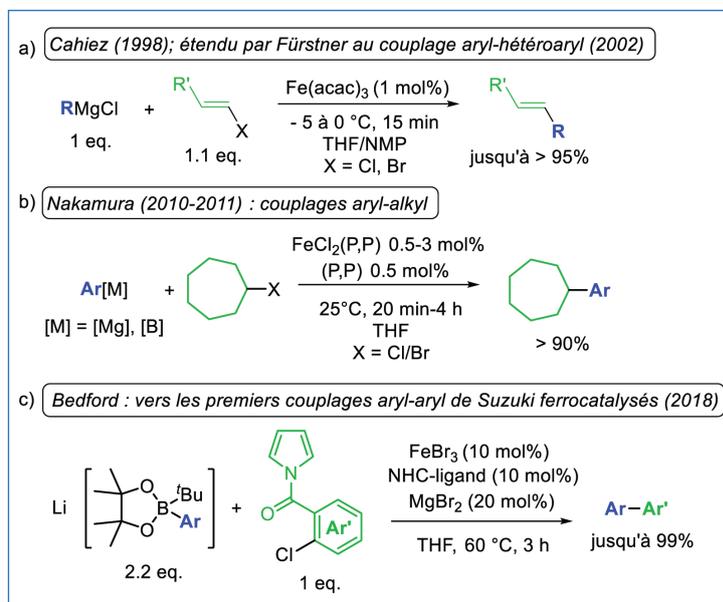


Figure 3 - Quelques développements représentatifs de nouvelles méthodes plus efficaces en couplage ferrocatalysé. (P,P) = $C_6H_4(1,2-(P(3,5-C_6H_3(tBu)_2)_2)_2)$. (schéma b : d'après [6]).

en produits de couplage croisé ne sont pas toujours complètement satisfaisantes, notamment lorsque des nucléophiles ou des électrophiles aliphatiques sont utilisés (une dégradation de ces derniers par β -élimination étant difficilement évitable).

La persistance de ces obstacles est intimement liée à la méconnaissance que l'on peut avoir des mécanismes réactionnels de ces transformations, en particulier de la réactivité des composés à liaison C-Fe. La première source de difficulté expérimentale pour l'étude de cette famille d'organométalliques provient de la faible stabilité de ces espèces, qui transforme en défi toute démarche d'élucidation de la nature des intermédiaires en solution. Les degrés d'oxydation et les états de spin des complexes de fer présents en solution dépendent également des ligands et additifs ajoutés, ce qui module d'autant plus leur réactivité (comme cela sera discuté ci-après), renforçant ainsi la complexité de l'étude des mécanismes réactionnels associés. La nature des partenaires de couplage n'est pas non plus à négliger car ces espèces ont souvent des fortes propriétés réductrices. Une large distribution de degrés d'oxydation (couvrant les degrés Fe^{II} , Fe^I et Fe^0) est donc facilement accessible à partir d'un précatalyseur classique tel que $FeCl_2$ ou $Fe(acac)_3$.

L'étude des mécanismes réactionnels : un précieux outil d'optimisation méthodologique

La compréhension des mécanismes réactionnels mis en jeu lors des réactions de couplages ferrocatalysés est un défi majeur en chimie organométallique. En effet, cette compréhension se heurte à l'un des avantages de ce type de transformations, à savoir leur rapidité (voir exemples figure 3a-b). Il faut ajouter à cela que les intermédiaires réactionnels obtenus sont souvent paramagnétiques, sensibles à l'eau et à l'air, et de faible durée de vie, ce qui rend l'analyse mécanistique d'autant plus délicate. Cette dernière doit répondre à deux problématiques : la première est de caractériser l'éventail de la distribution d'espèces organométalliques contenant l'élément fer au sein d'un système catalytique donné ; la deuxième est d'identifier parmi cette distribution

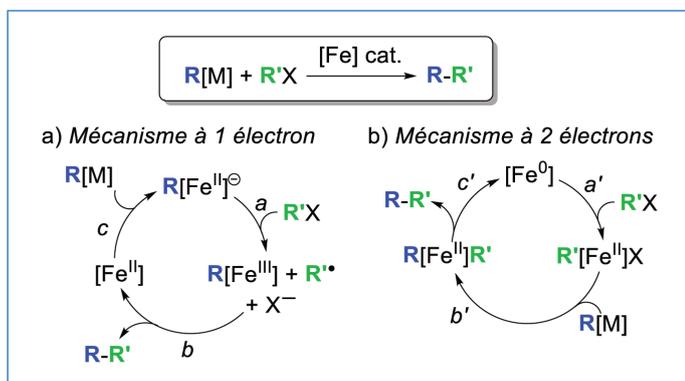


Figure 4 - Deux mécanismes de couplages ferrocatalysés : a) voie monoélectronique, avec un transfert d'électron (a) suivi d'une recombinaison radicalaire (b) et d'une transmétallation (c) ; b) voie biélectronique, avec une addition oxydante (a'), suivie d'une transmétallation (b') et d'une élimination réductrice (c'). X = Br, I.

la ou les espèces actives en catalyse. L'utilisation de techniques spectroscopiques *operando*, c'est-à-dire en conditions de réaction, telles que la spectroscopie Mössbauer de l'isotope ^{57}Fe , la RPE ou encore la RMN ^1H paramagnétique, associée à la caractérisation structurale des intermédiaires réactionnels obtenue par diffraction des rayons X, s'avère être un outil particulièrement puissant.

Les grandes lignes des mécanismes des couplages croisés catalysés par des complexes de fer

De nombreux complexes du fer au degré Fe^{II} ont été décrits et utilisés pour la catalyse de couplages croisés entre un organométallique $R[M]$, $[M] = [\text{Mg}], [\text{Zn}], [\text{Al}], [\text{B}] \dots$ et un halogénure $R'-X$ aliphatique. Dans de très nombreux cas, l'étude du mécanisme du couplage montre que l'espèce active est un organofer(II), qui active l'électrophile $R'-X$ par voie radicalaire. Au cours de ce transfert monoélectronique, un complexe de Fe^{III} et un carboradical sont obtenus, qui se recombinent, par un processus pouvant nécessiter plusieurs étapes, afin de fournir le produit de couplage. Un cycle catalytique schématisant ce couplage par voie monoélectronique est proposé figure 4a [8].

La nature de l'étape cinétiquement déterminante de ce cycle dépend des partenaires de couplages utilisés. Ainsi, l'étape de transmétallation du nucléophile $R[M]$ sur le fer (figure 4a, étape c) est généralement rapide avec des nucléophiles

forts ($[M] = [\text{Mg}], [\text{Zn}]$). À l'inverse, des nucléophiles doux tels que les organoboranes transmétallent difficilement avec le catalyseur. Il s'agit là d'une des raisons pour lesquelles les couplages de Hiyama (utilisant des organosilanes) et, dans une moindre mesure, ceux de Suzuki (utilisant des organoboranes, figure 3c) sont pour le moment moins représentés en chimie des couplages ferrocatalysés. Lorsque des nucléophiles plus forts tels que les réactifs de Grignard sont utilisés, c'est le transfert électronique de l'étape a qui peut devenir à son tour l'étape limitante du couplage. C'est pourquoi la modulation des propriétés redox des complexes de Fe^{II} catalytiquement actifs dans ces couplages est une autre question centrale.

Des intermédiaires très (trop) réactifs

Il aura fallu patienter quarante ans pour que l'espèce « $R[\text{Fe}^{\text{II}}]$ » formée *in situ* lors des réactions de type Kochi avec MeMgBr (figure 2b) soit isolée et caractérisée par Neidig, qui a montré la formation du cluster $[\text{MgCl}(\text{THF})_5][\text{Fe}_8\text{Me}_{12}]$ [9], dont les données spectrales sont cohérentes avec les résultats obtenus en RPE dans les années 1970. Ces études mécanistiques ont pu montrer la formation des intermédiaires $[\text{Me}_4\text{Fe}^{\text{III}}]$ et $[\text{Me}_3\text{Fe}^{\text{II}}]$ [10], lesquels évoluent enfin vers le cluster $[\text{Fe}_8\text{Me}_{12}]^-$ (figure 5). Ces espèces ont toutes de faibles durées de vie et n'ont pu être caractérisées structuralement par diffraction aux rayons X qu'à basse température. Parmi cette distribution, il a été montré que le complexe ferreux $[\text{Me}_3\text{Fe}^{\text{II}}]$ était l'espèce catalytiquement active des couplages alkyl-vinyl décrits par Kochi et Cahiez (figures 2b et 3a).

Compte tenu de ce qui a été vu sur la figure 5, il pourrait être séduisant de considérer que la clef d'un couplage ferrocatalysé efficace réside en la génération directe d'espèces homoleptiques de type $[\text{R}_3\text{Fe}^{\text{II}}]$ par simple transmétallation d'un nucléophile avec un sel de Fe^{II} , à l'image du système décrit par Bedford [11], dans lequel les complexes $[\text{Me}_3\text{Fe}^{\text{II}}]$ ou $[(\text{PhCH}_2)_3\text{Fe}^{\text{II}}]$ sont les espèces actives. Il n'est hélas pas possible de transposer ce résultat à tout complexe $[\text{R}_3\text{Fe}^{\text{II}}]$. Si le complexe $[\text{Me}_3\text{Fe}^{\text{II}}]$ est stable pendant plusieurs jours à température ambiante, le complexe $[\text{Ph}_3\text{Fe}^{\text{II}}]$ se décompose quant à lui au-delà de -10°C en quelques minutes, en une distribution de complexes de bas degrés d'oxydation (Fe^0 et Fe^{I} principalement) [12]. Cette plus grande réactivité est due à l'absence de groupes encombrant les positions *ortho* du ligand Ph^- . De même, des complexes de type $[\text{R}_3\text{Fe}^{\text{II}}]$,

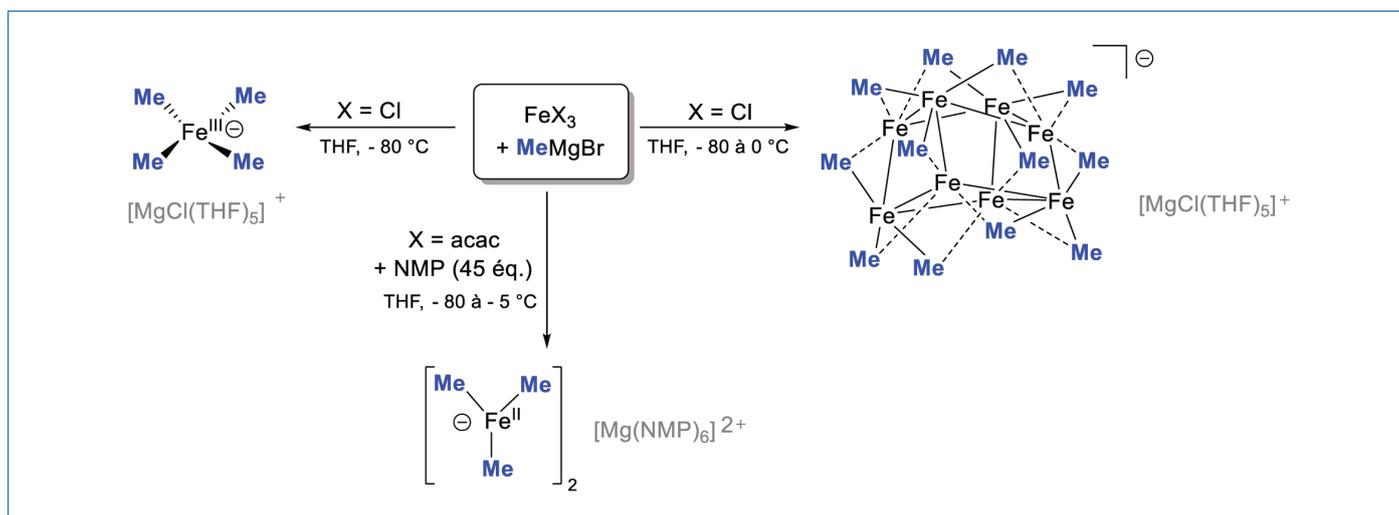


Figure 5 - Évolution de sels de Fe^{III} en présence d'un excès de MeMgBr .

où R est un groupe aliphatique porteur d'atomes d'hydrogène en position β , subissent rapidement une dégradation par β -élimination.

Les ligands comme régulateurs de la réactivité des espèces actives

Au vu des faibles durées de vie des intermédiaires réactionnels, on comprend sans peine la nécessité de stabiliser cinétiquement le degré d'oxydation actif en couplage afin d'éviter sa décomposition. Afin d'assurer aux intermédiaires réactionnels de ces couplages une stabilité suffisante, l'association de sels de fer et de ligands exogènes (figure 3) a permis de considérables avancées et a elle aussi fait l'objet d'investigations mécanistiques poussées.

Un exemple représentatif est l'étude du mécanisme du système de Nakamura par Neidig, lequel a mis en lumière le rôle du contrôle du degré de transmétallation du nucléophile avec le précatalyseur (P,P)Fe^{II}Cl₂ [13] (figure 3b). Il a ainsi été montré que ce précurseur donnait naissance, en présence d'un excès de PhMgBr, à deux complexes hautement réactifs, (P,P)Fe^{II}(Ph)(Cl) et (P,P)Fe^{II}(Ph)₂. Le premier est l'espèce active du couplage, tandis que le complexe bis-transmétallé (P,P)Fe^{II}(Ph)₂ conduit essentiellement à la dégradation de l'électrophile par β -élimination. Ce résultat est à mettre en parallèle d'une observation qui avait déjà été formulée par Cahiez dans les années 1990-2000, à savoir qu'un ajout lent du réactif de Grignard dans le milieu réactionnel était nécessaire. Cette technique conduit ainsi à de meilleures sélectivités, éliminant la formation de produits parasites issus d'intermédiaires de degré de transmétallation élevé.

L'utilisation de ligands fortement donneurs tels que les NHC permet de protéger la sphère de coordination de ces éventuelles réactions parasites, tout en assurant un accès facile au couple Fe^{II}/Fe^{III} (via un potentiel d'oxydation du centre Fe^{II} suffisamment élevé) [14]. La stratégie généralement répandue est d'utiliser une sphère de coordination permettant de limiter la transmétallation du nucléophile sur le métal, conduisant ainsi à des espèces seulement mono- ou di-transmétallées (Ar[Fe^{II}] ou Ar[Fe^{II}]Ar). Cette stratégie permet d'éviter au mieux la réduction de l'ion Fe^{II} vers les bas degrés d'oxydation, par élimination réductrice d'une molécule Ar-Ar fréquemment observée à partir d'espèces tri- ([Ar₃Fe^{II}]), voire tétracoordinées (formellement [Ar₄Fe^{II}]²⁻) [12].

Nous avons cependant montré que cette stratégie pouvait se révéler insuffisante. En effet, l'utilisation de complexes à base de ligands bis-silylamidures encombrés tels que Fe^{II}(N(SiMe₂Ph)₂)₂ assure, en présence d'un excès de réactif de Grignard (ArMgBr), la formation sélective d'espèces mono-transmétallées de type [ArFe^{II}(N(SiMe₂Ph)₂)₂], sans que cela n'engendre une suppression efficace du sous-produit ArAr dans des conditions de couplage croisé [15]. Ce résultat a mis en évidence un autre mécanisme de désactivation du catalyseur dans les couplages ferrocatalysés, dont l'origine réside dans la réactivité du complexe de Fe^{III} intermédiaire, résultant du transfert électronique (l'espèce R[Fe^{III}] de la figure 4a). C'est en effet ici le complexe [ArFe^{III}(N(SiMe₂Ph)₂)₂] qui subit une deuxième réaction de transmétallation, conduisant à l'espèce [Ar₂Fe^{III}(N(SiMe₂Ph)₂)₂], puis à la molécule ArAr par élimination et à la réduction du fer en une espèce inactive (figure 6). L'ajout d'un ligand approprié peut sauver la donne. Une des possibilités pour limiter la transmétallation d'un second équivalent d'ArMgBr sur [ArFe^{III}(N(SiMe₂Ph)₂)₂] est d'utiliser une source d'ions fluorure afin de former

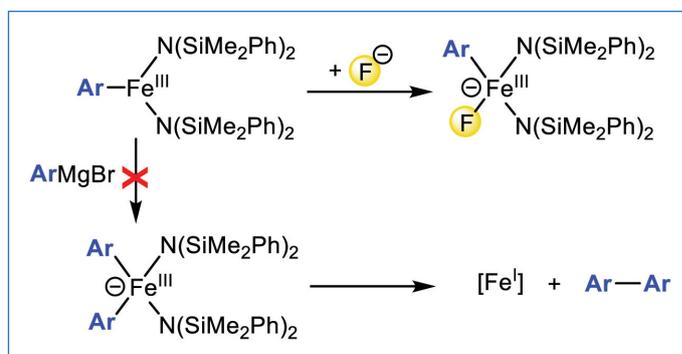


Figure 6 - Réaction parasite d'homocouplage du nucléophile ArMgBr à partir d'un intermédiaire oxydé au degré Fe^{III}.

[ArFe^{III}(F)(N(SiMe₂Ph)₂)₂], où l'ion Fe^{III} voit sa sphère de coordination enrichie en électrons (figure 6). Il ne subit plus l'attaque du deuxième équivalent d'ArMgBr et peut donc conduire efficacement à la formation du produit de couplage souhaité par recombinaison radicalaire (étape b de la figure 4a).

Les spécificités des électrophiles aromatiques

Il est à noter que le mécanisme ci-dessus s'applique essentiellement aux couplages faisant intervenir des électrophiles R'-X aliphatiques. Ces derniers génèrent facilement les carboradicaux correspondants par rupture homolytique de la liaison C_{sp3}-X (X = halogène). Pour les électrophiles trigonaux porteurs de liaisons C_{sp2}-X, d'autres mécanismes d'activation peuvent être envisagés. En effet, du fait de l'hybridation sp² du carbone fonctionnel, les radicaux correspondants sont plus difficiles à former car moins stables. À titre d'exemple, l'énergie de dissociation homolytique de la liaison C-I à 298 K croît de 55,6 kcal.mol⁻¹ pour ^tBu-I à 67 kcal.mol⁻¹ pour Ph-I [16]. Il a récemment été montré que le couplage croisé entre réactifs de Grignard aromatiques tels que PhMgBr et des électrophiles hétérocycliques dérivés de la 2-chloropyridine difficilement réductibles (avec des potentiels de réduction typiquement inférieurs à -2 V vs SCE) impliquait des processus biélectroniques, selon le cycle de la figure 4b. Dans ce cas, le couple Fe⁰/Fe^{II} assure l'activité catalytique du système [17].

Le fer, métal multitâche : applications en chimie radicalaire ?

Les études mécanistiques détaillées précédemment, en particulier le cycle catalytique modèle présenté à la figure 4a, laissent apparaître une réactivité prometteuse. En effet, si des complexes de fer sont capables de promouvoir la génération de radicaux carbonés, il devrait être tout à fait envisageable de les utiliser en chimie radicalaire. Cette constatation est d'autant plus intéressante à faire que la génération de carboradicaux et les réactions qui en dérivent (abstraction d'atomes d'halogène, réduction, addition sur des insaturations, cyclisations...) ont longtemps été dominées par l'utilisation d'hydrures d'étain tels que nBu₃SnH comme générateur de radicaux. Dans cet esprit, plusieurs systèmes de génération de radicaux reposant sur l'association d'un sel de fer et d'un réducteur ont été développés. On peut citer l'exemple de la figure 7, permettant la cyclisation radicalaire d'halogénoacétals insaturés. Ce système permet la promotion de cyclisations variées telles que les cyclisations 5-exo-trig, mais aussi des cyclisations plus difficiles à mettre en place au sens des règles de Baldwin, telles que les 5-exo-dig ou les 6-exo-trig. Il a été

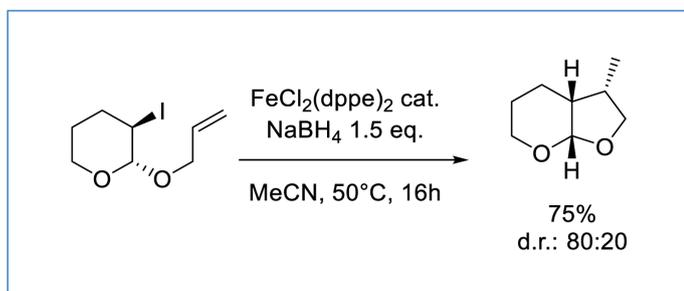


Figure 7 - Exemple de cyclisation radicalaire ferrocatalysée. dppe : 1,2-bis-diphénylphosphinoéthane.

montré grâce à des études mécanistiques menées par voltamétrie cyclique que l'espèce active initiant le transfert électronique est dans ce cas un complexe de Fe^{I} généré *in situ*, $[\text{HFe}^{\text{I}}\text{Cl}(\text{dppe})_2]^-$ [18].

Les mécanismes ferrocatalysés : une richesse

Comme cela a été résumé dans cet article, la catalyse par les dérivés du fer en chimie des couplages croisés est un domaine à la fois riche et en pleine expansion. Ce métal permet d'accéder à une large gamme de couplages en termes d'hybridation des partenaires réactifs, dans des conditions douces et avec des rendements pouvant être quantitatifs. L'utilisation de nucléophiles doux ainsi que le développement de méthodologies conduisant à des systèmes robustes et avec le moins de sous-produits possibles est un sujet de recherche particulièrement exploré. Des études mécanistiques par des techniques physico-chimiques ont par ailleurs permis des avancées de premier plan, en identifiant la nature des espèces actives de même que leur mécanisme d'action. La complexité des mécanismes ferrocatalysés est avant tout une richesse car elle révèle la diversité des leviers accessibles pour optimiser les réactions de couplage catalysées au fer, tant en termes de conversion que de sélectivité : la chimie radicalaire catalysée par des complexes de fer en est un exemple particulièrement parlant. De nombreux points restent encore à élucider au sujet des mécanismes réactionnels : le rôle des additifs (tels que la NMP par exemple) est encore loin d'être finement connu. La compréhension à l'échelle fondamentale de la réactivité du fer pourra ainsi permettre, à l'avenir, de proposer de nouveaux procédés catalytiques robustes adaptés à la chimie industrielle.

[1] *Steel Statistical Yearbook 2020* (worldsteel.org).

[2] M.S. Kharasch, E.K. Fields, Factors determining the course and mechanisms of Grignard reactions. IV. The effect of metallic halides on the reaction of aryl Grignard reagents and organic halides, *J. Am. Chem. Soc.*, **1941**, *63*, p. 2316-20.

- [3] M. Tamura, J.K. Kochi, Vinylation of Grignard reagents. Catalysis by iron, *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, p. 1487-89.
- [4] G. Cahiez, H. Avedissian, Highly stereo- and chemoselective iron-catalyzed alkenylation of organomagnesium compounds, *Synthesis*, **1998**, p. 1199-205.
- [5] A. Fürstner, A. Leitner, M. Méndez, H. Krause, Iron-catalyzed cross-coupling reactions, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, p. 13856-863.
- [6] T. Hatakeyama *et al.*, Iron-catalyzed Suzuki-Miyaura coupling of alkyl halides, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, p. 10674-676.
- [7] H.M. O'Brien, M. Manzotti, R.D. Abrams, D. Elorriaga, H.A. Sparkes, S.A. Davis, R.B. Bedford, Iron-catalysed substrate-directed Suzuki biaryl cross-coupling, *Nat. Catal.*, **2018**, *1*, p. 429-437.
- [8] Pour une revue récente sur les processus radicalaires catalysés par le fer et le cobalt, voir : S.H. Kyne, G. Lefèvre, C. Ollivier, M. Petit, V.-A. Ramis-Cladera, L. Fensterbank, Iron and cobalt catalysis: new perspectives in synthetic radical chemistry, *Chem. Soc. Rev.*, **2020**, *49*, p. 8501-42.
- [9] S.B. Muñoz III, S.L. Daifuku, W.W. Brennessel, M.L. Neidig, Isolation, characterization, and reactivity of $\text{Fe}^{\text{I}}\text{Me}_2^-$: Kochi's $S = 1/2$ species in iron-catalyzed cross-couplings with MeMgBr and ferric salts, *J. Am. Chem. Soc.*, **2016**, *138*, p. 7492-95.
- [10] M.H. Al-Afyouni, K.L. Fillman, W.W. Brennessel, M.L. Neidig, Isolation and characterization of a tetramethyliron(III) ferrate: an intermediate in the reduction pathway of ferric salts with MeMgBr , *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, *136*, p. 15457-460 ; S.B. Muñoz III *et al.*, The N-methylpyrrolidone (NMP) effect in iron-catalyzed cross-coupling with simple ferric salts and MeMgBr , *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2018**, *57*, p. 6496-500.
- [11] R.B. Bedford *et al.*, TMEDA in iron-catalyzed Kumada coupling: amine adduct versus homoleptic "ate" complex formation, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, p. 1804-08.
- [12] L. Rousseau, G. Lefèvre *et al.*, Evolution of ate-organoiron(II) species towards lower oxidation states: role of the steric and electronic factors, *Chem. Eur. J.*, **2020**, *26*, p. 2417-28.
- [13] S.L. Daifuku, J.L. Kneebone, B.E.R. Snyder, M.L. Neidig, Iron(II) active species in iron-bisphosphine catalyzed Kumada and Suzuki-Miyaura cross-couplings of phenyl nucleophiles and secondary alkyl halides, *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, *137*, p. 11432-444.
- [14] T. Hatakeyama, M. Nakamura, Iron-catalyzed selective biaryl coupling: remarkable suppression of homocoupling by the fluoride anion, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, p. 9844-45.
- [15] L. Rousseau, N. Touati, L. Binet, P. Thuéry, G. Lefèvre, Relevance of single-transmetallated resting states in iron-mediated cross-couplings: unexpected role of σ -donating additives, *Inorg. Chem.*, **2021**, *60*, p. 7991-97.
- [16] S.J. Blanksby, G.B. Ellison, Dissociation energies of organic molecules, *Acc. Chem. Res.*, **2003**, *36*, p. 255-263.
- [17] V. Wowk, L. Rousseau, G. Lefèvre, Importance of two-electron processes in Fe-catalyzed aryl-(hetero)aryl cross-couplings: evidence of $\text{Fe}^{\text{0}}/\text{Fe}^{\text{II}}$ couple implication, *Organometallics*, **2021**, *40*, p. 3253-66.
- [18] A. Ekomié, G. Lefèvre *et al.*, Iron-catalyzed reductive radical cyclization of organic halides in the presence of NaBH_4 : evidence of an active hydrido iron(I) catalyst, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, p. 6942-46.

Guillaume LEFÈVRE*, chargé de recherche, et **Mae FÉO**, doctorante, CNRS, Chimie ParisTech, UMR 8060 i-CLeHS, Paris.
Lidie ROUSSEAU, docteur en chimie, CEA Saclay, UMR 3685 NIMBE, Gif-sur-Yvette.

* guillaume.lefevre@chimieparistech.psl.eu

