

# Couplages mixtes catalysés par le fer, le cobalt et le chrome

Sarah Fernandez, Andreas K. Steib, Olesya M. Kuzmina et Paul Knochel

**Résumé** Le couplage mixte catalysé par un métal de transition est une des réactions de formation de liaisons C-C les plus utilisées en recherche pharmaceutique et agrochimique. En vue d'une alternative au palladium, le fer, le cobalt ou encore le chrome ont déjà montré leur efficacité. Cet article présente quelques travaux récents de notre laboratoire concernant des réactions de couplage catalysées par ces trois métaux de transition.

**Mots-clés** Fer, cobalt, chrome, réactions de couplage, catalyse.

**Abstract** Iron-, cobalt- and chromium-catalyzed cross-coupling reactions

Transition-metal catalyzed cross-coupling reaction is one of the most used C-C bond forming reactions in pharmaceutical and agrochemical research. In order to replace palladium, iron, cobalt and chromium proved already their efficiency. This article presents our recent work on cross-coupling reactions catalyzed by these three transition metals.

**Keywords** Iron, cobalt, chromium, cross-coupling, catalysis.

Les complexes de métaux de transition sont d'excellents catalyseurs permettant la formation de nouvelles liaisons carbone-carbone de façon très efficace dans les situations classiques de chimie organique.

Le palladium est certainement le métal qui a trouvé le plus d'applications en synthèse organique. Cependant, son prix excessif (10,018 €/mol [1]) ainsi que sa grande toxicité (ORL-Rat LD<sub>50</sub> = 2 700 mg/kg [2]) ont conduit à la recherche de métaux alternatifs respectant davantage l'environnement, plus abordables, et possédant malgré tout des propriétés chimiques intéressantes permettant la formation de nouvelles molécules carbonées polyfonctionnelles. Dans ce sens, les travaux pionniers des groupes de Gérard Cahiez [3], de Corinne Gosmini [4] et de Janine Cossy [5] en France ont popularisé la catalyse au fer [6] (FeCl<sub>2</sub> : ORL-Rat LD<sub>50</sub> = 450 mg/kg [2] ; 398 €/mol [1]) et au cobalt [7] (CoCl<sub>2</sub> : ORL-Rat LD<sub>50</sub> = 766 mg/kg [2] ; 98 €/mol [1]).

Dans ce court article, nous souhaitons présenter les travaux récents effectués dans notre laboratoire de l'Université Ludwig-Maximilians de Munich décrivant l'utilisation du fer, du cobalt et du chrome comme catalyseurs efficaces dans la formation de produits de couplages mixtes.

## Préparation d'hétérocycles azotés utilisant une catalyse au fer ou au cobalt

Le couplage mixte impliquant des halogénures *N*-hétérocycliques est difficile si l'on utilise une catalyse au palladium ou au nickel. En revanche, les sels de Fe(II) ou de Fe(III) ont trouvé de nombreuses applications [8].

Nous avons récemment pu montrer que la présence d'un co-solvant tel que le méthyl *tert*-butyl éther, solvant étheré populaire dans le milieu industriel grâce à son haut point d'ébullition et sa tendance à former beaucoup moins de peroxydes explosifs,

permet d'améliorer le couplage mixte entre différents chlorures hétérocycliques (quinoléine, isoquinoléine, pyridine, pyrimidine...) et une variété de réactifs de Grignard aromatiques [9].

Le champ d'application de cette méthode a pu être étendu en observant que la quinoléine elle-même (**1**) peut se coordonner au fer et fortement catalyser les réactions de couplage mixte [10]. Ainsi, la réaction du dérivé chloropyrimidique (**2**) avec le chlorure de phénylmagnésium conduit au produit désiré (**3**) en 5 minutes à 25 °C en présence de 7 % de quinoléine, avec un rendement isolé de 89 %. En l'absence de quinoléine, un temps de réaction de 2 h à 25 °C est requis et le rendement isolé en produit **3** n'est seulement que de 76 % (figure 1).

Suite à un criblage, nous avons pu rapidement montrer que cette réaction peut également être catalysée par l'isoquinoléine (**4**). Dans ce cas, non seulement une catalyse au fer est possible, mais le couplage mixte promu par le cobalt est dorénavant envisageable. Ainsi, la réaction de la chloropyridine **5** avec un organomagnésien aromatique est achevée en 10 minutes à 25 °C en présence de 3 % de CoCl<sub>2</sub>, conduisant à la pyridine arylée **6** avec un rendement isolé de 71 %. Un couplage hautement chimiosélectif avec la pyrimidine polyhalogénée **7** et un réactif de Grignard aromatique nous donne la pyrimidine diarylée **8** avec un rendement de 70 % en présence de 10 % d'isoquinoléine (**4**) (figure 2) [10].

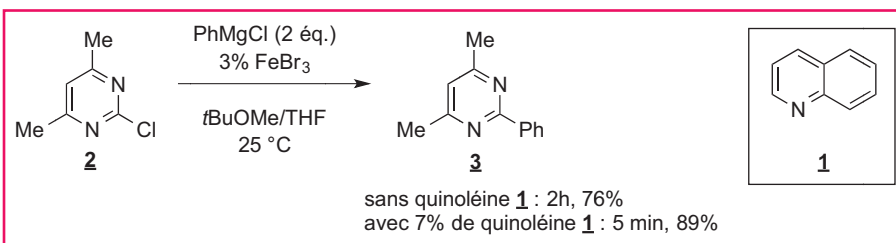


Figure 1 - Effet catalytique de la quinoléine sur le couplage mixte d'une chloropyrimidine **2** avec PhMgCl.

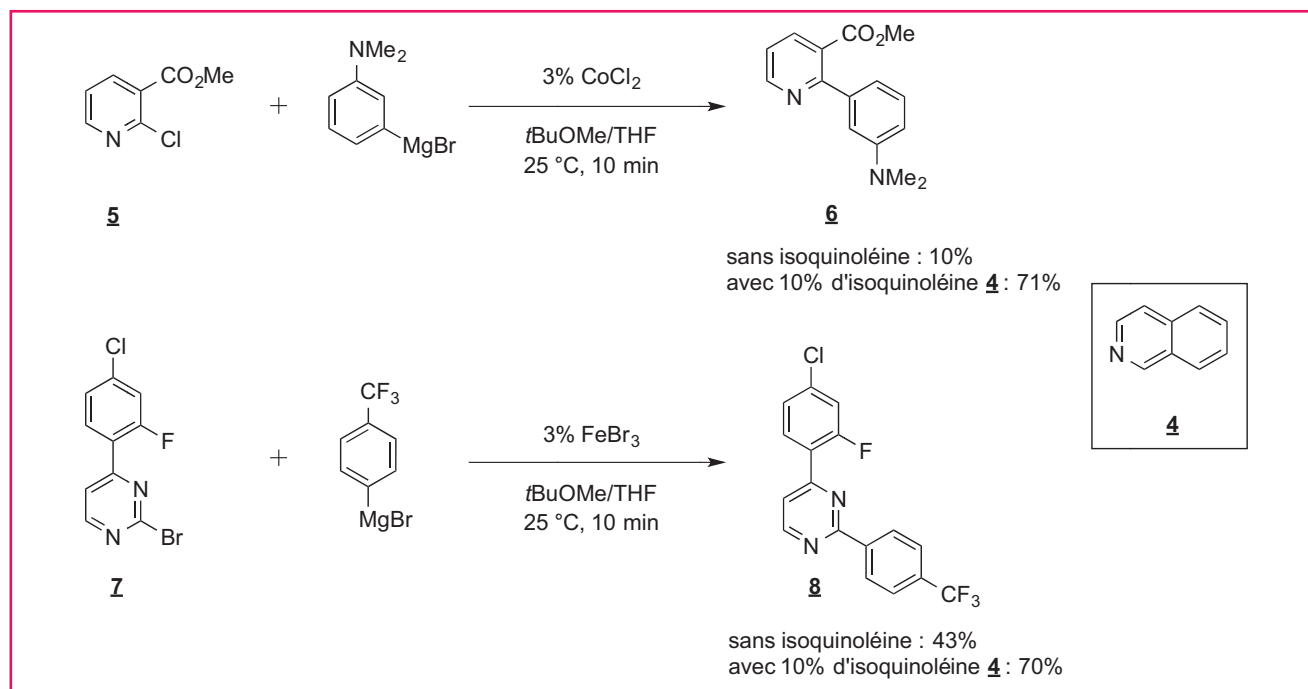


Figure 2 - Couplages mixtes catalysés par le fer ou le cobalt en présence de 10 % d'isoquinoline.

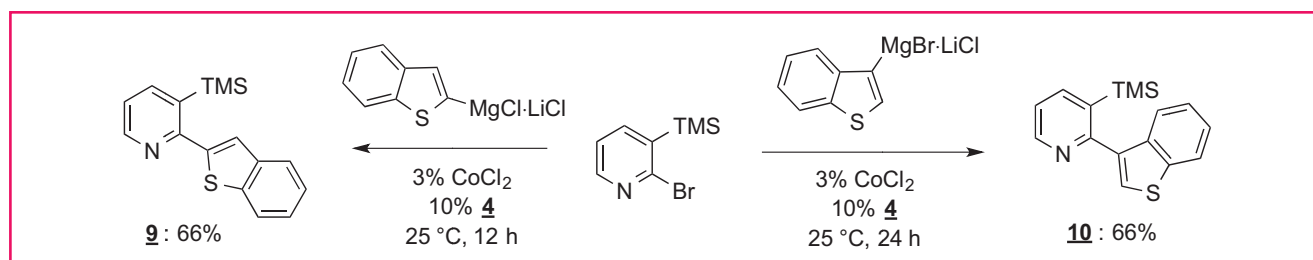
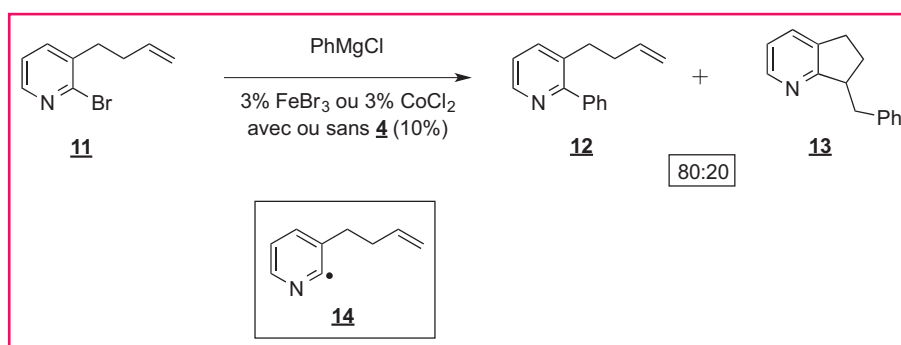
Figure 3 - Couplages mixtes entre deux hétérocycles en présence de 3 % de  $\text{CoCl}_2$  et 10 % d'isoquinoline (4).

Figure 4 - Le mécanisme de la réaction de couplage possède un caractère radicalaire.

tions de couplage habituelles (en présence ou en l'absence d'isoquinoline), non seulement au produit de couplage usuel **12**, mais aussi au composé bicyclique **13**. Ceci nous indique qu'une espèce radicalaire telle que **14** est impliquée au moins partiellement dans cette réaction de couplage (figure 4) [10].

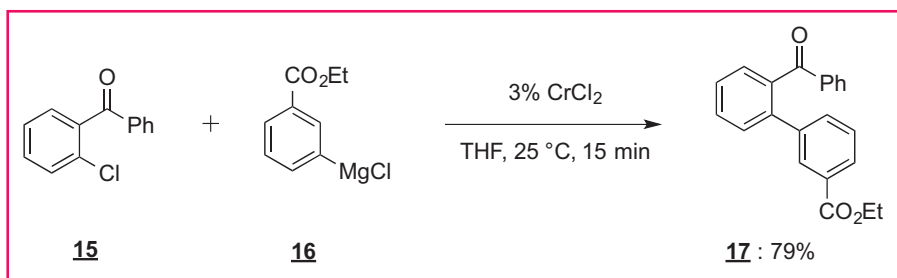
### Réactions de couplage mixte catalysées par les sels de chrome

Cette réaction peut être étendue à l'emploi d'organomagnésiens hétérocycliques utilisant aussi bien le cobalt que le fer en tant que catalyseur. L'emploi de  $\text{CoCl}_2$  conduit à des rendements sensiblement supérieurs et permet de préparer des composés reliant deux hétérocycles différents, tels que **9** et **10** (figure 3) [10].

Une brève étude mécanistique nous a permis de suggérer la présence d'espèces radicalaires intermédiaires, notamment par la présence de produits d'homocouplage. Effectivement, le couplage d'une bromopyridine (**11**) portant en position 3 une chaîne insaturée conduit, dans les réac-

Les réactions de couplage au fer ou au cobalt comportent néanmoins quelques désavantages. En effet, un champ d'application restreint ainsi que la formation de produits secondaires d'homocouplages du réactif de Grignard limitent l'application de cette méthode.

Contrairement au fer ou au cobalt, l'utilisation du chrome [11] permet de négliger ces inconvénients, tout en présentant un prix et une toxicité acceptables (1,130 €/mol [1]; ORL-Rat  $\text{LD}_{50}$  ( $\text{Cr}^{\text{VI}}$ ) = 1,870 mg/kg [2]). En effet, la réaction de la 2-chloropyridine avec le chlorure de phénylmagnésium conduit à la 2-phénylpyridine avec un rendement de 90 % et à la formation de moins de 1 % de biphenyle. Cette réaction

Figure 5 - Couplage aryle-aryle catalysé par le CrCl<sub>2</sub> (3 %).

de couplage permet d'utiliser une large gamme de magnésiens aromatiques ou hétérocycliques. Le couplage peut notamment être réalisé entre un aromatique chloré tel que **15** avec un magnésien aromatique fonctionnalisé tel que **16**. Le produit attendu **17** est obtenu avec un rendement de 79 % en 15 minutes à 25 °C (figure 5).

## Conclusions

L'emploi de sels de fer, de cobalt et de chrome semble très prometteur pour promouvoir des réactions de couplage mixte avec de bons rendements et dans des conditions de réaction très douces. Le champ d'application de ces réactions est actuellement à l'étude.

## Notes et références

- [1] Prix pour des catalyseurs anhydres chez Sigma Aldrich ou Alfa Aesar en juin 2013 (qualité 97-99 %).
- [2] ORL-Rat DL<sub>50</sub>: dose létale médiane par ingestion chez le rat. Valeurs de toxicité données par l'IFA (Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung) en juin 2013.
- [3] Concernant le cobalt : a) Cahiez G., Chaboche C., Duplais C., Moyeux A., A new efficient catalytic system for the chemoselective cobalt-catalyzed cross-coupling of aryl Grignard reagents with primary and secondary alkyl bromides, *Org. Lett.*, **2008**, *11*, p. 277 ; b) Cahiez G., Chaboche C., Duplais C., Giulliani A., Moyeux A., Cobalt-catalyzed cross-coupling reaction between functionalized primary and secondary alkyl halides and aliphatic Grignard reagents, *Adv. Synth. Catal.*, **2008**, *350*, p. 1484 ; c) Cahiez G., Moyeux A., Cobalt-catalyzed cross-coupling reactions, *Chem. Rev.*, **2010**, *110*, p. 1435. Concernant le fer : d) Cahiez G., Moyeux A., Buendia J., Duplais C., Manganese or iron-catalyzed homocoupling of Grignard reagents using atmospheric oxygen as an oxidant, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, p. 13788 ; e) Cahiez G., Foulgoc L., Moyeux A., Iron-catalyzed oxidative heterocoupling between aliphatic and aromatic organozinc reagents: a novel pathway for functionalized aryl-alkyl cross-coupling reactions, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, p. 2969.
- [4] a) Gosmini C., Begouin J.-M., Moncomble A., Cobalt-catalyzed cross-coupling reactions, *Chem. Comm.*, **2008**, *28*, p. 3221 ; b) Gosmini C., Moncomble A., Cobalt-catalyzed cross-coupling reactions of aryl halides, *Isr. J. Chem.*, **2010**, *50*, p. 568.
- [5] Concernant le cobalt : a) Nicolas L., Izquierdo E., Angibaud P., Stansfield I., Meerpoel L., Reymond S., Cossy J., Cobalt-catalyzed diastereoselective synthesis of C-furanosides: total synthesis of (-)-isoalcoholone, *J. Org. Chem.*, **2013**, *78*, p. 11807. Concernant le fer : b) Guérinot A., Reymond S., Cossy J., Iron-catalyzed cross-coupling of alkyl halides with alkenyl Grignard reagents, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, p. 6521 ; c) Cantagrel G., de Carné-Carnavalet B., Meyer C., Cossy J., Iron trichloride-promoted cyclization of o-alkynylaryl isocyanates: synthesis of 3-(chloromethylene)oxindoles, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, p. 4262 ; d) Bensoussan C., Rival N., Hanquet G., Colobert F., Reymond S., Cossy J., Iron-catalyzed cross-coupling between C-bromo mannopyranoside derivatives and a vinyl Grignard reagent: toward the synthesis of the C31-C52 fragment of amphinol 3, *Tetrahedron*, **2013**, *69*, p. 7759 ; e) Cornil

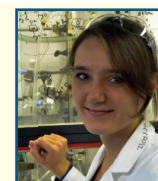
- J., Guérinot A., Reymond S., Cossy J., FeCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O, a catalyst for the diastereoselective synthesis of cis-isoxazolidines from N-protected δ-hydroxylamino allylic acetates, *J. Org. Chem.*, **2013**, *78*, p. 10273.
- [6] a) Bauer E.B., Recent advances in iron catalysis in organic synthesis, *Curr. Org. Chem.*, **2008**, *12*, p. 1341 ; b) Blanchard S., Derat E., Desage-El Murr M., Fensterbank L., Malacria M., Mouries-Mansuy V., Non-innocent ligands: new opportunities in iron catalysis, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2012**, *2012*, p. 376 ; c) Gopalaiah K., Chiral iron catalysts for asymmetric synthesis, *Chem. Rev.*, **2013**, *113*, p. 3248 ; d) Sun C.-L., Li B.-J., Shi Z.-J., Direct C-H transformation via iron catalysis, *Chem. Rev.*, **2011**, *111*, p. 1293.
- [7] a) Hess W., Treutwein J., Hilt G., Cobalt-catalyzed carbon-carbon bond formation reactions, *Synthesis*, **2008**, p. 3537 ; b) Gao K., Yoshikai N., Low-valent cobalt catalysis: new opportunities for C-H functionalization, *Acc. Chem. Res.*, **2014**, *47*, p. 1208.
- [8] a) Bolm C., Legros J., Le Paih J., Zani L., Iron-catalyzed reactions in organic synthesis, *Chem. Rev.*, **2004**, *104*, p. 6217 ; b) Shinokubo H., Oshima K., Transition metal-catalyzed carbon-carbon bond formation with Grignard reagents: novel reactions with a classic reagent, *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, p. 2081 ; c) Enthaler S., Junge K., Beller M., Sustainable metal catalysis with iron: from rust to a rising star?, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, p. 3317 ; d) Sherry B.D., Fürstner A., The promise and challenge of iron-catalyzed cross coupling, *Acc. Chem. Res.*, **2008**, *41*, p. 1500 ; e) Plietker B., *Iron catalysis in organic chemistry: Reactions and applications*, Wiley-VCH, **2008** ; f) Fürstner A., From oblivion into the limelight: iron (domino) catalysis, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, p. 1364.
- [9] Kuzmina O.M., Steib A.K., Flubacher D., Knochel P., Iron-catalyzed cross-coupling of N-heterocyclic chlorides and bromides with arylmagnesium reagents, *Org. Lett.*, **2012**, *14*, p. 4818.
- [10] Kuzmina O.M., Steib A.K., Markiewicz J.T., Flubacher D., Knochel P., Ligand-accelerated iron- and cobalt-catalyzed cross-coupling reactions between N-heteroaryl halides and aryl magnesium reagents, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, *52*, p. 4945.
- [11] Steib A.K., Kuzmina O.M., Fernandez S., Flubacher D., Knochel P., Efficient chromium(II)-catalyzed cross-coupling reactions between Csp<sup>2</sup> centers, *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, *135*, p. 15346.



S. Fernandez



A.K. Steib



O.M. Kuzmina

Sarah Fernandez, Andreas K. Steib et Olesya M. Kuzmina sont actuellement en thèse dans le laboratoire du professeur Paul Knochel (auteur correspondant) à l'Université Ludwig-Maximilians de Munich (Allemagne)\*.

Paul Knochel a reçu de nombreux prix et distinctions, notamment le prix Herbert C. Brown en 2014, la Médaille d'or Nagoya en 2012 ou encore le prix Karl Ziegler en 2009.



P. Knochel

\* Ludwig-Maximilians-Universität, Department of Chemistry, Butenandtstr. 5-13, Building F, D-81377 Munich.  
Courriel : paul.knochel@cup.uni-muenchen.de