

Le fer et le manganèse : des métaux d'avenir

Gérard Cahiez et Olivier Gager

Résumé La recherche de procédés de synthèse organique plus conformes aux impératifs du développement durable a suscité un regain d'intérêt pour les réactions catalysées par le fer ou le manganèse. Cet article présente quelques exemples récents de réactions de couplage catalysées par ces deux métaux.

Mots-clés Manganèse, fer, réaction de couplage, catalyse, développement durable.

Abstract **Iron and manganese: two promising metals**
Sustainable development is now a real challenge for the chemical industry and the search for new economic and eco-friendly preparative procedures is a subject of current concern. Thus, the study of iron- and manganese-catalyzed reactions is presently a very active field of investigation in organic chemistry. Some recent examples of iron and manganese cross-coupling reactions are presented in this paper.

Keywords Manganese, iron, cross-coupling reaction, catalysis, sustainable development.

La chimie organométallique a apporté une importante contribution à la synthèse organique depuis plus d'un siècle. Les composés organolithiens, organomagnésiens et organozinciques ont ainsi permis d'enrichir l'éventail des réactions dont dispose le chimiste organicien dans de nombreux domaines. Assez rapidement, les recherches ont été étendues aux métaux de transition. Aux alentours de 1940, Kharasch a été l'un des pionniers dans ce domaine [1]. Les réactions catalysées par les métaux de transition ont montré leur efficacité pour la création de liaisons C-C, puis C-O, C-N ou C-S (réactions de couplage). À partir des années 1970, le palladium et le nickel se sont imposés dans ce domaine au point d'éclipser complètement les premières pistes révélées par Kharasch sur l'utilisation d'autres métaux de transition.

Les réactions de couplage catalysées par le palladium et le nickel sont actuellement des outils irremplaçables en synthèse organique ; elles sont notamment employées de plus en plus souvent à l'échelle industrielle en chimie fine. Parallèlement, les impératifs de maîtrise des coûts de fabrication, qui ont toujours constitué une priorité pour le développement de procédés industriels, sont de plus en plus importants et s'inscrivent maintenant dans le cadre beaucoup plus large du développement durable, qui lie notamment des considérations économiques et écologiques. Ces nouvelles contraintes ont récemment conduit les chercheurs à essayer de proposer des alternatives aux métaux coûteux ou toxiques. Ainsi, dans le cas des réactions de couplage, le remplacement du palladium ou du nickel par le fer ou le manganèse fait l'objet d'une vive compétition internationale [2]. Le but de cet article est d'illustrer les avancées réalisées en utilisant les principaux résultats obtenus au sein de notre laboratoire au cours de ces dernières années. Notre équipe est parmi les pionnières dans ce domaine puisque dès 1992, nous avons développé l'acylation de composés organomagnésiens catalysée par des sels de manganèse [3]. Par la suite, nous avons également décrit la première réaction préparative catalysée par des sels de fer : l'alcénylation de composés organomagnésiens (voir ci-après) [4].

Le manganèse : un métal abondant et peu coûteux

Le manganèse est un métal peu coûteux puisqu'il se place au 12^e rang des éléments de par son abondance naturelle (0,1 % de l'écorce terrestre). C'est le 4^e métal le plus utilisé dans le monde après le fer, l'aluminium et le cuivre (figure 1). Les réserves mondiales sont estimées à 7 billions de tonnes en manganèse métal, toutes teneurs confondues. La production mondiale annuelle de minerai de manganèse est de l'ordre de 20 millions de tonnes brutes (en 2008), dont 90 % sont utilisés pour des applications sidérurgiques et seulement 3 % pour des applications chimiques. Les réserves exploitables sont donc considérables par rapport à la consommation annuelle. Par ailleurs, malgré de nombreuses fluctuations de prix, ce métal reste bon marché et son recyclage ne s'impose donc pas pour des raisons économiques.



Figure 1 - Gisement de manganèse de Woodie Woodie, Australie. Photo IMnl. DR.

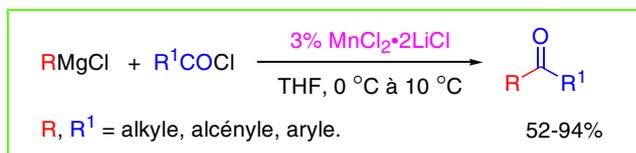
Enfin, le manganèse peut être facilement éliminé en fin de réaction, sous forme de carbonate, qui est insoluble dans l'eau et les solvants organiques. Les propriétés toxicologiques des sels de manganèse ne semblent pas justifier de précautions particulières. Les deux premières réactions utilisant le manganèse en quantité catalytique sont la réduction des halogénures vinyliques et la dimérisation d'iodures vinyliques [5]. Cependant, la première réaction majeure d'un point de vue préparatif concerne l'acylation des composés organomagnésiens.

La catalyse par le manganèse

Acylation de composés organomagnésiens

Avant nos travaux, qui ont commencé en 1970, les dérivés organomanganeux n'avaient jamais été utilisés en synthèse organique [6]. Les premières réactions que nous avons développées utilisaient ces composés en quantités stœchiométriques. Ainsi, nous avons tout d'abord montré que les composés organomanganeux sont sans doute les réactifs organométalliques réunissant le plus grand nombre de qualités pour la préparation de cétones à partir de chlorures d'acides carboxyliques (conditions douces, rendements élevés, étendue de la réaction...).

En 1992, nos études ont abouti à la première réaction d'acylation de composés organomagnésiens catalysée par des sels de manganèse [3]. Ainsi, en présence de 3 % de chlorure de manganèse, les composés organomagnésiens sont acylés très rapidement et dans des conditions douces. Des cétones très diverses sont ainsi obtenues avec de bons rendements :



Cette réaction est très chimiosélective et permet d'accéder de façon très simple et efficace à de nombreuses cétones fonctionnalisées (figure 2).

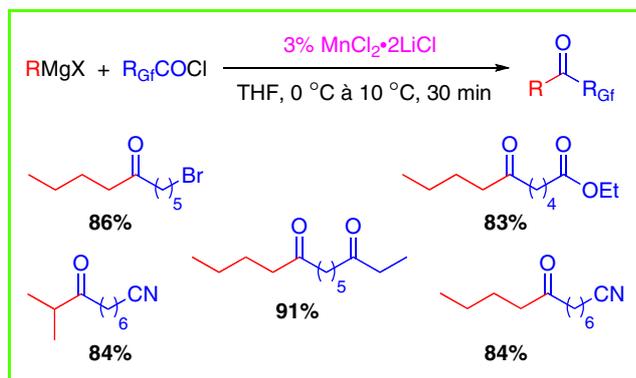


Figure 2 - Chimiosélectivité de l'acylation de composés organomagnésiens.

La principale limitation qui concernait l'utilisation de composés organomagnésiens aliphatiques tertiaires a été contournée grâce à une co-catalyse manganèse-cuivre [7] (figure 3).

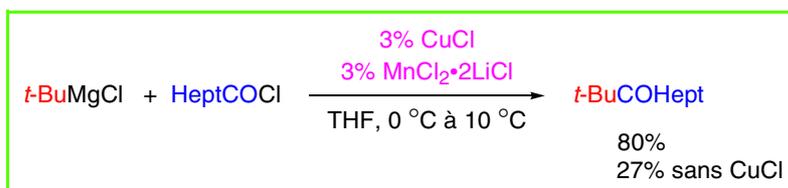


Figure 3 - Acylation de composés organomagnésiens en présence de sels de cuivre et de manganèse.

Homocouplage de composés organomagnésiens par l'oxygène de l'air

Récemment, nous avons développé une méthode chimio- et stéréosélective d'homocouplage de composés organomagnésiens catalysée par des sels de manganèse [8]. Cette réaction permet de préparer des diaryles, mais également des diènes et des diyne conjugués, dans des conditions douces, avec de très bons rendements (figure 4). L'oxydant utilisé lors de cette réaction est l'oxygène de l'air, un réactif qui présente de nombreux avantages. C'est sans doute actuellement l'une des méthodes les plus simples et les plus efficaces pour préparer, par exemple, des diyne conjugués.

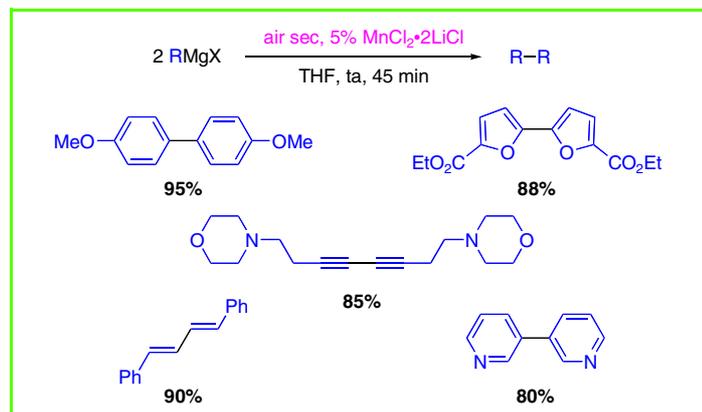


Figure 4 - Homocouplage de composés organomagnésiens.

Lors de cette étude, nous avons constaté que la vitesse de la réaction est fortement influencée par des facteurs stériques et électroniques. Ainsi, à partir d'un mélange de deux composés organomagnésiens, il est possible dans certains cas d'obtenir majoritairement le produit de couplage croisé et non un mélange statistique des produits d'homo- et d'hétérocouplage (figure 5). Cette réaction permet d'effectuer des couplages aryl-aryle, aryle-alcynyle, alcynyle-alcynyle, alcynyle-alcényle et alcényle-alcényle avec de bons rendements [9]. Il est par ailleurs possible d'employer des composés organomagnésiens fonctionnalisés (CO₂R, CN, NR₂).

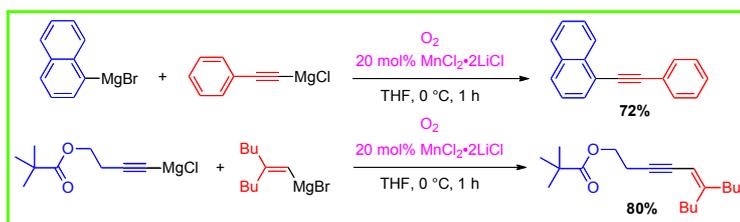


Figure 5 - Hétérocouplage oxydatif de composés organomagnésiens.

Réaction de couplage aryl-aryle

Le couplage entre un halogénure aromatique activé et un composé organomagnésien en présence de chlorure de manganèse permet d'obtenir le produit de couplage croisé avec de bons rendements [10]. Cette réaction est utilisée dans l'industrie pour préparer le 2-cyano-4'-méthylbiphényl **1** à l'échelle de la tonne. Ce composé est un intermédiaire de synthèse pour la préparation de l'irbésartan®, un antihypertenseur commercialisé par Sanofi-Aventis [11] (figure 6).

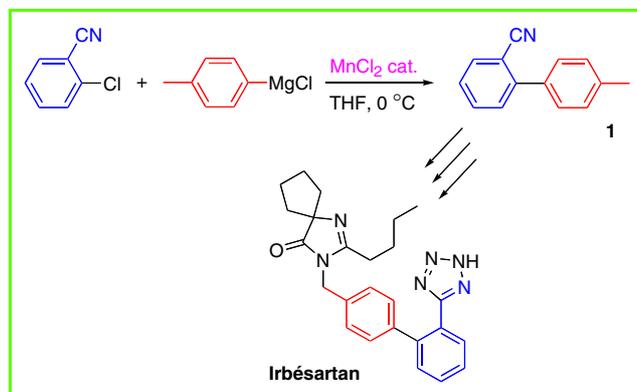


Figure 6 - Réaction de couplage aryl-aryle catalysée par le manganèse.

Le fer : le métal de transition idéal ?

Le fer est le métal de transition le plus présent dans notre vie quotidienne. Il se classe au 4^e rang des éléments de par son abondance naturelle, avec une teneur moyenne de l'ordre de 5 % de l'écorce terrestre. La production mondiale est estimée à 1 325 millions de tonnes (en 2008), avec une croissance exponentielle depuis 2000, le plus gros consommateur étant l'industrie sidérurgique. Ce métal est très bon marché puisque son prix est d'environ 600 dollars la tonne (palladium : 14 000 \$ le kilo) ; son utilisation dans des procédés de synthèse est donc intéressante sur le plan économique. Par ailleurs, le fer ne présente pas de toxicité significative pour l'homme et il est facilement éliminé en fin de réaction.

La catalyse par le fer

Alcénylation de composés organomagnésiens

La première réaction utilisant des sels de fer comme catalyseur a été décrite en 1941 par Kharasch [1]. Par la suite, Kochi a publié à partir de 1971 plusieurs articles concernant le mécanisme de la réaction entre un composé organomagnésien et un halogénure vinylique [12] ; les rendements obtenus étaient moyens et de plus, un large excès d'halogénure vinylique était nécessaire.

Il faut attendre 1998 pour que la première réaction de couplage préparative catalysée par des sels de fer soit publiée par notre équipe ; il s'agit de l'alcénylation de composés organomagnésiens par des halogénures vinyliques [4]. Nous avons découvert que l'utilisation de NMP (N-méthylpyrrolidone) en tant que co-solvant permet d'obtenir d'excellents rendements (figure 7). En effet, il n'est alors plus nécessaire d'utiliser un excès d'halogénure vinylique et de nombreux halogénoalcènes réagissent aisément, en particulier les chlorures vinyliques β,β -disubstitués très peu réactifs. Cette

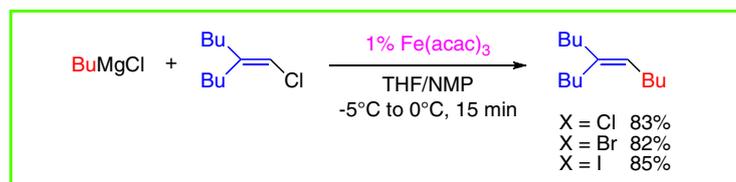


Figure 7 - Alcénylation de composés organomagnésiens.

réaction est stéréosélective (figure 8). Elle est de plus remarquablement chimiosélective puisque même une cétone méthylée, pourtant très réactive vis-à-vis d'un réactif de Grignard, est tolérée (figure 9).

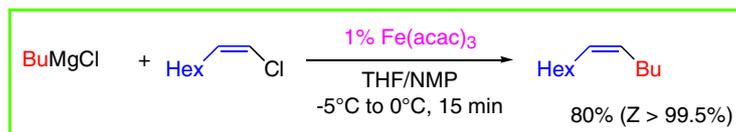


Figure 8 - Stéréosélectivité de l'alcénylation de composés organomagnésiens.

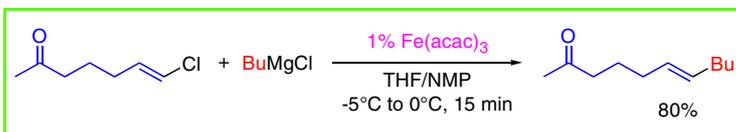


Figure 9 - Chimiosélectivité de l'alcénylation de composés organomagnésiens.

À la suite de ces travaux, le nombre de publications utilisant des sels de fer en tant que catalyseur n'a cessé de croître [13]. Par exemple en 2002, Fürstner a utilisé les conditions opératoires que nous avons mises au point pour effectuer le couplage entre un chlorure d'aryle et un composé organomagnésien [14]. Les produits de couplage sont obtenus avec de très bons rendements (figure 10).

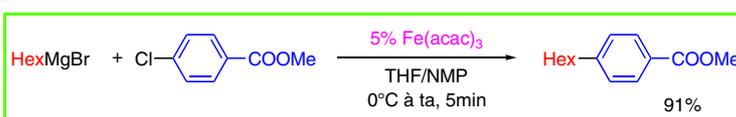


Figure 10 - Arylation de composés organomagnésiens.

Vers de nouveaux systèmes catalytiques

Jusqu'à présent, la plupart des réactions qui ont été développées utilisent quasi exclusivement le chlorure ou l'acétylacétate de fer comme catalyseur (figure 11). Il est bien sûr possible de développer de nouveaux systèmes catalytiques en faisant varier la nature des ligands, comme cela a été fait dans le cas du palladium et du nickel. Ainsi, l'utilisation de TMEDA (*N,N,N',N'*-tétraméthyléthylènediamine) lors de l'alkylation de composés organomagnésiens aromatiques permet d'obtenir les produits de couplage avec de bons rendements (figure 12). Il est même possible de préparer le complexe $(\text{FeCl}_3)_2(\text{tmEDA})_3$ avant d'effectuer la réaction [15]. Même les halogénures d'alkyles secondaires réagissent facilement, contrairement à ce qui est observé avec le palladium.

Cette réaction a été étendue aux composés organomagnésiens vinyliques [16]. L'utilisation d'un mélange TMEDA/HMTA (hexaméthylènetétramine) comme ligands permet d'obtenir les produits de couplage avec de bons rendements

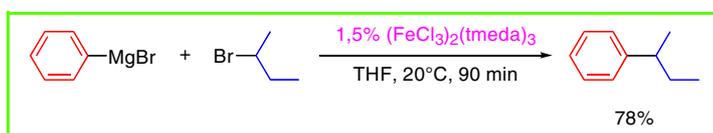
Figure 11 - Acétylacétonate de fer : $\text{Fe}(\text{acac})_3$. Photo Muriel Cahiez.

Figure 12 - Alkylation de composés organomagnésiens aromatiques.

(figure 13). Il est intéressant de noter que cette réaction est hautement stéréosélective.



Figure 13 - Alkylation de composés organomagnésiens vinyliques.

Récemment, l'utilisation de sels de fer comme catalyseur nous a permis de développer une réaction d'hétérocouplage oxydatif entre deux composés organozinciques [17] (figure 14). C'est la première fois qu'une réaction de ce type est décrite.

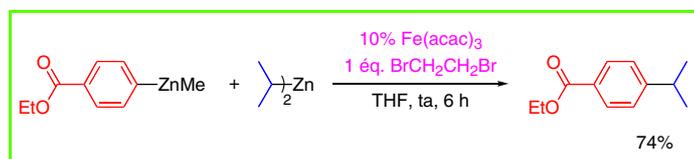


Figure 14 - Hétérocouplage oxydatif de composés organozinciques.

De nombreuses réactions catalysées par le fer et le manganèse ont déjà été décrites. Cependant, beaucoup d'efforts restent encore à faire pour mieux connaître le mécanisme de ces réactions afin d'étendre leur potentiel en synthèse organique. Il s'agit d'un domaine de recherche

en pleine expansion, en raison de l'intérêt de ces métaux au regard des impératifs industriels actuels. Le nombre croissant de contributions provenant de nombreux groupes de recherche au cours de ces dix dernières années en témoigne [2].

Références

- [1] Kharasch M.S., Kleiger S.C., Martin J.A., Mayo F.R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1941**, *63*, p. 2305.
- [2] Les nombreux travaux publiés au cours de ces dernières années ont fait l'objet de plusieurs revues. **Pour le fer** : a) Bolm C., Legros J., Le Pailh J., Zani L., *Chem. Rev.*, **2004**, *104*, p. 6217 ; b) Shinokubo H., Oshima K., *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, p. 2071 ; c) Fürstner A., Martin R., *Chem. Lett.*, **2005**, *34*, p. 624 ; d) Sherry B.D., Fürstner A., *Acc. Chem. Res.*, **2008**, *41*, p. 1500 ; e) Cahiez G., Duplais C., *The Chemistry of Organomagnesium Compounds*, Z. Rappoport, I. Marek (eds), Wiley VCH, **2008**, Chap. 13, p. 595 ; f) Rudolph A., Lautens M., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, p. 2656 ; g) Fürstner A., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, p. 1364 ; h) Czaplak W.M., Mayer M., Cvengros J., von Wangelin A.J., *ChemSusChem*, **2009**, *2*, p. 396. **Pour le manganèse** : i) Layfield R.A., *Chem. Soc. Rev.*, **2008**, *37*, p. 1098 ; j) Cahiez G., Duplais C., Buendia J., *Chem. Rev.*, **2009**, *109*, p. 1434.
- [3] Cahiez G., Laboue B., *Tetrahedron. Lett.*, **1992**, *33*(31), p. 4439.
- [4] Cahiez G., Avedissian H., *Synthesis*, **1998**, p. 1199.
- [5] Cahiez G., Bernard D., Normant J.F., *J. Organomet. Chem.*, **1976**, *113*, p. 99 et **1976**, *113*, p. 107.
- [6] Cahiez G., Duplais C., Buendia J., *Chem. Rev.*, **2009**, *109*, p. 1434 ; Cahiez G., *L'Act. Chim.*, **1984**, *9*, p. 24.
- [7] Cahiez G., Tozzolino P., Eur. Patent 0283359, **1988** ; *Chem. Abstr.*, **1989**, *110*, p. 114306.
- [8] Cahiez G., Moyeux A., Buendia J., Duplais C., *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, p. 13788.
- [9] Cahiez G., Duplais C., Buendia J., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, p. 6731.
- [10] Cahiez G., Lepifre F., Ramiandrasoa P., *Synthesis*, **1999**, p. 2138.
- [11] a) Casas A., Merlos M., Castaner J., *Drugs of the Future*, **1997**, *22*, p. 481 ; b) Bouisset M., Boudin A., Eur. Patent 566468, **1993** ; *Chem. Abstr.*, **1993**, *119*, p. 270816.
- [12] Tamura M., Kochi J.K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, p. 1487.
- [13] a) Sherry B.D., Fürstner A., *Acc. Chem. Res.*, **2008**, *41*(11), p. 1500 ; b) Cahiez G., Duplais C., *The Chemistry of Organomagnesium Compounds*, Z. Rappoport, I. Marek (eds), Wiley-VCH, **2008**, chap. 13, p. 595.
- [14] Fürstner A., Leitner A., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, p. 609.
- [15] Cahiez G., Habiak V., Duplais C., Moyeux A., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, p. 4364.
- [16] Cahiez G., Duplais C., Moyeux A., *Org. Lett.*, **2007**, *9*(17), p. 3253.
- [17] Cahiez G., Foulgoc L., Moyeux A., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, p. 2969.



O. Gager

Olivier Gager, ingénieur de recherche, travaille avec **Gérard Cahiez** (auteur correspondant), directeur de recherche au CNRS, qui vient de créer le laboratoire de Synthèse Organique et de Chimie Organométallique (SOSCOM), composante de l'unité CNRS-Paris 13 (UMR 7244)*.



G. Cahiez

* Laboratoire SOSCOM, UMR 7244 CNRS/Université Paris 13, 74 rue Marcel Cachin, F-93017 Bobigny Cedex.
Courriels : gerard.cahiez@univ-paris13.fr, olivier.gager@univ-paris13.fr