

# La réaction de Suzuki-Miyaura, version supramoléculaire

Laure Monnereau, David Sémeril et Dominique Matt

**Résumé** La réaction de Suzuki-Miyaura permet de synthétiser des composés biaryliques par couplage d'un halogénure d'aryle et d'un acide phénylboronique en présence d'un complexe de palladium. Plusieurs catégories de phosphines se sont avérées très efficaces pour cette réaction, dont les calixarénylphosphines, une classe de ligands construits sur une entité réceptrice de forme conique. Les très bonnes performances de ces dernières (fréquences de rotation allant jusqu'à  $321\,000 \text{ mol}(\text{ArBr})\cdot\text{mol}(\text{Pd})^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ ) sont vraisemblablement liées à leur capacité à stabiliser des intermédiaires du type  $[\text{PdL}(\eta^6\text{-ArX})]$  formés par suite d'interactions supramoléculaires entre la partie réceptrice du calix[4]arène et le substrat ArX.

**Mots-clés** Calix[4]arène, complexes monophosphine, couplage de Suzuki-Miyaura, catalyse supramoléculaire.

**Abstract** **A supramolecular variant of the Suzuki-Miyaura reaction**  
The Suzuki-Miyaura reaction is the palladium catalysed cross-coupling between an aryl boronic acid and an aryl halide. Several classes of phosphine have recently been shown to efficiently catalyse this reaction. Of particular interest are the so-called calixarenylphosphines, a family of very robust ligands that combine a P(III) centre with a cone-shaped cavity. Their excellent performances in Suzuki-Miyaura cross-coupling (turnover frequencies up to  $321\,000 \text{ mol}(\text{ArBr})\cdot\text{mol}(\text{Pd})^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ ) possibly rely on their ability to stabilise monophosphine intermediates  $[\text{PdL}(\eta^6\text{-ArX})]$ , which form by supramolecular interactions involving the aryl halide and the calixarene receptor.

**Keywords** Calix[4]arene, monophosphine complexes, Suzuki-Miyaura cross-coupling, supramolecular catalysis.

En 1981, Akira Suzuki et Norio Miyaura découvrent que l'acide phénylboronique réagit avec des halogénures d'aryle en présence de complexes de palladium en produisant des biaryles [1] (figure 1). Cette réaction, connue aujourd'hui sous le nom de réaction de Suzuki-Miyaura, a fait l'objet d'un développement spectaculaire au cours des trente dernières années et a été mise en œuvre dans un grand nombre de

synthèses totales. Son succès est principalement dû à la possibilité d'accéder facilement à des molécules sophistiquées, difficilement accessibles par les réactions classiques de la chimie organique [2]. Pour des raisons pratiques, elle est généralement réalisée avec des bromures d'aryle, plus réactifs que les chlorures correspondants. Trois étapes élémentaires se succèdent au cours de cette réaction, l'espèce active étant un complexe de palladium au degré d'oxydation zéro  $[\text{L}_n\text{Pd}^{(0)}]$ . Le cycle catalytique démarre avec la formation d'un intermédiaire de type  $[\text{L}_m\text{Pd}^{(II)}(\text{Ar})(\text{X})]$ , obtenu par addition oxydante de l'halogénure d'aryle. Le ligand halogénure est ensuite substitué par l'entité phényle de l'acide boronique au cours d'une étape de transmétallation. L'étape finale conduit à la formation d'un biaryle par élimination réductrice, avec régénération de l'espèce active [3] (figure 1).

Depuis cette découverte, de nombreux efforts ont été déployés pour rendre les systèmes catalytiques plus efficaces, notamment pour réaliser la réaction de couplage avec des substrats moins réactifs, tels que les chlorures d'aryle ou les halogénures d'aryle stériquement encombrés [4-5]. À l'heure actuelle, les catalyseurs les plus performants utilisent comme ligands des monophosphines basiques et encombrées, en particulier les phosphines de Buchwald, qui comportent le motif 2,2'-biphényle (I) [6-8], les *N*-aryl-pyrrolylphosphines (II) de Beller et Zapf [9], ainsi que la phosphine de Tsuji (III), une variante étendue des phosphines de Buchwald [10] (figure 2). Bien que des ligands monophosphines à substituants alkyle soient préconisés pour favoriser l'étape d'addition oxydante [11], Gebbink a montré récemment que les triarylphosphines de type IV, de structure dendrimère, pouvaient aussi catalyser efficacement le couplage

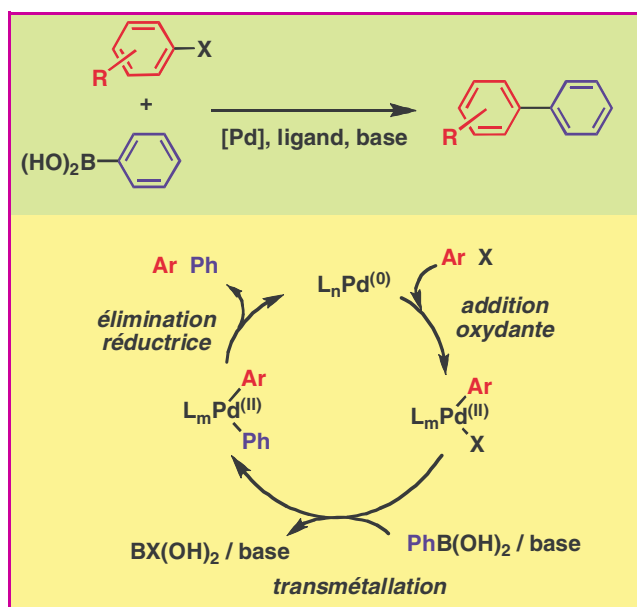


Figure 1 - Mécanisme de la réaction de Suzuki-Miyaura entre un halogénure d'aryle et l'acide phénylboronique.

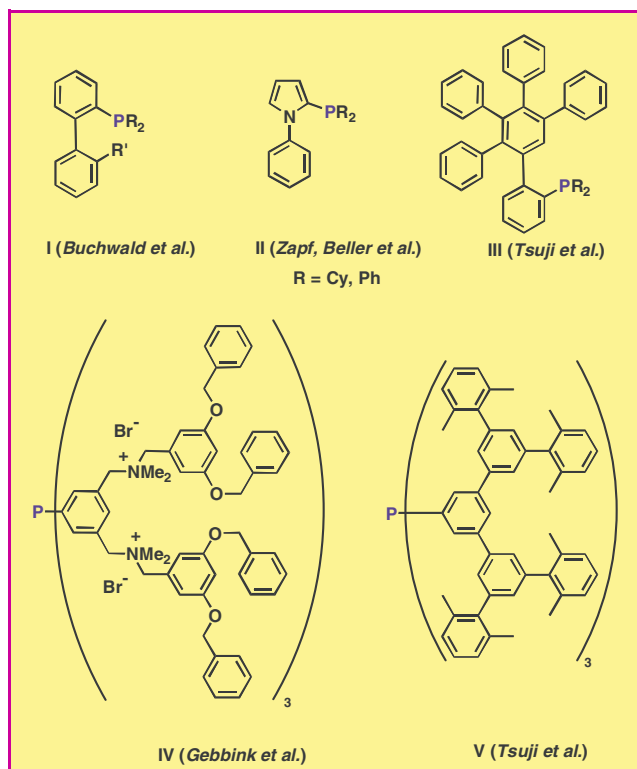


Figure 2 - Exemples de monophosphines (I-V) performantes en couplage de Suzuki-Miyaura.

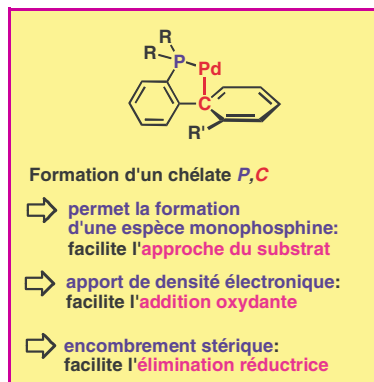


Figure 3 - Propriété des ligands de type I-III (interaction P,C via nuage  $\pi$ -aromatique).

entre halogénures d'aryle et acides arylboroniques [12]. Ces monophosphines possèdent toutes un second site de coordination, identifié dans le cas des ligands I-III comme étant l'atome de carbone *ipso* de l'aromatique non porteur de l'atome de phosphore (figure 3) ou, dans le cas de la phosphine IV, de l'un des atomes d'oxygène. Ce second point d'accroche confère potentiellement à ces ligands un comportement chélateur, voire hémilabile, durant le cycle catalytique. L'influence d'un tel comportement sur le mécanisme de la réaction est triple. La formation transitoire d'un chélate permet en effet : i) de déplacer l'équilibre  $PdL_2 = PdL + L$  vers la formation d'une espèce monoligandée de palladium qui facilite l'approche du substrat  $ArX$ , ii) de maintenir une densité électronique élevée du centre métallique de façon à favoriser l'étape d'addition oxydante, iii) d'exercer une pression stérique renforcée sur les deux entités aromatiques liées au palladium, facilitant ainsi l'étape d'élimination réductrice [10, 13-15] (figure 4).

Goto et Tsuiji ont montré que l'utilisation d'une triarylephosphine ne constituait pas en soi un obstacle à la réalisation de réactions de couplage avec des chlorures d'aryle. Ainsi la phosphine très encombrée V, dans laquelle l'atome de phosphore se trouve niché au fond d'un bol, s'est avérée efficace pour ce type de transformation [16-17]. La

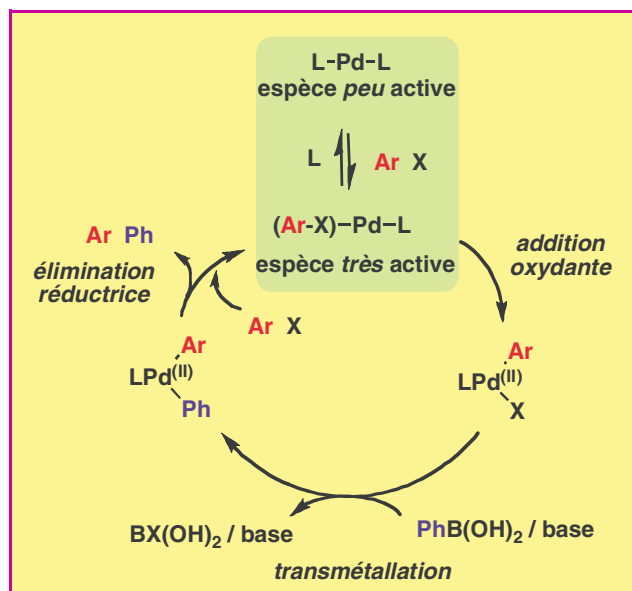


Figure 4 - Mécanisme du couplage de Suzuki-Miyaura catalysé par un système palladium/monophosphine encombrée.

particularité de ce type de ligand est de pouvoir engendrer uniquement des complexes monophosphine.

## Les calixarénylphosphines

Un autre travail mettant en relief l'importance de facteurs stériques sur le déroulement d'une catalyse Suzuki-Miyaura concerne l'utilisation des calixarénylphosphines 1-5 [18] (figure 5). Ces coordinats bâtis sur une cavité conique sont chimiquement très robustes et leur synthèse ne présente aucune difficulté particulière (figure 6). À la différence des ligands I-IV, ces cinq triarylphosphines ne disposent, en dehors du phosphore, d'aucun autre atome coordonateur, ce qui exclut donc la formation d'un chélate.

L'étude des propriétés complexantes de ces ligands a montré que ceux-ci pouvaient aussi bien former des complexes dans lesquels l'atome métallique est positionné au-dessus de la cavité (figure 7a), que des complexes où l'axe P-M pointe vers l'extérieur de la cavité (figure 7b). Pour un complexe dans lequel le vecteur P-M pointe vers l'axe du

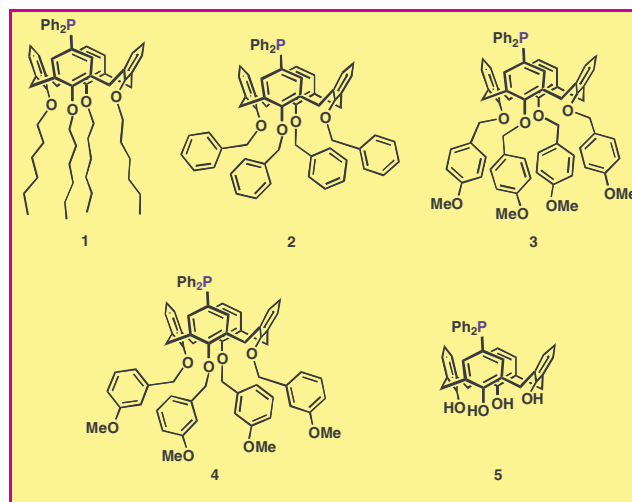


Figure 5 - Monophosphines bâties sur une plate-forme calix[4]arène.

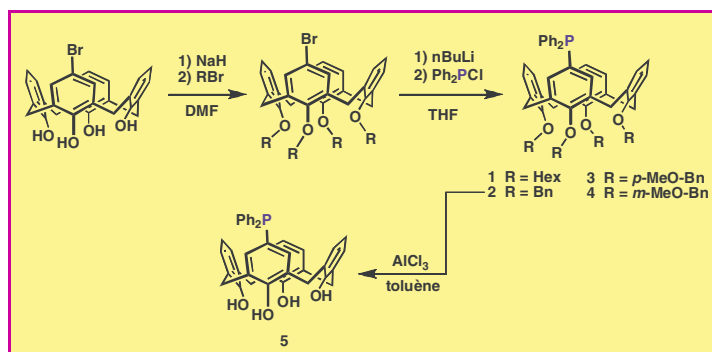


Figure 6 - Synthèse des monophosphines 1-5.

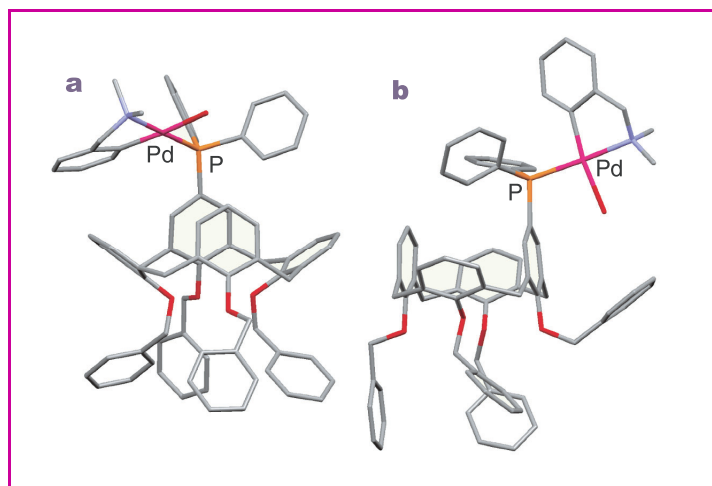


Figure 7 - Deux structures cristallographiques distinctes du complexe  $[Pd(o-Me_2CH_2C_6H_4)(H_2O) \cdot 2]$  montrant deux orientations possibles du vecteur P-Pd.

Par souci de clarté, les anions  $[BF_4]^-$  et le solvant de cristallisation,  $CH_2Cl_2$ , ont été supprimés.

calixarène, l'angle de Tolman [19] du ligand complexé est d'environ  $35^\circ$  supérieur à son équivalent dans un complexe où la liaison P-M est exo-orientée (figure 8). On retiendra donc que l'encombrement stérique d'une calixarénylphosphine dépend de la position du métal par rapport à la cavité conique.

Les monophosphines 1-5 ont été évaluées en réaction de couplage de Suzuki-Miyaura catalysée par du palladium. Les systèmes catalytiques ont été générés *in situ* dans le dioxane en combinant acétate de palladium, monophosphine et NaH. Ils se sont avérés particulièrement performants vis-à-vis des bromures d'aryle montrés dans la figure 9. Des conversions quasiment totales ont été observées avec des substrats non stériquement encombrés, en une heure, à  $100^\circ C$  et employant un ratio ArBr/Pd de 100 000:1 (soit une charge catalytique de 10 ppm en palladium). Le 2-bromoanisole, substrat stériquement encombré, est quant à lui converti à 80 % dans ces conditions. En réduisant la charge catalytique à 1 ppm en palladium, les activités des systèmes catalytiques augmentent (figure 9). La valeur maximale de la fréquence de rotation ( $TOF = 321\ 000\ mol(ArBr) \cdot mol(Pd)^{-1} \cdot h^{-1}$ ) a été observée pour le couplage entre le 4-bromotoluène et l'acide phénylboronique, en employant le ligand comportant quatre fonctions *p*-méthoxybenzyle (3).

Comme constaté par d'autres auteurs [20], aucune différence significative d'activité n'a été enregistrée lorsque la réaction catalytique est réalisée avec un ou deux équivalents de monophosphine par atome de palladium. Cette observa-

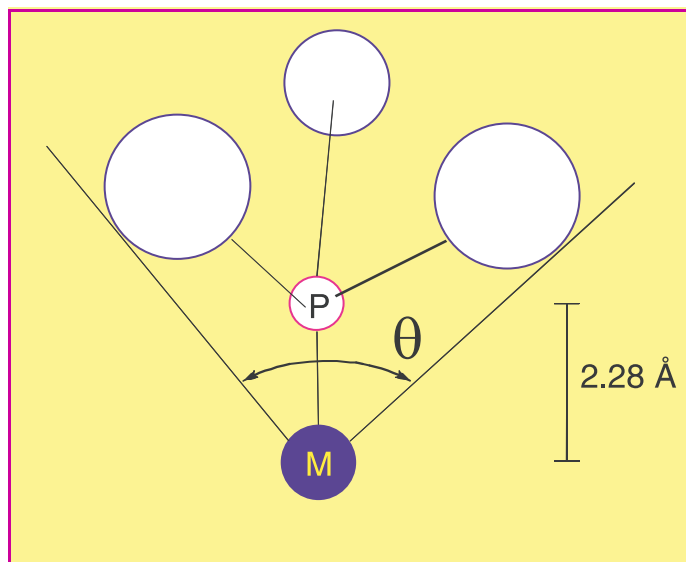


Figure 8 - Angle de Tolman  $\theta$  d'une phosphine tertiaire. Cet angle est défini comme l'angle au sommet d'un cône partant du métal (placé arbitrairement à  $2,28\ \text{Å}$  de l'atome de phosphore) et qui circonscrit les trois substituants de l'atome de phosphore.

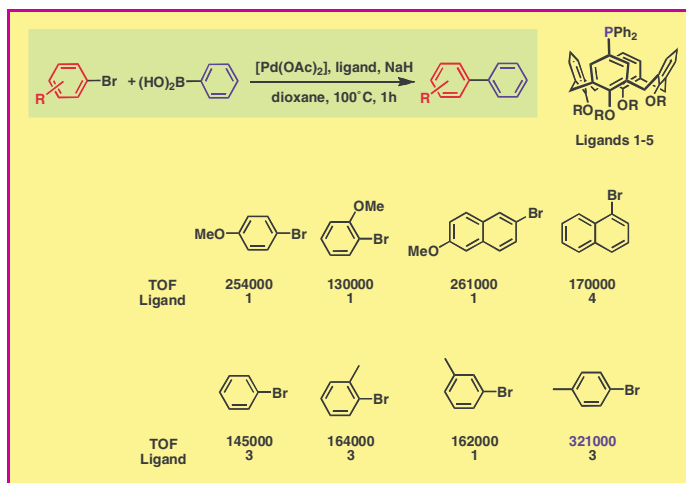


Figure 9 - Activités maximales observées lors du couplage de Suzuki-Miyaura de divers bromures d'aryle avec une charge catalytique de 1 ppm en palladium.

Fréquences de rotation (TOF) exprimées en  $mol(ArBr) \cdot mol(Pd)^{-1} \cdot h^{-1}$ .

tion suggère que les espèces actives contiennent une seule monophosphine par atome de palladium. Néanmoins, afin d'accroître la durée de vie du catalyseur, un ratio L/Pd de 2:1 a systématiquement été employé. Ainsi, lors de l'arylation du 4-bromotoluène catalysée par le système  $[Pd(OAc)_2]/3$ , qui a été réalisée avec un nombre de cycles catalytiques (TON) de  $14,5 \times 10^6\ mol(ArBr) \cdot mol(Pd)^{-1}$  sur trois jours, aucune désactivation n'a été observée durant les seize premières heures de réaction.

Le couplage de Suzuki-Miyaura avec des chlorures d'aryle reste plus délicat, et en fait, peu de monophosphines permettent la formation de biaryles selon ces conditions [10, 17]. Les systèmes catalytiques à base de calix[4]arène-monophosphines convertissent quasiment quantitativement les chlorures d'aryle montrés en figure 10 avec une charge en palladium de 1 % à  $100^\circ C$  dans le dioxane. Comme attendu, le 1-chloro-4-nitrobenzène, substrat activé, est plus facilement converti que le 4-chloroanisole et le

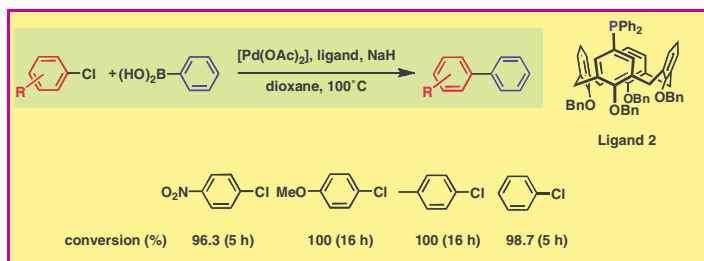


Figure 10 - Couplages de Suzuki-Miyaura de divers chlorures d'aryle réalisés avec **2** et une charge catalytique de 1 % en palladium.

4-chlorotoluène. Ceci s'explique par une étape d'addition oxydante plus rapide avec ce substrat qu'avec les substrats désactivés tels que le 4-chloroanisole ou le 4-chlorotoluène (figure 10).

## Origine de l'efficacité des calixarène-monophosphines

Comment expliquer l'efficacité remarquable des calixarène-monophosphines ? Pour répondre à cette question et afin de déterminer l'influence éventuelle d'effets stériques et/ou électroniques, les triarylphosphines **1-5** ont été comparées à la triphénylphosphine ainsi qu'à la (4-benzyloxyphényl)diphénylphosphine,  $\text{Ph}_2\text{P}(p\text{-BnOPh})$ , cette dernière ayant une basicité très proche de celle des calixarénylphosphines. Ces deux ligands dont l'encombrement est comparable conduisent chacun à des conversions environ trois à quatre fois plus faibles que celles obtenues en présence des calixarénylphosphines. Avec une triarylphosphine beaucoup plus encombrée, la *tris*-2-tolylphosphine ( $\text{P}(o\text{-tolyl})_3$ ), des conversions similaires ont été observées.

Pour savoir si les calixarénylphosphines ont un réel potentiel en catalyse Suzuki-Miyaura, il fallait naturellement les comparer aussi à une phosphine de type Buchwald, autrement dit à un coordinaat appartenant à une classe de ligands particulièrement performants en couplage de Suzuki-Miyaura [20-21]. Le ligand de référence choisi est le 2-diphénylphosphanyl-2'-méthylbiphényle (**7**). Cette phosphine à pouvoir  $\sigma$ -donneur moyen [19] n'est certainement pas la phosphine la plus performante issue de la famille de type Buchwald, mais s'agissant d'une triarylphosphine, elle peut directement être comparée aux ligands **1-5**. Les tests montrent que dans la grande majorité des cas, les performances des calixarénylphosphines sont supérieures à celles du ligand de référence (voir tableau).

Il est désormais admis que les intermédiaires monophosphine de Pd(0) possèdent une barrière d'activation plus faible pour l'étape d'addition oxydante que les intermédiaires  $[\text{PdL}_2]$  [22-24]. Il en résulte que tout déplacement de l'équilibre entre les espèces  $[\text{Pd}^{(0)}\text{L}_2]$  et  $[\text{Pd}^{(0)}\text{L}(\text{ArX})]$  en faveur de l'espèce monoligandée favorise l'étape d'addition oxydante et, lorsque cette dernière est l'étape cinétiquement limitante (ce qui est généralement le cas pour les bromures d'aryle), augmente la vitesse globale du couplage (figure 4).

La formation d'une espèce  $[\text{PdL}]$  à partir de  $[\text{PdL}_2]$  dépendant principalement de l'encombrement stérique de la phosphine, il est raisonnable d'admettre qu'une fraction des complexes formés au cours de la catalyse avec les calixarénylphosphines sont des complexes comportant un ligand présentant un encombrement maximal, en l'occurrence où le vecteur P-M est orienté vers l'axe du calixarène. Un facteur qui pourrait contribuer à orienter préférentiellement le vecteur Pd-P vers l'axe du calixarène est la propension qu'ont ces ligands à piéger des fragments aromatiques au sein de la cavité. Cette propriété a été mise en évidence dans des complexes de type  $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cymène})(\text{calixarénylphosphine})]$  [25-26]. Elle est vérifiée aussi bien à l'état solide qu'en solution. Dans ces complexes, l'entité Ru-arène est maintenue de manière permanente à l'intérieur de la cavité via des interactions  $\pi\text{-}\pi$  entre le coordinaat  $\eta^6\text{-arène}$  et deux noyaux phénoliques distaux du calix[4]arène (figure 11a). On peut imaginer qu'une interaction supramoléculaire analogue se produise en début de cycle catalytique lors des réactions de Suzuki-Miyaura avec les phosphines **1-5**, conduisant alors à des intermédiaires  $[\text{Pd}^{(0)}\text{L}(\text{ArX})]$  ayant l'entité  $\pi$ -coordinée ArX piégée dans la cavité (figure 11b). La formation d'une

Tableau - Comparaison entre les monophosphines dérivées de calix[4]arène et la triarylphosphine **7** en couplage de Suzuki-Miyaura.

Conditions :  $[\text{Pd}(\text{OAc})_2]$  ( $5 \times 10^{-6}$  mmol), monophosphine ( $1 \times 10^{-5}$  mmol, 2 équiv./Pd), ArBr (0,5 mmol),  $\text{PhB}(\text{OH})_2$  (1,0 mmol), NaH (1,0 mmol), dioxane (1,5 mL), décane (0,050 mL), 100 °C, 1 h.

ArBr	<chem>MeO-C6H4-Br</chem>	<chem>C6H4-Br</chem> (para)	<chem>C6H4-Br</chem> (ortho)	<chem>C6H4-Br</chem> (meta)
conv. (%)	25,4 ( <b>1</b> )	32,1 ( <b>3</b> )	16,4 ( <b>3</b> )	20,1 ( <b>3</b> )
( <b>7</b> ) conv. (%)	35,5	21,4	11,9	9,7

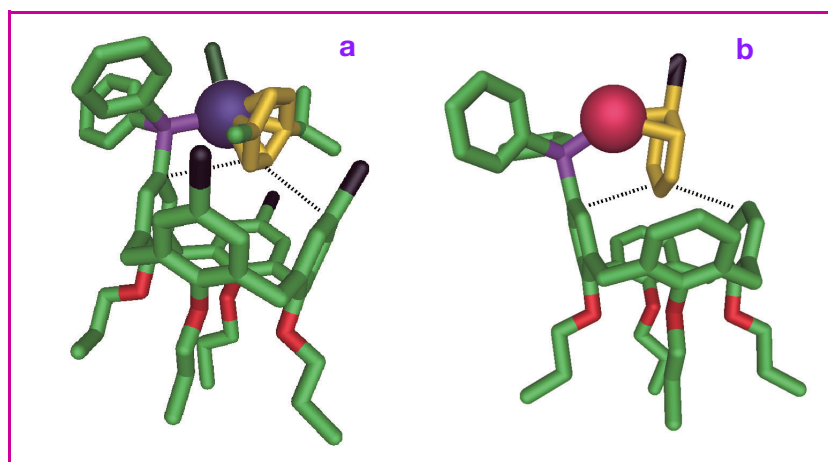


Figure 11 - Interactions supramoléculaires entre l'aromatique coordinaat au centre métallique et deux unités phénoliques du calix[4]arène a) dans un complexe  $[\text{RuCl}_2(\eta^6\text{-}p\text{-cymène})\text{L}]$  et b) dans l'espèce hypothétique  $[\text{Pd}^{(0)}\text{L}(\text{ArX})]$  ( $\text{L}$  = calixarénylphosphine). Ru en bleu, Pd en rouge, P en violet. Les cycles aromatiques de couleur jaune sont des entités  $\pi$ -liées au métal.

telle espèce permettrait donc d'immobiliser le ligand dans un état d'encombrement maximum, et incidemment de favoriser la formation d'une espèce monoligandée.

## Perspectives

Les résultats présentés ci-dessus constituent une nouvelle démonstration que le positionnement d'une cavité réceptrice à proximité d'un centre métallique peut considérablement influencer le comportement catalytique de ce dernier. La faculté pour les calixarénylphosphines de fonctionner, lors d'une réaction de Suzuki-Miyaura, en tant que chélateur supramoléculaire permet à ces ligands d'accroître artificiellement leur encombrement stérique et d'impacter ainsi favorablement sur la cinétique globale du cycle catalytique.

Cette étude ouvre donc de nouvelles perspectives pour l'utilisation de cavités coniques dans des réactions de catalyse homogène impliquant des intermédiaires dans lesquels un récepteur pourra jouer le rôle de seconde sphère de coordination. Des résultats très récents obtenus en couplage Kumada-Tamao-Corriu confortent cette idée [27].

Les auteurs remercient l'Université de Strasbourg et le CNRS pour leur soutien.

## Références

- [1] Miyaura N., Yanagi T., Suzuki A., *Synth. Commun.*, **1981**, 11, p. 513.  
 [2] Corbet J.-P., Mignani G., *Chem. Rev.*, **2006**, 106, p. 2651.  
 [3] Suzuki A., *Nobel Lecture*, 8 déc. **2010** ([www.nobelprize.org/mediaplayer/index.php?id=1426](http://www.nobelprize.org/mediaplayer/index.php?id=1426)).  
 [4] Miyaura N., Suzuki A., *Chem. Rev.*, **1995**, 95, p. 2457.  
 [5] Zapf A., Beller M., *Chem. Commun.*, **2005**, p. 431.  
 [6] Wolfe J.P., Singer R.A., Yang B.H., Buchwald S.L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, p. 9550.  
 [7] Yin J., Rainka M.P., Zhang X.-X., Buchwald S.L., *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, p. 1162.  
 [8] Billingsley K., Buchwald S.L., *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, p. 3358.  
 [9] Zapf A., Jackstell R., Rataboul F., Riermeier T., Monsees A., Fuhrmann C., Shaikh N., Dingerdissen U., Beller M., *Chem. Commun.*, **2004**, p. 38.  
 [10] Iwasawa T., Komano T., Tajima A., Tokunaga M., Obora Y., Fujihara T., Tsuji Y., *Organometallics*, **2006**, 25, p. 4665.  
 [11] Hill L.L., Moore L.R., Huang R., Craciun R., Vincent A.J., Dixon D.A., Chou J., Woltermann C.J., Shaughnessy K.H., *J. Org. Chem.*, **2006**, 71, p. 5117.  
 [12] Snelders D.J.M., van Koten G., Gebbink K.R.J.M., *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, 131, p. 11407.  
 [13] Walker S.D., Barder T.E., Martinelli J.R., Buchwald S.L., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, 43, p. 1871.  
 [14] Barder T.E., Walker S.D., Martinelli J.R., Buchwald S.L., *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, p. 4685.  
 [15] Barrios-Landeros F., Hartwig J.F., *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, p. 6944.  
 [16] Ohzu Y., Goto K., Kawashima T., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, 42, p. 5714.  
 [17] Ohta H., Tokunaga M., Obora Y., Iwai T., Iwasawa T., Fujihara T., Tsuji Y., *Org. Lett.*, **2007**, 9, p. 89.  
 [18] Monnereau L., Sémeril D., Matt D., Toupet L., *Chem. Eur. J.*, **2010**, 16, p. 9237.  
 [19] Tolman C.A., *Chem. Rev.*, **1977**, 77, p. 313.  
 [20] Martin R., Buchwald S.L., *Acc. Chem. Res.*, **2008**, 41, p. 1461.  
 [21] Mauger C.C., Mignagni G.A., *Aldrichimica Acta*, **2006**, 39, p. 17.  
 [22] Braga A.A.C., Ujaque G., Maseras F., *Organometallics*, **2006**, 25, p. 3647.  
 [23] Li Z., Fu Y., Guo Q.-X., Liu L., *Organometallics*, **2008**, 27, p. 4043.  
 [24] Xue L., Lin Z., *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, 39, p. 1692.  
 [25] Lejeune M., Jeunesse C., Matt D., Kyritsakas N., Welter R., Kintzinger J.-P., *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **2002**, p. 1642.  
 [26] Sameni S., Lejeune M., Jeunesse C., Matt D., Welter R., *Dalton Trans.*, **2009**, p. 7912.  
 [27] Monnereau L., Sémeril D., Matt D., *Chem. Commun.*, **2011**, 47, p. 6626.



L. Monnereau



D. Sémeril



D. Matt

**Laure Monnereau** est chercheur au Karlsruhe Institut of Technology (KIT), Allemagne.

**David Sémeril** est chargé de recherche CNRS et **Dominique Matt**, directeur de recherche CNRS, à l'Université de Strasbourg, Laboratoire de Chimie Inorganique Moléculaire et Catalyse\*.

\* Laboratoire de Chimie Inorganique Moléculaire et Catalyse, Institut de Chimie, UMR 7177 CNRS/Université de Strasbourg, F-67008 Strasbourg Cedex. Courriels : [dsemeril@unistra.fr](mailto:dsemeril@unistra.fr) ; [dmatt@unistra.fr](mailto:dmatt@unistra.fr)



**www.lactualitechimique.org**  
Connaissez-vous bien le site de l'AC ?

**Vous y trouverez :**

- le sommaire et l'éditorial du dernier numéro
- des actualités
- un moteur de recherche

**Et aussi :**

- les articles en ligne (certains accessibles gratuitement, d'autres au prix de 4 €)
- les archives des numéros thématiques (depuis 1999) ou à rubriques (depuis 2000)

**Sans oublier que vous pouvez également :**

- acheter un numéro en pdf
- vous abonner à la version électronique

Alors vite, à votre souris !