

ADS DE CHIMIE

THÈME : ACTIVATION DE LIAISONS C-H

- Temps de préparation : 2 h
- Temps de présentation devant le jury : 15 min
- Entretien avec le jury : 25 min

DOCUMENTS FOURNIS

Article n°1 : « Les liaisons C(sp³)-H : les défis de leur fonctionnalisation sélective en synthèse organique », p 63 à 64, l'Actualité Chimique n°470, février 2022.

Article n°2 : « Fonctionnalisation C-H dirigée d'hétérocycles azotés », p 13 à 22 et 29 à 32, extrait de thèse, octobre 2018.

ANNEXE

Une classification périodique des éléments est fournie.

TRAVAIL À EFFECTUER

Présenter un exposé d'une quinzaine de minutes sur « l'activation de liaisons C-H » en utilisant les textes fournis et en faisant appel à votre culture personnelle.

Les liaisons C(sp³)-H : les défis de leur fonctionnalisation sélective en synthèse organique

Les premiers cours de chimie à l'université nous enseignent qu'une réaction de synthèse organique repose sur le concept de transformations de groupes fonctionnels pour la création de toutes sortes de liaisons (carbone-carbone ou carbone-hétéroatome). Dans cette logique, les réactions peuvent être classées selon qu'elles s'opèrent à partir d'alcènes, d'alcools, de dérivés carbonylés ou de composés halogénés, pour ne citer que quelques-unes des fonctions principales. En comparaison, la liaison C-H [1], réputée inerte notamment en raison de sa forte énergie de dissociation de l'ordre de 400-420 kJ.mol⁻¹, constitue le parent pauvre, relégué au rôle de figurant dans le squelette des molécules organiques. Ceci est d'autant plus vrai pour les alcanes dont les liaisons C-H sont dénuées de caractère électrophile ou nucléophile. Cette conception d'une liaison C-H spectatrice en synthèse a été battue en brèche par l'émergence des réactions dites de fonctionnalisation C-H catalytique. Ces transformations ont vu le jour avec la découverte de réactifs et catalyseurs qui induisent la conversion directe d'une liaison C-H en liaison C-C, C-O, C-N, etc. Elles ont abouti à un nouveau paradigme qui convainc le chimiste de synthèse de considérer désormais la liaison C-H comme un réel groupement fonctionnel [2] (figure 1). Toutefois, ces réactions de fonctionnalisation C-H posent des défis majeurs en matière de sélectivité [3]. En effet, tout composé organique se caractérisant par un squelette riche en liaisons C-H de réactivité très similaire, comment concevoir des méthodes efficaces pour la conversion régiosélective d'une seule de ces liaisons ? Plus généralement, peut-on envisager différentes conditions pour la fonctionnalisation « à façon » de chaque type de liaisons C-H, dans un objectif de diversité moléculaire ? Et de manière ultime, il est crucial de cibler des réactions de fonctionnalisation C-H énantiosélective pour avoir accès à des molécules énantio-pures aux multiples applications en catalyse ou sciences du vivant.

Chimie organique classique Transformations de groupements fonctionnels	Fonctionnalisation C-H La liaison C-H joue le rôle de groupement fonctionnel
$C-X \xrightarrow{\text{Couplage}} C-C$	$C-H \xrightarrow{\text{C-M}} C-C$
$C=C \xrightarrow{\text{Oxydation}} C-O$	$C-H \xrightarrow{\text{C-O}} C-O$
$C=O \xrightarrow{\text{Amination réductrice}} C-N$	$C-H \xrightarrow{\text{C-N}} C-N$

Figure 1.

Stratégie 1 : contrôle de la sélectivité par un effet directeur

L'approche la plus utilisée pour le contrôle de la sélectivité des réactions de fonctionnalisation C-H repose sur la présence d'un groupement directeur, par exemple de type 8-aminoquinoline (figure 2a). Ce groupement, aux propriétés basiques au sens de Lewis, est suffisamment coordonnant – mais pas trop non plus pour permettre

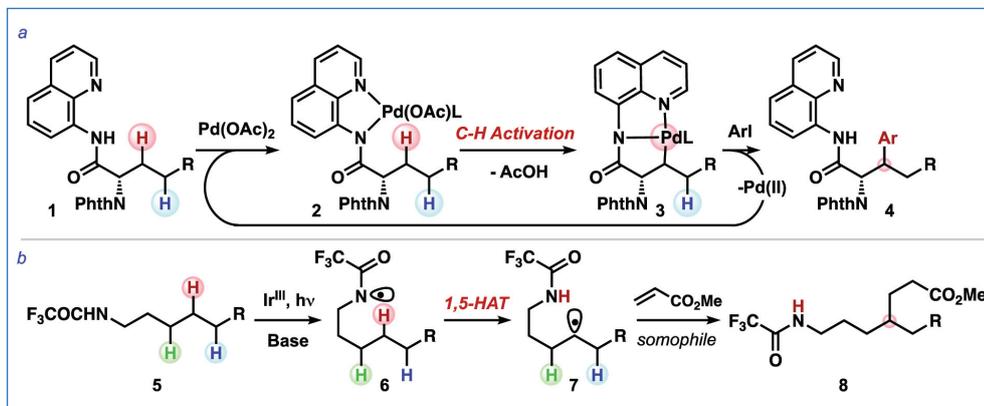


Figure 2.

la libération du complexe organométallique une fois le cycle catalytique accompli – pour se lier au complexe et le positionner au voisinage d'une liaison C-H spécifique [4]. La formation du métallacycle à cinq chaînons **3** à partir de l'intermédiaire **2** étant favorisée, le groupement directeur permet l'introduction sélective du groupement aryle en β de l'amide par une succession d'étapes d'addition oxydation puis d'élimination réductrice (en rouge, figure 2a).

Un même effet directeur peut être obtenu en exploitant la sélectivité d'un processus intramoléculaire. Ainsi, en s'inspirant de la réaction de Hofmann-Löffler-Freytag pour la formation de pyrrolidines à partir de N-haloamines, des réactions de fonctionnalisation C-H sélective ont été mises au point par des procédés radicalaires [5]. L'utilisation de la catalyse photoredox permet notamment de générer des radicaux amidyles **6** qui induisent un transfert d'atome d'hydrogène intramoléculaire. Généralement, ce transfert s'opère sélectivement à partir de l'hydrogène en δ (en rouge, figure 2b) pour des raisons enthalpiques (par rapport à la position γ en vert) ou entropiques (position ε en bleu). Le radical carboné résultant **7** peut être ensuite piégé, par exemple par l'acrylate de méthyle, composé somophile (la SOMO est une orbitale moléculaire semi-occupée), pour conduire au produit de fonctionnalisation C-H **8**.

Stratégie 2 : contrôle de la sélectivité par le substrat

Les stratégies précédentes permettent la fonctionnalisation efficace de liaisons C-H spécifiques. Cependant, de nombreuses liaisons restent inaccessibles dans ces conditions. Par ailleurs, ces approches sont inopérantes en l'absence de tout effet directeur, ce qui impose de concevoir d'autres stratégies non dirigées le cas échéant. Dans ce but, le chimiste peut capitaliser sur les propriétés intrinsèques des molécules organiques pour contrôler la sélectivité des réactions de fonctionnalisation C-H. Des facteurs électroniques et/ou des effets stériques peuvent contribuer à la conversion sélective d'une liaison C-H [6] (figure 3). Par exemple, le groupement OBz électro-attracteur du composé **9** désactive la liaison C-H tertiaire proche (en bleu) par rapport à l'autre liaison C-H tertiaire distale (en rouge) vis-à-vis d'un réactif oxydant électrophile tel que le diméthyl-dioxirane, préparé par réaction de l'acétone avec l'oxone et connu pour être un agent efficace d'oxydation d'alcanes. De même, le phénomène d'hyperconjugaison conduit les électrons non liants de l'oxygène du THF **10** à activer les liaisons C-H en α- (en rouge) vis-à-vis de ce réactif oxydant. À partir du composé **11**, la combinaison d'effets stériques et électroniques explique la réactivité sélective de la liaison C-H tertiaire du motif iso-propyle.

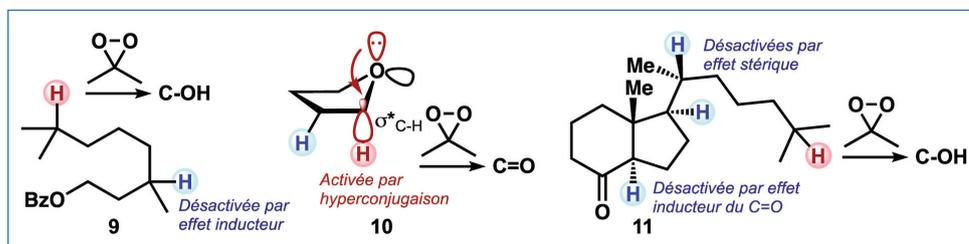


Figure 3.

Stratégie 3 : contrôle de la sélectivité par le catalyseur

Les réactions de fonctionnalisation C-H contrôlées par le substrat, même si elles élargissent la gamme de liaisons C-H potentiellement réactives, ont aussi des limites associées à la structure du composé. Une solution pour contourner cette réactivité intrinsèque repose sur le concept de « sélectivité contrôlée par le catalyseur » qui permet de fonctionnaliser des liaisons C-H demeurant inaccessibles avec les méthodes précédentes. Dans ce contexte, les complexes dinucléaires de rhodium(II)-tétracarboxylate $\text{Rh}_2(\text{OCOR})_4$, préparés à partir du $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ commercial par simple réaction d'échange de ligands RCOOH , constituent des catalyseurs de choix pour les réactions de conversion directe de liaison C-H en liaison C-N par transfert de nitrènes. Analogues azotés des carbènes, les nitrènes sont des composés de l'azote monovalent présentant un caractère hautement électrophile [7]. Liés au complexe de rhodium, les nitrènes vont réagir très préférentiellement avec des liaisons C-H riches en électrons, comme par exemple les liaisons C-H benzyliques dont la réactivité est potentialisée par un effet d'hyperconjugaison avec le noyau aromatique adjacent. Avec des complexes de rhodium(II) chiraux, dont les ligands dérivent d'acides α -aminés, il est possible de contrôler l'énantiosélectivité des réactions d'amination C-H, comme dans le cas du substrat **12** possédant deux liaisons C-H benzyliques énantiotopes [8] (figure 4a).

Parce que les nitrènes réagissent aussi très bien avec les liaisons C-H tertiaires, la situation se complique avec la présence simultanée de liaisons C-H benzyliques et tertiaires (respectivement en rouge et en bleu, figure 4b). De manière générale est observée la fonctionnalisation sélective de la liaison C-H benzylique, en raison de son énergie de dissociation de liaison bien inférieure (85 kcal.mol^{-1} vs. 96 kcal.mol^{-1}). Cependant, il est possible d'inverser cet ordre « naturel » de réactivité grâce au choix du réactif et du catalyseur. Ainsi, le dérivé d'*iso*-menthol **14** illustre la possibilité de fonctionnaliser à façon une position benzylique ou une position tertiaire par simple variation du réactif et du catalyseur [9].

En conclusion, les réactions de fonctionnalisation C-H sont de nouveaux outils performants qui viennent compléter la boîte à outils du chimiste organicien. Elles donnent accès en une étape à des composés qu'il serait difficile d'obtenir par application de réactions de chimie organique classique reposant sur la transformation de groupements fonctionnels. Elles constituent en ce sens une avancée majeure pour tout chimiste désireux de concevoir des synthèses économes en atomes et en étapes, comme récemment démontré par la synthèse de dithiodicétopipérazines [10]. De même, elles sont utiles pour la modification structurale de produits naturels et la modulation de leur propriété biologique, ainsi que l'a montré l'application des réactions d'amination C-H à la ludartine [11]. Enfin, les réactions de fonctionnalisation C-H contrôlées par le catalyseur sont

uniques dans le but de valoriser les alcanes en synthèse organique. Parce que les alcanes sont dénués de tout groupement ou effet directeur, seul un contrôle par le catalyseur peut permettre d'envisager leur fonctionnalisation sélective, un tour de force réalisé grâce à la catalyse avec les complexes de dirhodium(II) qui se sont révélés efficaces pour la transformation régio-, diastéréo- et énantiosélective du pentane [12].

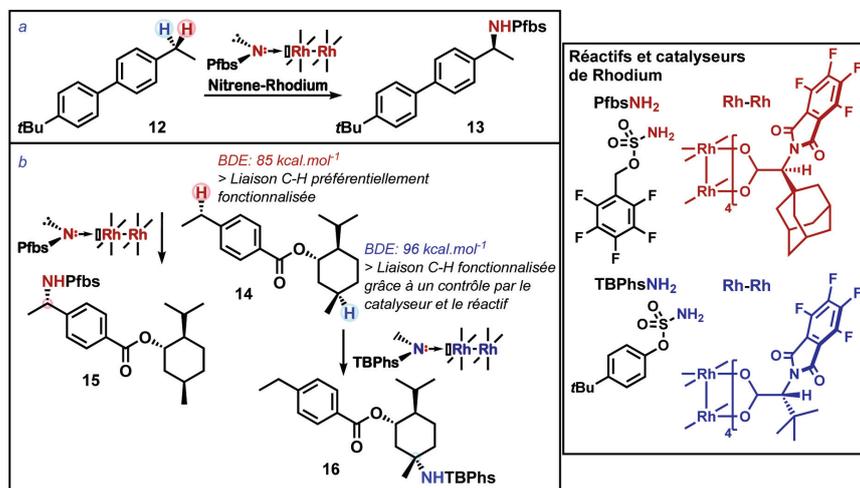


Figure 4.

[1] Dans le contexte de cet article, nous nous référons aux liaisons C-H non activées, ce qui exclut par exemple les liaisons C-H en α - d'une fonction carbonyle dont le faible pKa conduit à leur réaction en présence d'une base.

[2] K. Godula, D. Sames, C-H bond functionalization in complex organic synthesis, *Science*, **2006**, 312, p. 67-72.

[3] J.C.K. Chu, T. Rovis, Complementary strategies for directed $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ functionalization: a comparison of transition-metal catalyzed activation, hydrogen atom transfer, and carbene/nitrene transfer, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2018**, 57, p. 62-101.

[4] T.W. Lyons, M.S. Sanford, Palladium-catalyzed ligand-directed C-H functionalization reactions, *Chem. Rev.*, **2010**, 110, p. 1147-69.

[5] L.M. Stateman, K.M. Nakafuku, D.A. Nagib, Remote C-H functionalization via selective hydrogen atom transfer, *Synthesis*, **2018**, 50, p. 1569-86.

[6] T. Newhouse, P.S. Baran, If C-H bonds could talk: selective C-H bond oxidation, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, 50, p. 3362-74.

[7] J. Buendia, G. Grelier, P. Dauban, Dirhodium(II)-catalyzed $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ amination using iodine(III) oxidants, *Adv. Organomet. Chem.*, **2015**, 64, p. 77-118.

[8] A. Nasrallah, Y. Lazib, V. Boquet, B. Darses, P. Dauban, Catalytic intermolecular $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ amination with sulfamates for the asymmetric synthesis of amines, *Org. Process. Res. Dev.*, **2020**, 24, p. 724-728.

[9] E. Brunard, V. Boquet, E. Van Elslande, T. Saget, P. Dauban, Catalytic intermolecular $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ amination: selective functionalization of tertiary C-H bonds vs activated benzylic C-H bonds, *J. Am. Chem. Soc.*, **2021**, 143, p. 6407-12.

[10] P. Thesmar, O. Baudoin, Efficient and divergent total synthesis of (-)-Epicoccin G and (-)-Rostratin A enabled by double $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ activation, *J. Am. Chem. Soc.*, **2019**, 141, p. 15779-83.

[11] S.J. Castro, J.M. Padron, B. Darses, V.E. Nicotra, P. Dauban, Late-Stage Rh(II)-catalyzed nitrene transfer for the synthesis of guaianolide analogs with enhanced antiproliferative activity, *Eur. J. Org. Chem.*, **2021**, p. 1859-63.

[12] K. Liao, S. Negretti, D.G. Musaev, J. Bacsá, H.M.L. Davies, Site-selective and stereoselective functionalization of unactivated C-H bonds, *Nature*, **2016**, 533, p. 230-234.

Cette fiche a été réalisée par **Tanguy SAGET** et **Philippe DAUBAN**, chercheurs au CNRS, Institut de Chimie des Substances Naturelles, Gif-sur-Yvette (philippe.dauban@cnrs.fr).

Les fiches « Un point sur » sont coordonnées par Jean-Pierre FOULON (jpfoulon@wanadoo.fr). Elles sont regroupées et en téléchargement libre sur www.lactualitechimique.org.

I. Introduction – Historique⁵

La recherche de méthodes qui permettent l'exploitation des ressources les plus abondantes afin de synthétiser des molécules complexes est un objectif de longue date pour les chimistes. Ces dernières décennies, en accord avec les enjeux sociétaux et environnementaux, la notion d'activation de liaison C-H a pris une place plus grande dans ce domaine de recherche. Plus particulièrement, l'utilisation des métaux de transition (MT) en catalyse homogène a permis le développement de plusieurs stratégies efficaces.^{6,7,8}

En plus de permettre la diminution du nombre d'étapes de synthèse et de purification, réduisant ainsi la quantité de déchets, cette technique présente l'avantage de pouvoir utiliser directement les matières premières. En effet, la transformation directe d'alcanes en alcools, en acides ou en d'autres dérivés mono-oxydés représente un des défis les plus stimulants et encore difficiles à atteindre. Dans ce contexte, le méthane est une source considérable pour la production d'énergie et son oxydation en méthanol faciliterait énormément son transport.

Pour ce qui concerne les substrats à chaîne plus longue que le méthane, le plus gros défi est le contrôle de la sélectivité du site. En effet, une liaison C-H dans une position non activée est très peu polarisée et faiblement acide. En présence de plusieurs liaisons C-H non activées, la sélectivité peut alors être difficile à réaliser. En plus, l'activation directe d'une liaison C-H peut s'avérer très compliquée en présence d'autres liaisons plus facilement activables, ce qui présente un problème de chimiosélectivité.

En conséquence, ce type de réactivité entraîne donc un changement dans le raisonnement synthétique. Au lieu de concevoir des chemins se basant sur des groupes fonctionnels (GFs) classiques, la nouvelle approche est de choisir une méthode permettant la fonctionnalisation contrôlée d'une liaison C-H

⁵ Ce chapitre est basé sur une revue tutorielle écrite récemment par l'équipe : Roudesly, F.; Oble, J.; Poli, G. *J. Mol. Catal. A Chemical* **2017**, *426*, 275-296.

⁶ Pour une sélection de livres, voir : (a) Yu, J.-Q. *Catalytic Transformations via C-H Activation*, vols 1 and 2, Science of Synthesis, Thieme, Stuttgart, **2016**; (b) Goldberg, K. I.; Goldman, A. S. *Activation and Functionalization of C-H Bond*, ACS Symposium Series 885, American Chemical Society, Washington DC, **2004**.

⁷ Pour une sélection d'issues spéciales, voir : (a) *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 8481-9520; (b) *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 1552; (c) *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, issue 6, 777-958; (d) *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, issue 4, 1845-2040; (e) *Chem. Rev.* **2010**, *110*, issue 2, 575-1211.

⁸ Pour une sélection de revues récentes, voir : (a) Gensch, T.; Hopkinson, M. N.; Glorius, F.; Wencel-Delord, J. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 2900-2936; (b) Théveau, L.; Schneider, C.; Fruit, C.; Hoarau, C. *ChemCatChem* **2016**, *8*, 3183-3194; (c) Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 2-24; (d) Davies, H. M. L.; Morton, D. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 343-350; (e) Ackermann, L. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 281-295; (f) Franzoni, I.; Mazet, C. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 233-241; (g) Li, B.-J.; Shi, Z.-J. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 5588-5598; (h) Chen, X.; Engle, K. M.; Wang, D. H.; Yu, J.-Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5094-5115.

donnée. Cette approche fait que la liaison C-H peut alors être considérée comme un groupe fonctionnel pour une synthèse directe et efficace (Schéma 1).

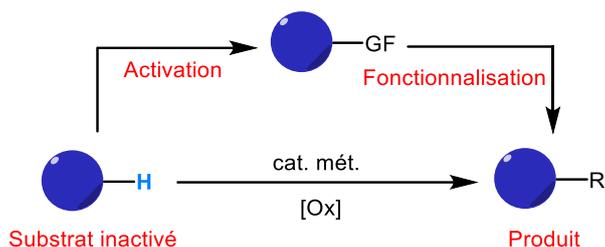


Schéma 1. Schéma général de la fonctionnalisation de liaison C-H.

La faible réactivité de la liaison C-H est une conséquence directe de sa haute énergie de dissociation de liaison (BDE) et une valeur de pKa très élevée. Comme nous pouvons le voir dans le Tableau 1, la réactivité de la liaison C-H dépend du type d'hybridation de l'atome de carbone. En effet, en allant d'un carbone C(sp) vers un carbone C(sp²) puis C(sp³), la BDE diminue alors que dans le même temps le pKa augmente.^{5,9}

Type de liaison C-H	C(sp)	C(sp ²) _{arom}	C(sp ²) _{vinyl}	C(sp ³) _{1°}	C(sp ³) _{2°}	C(sp ³) _{3°}	C(sp ³) _{allylique}
Structure	H—C≡C—H						
BDE (kJ/mol)	552.2	473.0	460.2	410.8	397.9	389.9	361.1
pKa	~25	43	44	~50	~50	~50	43

Tableau 1. pKa et BDE de certaines liaisons C-H.

Le travail de Chatt, en 1965, est considéré comme le premier exemple d'activation C-H mettant en jeu un complexe de métal de transition. En effet, en présence de deux équivalents d'un anion naphtylique, le complexe [RuCl₂(dmpe)] est préalablement réduit en un complexe de Ru(0). Ce dernier peut alors s'insérer par addition oxydante dans une liaison C-H du naphthalène conduisant à un complexe naphtyl-Ru(II)-H (Schéma 2).¹⁰

⁹ Blanksby, S. J.; Ellison, G. B. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 255-263.

¹⁰ Chatt, J.; Davidson, J. M. *J. Chem. Soc. A* **1965**, 843-855.

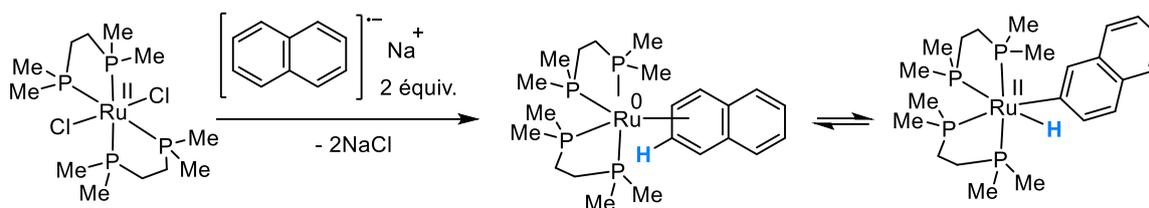


Schéma 2. Activation C-H du naphthalène.

Dans la suite de ce chapitre, nous allons nous focaliser sur les différents mécanismes qui peuvent être mis en jeu dans ce type de réactivité. Nous présenterons ensuite quelques travaux pionniers et pertinents dans ce domaine.

II. Mécanismes et exemples pionniers

1. Activation - fonctionnalisation de liaison C-H : quelques définitions

Dans le domaine de l'activation/fonctionnalisation C-H promue ou catalysée par un métal (M), Shilov et Shul'pin définissent « une véritable activation » comme étant la formation d'une liaison $\sigma(\text{M-C})$, suite à l'entrée de la liaison C-H dans la sphère de coordination du métal (Schéma 3).¹¹

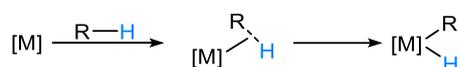


Schéma 3. Activation C-H selon Shilov et Shul'pin.

Crabtree, quant à lui, décrit deux types d'approche. « L'approche organométallique », où l'activation C-H est définie aussi comme étant le résultat d'une interaction directe entre le métal et la liaison C-H, suivie de la rupture de cette dernière, avec la formation d'une liaison M-C. Puis « l'approche de chimie de coordination » qui mime l'oxydation des alcanes réalisée par les enzymes. Dans ce dernier cas, la liaison C-H interagit directement avec un des ligands du complexe.¹²

Ces définitions ont été reprises ensuite par Sanford, qui utilise le terme « sphère interne » pour désigner « l'approche organométallique » et le terme « sphère externe » pour désigner « l'approche de chimie de coordination ».¹³

¹¹ Shilov, A. E.; Shul'pin, G. B. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2879-2932.

¹² Crabtree, R. H. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2001**, 2437-2450.

¹³ Dick, A. R.; Sanford, M. S. *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 2439-2463.

De nos jours, les termes « activation C-H » et « fonctionnalisation C-H » sont utilisés de manière interchangeable. Toutefois, l'usage du terme « activation C-H » se limite souvent à un mécanisme de type sphère interne, alors que le terme « fonctionnalisation C-H » est utilisé pour décrire un mécanisme à sphère externe.

2. Mécanisme par sphère externe

Comme nous l'avons mentionné plus haut, ce type de mécanisme est basé sur l'action de certaines enzymes d'oxydation, comme le cytochrome P450 ou la méthane mono-oxygénase, qui permettent l'hydroxylation de liaisons C-H. Ces réactions passent généralement par un complexe métallique de type oxo, nitrène ou carbène, pour former respectivement des liaisons C-O, C-N ou C-C. Notons toutefois, que la Nature utilise cette chimie seulement pour le premier cas de figure.

La première étape consiste en la génération d'un complexe métallique à haut degré d'oxydation et comportant un ligand hautement réactif. La deuxième étape peut être une étape métalloradicalaire suivant un mécanisme de type « rebond » radicalaire. C'est le cas du complexe oxo, qui va capter un atome d'hydrogène par abstraction homolytique, suivie de la réaction de l'espèce radicalaire ainsi formée sur le complexe hydroxyle résultant pour donner l'alcool correspondant (Schéma 4, haut). Dans le cas d'un carbène ou d'un nitrène, cette deuxième étape est une insertion directe dans la liaison C-H en parallèle de la dissociation du ligand du complexe métallique (Schéma 4, bas).

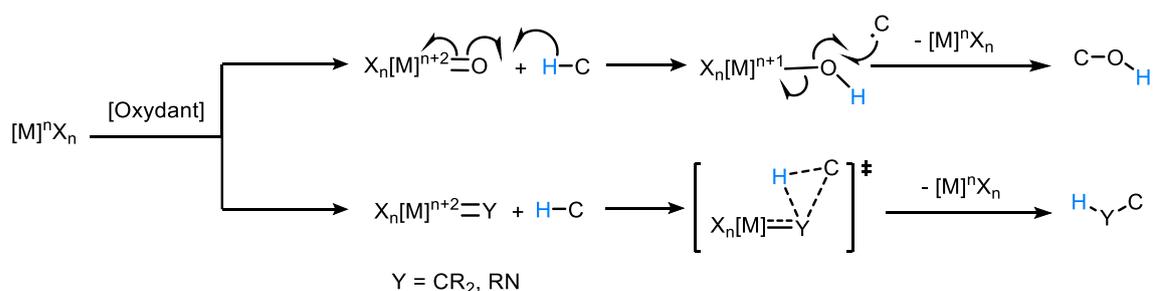


Schéma 4. Activation C-H par sphère externe : cas des complexes de type oxo (haut) et de type nitrène ou carbène (bas)

Un exemple qui illustre ce type de réactivité a été décrit par l'équipe de Doyle.¹⁴ L'utilisation d'un catalyseur chiral à base d'un dimère de rhodium [Rh₂(4*R*-MPPIM)₄] a permis la synthèse de lactones avec de bons rendements et de bons excès énantiomériques (Schéma 5). La génération du carbène se fait *in situ* par réaction entre le diazo-carbonyle et le complexe de rhodium. Cette méthode a été utilisée pour la synthèse de quelques produits naturels tels que la (+)-enterolactone.

¹⁴ Bode, J. W.; Doyle, M. P.; Protopopova, M. N.; Zhou, Q.-L. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9146-9155.

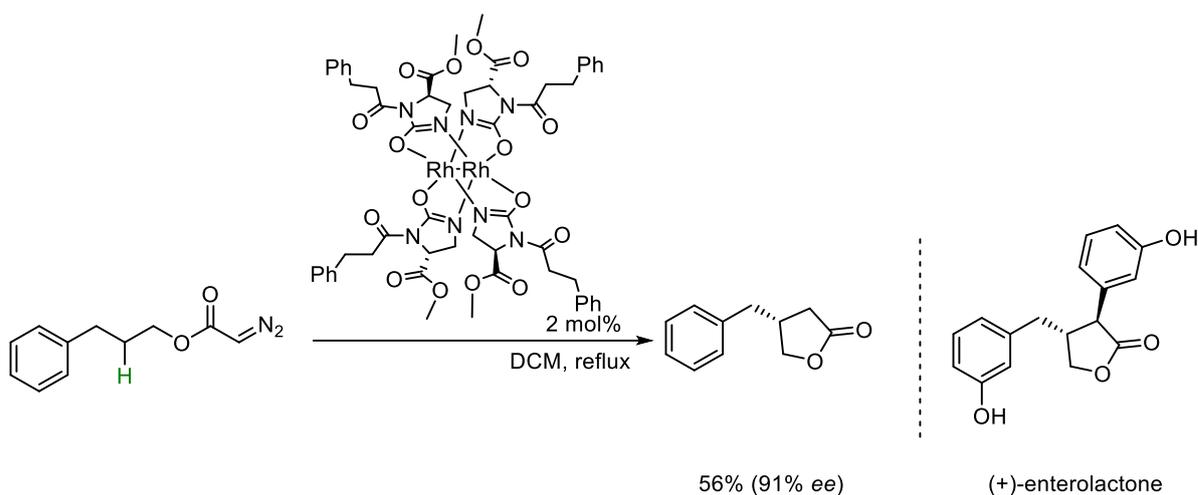


Schéma 5. Synthèse de lactone à partir de composé diazo.

3. Mécanisme par sphère interne

Historiquement, trois grandes classes de mécanismes ont été différenciées en se basant sur des études mécanistiques : l'addition oxydante (AO), la métathèse de liaison σ (σ -BM) et l'activation électrophile (AE). Cependant, ces dernières années, d'autres types de mécanismes ont été suggérés en se basant sur différentes observations expérimentales et études computationnelles.¹⁵

3.1. Addition oxydante

Ce mécanisme est généralement admis pour un complexe comportant un MT nucléophile, à valence faible, situé en deuxième ou troisième rang.

Parmi les premiers groupes à découvrir ce type de réactivité, on peut citer ceux de Green,¹⁶ Bergman,¹⁷ Graham¹⁸ et Jones.¹⁹ En effet, dès 1970, Green a montré qu'un complexe Cp_2^*W était capable de s'insérer dans une liaison C-H du benzène. Plus tard, Bergman a décrit l'utilisation d'un complexe dihydrido iridium qui, sous irradiation, pouvait subir une élimination réductrice de H_2 , suivie d'une addition oxydante en présence du benzène, du cyclohexane ou du néopentane comme solvant (Schéma 6).

¹⁵ Vastine, B. A.; Hall, M. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12068-12069.

¹⁶ (a) Green, M. L. H.; Knowles, P. J. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1970**, 1677; (b) Giannotti, C.; Green, M. L. H. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972**, 1114-1115.

¹⁷ Janowicz, A. H.; Bergman, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 352-354.

¹⁸ Hoyano, J. K.; Graham, W. A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 3723-3725.

¹⁹ Jones, W. D.; Feher, F. J. *Organometallics* **1983**, *2*, 562-563.

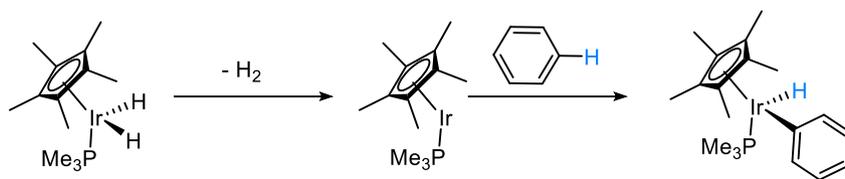


Schéma 6. Activation C-H du benzène par addition oxydante.

3.2. Métathèse de liaison σ (σ -BM : σ -Bond Metathesis)

Pour les métaux de transition de configuration électronique d^0 à haut degré d'oxydation, l'addition oxydante est impossible. Dans ce cas, l'activation C-H passe par un mécanisme de type σ -BM.

Le premier exemple décrivant une telle réactivité a été décrit par Watson en 1983.²⁰ Elle a montré qu'un complexe de type $Cp_2^*Lu(CH_3)$ peut réagir avec du méthane en échangeant le ligand CH_3 par un $^{13}CH_3$ (Schéma 7). La même réaction est possible avec des complexes du même type basés sur l'Yttrium.

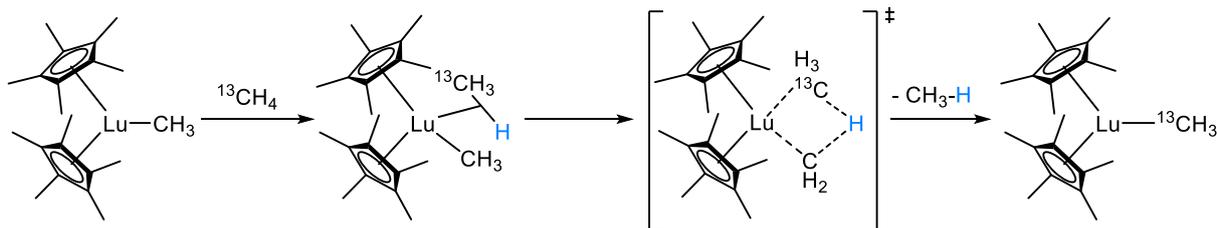


Schéma 7. Activation du méthane par métathèse de liaison σ .

Ces résultats ont été ensuite exploités par d'autres équipes qui ont contribué de manière remarquable à ce domaine.²¹

Par ailleurs, les différentes études réalisées par Hartwig sur la borylation directe des alcènes, des arènes et des alcanes l'ont amené à considérer un autre type de mécanisme qui serait entre une addition oxydante et une σ -BM.²² Ce type de réactivité a été observé en présence de complexe de type $CpM(CO)_n(BOR_2)$ (où $M = W, Fe, Co$). Il a appelé ce type de mécanisme « transfert d'hydrogène par

²⁰ Watson, P. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6491-6493.

²¹ (a) Thompson, M. E.; Baxter, S. M.; Bulls, A. R.; Burger, B. J.; Nolan, M. C.; Santarsiero, B. D.; Schaefer, W. P.; Bercaw, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 203-219; (b) Jordan, R. F.; Taylor, D. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 778-779,

²² (a) Waltz, K. M.; He, X.; Muhoro, C.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11357-11358; (b) Waltz, K. M.; Hartwig, J. F. *Science* **1997**, *277*, 211-213; (c) Waltz, K. M.; Muhoro, C.; Hartwig, J. F. *Organometallics* **1999**, *18*, 3383-3393; (d) Webster, C. E.; Fan, Y.; Hall, M. B.; Kunz, D.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 858-859; (e) Hartwig, J. F. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 890-931.

l'intermédiaire d'un métal aidé par le bore », qui est un cas particulier de la métathèse assistée par un complexe σ (σ -CAM).

D'autres types de mécanismes peuvent être retrouvés en littérature : état de transition additionné oxydativement (*OATS*) et la migration oxydative d'hydrogène (*OHM*).

3.3. Activation électrophile

Par ailleurs, dans le cas d'un complexe comportant un MT pauvre en électrons, à haut degré d'oxydation tels que Pd^{II}, Pt^{II}, Rh^{III}, le mécanisme le plus susceptible d'intervenir est de type activation électrophile.

Les travaux de Shilov sur l'oxydation du méthane sont parmi les plus marquants dans ce domaine.²³ Les auteurs décrivent un système combinant du Pt^{II} catalytique et du Pt^{IV} stœchiométrique pour obtenir sélectivement du méthanol. Cette réaction, en dépit du fait qu'elle soit stœchiométrique en Pt, représente une grande avancée dans la fonctionnalisation sélective d'alcanes. Après la complexation de l'eau, puis du méthane, un ion chlorure déprotone le méthane coordonné. Ensuite, le complexe de Pt(II) est oxydé en Pt(IV) en présence de K₂PtCl₆. Enfin, une molécule d'eau se décoordonne et attaque le groupement CH₃ pour donner le méthanol. Il est à noter que certaines études décrivent que l'étape d'activation C-H passe par un mécanisme de type addition oxydante (Schéma 8).²⁴

²³ Goldshleger, N. F.; Eskova, V. V.; Shilov, A. E.; Shteinman, A. A. *Russ. J. PhysChem.* **1972**, *46*, 785-786.

²⁴ Stahl, S. S.; Labinger, J. A.; Bercaw, J. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2180-2192.

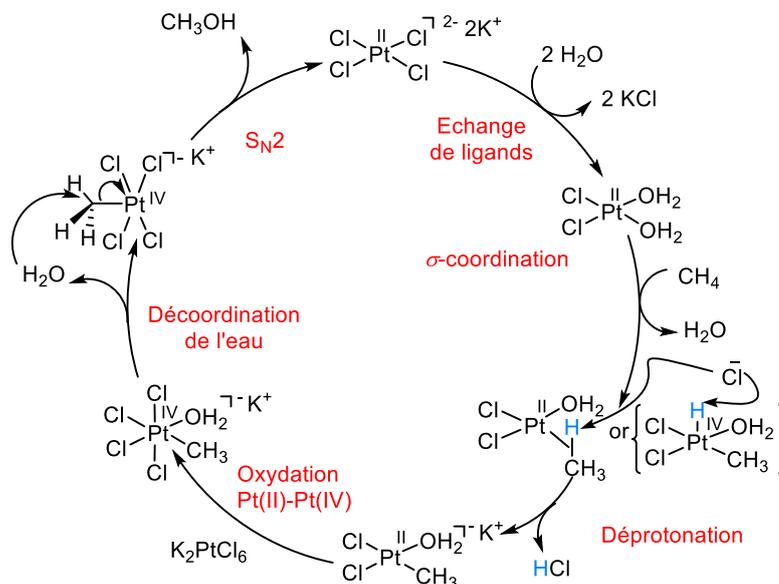
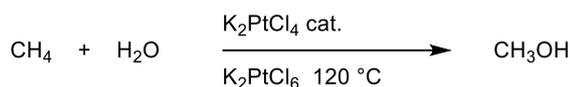


Schéma 8. Mécanisme de la réaction de Shilov pour l'oxydation du méthane.

Plusieurs années plus tard, Periana²⁵ et son équipe de l'entreprise Catalytica ont rapporté une amélioration du système de Shilov en utilisant un ligand de type bipyrimidine (bpmd) pour éviter la dégradation du catalyseur de platine. En présence d'acide sulfurique, ils ont réussi à obtenir avec 81% de sélectivité l'acide méthylsulfonique (Schéma 9).

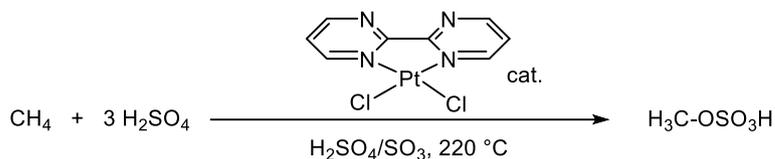


Schéma 9. Oxydation du méthane via le process Catalytica.

Dans le cas de l'activation de liaison C(sp²)-H aromatique, si l'arène est électron-riche, cette étape suit un mécanisme de type substitution électrophile aromatique (S_EAr). En revanche, si l'arène est électron-appauvri, le mécanisme implique normalement une déprotonation intramoléculaire par un ligand du métal (halogénure, alkoxy, acyloxy ou carbonate) comme étape lente. Ce dernier mécanisme est appelé « activation ambiphilique ligand-métal » (AMLA), « métallation-déprotonation concertée » (CMD) ou encore « substitution électrophile interne » (IES). Maseras et Echavarren²⁶ ont décrit une telle approche dans leur étude sur l'arylation intramoléculaire pallado-catalysée. De même,

²⁵ Periana, R. A.; Taube, D. J.; Gamble, S.; Taube, H.; Satoh, T.; Fujii, H. *Science* **1998**, *280*, 560-564.

²⁶ Garcia-Cuadrado, D.; Braga, A. A. C.; Maseras, F.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1066-1067.

lors de leur étude du mécanisme de l'arylation directe de différentes arènes et hétéro-arènes, Gorlesky et Fagnou²⁷ ont proposé un état de transition similaire pour l'étape d'activation C-H (Schéma 10).

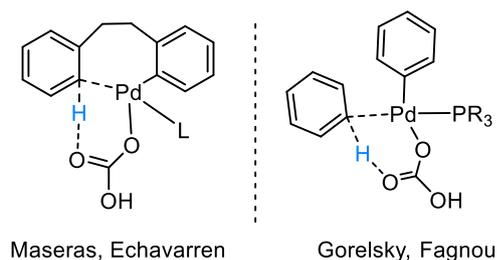


Schéma 10. États de transition proposés pour l'activation C-H aromatique.

Par ailleurs, dans le cas de certains noyaux hétéroaromatiques, un mécanisme de type métalation-déprotonation non concertée (*nCMD*) est proposé qui peut être par sphère interne ou par sphère externe. Dans leur étude sur la réaction d'arylation de 4-carboxylate oxazole et thiazole, le groupe de Hoarau a montré que la maîtrise des conditions de réaction permettait de contrôler la compétition entre une *CMD* et une *nCMD*.^{8b,2829} En effet, le choix de la base, du ligand et de l'halogénure d'aryle permet d'avoir un régio-contrôle de la réaction d'arylation (Schéma 11).

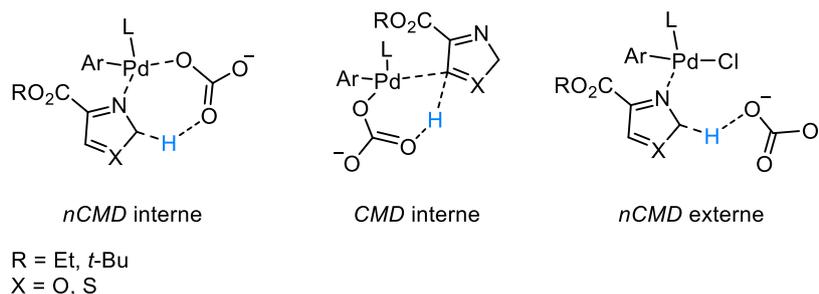


Schéma 11. Différences entre *CMD* et *nCMD*.

3.4. Addition 1,2

En 1988, Bergman³⁰ et Wolczeniacki³¹ ont rapporté, dans la même issue du journal JACS, l'activation de liaison C-H d'alcane et du benzène par addition 1,2 en utilisant des complexes de zirconium de type amido alkyle. Ce complexe subit une première élimination du méthane pour former

²⁷ (a) Lafrance, M.; Rowley, C. N.; Woo, T. K.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8754-8756; (b) Gorelsky, S. I.; Lapointe, D.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10848-10849.

²⁸ (a) Verrier, C.; Martin, T.; Hoarau, C.; Marsais, F. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7383-7386; (b) Martin, T.; Verrier, C.; Hoarau, C.; Marsais, F. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2909-2912; (c) Théveau, L.; Verrier, C.; Lassalas, P.; Martin, T.; Dupas, G.; Querolle, O.; Van Hijfte, L.; Marsais, F.; Hoarau, C. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 14450-14463; (d) Théveau, L.; Querolle, O.; Dupas, G.; Hoarau, C. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 4375-4380.

²⁹ Bellina, F.; Cauteruccio, S.; Rossi, R. *Curr. Org. Chem.* **2008**, *12*, 774-790.

³⁰ Walsh, P. J.; Hollander, F. J.; Bergman, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8729-8731.

³¹ Cummins, C. C.; Baxter, S. M.; Wolczeniacki, P. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8731-8733.

l'intermédiaire imido. Ce dernier s'additionne alors sur une liaison C-H d'un alcane ou du benzène (Schéma 12).

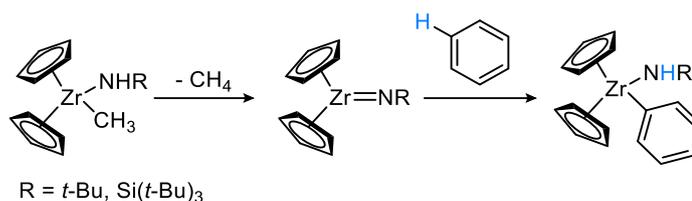


Schéma 12. Activation C-H du benzène par addition 1,2.

III. Sélectivité dans l'activation C-H

Comme nous l'avons mentionné dans l'introduction de ce chapitre, un des défis les plus importants de l'activation de liaison C-H est la sélectivité. Pour relever ce défi, plusieurs techniques ont été développées au fil des ans. Nous pouvons notamment citer d'une part la stratégie qui implique l'intervention d'un groupement directeur (sélectivité dirigée) et d'autre part celle qui fait appel à une situation électronique intrinsèquement biaisée du substrat (sélectivité non-dirigée). Dans le premier cas, une pré-complexation du métal, soit par un hétéroatome, soit par une insaturation, permet de rentrer le substrat dans la sphère de coordination du métal, facilitant ainsi l'interaction du centre métallique avec une liaison C-H du substrat. On obtient alors un métallacycle dont la taille adéquate favorise la régiosélectivité de l'activation C-H. D'autre part, la sélectivité peut aussi être contrôlée par la richesse électronique du substrat, en particulier dans le cas des noyaux aromatiques.

Dans la suite de ce chapitre, nous allons présenter une sélection d'exemples pertinents.

~~1. Couplage croisé déshydrogénant~~

L'activation de liaison C-H d'arènes et d'hétéroarènes est généralement contrôlée par des effets électroniques. En effet, dans la plupart des cas, c'est la liaison C-H la plus riche en électrons qui réagit. Toutefois, dans d'autres cas, la réaction se fait au niveau de la liaison C-H la plus acide.

macrocyclique de grande taille donc moins tendu et le réajuste de la proximité de l'hétéroatome coordonnant du GD vers la liaison C-H cible.

Le GD ainsi conçu et synthétisé leur a permis d'obtenir le produit de la réaction d'oléfination d'arènes avec de très bons rendements et une bonne sélectivité. Dans cet exemple, l'état de transition formant le métallacycle au cours de l'étape d'activation C-H est le macrocycle à 17 chaînons (Schéma 21). Cette réaction a ensuite été étendue à des dérivés du phénol.⁴⁸

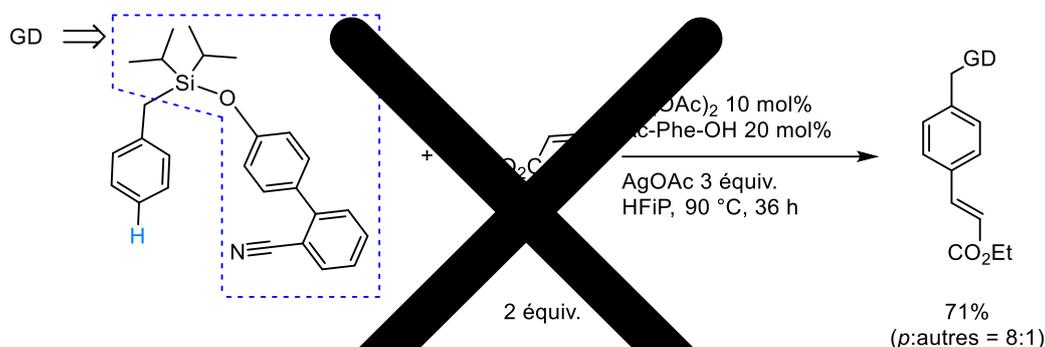


Schéma 21. Activation C-H dirigée en position para.

3. Activation de liaison C(sp³)-H

Le premier exemple décrivant l'activation catalytique de liaison C(sp³)-H a été rapporté par Dyker en 1992.⁴⁹ Il a montré que l'*o*-iodoanisole pouvait subir une trimérisation par une séquence domino en présence de Pd(OAc)₂. La formation du dibenzopyrane est le résultat d'une séquence d'addition oxydante et de trois activation C-H successives intramoléculaires. La première est celle du groupement méthoxy par le complexe aryl-Pd-X formé après addition oxydante de l'*o*-iodoanisole sur le Pd(0) (Schéma 22, a). Cette même réactivité a été appliquée pour la dimérisation du 2-iodo-*tert*-butylbenzène.⁵⁰

⁴⁸ Patra, T.; Bag, S.; Kancherla, R.; Mondal, A.; Dey, A.; Pimparkar, S.; Agasti, S.; Modak, A.; Maiti, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 7751-7755.

⁴⁹ Dyker, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 1023-1025.

⁵⁰ Dyker, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 103-105.

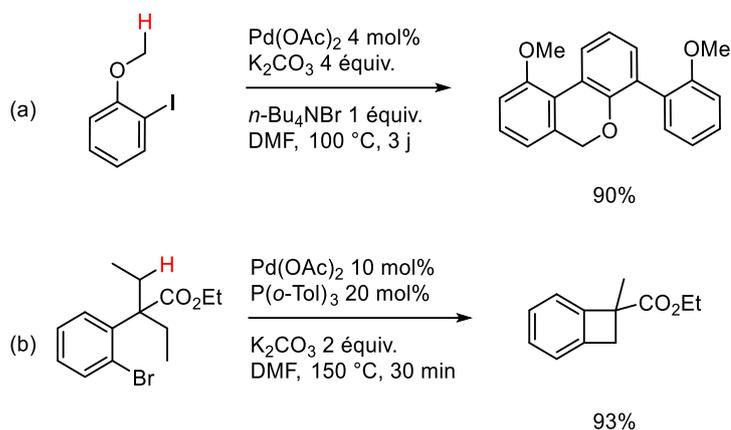


Schéma 22. Activation de liaison C(sp³)-H palladocatalysée.

Près d'une décennie plus tard, Baudoin a rapporté la synthèse de bicyclic par arylation intramoléculaire de liaison C-H (Schéma 22, b).⁵¹ L'utilisation d'un ligand phosphine volumineux permet d'éviter l'oligomérisation observée par Dyker.

Malgré le développement de différentes méthodes pour l'activation et la fonctionnalisation de liaison C-H, la conception de conditions permettant l'activation catalytique de liaisons C(sp³)-H inactives n'était pas encore bien connue. Dans ce contexte, les travaux de l'équipe de McDonald et Shaw⁵² représentent le premier exemple d'une activation de liaison C(sp³)-H dirigée en position β du groupement directeur. Les auteurs ont décrit la palladation d'oxime en présence de quantité stœchiométrique de NaPdCl₄. Ils ont, en outre, réussi à isoler et caractériser le palladacycle qui s'est avéré être un complexe dimérique (Schéma 23).

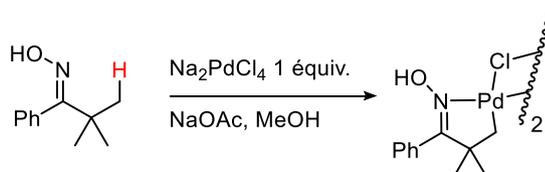


Schéma 23. Activation stœchiométrique de liaison C-H dirigée en position β .

Au fil des ans plusieurs exemples de métallation de ce type ont été décrits. Mais il a fallu attendre le début des années 2000 pour voir le premier exemple catalytique d'une telle réactivité.

Le groupe de Sanford⁵³ a rapporté la réaction d'acétoxylation de liaison C(sp³)-H en utilisant du Pd(OAc)₂ comme catalyseur et PhI(OAc)₂ comme oxydant. Cette réaction est possible grâce à l'utilisation d'un GD de type *O*-méthyle oxime ou pyridine (Schéma 24). Après l'étape de

⁵¹ Baudoin, O.; Herrbach A.; Guéritte, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5736-5740; (b) Hitce, J.; Retailleau P.; Baudoin, O. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 792-799; (c) Chaumontet, M.; Piccardi, R.; Audic, N.; Hitce, J.; Peglion, J.-L.; Clot E.; Baudoin, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15157-15166.

⁵² Constable, A. G.; McDonald, A.; Sawkins, L. C.; Shaw, B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 1061-1062.

⁵³ Desai, L. V.; Hull, K. L.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9542-9543.

cyclopalladation dirigée suivant un mécanisme de type AMLA/CMD, $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ oxyde le complexe de Pd(II) en Pd(IV). Enfin, une étape d'élimination réductrice permet de former la liaison C-O et régénérer le catalyseur de Pd(II).

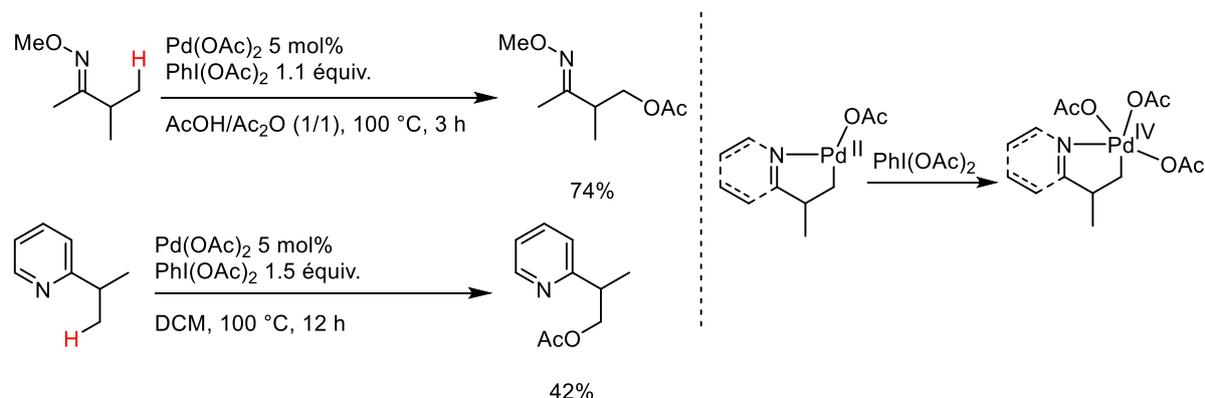


Schéma 24. Activation catalytique de liaison C-H dirigée en position β .

Juste après, Daugulis a décrit l'arylation sélective de la 2-éthylpyridine sur la liaison $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ terminale.⁵⁴ Les mêmes auteurs ont ensuite décrit la même réactivité en utilisant une approche légèrement différente. En effet, l'introduction d'un GD bidentate (pyridine/amide) a permis l'activation de liaison $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ en position β et γ . Cette réaction est possible par l'utilisation de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ comme catalyseur en présence d'acétate d'argent (Schéma 25). Le mécanisme proposé pour cette réaction fait intervenir une étape d'activation C-H par une approche de type AMLA/CMD. Le complexe de Pd(II) ainsi formé subit une addition oxydante par le *p*-iodoanisole pour donner un complexe de Pd(IV). Ce dernier subit une élimination réductrice pour donner le produit d'arylation et le complexe I-Pd-OAc. La présence du sel d'argent permet d'extraire l'anion iodure et régénérer l'espèce catalytique par échange de ligands.

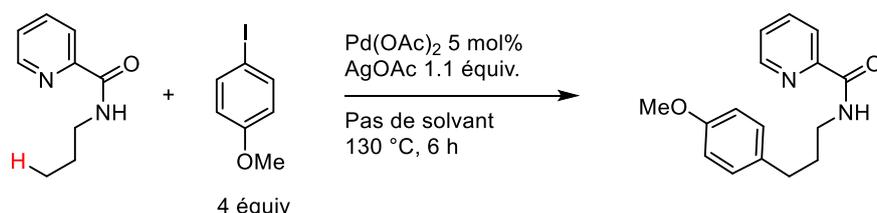


Schéma 25. Activation catalytique de liaison C-H dirigée par un groupement directeur bidentate.

D'autre part, le groupe de Yu a contribué largement à ce domaine depuis 2005 et ses travaux sur l'iodation et l'acétoxylation diastéréosélective d'oxazoline.⁵⁵ Les auteurs se sont intéressés à la

⁵⁴ (a) Shabashov, D.; Daugulis, O. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3657-3659; (b) Zaitsev, V. G.; Shabashov, D.; Daugulis, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13154-13155.

⁵⁵ (a) Giri, R.; Chen, X.; Yu, J.-Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2112-2115; (b) Giri, R.; Liang, J.; Lei, J.-G.; Li, J.-J.; Wang, D.-H.; Chen, X.; Naggar, I. C.; Guo, C.; Foxman, B. M.; Yu, J.-Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7420-7424.

réaction de couplage croisé impliquant une liaison C(sp³)-H. Ils ont réussi à développer une méthode permettant l'alkylation de liaison C(sp³)-H dirigée par un noyau pyridine en combinant une étape d'activation C-H avec une étape de transmétallation avec des organoboranes (Schéma 26).⁵⁶ Le mécanisme de cette réaction commence donc par une activation de liaison C-H après complexation du palladium à la pyridine. Ensuite, une séquence de transmétallation avec le partenaire boronique et une élimination réductrice donne le produit de couplage et le Pd(0). Ce dernier est réoxydé en Pd(II) en présence de sel d'argent et de la benzoquinone.

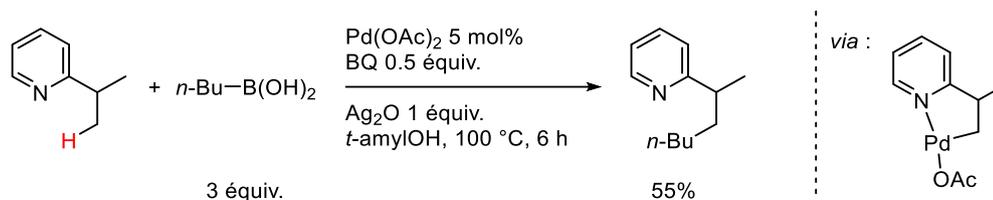


Schéma 26. Alkylation palladocatalysée en présence d'organoboranes.

~~4. Application de l'activation C-H en synthèse totale~~

Comme mentionné au début de ce chapitre, un des objectifs majeurs du développement de l'activation de liaison C-H est de pouvoir faciliter l'accès à des molécules complexes à partir de molécules simples et abondantes. En parallèle de ces découvertes, plusieurs équipes se sont intéressées à l'application et à la valeur de ce type de réaction. En effet, plusieurs synthèses de produits naturels ont été décrites, certaines des étapes impliquant l'activation C-H. Certains de ces produits ont des structures simples, l'application d'une méthode basée sur l'activation C-H ayant pour objectif de démontrer son utilité. D'autres produits où l'utilisation de l'activation C-H n'a pas permis d'améliorer, de manière significative, les synthèses traditionnelles, son application et son efficacité ont été prouvées pour la synthèse de molécules complexes.⁵⁷

Par exemple, l'équipe de Du Bois a décrit la synthèse de la tétrodoxine en utilisant deux étapes faisant intervenir une activation C-H. La première étape repose sur la formation d'une liaison C-C d'une diazocétone par réaction avec un alcyne au rhodium, tandis que la deuxième étape fait intervenir la formation d'une liaison C-C à partir de l'intermédiaire d'un complexe Rh-méthylène. Cette stratégie a permis de réduire le nombre d'étapes de 67 à 32 (Schéma 27).

⁵⁶ Chen, X.; Goodhue, C. E.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12634-12635.

⁵⁷ Yamaguchi, J.; Yamaguchi, A. D.; Itami, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8960-9009.

⁵⁸ Hinman, A.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11510-11511.

Classification Périodique

légende

masse atomique en $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ (1)

numéro atomique

nom

symbole (2)

notes : (1) basé sur le ^{12}C

(2) état physique du corps pur simple à 25°C et 1,013 bar :

Fe = solide ; O = gaz ; Br = liquide ; Te = préparé par synthèse

période	Classification Périodique																																														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18																													
I	1 1,0 H Hydrogène																	2 4,0 He Hélium																													
II	3 6,9 Li Lithium	4 9,0 Be Béryllium											5 10,8 B Bore	6 12,0 C Carbone	7 14,0 N Azote	8 16,0 O Oxygène	9 19,0 F Fluor	10 20,2 Ne Néon																													
III	11 23,0 Na Sodium	12 24,3 Mg Magnésium											13 27,0 Al Aluminium	14 28,1 Si Silicium	15 31,0 P Phosphore	16 32,1 S Soufre	17 35,5 Cl Chlore	18 39,9 Ar Argon																													
IV	19 39,1 K Potassium	20 40,1 Ca Calcium	21 45,0 Sc Scandium	22 47,9 Ti Titane	23 50,9 V Vanadium	24 52,0 Cr Chrome	25 54,9 Mn Manganèse	26 55,8 Fe Fer	27 58,9 Co Cobalt	28 58,7 Ni Nickel	29 63,5 Cu Cuivre	30 65,4 Zn Zinc	31 69,7 Ga Gallium	32 72,6 Ge Germanium	33 74,9 As Arsenic	34 79,0 Se Sélénium	35 79,9 Br Brome	36 83,8 Kr Krypton																													
V	37 85,5 Rb Rubidium	38 87,6 Sr Strontium	39 88,9 Y Yttrium	40 91,2 Zr Zirconium	41 92,9 Nb Niobium	42 95,9 Mo Molybdène	43 99 Tc Technétium	44 101,1 Ru Ruthénium	45 102,9 Rh Rhodium	46 106,4 Pd Palladium	47 107,9 Ag Argent	48 112,4 Cd Cadmium	49 114,8 In Indium	50 118,7 Sn Étain	51 121,8 Sb Antimoine	52 127,6 Te Tellure	53 126,9 I Iode	54 131,3 Xe Xénon																													
VI	55 132,9 Cs Césium	56 137,3 Ba Baryum	57 138,9 La Lanthane	72 178,5 Hf Hafnium	73 180,9 Ta Tantale	74 183,9 W Tungstène	75 186,2 Re Rhénium	76 190,2 Os Osmium	77 192,2 Ir Iridium	78 195,1 Pt Platine	79 197,0 Au Or	80 200,6 Hg Mercure	81 204,4 Tl Thallium	82 207,2 Pb Plomb	83 209,0 Bi Bismuth	84 210 Po Polonium	85 210 At Astaté	86 222 Rn Radon																													
VII	87 223 Fr Francium	88 226 Ra Radium	89 227 Ac Actinium	<table border="1"> <tr> <td>58 140,1 Ce Cérium</td> <td>59 140,9 Pr Praséodyme</td> <td>60 144,2 Nd Néodyme</td> <td>61 145 Pm Prométhium</td> <td>62 150,4 Sm Samarium</td> <td>63 152,0 Eu Europium</td> <td>64 157,3 Gd Gadolinium</td> <td>65 158,9 Tb Terbium</td> <td>66 162,5 Dy Dysprosium</td> <td>67 164,9 Ho Holmium</td> <td>68 167,3 Er Erbium</td> <td>69 168,9 Tm Thulium</td> <td>70 173,0 Yb Ytterbium</td> <td>71 175,0 Lu Lutétium</td> </tr> <tr> <td>90 232,0 Th Thorium</td> <td>91 231,0 Pa Protactinium</td> <td>92 238,0 U Uranium</td> <td>93 237,0 Np Neptunium</td> <td>94 242 Pu Plutonium</td> <td>95 243 Am Américium</td> <td>96 247 Cm Curium</td> <td>97 247 Bk Berkélium</td> <td>98 251 Cf Californium</td> <td>99 254 Es Einsteinium</td> <td>100 253 Fm Fermium</td> <td>101 256 Md Mendélévium</td> <td>102 254 No Nobélium</td> <td>103 257 Lr Lawrencium</td> </tr> </table>																58 140,1 Ce Cérium	59 140,9 Pr Praséodyme	60 144,2 Nd Néodyme	61 145 Pm Prométhium	62 150,4 Sm Samarium	63 152,0 Eu Europium	64 157,3 Gd Gadolinium	65 158,9 Tb Terbium	66 162,5 Dy Dysprosium	67 164,9 Ho Holmium	68 167,3 Er Erbium	69 168,9 Tm Thulium	70 173,0 Yb Ytterbium	71 175,0 Lu Lutétium	90 232,0 Th Thorium	91 231,0 Pa Protactinium	92 238,0 U Uranium	93 237,0 Np Neptunium	94 242 Pu Plutonium	95 243 Am Américium	96 247 Cm Curium	97 247 Bk Berkélium	98 251 Cf Californium	99 254 Es Einsteinium	100 253 Fm Fermium	101 256 Md Mendélévium	102 254 No Nobélium	103 257 Lr Lawrencium
58 140,1 Ce Cérium	59 140,9 Pr Praséodyme	60 144,2 Nd Néodyme	61 145 Pm Prométhium	62 150,4 Sm Samarium	63 152,0 Eu Europium	64 157,3 Gd Gadolinium	65 158,9 Tb Terbium	66 162,5 Dy Dysprosium	67 164,9 Ho Holmium	68 167,3 Er Erbium	69 168,9 Tm Thulium	70 173,0 Yb Ytterbium	71 175,0 Lu Lutétium																																		
90 232,0 Th Thorium	91 231,0 Pa Protactinium	92 238,0 U Uranium	93 237,0 Np Neptunium	94 242 Pu Plutonium	95 243 Am Américium	96 247 Cm Curium	97 247 Bk Berkélium	98 251 Cf Californium	99 254 Es Einsteinium	100 253 Fm Fermium	101 256 Md Mendélévium	102 254 No Nobélium	103 257 Lr Lawrencium																																		

(H Bépa, chimie PCSI)