

Université catholique de Louvain

Institut de la Matière Condensée et des Nanosciences

Pôle Molécules, Solides et Réactivité

Professeur O. Riant



Développement d'une réaction chimique pour un nanolaboratoire

*Dissertation présentée en vue de l'obtention
du grade de docteur en sciences*

Peter HENSENNE

Louvain-la-Neuve

2011

COMPOSITION DU JURY :

Professeur Jean-François GOHY (Président du Jury)

Université catholique de Louvain

Professeur Wim DEHAEN

Katholieke Universiteit Leuven

Professeur Ludovic JULLIEN

Ecole Normale Supérieure de Paris

Professeur Alain JONAS

Université catholique de Louvain

Professeur Jacqueline MARCHAND-BRYNAERT

Université catholique de Louvain

Professeur Olivier RIAANT (Promoteur)

Université catholique de Louvain

Remerciements

Je voudrais exprimer mes remerciements les plus sincères au Professeur Olivier Riant pour m'avoir permis d'intégrer son laboratoire et pour avoir grandement contribué à ma formation de chimiste. Ses conseils, ses encouragements ainsi que sa sagesse incommensurable ont fait partie de mon quotidien pendant 4 ans et je ne le regrette pas.

Merci également au Professeur Alain Jonas, qui grâce à la collaboration, a pu m'ouvrir l'esprit à une science qui m'était jusqu'à lors mystérieuse : la chimie de surface.

Je dis merci aussi à Chantal. En effet, sans elle, il m'aurait été impossible de garder de l'ordre dans tous ce qui est tracasserie administrative (et il en y a !). Et puis, grâce à ChanChan, tout va toujours bien !

Je tiens ensuite à remercier les professeurs Jacqueline Marchand-Brynaert, Ludovic Jullien, Wim Dehaen, Alain Jonas et Jean-François Gohy d'avoir accepté de lire ce manuscrit, de le juger et d'y apporter un vent nouveau.

Un grand merci aussi aux Dr. Nathalie Lecat, Olivier Schicke et Ant(h)ony Fernandes pour leur participation active, dynamique et efficace dans ce projet qui sans eux, ne serait pas au niveau auquel il se trouve à l'heure où j'écris ces lignes. Et à Bertrand Mathy ainsi que Xavier Laloyaux pour les analyses XRR, XPS, angle de contact et tout ce qui a trait à la surface...

Pour l'aide apportée à la rédaction de cette thèse de doctorat, je remercie le Professeur Olivier Riant, ainsi que les Dr. Jiří Pospíšil, Ant(h)ony Fernandes, Alexandre Welle et aussi Fady Nahra. Pour les discussions nécessaires, merci au Dr. Olivier Schicke et à Bertrand Mathy ainsi qu'à ma Florence pour l'orthographe.

Merci à Kevin Lam pour les publis-pdf.

Enfin, je voudrais remercier toutes les personnes qui ont fait de moi ce que je suis maintenant (à tout niveau). Sincère tape amicale à Alex, Aline, Ant(h)ony, Ben D, Ben la Blonde, Cécile, Chantal, Charles, Dom, Fady, les 2 Freds, Géraldine, Isa, JEP, Jesús, les 2 Juliens, Julia, Kevin, Nancy, Nath, Nicolas D., Nicolas le Chocolat, Nicolas Vr., Ninnie, Martin, Mounia, Nedjma, OR, Olivier la cigale de l'OM, Patrick, Sabrina, Seb, Sonia, Tomás, Thomas H., Thomas V., Vincent.

A tous ceux qui devraient être là mais à qui je n'ai pas pensé sur le moment...

Une pensée à ce merveilleux concept de LLN qu'est la MDS et à tous ceux qui y ont participé (de près ou de loin)...j'en profite pour un clin d'œil aux gardes de sécurité...

A ma Florence qui me soutient depuis un peu plus d'un an...

A ma maman et Jimmy pour leur soutien moral...

“Where Nature finishes producing its own species, man begins, using natural things and with the help of this nature, to create an infinity of species.”

Léonard de Vinci

“There is plenty of room at the bottom.”

Richard Feynman¹

(1) Feynman, R. P.; Reinhold New York ed.; Gilbert, H. D., Ed. 1961, p 282-296.

Table des matières

1. Introduction générale	21
1.1. Miniaturisation (approche <i>top-down</i>).....	23
1.1.1. Photolithographie / <i>Scanning Beam Lithography</i>	24
1.1.2. SPL (<i>Scanning Probe Lithography</i>)	29
1.1.3. Techniques de moulage (<i>Molding</i>) et nano-impression (<i>Nanoimprint Lithography</i>)	31
1.1.4. μ CP (<i>micro-Contact Printing</i>)	32
1.2. Nanofabrication (approche <i>bottom-up</i>).....	35
1.2.1. Surfaces organiques.....	35
1.2.2. Surfaces inorganiques.....	35
1.3. Complémentarité entre l'approche <i>top-down</i> et <i>bottom-up</i>	51
1.4. Techniques de caractérisation	55
1.4.1. Réflectivité des RXs (<i>XRR, X-Ray Reflectivity</i>)	55
1.4.2. Mesure de l'angle de contact	57
1.4.3. Spectroscopie XPS (XPS ou XPES, <i>X-Ray Photoelectron Spectroscopy</i>).....	58
1.4.4. Détermination de la topologie de la surface (AFM, <i>Atomic Force Microscopy</i>).....	59
1.5. Catalyse	61
1.5.1. Introduction	61
1.5.2. Catalyse homogène.....	62
1.5.3. Catalyse hétérogène	76
1.5.4. Hétérogénéisation de la catalyse homogène	83
2. Objectifs du projet de recherche	109
3. Résultats et discussions	115

3.1. Génération et caractérisation de la monocouche de silanes.....	115
3.1.1. Rappel du contexte	115
3.1.2. Synthèse de l'espaceur	115
3.1.3. Hétérogénéisation du <i>linker</i>	119
3.1.4. Conclusions et perspectives.....	125
3.2. Développement du ligand.....	127
3.2.1. Rappel du contexte	127
3.2.2. Ligand de type bis-oxazoline.....	128
3.2.3. Ligand de type pyridine.....	149
3.2.4. Conclusion et perspectives	156
3.3. Hétérogénéisation du ligand de type pyridine	157
3.3.1. Méthodes envisagées	157
3.3.2. Réaction de quaternisation sur surface	160
3.3.3. Synthèse d'un ligand fluoré	163
3.3.4. Réaction de quaternisation avec le ligand fluoré	167
3.3.5. Greffage du ligand : conclusions et perspectives	169
3.3.6. Etude préliminaire de la complexation du métal	170
3.4. Développement des marqueurs fluorescents	175
3.4.1. Introduction	175
3.4.2. Les BODIPYs : Découverte et synthèse	175
3.4.3. Les BODIPYs : Des composés fluorescents.....	179
3.4.4. Les BODIPYs : Applications.....	181
3.4.5. Le FRET	182
3.4.6. Travaux préliminaires	187
3.4.7. Objectifs	195
3.4.8. Synthèse des fluorophores	197
3.4.9. Conclusions et perspectives.....	208
3.5. Développement du système catalytique.....	211

3.5.1. Rappel du contexte	211
3.5.2. Réaction organocatalytique	213
3.5.3. Réaction organométallique : Suzuki	229
3.5.4. Réaction organométallique : Tsuji-Trost.....	245
3.5.5. Changement de stratégie.....	289
3.5.6. Substrat chromogénique	291
3.5.7. Substrats fluorogéniques.....	295
3.5.8. Conclusions	313
3.6. Conclusions générales.....	317
4. Perspectives.....	321
4.1. A court terme.....	321
4.2. A moyen terme... ..	322
4.3. En cours.....	325
4.4. Perspectives concernant le ligand.....	327
4.5. A long terme... ..	328
5. Experimental part.....	329
5.1. Generalities	329
5.2. Experimental Datas.....	331
5.2.1. Chemistry related to linker synthesis	332
5.2.2. Chemistry related bis-oxazoline derivatives	335
5.2.3. Chemistry related to pyridine derivatives	352
5.2.4. Chemistry related to BODIPY dyes.....	368
5.2.5. Chemistry related to Knoevenagel condensation.....	383
5.2.6. Chemistry related to Suzuki reaction.....	394
5.2.7. Chemistry related to Tsuji-Trost reactions	402
5.2.8. Chemistry related to coumarin derivatives	427
5.2.9. Palladium catalysts	433
5.3. Surface manipulations	435

5.3.1. Protocols	435
5.3.2. XRR	436
5.3.3. XPS	437
5.3.4. Contact angle measurements	438
5.4. Excitation and Emission spectra of BODIPY dyes	439
5.5. Excitation and emission spectra of coumarin dyes	444

Résumé

L'intérêt de la communauté scientifique pour le développement de nouvelles technologies à l'échelle nanoscopique est croissant. Cette préoccupation provient non seulement des applications potentielles de ces matériaux nanoscopiques mais aussi de leurs remarquables propriétés. Le but du projet est donc de développer un nanolaboratoire dans lequel une réaction catalytique sera réalisée et suivie par des analyses de fluorescence, ce qui nous permettra d'étudier le comportement des molécules (diffusion, réactivité...) dans un milieu nanoscopique.

Le nanolaboratoire consiste en une nanosurface (silicium) modifiée par un espaceur (monocouche de trichlorosilane) susceptible d'être fonctionnalisé par un ligand (de type dipyridine). Le système de ligand a été synthétisé et étudié dans les réactions d'alkylation allylique et de déprotection du groupement *alloc* de type Tsuji-Trost. En se basant sur des travaux préliminaires, les fluorophores de type BODIPY ont été envisagés pour suivre la réaction par FRET (*Förster Resonance Energy Transfer*). Dû à des problèmes de synthèse causés par la fragilité de ces colorants organiques, nous nous sommes tournés vers des substrats fluorogéniques de type coumarines pour parvenir finalement à établir le système réactionnel. Le greffage du catalyseur sur la monocouche de trichlorosilane a été étudié dans le but de terminer la construction du nanolaboratoire.

Abstract

There is a growing interest among the scientific community to develop new technologies for adapting devices to the nanoscopic scale. This interest stems not only from the potential applications expected by going to the nanometre scale, but also from a basic interest in the new properties exhibited by materials when confined spatially. The goal of the project is thus to develop a nano-lab in which a catalytic reaction could be performed and monitored by fluorescence analyses. This nano-lab would allow us to study the behaviour of molecules (diffusion, reactivity...) when confined into a nanoscopic environment.

The nano-lab consists in a nano-surface (silicon) that is designed thanks to linker (trichlorosilanes monolayer) able to be functionalized by a ligand (dipyridine moieties). The system of ligand has been synthesized and studied into the Tsuji-Trost allylic alkylation reaction and into the Tsuji-Trost *alloc* moieties deprotection reaction. Based on preliminary studies, BODIPY fluorophores were envisioned for monitoring the reaction by FRET (*Förster Resonance Energy Transfer*). Then, because of synthetic issues due to the fragility of these organic dyes, we turned to fluorogenic substrates (coumarin) to eventually established the reaction system. The grafting of the catalyst onto the trichlorosilane monolayer has been studied in order to complete the building of the nano-lab.

Liste des abbréviations

μCP	Micro-contact Printing
μ-onde	Micro-onde
A	Accepteur
Å	Angström
AFM	Atomic Force Microscopy
APCI	Atmospheric Pressure Chemical Ionisation
APTS	Acide <i>para</i> -toluène sulfonique
Ar	Motif aromatique (RMN)
ATR-IR	Attenuated Total Reflection – Infra Red
BHT	2,6-di- <i>tert</i> -butyl-4-méthylphénol
BINAP	2,2'-(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtalène
BODIPY	4,4-difluoro-4-borata-3a-azonia-4a-aza-s-indacène
BOX	Bis-oxazoline
CAS	Chemical Abstracts Service
CCM	Chromatographie sur couche mince
CI	Chemical ionisation
D	Donneur
DAST	Diethylaminosulfur trifluoride
dba	Dibenzylidèneacétone
DBM	Dibenzoylmethanoate
DBP	Dibutyle phtalate
DCC	<i>N-N'</i> -dicyclohexylcarbodiimide
DCM	Dichlorométhane
DCU	Dicyclohexylurée
DEAD	Diéthylazodicarboxylate
DIAD	Diisopropyle azodicarboxylate
DIBAL-H	Diisobutylaluminium hydride

DMA	<i>N,N</i> -diméthylacétamide
DMAP	4-diméthylaminopyridine
DMC	Diméthyle carbonate
DME	1,2-diméthoxyéthane
DMF	Diméthylformamide
DMPE	<i>L</i> - α -dimyristoylphosphatidyl-ethanolamine
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DNQ	Diazanaphtoquinone
DOF	Depht of focus
DPEphos	Bis(2-diphenylphosphinophenyl)ether
DPN	Dip-pen Nanolithography
dppb	1,2-Bis(diphenylphosphino)butane
dppe	1,2-Bis(diphenylphosphino)ethane
DTBAD	di- <i>tert</i> -butylazodicarboxylate
dvtms	divinyltétraméthylidisiloxane
E*	Énergie d'activation
EBL	Electron Beam Lithography
EDCI	1-ethyl-3-(3-diméthylaminopropyl) carbodiimide
EI	Electron Ionisation
ESI	Electrospray Ionisation
F _D	Intensité de fluorescence du donneur
FRET	Förster Resonance Energy Transfer
FTIR	Fourier-Transform Infra Red
HRMS	High Resolution Mass Spectrometry
Hz	Hertz
I	Énergie d'ionisation
<i>Ibid.</i>	même endroit
IBL	Ion Beam Lithography

ICP-MS	Inductively Coupled Plasma – Mass Spectrometry
<i>J</i>	Constante de couplage (RMN)
LB	Langmuir-Blodgett
LC	Liquid Condensed
LE	Liquid Expanded
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
MCM-41	Mobil Crystalline Material No.41
m_e	Masse de l'électron
M.W.	Molecular Weight
NA	Numerical Aperture
N.C.	Nombre de coordination
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NCS	<i>N</i> -chlorosuccinimide
NHC	<i>N</i> -heterocyclic carbene
NHS	<i>N</i> -hydroxysuccinimide
NMP	<i>N</i> -méthyle-2-pyrrolidone
NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
NP	Nanoparticule
OLED	Organic Light Emitting Diode
PDMS	Polydimethylsiloxane
PEG	Polyéthylène glycol
PeT	Photoinduit Electron Transfer
PMHS	Polymethylhydrosiloxane
PMMA	Polymethylmethacrylate
PMT	Photomultiplier Tube
Pyr	Motif pyrrole (RMN)
Q_z	Vecteur d'onde
R	Résolution ; réflectivité

R_0	Distance de Förster
Rdt.	Rendement
R_f	Réfectivité de Fresnel
RMN	Résonance magnétique nucléaire
SAM	Self-Assembled Monolayer
SAP	Supported aqueous phase
SBA	Santa Barbara Amorphous
SBL	Scanning Beam Lithography
sc	Supercritique
SEM	Scanning Electron Microscope
SFINKS	Single-Feature Inking and Stamping
SPL	Scanning Probe Lithography
STM	Scanning Tunneling Microscopy
TBAF	Tetrabutylammonium fluoride
TEM	Transmission electronic microscopy
TFA	Trifluoroacetic acid
THF	Tétrahydrofurane
TON	Turnover Number
UHV	Ultra High Vacuum
UV	Ultra-violet
XPS, XPES	X-Ray Photoelectron Spectroscopy
XRR	X-Ray reflectivity
χ	Électronégativité
γ	Tension de surface
ϵ_A	Coefficient d'extinction molaire de l'accepteur
κ^2	Facteur d'orientation
λ	Longueur d'onde
ρ_{subs}	Densité électronique du substrat

Avant-propos

Ce manuscrit reprend les travaux réalisés dans le laboratoire du Professeur Olivier Riant à Louvain-la-Neuve au cours de ces quatre dernières années (octobre 2006-octobre 2010).

Ceux-ci avaient pour but de développer une réaction chimique dans un nanolaboratoire, c'est-à-dire sur une nanosurface de silicium capable de catalyser une réaction chimique.

L'introduction générale traite de la façon dont les surfaces sont utilisées en sciences. Les aspects de nanolithographie ainsi que de fonctionnalisation des surfaces par des molécules organiques sont abordés. Ensuite, un chapitre consacré à la catalyse présente les concepts de catalyse homogène et hétérogène.

Ces notions de chimie de surfaces tout comme celles de catalyse sont étudiées afin de mener aux objectifs pratiques de ce travail qui vont façonner l'organisation de la troisième partie de cette thèse : étude d'une monocouche de silanes, développement et hétérogénéisation d'un ligand sur une surface de silicium, développement de marqueurs fluorescents et d'un système catalytique.

Enfin, comme un projet est rarement fini dans le temps imparti, un chapitre sera consacré aux perspectives de ce travail.

Les données expérimentales obtenues en laboratoire clôturent ce manuscrit.

1. Introduction générale

“ *There is plenty of room at the bottom.*” Cette citation du physicien Richard Feynman a ouvert la porte au domaine des nanosciences, qui étudient le contrôle et la manipulation des objets de dimensions atomiques pour créer des nouveaux matériaux aux propriétés remarquables.

La nanotechnologie est ainsi devenue, au gré de la découverte majeure de l'existence d'une nouvelle forme de la matière, les nanotubes,² une discipline scientifique aux multiples potentiels. Ainsi, la nano-biologie permet notamment de convoier des molécules à finalité thérapeutique sur des cibles biologiques.³ Le développement des nano-fils et de la nano-électronique permet de mettre au point des matériaux extrêmement intéressants au niveau de leurs propriétés de conduction de particules quantiques tels que les électrons, les photons ou les phonons (quantum d'énergie) ce qui les rend nécessaires, par exemple pour la fabrication de nouvelles cellules solaires ou de nouveaux ordinateurs.⁴ Des applications comme les surfaces autonettoyantes⁵ ou changeantes de couleur⁶ dépendent grandement de l'essor de la nanotechnologie.

La plupart de ces applications de la nanotechnologie reposent sur les modifications de surface des matériaux de types macroscopiques et donc sur le contrôle de leur propriété.

(2) Kroto, H. W.; Heath, J. R.; O'Brien, S. C.; Curl, R. F.; Smalley, R. E. *Nature* **1985**, *318*, 162-163.

(3) Riehemann, K.; Schneider, S. W.; Luger, T. A.; Godin, B.; Ferrari, M.; Fuchs, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 872-897.

(4) Hochbaum, A. I.; Yang, P. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 527-546.

(5) Parkin, I. P.; Palgrave, R. G. *J. Mater. Chem.* **2005**, *15*, 1689-1695.

(6) Beaujuge, P. M.; Reynolds, J. R. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 268-320.

1. Introduction générale

En général, deux principes⁷ complémentaires sont invoqués lorsque des espèces nanoscopiques sont désignées comme objectif synthétique. Le premier principe est l'approche dite de miniaturisation (*top-down*) tandis que le second repose sur la nanofabrication (*bottom-up*) (**Figure 1**).

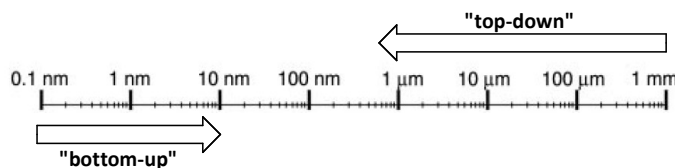


Figure 1 : Développement de systèmes nanoscopiques.

La miniaturisation tend à modifier des objets macro- ou microscopiques afin de leur conférer une structure beaucoup plus fine tandis que la nanofabrication consiste quant à elle en une stratégie d'élargissement à partir de « brique moléculaire ». Ces deux notions sont interdépendantes l'une de l'autre pour développer des nouveaux matériaux. Ainsi, les techniques de miniaturisation vont permettre de modifier physiquement (nanolithographie) les objets macro- ou microscopiques tandis que les techniques d'auto-assemblage⁸ de composants de base nanoscopiques (fonctionnalisation par des molécules qui vont s'arranger spontanément en monocouches relativement bien structurées et ordonnées) vont conférer de nouvelles propriétés (électrique, thermique, optique, catalytique...) à ces matériaux.

Ces deux approches (*top-down* et *bottom-up*) seront respectivement explicitées dans la première et seconde partie de l'introduction générale. La troisième partie de cette introduction traitera de l'aspect catalytique qui peut être apporté dans l'élaboration de nouveaux matériaux.

(7) Niemeyer, C. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 4128-4158.

(8) Lehn, J.-M. *Science* **2002**, 295, 2400-2403.

1.1. Miniaturisation (approche *top-down*)

Le développement d'objets nanoscopiques (et plus spécifiquement, la modification à l'échelle nanoscopique d'une surface) demande non seulement le contrôle de la taille et de la structure mais en plus le contrôle de la direction et de la position de l'objet. La lithographie est donc la méthode qui va s'affirmer comme celle qui va modifier physiquement les surfaces. La **Figure 2** donne une vue d'ensemble de la plupart des techniques de lithographie (avec leurs domaines dimensionnels propres) et des objets qui peuvent être apposés sur les différents substrats.

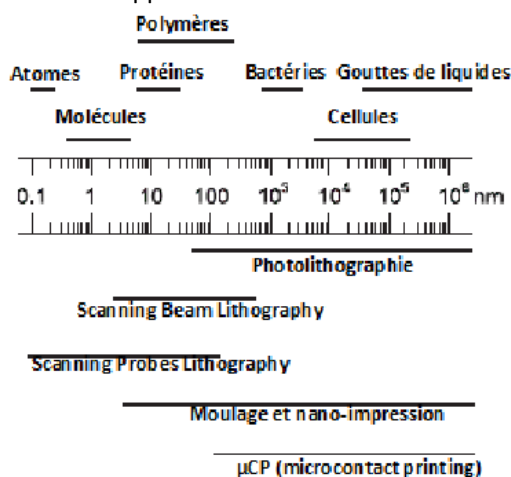


Figure 2 : Etendue des techniques de lithographie ainsi que des objets greffables.

Les procédés lithographiques ont été largement référencés dans la littérature.^{9,10,11,12,13} Seul un bref aperçu des principales techniques mentionnées à la **Figure 2** sera discuté ici.

- (9) Wouters, D.; Schubert, U. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2480-2495.
- (10) Wallraff, G. M.; Hinsberg, W. D. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 1801-1821.
- (11) Schreiber, F. *Progress in Surface Science* **2000**, 65, 151-256.
- (12) Geissler, M.; Xia, Y. *Adv. Mater.* **2004**, 16, 1249-1269.

1.1. Miniaturisation (approche *top-down*)

1.1.1. Photolithographie / *Scanning Beam Lithography*

1.1.1.1. Principe

La photolithographie (source UV) et les techniques de *Scanning Beam Lithography* (faisceau d'électrons ou d'ions) sont deux méthodes de lithographie optique basées sur le même principe. Un faisceau (UV, électronique ou ionique) est envoyé sur le substrat à travers un obturateur et va modifier la composition d'un film (masque) protecteur préalablement déposé sur le substrat. La modification de composition du film entraîne une variation de sa solubilité permettant de créer une image lors de l'étape de développement (**Figure 3**).

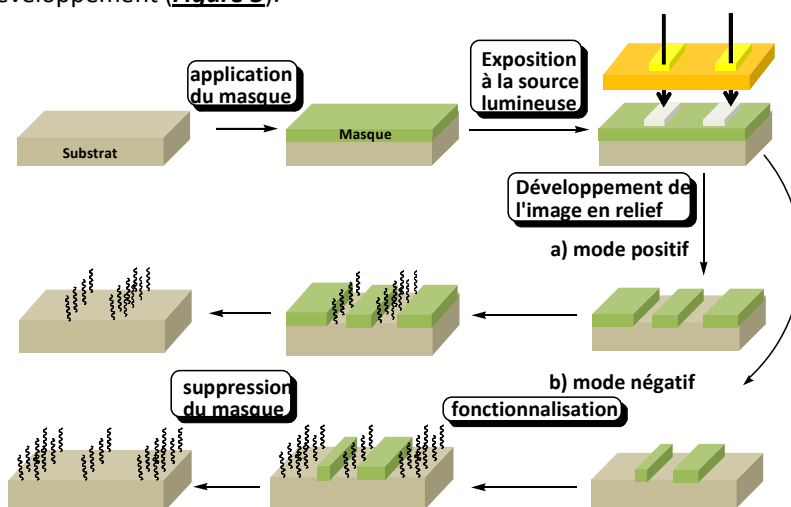


Figure 3 : Diagramme schématique de la procédure de lithographie optique.

Selon que la solubilité du film va augmenter ou diminuer lors de l'interaction avec la radiation lumineuse, une image (en relief) du film positive ou négative, respectivement, va être obtenue. La surface va ainsi

(13) Gates, B. D.; Xu, Q.; Stewart, M.; Ryan, D.; Willson, C. G.; Whitesides, G. M. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1171-1196.

pouvoir être modélisée par des entités chimiques (molécules, macromolécules) ou biologiques (cellules, bactéries). Selon le mode de développement désiré, des sortes de masque différentes sont utilisées.

1.1.1.2. Les masques

Les résines sont déposées par précipitation d'une solution sur une plaque tournante (*spin coating*). Une lithographie électronique haute résolution requiert une résine d'une épaisseur de l'ordre de 100 nm afin de recouvrir entièrement la surface sans laisser de partie faiblement recouverte. L'utilisation de résine plus fine (<100 nm) permettrait d'accroître la résolution du processus. Elles sont cependant difficiles à obtenir car elles doivent recouvrir l'entièreté de la surface et leur fine épaisseur n'y est pas favorable.¹⁴ Des résines composées de films de Langmuir-Blodgett (LB) (*vide infra*) ont cependant été développées.¹⁵

La photorésine « DNQ-Novolak » est généralement employée dans l'industrie des semiconducteurs. C'est en réalité une matrice phénolique dans laquelle est dispersée de la diazonaphthoquinone (DNQ) qui agit comme inhibiteur de dissolution pour retarder la dissolution du polymère phénolique lors d'un traitement basique (solution aqueuse d'hydroxyde de tétraméthylammonium). Sous l'effet d'une irradiation ultra-violette, la DNQ subit un réarrangement de Wolff¹⁶ pour donner le cétène correspondant qui va pouvoir être hydrolysé en acide carboxylique par de l'eau (**Figure 4**) et ainsi être éliminé de la surface lors de l'étape de développement.

(14) Fariss, G.; Lando, J.; Rickert, S. *Thin Solid Films* **1983**, 99, 305-315.

(15) Broers, A. N.; Pomerantz, M. *Ibid.*, 323-329.

(16) de Lucas, N. C.; Netto-Ferreira, J. C.; Andraos, J.; Scaiano, J. C. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 5016-5021.

1.1. Miniaturisation (approche *top-down*)

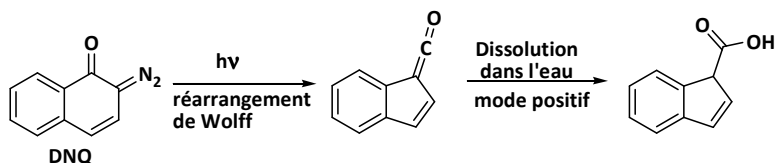


Figure 4 : Photo-réarrangement de Wolff du DNQ.

Une autre méthode consiste à développer une résine apolaire dans laquelle un générateur d'acide fort (sels oniums, sulfonates, dérivés halogénés...) ¹⁷ est intégré. Sous l'effet d'une irradiation, cette espèce va libérer une faible concentration d'acide fort par un mécanisme impliquant un radical cation. Le mécanisme ¹⁰ de formation de cet acide fort (HX) quand un sel onium est employé comme espèce génératrice est présenté à la **Figure 5**.

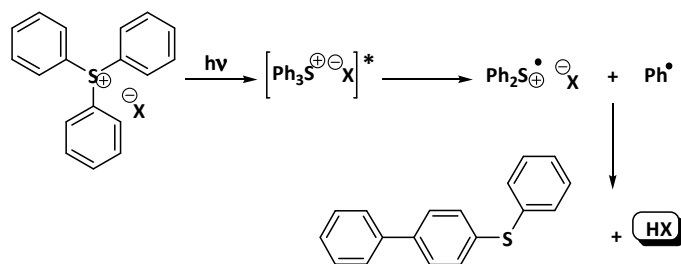


Figure 5 : Excitation d'un sel onium et libération d'un acide fort HX.

Cet acide fort va alors catalyser la décarboxylation de la résine apolaire générant un composé polaire qui va pouvoir se dissoudre dans un solvant polaire (**Figure 6**).

(17) Schlegel, L.; Ueno, T.; Shiraishi, H.; Hayashi, N.; Iwayanagi, T. *Chem. Mater.* **1990**, 2, 299-305.

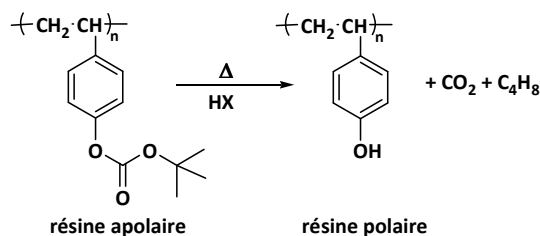


Figure 6 : Décarboxylation catalysée par un acide fort.

Le PMMA (polyméthylméthacrylate) ou le polybutène-1-sulfone, sont utilisés comme résines en lithographie à faisceau d'électrons (EBL, *Electron-Beam Lithography*).¹⁸ En effet, grâce au bombardement électronique, les électrons incidents vont générer la formation de radicaux libres dans la matrice ce qui va enclencher le phénomène de dépolymérisation.¹⁹

Ces deux résines sont aussi utilisées lorsque la source irradiante est une source d'ions accélérés (IBL, *Ion-Beam Lithography*). Ces ions (Ga^+ , H^+ ou He^+), par interaction avec la matrice, vont engendrer des électrons secondaires qui vont déclencher la formation de radicaux dans la matrice. Par rapport à l'EBL, le faisceau de particules ne pénètrent pas aussi profondément dans la matrice (car la perte d'énergie des ions est plus importante que celle des électrons) ce qui permet d'améliorer la précision de la nanolithographie.¹⁰

Le procédé « sol-gel » constitue une approche pour former des résines de type négative. Il consiste en la déposition d'une solution chimique agissant comme précurseurs (par exemple, des alkoxydes métalliques)²⁰ d'un réseau intégré de particules ou de polymères. L'irradiation de ces matériaux

(18) Dössel, K.-F.; Huber, H. L.; Oertel, H. *Microelec. Engineering* **1986**, 5, 97-104.

(19) Kasai, P. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 3317-3321.

(20) Giustina, G. D.; Brusatin, G.; Guglielmi, M.; Romanato, F. *Materials Science and Engineering C* **2007**, 27, 1382-1385.

1.1. Miniaturisation (approche *top-down*)

permet généralement de compacter ce type de réseau en un matériau qui devient alors insoluble.

Une image en mode négatif peut également être générée lorsque des nanocomposites forment la résine. Les nanocomposites sont en général créés par formation de nanoparticules (NPs) dans une matrice polymérique rendant celle-ci insoluble dans l'étape de développement.²¹

1.1.1.3. La résolution

Les techniques de photolithographie et de *scanning beam lithography* permettent d'obtenir des surfaces modelées avec une haute résolution et de produire différentes zones de fonctionnalisation par irradiation successive.

La résolution (R) est déterminée par l'équation de Rayleigh (équ. 1) :

$$R = k \frac{\lambda}{NA} = k \frac{\lambda}{n \sin \theta} \quad (\text{équ. 1})$$

où k est un facteur spécifique au matériel et à la procédure, λ la longueur d'onde d'exposition, NA l'ouverture numérique (*Numerical Aperture*) du système optique ($\approx 0,5$), n l'indice de réfraction dans le milieu d'observation et θ l'angle par lequel la lumière peut entrer ou sortir de la lentille.

Le second paramètre important pour obtenir une nanolithographie optimale est la profondeur du foyer (DOF , *Depth Of Focus*) (équ.2) correspondant en réalité à la sensibilité de la technique à générer le relief.

$$DOF = k' \frac{\lambda}{(NA)^2} \quad (\text{équ. 2})$$

(21) Marqués-Hueso, J.; Abargues, R.; Canet-Ferrer, J.; Agouram, S.; Valdés, J. L.; Martínez-Pastor, J. P. *Langmuir* **2010**, 26, 2825-2830.

où k' est une constante dépendant de la procédure. Une valeur de DOF élevée correspond à une tolérance élevée quant à la perte du caractère plan du substrat.

Une nanolithographie optimale est équilibrée entre ces deux équations. Ainsi, pour obtenir une bonne résolution (R faible), il faut soit diminuer la longueurs d'onde λ , soit augmenter le diamètre des lentilles de l'appareillage - augmentation de NA et donc diminution du DOF . Par conséquent, il est impossible d'avoir une excellente résolution en même temps qu'une tolérance élevée au relief. Le **Tableau 1** donne un aperçu des différentes résolutions atteintes en nanolithographie.

Tableau 1 : Tableau comparatif entre différents type de nanolithographie.

Technique	Source	Résolution
photolithographie	UV	100 nm
Scanning Beam	électrons	< 50 nm
Lithography	ions (Ga^+ ; H^+ ; He^+)	< 50 nm

Bien que la résolution obtenue par la photolithographie ne soit pas aussi fine que par celles obtenues dans le cas des autres techniques, la lithographie optique à l'avantage de permettre la modélisation de très grands motifs en une seule étape.

1.1.2. SPL (*Scanning Probe Lithography*)

Les techniques SPL sont des méthodes de lithographie qui recourent aux technologies de la microscopie à effet tunnel (STM, *Scanning Tunneling Microscopy*) ou de la microscopie de force atomique (AFM, *Atomic Force Microscopy*). Elles permettent de modéliser une surface à l'aide d'entités plus petites comme des molécules ou des atomes.

1.1. Miniaturisation (approche *top-down*)

Le positionnement précis d'atomes de fer sur une surface de cuivre²² ou d'atomes de xénon sur une surface de nickel²³ a ainsi été réalisé à l'aide d'une pointe STM.

L'AFM, quant à elle, permet la DPN (*Dip-Pen Nanolithography*).^{24,25,26} Le principe consiste à tremper la pointe du levier de l'AFM dans une solution contenant un composé chimique et de mettre en contact cette pointe sur le substrat à modifier. L'écriture sur la surface s'effectue de manière continue selon la direction d'écriture choisie (**Figure 7**).

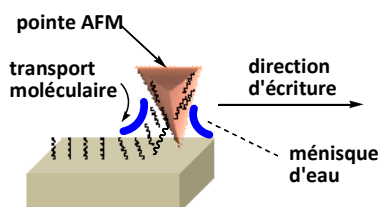


Figure 7 : Principe de la DPN.

Une résolution de 50 Å peut être atteinte sur des films d'or. Cette méthode exploite le transport capillaire des molécules adsorbées dans un ménisque d'eau entre la pointe de l'AFM et le substrat.²⁷

La pointe de l'AFM, lorsqu'en fort contact avec une surface, permet également d'« effacer » un motif (*nanoshaving*²⁸) et de le remplacer par un autre.²⁹

-
- (22) Crommie, M. F.; Lutz, C. P.; Eigler, D. M. *Science* **1993**, 262, 218-220.
 - (23) Eigler, D. M.; Schweizer, E. K. *Nature* **1990**, 344, 524-526.
 - (24) Jaschke, M.; Butt, H.-J. *Langmuir* **1995**, 11, 1061-1064.
 - (25) Pinner, R. D.; Zhu, J.; Xu, F.; Hong, S.; Mirkin, C. A. *Science* **1999**, 283, 661-663.
 - (26) Hong, S.; Zhu, J.; Mirkin, C. A. *Ibid.*, 286, 523-525.
 - (27) Rozhok, S.; Piner, R.; Mirkin, C. A. *J. Phys. Chem. B* **2003**, 107, 751-757.
 - (28) Liu, G.-Y.; Xu, S.; Qian, Y. *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 457-466.
 - (29) Xu, S.; Liu, G.-Y. *Langmuir* **1997**, 13, 127-129.

1.1.3. Techniques de moulage (*Molding*) et nano-impression (*Nanoimprint Lithography*)

Ces techniques permettent d'établir des motifs structuraux sur l'ensemble de la surface et non plus à des endroits précis comme le permettent les différentes méthodes de lithographie optique, *scanning beam lithography* ou *scanning probe lithography*.

Le principe consiste à recouvrir la surface d'une solution de monomère (moulage) ou d'un film de polymère (nano-impression). La fonctionnalisation du substrat se passe lorsque le tampon (généralement du quartz ou du silicium) est amené au contact. Une réaction photochimique ou thermique va alors être déclenchée pour transférer le motif provenant du tampon par polymérisation ou par ajustement du film de polymère selon la forme du tampon (**Figure 8**).

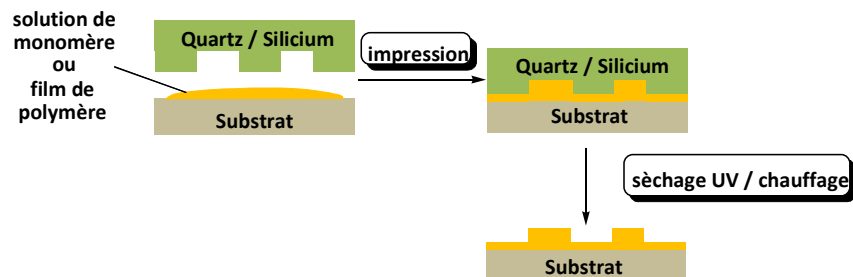


Figure 8 : Principe de moulage et de nano-impression.

Ces deux techniques lithographiques sont importantes car elles permettent d'obtenir des résolutions hyper fines (entre 10 nm et 5 nm).^{30,31}

Ces techniques sont d'autant plus remarquables qu'elles permettent de façonner l'élastomère de PDMS (polydiméthylsiloxane) (*vide infra*) utilisé

(30) Austin, M. D.; Ge, H.; Wu, W.; Li, M.; Yu, Z.; Wasserman, D.; Lyon, S. A.;

Chou, S. Y. *Appl. Phys. Lett.* **2004**, *84*, 5299-5301.

(31) Chou, S. Y.; Krauss, P. R. *Microelec. Engineering* **1997**, *35*, 237-240.

1.1. Miniaturisation (approche *top-down*)

dans la technique d'impression par micro-contact (μ CP, *micro-Contact Printing*).³² De plus, dû à la haute résolution obtenue, ces deux techniques sont largement utilisées dans l'industrie des semiconducteurs (nano-électronique).

1.1.4. μ CP (*micro-Contact Printing*)

Un tampon d'un élastomère, couramment le PDMS préalablement préparé par les techniques de moulage et de nano-impression (*vide supra*), est trempé dans une solution du composé chimique à greffer. Après adsorption de celui-ci dans la matrice caoutchouteuse du polymère, il est appliqué sur la surface. Seules les régions en contact avec le tampon sont fonctionnalisées avec le composant chimique (**Figure 9**).

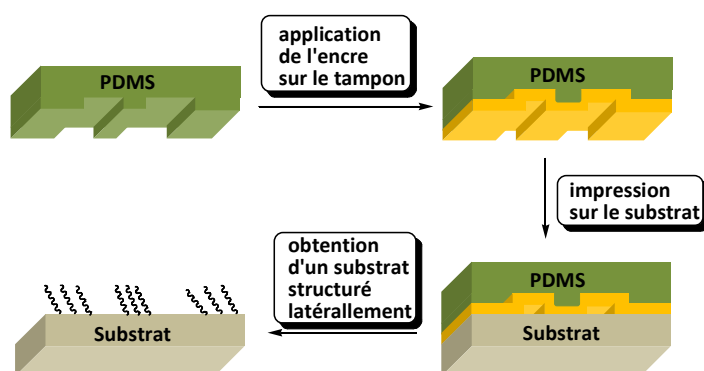


Figure 9 : Principe de μ CP.

Le tampon permet de diriger l'impression de la monocouche sur le substrat pour obtenir une structure latérale correctement définie,³³ de l'ordre du

(32) Li, H.; Kang, D.-J.; Blamire, M. G.; Huck, W. T. S. *Nano Letters* **2002**, 2, 347-349.

(33) Delamarche, E.; Schmid, H.; Bietsch, A.; Larsen, N. B.; Rothuizen, H.; Michel, B.; Biebuyck, H. J. *Phys. Chem. B* **1998**, 102, 3324-3334.

micromètre et dans certains cas de quelques dizaines de nanomètres.³⁴ Des motifs d'une hauteur inférieure à 2 nm (semblables à la taille de grosses molécules) ont également été rapportés dans la littérature.³⁵

Ces méthodes de lithographie sont complémentaires les unes par rapport aux autres. Ainsi, dans la technique μ CP, le tampon de PDMS utilisé est préparé grâce aux techniques de moulage (*Replica molding*). Ce tampon peut aussi être préparé par la technique de DPN, ce qui lui permet d'être polyfonctionnalisé avec des composés différents. C'est le cas dans la méthode du SFINKS (*Single-Feature Inking and Stamping*).³⁶

(34) Li, H.-W.; Muir, B. V. O.; Fichet, G.; Huck, W. T. S. *Langmuir* **2003**, *19*, 1963-1965.

(35) Gates, B. D.; Whitesides, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14986-14987.

(36) Gerding, J. D.; Willard, D. M.; Orden, A. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1106-1107.

1.1. Miniaturisation (approche *top-down*)

1.2. Nanofabrication (approche *bottom-up*)

Les surfaces, de type organiques ou inorganiques, peuvent être fonctionnalisées par des molécules organiques qui vont ainsi conférer de nouvelles propriétés à ces surfaces. Ainsi, des matériaux dont les caractéristiques électriques, thermiques, optiques ou catalytiques sont modulables peuvent être élaborés.

1.2.1. Surfaces organiques

Les surfaces organiques (de type polymères) peuvent être fonctionnalisées par des molécules organiques *via* notamment des réactions de type « *Click Chemistry* ». ^{37,38} Dû au caractère flexible des polymères par rapport à la rigidité des matériaux inorganiques, les surfaces de type organique ont fait l'objet de beaucoup d'études, ³⁹ notamment dans le domaine biomédical ⁴⁰ et dans l'industrie du textile. ⁴¹

1.2.2. Surfaces inorganiques

Ces surfaces sont habituellement mieux ordonnées et plus stables que les surfaces organiques. Elles forment également un réseau cristallin qui leur permet d'être analysées par différentes techniques de caractérisation qui

(37) Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004-2021.

(38) Iha, R. K.; Wooley, K. L.; Nystroïm, A. M.; Burke, D. J.; Kade, M. J.; Hawker, C. J. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 5620-5686.

(39) Goddard, J. M.; Hotchkiss, J. H. *Prog. Polym. Sci.* **2007**, *32*, 698-725.

(40) Richey, T.; Iwata, H.; Oowaki, H.; Uchida, E.; Matsuda, S.; Ikada, Y. *Biomaterials* **2000**, *21*, 1057-1065.

(41) Sun, Y.; Sun, G. *J. Appl. Polym. Sci.* **2003**, *88*, 1032-1039.

1.2. Nanofabrication (approche *bottom-up*)

utilisent les phénomènes de diffusion et de diffraction. De plus, ces matériaux inorganiques sont moins sensibles envers des conditions thermiques ou irradiantes qui endommageraient certainement les matériaux de types organiques. Les techniques nécessitant de travailler dans des conditions dites UHV (*Ultra High Vacuum*), c'est-à-dire dans conditions de température (> 1000 °K) et de vide extrême (10^{-10} mbar) peuvent ainsi être appliquées sur ces surfaces inorganiques non-volatiles.⁴²

Le domaine des surfaces inorganiques peut être subdivisés en deux parties : le domaine des films de Langmuir-Blodgett et celui concernant les monocouches auto-assemblées (SAMs, *Self-Assembled Monolayers*). Ce dernier point comprend les SAMs sur les matériaux inorganiques (par exemple, le silicium) et les SAMs sur les oxydes de ces matériaux (par exemple, la silice).

1.2.2.1. Les films Langmuir-Blodgett (LB)

➤ Définition

Irving Langmuir a découvert l'auto-assemblage de molécules amphiphiles en monocouche sur la surface de l'eau (film de Langmuir).⁴³ Katharine Blodgett a, quant à elle, décrit l'adsorption d'acides gras sur des substrats solides.⁴⁴ Elle a formé un film de Langmuir de stéarate de calcium qu'elle a pu transférer sur du verre en introduisant verticalement une plaque de verre dans la solution. Quand cette plaque de verre a été retirée de la solution, elle en est ressortie complètement sèche, indiquant l'adsorption de la tête polaire du stéarate de calcium sur la surface du verre tandis que

(42) Whitesides, G. M.; Laibinis, P. E. *Langmuir* **1990**, 6, 87-96.

(43) Langmuir, I. *J. Am. Chem. Soc* **1917**, 39, 1848-1906.

(44) Blodgett, K. B. *Ibid.* **1935**, 57, 1007-1022.

les chaînes hydrocarbonées hydrophobes pointent vers le haut de la surface. Un milieu basique favorisera la formation du sel de calcium de l'acide stéarique et donc l'adsorption. Ces films sur surfaces ont été appelés films de Langmuir-Blodgett (LB).⁴⁵ Ce sont des interactions de Van der Waals ainsi que des ponts hydrogène qui gouvernent la physisorption des molécules amphiphiles sur la surface. Par ailleurs, des assemblages multicouches de type LB ont aussi été décrits.^{34,46}

➤ Propriétés

Un paramètre important des films LB est la tension de surface. Un isotherme est porté en graphique (variation de la pression de surface en fonction de l'aire occupée par chaque molécule de surfactant à température constante) permettant de définir la pression d'effondrement comme la pression de surface la plus élevée (**Figure 10**).⁴⁷

(45) Blodgett, K. B.; Langmuir, I. *Phys. Rev.* **1937**, *51*, 964-982.

(46) Popovitz-Biro, R.; Hill, K.; Shavit, E.; Hung, D. J.; Lahav, M.; Leiserowitz, L.; Sagiv, J.; Hsiung, H.; Meredith, G. R.; Vanherzeele, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2498-2506.

(47) Graf, K.; Riegler, H. *Colloid and Surfaces A* **1998**, *131*, 215-224.

1.2. Nanofabrication (approche *bottom-up*)

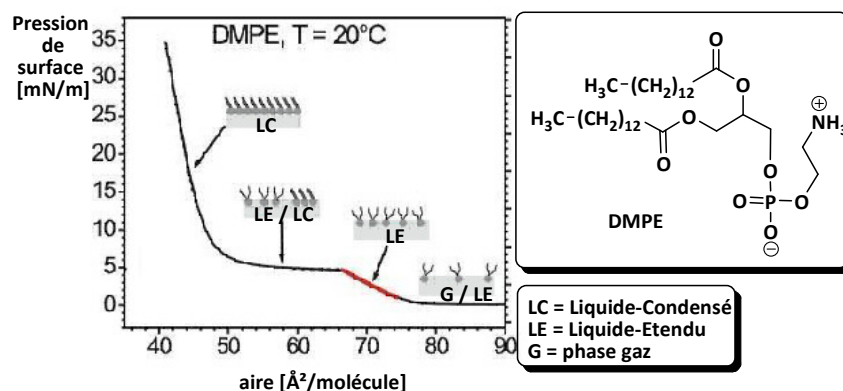


Figure 10 : Isotherme d'une monocouche de DMPE (sur de l'eau) de type LB à 20°C .

Un surfactant en solution sans substrat solide à proximité sera en expansion totale dans une phase air-liquide. Il pourra former un film de Langmuir.

Lorsque un substrat solide est ajouté, la pression de surface va augmenter, tendant à assembler les molécules de surfactant, de manière encore non-ordonnée, à une distance éloignée de la surface (*LE, Liquid-Expanded phase*). Après une phase de transition (*LE/LC*), la pression de surface augmente tellement que les molécules de surfactant se condensent en un film de Langmuir-Blodgett (*LC, Liquid-Condensed*). Si la monocouche de surfactant est comprimée au-delà de la pression d'effondrement, elle se déforme et s'effondre en un film épais de plusieurs molécules. Une pente raide de la courbe isotherme dans la phase LC indique une résistance élevée du film LB à la compression.

➤ Applications

En plus de servir de support pour catalyseurs (*vide infra*), les films LB se retrouvent dans les résines photosensibles ultrafines (< 100 nm) pour l'EBL (multicouche de stéarate de manganèse sur du graphite),¹⁵ l'électronique moléculaire,^{48,49} ou encore les chimiosenseurs.⁵⁰

1.2.2.2. Les monocouches auto-assemblées

➤ Introduction

Les SAMs (*Self-Assembled Monolayers*) sont des assemblages moléculaires qui sont formés spontanément *via* une interaction forte entre un groupement d'accrochage adéquat et un substrat (**Figure 11**).¹¹

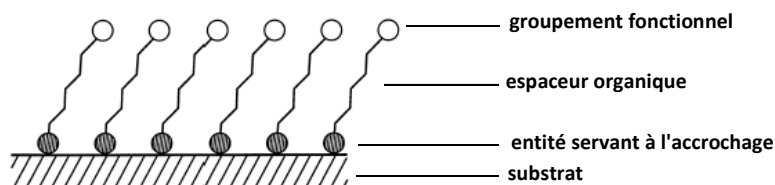


Figure 11 : Représentation schématique d'une SAM.

Le premier exemple décrit le recouvrement monomoléculaire par auto-assemblage de surfactants sur des substrats de platine.⁵¹ Les SAMs ont le principal avantage d'éviter les étapes de manipulation mécanique

(48) Aviram, A.; Ratner, M. A. *Chem. Phys. Lett.* **1974**, 29, 277-283.

(49) Metzger, R. M.; Chen, B.; Höpfner, U.; Lakshmikantham, M. V.; Vuillaume, D.; Kawai, T.; Wu, X.; Tachibana, H.; Hughes, T. V.; Sakurai, H.; Baldwin, J. W.; Hosch, C.; Cava, M. P.; Brehmer, L.; Ashwell, G. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 10455-10466.

(50) Levitsky, I. A.; Kim, J.; Swager, T. M. *Macromolecules* **2001**, 34, 2315-2319.

(51) Bigelow, W. C.; Pickett, D. L.; Zisman, W. A. *J. Colloid Sci.* **1946**, 1, 513-538.

1.2. Nanofabrication (approche *bottom-up*)

inhérentes à la fabrication des films LB, bien que ces deux approches peuvent être complémentaires.⁵²

Les SAMs sont attachées en général de manière covalente sur la surface à partir d'une fonction chimique réactive envers celle-ci. Ainsi, par exemple, les surfaces d'or interagissent avec les dérivés de type thiols et les surfaces composées d'oxyde de silicium interagissent avec les dérivés de type organosilanes (*vide infra*). Des surfaces fonctionnalisées *via* des interactions de type π entre la surface métallique et les molécules organiques peuvent également être établies.⁵³

➤ SAMs sur surface de silicium

La surface de silicium est recouverte d'une couche d'oxyde quand elle est exposée à l'air et à l'eau. Par un traitement aqueux à base de fluor, la couche d'oxyde va pouvoir être retirée pour laisser la place à une surface de type Si-H. Selon l'orientation cristalline de la surface, un substrat atomiquement plat (orientation 1 1 1) ou rugueux (orientation 1 0 0) peut être obtenu (**Figure 12**).⁵⁴

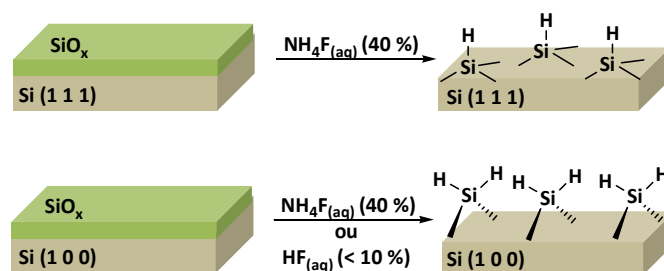


Figure 12 : Préparation des surfaces de silicium terminées par des hydrogènes.

(52) Duschl, C.; Liley, M.; Vogel, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 1274-1276.

(53) Baisch, B.; Raffa, D.; Jung, U.; Magnussen, O. M.; Nicolas, C.; Lacour, J.; Kubitschke, J.; Herges, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *131*, 442-443.

(54) Ciampi, S.; Harper, J. B.; Gooding, J. J. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 2158-2183.

C'est à partir de ces liaisons présentes à la surface que bon nombre de groupements fonctionnels peuvent venir se greffer sur la surface. Des sels de diazonium,⁵⁵ des oléfines,^{56,57} des alcynes,⁵⁸ des alcools⁵⁹ ou des aldéhydes^{59,60} sont couramment employés comme motifs de fonctionnalisation (**Figure 13**).

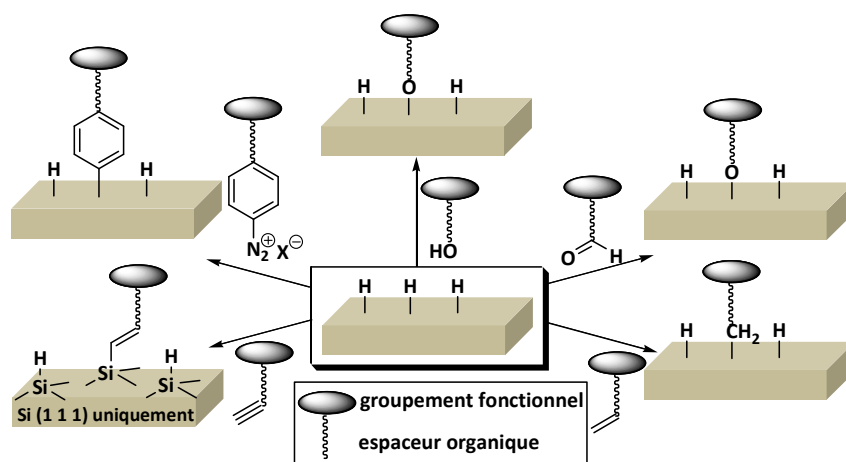


Figure 13 : Attachement covalent de molécules fonctionnalisées sur une surface de silicium terminées par des hydrogènes.

Il est intéressant de remarquer que le greffage d'alcynes sur une surface atomiquement plate (orientation 1 1 1) génère le dérivé oléfinique

- (55) Stewart, M. P.; Maya, F.; Kosynkin, D. V.; Dirk, S. M.; Stapleton, J. J.; McGuinness, C. L.; Allara, D. L.; Tour, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *126*, 370-378.
- (56) Linford, M. R.; Fenter, P.; Eisenberger, P. M.; Chidsey, C. E. D. *Ibid.* **1995**, *117*, 3145-3155.
- (57) Sieval, A. B.; Demirel, A. L.; Nissink, J. W. M.; Linford, M. R.; van der Maas, J. H.; de Jeu, W. H.; Zuillhof, H.; Sudhölter, E. J. R. *Langmuir* **1998**, *14*, 1759-1768.
- (58) Buriak, J. M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1271-1308.
- (59) Boukherroub, R.; Morin, S.; Sharpe, P.; Wayner, D. D. M. *Langmuir* **2000**, *16*, 7429-7434.
- (60) Boukherroub, R.; Morin, S.; Wayner, D. D. M.; Bensebaa, F.; Sproule, G. I.; Baribeau, J.-M.; Lockwood, D. J. *Chem. Mater.* **2001**, *13*, 2002-2011.

1.2. Nanofabrication (approche *bottom-up*)

correspondant. Dans le cas d'une surface rugueuse (orientation 1 0 0), seuls les composés de *bis*-hydrosilylation sont observés (**Figure 14**).⁶¹

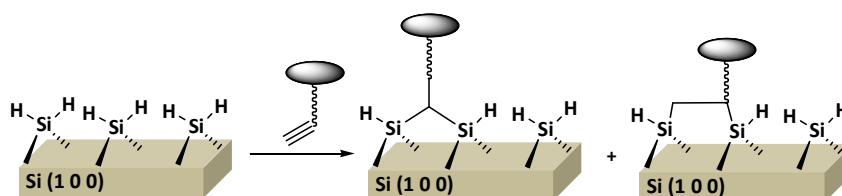


Figure 14 : Greffage d'un dérivé alcyne sur une surface Si (1 0 0).

Les liaisons Si-H d'une surface atomiquement plate Si (1 1 1) peuvent également être chlorées ou bromées, ce qui rend les surfaces réactives envers des organolithiens,^{62,63} des réactifs de Grignard⁶⁴ et des alcools (**Figure 15**).⁶⁵

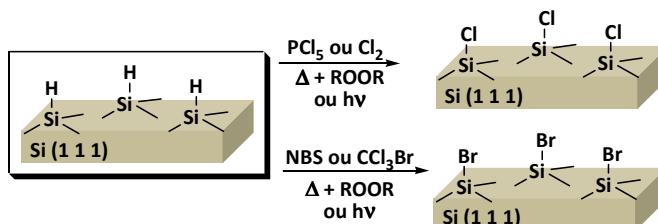


Figure 15 : Halogénéation de surface de silicium (1 1 1).

Des surfaces de silicium complètement nues peuvent être obtenues en les traitant dans des conditions UHV. Dans ce cas, ce ne sont pas des hydrogènes qui seront présents à la surface, mais du silicium nu, sous forme

(61) Sieval, A. B.; Opitz, R.; Maas, H. P. A.; Schoeman, M. G.; Meijer, G.; Vergeldt, F. J.; Zuilhof, H.; Sudhölter, E. J. R. *Langmuir* **2000**, *16*, 10359-10368.

(62) Okubo, T.; Tsuchiya, H.; Sadakata, M.; Yasuda, T.; Tanaka, K. *Appl. Surf. Sci.* **2001**, *171*, 252-256.

(63) He, J.; Patitsas, S. N.; Preston, K. F.; Wolkow, R. A.; Wayner, D. D. M. *Chem. Phys. Lett.* **1998**, *286*, 508-514.

(64) Bansal, A.; Li, X.; Lauermann, I.; Lewis, N. S.; Yi, S. I.; Weinberg, W. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7225-7226.

(65) Zhu, X.-Y.; Boiadjev, V.; Mulder, J. A.; Hsung, R. P.; Major, R. C. *Langmuir* **2000**, *16*, 6766-6772.

de disilylènes ($R_2Si=SiR_2$). Ces surfaces sont très réactives vis-à-vis des réactions de cycloaddition, par exemple des réactions de type Diels-Alder (**Figure 16**).⁶⁶

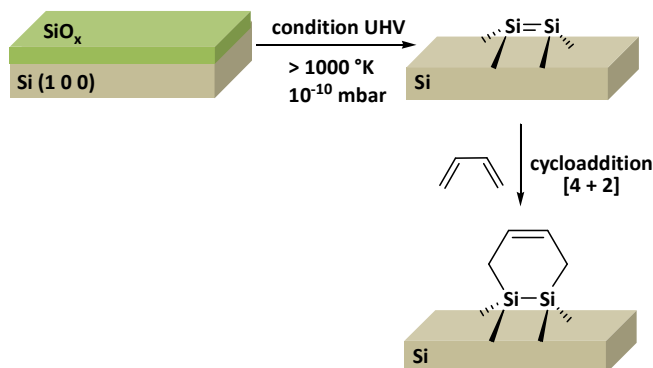


Figure 16 : Formation de monocouche sur du silicium nu.

➤ SAMs sur surfaces polaires

La présence de groupements hydroxyles sur les structures inorganiques polaires est utilisée comme point d’ancrage de dérivés organiques.⁶⁷

Cette fonctionnalisation se fait généralement au travers l’utilisation d’organosilanes (trialcoxysilane, monochlorosilane ou trichlorosilane). De nombreux supports (verre,⁶⁸ titane,⁶⁹ platine,⁷⁰ germanium,⁷¹ aluminium⁷² et silicium) ont ainsi fait l’objet de fonctionnalisation.

(66) Teplyakov, A. V.; Kong, M. J.; Bent, S. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11100-11101.

(67) Sagiv, J. *Ibid.* **1980**, *102*, 92-98.

(68) Stock, C.; Heures, N.; Browne, W. R.; Feringa, B. L. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 3146-3153.

(69) Lucas, N. T.; Hook, J. M.; McDonagh, A. M.; Colbran, S. B. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2005**, 496-503.

(70) Ingall, M. D. K.; Honeyman, C. H.; Mercure, J. V.; Bianconi, P. A.; Kunz, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3607-3613.

(71) Hoffmann, P. W.; Stelzle, M.; Rabolt, J. F. *Langmuir* **1997**, *13*, 1877-1880.

(72) Hyakutake, T.; Navrotsky, A. V.; Morita, K.; Kato, J.; Sakaue, H.; Novakov, I. A.; Nishide, H. *Polym. Int.* **2010**, *59*, 1436-1440.

1.2. Nanofabrication (approche *bottom-up*)

Les trialkoxysilanes (triméthoxy- ou triéthoxysilane) sont des molécules relativement stables par rapport aux dérivés chlorés (et donc moins réactives) ce qui n'est pas toujours favorable pour obtenir un greffage optimal.⁷³ De plus, ils sont toxiques et doivent être manipulés avec précaution.

Les monochlorosilanes sont extrêmement sensibles à l'humidité mais ils ont l'avantage de ne former qu'un seul lien covalent avec la surface lorsqu'ils sont utilisés. La reproductibilité de la fonctionnalisation avec ce type de composés est donc assez importante (**Figure 17**).

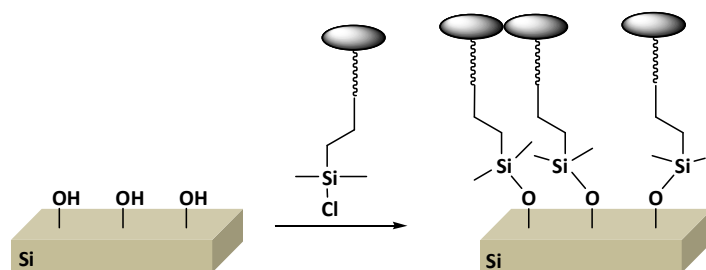


Figure 17 : Fonctionnalisation d'une surface de silice par un monochlorosilane.

Les trichlorosilanes sont plus stables que leurs homologues monochlorés mais ils ont le désavantage de pouvoir former des agrégats en polymérisant horizontalement ou verticalement sur la surface de silice (**Figure 18**).

(73) Onclin, S.; Ravoo, B. J.; Reinhoudt, D. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6282-6304.

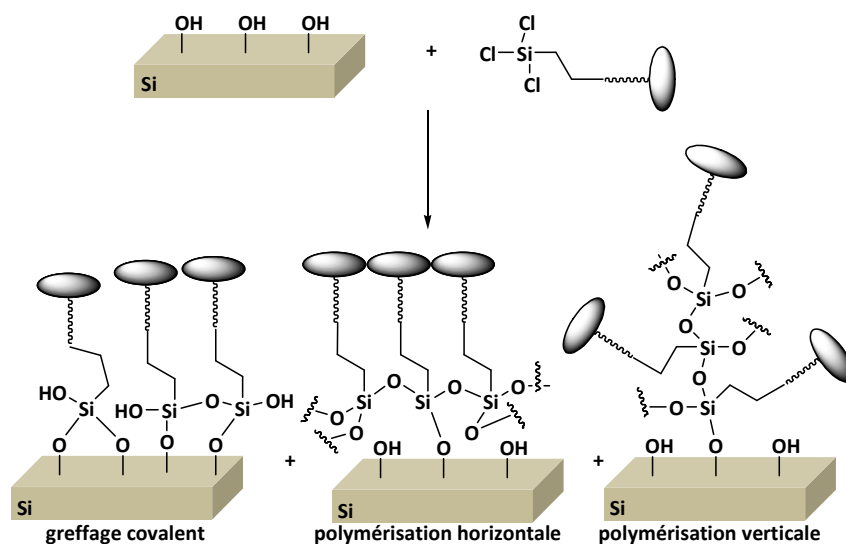


Figure 18 : Fonctionnalisation d'une surface de silice par un trichlorosilane.

La **Figure 19** présente le mécanisme de greffage d'un trichlorosilane sur une surface de silice.⁷⁴ Le rôle de l'eau est prépondérant⁷⁵ (augmentation du nombre de groupements hydroxyles à l'interface entre le silicium et la surface) et peut même servir de point d'ancrage sur des surfaces dépourvues d'oxyde⁷⁶ (formation de SAMs de trichlorosilane sur des surfaces d'or apolaires).

(74) Fryxell, G. E.; Mattigod, S. V.; Lin, Y.; Wu, H.; Fiskum, S.; Parker, K.; Zheng, F.; Yantasee, W.; Zemanian, T. S.; Addleman, R. S.; Liu, J.; Kemner, K.; Kelly, S.; Feng, X. *J. Mater. Chem.* **2007**, 17, 2863-2874.

(75) Brandriss, S.; Margel, S. *Langmuir* **1993**, 9, 1232-1240.

(76) Finklea, H. O.; Robinson, L. R.; Blackburn, A.; Richter, B.; Allara, D.; Bright, T. *Ibid.* **1986**, 2, 239-244.

1.2. Nanofabrication (approche *bottom-up*)

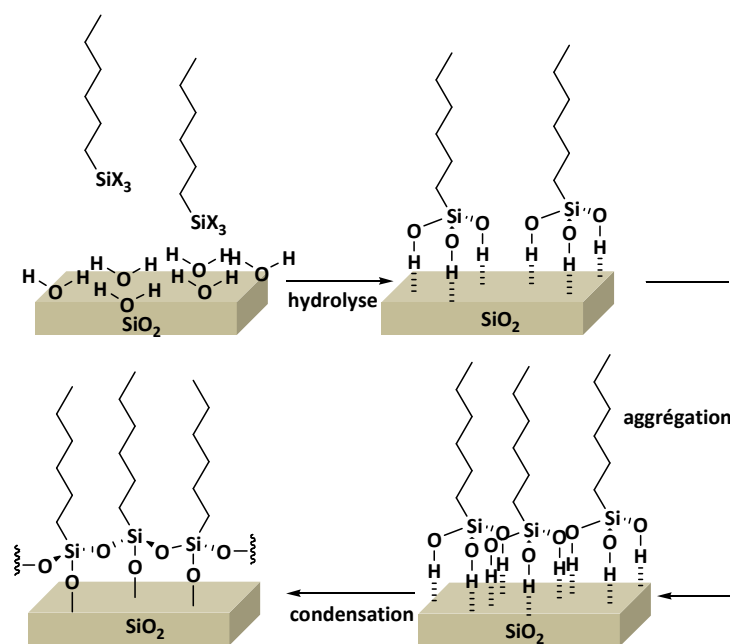


Figure 19 : Auto-assemblage d'un silane trifonctionnel sur une surface de silice.

Le trichlorosilane, après physisorption sur la surface, est hydrolysé par la couche d'eau qui est adsorbée par la surface polaire. Il en résulte la formation d'une couche de tris(hydroxy)silanes qui sont attachés à la surface *via* des ponts hydrogène. Ceux-ci sont suffisamment labiles pour permettre à ces tris(hydroxy)silanes de bouger latéralement sur la surface, provoquant finalement une agrégation sur l'entièreté de la surface. Ce déplacement latéral est permis grâce à la couche d'eau présente sur la surface. Une fois agrégées, les organosilanes deviennent nettement moins mobiles ce qui engendre la formation de liaisons covalentes avec la surface et entre les silanes. L'hydrolyse du trichlorosilane peut néanmoins conduire à la formation d'oligomères en solution et finalement à des surfaces moins ordonnées résultant d'une polymérisation horizontale ou verticale sur la surface.

D'autres paramètres, tels que la température,⁷³ le solvant⁷⁷ ou la concentration⁷⁸ du trichlorosilane dans le solvant peuvent influencer la structure finale des SAMs.

La stabilité des SAMs sur de l'oxyde de silicium est remarquable. Des températures élevées (150°C pour des SAMs hydrocarbonées)⁷⁹ ou des conditions d'utilisations très corrosives (H₂SO₄ 2,5 M dans le dioxane bouillant, HF 48% dans l'eau)⁵⁶ doivent être employés pour les dégrader. Par contre, les SAMs ne sont pas résistantes vis-à-vis des milieux basiques. L'immersion dans le NaOH 0,1 M permet ainsi d'hydrolyser les liaisons silicium-oxygène proches de la surface.⁸⁰

La création d'un ensemble de multicouche est possible à partir du greffage de silane porteur d'une fonction chimique modifiable.⁸¹ Ainsi, les premiers travaux en ce sens ont consisté à greffer des trichlorosilanes avec une double liaison en bout de chaîne. Après une séquence d'hydroboration-oxydation qui transforme l'oléfine en alcool primaire, une seconde couche peut être greffée. Ce processus peut ensuite être répété pour former un assemblage de monocouches (**Figure 20**).⁸²

(77) McGovern, M. E.; Kallury, K. M. R.; Thompson, M. *Ibid.***1994**, *10*, 3607-3614.

(78) Bunker, B. C.; Carpick, R. W.; Assink, R. A.; Thomas, M. L.; Hankins, M. G.; Voigt, J. A.; Sipola, D.; de Boer, M. P.; Gulley, G. L. *Ibid.***2000**, *16*, 7742-7751.

(79) Calistri-Yeh, M.; Kramer, E. J.; Sharma, R.; Zhao, W.; Rafailovich, M. H.; Sokolov, J.; Brock, J. D. *Ibid.***1996**, *12*, 2747-2755.

(80) Wasserman, S. R.; Tao, Y. T.; Whitesides, G. M. *Ibid.***1989**, *5*, 1074-1087.

(81) Tillman, N.; Ulman, A.; Penner, T. L. *Ibid.*, 101-111.

(82) Netzer, L.; Sagiv, J. *J. Am. Chem. Soc* **1983**, *105*, 674-676.

1.2. Nanofabrication (approche *bottom-up*)

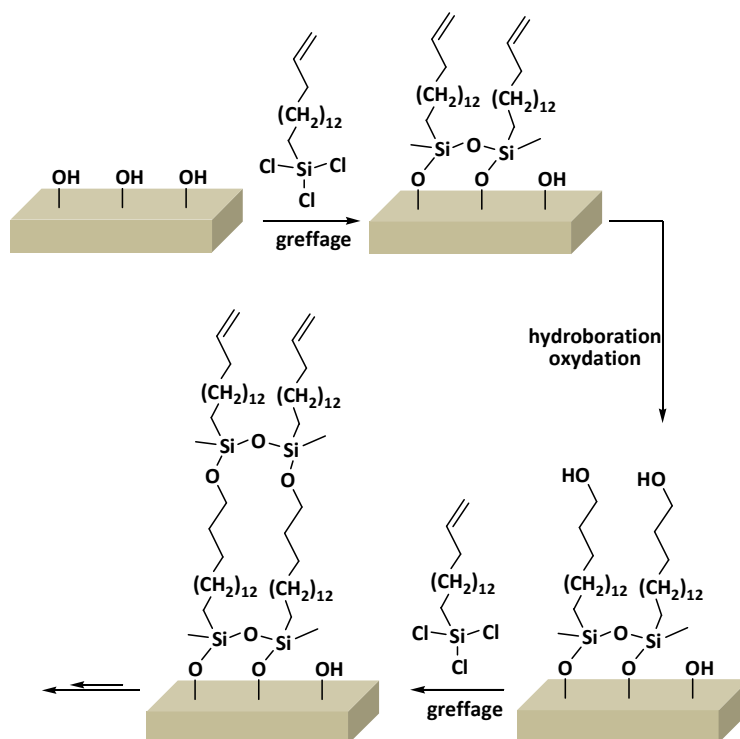


Figure 20 : Formation de multicouche par chimisorptions et activations chimiques successives.

Cependant, l'hydroboration des oléfines ne s'étant pas déroulé de manière quantitative, la formation de multicouche a conduit à des structures de plus en plus désordonnées. Il est en effet difficile de prévoir la réactivité des fonctionnalités chimiques quand celles-ci sont immobilisées. La réactivité peut en effet être réduite à cause des contraintes stériques, des limitations de transports des molécules, des effets de solvation, de charges ou de dipôles.⁸³ Les propriétés acido-basiques des molécules confinées sur une

(83) Kurth, D. G.; Bein, T. *Langmuir* **1993**, 9, 2965-2973.

surface peuvent également être différentes par rapport à ces mêmes propriétés mesurées en solution.^{84,85}

(84) Konek, C. T.; Musrrafiti, M. J.; Al-Abadleh, H. A.; Bertin, P. A.; Nguyen, S. T.; Geiger, F. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11754-11755.

(85) Gershevitz, O.; Sukenik, C. N. *Ibid.*, 482-483.

1.2. Nanofabrication (approche *bottom-up*)

1.3. Complémentarité entre l'approche *top-down* et *bottom-up*

Un exemple élégant de fonctionnalisation de surface a été démontré en réalisant des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire de Huisgen sur une surface d'or fonctionnalisée par des SAMs de thiols terminés par une fonction azide.⁸⁶ Comme le montre la **Figure 21**, cette fonctionnalisation de surface peut être abordée en utilisant les techniques de nanofabrication (*bottom-up*) et celles de miniaturisation (*top-down*).

L'approche *bottom-up* intervient dans l'établissement des fonctionnalités azides sur la surface ainsi que dans le niveau (I), où la réaction de cycloaddition s'effectue lorsque cette surface fonctionnalisée est mise en contact avec une solution contenant le dérivé alcyne et le catalyseur de cuivre (I).

L'approche *top-down* est employée lorsqu'un tampon de PDMS va amener le réactif de type alcyne et le catalyseur en contact avec la surface fonctionnalisée (méthode de « stamping » (II) (*vide supra*)) ou lorsqu'un tampon, imprégné du catalyseur de cuivre (au travers d'une couche d'adhésion constitué de titane) va catalyser la réaction entre le réactif de type alcyne et l'azide (III).

(86) Spruell, J. M.; Sheriff, B. A.; Rozkiewicz, D. I.; Dichtel, W. R.; Rohde, R. D.; Reinhoudt, D. N.; Stoddart, J. F.; Heath, J. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9927-9932.

1.3. Complémentarité entre l'approche *top-down* et *bottom-up*

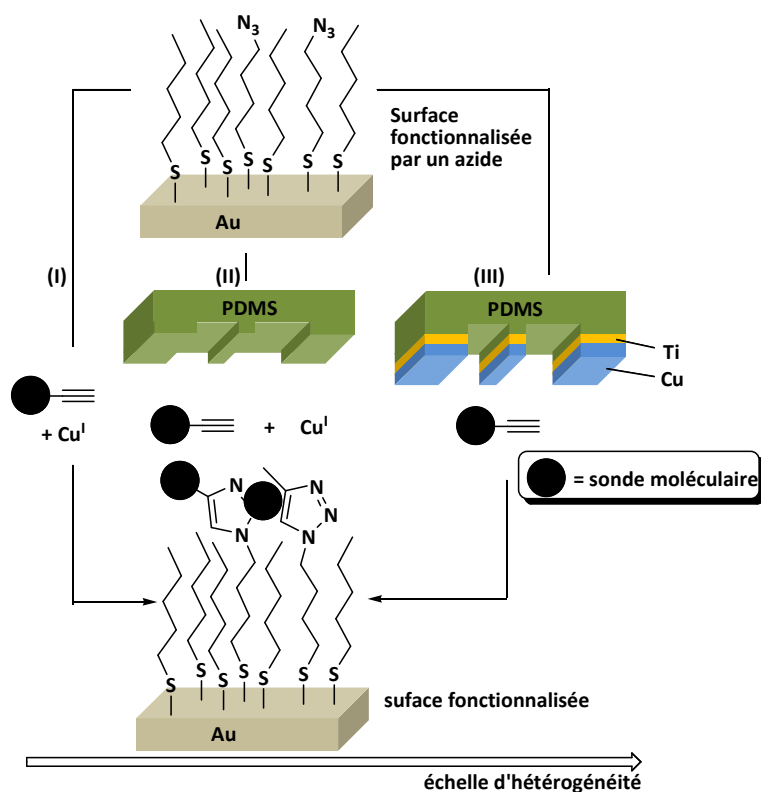


Figure 21 : Différents niveaux d'hétérogénéité pour le couplage entre un azide et un alcyne catalysé par un complexe de Cu(I) .

Comme indiqué à la **Figure 21**, le dérivé alcyne a été fonctionnalisé par une sonde moléculaire permettant d'étudier le suivi la réaction de fonctionnalisation. C'est en réalité deux molécules différentes (un dérivé ferrocénique et un pentafluorobenzène) permettant de réaliser respectivement de la voltamétrie cyclique et de la XPS, qui ont été préparées (**Figure 22**).

1.3. Complémentarité entre l'approche *top-down* et *bottom-up*

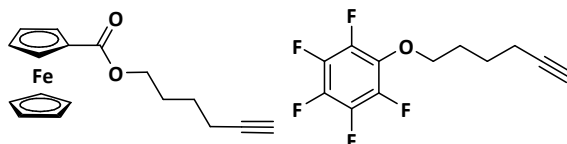


Figure 22 : Dérivés ferrocénique (voltamétrie cyclique) et pentafluorobenzène (XPS) utilisés comme sonde moléculaire pour les réactions hétérogènes.

Les mesures de voltamétrie cyclique⁸⁷ sont utilisées pour confirmer la formation d'une liaison covalente entre la surface terminée par des fonctionnalités azides et le dérivé alcyne ainsi que pour déterminer la cinétique de la réaction tandis que la XPS confirme la formation du triazole par analyse de la composition de surface.

La seconde méthode (II) de fonctionnalisation s'est avérée la plus efficace, parvenant à fonctionnaliser entièrement la surface endéans les 30 minutes. Cela est dû à la disponibilité accrue des espèces catalytiques (comparé à la méthode (III) qui nécessite le double de temps). Le contact assuré par la pression du tampon sur la surface favorise une réaction plus rapide comparée à la méthode classique (I).

(87) Gomez, M. E.; Kaifer, A. E. *J. Chem. Educ.* **1992**, 69, 502-505.

1.3. Complémentarité entre l'approche *top-down* et *bottom-up*

1.4. Techniques de caractérisation

La chimie de surface est une science au niveau moléculaire et atomique. Les nombreuses techniques d'analyse (se basant notamment sur la diffusion des électrons, des ions et des molécules) ont permis de donner des informations sur la composition, la structure, la structure électronique, l'état vibrationnel ou la thermodynamique de la surface.⁸⁸ Seules les techniques de caractérisation qui seront utilisées au cours de ce projet de recherche seront brièvement décrites ci-après.

Ainsi, la réflectivité des RXs (XRR, *X-Ray Reflectivity*) permet l'étude de la densité électronique présente sur la surface, ce qui permet de déterminer notamment l'épaisseur de la couche. L'analyse de l'angle de contact rend compte des propriétés hydrophiles ou lipophiles de la surface tandis que la spectroscopie photoélectronique X (XPS, *X-Ray Photoelectron Spectroscopy*) détermine la composition atomique de la surface. La topologie est quant à elle caractérisée à l'aide de la méthode AFM (*Atomic Force Microscopy*).

1.4.1. Réflectivité des RXs (XRR, *X-Ray Reflectivity*)

La XRR⁸⁹ est une technique largement utilisée pour étudier les monocouches auto-assemblées ainsi que les multicouches sur des petites échelles à cause de la faible valeur de la longueur d'onde du RX incident (1.5406 Å pour la raie $K_{\alpha 1}$ du cuivre⁹⁰). Les informations que l'on peut tirer

(88) Somorjai, G. A.; Frei, H.; Park, J. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16589-16605.

(89) Maoz, R.; Sagiv, J.; Degenhardt, D.; Möhwald, H.; Quint, P. *Supramolecular Science* **1995**, *2*, 9-24.

(90) Lide, D. R. *Handbook of Chemistry and Physics* **1991-1992**, *72*, 10-222.

1.4. Technique de caractérisation

de cette analyse donnent l'état des lieux de la densité électronique de la couche étudiée, ce qui permet d'en déterminer, l'épaisseur ou la densité de greffage.

Le principe de la XRR repose sur l'irradiation de la surface par un faisceau de RXs avec un angle d'incidence θ . La réflectivité correspond au rapport entre l'intensité réfléchie et l'intensité incidente. En dessous d'un certain angle critique (qui dépend du système étudié), le phénomène de réflexion totale est observé. Au-delà de cet angle critique, la réflexion totale n'a plus lieu et les interférences provenant de la réflexion de la surface et des différents interfaces internes à l'échantillon (dû à la présence d'une monocouche ou de multicouche) peuvent être analysés (**Figure 23**).

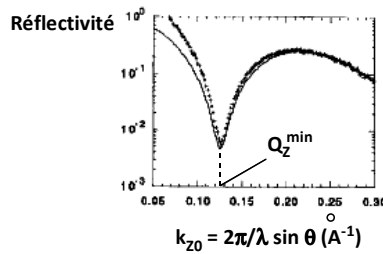


Figure 23 : Réflectogramme XRR d'une monocouche. k_{z0} est la composante verticale du vecteur d'onde du photon dans l'air.

La présence d'un minimum dans la mesure de la réflectivité de la monocouche provient d'une interférence destructive entre l'onde réfléchie à l'interface air/couche avec l'onde réfléchie à l'interface couche/surface, où se trouve la densité électronique la plus importante. A partir de la position du minimum $Q_z^{\min}$, on peut déterminer l'épaisseur de la monocouche (éq.3) :

$$d = \frac{\pi}{Q_z^{\min}} \quad (\text{éq.3})$$

La densité électronique de la monocouche $\rho(z)$ est reliée à la réflectivité R par l'équation 4 :

$$\frac{R}{R_f} = \frac{1}{\rho_{subs}^2} \left| \int_0^\infty \frac{d\rho}{dz} e^{iQ_z z} dz \right|^2 \quad (\text{éq.4})$$

où R_f = réflectivité de Fresnel d'un interface idéal

ρ_{subs} = densité électronique du substrat

Q_z = composante verticale de la variation du vecteur d'onde des photons = $4 \frac{\pi}{\lambda} \sin\theta$

La densité électronique est calculée sur base de son uniformité dans le système étudié ce qui ne représente pas le cas d'un système réel où la densité électronique n'est certainement pas homogène dans la direction verticale. Dans ce cas, celle-ci est déterminée en réalisant une approximation qui requiert de découper le film en plusieurs parties où la densité électronique est constante.⁹¹

1.4.2. Mesure de l'angle de contact

L'énergie de surface d'un support solide peut indirectement être déterminée par la mesure de l'angle de contact statique. Le principe de cette technique consiste à observer le profil d'une goutte de liquide sur une surface plane et à déterminer l'angle entre la surface et la goutte au point de contact entre le solide, le liquide et l'air (**Figure 24**).⁹²

(91) Pallandre, A. *PhD Thesis, Université catholique de Louvain* **2004**.

(92) de Gennes, P. G. *Rev. Mod. Physics* **1985**, 57, 827-863.

1.4. Technique de caractérisation

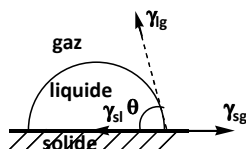


Figure 24 : Principe de mesure de l'angle contact statique.

Cette méthode d'analyse permet d'obtenir des informations sur la première couche moléculaire de l'échantillon et sur l'homogénéité de la surface. L'équation de Young est l'équation de base pour les mesures d'angle de contact (éq.5) :

$$\gamma_{sg} = \gamma_{sl} + \gamma_{lg} \cos \theta \quad (\text{éq.5})$$

où les valeurs de γ sont les énergies de surface des interfaces solide-gaz (sg), solide-liquide (sl) et liquide-gaz (lg).

Cette équation de Young n'est valable que pour les systèmes à l'équilibre. La valeur de l'angle de contact θ est nulle quand le liquide mouille complètement la surface en se répandant librement dessus.

1.4.3. Spectroscopie XPS (XPS ou XPES, X-Ray Photoelectron Spectroscopy).

La XPS permet de déterminer la composition atomique d'une surface. Un faisceau de rayons-X (5 à 40 eV) est envoyé sur l'échantillon, ce qui va permettre à un électron de cœur d'être éjecté avec une énergie cinétique qui pourra être mesurée. Cette énergie cinétique ($m_e v^2/2$; avec m_e la masse de l'électron et v sa vitesse) sera en réalité l'énergie du RX incident ($h\nu$) à laquelle l'énergie d'ionisation (I) doit être retirée (**Figure 25**).

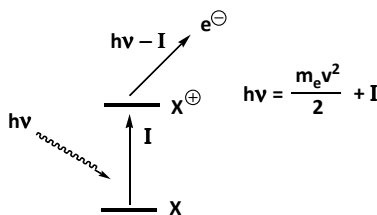


Figure 25 : Principe de la XPS.

La mesure de l'énergie cinétique permet donc déterminer l'énergie d'ionisation et donc d'établir de quel atome cet électron provient.

1.4.4. Détermination de la topologie de la surface (AFM, *Atomic Force Microscopy*)

L'AFM est une technique utilisée dans la caractérisation d'échantillons non-conducteurs (contrairement à la microscopie à effet tunnel (STM, *Scanning Tunneling Microscopy*). Afin d'assurer un contact électrique (nécessaire à la mesure), l'échantillon est placé sur un support conducteur. La pointe AFM (placée sur un levier flexible va sonder l'échantillon. La déviation du levier, mesurée par un laser et analysée par un ordinateur, permet d'obtenir des informations sur la topologie de la surface (**Figure 26**).⁹³

(93) Barattin, R.; Voyer, N. *Chem. Commun.* **2008**, 1513-1532.

1.4. Technique de caractérisation

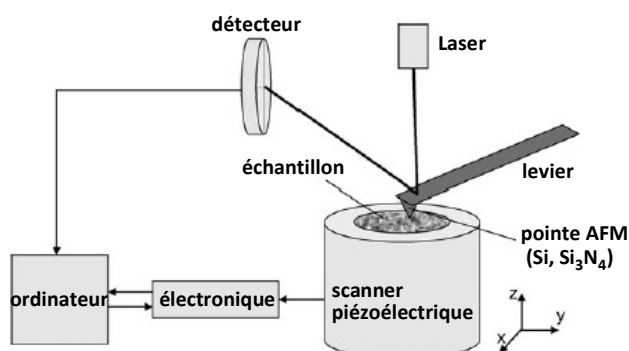


Figure 26 : Schématisation de l'appareillage AFM.

C'est en réalité la force existante entre la pointe de l'AFM et la surface qui va être mesurée. Cette force est une combinaison des forces de Van der Waals et des forces électrostatiques.

La caractérisation de la surface est basée sur deux modes d'analyse. Le premier, le mode contact, consiste à mettre la pointe AFM en contact permanent avec l'échantillon, ce qui permet d'analyser la surface avec une sensibilité élevée. L'inconvénient de ce mode d'analyse est la dégradation de la surface et de la pointe. Le second mode d'analyse est le mode dynamique où la pointe de l'AFM, qui oscille proche de sa fréquence de résonance est en contact intermittent avec la surface. Ce contact résulte en une réduction de l'amplitude de vibration du levier qui est détectée par la déflexion du laser.

La modification de la pointe AFM permet par ailleurs d'utiliser cette technologie dans la fonctionnalisation chimique de surface.⁹³

1.5. Catalyse

1.5.1. Introduction

La catalyse, terme introduit⁹⁴ par le chimiste suédois Jöns Jacob Berzelius en 1835, consiste à augmenter la vitesse d'une réaction chimique. Le catalyseur est la substance qui accélère la réaction en diminuant l'énergie d'activation (E^*) de celle-ci. Il ne subit pas de modification chimique et se retrouve intact une fois le cycle catalytique terminé (**Figure 27**).

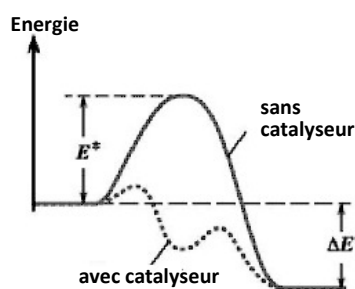


Figure 27 : Diagramme énergétique illustrant le progrès d'une réaction chimique avec et sans catalyseur.

Les catalyseurs n'ont pas comme rôle unique d'accélérer des réactions trop lentes. Ils peuvent aussi, en diminuant l'énergie d'activation d'une étape intermédiaire, diriger la réaction vers des produits plus intéressants (cas des oxydations ménagées, par exemple l'oxydation du méthanol en formaldéhyde).

(94) Burwell, R. L. *ACS Symposium Series* **1983**, 222 (Chap. 1), 3-12.

1.5. Catalyse

La catalyse peut être divisée en deux groupes :

➤ Catalyse homogène

Un système comporte un catalyseur dit *homogène* s'il ne comprend qu'une seule phase, liquide ou gazeuse. Dans ce cas, il est admis que la composition instantanée est identique en chaque endroit du système. La vitesse de la réaction ne dépend dès lors que de la température, de la pression et des concentrations.

➤ Catalyse hétérogène

En opposition à cela, un système comporte un catalyseur dit *hétérogène* si plusieurs phases le constituent. C'est le cas dans nombre de réactions industrielles qui s'effectuent en présence d'un catalyseur solide. En plus de la température, de la pression et des concentrations, d'autres facteurs vont influencer la vitesse de la réaction. Ces nouveaux paramètres sont la diffusion des constituants, l'agitation du système, la surface spécifique du catalyseur ainsi que la forme de la surface.

1.5.2. Catalyse homogène

La catalyse homogène est constituée de la biocatalyse (où les catalyseurs sont des enzymes),⁹⁵ de l'organocatalyse (où les catalyseurs sont des molécules organiques dont la structure est facilement discernable),⁹⁶ et de la catalyse organométallique. Les catalyseurs homogènes ont généralement des centres réactionnels bien définis et uniformes, ce qui leur confère une sélectivité élevée et reproductible. Cependant, la séparation des espèces catalytiques des substrats et des produits de réaction, tout en

(95) Schoemaker, H. E.; Mink, D.; Wubbolts, M. G. *Science* **2003**, 299, 1694-1697.

(96) List, B. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5413-5415.

conservant l'intégrité de ces entités catalytiques, est un problème auquel les chimistes se sont attelés avec détermination.⁹⁷

1.5.2.1. Survol de la catalyse homogène organométallique

De très nombreuses applications ont été développées, préparant ainsi les composés organiques « de base » mais aussi mettant sur le marché des molécules présentant un intérêt économique certain notamment dans le domaine de la chimie des matériaux et de la chimie médicinale. Le développement des complexes organométalliques a permis l'émancipation de la catalyse homogène quand ceux-ci pouvaient se solubiliser dans le milieu réactionnel.

Les trois exemples présentés ci-dessous essayent de montrer les nombreux avantages de la catalyse homogène tout en indiquant les problèmes inhérents à chaque système décrit, ce qui amènera les scientifiques à développer des méthodes de plus en plus efficaces.

➤ Hydroformylation des alcènes

L'hydroformylation des alcènes (procédé *oxo*) catalysée par des sels de cobalt (Shell) ou de rhodium (Union Carbide) est un procédé industriel majeur. Il permet la production de plus de cinq millions de tonnes d'aldéhydes (molécules volatiles et par conséquent facilement séparables du milieu réactionnel) par an qui vont servir comme détergents, parfums ou précurseurs de molécules organiques de tous genres (alcools, acides, diols, amines, esters) (***Figure 28***).

(97) van Leeuwen, P. W. N. M. *Appl. Catal. A* **2001**, 212, 61-81.

1.5. Catalyse

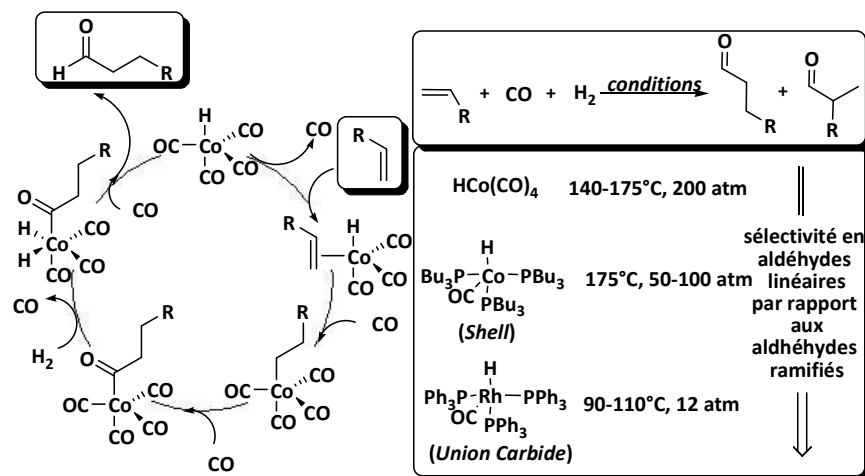


Figure 28 : Hydroformylation des alcènes.

Une molécule de HCo(CO)_4 va perdre du monoxyde de carbone pour former un composé avec un site de coordination vacant permettant à l'alcène de se complexer au métal. Après insertion migratoire de l'alcène dans la liaison Co-H, il y a migration d'un ligand monoxyde de carbone vers une position située entre le cobalt et le groupement alkyle pour venir former l'aldéhyde lors de l'hydrogénation. Cette hydrogénation régénère également le complexe de cobalt catalytique.^{98,99}

L'introduction de ligands encombrants et riches en électron sur le cobalt ou le rhodium favorise une addition de l'hydrure sur l'oléfine de type anti-Markovnikov menant à des aldéhydes linéaires plus intéressants industriellement. Par ailleurs, ces ligands encombrants empêchent (ralentissent) la déposition du métal qui a lieu dans ces conditions de températures et pressions élevées (**Figure 29**).

(98) Orchin, M. *Acc. Chem. Res* **1981**, 14, 259-266.

(99) Heck, R. F.; Breslow, D. S. *J. Am. Chem. Soc* **1961**, 83, 4023-4027.

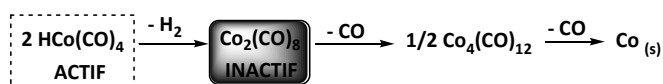


Figure 29 : Dépôt du cobalt métallique à température et pression élevées.

Un inconvénient de ces ligands est qu'ils peuvent se décomposer, menant à l'addition oxydante de liaison phosphore-carbone au métal ayant un étage d'oxydation faible. Cela conduit à la formation de clusters métalliques qui sont stables et totalement inactifs en catalyse (**Figure 30**).¹⁰⁰



Figure 30 : Formation d'un cluster métallique inactif dû à la décomposition thermique des ligands triphénylphosphine.

La formation d'espèces dimériques, souvent causée par la purification (extraction) du milieu réactionnel rend également le catalyseur inactif (**Figure 31**).¹⁰¹

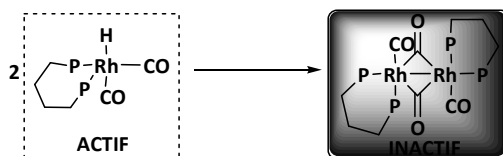


Figure 31 : Formation d'un dimère inactif dû à une faible pression en hydrogène et à une forte concentration en espèces métalliques.

(100) Billig, E.; Jamerson, J. D.; Pruett, R. L. *J. Organomet. Chem.* **1980**, *192*, C49-C51.

(101) Castellanos-Paez, A.; Castillon, S.; Claver, C.; van Leeuwen, P. W. N. M.; de Lange, W. G. J. *Organometallics* **1998**, *17*, 2543-2552.

1.5. Catalyse

Au final, le procédé *oxo* est un procédé utilisé à large échelle pour synthétiser des molécules, en l'occurrence des aldéhydes qui peuvent être facilement isolées dû à leurs propriétés volatiles adéquates. Malgré cet avantage, la stabilité de l'espèce catalytique n'est pas toujours optimale, ce qui peut poser des problèmes.

➤ Réactions d'oxydation catalysées par du palladium (II)

Le procédé Wacker (oxydation de l'éthylène en acétaldéhyde, formation de cétone),¹⁰² les oxydations de type Wacker (utilisant des nucléophiles oxygénés¹⁰³ ou aminés¹⁰⁴) et les variations comme l'oxydation des alcools en cétones¹⁰⁵ sont des réactions impliquant un dérivé de palladium (II). Celui-ci est réduit au cours de la réaction en palladium (0) qui doit être régénéré sous peine de voir le cycle catalytique s'effondrer par formation du noir de palladium inactif (**Figure 32**).

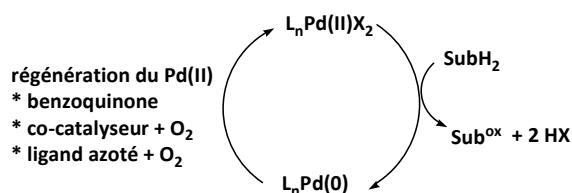


Figure 32 : Mécanisme simplifié des oxydations catalysées par le palladium (II).

Plusieurs méthodes sont utilisées afin de permettre la réoxydation du catalyseur. La benzoquinone (*co*-additif), du cuivre (II) ou la combinaison quinone/phtalocyanine à base de fer (*co*-catalyseurs) sont employés pour

(102) Smidt, J.; Sieber, R. *Angew. Chem.* **1959**, 71, 626.

(103) Hegedus, L. S. *Tetrahedron* **1984**, 40, 2415-2434.

(104) Harrington, P. J.; Hegedus, L. S.; McDaniel, K. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 4335-4338.

(105) Brink, G.-J. t.; Arends, I. W. C. E.; Sheldon, R. A. *Science* **2000**, 287, 1636-1639.

régénérer l'espèce catalytiquement active et empêcher la formation de noir de palladium. L'utilisation de ligands azotés, tels que la bathocuproïne,¹⁰⁶ ou de ligands de type carbènes *N*-hétérocyclique,¹⁰⁷ a permis de développer un système où seul l'oxygène moléculaire est nécessaire à la reconstitution de l'espèce catalytique. Ces ligands sont en effet capables de stabiliser le complexe de palladium (0) tout en étant stables vis-à-vis du phénomène d'oxydation.

➤ Réactions catalysées par du palladium (0)

Les exemples de réactions de couplages croisés au palladium ont largement été développés, tant au niveau industriel^{108,109,110} que académique.¹¹¹ Ces réactions permettent en effet de former des nouveaux liens carbone-carbone. Le mécanisme simplifié des couplages croisés est présenté à la **Figure 33**.

(106) Stahl, S. S.; Thorman, J. L.; Nelson, R. C.; Kozee, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7188-7189.

(107) Konnick, M. M.; Guzei, I. A.; Stahl, S. S. *Ibid.* **2004**, *126*, 10212-10213.

(108) Lipton, M. F.; Mauragis, M. A.; Maloney, M. T.; Velez, M. F.; VanderBor, D. W.; Newby, J. J.; Appell, R. B.; Daus, E. D. *Org. Proc. Res. & Dev.* **2003**, *7*, 385-392.

(109) Jacks, T. E.; Belmont, D. T.; Briggs, C. A.; Horne, N. M.; Kanter, G. D.; Karrick, G. L.; Krikke, J. J.; McCabe, R. J.; Mustakis, J. G.; Nanninga, T. N.; Risedorph, G. S.; Seamans, R. E.; Skeean, R.; Winkle, D. D.; Zennie, T. M. *Ibid.* **2004**, *8*, 201-212.

(110) Robinson, G. E.; Cunningham, O. R.; Dekhane, M.; McManus, J. C.; O'Kearney-McMullan, A.; Mirajkar, A. M.; Mishra, V.; Norton, A. K.; Venugopalan, B.; Williams, E. G. *Ibid.*, 925-930.

(111) Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442-4489.

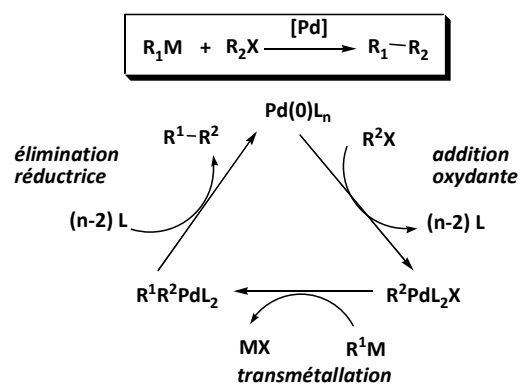


Figure 33 : Mécanisme simplifié des couplages croisés au palladium.

Trois étapes majeures (addition oxydante d'un halogénure électrophile sur le complexe de palladium (0), transmétallation d'une espèce organométallique nucléophile et élimination réductrice permettant de régénérer l'espèce catalytique) permettent d'expliquer la formation d'un composé portant une nouvelle liaison carbone-carbone ou carbone-hétéroatome. Le **Tableau 2** récapitule les différentes réactions de couplage impliquant un dérivé organométallique.

Tableau 2 : Réactions de couplages croisés.

Entrée	Nom de la réaction	Métal	Ref
1	Corriu-Kumada-Tamao	Mg	¹¹²
2	Negishi	Zn	¹¹³
3	Stille	Sn	¹¹⁴
4	Suzuki	B	¹¹⁵
5	Hiyama	Si	¹¹⁶
6	/	Al	¹¹⁷
7	/	Zr	¹¹⁸

A la place d'un organométallique, des composés nucléophiles de type amines¹¹⁹ et/ou alcools¹²⁰ (couplage de Buchwald-Hartwig) peuvent être employés.

A ces réactions des couplages croisés s'ajoutent la réaction de Sonogashira impliquant un alcyne vrai et un dérivé halogéné,¹²¹ la réaction d'un dérivé halogéné vinylique ou aromatique en présence d'une oléfine pauvre en électrons (réaction de Heck),¹²² et la réaction de Tsuji-Trost impliquant la réaction de complexes π -allyliques avec un nucléophile (**Figure 34**).

-
- (112) Yamamura, M.; Moritani, I.; Murahashi, S. I. *J. Organomet. Chem.* **1975**, 91, 39-42.
 (113) Negishi, E. *Acc. Chem. Res.* **1982**, 15, 340-348.
 (114) Stille, J. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, 25, 508-524.
 (115) Suzuki, A. *Acc. Chem. Res.* **1982**, 15, 178-184.
 (116) Hatanaka, Y.; Hiyama, T. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 918-920.
 (117) Baba, S.; Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 6729-6731.
 (118) Okukado, N.; Van Horn, D. E.; Klima, W. L.; Negishi, E.-i. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 19, 1027-1030.
 (119) Louie, J.; Hartwig, J. F. *Ibid.* **1995**, 36, 3609-3612.
 (120) Mann, G.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 13109-13110.
 (121) Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 4467-4470.
 (122) Heck, R. F.; Nolley, J. P. *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 2320-2322.

1.5. Catalyse

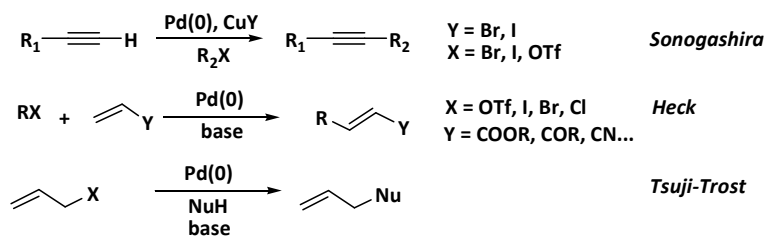


Figure 34 : Réaction de Sonogashira, Heck et Tsuji-Trost.

Dans cette liste d'exemples non-exhaustive de réactions catalysées par du palladium (0), les catalyseurs peuvent se décomposer par précipitation du métal à l'étage d'oxydation (0), rendant ainsi inactif le système catalytique. La décomposition du catalyseur est généralement évitée en utilisant des conditions réactionnelles plus douces (comme dans le cas de l'hydroformylation des oléfines) ou en améliorant l'efficacité de l'addition oxydante. Des ligands riches en électrons peuvent ainsi favoriser cette étape mais ils seront délétères à l'étape de transmétallation et d'élimination réductrice.

Ces trois exemples illustrent l'intérêt de la catalyse homogène et soulignent le fait que la production de nombreuses variétés de produits originaux est rendue possible. Cependant, il faut pouvoir contrôler la stabilité des espèces de palladium intermédiaires afin d'éviter l'écroulement du système catalytique. L'utilisation de ligands, favorable dans certains cas mais pouvant se décomposer dans d'autres situations, a déjà été évoquée et sera développée plus en détail dans le paragraphe suivant.

1.5.2.2. Avantages et inconvénients des ligands dans les réactions catalytiques homogènes.

Beaucoup de systèmes catalytiques reposent sur les ligands pour influencer la sélectivité et l'efficacité du système. Ceux-ci peuvent également se décomposer sous l'influence des conditions réactionnelles. Ainsi, les

phosphines, ligands largement utilisés en catalyse, sont oxydables. Une fois sous forme d'oxyde, le système catalytique s'écroule (**Figure 35**).¹²³

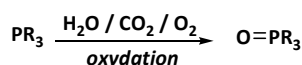


Figure 35 : Oxydation des ligands phosphines.

La formation de clusters métalliques, due à l'addition oxydante de la liaison phosphore-carbone dans le métal, rend l'espèce métallique inactive (cas de l'hydroformylation).¹⁰⁰ L'attaque nucléophile d'hydrure, d'alcool, de méthoxy ou d'acétate sur le phosphore coordonné,¹²⁴ ainsi que l'échange de groupements aryles présents sur les ligands de type triphénylphosphine formant des sels de phosphonium,^{125,126} sont d'autres raisons de l'inhibition du système catalytique (**Figure 36**).

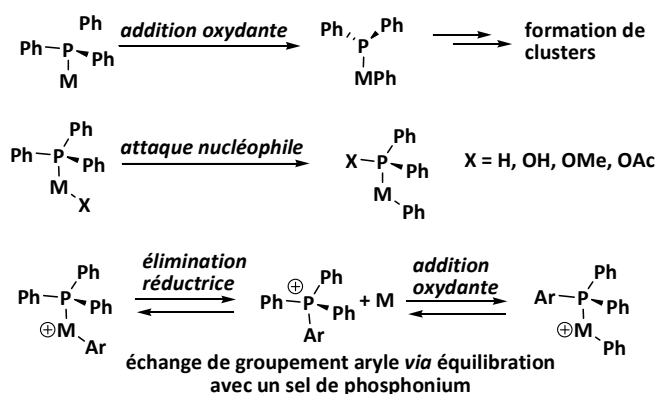


Figure 36 : Processus d'inactivation des ligands phosphines.

- (123) Garrou, P. E. *Chem. Rev.* **1985**, 85, 171-185.
 (124) van Leeuwen, P. W. N. M.; Roobeek, C. F.; Orpen, A. G. *Organometallics* **1990**, 9, 2179-2181.
 (125) Segelstein, B. E.; Butler, T. W.; Chenard, B. L. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 12-13.
 (126) Goodson, F. E.; Wallow, T. I.; Novak, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 12441-12453.

1.5. Catalyse

L'utilisation de dérivés phosphites, plus stables que les dérivés phosphines envers l'oxydation, permet dans certain cas de rendre plus efficace la réaction étudiée. Cependant, les phosphites peuvent également se dégrader par hydrolyse tandis que les phosphites aliphatiques sont sujettes au réarrangement d'Arbusov (**Figure 37**).¹²⁷

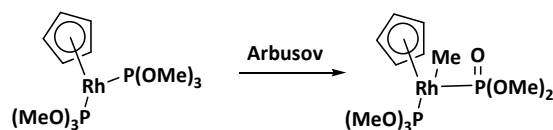


Figure 37 : Réaction d'Arbusov catalysée par le rhodium menant à la décomposition du ligand phosphite.

Le développement des carbènes *N*-hétérocycliques a permis de stabiliser des espèces organométalliques possédant un étage d'oxydation élevé (**Figure 38**).¹⁰⁷

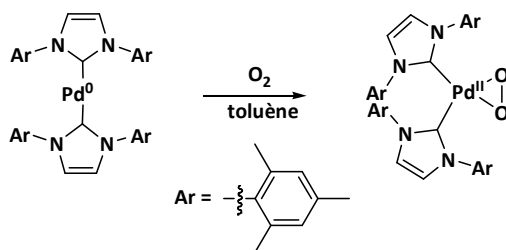


Figure 38 : Stabilisation d'une espèce de palladium (II) par les carbènes *N*-hétérocycliques.

Les ligands portant des azotes, comme les imines ou les pyridines, sont moins susceptibles à la décomposition mais sont malheureusement moins actifs pour la stabilisation d'espèces métalliques à faible étage d'oxydation, menant dès lors à la précipitation du métal. Les amines peuvent aussi se comporter comme ligands non désirables pour le métal, le rendant ainsi non-réactif. C'est le cas dans l'étape d'isomérisation énantiosélective de

(127) Brill, T. B.; Landon, S. J. *Chem. Rev.* **1984**, *84*, 577-585.

l'allylamine en énamine chirale, précurseur du menthol dans le procédé Takasago (**Figure 39**).^{128,129}

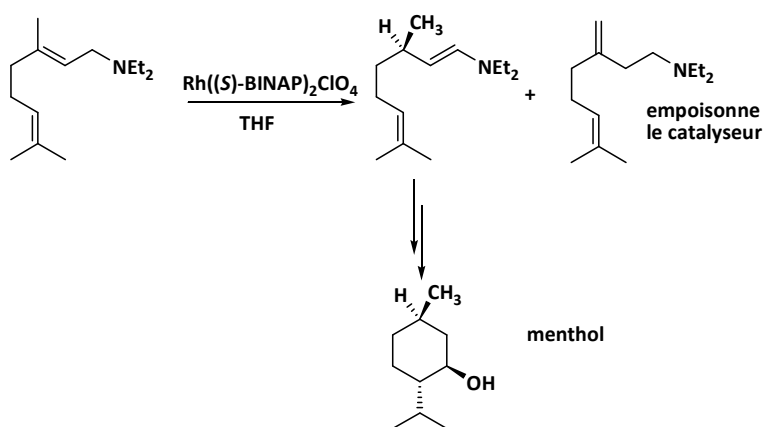


Figure 39 : Etape d'isomérisation catalysée par un complexe chiral dans le procédé Takasago (synthèse du menthol).

L'isomère achiral doit être séparé à ce stade afin de garder une activité du catalyseur (TON) élevée.

1.5.2.3. Catalyse homogène : récupérer et recycler le catalyseur

Les systèmes catalytiques homogènes sont largement développés à cause de leur efficacité et leur sélectivité. Cependant, l'inhibition du système catalytique lors de la réaction (par précipitation du métal, par production d'espèces inactives lors de réactions secondaires, et/ou par décomposition du ligand qui conduit à l'empoisonnement du catalyseur ou à la formation d'espèces inactives) ainsi que la difficulté de recyclage de tels systèmes homogènes (les systèmes de purification par chromatographie, distillation

(128) Tani, K.; Yamagata, T.; Akutagawa, S.; Kumobayashi, H.; Taketomi, T.; Takaya, H.; Miyashita, A.; Noyori, R.; Otsuka, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5208-5217.

(129) Tani, K. *Pure & Appl. Chem.* **1985**, *57*, 1845-1854.

1.5. Catalyse

ou recristallisation sont rarement efficace à 100 % et peuvent parfois entraîner la dégradation des composés) ont poussé les chercheurs à développer des systèmes permettant de récupérer le catalyseur de manière plus efficace.

➤ Systèmes biphasiques

Le développement des systèmes biphasiques, dans lesquels le catalyseur et les réactifs sont conçus pour être solubles dans une phase et les produits dans l'autre phase, est une manière de résoudre ce problème de recyclabilité car les catalyseurs peuvent être séparés des réactifs et des produits par simple séparation des deux phases. Ces systèmes biphasiques dépendent des propriétés des liquides employés et celles-ci vont gouverner le choix du type de réactifs ou de catalyseurs à utiliser. Si, par exemple, le produit est apolaire, les réactifs et les catalyseurs devront s'arranger pour présenter des propriétés polaires. Un des systèmes biphasiques le plus connu est celui où les réactifs et le catalyseur sont solubles dans l'eau.¹³⁰ Ainsi, des phosphines ont été modifiées en incorporant un ou plusieurs groupements sulfonates sur le ligand^{131,132} pour permettre d'isoler les produits de réaction par extraction de la phase aqueuse. Cependant, le milieu aqueux n'est pas le milieu le plus adapté (risque de réactions indésirables avec les composés organiques, faible solubilité diminuant la réactivité). Des systèmes biphasiques non-aqueux ont donc été mis sur pied, utilisant des alcools,^{130,133} des liquides ioniques¹³⁴ et des solvants

(130) Herrmann, W. A.; Kohlpaintner, C. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, 32, 1524-1544.

(131) Ahrland, S.; Chatt, J.; Davies, N. R.; Williams, A. A. *J. Chem. Soc.* **1958**, 276-288.

(132) Lautens, M.; Roy, A. I.; Fukuoka, K.; Fagnou, K.; Martín-Matute, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 5358-5359.

(133) Reuben, B.; Wittcoff, H. J. *Chem. Educ.* **1988**, 65, 605-607.

perfluorés.¹³⁵ L'extraction au moyen de fluides supercritiques (scCO₂) a également été rapportée.^{136,137}

➤ Réacteurs à membranes

Le développement des réacteurs à membranes¹³⁸ permettant la filtration des catalyseurs homogènes a été un progrès important dans l'évolution de la catalyse.

Dans ce cas, la réaction catalytique a lieu dans un réacteur sous agitation et muni d'une membrane d'exclusion stérique qui laisse passer les produits tout en étant imperméable au catalyseur (**Figure 40**).

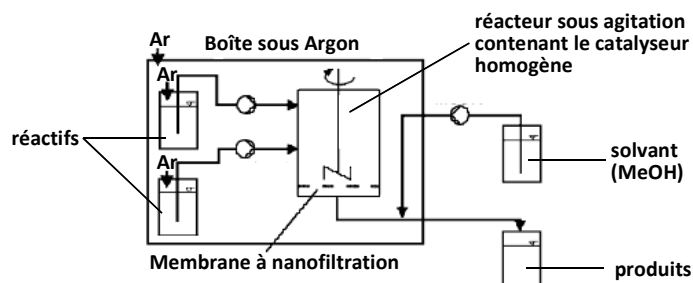


Figure 40 : Appareillage permettant de séparer les produits du mélange réactionnel par nanofiltration.

Les membranes sont conçues pour retenir des molécules d'une taille variant entre 8 et 800 nm (membrane à ultrafiltration) ou entre 0,5 à 8 nm (membrane à nanofiltration). La taille des pores, le caractère hydrophile ou hydrophobe, les effets de charge, la polarité du solvant utilisé ainsi que les

-
- (134) Wasserscheid, P.; Keim, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3772-3789.
 (135) Horváth, I. T. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 641-650.
 (136) Koch, D.; Leitner, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 13398-13404.
 (137) Zosel, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1978**, *17*, 702-709.
 (138) Dijkstra, H. P.; van Klink, G. P. M.; van Koten, G. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 798-810.

1.5. Catalyse

conditions de température et de pression utilisées vont influencer la capacité de rétention de la membrane.

Pour être retenu par la membrane, le catalyseur est encombré stériquement grâce à l'accrochage d'un polymère¹³⁹ ou d'un dendrimère.¹⁴⁰

Ce système a été employé pour des réactions d'alkylations allyliques ainsi que pour la réduction énantiosélective de cétones en alcools par des oxazaborolidines chirales.¹⁴¹ La génération d'oxygène singulet catalysée par des porphyrines modifiées par des dendrimères a permis d'oxyder photochimiquement des oléfines.¹⁴² L'hydrogénation énantiosélective d'oléfines par des complexes non-modifiés de rhodium ou de ruthénium chiraux a également été rapportée, montrant que quand des conditions appropriées sont choisies, il n'est pas nécessaire de modifier le catalyseur.¹⁴³

1.5.3. Catalyse hétérogène

Beaucoup de réactions en phase gazeuse sont réalisées en présence de catalyseurs solides, le plus souvent des métaux ou des oxydes métalliques. Les molécules de réactifs sont adsorbées sur la surface du catalyseur, ce qui permet une augmentation locale des concentrations et la formation d'un complexe réactif-catalyseur plus réactionnel. Le résultat global est

(139) Giffels, G.; Beliczey, J.; Felder, M.; Kragl, U. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 691-696.

(140) De Groot, D.; Eggeling, E. B.; de Wilde, J. C.; Kooijman, H.; van Haaren, R. J.; van der Made, A. W.; Spek, A. L.; Vogt, D.; Reek, J. N. H.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M. *Chem. Commun.* **1999**, 1623-1624.

(141) Rissom, S.; Beliczey, J.; Giffels, G.; Kragl, U.; Wandrey, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 923-928.

(142) Chavan, S. A.; Maes, W.; Gevers, L. E. M.; Wahlen, J.; Vankelecom, I. F. J.; Jacobs, P. A.; Dehaen, W.; De Vos, D. E. *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 6754-6762.

(143) de Smet, K.; Aerts, S.; Ceulemans, E.; Vankelecom, I. F. J.; Jacobs, P. A. *Chem. Commun.* **2001**, 597-598.

l'augmentation de la vitesse de la réaction. Aussi l'efficacité du catalyseur est-elle proportionnelle à sa surface. Les catalyseurs hétérogènes sont faciles à récupérer et à recycler et peuvent être utilisés dans des procédés continus, ce qui est un avantage considérable par rapport aux catalyseurs homogènes. Cependant, la grande variété de sites actifs rend difficile leur caractérisation, ce qui met un frein à l'élaboration de systèmes plus sélectifs.

1.5.3.1. Considérations mécanistiques

La catalyse hétérogène repose sur au moins un réactif adsorbé ou chimisorbé qui est modifié dans une forme qui lui permet de réagir. En pratique, la phase active de la surface catalytique est dispersée en de petites particules d'une dimension proche du nanomètre.

Deux approches sont en général considérées pour expliquer la catalyse hétérogène.

Le mécanisme d'Eley-Rideal implique la réaction entre une espèce adsorbée sur la surface et une espèce présente en phase gazeuse (**Figure 41**).

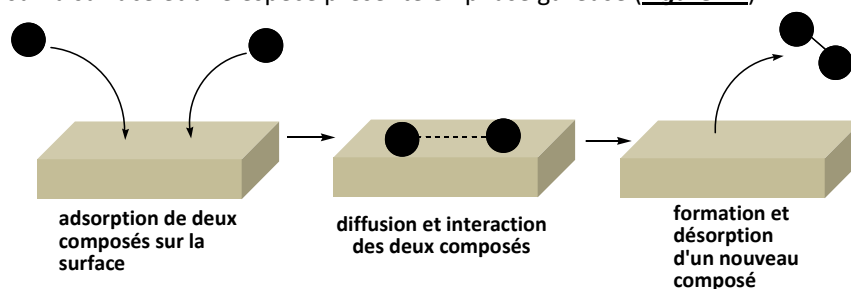


Figure 41 : Schématisation d'une réaction hétérogène selon le mécanisme d'Eley-Rideal.

1.5. Catalyse

Un exemple est l'abstraction d'halogénure d'une surface de silicium par de l'hydrogène atomique. La vitesse de la réaction dépend ainsi du nombre d'espèces adsorbées et de la pression en hydrogène.¹⁴⁴

Quand il y a adsorption conjointe des deux réactifs sur la surface du catalyseur, la réaction obéit plutôt au mécanisme de type Langmuir-Hinshelwood. Ce mécanisme comprend trois étapes (**Figure 42**).

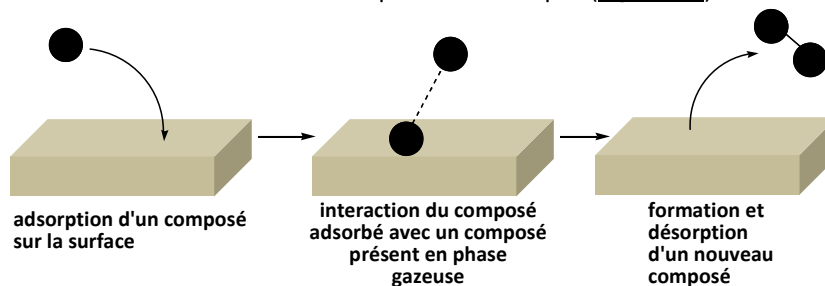


Figure 42 : Schématisation d'une réaction hétérogène selon le mécanisme de Langmuir-Hinshelwood.

La première étape est la chimisorption des deux réactifs sur la surface. La seconde est la dissociation d'une des deux espèces (ou des deux) ce qui entraîne la diffusion des espèces d'un site de coordination à un autre menant à la formation d'une nouvelle liaison chimique et donc d'un nouveau produit. La dernière étape consiste en la désorption du nouveau produit formé.

L'activité catalytique est déterminée par le principe de Sabatier,¹⁴⁵ qui établit que les interactions entre le substrat et le catalyseur ne doivent être ni trop faible (peu d'adsorption et donc faible réactivité) ni trop forte (blocage du catalyseur par le premier réactif ou empêchement de la dissociation du réactif adsorbé).

(144) Cheng, C. C.; Lucas, S. R.; Gutleben, H.; Choyke, W. J.; Yates, J. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1249-1252.

(145) van Santen, R. A.; Neurock, M. **2006**, *Molecular Heterogeneous Catalysis*, Wiley, Chap. 2.

1.5.3.2. Survol de la catalyse hétérogène

L'avantage de pouvoir utiliser les systèmes de catalyse hétérogène en continu et le fait d'être capable de recycler le catalyseur ont contribué au développement de la catalyse hétérogène. Les quelques exemples présentés ci-dessous ont pour but de mettre en valeur les apports de la catalyse hétérogène.

➤ Réactions d'hydrogénation

L'hydrogénation d'un alcène en un alcane, malgré son caractère exothermique, ne se réalisera pas comme telle, même aux températures élevées. Il en va de même pour l'hydrogénation d'un aldéhyde en alcool primaire ou de cétone en alcool secondaire. L'ajout d'un catalyseur permet de déclencher la réaction. Les catalyseurs utilisés sont des matériaux insolubles tels que le palladium dispersé sur du carbone (Pd/C), le catalyseur d'Adams (PtO₂) qui est transformé en platine métallique à l'état colloïdal en présence d'hydrogène,¹⁴⁶ et le nickel finement dispersé dans une solution appelée nickel de Raney (Ra-Ni) (**Figure 43**).¹⁴⁷

(146) Voorhees, V.; Adams, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1922**, 44, 1397-1405.

(147) Raney, M. *US Patent 1628190* **1927**.

1.5. Catalyse

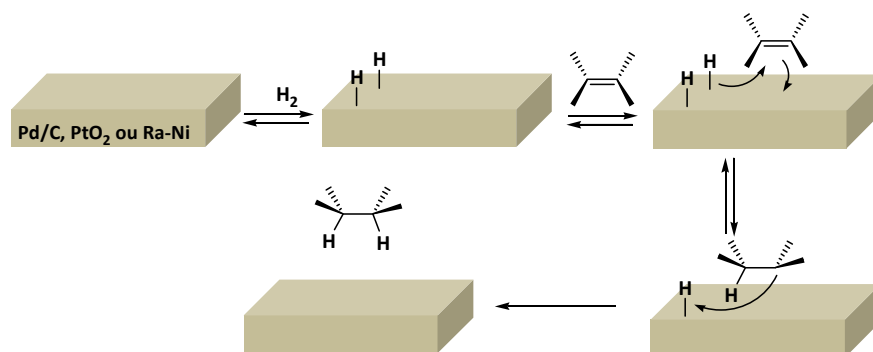


Figure 43 : Schématisation de l'hydrogénation catalytique des alcènes.

Le rôle principal du catalyseur consiste à activer l'hydrogène de manière à créer une liaison entre l'hydrogène et le métal à la surface du catalyseur. En l'absence du métal, la rupture thermique de la solide liaison H-H (436 kJ/mol)¹⁴⁸ est énergétiquement inabordable. Il faut remarquer que les deux atomes s'additionnent du même côté de la double liaison (stéréospécificité *syn*).

Cette réaction d'hydrogénation est un processus qui se déroule pas à pas. Ainsi, en employant des catalyseurs modifiés, tel que le catalyseur de Lindlar (palladium précipité sur du carbonate de calcium et traité par de l'acétate de plomb et de la quinoléine),¹⁴⁹ la réduction d'un alcyne peut être stoppée au niveau de l'alcène. La surface métallique du catalyseur de Lindlar se réarrange en une configuration moins active que celle du palladium sur charbon de sorte que seule la première liaison π de l'alcyne est hydrogénée. C'est également une addition de type *syn*.

(148) Atkins, P.; de Paula, J. *Atkins' Physical Chemistry*, Oxford University Press **2002**, 7th edition, 1095.

(149) Lindlar, H. *Helv. Chim. Acta.* **1952**, 35, 446-450.

➤ **Oxydation du monoxyde de carbone**

Une des applications majeures de la catalyse hétérogène concerne l'oxydation du monoxyde de carbone toxique en dioxyde de carbone. Le pot d'échappement des voitures est ainsi équipé d'une surface composée principalement de platine et de rhodium qui permet l'adsorption de molécules de dioxygène (O_2) et de monoxyde de carbone (CO). La molécule de dioxygène peut se dissocier et interagir avec le CO pour former le dioxyde de carbone (CO_2) selon le mécanisme de Langmuir-Hinshelwood.

Dans cette réaction d'oxydation du CO, la dissociation de O_2 requiert que l'espace autour de la molécule adsorbée sur la surface soit libre. Le processus sera inhibé dès que le taux d'adsorption du CO aura atteint une certaine valeur critique, réduisant ainsi l'espace libre pour le dioxygène. A une température élevée ($\approx 180\text{ }^\circ\text{C}$), le CO subit une désorption permettant au dioxygène gazeux d'entrer en compétition pour les sites d'adsorption libres.

➤ **Mise en évidence d'un phénomène d'oscillation dans la réaction d'oxydation du monoxyde de carbone**

Il a été observé que le taux de production de CO_2 par ce système hétérogène est en réalité un phénomène oscillant (modèle de Lotka-Volterra) impliquant la modification du catalyseur entre deux états à cause des espèces adsorbées qui vont influencer la structure de la surface (**Figure 44**).¹⁵⁰

(150) Eiswirth, M.; Ertl, G. *Surf. Sci.* **1986**, 177, 90-100.

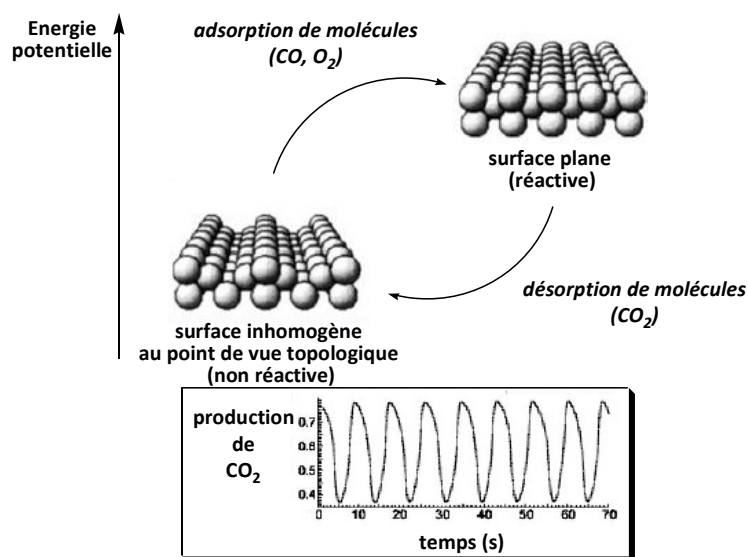


Figure 44 : Deux structures possibles d'une surface de platine impliquant un phénomène oscillant quant à la production de dioxyde de carbone.

Une surface, dans son état stable, présente des défauts rendant sa topologie discontinue. Cependant, une molécule (par exemple, le CO) s'adsorbe plus facilement sur une surface totalement plane que sur une surface présentant un relief quelconque. Dès lors, en présence d'une quantité importante de molécules adsorbables, la surface adoptera une conformation plane, facilitant ainsi l'adsorption. De même, si une molécule tend à se dissocier une fois adsorbée sur une surface (par exemple, O_2), celle-ci aura plus de place pour se dissocier sur la surface plane que sur une surface non-plane. La réaction chimique se déroulera donc sur la surface plane, pourtant déstabilisée énergétiquement. Du CO_2 est donc synthétisé et conformément au mécanisme de Langmuir-Hinshelwood, il va se désorber, libérant ainsi la surface plane de toute contrainte d'adsorption lui permettant ainsi de retourner dans son état fondamental plus stable. Un phénomène d'oscillation sera ainsi observé pour la production de CO_2 car la surface prend un certain temps pour retourner vers son état stable. De

même, le processus d'adsorption du CO ou de O₂ n'étant pas instantané, un autre intervalle de temps est nécessaire au passage vers l'état activé de la surface.

Cela montre que les atomes à la surface d'un cristal tendent à s'arranger pour que l'énergie totale du système soit minime. La surface catalytique n'est donc pas inerte car les atomes s'organisent entre eux pour atteindre ce minimum d'énergie.¹⁵¹

La contribution de la catalyse hétérogène dans le monde industriel a également été marquée par le procédé Haber-Bosch pour la production d'ammoniac,¹⁵² le procédé Fisher-Tropsch qui permet à partir du gaz de synthèse (CO + H₂) de produire de l'essence¹⁵³ ou la polymérisation de Ziegler-Natta qui permet de générer des polymères de haute densité et de haute cristallinité.¹⁵⁴

1.5.4. Hétérogénéisation de la catalyse homogène

Les procédés de la catalyse hétérogène étant souvent plus avantageux que ceux de la catalyse homogène d'un point de vue économique et écologique (possibilité de recycler le catalyseur), l'hétérogénéisation des systèmes homogènes (plus sélectifs et efficaces) est de plus en plus étudiée. Ainsi, les réactifs (agents d'oxydation, de réduction ou de couplage, bases, acides...), puis les catalyseurs (au travers de ligands capables de complexer des métaux) sont rendus hétérogènes au moyen de supports organiques

(151) Langmuir, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1919**, *41*, 868-934.

(152) Ertl, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3524-3535.

(153) Brady, R. C.; Pettit, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6181-6182.

(154) Böhm, L. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5010-5030.

1.5. Catalyse

(polymères)^{155,156,157,158} et inorganiques (matrices mésoporeuses,^{159,160} nanoparticules, surfaces). Ce sont des systèmes où les réactions s'effectuent à l'interface solide/liquide.

1.5.4.1. Hétérogénéisation sur support organique

L'utilisation de supports solides en chimie organique s'est développée originellement pour la synthèse de polypeptides. Des acides aminés ont ainsi été immobilisés sur des résines de polystyrène modifié (ce sont les travaux de Merrifield (I),¹⁶¹ Letsinger (II)¹⁶² et Wang (III)¹⁶³) permettant ainsi de former de nouveaux liens peptidiques avec une facilité accrue quant à la purification de ces composés polypeptidiques (**Figure 45**).

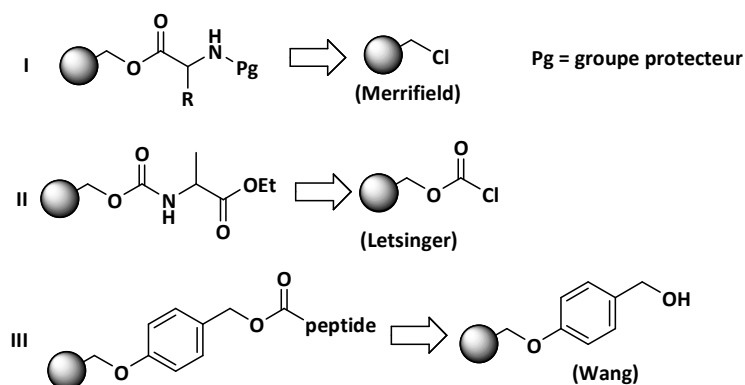


Figure 45 : Résines utilisées en synthèse polypeptidique.

- (155) Bhalay, G.; Dunstan, A.; Glen, A. *Synlett* **2000**, 1846-1859.
- (156) Leadbeater, N. E.; Marco, M. *Chem. Rev* **2002**, 102, 3217-3274.
- (157) McNamara, C. A.; Dixon, M. J.; Bradley, M. *Ibid.*, 3275-3300.
- (158) Bergbreiter, D. E. *Ibid.*, 3345-3384.
- (159) Wight, A. P.; Davis, M. E. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 3589-3614.
- (160) Polshettiwar, V.; Len, C.; Fihri, A. *Coord. Chem. Rev.* **2009**, 253, 2599-2626.
- (161) Merrifield, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 2149-2154.
- (162) Letsinger, R. L.; Kornet, M. J. *Ibid.*, 3045-3046.
- (163) Wang, S.-S. *Ibid.* **1973**, 95, 1328-1333.

Après l'application de ces méthodes à la chimie des oligosaccharides¹⁶⁴ et à celle des polynucléotides,¹⁶⁵ des réactifs organiques ainsi que des catalyseurs ont été immobilisés sur ce même type de support.

➤ **Immobilisation de réactifs organiques**

Des réactifs de Wittig (permettant de s'affranchir de la formation d'oxyde de triphénylphosphine)^{166,167} et des agents de couplage de type carbodiimide^{168,169} ou azodicarboxylate^{170,171} (pour s'affranchir de la formation d'urée) ont été immobilisés. Le DMSO, utilisé comme oxydant dans l'oxydation de Swern a été supporté sur une résine de polymère afin d'éviter la formation de diméthyle sulfure toxique et malodorant.¹⁷² Des groupements protecteurs tels que des résines modifiées par un diol (protection d'un aldéhyde en acétal) ont été développés permettant la monofonctionnalisation de molécule symétrique.¹⁷³ Des réactifs basiques (DMAP,¹⁷⁴ carbonate,¹⁷⁵ hydroxyde,¹⁷⁶ amines^{177,178}) ont été supportés sur

-
- (164) Schuerch, C.; Frechet, J. M. *Ibid.* **1971**, 93, 492-496.
 - (165) Hayatsu, H.; Khorana, H. G. *Ibid.* **1967**, 89, 3880-3887.
 - (166) McKinley, S. V.; Rakshys, J. W. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 134-135.
 - (167) Bernard, M.; Ford, W. T. *J. Org. Chem* **1983**, 48, 326-332.
 - (168) Weinshenker, N. M.; Shen, C.-M. *Tetrahedron Letters* **1972**, 13, 3281-3284.
 - (169) Desai, M. C.; Stephens Stramiello, L. M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 7685-7688.
 - (170) Arnold, L. D.; Assil, H. I.; Vederas, J. C. *J. Am. Chem. Soc* **1989**, 111, 3973-3976.
 - (171) Lan, P.; Porco, J. A.; South, M. S.; Parlow, J. J. *J. Comb. Chem.* **2003**, 5, 660-669.
 - (172) Liu, Y.; Vederas, J. C. *J. Org. Chem* **1996**, 61, 7856-7859.
 - (173) Leznoff, C. C.; Wong, J. Y. *Can. J. Chem.* **1973**, 51, 3756-3764.
 - (174) Baxendale, I. R.; Ley, S. V.; Nessi, M.; Piutti, C. *Tetrahedron* **2002**, 58, 6285-6304.
 - (175) Lan, P.; Berta, D.; Porco, J. A.; South, M. S.; Parlow, J. J. *J. Org. Chem* **2003**, 68, 9678-9686.
 - (176) Kulkarni, B. A.; Ganesan, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, 36, 2454-2455.

1.5. Catalyse

des résines de polymères, ce qui permet de les retirer du milieu réactionnel par simple filtration et d'éviter ainsi un traitement acide. L'emploi de poly-*N*-bromosuccinimide est également une manière d'améliorer l'efficacité de la purification lors des réactions de bromation (**Figure 46**).¹⁷⁹

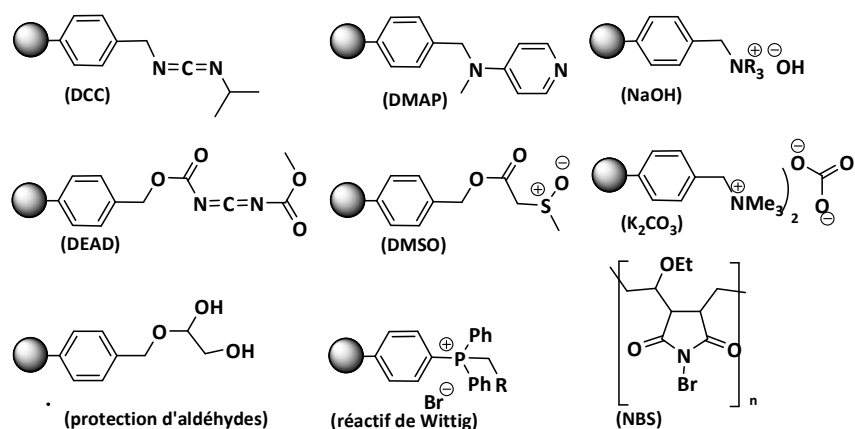


Figure 46 : Exemples de réactifs supportés sur des substrats polymériques (réactif homogène équivalent ou usage du réactif supporté entre parenthèse).

➤ Immobilisation de catalyseurs

Le fait de rendre insoluble les catalyseurs, notamment les catalyseurs organométalliques, favorise leurs réutilisations (intérêt économique) et améliore la purification des produits.

(177) Angeletti, E.; Canepa, C.; Martinetti, G.; Venturello, P. *Tetrahedron Letters* **1988**, 29, 2261-2264.

(178) Bigi, F.; Carloni, S.; Maggi, R.; Mazzacani, A.; Sartori, G. *Stud. Surf. Sci. Catal.* **2000**, 130, 3501-3506.

(179) Masliniska-Solich, J.; Rudnicka, I.; Nour, M. A. *Reactive and Functional Polymers* **1995**, 26, 43-49.

L'oxydation de Ley¹⁸⁰ (oxydation d'alcools primaires ou secondaires au moyen de perruthénate de tétrapropylammonium) a ainsi été développée sur support solide afin de récupérer aisément le catalyseur de ruthénium.¹⁸¹ La manipulation du tétroxyde d'osmium (dihydroxylation de Sharpless¹⁸²) est toxique et a pu être remplacée en immobilisant ce catalyseur sur une résine de polymère (**Figure 47**).¹⁸³

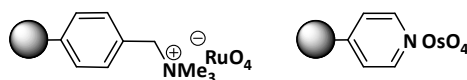


Figure 47 : Catalyseurs supportés employés respectivement pour l'oxydation de Ley et la dihydroxylation de Sharpless.

L'inconvénient de l'oxyde de triphénylphosphine, insoluble et non-volatile, peut être évité lors d'utilisation de triphénylphosphine supportée sur polystyrène. Les dérivés de triphénylphosphine et de tricyclohexylphosphine supportés sur polystyrène ont servi de ligands à différents métaux tel que le palladium (réaction de Heck,¹⁸⁴ réaction de Suzuki^{185,186,187}), le rhodium (hydroformylation,¹⁸⁸ réduction d'oléfine¹⁸⁹), le cobalt (réaction de Pauson-Khand¹⁹⁰) et le ruthénium (métathèse des oléfines¹⁹¹). Des supports pour la catalyse asymétrique ont été rapportés.

- (180) Griffith, W. P.; Ley, S. V.; Whitcombe, G. P.; White, A. D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1625-1627.
- (181) Hinzen, B.; Ley, S. V. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 1907-1908.
- (182) Hentges, S. G.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4263-4265.
- (183) Cainelli, G.; Contento, M.; Manescalchi, F.; Plessi, L. *Synthesis* **1989**, 45-47.
- (184) Andersson, C. M.; Karabelas, K.; Hallberg, A. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3891-3895.
- (185) Jang, S.-B. *Tetrahedron* **1997**, *38*, 1793-1796.
- (186) Inada, K.; Miyaoura, N. *Ibid.* **2000**, *56*, 8661-8664.
- (187) Mai, W.; Gao, L. *Synlett* **2006**, 2553-2558.
- (188) Park, S. C.; Ekerdt, J. G. *J. Mol. Catal.* **1984**, *24*, 33-46.
- (189) Grubbs, R. H.; Kroll, L. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 3062-3063.
- (190) Comely, A. C.; Gibson, S. E.; Hales, N. J. *Chem. Commun.* **1999**, 2075-2076.
- (191) Nguyen, S. T.; Grubbs, R. H. *J. Organomet. Chem.* **1995**, *497*, 195-200.

1.5. Catalyse

Ainsi, la BINAP, a été accrochée à une résine de polystyrène permettant l'hydrogénation énantiosélective, en présence de dibromure de ruthénium, de différents substrats.¹⁹² Ce même ligand chiral supporté a été utilisé dans des réactions d'aldolisation asymétriques et dans des réactions de types Mannich (**Figure 48**).¹⁹³

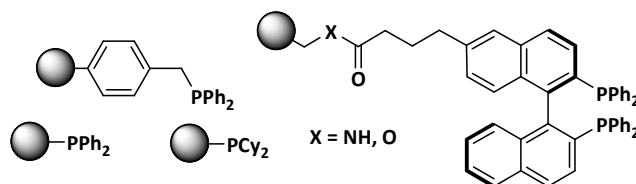


Figure 48 : Ligands de types phosphines supportés.

Des ligands carbènes supportés *N*-hétérocycliques ont également été développés et utilisés dans la réaction de Suzuki (**Figure 49**).¹⁹⁴

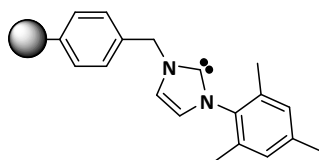


Figure 49 : Ligand de type carbène supporté sur résine.

Des polymères comme supports de catalyseurs ayant des solubilités dépendantes de la température ont été élaborés.¹⁹⁵ Ainsi, des résines de type « Sirotherm », qui consistent en une matrice polymérique contenant à la fois des sites acides et basiques, permet selon la température de

(192) Bayston, D. J.; Fraser, J. L.; Ashton, M. R.; Baxter, A. D.; Polywka, M. E. C.; Moses, E. J. *Org. Chem* **1998**, 63, 3137-3140.

(193) Fujii, A.; Sodeoka, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 8011-8014.

(194) Lee, D.-H.; Kim, J.-H.; Jun, B.-H.; Kang, H.; Park, J.; Lee, Y.-S. *Org. Lett.* **2008**, 10, 1609-1612.

(195) Kawabata, Y.; Pittman, C. U.; Kobayashi, R. J. *Mol. Catal.* **1981**, 12, 113-119.

complexer le métal (dès lors catalytiquement inactif) ou de le libérer en solution (**Figure 50**).

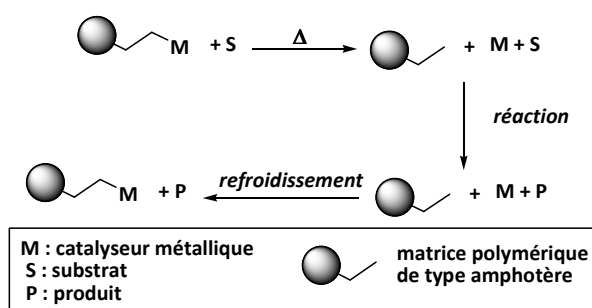


Figure 50 : Schématisation de résines « Sirotherm » appliquées à des fins catalytiques.

Ce principe permet de récupérer facilement le catalyseur par simple refroidissement et a été appliqué dans des réactions d'hydroformylation catalysées par du rhodium.

Ces supports composés de polymères sont remarquables par la facilité avec laquelle la séparation du milieu réactionnel peut être réalisée. Cependant, d'autres matériaux sur lesquels des catalyseurs peuvent être greffés existent : ce sont les matrices inorganiques.

1.5.4.2. Hétérogénéisation sur support inorganique

Les catalyseurs homogènes peuvent être hétérogénéisés sur un support inorganique tout comme ils l'ont été sur des polymères organiques. Ils pourront aussi être encapsulés à l'intérieur des pores de certains matériaux microporeux ou intercalés dans des structures de type silicates. Enfin, ils pourront être immobilisés dans un mince film de solvant (généralement de l'eau) déposé sur un solide inorganique tandis que les réactifs et les produits se trouveront dans un solvant non-miscible au premier (catalyse de type SAP – *Supported Aqueous-Phase*).

➤ Les matrices mésoporeuses

Les substrats inorganiques de silice¹⁹⁶ et les solides mésoporeux ont une surface spécifique plus élevée ($> 600 \text{ m}^2/\text{g}$ et $> 1000 \text{ m}^2/\text{g}$, respectivement^{197,198}) que les matériaux organiques de type polymère. Cette spécificité est due à la possibilité de fonctionnalisation à l'intérieur de la surface du solide. Les pores des solides mésoporeux, dont la taille se situe entre 20 et 500 Å, sont suffisamment grands pour pouvoir incorporer différentes molécules organiques qui pourront servir dès lors comme catalyseurs et qui, tout comme celles présentes sur les résines de polymères, pourront être facilement séparées du mélange réactionnel par simple filtration. Par ailleurs, ces matériaux hybrides (inorganiques) ont la caractéristique d'être plus stables que les composés polymères (organiques) envers les conditions réactionnelles (température, pression, pH). La rigidité de ces systèmes inorganiques empêchera leur agrégation car ils ne sont pas sensibles aux variations de pressions osmotiques contrairement aux polymères.

La synthèse de solides mésoporeux à partir de la calcination de gels d'aluminosilicate en présence de surfactants comme agents structurants a permis de développer ces nouveaux matériaux avec une taille de pore contrôlée. Ces matériaux sont en réalité constitués de groupements silanols sur leur surface permettant leur fonctionnalisation. Ce sont donc des supports de silice modifiée. Ils sont de différents types, classés selon la taille de leurs pores. Les matériaux de type MCM-41 (*Mobil Crystalline*

(196) Minakata, S.; Komatsu, M. *Chem. Rev* **2009**, *109*, 711-724.

(197) Price, P. M.; Clark, J. H.; Macquarrie, D. J. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2000**, 101-110.

(198) <http://www.sigmaaldrich.com/belgium-francais.html>.

Material No.41)^{199,200} ont ainsi des pores de diamètre d'environ 80 Å tandis que ceux de type SBA (*Santa Barbara Amorphous*)^{201,202} peuvent atteindre 300 Å.

L'application de la méthodologie sol-gel a également permis de développer des matériaux mésoporeux fonctionnalisés au niveau même de la surface et non au niveau de la liaison silicium-oxygène qui dans certains cas peut ne pas s'avérer suffisamment robuste.^{203,204}

La **Figure 51** propose quelques exemples de catalyseurs immobilisés sur des supports organiques : bases,^{205,159} acides,^{206,207} catalyseurs d'oxydation²⁰⁸ et métaux de transition (Heck,^{204,209} Suzuki,²¹⁰ Stille,²¹¹ réductions catalysées par du ruthénium,²¹² réaction d'hydrosilylation de cétones,^{213,214} borylation régiosélective d'hétéroarènes²¹⁵).

(199) Kresge, C. T.; Leonowicz, M. E.; Roth, W. J.; Vartuli, J. C.; Beck, J. S. *Nature* **1992**, 359, 710-712.

(200) Beck, J. S.; Vartuli, J. C.; Roth, W. J.; Leonowicz, M. E.; Kresge, C. T.; Schmitt, K. D.; Chu, C. T. W.; Olson, D. H.; Sheppard, E. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 10834-10843.

(201) Zhao, D.; Fen, J.; Huo, Q.; Melosh, N.; Fredrickson, G. H.; Chmelka, B. F.; Stucky, G. D. *Science* **1998**, 279, 548-552.

(202) Zhao, D.; Huo, Q.; Feng, J.; Chmelka, B. F.; Stucky, G. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 6024-6036.

(203) Lu, Z.-I.; Lindner, E.; Mayer, H. A. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 3543-3578.

(204) Clark, J. H.; Macquarrie, D. J.; Mubofu, E. B. *Green Chem.* **2000**, 2, 53-56.

(205) Rao, Y. V. S.; De Vos, D. E.; Jacobs, P. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, 36, 2661-2663.

(206) Srekanth, P.; Kim, S.-W.; Hyeon, T.; Kim, B. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 936-938.

(207) Sreedhar, B.; Reddy, P. S.; Krishna, C. S. V.; Babu, P. V. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 7882-7886.

(208) Brunel, D.; Fajula, F.; Nagy, J. B.; Deroide, B.; Verhoef, M. J.; Veum, L.; Peters, J. A.; van Bekkum, H. *Appl. Catal. A* **2001**, 213, 73-82.

(209) Liu, H.; Wang, L.; Li, P. *Synthesis* **2008**, 15, 2405-2411.

(210) Yang, Q.; Ma, S.; Li, J.; Xiao, F.; Xiong, H. *Chem. Commun.* **2006**, 2495-2497.

(211) Zhao, H.; Wang, Y.; Sha, J.; Sheng, S.; Cai, M. *Tetrahedron* **2008**, 64, 7517-7523.

(212) Liu, P. N.; Deng, J. G.; Tu, Y. Q.; Wang, S. H. *Chem. Commun.* **2004**, 2070-2071.

1.5. Catalyse

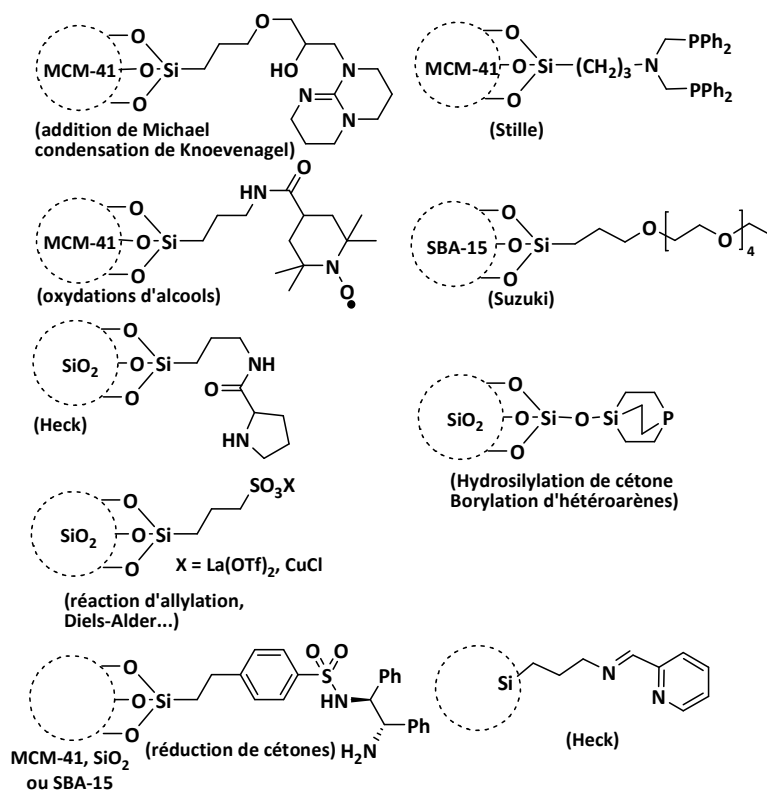


Figure 51 : Exemples de catalyseurs greffés sur des matériaux inorganiques. Les réactions dans lesquels ils ont été étudiés sont indiquées entre parenthèse.

En général, les matériaux hybrides basés sur de la silice modifiée (solide mésoporeux) présentent une meilleure activité que leur homologues basés sur de la silice amorphe, ce qui paraît évident au vu de la surface spécifique plus importante des matériaux mésoporeux.

- (213) Hamasaka, G.; Ochida, A.; Hara, K.; Sawamura, M. *Angew. Chem.* **2007**, 119, 5477-5479.
- (214) Hamasaka, G.; Kawamorita, S.; Ochida, A.; Akiyama, R.; Hara, K.; Fukuoka, A.; Asakura, K.; Chun, W. J.; Ohmiya, H.; Sawamura, M. *Organometallics* **2008**, 27, 6495-6506.
- (215) Kawamorita, S.; Ohmiya, H.; Sawamura, M. *J. Org. Chem* **2010**, 75, 3855-3858.

➤ **Catalyseurs encapsulés dans les zéolithes**

Dans cette approche, le métal est encapsulé avec son ligand dans les pores des solides microporeux tels que des zéolithes. Cette cavité de petite taille joue en réalité le même rôle utilisé par l'enzyme pour permettre de sélectionner les substrats adéquats.

Pour placer de telle structure à l'intérieur de pore plutôt petit, le complexe organométallique (par exemple $\text{Pd}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2$) est introduit par échange ionique à l'intérieur du pore. Après décomposition du complexe (par calcination), la zéolithe contenant le métal est mélangée avec le ligand d'intérêt. Ainsi, un complexe de palladium de type salen chiral a pu être introduit dans une structure zéolithe de type faujasite (diamètre des pores 7,4 Å) (**Figure 52**).²¹⁶

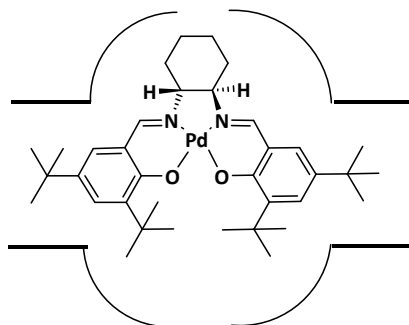


Figure 52 : Complexe chiral de palladium-salen encapsulés dans une zéolithe.

Ce type de structure permet d'hydrogéner des oléfines prochirales. Le complexe formé est comme un « bateau dans une bouteille » (« *ship-in-a-bottle* »), confiné dans la cage de la zéolithe. Ces dérivés sont donc très stables et il n'y a pas de relargage de métaux en solution. La sélectivité de ce type de catalyseur envers le substrat est élevée dû aux effets stériques

(216) Ernst, S.; Fuchs, E.; Yang, X. *Microporous and Mesoporous Materials* **2000**, 35-36, 137-142.

1.5. Catalyse

importants de la matrice inorganique. Cependant, à cause de la limitation dramatique de la diffusion des réactifs, les activités sont en général moins élevées que pour un système homogène.

➤ Catalyseurs intercalés dans une structure argileuse

Un catalyseur homogène cationique est introduit entre deux couches de silicates d'un dérivé de type argile. La **Figure 53** montre un exemple d'un catalyseur à base de scandium intercalé dans un argile de type montmorillonite et utilisé dans la réaction de Michael entre des composés 1,3-dicarbonylés et des énones.²¹⁷

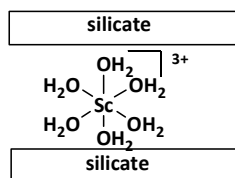


Figure 53 : Exemple d'un catalyseur intercalé dans un argile.

Ces systèmes dépendent de la pression osmotique du milieu réactionnel qui provoque le gonflement des structures de silicate au sein de l'argile provoquant parfois la diffusion du métal en solution.

➤ Catalyse SAP (*Supported Aqueous-Phase*)

Les scientifiques ont tiré profit du caractère hydrophile de la silice pour employer les particules de silice comme agent de transfert de phase. C'est

(217) Kawabata, T.; Mizugaki, T.; Ebitani, K.; Kaneda, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 10486-10487.

le domaine de la catalyse dite SAP.^{218,219} Dans ce système, le catalyseur est immobilisé dans une fine couche d'eau qui adhère sur les pores présent sur une silice (ou tout autre matériau dont la surface présente un caractère hydrophile) à haute surface spécifique. Le complexe organométallique doit donc être soluble dans l'eau (**Figure 54**).

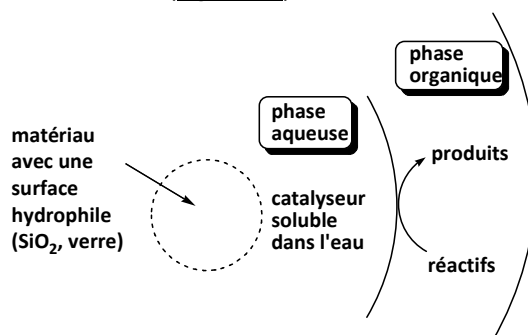


Figure 54 : Principe de la catalyse SAP.

Ce système a notamment été appliqué à la réaction d'hydroformylation en présence de rhodium,²¹⁸ à l'hydrogénation asymétrique d'oléfine en présence de ruthénium,²²⁰ à la réaction de Heck,²²¹ ainsi qu'à la réaction de substitution allylique catalysée par du palladium (0).²²¹

(218) Arhancet, J. P.; Davis, M. E.; Merola, J. S.; Hanson, B. E. *Nature* **1989**, 339, 454-455.

(219) Anson, M. S.; Leese, M. P.; Tonks, L.; Williams, J. M. J. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1998**, 3529-3538.

(220) Wan, K. T.; Davis, M. E. *J. Catal.* **1994**, 148, 1-8.

(221) Tonks, L.; Anson, M. S.; Hellgardt, K.; Mirza, A. R.; Thompson, D. F.; Williams, J. M. *Tetrahedron Letters* **1997**, 38, 4319-4322.

1.5.4.3. Les nanoparticules (NPs)

➤ Formation

Les nanoparticules (NPs) (également définies comme nanoclusters ou colloïdes) sont considérées comme un pont entre la catalyse homogène (généralement sélective et efficace) et la catalyse hétérogène (réutilisable *via* la récupération de l'espèce catalytique). L'activité des NPs est admise comme très efficace grâce à une surface spécifique très élevée.

Pour former des NPs, il faut un réducteur et un agent d'encapsulation comme stabilisateur. Ainsi, la réduction de sels d'or (III) par du citrate de sodium dans de l'eau bouillante permet de créer des NPs d'or (**Figure 55**).^{222,223}

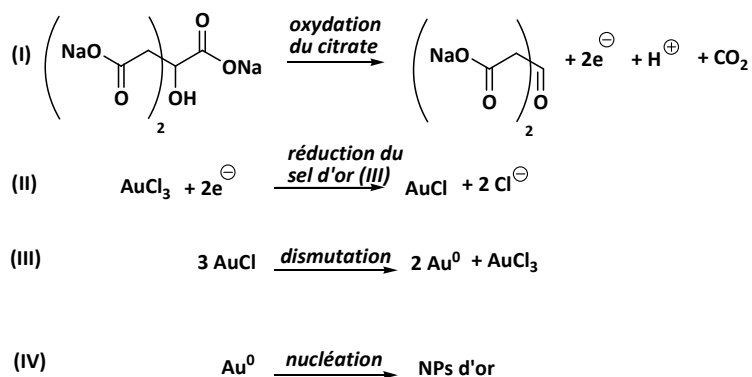


Figure 55 : Synthèse de NPs d'or par réduction de sel d'or (III) au moyen du citrate de sodium.

Une réaction redox a tout d'abord lieu entre le citrate de sodium qui s'oxyde en dicarboxy acétone et les sels d'or (III) qui se réduisent en sels

(222) Turkevich, J.; Stevenson, P. C.; Hillier, J. J. *Chem. Phys.* **1953**, 57, 670-673.

(223) Kumar, S.; Gandhi, K. S.; Kumar, R. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2007**, 46, 3128-3136.

d'or (I) (réaction (I) et (II)). Ceux-ci vont alors se dismuter en sel d'or (III) et en atome d'or (0). Cette réaction de dismutation est facilitée par le dicarboxy acétone qui organise les sels d'or (I) en complexe capable de se dismuter. Les atomes d'or (0) qui sont générés au travers de cette dismutation vont alors, sous l'effet encore une fois du dicarboxy acétone, pouvoir entrer en nucléation pour former des clusters stabilisés et donc des NPs. Ces particules d'or ont une structure sphérique dont la taille est environ 200 Å.

Outre le citrate de sodium, des réducteurs comme NaBH_4 ²²⁴ ou l'hydrogène moléculaire²²⁵ sont employés.

D'autres agents d'encapsulation, tels que des polymères (polyvinylpyrrolidone²²⁶ ou nitrocellulose²²⁷), des ligands organiques (surfactants,^{228,229} thiols,²³⁰ amines,²³¹ phosphines,²³² silanes²³³), ou des liquides ioniques²³⁴ sont utilisés pour empêcher les NPs de s'agréger. Ces espèces stabilisantes sont nécessaires pour empêcher la décomposition des

(224) Sun, L.; Crooks, R. M.; Chechik, V. *Chem. Commun.* **2001**, 359-360.

(225) Le Bars, J.; Specht, U.; Bradley, J. S.; Blackmond, D. G. *Langmuir* **1999**, *15*, 7621-7625.

(226) Ellis, P. J.; Fairlamb, I. J. S.; Hackett, S. F. J.; Wilson, K.; Lee, A. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1820-1824.

(227) Nguyen, B. T.; Gautrot, J. E.; Nguyen, M. T.; Zhu, X. X. *J. Mater. Chem.* **2007**, *17*, 1725-1730.

(228) Brust, M.; Walker, M.; Bethell, D.; Schiffrin, D. J.; Whyman, R. J. *Chem. Soc., Chem. Commun* **1994**, 801-802.

(229) Reetz, M. T.; Maase, M. *Adv. Mater* **1999**, *11*, 773-777.

(230) Templeton, A. C.; Wuelfing, W. P.; Murray, R. W. *Acc. Chem. Res* **1999**, *33*, 27-36.

(231) Pan, C.; Pelzer, K.; Philippot, K.; Chaudret, B.; Dassenoy, F.; Lecante, P.; Casanove, M.-J. *J. Am. Chem. Soc* **2001**, *123*, 7584-7593.

(232) Tamura, M.; Fujihara, H. *Ibid.* **2003**, *125*, 15742-15743.

(233) Pelzer, K.; Laleu, B.; Lefebvre, F.; Philippot, K.; Chaudret, B.; Candy, J. P.; Basset, J. M. *Chem. Mater.* **2004**, *16*, 4937-4941.

(234) Xu, L.; Chen, W.; Xiao, J. *Organometallics* **2000**, *19*, 1123-1127.

1.5. Catalyse

NPs à température ambiante et pour déterminer la forme et la structure finale de la NP.

➤ Structure et propriétés catalytiques

Concernant la structure des NPs, il a été montré que plus le temps de réduction et plus les pressions utilisées pour effectuer cette réduction étaient importants, plus les NPs obtenues étaient petites.²²⁵ Ces conditions plus dures (3h, 4 bars) donnent lieu à une nucléation plus rapide de petits cristallites tandis que des conditions plus douces (1h, 1 bar) vont permettre l'agglomération de ces cristallites en de NPs plus larges.

La structure est un paramètre important quant à l'activité des NPs. En effet, des NPs plus petites auront une activité catalytique plus importante par rapport à des NPs plus larges, car elles présenteront un nombre plus important d'atomes faiblement coordonnés et donc plus disposés pour interagir avec les réactifs (**Figure 56**).²²⁵

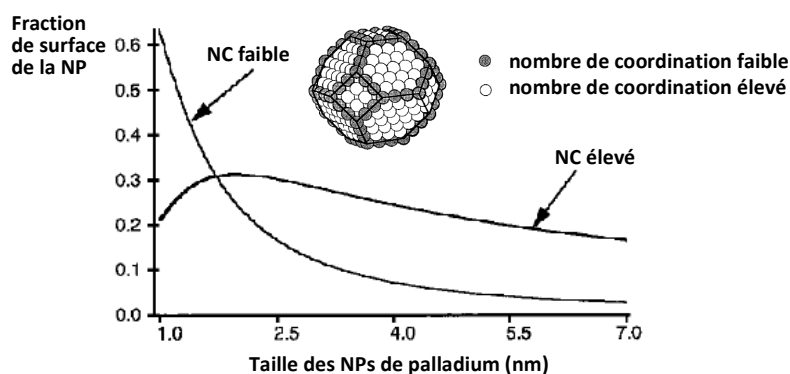


Figure 56 : Représentation schématique d'une NP idéale et distribution des différents sites de coordination en fonction de la taille de la NP (NC = nombre de coordination).

L'étude des réactions de couplage catalysées par le palladium tend à montrer l'implication des NPs comme espèce catalytique.²³⁵ Les réactions de Suzuki et de Heck sur surface initiées par une pointe AFM fonctionnalisée par des NPs de palladium stabilisées par du polyvinylpyrrolidone ont été décrites.^{236,237}

Une étude a révélé la présence de NPs (par TEM,²³⁸ *Transmission Electronic Microscopy*) dans la réaction de Heck entre le bromobenzène et le styrène quand celle-ci était conduite dans un solvant polaire (NMP).^{239,240} Le taux catalytique employé (0,0009 mole % d'acétate de palladium) est très faible et empêche l'agglomération des NPs en noir de palladium (**Figure 57**).^{241,242}

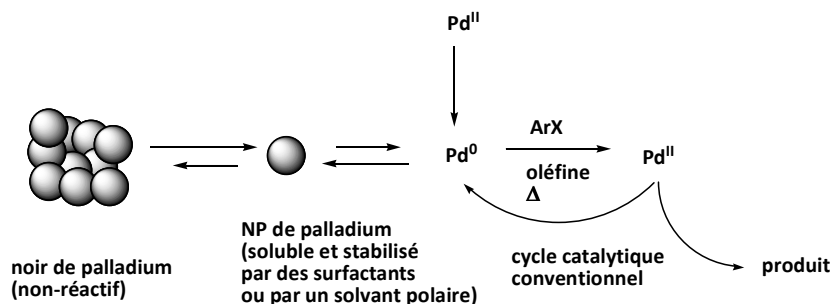


Figure 57 : Diagramme général pour une réaction de Heck sans ligands à faible taux catalytique.

- (235) Beller, M.; Fischer, H.; Kühlein, K.; Reisinger, C.-P.; Herrmann, W. A. *J. Organomet. Chem.* **1996**, 520, 257-259.
- (236) Davis, J. J.; Coleman, K. S.; Busuttil, K. L.; Bagshaw, C. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 13082-13083.
- (237) Davis, J. J.; Bagshaw, C. B.; Busuttil, K. L.; Hanyu, Y.; Coleman, K. S. *Ibid.* **2006**, 128, 14135-14141.
- (238) Reetz, M. T.; Westermann, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 165-168.
- (239) Reetz, M. T.; Lohmer, G. *Chem. Commun.* **1996**, 1921-1922.
- (240) Reetz, M. T.; Westermann, E.; Lohmer, R.; Lohmer, G. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8449-8452.
- (241) Reetz, M. T.; de Vries, J. G. *Chem. Commun.* **2004**, 1559-1563.
- (242) Cassol, C. C.; Umpierre, A. P.; Machada, G.; Wolke, S. I.; Dupont, J. J. *Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 3298-3299.

1.5. Catalyse

A très faible concentration en palladium, le métal demeure sous forme de NPs et reste disponible pour la catalyse. Ces NPs joueraient donc le rôle de réservoir de Pd^0 qui peut alors entrer dans le cycle catalytique conventionnel. Il a également été rapporté que le noir de palladium peut être (re)dissout et donc (ré)utilisé pour la réaction catalytique quand des liquides ioniques (stabilisateurs de NPs) sont employés.²⁴³ Il a aussi été montré que les palladacycles²⁴⁴ (espèces de palladium rendues très stables par protection du centre métallique) peuvent produire à des températures élevées des NPs de palladium (actives en catalyse) finement dispersées dans le milieu réactionnel.²⁴⁵

En dispersant des NPs de platine dans des résines de polystyrène-polyéthylène glycole (TantaGel), l'oxydation aérobie d'alcools a pu être réalisée. Cela à l'avantage de stabiliser des NPs pouvant être explosives dans des conditions oxydantes et dans des solvants organiques.²⁴⁶

➤ NPs comme supports de catalyseurs

En plus de servir comme espèce catalytique proprement dite, les NPs peuvent servir de support pour l'espèce catalytique. La réaction de Sonogashira a ainsi pu être effectuée en présence de NPs de dioxyde de titane (TiO_2) (**Figure 58**).⁶⁹

(243) Vallin, K. S. A.; Emilsson, P.; Larhed, M.; Hallberg, A. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 6243-6246.

(244) Dupont, J.; Pfeffer, M.; Spencer, J. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2001**, 1917-1927.

(245) Nowotny, M.; Hanefeld, U.; Koningsveld, H. v.; Maschmeyer, T. *Chem. Commun.* **2000**, 1877-1878.

(246) Yamada, Y.; Arakawa, T.; Hocke, H.; Uozumi, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 704-706.

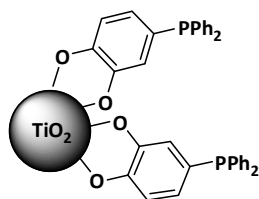


Figure 58 : NP de TiO_2 fonctionnalisé par des ligands phosphines.

Une manière élégante de recycler le catalyseur est d'utiliser des NPs magnétiques, qui peuvent être facilement ôtées du milieu réactionnel par décantation magnétique (**Figure 59**).^{247,248}

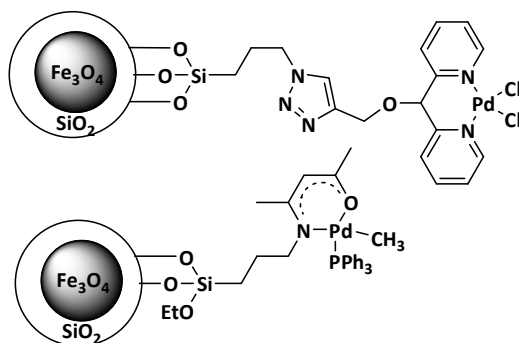


Figure 59 : Exemples de NPs magnétiques.

Ces NPs magnétiques ont été employées comme catalyseurs dans les couplages de Suzuki, Sonogashira et Stille.

1.5.4.4. Catalyse sur surface

Afin de diminuer les perturbations des supports, l'immobilisation complète du ligand et du catalyseur est une solution. La perte des métaux dans le milieu est ainsi minimisée tout comme les problèmes d'aggrégation, liés à la sensibilité osmotique des polymères ou des nanoparticules. Néanmoins, le

(247) Lv, G.; Mai, W.; Jin, R.; Gao, L. *Synlett* **2008**, 9, 1418-1422.

(248) Jin, M.-J.; Lee, D.-H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 1119-1122.

1.5. Catalyse

nombre d'exemples de catalyseur accroché à une surface est relativement faible car ce concept engendre des difficultés expérimentales rendant plus difficile le succès dans ce domaine particulier de la catalyse hétérogène. Plusieurs points sont à signaler. Premièrement, l'ancrage fragile des ligands et des catalyseurs sur la surface n'est pas favorable à une abondance élevée des sites catalytiques sur la surface. Deuxièmement, à cause du caractère plan de la surface, l'encombrement stérique important réduit considérablement l'accès aux sites catalytiques. Enfin, le manque de pores conduit invariablement à une densité de greffage faible, ce qui réduit la quantité du catalyseur présent sur la surface. Toutefois, une étude a montré qu'il est possible de promouvoir des réactions catalysées par du palladium quand celui-ci est présent en traces (50 ppb).²⁴⁹ Trois exemples de réactions catalysées sur surfaces dépourvues de pores ont été renseignés dans la littérature.

➤ Catalyse sur des films de Langmuir-Blodgett

Un premier exemple intéressant de catalyse sur surface est l'immobilisation d'un dérivé porphyrique capable d'époxyder le *cis*-cyclooctène en présence d'iodosylbenzène sur des surfaces de type LB (**Figure 60**).²⁵⁰

(249) Arvela, R. K.; Leadbeater, N. E.; Sangi, M. S.; Williams, V. A.; Granados, P.; Singer, R. D. *J. Org. Chem* **2005**, *70*, 161-168.

(250) Benítez, I. O.; Bujoli, B.; Camus, L. J.; Lee, C. M.; Odobel, F.; Talham, D. R. *J. Am. Chem. Soc* **2002**, *124*, 4363-4370.

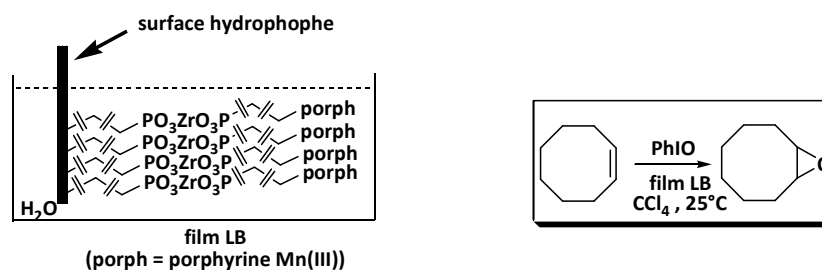


Figure 60 : Catalyseur d'époxydation composé d'une porphyrine de Mn(III) supporté sur un film de LB et schématisation de la réaction étudiée.

Le catalyseur supporté est composé d'un film multicouche de LB d'acides phosphoniques et terminée par une entité porphyrine complexant l'espèce catalytique de manganèse (III).²⁵¹

Au niveau des propriétés catalytiques d'un tel système hétérogène, la formation d'époxyde est avantagée lorsque le catalyseur supporté est utilisé par rapport au système homogène (**Tableau 3**, entrée 1 et 2).

Tableau 3 : Réaction d'époxydation du cyclooctène avec de l'iodosylbenzène dans le tétrachlorure de carbone à température ambiante (TON = *Turnover Number*).

Entrée	Catalyseur	Temps (h)	Rdt (%)	TON
1	Film LB	72	30	1340
2	Porphyrine-Mn(III)	72	15	750
3	Sans catalyseur	72	1	/

Le système hétérogène s'est révélé plus stable et plus efficace que le système homogène. Le phénomène de désactivation des porphyrines induit par l'oxydation du centre métallique en dimère $\mu\text{-oxo}$ est ralenti lorsque la porphyrine est immobilisée sur le substrat, ce qui permet de rendre plus efficace la réaction d'époxydation.

(251) Byrd, H.; Whipps, S.; Pike, J. K.; Ma, J.; Nagler, S. E.; Talham, D. R. *Ibid.* **1994**, 116, 295-301.

1.5. Catalyse

➤ Catalyse sur une surface d'or

Un catalyseur à base de rhodium ancré sur une surface d'or fonctionnalisée par un ligand trialkylphosphane permettant d'effectuer une réaction de silylation déhydrogénative d'alcool a été rapporté (**Figure 61**).²⁵²

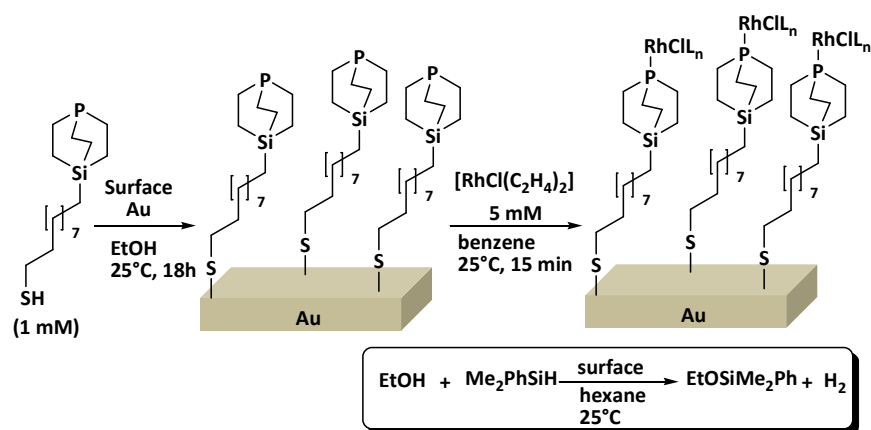


Figure 61 : Surface d'or catalytique permettant la silylation déhydrogénative d'alcools.

La surface a été caractérisée au moyen de la XPS, confirmant ainsi la présence de rhodium, de chlore, de phosphore et de soufre. La concentration de thiolate greffé (0.69 nmol/cm^2) a été déterminée grâce à une analyse électrochimique (désorption réductive²⁵³). La concentration en rhodium (0.63 nmol/cm^2) a été déterminée par ICP-MS (*Inductively Coupled Plasma - Mass Spectrometry*).

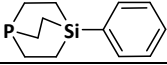
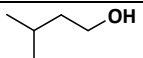
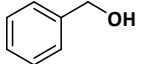
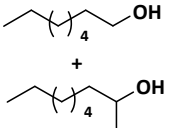
La réaction catalytique de silylation déhydrogénative de l'éthanol donne un rendement de 80 % en 16h avec un TON de 60 000 (**Tableau 4**, entrée 1). De plus, la même surface a été réutilisée quatre fois avec à chaque fois des

(252) Hara, K.; Akiyama, R.; Takakusagi, S.; Uosaki, K.; Yoshino, T.; Kagi, H.; Sawamura, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 5627-5630.

(253) Walczak, M. M.; Popenoe, D. D.; Deinhammer, R. S.; Lamp, B. D.; Chung, C.; Porter, M. D. *Langmuir* **1991**, 7, 2687-2693.

rendements similaires, permettant ainsi de confirmer que le rhodium reste bien fixé sur la surface. A titre de comparaison, la réaction a été effectuée sans ligand en milieu homogène et un TON de seulement 15 000 a été démontré.

Tableau 4 : Réaction d'hydrosilylation déshydrogénative d'alcools, 16h dans l'hexane à 25°C.

Entrée	Alcool	Catalyseur	Rdt (%)	TON
1	EtOH	surface Au-Rh	80	60 000
2	EtOH	surface Au-Rh 4 ^{ème} cycle	73	55 000
3	EtOH	RhCl(C ₂ H ₄) ₂	36	15 000
4	EtOH	RhCl(C ₂ H ₄) ₂ / 	9	3900
5	CH ₃ (CH ₂) ₇ OH	surface Au-Rh	79	59 000
6		surface Au-Rh	76	57 000
7		surface Au-Rh	89	68 000
8		surface Au-Rh	60 ^a	90 000

^a Seul l'alcool primaire a été converti.

Il est intéressant de remarquer que le ligand phosphane utilisé n'est pas un bon ligand pour la réaction en milieu homogène (TON de 3900) (**Tableau 4**, entrée 4), ce qui signifie dans ce cas que l'immobilisation du catalyseur est bénéfique à la réactivité.

Le système est également applicable à d'autres alcools (**Tableau 4**, entrée 5 à 8) et est totalement sélectif envers les alcools primaires par rapport aux alcools secondaires (**Tableau 4**, entrée 8), rendant compte de la congestion stérique induite par l'immobilisation du catalyseur.

➤ Catalyse sur une surface de silicium - Si (1 1 1)

Un an auparavant, le même groupe a présenté un exemple impliquant le développement d'un catalyseur hétérogène sur surface de silicium atomiquement plate (orientation 1 1 1) permettant l'oxydation des alcools benzyles en aldéhydes correspondants (**Figure 62**).²⁵⁴

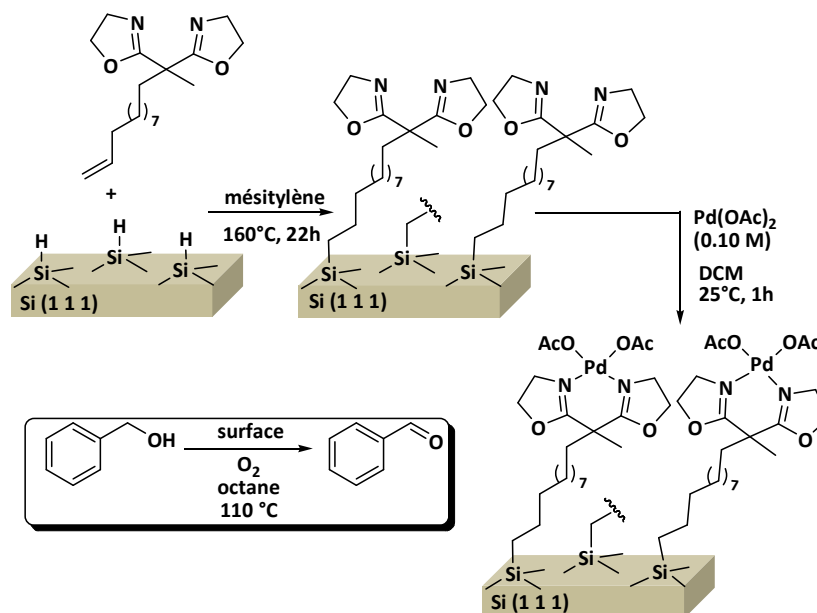


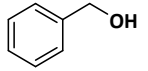
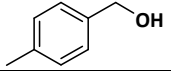
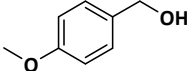
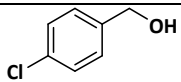
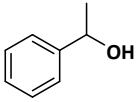
Figure 62 : Surface de silicium catalytique permettant l'oxydation aérobie d'alcools benzyles.

Des analyses ATR-IR et XPS permettent de confirmer la présence des ligands bis-oxazolines sur la surface tandis que l'ICP-MS permet de quantifier l'incorporation du palladium sur la surface (0,21 nmol/cm²). Cela représente environ 16 % des groupements Si-H présents à la surface.

(254) Hara, K.; Tayama, S.; Kano, H.; Masuda, T.; Takakusagi, S.; Kondo, T.; Uosaki, K.; Sawamura, M. *Chem. Commun.* **2007**, 4280-4282.

Au point de vue catalytique à proprement parler, la méthode fonctionne pour des alcools benzyliques riches en électrons mais ne fonctionne pas du tout avec les alcools aliphatiques.

Tableau 5 : Oxydation catalytique aérobie d'alcools.

Entrée	Alcool	Catalyseur	Rdt (%)	TON
1		surface Si-Pd	86	410 000
2		surface Si-Pd	79	370 000
3		surface Si-Pd	62	30 000
4		surface Si-Pd	6	1400
5	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{OH}$	surface Si-Pd	0	0
6		surface Si-Pd	24	110 000
7		Nanocluster Pd sur de l'hydroxyapatite	94	236 000
8		Ru / Al_2O_3	98	980
9		Pd / ligand de type pyridine	74	1480

Des cétones peuvent également être générées, néanmoins avec un plus faible rendement (**Tableau 5**, entrée 6), ce qui, une nouvelle fois, démontre les problèmes de gênes stérique rencontrés sur une surface plane. A titre de comparaison la réaction d'oxydation du 1-phényléthanol sur des systèmes hétérogènes poreux (nanoparticules sur de l'hydroxyapatite)²⁵⁵ ou dans des systèmes catalytiques impliquant un catalyseur dispersé sur des

(255) Mori, K.; Hara, T.; Mizugaki, T.; Ebitani, K.; Kaneda, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 10657-10666.

1.5. Catalyse

particules d'alumine²⁵⁶ sont nettement plus efficace pour la conversion d'alcool secondaire. L'efficacité du système catalytique homogène (palladium + ligand)²⁵⁷ se situe quant à elle entre celle du système hétérogène à deux dimensions et celles des systèmes hétérogènes à surface spécifique plus élevée.

(256) Yamaguchi, K.; Mizuno, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4538-4542.

(257) Iwasawa, T.; Tokunaga, M.; Obora, Y.; Tsuji, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6554-6555.

2. Objectifs du projet de recherche

L'objectif principal du projet de recherche est de mettre en place un nanolaboratoire sur surface,²⁵⁸ c'est-à-dire un système réactionnel sur une plate-forme catalytique à deux dimensions dans un milieu nanoscopique.

Il est évident que cette plate-forme catalytique ne propose pas une surface spécifique élevée (comparé au système qui pourrait être développé en utilisant par exemple des structures mésoporeuses) mais cependant, l'intérêt *in fine* de ce type de nanolaboratoire est d'étudier le comportement des molécules sur une surface nanoscopique. En effet, le nanolaboratoire permettra non seulement l'étude du transport de molécules à un endroit bien localisé, mais aussi l'étude de la réaction chimique en cet endroit confiné ainsi que l'étude de l'évolution des produits de la réaction vers un endroit spécifique (**Figure 63**).

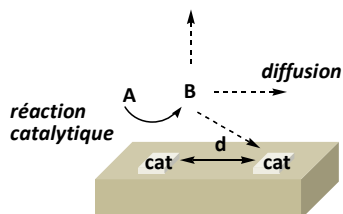


Figure 63 : Dispersion des produits sur une nanosurface.

Ainsi, la cinétique de la réaction sera étudiée et permettra d'évaluer l'influence du catalyseur confiné dans un environnement nanoscopique. La distribution spatiale des îlots catalytiques (nano-réacteurs) ainsi que la nature chimique de leur environnement sera ainsi prise en compte pour étudier le flux des réactifs et des produits vers le nano-réacteur.

(258) Vriezema, D. M.; Aragonès, M. C.; Elemans, J. A. A. W.; Cornelissen, J. J. L. M.; Rowan, A. E.; Nolte, R. J. M. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1445-1489.

2. Objectifs du projet de recherche

Afin d'arriver à une telle plate-forme catalytique, une surface de silicium qui aura préalablement été fonctionnalisée avec un catalyseur au moyen d'un espaceur pour éloigner le site réactionnel de la surface (**Figure 64**).

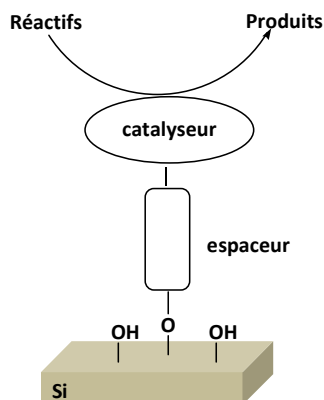


Figure 64 : Vue d'ensemble du nanolaboratoire à construire.

Les méthodes de nanolithographie, notamment la lithographie à faisceau d'électron, permettront de développer des sites catalytiques à des positions bien définies sur la surface.

L'espaceur comportera une fonction trichlorosilane qui sera introduite pour assurer un ancrage stable et compact avec la surface de silice grâce aux trois liaisons qu'il forme généralement avec la surface. Une fonction réactive pour permettre la fixation du catalyseur sera introduite sur l'espaceur de façon à former une liaison alkyle – aryle éther forte (239 kJ/mol)²⁵⁹ avec le catalyseur qui sera donc élaboré avec une fonction de type phénol (**Figure 65**).

(259) Paul, S.; Back, M. H. *Can. J. Chem.* **1975**, 53, 3330-3338.

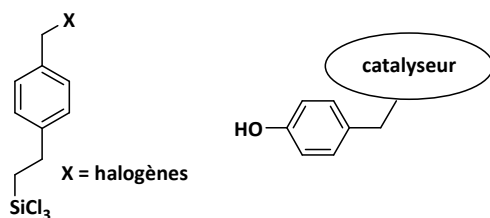


Figure 65 : Molécules envisagées comme espaceur et catalyseur.

Deux systèmes ont été envisagés. Le Dr. N. Lecat, lors de son stage post-doctoral, s'est penchée sur une réaction d'organocatalyse de type Knoevenagel (**Figure 66**).

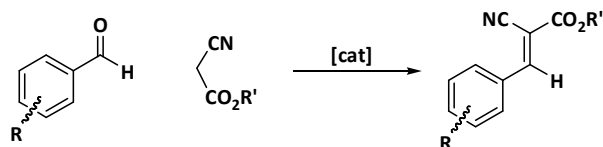


Figure 66 : Schématisation de la condensation de Knoevenagel.

Parallèlement, des systèmes impliquant des complexes organométalliques basés sur la chimie du palladium vont être élaborés (**Figure 67**).

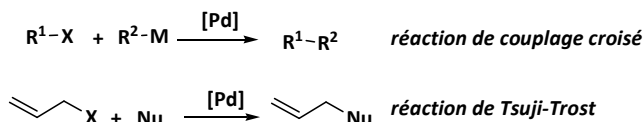


Figure 67 : Schématisation de réactions catalysées par du palladium.

Une particularité des deux systèmes étudiés consistera à utiliser des substrats fluorescents pour pouvoir visualiser le déroulement de la réaction sur la surface.

La stratégie envisagée dans les deux cas sera de coupler un fluorophore 1, ayant des propriétés physico-chimiques intrinsèques A, avec un fluorophore 2, ayant des propriétés B différentes de A, pour générer un produit de condensation (réaction de Knoevenagel) ou de couplage (réaction de type

2. Objectifs du projet de recherche

organométallique) possédant des propriétés physico-chimiques C, différentes de A et B (**Figure 68**).

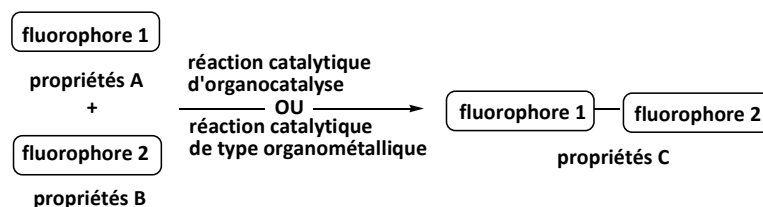


Figure 68 : Stratégie envisagée pour suivre la réaction dans le nanolaboratoire.

Cette stratégie est typiquement l'application de la technique analytique de FRET (*Fluorescence Resonance Energy Transfer*),²⁶⁰ utilisés dans de nombreux domaines.

Elle peut être rendue applicable par le développement préalable de composés fluorescents satisfaisants aux conditions du FRET. Ce sont les BODIPYs (4,4-difluoro-4-borata-3a-azonia-4a-aza-s-indacène)²⁶¹ qui ont été choisis selon deux critères bien déterminés. Le premier concerne l'efficacité des BODIPYs en tant que colorants organiques fluorescents. Ils possèdent en effet des coefficients d'absorption molaire élevés (40 000-110 000 M⁻¹cm⁻¹), de très bons rendements quantiques (60-90 %) et des temps de vie à l'état singulet excité (1-10 ns) élevés et sont photochimiquement stables. Le second critère est un critère synthétique. Des BODIPYs facilement fonctionnalisables ont ainsi été décrits dans la littérature.²⁶²

La **Figure 69** représente schématiquement les deux réactions envisagées dans ce projet avec les fluorophores BODIPY utilisés à la fois comme

(260) Sapsford, K. E.; Berti, L.; Medintz, I. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4562-4588.

(261) Ulrich, G.; Ziesse, R.; Harriman, A. *Ibid.* **2008**, *47*, 1184-1201.

(262) Rohand, T.; Qin, W.; Boens, N.; Dehaen, W. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4658-4663.

substrats de réaction et aussi comme marqueurs fluorescents pour permettre le suivi de la réaction.

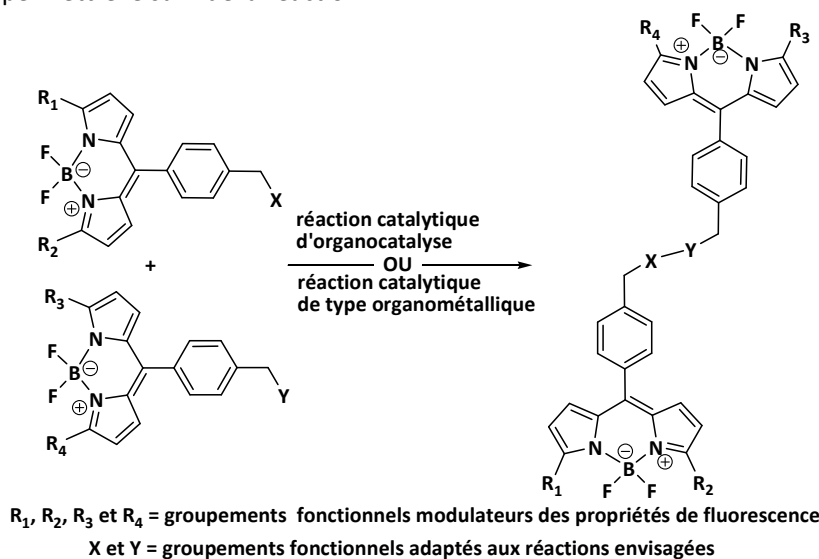


Figure 69 : Composés ciblés satisfaisants à la stratégie envisagée.

Le suivi de la réaction par FRET permettra de mesurer l'efficacité de la réaction (le rendement et la cinétique de la réaction utilisant le catalyseur hétérogénéisé sur surface pourront ainsi être déterminés). Les marqueurs de fluorescence seront également utilisés dans le suivi visuel de la réaction au moyen de la microscopie confocale.²⁶³

La diffusion des produits de réactions pourra ainsi être suivie et étudiée, ce qui permettra d'envisager des systèmes plus complexes, impliquant par exemple une série de réactions chimiques en cascade, notamment en développant d'autres îlots catalytiques sur la surface à l'aide de la nanolithographie (**Figure 70**).

(263) Tinnefeld, P.; Sauer, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 2642-2671.

2. Objectifs du projet de recherche

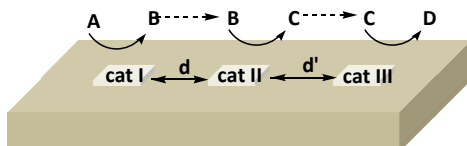


Figure 70 : Schématisation d'un nanolaboratoire permettant une série de transformation chimique en cascade.

Les trois nano-réacteurs schématisés à la **Figure 70** devront ainsi être greffés sur la nanosurface à une distance appropriée pour obtenir une conversion optimale de **A** en **D**. Cette distance appropriée pourra être déterminée en étudiant le phénomène de diffusion grâce au développement d'un nanolaboratoire présentant un nano-réacteur et un site de capture du produit (**Figure 71**).

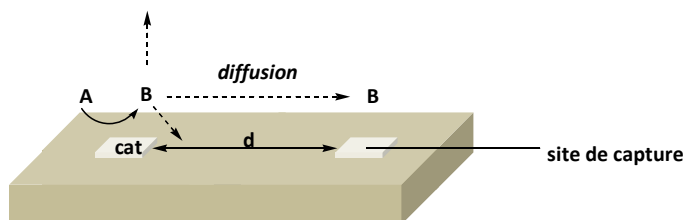


Figure 71 : Schématisation d'un nanolaboratoire permettant d'étudier la diffusion du produit de réaction **B**.

Le site de capture aura une forte interaction avec le produit de réaction **B**. Par exemple, si **B** contient un acide carboxylique, il pourra réagir avec une amine présente sur le site de capture, ce qui favorisera la diffusion de **B** vers le site de capture. Le produit **B** pourra dès lors être détecté et quantifié soit par microscopie confocale si **B** est fluorescent, soit en visualisant son accumulation sur le site de capture au moyen de la technologie AFM. Ces études sont donc l'entame d'une compréhension du comportement des molécules dans un environnement très petit ainsi que leur rapport entre elles dans ce type de milieu si particulier et d'ailleurs sélectionné et maintenu par la Nature, notamment au travers de la cellule.²⁵⁸

3. Résultats et discussions

3.1. Génération et caractérisation de la monocouche de silanes

3.1.1. Rappel du contexte

Afin de greffer un ligand sur la surface de silicium à une distance suffisamment éloignée, l'espaceur **9** a été envisagé (**Figure 72**).

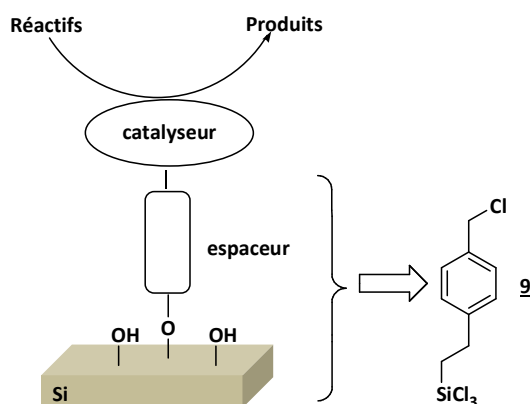


Figure 72 : Développement de la partie espaceur du nanolaboratoire.

La fonctionnalité trichlorosilane permettra le greffage sur la surface de silicium tandis que le chlorure benzylique pourra être substitué par un dérivé de type nucléophile ce qui amènera à greffer le ligand sur la surface.

3.1.2. Synthèse de l'espaceur

Le Dr. N. Lecat a mis au point la synthèse du trichlorosilane **9**. Cette synthèse est basée sur une méthode d'hydrosilylation mise au point dans le

3.1. Génération et caractérisation de la monocouche de silanes

laboratoire du professeur I. Markó²⁶⁴ impliquant l'utilisation du catalyseur **1** (**Figure 73**) à base de platine à raison de 1 mol %.

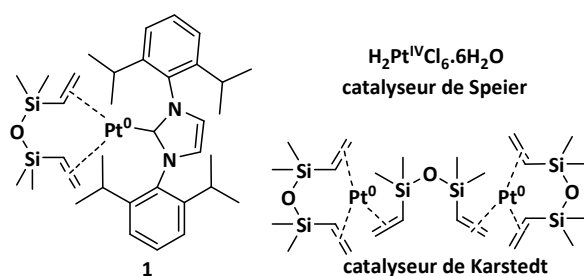


Figure 73 : Exemples de catalyseurs d'hydrosilylation.

Le choix de ce catalyseur permet d'éviter les désavantages inhérents au catalyseur de Speier²⁶⁵ qui est toxique et plus compliqué à manipuler. Le catalyseur de Karstedt,²⁶⁶ bien que largement utilisé en industrie, engendre les produits d'isomérisation **3** et **4**, le produit de réduction de l'oléfine **5**, et aussi le produit de déhydrocondensation **6** en une quantité significative, rendant la purification du produit laborieuse (**Figure 74**).

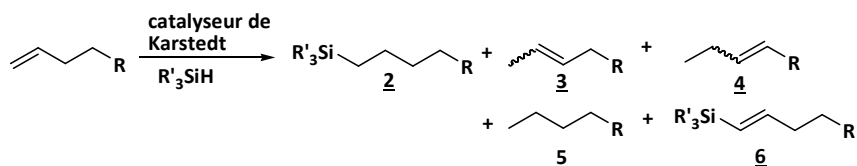


Figure 74 : Réaction d'hydrosilylation avec les produits secondaires.

Le catalyseur **1** a été préparé selon le schéma de synthèse présenté à la **Figure 75**.²⁶⁷

(264) Markó, I. E.; Stérin, S.; Buisine, O.; Mignani, G.; Branlard, P.; Tinant, B.; Declercq, J.-P. *Science* **2002**, 298, 204-207.

(265) Speier, J. L. *Adv. Organomet. Chem.* **1979**, 17, 407-447.

(266) Lewis, L. N.; Stein, J.; Gao, Y.; Colborn, R. E.; Hutchins, G. *Platinum Metals Rev.* **1997**, 41, 66-75.

(267) Berthon-Gelloz, G.; Buisine, O.; Brière, J.-F.; Michaud, G.; Stérin, S.; Mignani, G.; Tinant, B.; Declercq, J.-P.; Chapon, D.; Markó, I. E. *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 6156-6168.

3.1. Génération et caractérisation de la monocouche de silanes

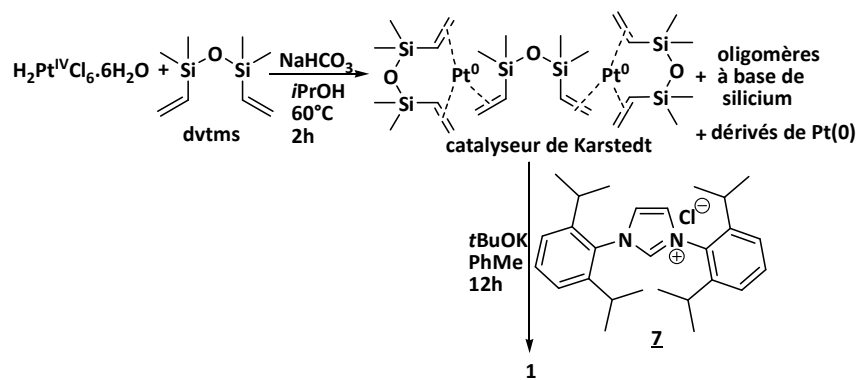


Figure 75 : Synthèse du catalyseur d'hydrosilylation **1**.

Celui-ci est facilement obtenu en deux étapes à partir du catalyseur de Speier (acide hexachloroplatinique) qui, une fois réduit par l'isopropanol à l'étage d'oxydation (0), est stabilisé par complexation avec le ligand 1,3-divinyle tétraméthylsiloxane (dvtms) pour former une solution dynamique de dérivés de Pt(0) et donnant le catalyseur de Karstedt. Après réaction de neutralisation du HCl formé par le NaHCO₃, la réaction *in situ* avec un sel d'imidazolium **2** et une base conduit à l'espèce carbénoïde **1** avec un rendement de 70 % après purification par colonne sur gel de silice.

Etant donné l'instabilité du composé **9** vis-à-vis de l'air et de l'humidité, sa synthèse doit être refaite avant toutes manipulations ultérieures (**Figure 76**).

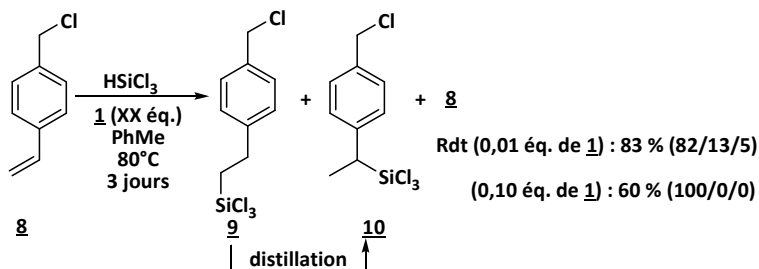


Figure 76 : Synthèse du trichlorosilane **9**.

3.1. Génération et caractérisation de la monocouche de silanes

Lorsque un faible taux catalytique est utilisé (0,01 équivalent), la réaction est quasi-complète au bout de trois jours à 80°C dans le toluène et est totalement sélective envers le produit désiré **9**. Une analyse par RMN du proton montre en effet qu'il ne reste que 5 % de produit de départ. Une distillation sous vide (160°C, 10^{-3} mbar) est cependant nécessaire afin de retirer toute trace de platine, ce qui provoque une isomérisation de **9** en **10**. Dans ce cas, une purification plus efficace du composé **9** n'a pas pu être établie. Néanmoins, la présence (très faible) du composé **10** ne posera sans doute pas de problème lors de l'hétérogénéisation du *linker*.

La synthèse du composé **9** a tout de même été optimisée. En augmentant la charge catalytique à 0,1 équivalent de catalyseur **1**, il a été possible d'obtenir une conversion totale en trichlorosilane **9**. L'étape de purification, dans ce cas, n'a conduit à aucune formation de produit secondaire **10** et le produit a donc été isolé sous forme pure avec un rendement de 60 %.

L'espaceur **11** a également été étudié (**Figure 77**). Ce monochlorosilane aurait l'avantage de ne pas former d'agrégats lors de son hétérogénéisation, ce qui pourrait être le cas avec le trichlorosilane **9**.

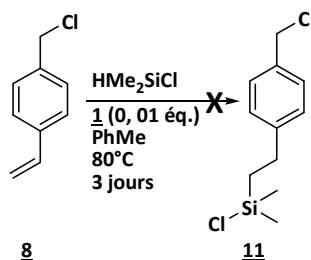


Figure 77 : Tentative de synthèse du monochlorosilane **11**.

La molécule **11** n'a malheureusement pas pu être isolée car elle s'est totalement dégradée lors de la purification par distillation sous vide (130°C, 10^{-3} mbar).

3.1. Génération et caractérisation de la monocouche de silanes

La méthodologie d'hydrosilylation nécessitant le catalyseur **1** a également été appliquée à la synthèse du monochlorosilane **13** (**Figure 78**). En effet, les tests effectués à partir du catalyseur de Speier se sont révélés infructueux, conduisant à la formation de produit de dégradation.

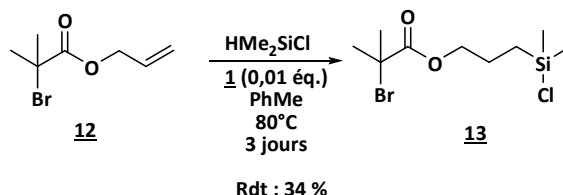


Figure 78 : Synthèse du monochlorosilane **13**.

Le catalyseur **1** permet d'obtenir ce composé **13** sous forme pure après distillation (190°C, 10⁻³ mbar) avec un rendement relativement faible de 34 %. Ce composé a été utilisé avec succès par l'équipe du Prof. Alain Jonas comme molécule initiatrice d'une polymérisation radicalaire à transfert d'atome (ATRP,²⁶⁸ *Atomic Transfer Radical Polymerization*) pour le développement de brosses de polymère thermo-répondantes.^{269,270,271}

3.1.3. Hétérogénéisation du *linker*

3.1.3.1. Nettoyage de la surface

La mise en place de l'espaceur sur la surface requiert une surface dépourvue de contaminants. Le support doit donc, dans un premier temps, être nettoyé pour enlever les impuretés qui pourraient être présentes sur la

(268) Matyjaszewski, K.; Xia, J. *Chem. Rev.* **2001**, 101, 2921-2990.

(269) Laloyaux, X.; Mathy, B.; Nysten, B.; Jonas, A. M. *Langmuir* **2010**, 26, 838-847.

(270) Laloyaux, X.; Mathy, B.; Nysten, B.; Jonas, A. M. *Macromol.* **2010**, 43, 7744-7751.

(271) Laloyaux, X.; Fautré, E.; Blin, T.; Purohit, V.; Leprince, J.; Jouenne, T.; Jonas, A. M.; Glinel, k. *Adv. Mater.* **2010**, 1-6.

3.1. Génération et caractérisation de la monocouche de silanes

surface. Ce sont en général des composés lipophiles polaires, tels que le DBP ou le BHT,²⁷² ainsi que la graisse de silicone (polysiloxanes) qui constituent les impuretés d'une surface.

Le support a donc été nettoyé par la technique dite d'UV/ozone.²⁷² Cette méthode de nettoyage sec (*dry cleaning*) est relativement efficace pour décontaminer une surface sur laquelle une monocouche organique doit être greffée. Elle est facile à mettre en œuvre et elle n'endommage pas la surface comparativement à la technique utilisant le nettoyage au plasma.²⁷³

De plus, par rapport aux méthodes de nettoyage humide (*wet cleaning*), elle permet d'obtenir une surface non polluée par les solvants.

Le principe de cette technique repose sur le clivage oxydatif des molécules de contaminants (excitées sous l'irradiation UV) avec de l'oxygène atomique produit par la dissociation photo-induite de l'ozone. Les molécules résultantes de ce clivage oxydatif sont des molécules plus simples qui peuvent se volatiliser (CO₂, H₂O).

3.1.3.2. Greffage de l'espaceur

Une fois la surface nettoyée par la technique UV/ozone, le trichlorosilane **9** y a été accroché (**Figure 79**).

(272) Choi, K.; Ghosh, S.; Lim, J.; Lee, C. M. *Applied Surface Science* **2003**, 206, 355-364.

(273) Kafader, U.; Sirringhaus, H.; von Känel, H. *Ibid.* **1995**, 90, 297-302.

3.1. Génération et caractérisation de la monocouche de silanes

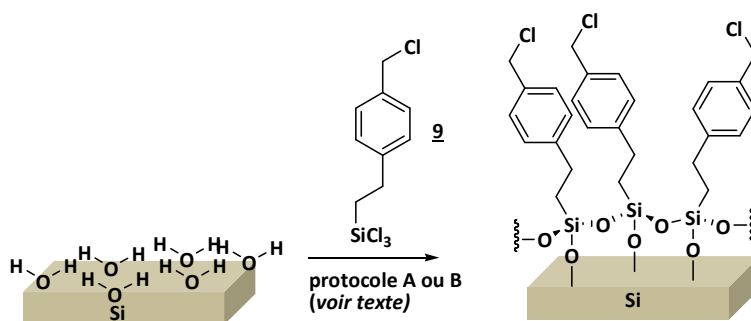


Figure 79 : Greffage de l'espaceur **9** sur une surface d'oxyde de silicium.

Deux modes opératoires ont été testés pour greffer le composé **9**.

Le premier (protocole A) consiste à faire tremper la plaque dans une solution 10 μ M de **9** dans du THF pendant une nuit sous une atmosphère d'argon. D'après les résultats obtenus pour la mesure de l'angle de contact, ce mode opératoire n'est pas reproductible (**Tableau 6**).

Tableau 6 : Epaisseur moyenne et angles de contact expérimentaux obtenus lors du greffage (protocole A) du trichlorosilane **9** sur une plaque de silicium.

Plaque	Epaisseur Moyenne ^a (Å)	Angle de contact ^b
1	8	80°
2	6	33°
3	8	35°
4	9	26°

^a Epaisseur moyenne déterminée par XRR.

^b Données obtenues par mesures d'angles de contact statique.

Bien que l'épaisseur moyenne soit de l'ordre de celle attendue lors du greffage d'un trichlorosilane tel que **9**, l'angle de contact caractéristique

3.1. Génération et caractérisation de la monocouche de silanes

d'une molécule portant un halogène à son extrémité doit se situer autour de 80°. ²⁷⁴ Seule la plaque numéro 1 répond à cette caractéristique.

Le deuxième mode opératoire (protocole B) repose sur l'utilisation du toluène comme solvant (la concentration reste de 10 µM). De plus, de la triéthylamine est additionnée afin de neutraliser l'acide chlorhydrique formé au cours du greffage du trichlorosilane. Après 12h de contact sous une atmosphère d'argon, les résultats obtenus montrent une meilleure reproductibilité (**Tableau 7**).

Tableau 7 : Epaisseur moyenne et angles de contact expérimentaux obtenus lors du greffage (protocole B) du trichlorosilane **9** sur une plaque de silicium.

Plaque	Epaisseur Moyenne ^a (Å)	Angle de contact ^b
5	11	80°
6	13	81°
7	10	73°
8	12	n.d.

^a Epaisseur moyenne déterminée par XRR.

^b Données obtenues par mesures d'angles de contact statique.

En effet, les trois plaques réalisées d'après ce mode opératoire donnent des résultats cohérents et reproductibles. Ainsi, l'angle de contact passe de 25°, ce qui est typique d'une surface hydrophile nettoyée (comportant des groupements hydroxyles en surface) à 77° (en moyenne), ce qui est cette fois caractéristique d'une surface de type hydrophobe (avec des atomes de chlore en surface). Par ailleurs, l'étude des réflectogrammes XRR (*X-Ray Reflectivity*) permet de déterminer, en plus de l'épaisseur moyenne des couches organiques greffées sur la surface, la densité de greffage. Celle-ci

(274) Pallandre, A.; Glinel, K.; Jonas, A. M.; Nysten, B. *Nano Lett.* **2004**, 4, 365-371.

3.1. Génération et caractérisation de la monocouche de silanes

prend la valeur de 1,7 silanes/nm², ce qui est en accord avec les données reprises dans la littérature.²⁷⁵

Le réflectogramme des rayons-X de la plaque n° 5 est donné à la **Figure 80**.

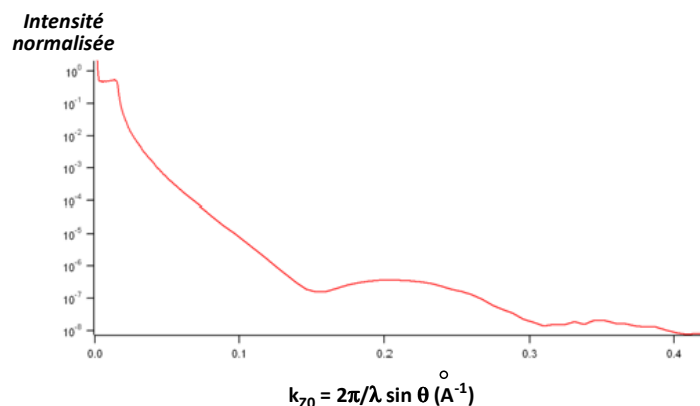


Figure 80 : Réflectogramme XRR de la plaque n°5.

λ est la longueur d'onde du RX (1,5406 Å) et θ l'angle de réflexion.

Les oscillations sont dues aux interférences entre les faisceaux réfléchis aux interfaces air/film et film/Si, et indiquent la présence d'une monocouche greffée sur la surface.

L'image AFM (*Atomic Force Microscopy*) de la plaque n° 5 est présentée à la **Figure 81**. Celle-ci permet de constater l'homogénéité de la surface avec la monocouche du trichlorosilane **9**.

(275) Linehan, J. C.; Stiff, C. M.; Fryxell, G. E. *Inorganic Chem. Comm.* **2006**, 9, 239-241.

3.1. Génération et caractérisation de la monocouche de silanes

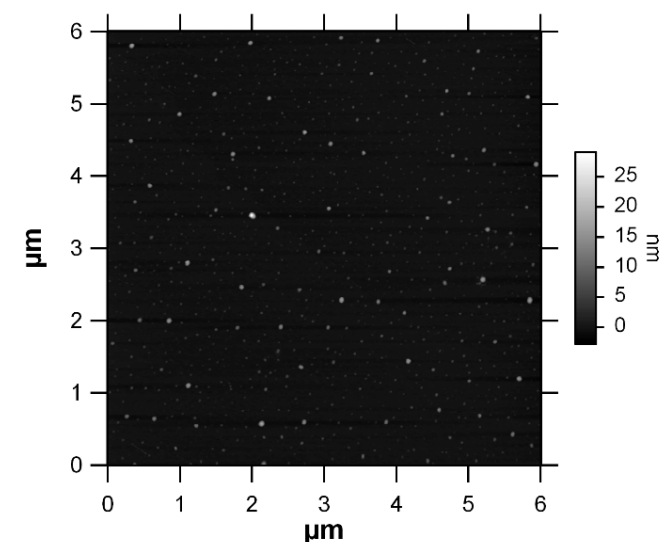


Figure 81 : Image AFM de la plaque n°5.

Des études XPS (*X-Ray Photoelectron Spectroscopy*) ont été menées permettant ainsi de confirmer la composition atomique des plaques fonctionnalisées par le trichlorosilane **9** (**Figure 82**).

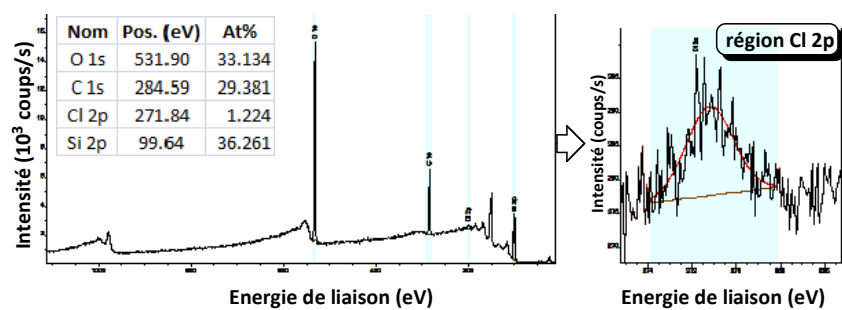


Figure 82 : Spectre XPS d'une plaque ayant été fonctionnalisée par le trichlorosilane **9**.

Cette analyse de composition, bien que de peu d'intérêt à ce stade, permet tout de même de confirmer la présence de l'atome du chlore sur les

monocouches et servira de point de comparaison quand un ligand sera attaché à de telles surfaces fonctionnalisées.

3.1.4. Conclusions et perspectives

Le trichlorosilane **9** a pu être synthétisé de manière efficace et reproductible au moyen d'une réaction d'hydrosilylation impliquant un catalyseur de platine **1** (**Figure 83**).

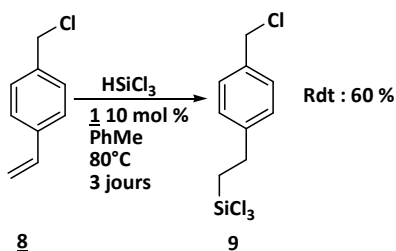


Figure 83 : Synthèse efficace et reproductible du trichlorosilane **9**.

Ce composé a pu être accroché sur une surface de silicium *via* les groupements hydroxyles de la couche d'oxyde. Les différentes analyses effectuées (angles de contact, XRR, images AFM et dans une moindre mesure les analyses de composition atomique XPS) indiquent que la monocouche de silane a bel et bien été formée d'une manière homogène. Un ligand, capable de complexer un dérivé organométallique va maintenant être synthétisé et étudié pour être greffé sur la surface.

3.1. Génération et caractérisation de la monocouche de silanes

3.2. Développement du ligand

3.2.1. Rappel du contexte

Pour connecter l'espaceur avec le catalyseur, nous avons opté pour la formation d'une liaison alkyle-aryle éther relativement forte (239 kJ/mol).²⁵⁹ Dans cette partie, nous nous focaliserons sur la synthèse d'un ligand qui contiendra donc un groupement phénol libre (**Figure 84**).

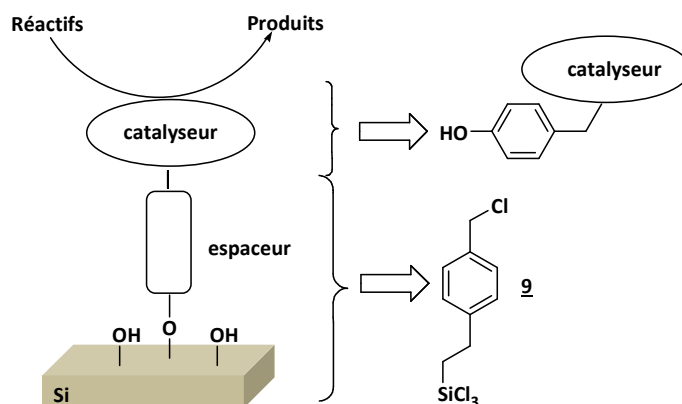


Figure 84 : Type de ligand envisagé.

Le catalyseur envisagé sera de type bis-oxazolines. Ce sont en effet des ligands très utilisés en catalyse homogène et plus particulièrement en catalyse asymétrique.²⁷⁶

(276) Desimoni, G.; Faita, G.; Jorgensen, K. A. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3561-3651.

3.2. Développement du ligand

3.2.2. Ligand de type bis-oxazoline

3.2.2.1. Introduction

Les bis-oxazolines ont été développées, entre autres, pour des réactions de cyclopropanation,^{277,278,279,280,281,282} des cycloadditions de Diels-Alder,²⁸³ des réactions ènes,²⁸⁴ des réactions de cycloadditions 1,3-dipolaire,²⁸⁵ des cycloadditions photochimiques [2+2],²⁸⁶ des réactions de Mukaiyama aldol,²⁸⁷ des réactions de substitutions allyliques,^{279,288} des aziridinations d'oléfines,²⁸⁹ des oxydations de type Wacker²⁹⁰ et des réactions d'hydrosilylations de cétones (**Figure 85**).²⁹¹ Ces ligands de symétrie C₂ permettent d'obtenir d'excellente énantiosélectivité pour les réactions étudiées. Ils sont en plus facilement fonctionnalisables.

-
- (277) Lowenthal, R. E.; Abiko, A.; Masamune, S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6005-6008.
- (278) Evans, D. A.; Woerpel, K. A.; Hinman, M. M.; Faul, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 726-728.
- (279) Müller, D.; Umbricht, G.; Weber, B.; Pfaltz, A. *Helv. Chim. Acta.* **1991**, *74*, 232-240.
- (280) Park, S.-B.; Murata, K.; Matsumoto, H.; Nishiyama, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2487-2494.
- (281) Gant, T. G.; Noe, M. C.; Corey, E. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8745-8748.
- (282) Tokunoh, R.; Tomiyama, H.; Sodeoka, M.; Shibasaki, M. *Ibid.* **1996**, *37*, 2449-2452.
- (283) Corey, E. J.; Imai, N.; Zhang, H. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 728-729.
- (284) Johannsen, M.; Joergensen, K. A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5757-5762.
- (285) Gothelf, K. V.; Hazell, R. G.; Jorgensen, K. A. *Ibid.* **1996**, *61*, 346-355.
- (286) Langer, K.; Mattay, J. *Ibid.* **1995**, *60*, 7256-7266.
- (287) Evans, D. A.; Murry, J. A.; Kozlowski, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5814-5815.
- (288) Matt, P. V.; Lloyd-Jones, G. C.; Minidis, A. B. E.; Pfaltz, A.; Macko, L.; Neuburger, M.; Zehnder, M.; Rüegger, H.; Pregosin, P. S. *Helvetica Chimica Acta* **1995**, *78*, 265-284.
- (289) Evans, D. A.; Faul, M. M.; Bilodeau, M. T.; Anderson, B. A.; Barnes, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5328-5329.
- (290) Uozumi, Y.; Kato, K.; Hayashi, T. *Ibid.* **1997**, *119*, 5063-5064.
- (291) Nishiyama, H.; Sakaguchi, H.; Nakamura, T.; Horihata, M.; Kondo, M.; Itoh, K. *Organometallics* **1989**, *8*, 846-848.

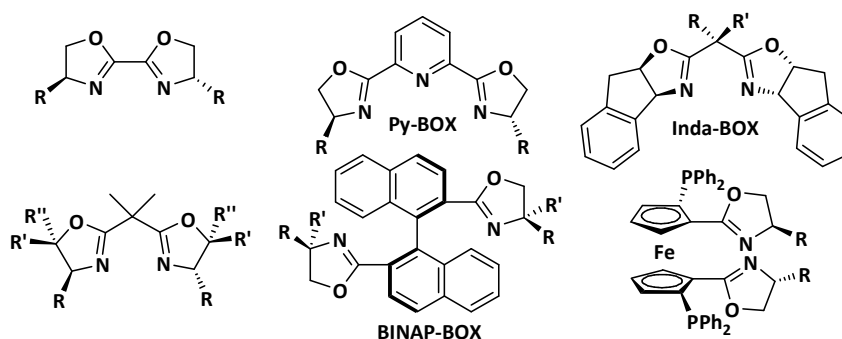


Figure 85 : Exemples de structures de bis-oxazolines (BOX) couramment utilisées.

Un certain nombre d'entre eux²⁹² ont été employés en catalyse hétérogène (cyclopropanations,²⁹³ réactions ène,²⁹⁴ réactions de Diels-Alder,²⁹⁵ réactions de substitutions allyliques,²⁹⁶ aziridinations d'oléfines²⁹⁷ et réactions de Mukaiyama aldol²⁹⁸). Ces études montrent que de manière générale, la perte de symétrie C_2 génère une plus faible énantiosélectivité. Il a été remarqué également qu'il est préférable d'éviter la présence de certains groupements fonctionnels sur la matrice, tels que des éthers, des thioéthers et des silanols, capables de complexer le catalyseur et de former par cette manière des espèces catalytiques achirales.

- (292) Rechavi, D.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3467-3494.
 (293) Burguete, M. I.; Fraile, J. M.; García, J. I.; García-Verdugo, E.; Luis, S. V.; Mayoral, J. A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3905-3908.
 (294) Annunziata, R.; Benaglia, M.; Cinquini, M.; Cozzi, F.; Pitillo, M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3160-3166.
 (295) Park, J. K.; Kim, S.-W.; Hyeon, T.; Kim, B. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2931-2935.
 (296) Hallman, K.; Moberg, C. *Ibid.*, 1475-1478.
 (297) Langham, C.; Piaggio, P.; McMorn, P.; J. Willock, D.; J. Hutchings, G.; Langham, C.; Bethell, D.; F. Lee, D.; J. Hutchings, G.; C. Bulman Page, P.; Sly, C.; E. Hancock, F.; King, F. *Chem. Commun.* **1998**, 1601-1602.
 (298) Gröger, H.; Vogl, E. M.; Shibasaki, M. *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1137-1141.

3.2.2.2. Approche synthétique

Trois méthodes de synthèse de bis-oxazoline peuvent généralement être utilisées (**Figure 86**).

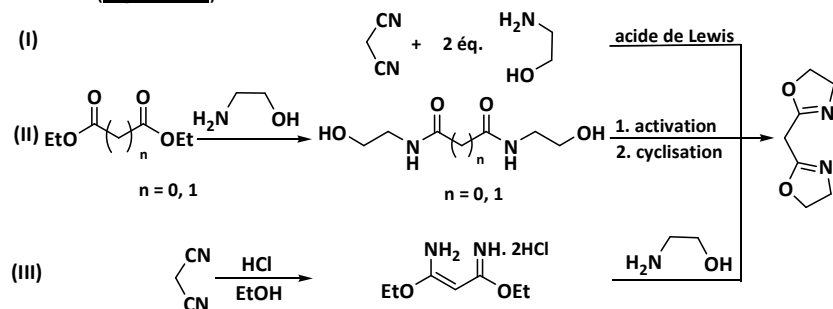


Figure 86 : Trois méthodes de synthèse de bis-oxazoline.

La première méthode²⁹⁹ (I) consiste à condenser un équivalent de malononitrile avec deux équivalents d'amino-alcool en présence d'une quantité catalytique d'un acide Lewis. Cet acide de Lewis est généralement un sel de Zn(II) mais il est également possible d'utiliser des sels de Mn(II) , Ni(II) , Co(II) ou Cd(II) .

La seconde méthode³⁰⁰ (II) consiste à préparer un intermédiaire bis(hydroxy)diamide à partir de la condensation d'amino-alcools avec un diester. Après une activation des groupements hydroxyles de l'intermédiaire (au moyen de SOCl_2 , Me_2SnCl_2 , ZnCl_2 , $\text{HOTf/BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ ou DAST), une réaction de cyclisation (en milieu basique) génère la bis-oxazoline.

(299) Cornejo, A.; Fraile, J. M.; Garcia, J. I.; Gil, M. J.; Martinez-Merino, V.; Mayoral, J. A.; Pires, E.; Villalba, I. *Synlett* **2005**, 2321-2324.

(300) Evans, D. A.; Peterson, G. S.; Johnson, J. S.; Barnes, D. M.; Campos, K. R.; Woerpel, K. A. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4541-4544.

La dernière méthode³⁰¹ (III) repose sur la réaction d'un amino-alcool avec un sel d'imidate. Celui-ci est préparé par traitement du malononitrile avec de l'acide chlorhydrique anhydre dans l'éthanol et cette méthode permet la condensation l' amino-alcool dans des conditions plus douces et ne nécessitant pas l'emploi d'un catalyseur métallique.

3.2.2.3. Objectifs

Le ligand **25**, comportant une fonction phénol qui servira comme point d'attache sur la monocouche de *linker* **9**, va être le premier objectif synthétique (**Figure 87**).

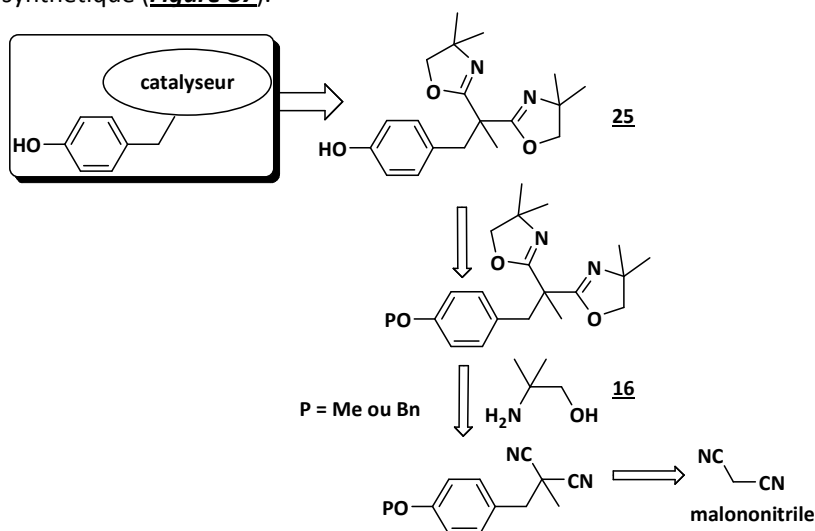


Figure 87 : Rétrosynthèse d'un ligand de type bis-oxazoline hétérogénéisable sur la monocouche de *linker*.

Ce ligand sera généré au travers du dérivé protégé, lui-même provenant de la condensation du β -amino-alcool **16** avec le composé dérivé du malononitrile commercial (méthodologie (I) décrite au point précédent).

(301) Hall, J.; Lehn, J.-M.; DeCian, A.; Fischer, J. *Helvetica Chimica Acta* **1991**, 74, 1-6.

3.2.2.4. Résultats :

Condensation d'un dérivé malononitrile avec un amino-alcool

La première méthodologie²⁹⁹ a d'abord été testée en préparant le ligand modèle **17**. Le dérivé dicyano **15** est ainsi synthétisé par deux substitutions nucléophiles successives du malononitrile. Le bromure de benzyle est utilisé dans un premier temps et la seconde alkylation est réalisée par l'iodure de méthyle. La séquence s'effectue avec un rendement global de 60 % pour les deux substitutions.³⁰² La réaction avec le β -amino-alcool **16** en présence d'une quantité stœchiométrique de triflate de zinc dans le toluène à reflux pendant 3 jours²⁹⁹ a permis, après purification sur colonne de silice, d'isoler le dérivé bis-oxazoline **17** avec un rendement modeste de 46 % (**Figure 88**).

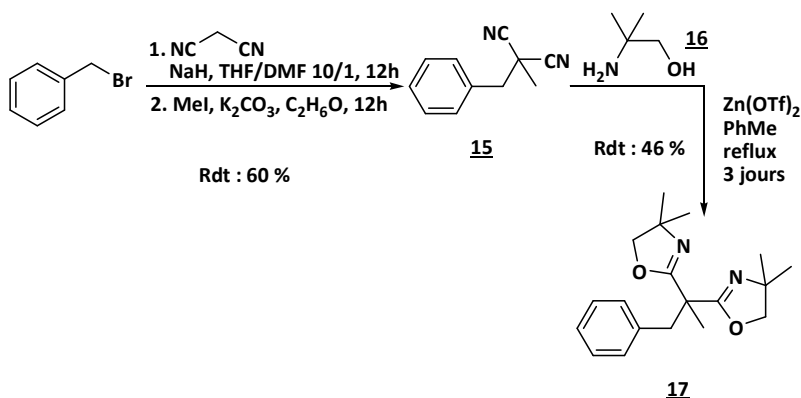


Figure 88 : Synthèse du ligand modèle **17**.

Etant donné les faibles rendements obtenus par cette méthode et les problèmes de reproductibilité liés aux réactions de dialkylation du malononitrile dans la première étape de la synthèse, une stratégie différente a été adoptée pour produire le dérivé dicyano intermédiaire.

(302) Wu, Z.-L.; Li, Z.-Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 2133-2142.

Celle-ci nécessite de réaliser tout d'abord une réaction de Knoevenagel entre le *para*-anisaldéhyde **18** et le malononitrile catalysée par la triphénylphosphine (**Figure 89**).³⁰³ Cet aldéhyde a été sélectionné dans le but de pouvoir par la suite libérer la fonction phénol qui servira à l'accrochage du ligand bisoxazoline sur la surface par réaction avec la fonction électrophile du *linker* greffé.

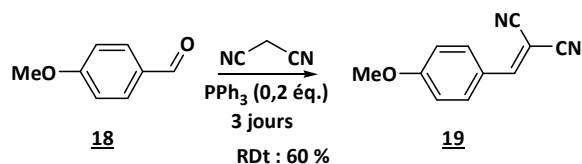


Figure 89 : Synthèse de l'oléfine **19**.

L'étape suivante consiste à réduire l'oléfine électrodéficiente **19** (**Figure 90**).

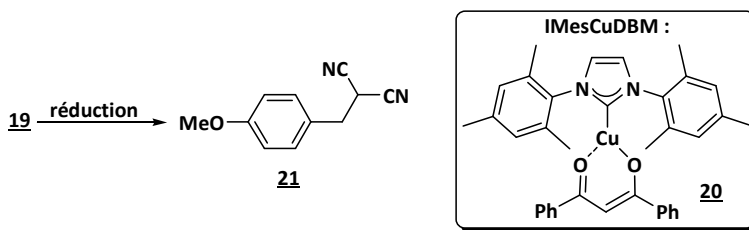


Figure 90 : Réduction de l'oléfine **19** et structure du complexe de cuivre **20** utilisé.

Les premiers essais de réduction classique au moyen d'hydrogène et de palladium sur charbon ne s'étant pas révélé efficace (**Tableau 8**, entrée 1), une méthodologie existante au laboratoire, utilisant des complexes de cuivre comme catalyseurs et des silanes comme agents réducteurs a été appliquée.³⁰⁴ L'espèce catalytique impliquée est un hydruure de cuivre à

(303) Yadav, J.; Reddy, B. S.; Basak, A.; Visali, B.; Narsaiah, A.; Nagaiah, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2004, 546-551.

(304) Welle, A.; Díez-González, S.; Tinant, B.; Nolan, S. P.; Riant, O. *Org. Lett.* **2006**, 8, 6059-6062.

3.2. Développement du ligand

caractère mou généré par réaction du complexe IMesCuDBM **20** avec l'organosilane. Cet hydruure de cuivre, dont la structure n'est pas connue, permet de réduire facilement la double liaison électrodéficiente et est régénéré par addition de *tert*-butanol au milieu réactionnel (**Figure 91**).

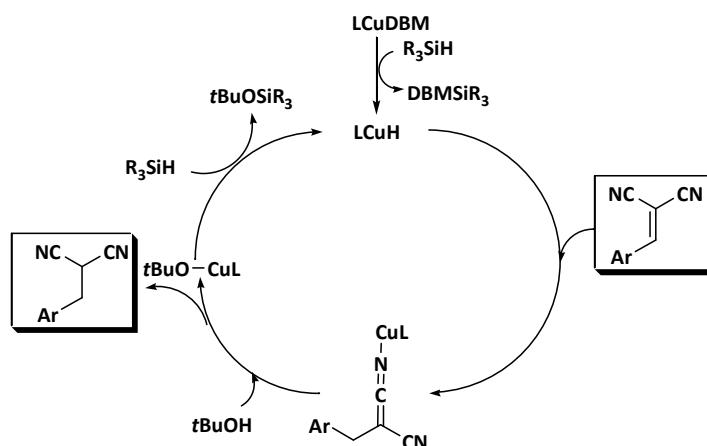


Figure 91 : Mécanisme de la réduction catalysée par un complexe de cuivre (I).

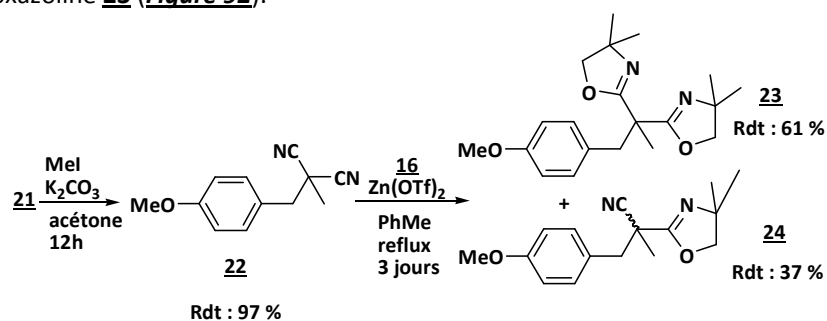
Le composé de réduction **21** a ainsi pu être isolé avec un rendement de 86% et 62% en utilisant respectivement le phénylsilane et le PMHS (polyméthylhydrosiloxane,³⁰⁵ produit secondaire de l'industrie du silicium, plus stable, plus écologique et moins cher) comme agent de réducteur.

(305) Lawrence, N. J.; Drew, M. D.; Bushell, S. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 3381-3391.

Tableau 8 : Réduction de l'oléfine électrodéficiente **19**.

Entrée	Conditions	Rdt (%)
1	H ₂ , Pd/C, MeOH	0
2	PhSiH ₃ 1,2 éq. IMesCuDBM 20 (0,02 éq.), tBuOH, THF, 2h	86
3	PMHS 1,2 éq. IMesCuDBM 20 (0,02 éq.), tBuOH, THF, 2h	62

Après introduction du groupement méthyle, nécessaire pour masquer le site acide pouvant interagir avec le métal lors de la réaction de catalyse, la méthode utilisant le triflate de zinc a été employée pour former la bis-oxazoline **23** (**Figure 92**).²⁹⁹

**Figure 92** : Méthylation du composé **21** et condensation avec l'amino-alcool **16**.

Un des problèmes majeurs souvent rencontré lors de la synthèse des bis-oxazolines est la possibilité de former une mono-oxazoline. Ainsi, 37 % de la mono-oxazoline **24** ont été isolés lors de la réaction précédente. Si du chlorure de zinc (II) anhydre³⁰⁶ est utilisé à la place de triflate de zinc (II), seule la mono-oxazoline **24** est formée et isolée avec un rendement de 75 %. Celle-ci, bien que ré-engagée dans la réaction de condensation, s'est révélée non-réactive et la bis-oxazoline **23** n'a pu être générée.

(306) Grigg, R.; Hasajunpaisarn, A.; Kilner, C.; Kongkathip, B.; Kongkathip, N.; Pettman, A.; Sridharan, V. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9356-9367.

3.2. Développement du ligand

Afin de pouvoir greffer les ligands sur la surface de silicium fonctionnalisée, il est nécessaire de libérer la fonction phénol protégée par le groupement méthoxy. Les méthodes utilisant le trichlorure de bore comme acide de Lewis³⁰⁷ et celle utilisant la combinaison phényltriméthylsilane/iode³⁰⁸ ont été testées, sans succès (**Figure 93**).

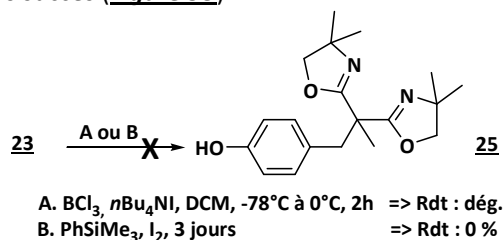


Figure 93 : Tentative de déprotection du phénol.

Dès lors, une synthèse de bis-oxazoline avec un autre groupe protecteur a été entamée. Notre choix s'est porté sur le groupement benzyle qui devrait être facilement éliminé par hydrogénation catalytique en présence de palladium sur charbon, méthode qui ne devrait pas influencer sur la structure des oxazolines vu que celles-ci ont été utilisées comme ligand pour l'hydrogénation d'alcènes.³⁰⁹ L'oléfine **28** a donc été synthétisée en deux étapes à partir du composé **26** avec un rendement global de 68 % (**Figure 94**).^{310,311}

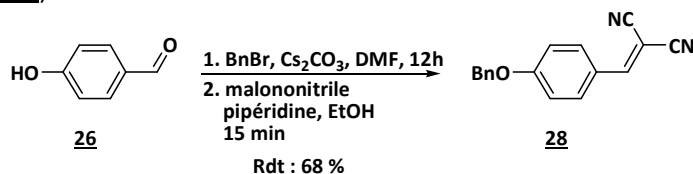


Figure 94 : Synthèse de l'oléfine **28**.

(307) Brooks, P. R.; Wirtz, M. C.; Vetelino, M. G.; Rescek, D. M.; Woodworth, G. F.; Morgan, B. P.; Coe, J. W. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9719-9721.

(308) Ho, T.-L.; Olah, G. A. *Synthesis* **1977**, 417-418.

(309) Blankenstein, J.; Pfaltz, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4445-4447.

(310) Hanson, S. R.; Whalen, L. J.; Wong, C.-H. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 8386-8395.

(311) Inokuchi, T.; Kawafuchi, H. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 947-953.

Malheureusement, la méthodologie de réduction des oléfines avec des silanes et le complexe de cuivre **20**, utilisée précédemment, s'est révélée inefficace dans ce cas. Seulement 29% du produit réduit **29** ont en effet pu être isolés d'un mélange contenant des produits de dégradation (**Figure 95**).

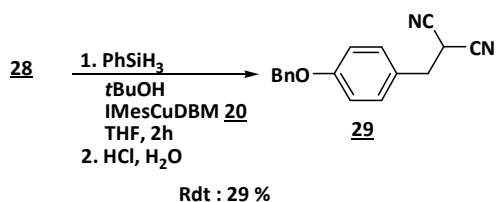


Figure 95 : Réduction de l'oléfine **28** par la méthodologie utilisant un catalyseur à base de cuivre.

Nous n'avons pas cherché à résoudre ces problèmes de reproductibilité car l'étape suivante a également conduit à un résultat décevant. Effectivement, malgré l'utilisation de triflate de zinc, aucune formation de bis-oxazoline **31** n'a été remarquée et seul le dérivé mono-oxazoline **32** a été isolé avec un rendement de 49 % (**Figure 96**).

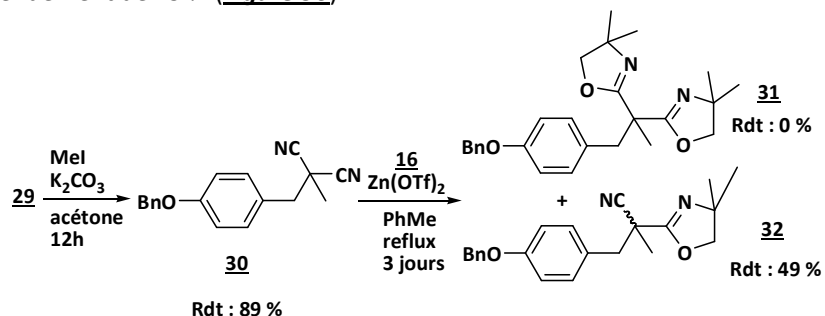


Figure 96 : Méthylation du composé **29** et condensation avec l'amino-alcool **16**.

Cette méthode de synthèse, nécessitant un acide de Lewis pour condenser l'amino-alcool sur le dérivé malononitrile, ne s'est pas affirmée comme étant la meilleure et la plus reproductible. Il s'est en effet avéré difficile de promouvoir la cyclisation de deux entités oxazolines. Par ailleurs, le choix

3.2. Développement du ligand

du groupement protecteur (motif méthoxy) n'est sans doute pas le meilleur au vu de la difficulté à le retirer.

3.2.2.5. Résultats : Synthèse d'un intermédiaire bis(hydroxy)diamide

Dans l'optique d'améliorer la productivité des dérivés bis-oxazoline, la méthodologie (II) a été explorée (***Figure 86***). Pour rappel, celle-ci consiste à former un dérivé bis(hydroxy)diamide comme le dérivé **43** qui, une fois activé, doit se cycliser en bis-oxazoline.³⁰⁰ Dans notre cas, il faut coupler cette bis-oxazoline avec un dérivé porteur d'un groupement phénol protégé qui permettra le greffage ultérieur du ligand sur la surface de silicium. La ***Figure 97*** indique le nouveau plan de synthèse.

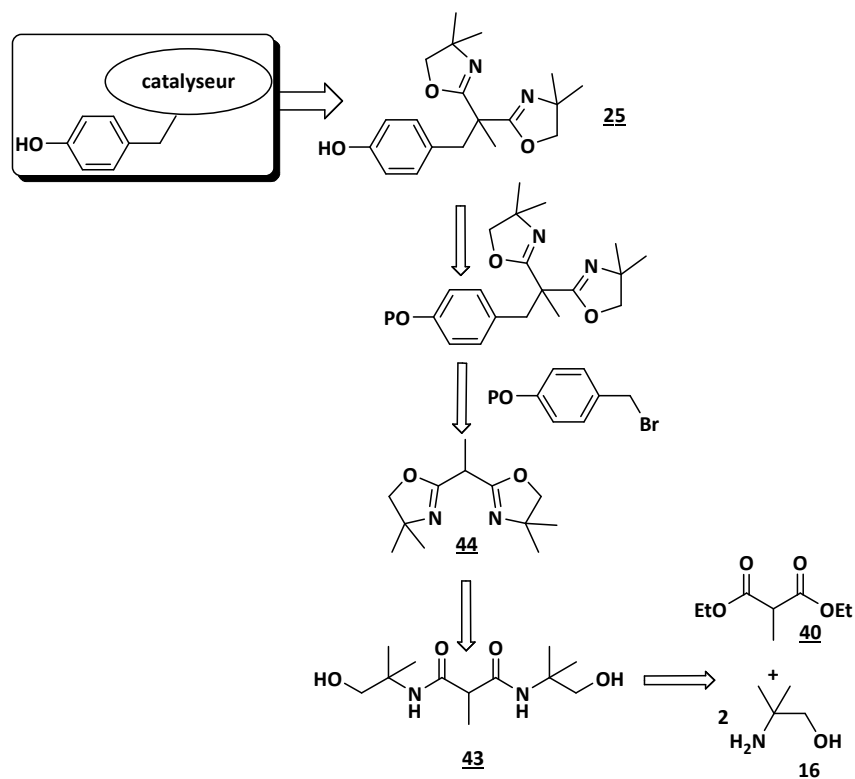


Figure 97 : Rétrosynthèse du dérivé bis-oxazoline **25** passant par un intermédiaire bis(hydroxy)diamide monoalkylé **43**.

Nous avons commencé par synthétiser le bromure de benzyle portant la fonction phénol protégée. Le choix du groupement protecteur s'est porté sur un motif stable mais plus simple à déprotéger que le fonction méthoxy utilisée précédemment. La synthèse du bromure de benzyle **36**, porteur d'un phénol protégé par un groupement silylé, a donc été testée à partir du 4-hydroxybenzaldéhyde commercial **26** (**Figure 98**).

3.2. Développement du ligand

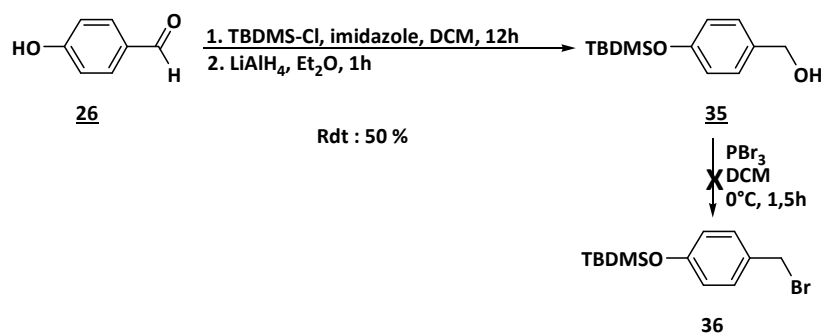


Figure 98 : Synthèse de l'alcool benzylique **35** et tentative de formation du bromure benzylique **36**.

L'alcool benzylique a été obtenu avec un rendement de 50 % en deux étapes (protection du phénol au moyen de chlorure de *tert*-butyldiméthylsilane et réduction de l'ester à l'hydruure de lithium et d'aluminium) à partir du dérivé **26**. Malheureusement la tentative de bromation de l'alcool par du tribromure de phosphore n'a pas permis d'isoler le composé **36**. Celui-ci est en effet trop instable et se décompose immédiatement en présence d'air et de lumière.

Nous avons donc décidé d'utiliser un autre groupement protecteur et nous avons opté pour un groupement benzyle. Le composé commercial **32** a donc cette fois été protégé avec le bromure de benzyle en présence de sels d'ammonium quaternaire comme agent de transfert de phase (aliquat®336) et réduit par l'hydruure de lithium et d'aluminium dans l'éther avec un rendement global de 70 % sur les deux étapes. Ensuite, nous avons traité l'alcool benzylique **38** par du tribromure de phosphore dans le dichlorométhane à 0°C, et nous avons pu isoler quantitativement l'électrophile **39** (**Figure 99**).³¹²

(312) Albert, S.; Soret, A.; Blanco, L.; Deloisy, S. *Tetrahedron* **2007**, 63, 2888-2900.

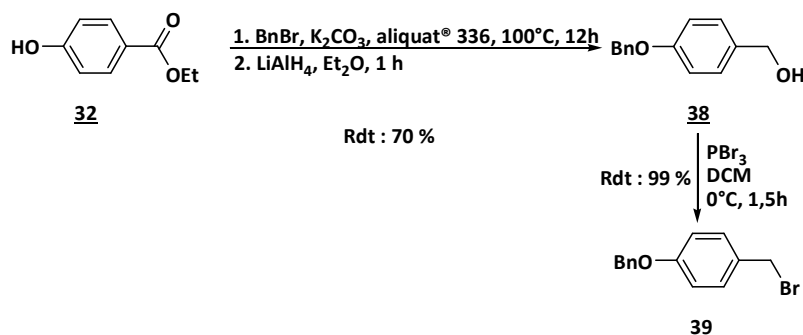


Figure 99 : Synthèse du bromure de benzyle **39**.

Ce composé peut être conservé à 0°C sous une atmosphère d'argon pendant 12h à l'abri de la lumière.

L'étape suivante consiste en la synthèse du motif bis-oxazoline **44** qui doit être couplé avec le bromure de benzyle **39**. Les travaux du groupe de David Evans, sur la synthèse d'un dérivé de type bis-oxazoline *via* un intermédiaire bis-hydroxy-diamide préparé par condensation d'un β -amino-alcool avec le bis-chlorure d'acide correspondant, ont guidé notre réflexion sur la préparation du composé **44**.³⁰⁰

Dans le but d'obtenir le dichlorure d'acide, l'acide méthyle-malonique **41** a tout d'abord été préparé avec un excellent rendement de 94 % par saponification du méthyle-malonate de diéthyle commercial **40** (**Figure 100**).

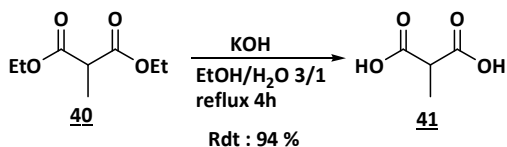


Figure 100 : Hydrolyse du méthyle-malonate de diéthyle **40**.

L'utilisation de chlorure de thionyle³¹³ ou de chlorure d'oxalyle dans les conditions de Vilsmeier (DMF catalytique)³⁰⁰ n'ont pas permis d'accéder au

(313) Ono, F.; Kanemasa, S.; Tanaka, J. *Tetrahedron Letters* **2005**, 46, 7623-7626.

3.2. Développement du ligand

dichlorure d'acide **42**, celui-ci étant probablement trop instable (**Figure 101**).

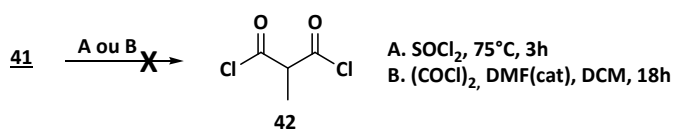


Figure 101 : Tentative de synthèse du dichlorure d'acide **42**.

Face à ce problème d'activation du méthyle-malonate de diéthyle **40**, nous avons directement tenté la réaction d'amidification avec l'amino-alcool **16**. Nous l'avons testé dans des conditions utilisant le micro-ondes (**Figure 102**).^{314,315}

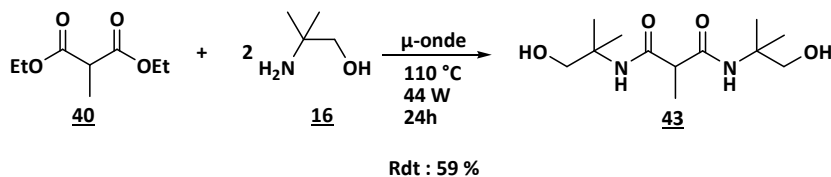


Figure 102 : Obtention de la bis-hydroxy-diamide **43** au moyen de la technique micro-onde.

Dans ce cas, 24h de réaction ont été nécessaires pour obtenir une conversion totale (seulement 70 % de conversion ont été observé après 12h de réaction).

La cyclisation de cette bis-hydroxy-diamide **43** en motif bis-oxazoline requiert l'activation des groupements hydroxyles en groupes partants. Après optimisation, il s'est avéré que le moyen le plus efficace pour réaliser cette cyclisation consiste à passer par l'intermédiaire bis-chlorés (*via* l'utilisation du chlorure de thionyle). Ce dernier n'est pas isolé mais traité *in situ* avec une solution d'hydroxyde de sodium. Ce protocole nous a permis d'obtenir la bis-oxazoline **44** avec un rendement variant entre 45 et 60 %

(314) Larhed, M.; Moberg, C.; Hallberg, A. *Acc. Chem. Res* **2002**, 35, 717-727.

(315) Kappe, C. O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 6250-6284.

(**Figure 103**). L'utilisation du chlorure de mésyle³¹⁶ ou de tosyl³⁰⁰ a été testée mais ne fournit pas le résultat escompté car seuls des produits de dégradation ont été observés.

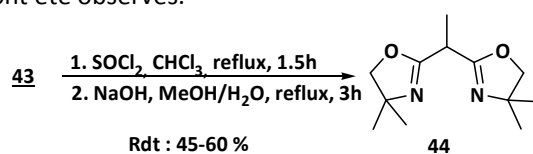


Figure 103 : Synthèse du motif bis-oxazoline **44**.

La non-reproductibilité de la manipulation au niveau des rendements s'explique par le fait que la bis-oxazoline **44** est instable et ne peut pas se conserver plus de 12h.³¹⁷ Il est également impossible de purifier ce type de molécule, celle-ci se dégradant rapidement. Cette instabilité ainsi que ces problèmes de purification sont attribués à la présence d'un proton acide dans le pont reliant les deux motifs oxazolines. Néanmoins, l'alkylation de la bis-oxazoline a pu être testée au moyen du bromure de *p*-méthoxy-benzyle **45** commercial. Malheureusement, bien que l'alkylation se déroule sans problème, il a été constaté qu'une des deux oxazolines s'hydrolyse lors de l'étape de purification (**Figure 104**).

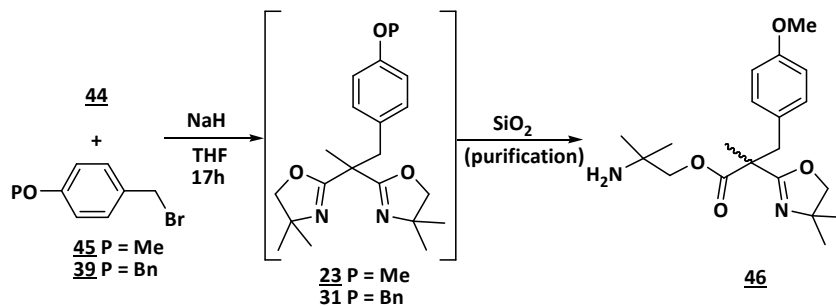


Figure 104 : Alkylation du motif bis-oxazoline **44**.

(316) Dagorne, S.; Bellemin-Laponnaz, S.; Welter, R. *Organometallics* **2004**, *23*, 3053-3061.

(317) Macedo, E. *PhD Thesis, Oxazoline-containing ligands : Synthesis and Applications, Kunglia Tekniska Högskolan, Suède* **1998**, 93-94.

3.2. Développement du ligand

La manipulation a tout de même été lancée avec le bromure de *p*-benzyloxy-benzyle **39** (instable endéans les 12h et donc fraîchement préparé avant emploi). Dans ce cas, des problèmes similaires de décomposition du motif bis-oxazoline **31** ont été observés lors de la purification par chromatographie sur gel de silice.

3.2.2.6. Résultats : Synthèse d'un intermédiaire bis(hydroxy)diamide bis-alkylé.

Etant donné les problèmes engendrés par cette voie de synthèse, une autre stratégie a été envisagée. Celle-ci requiert l'alkylation du méthyle-malonate de diéthyle **40** en premier lieu suivi de la condensation en amide au moyen de la technique du micro-onde et enfin la cyclisation en bis-oxazoline dans la dernière étape (**Figure 105**).

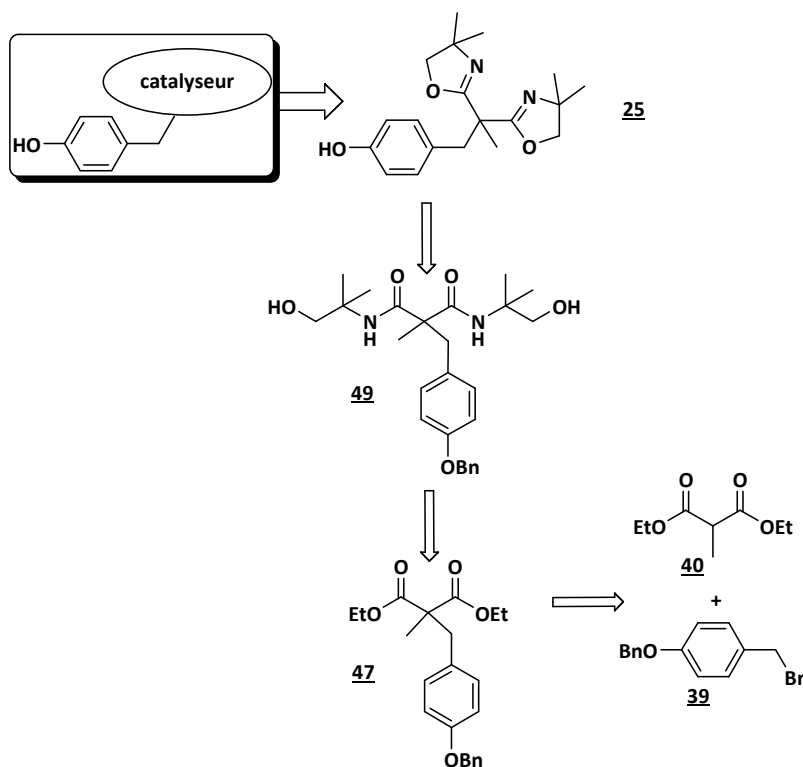


Figure 105 : Rétrosynthèse du dérivé bis-oxazoline **25** passant par un intermédiaire bis(hydroxy-diamide bisalkylé **49**).

L'alkylation du méthyle-malonate de diéthyle s'effectue à l'aide de *tert*-butanolate de potassium et du bromure de benzyle protégé **39**. Le diester **47** est ainsi obtenu après purification avec un rendement de 76% (**Figure 106**).

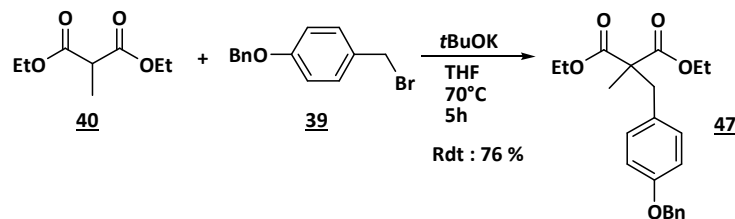


Figure 106 : Synthèse du méthyle-malonate de diéthyle alkylé **47**.

3.2. Développement du ligand

Cependant, le diester **47**, portant un carbone quaternaire en position α des fonctions ester, s'est avéré non-réactif vis-à-vis des β -amino-alcools. En effet, aussi bien avec le 2-amino-2-méthylpropanol **16** (β -amino-alcool faiblement réactif car portant un carbone quaternaire) qu'avec l'éthanolamine **48** (β -amino-alcool moins encombré et plus réactif), aucune réaction n'a été observée lorsque les conditions d'activation micro-onde ont été employées (**Figure 107**).

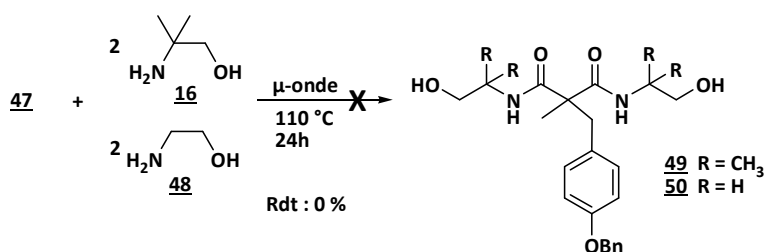


Figure 107 : Tentative de synthèse de la bis-hydroxy-amide alkylée **49** et **50**.

Une alternative aurait été de passer par le di-acide alkylé **51** en hydrolysant le di-ester **47** et de former les oxazolines selon une technique micro-onde impliquant d'imprégner le diacide et l'amino-alcool sur de l'oxyde de zinc comme support solide. Cet oxyde de zinc jouerait le rôle de l'acide de Lewis nécessaire à la fermeture du cycle oxazoline et favoriserait l'établissement d'un environnement polaire favorable aux conditions micro-onde (**Figure 108**).³¹⁸

(318) García-Tellado, F.; Loupy, A.; Petit, A.; Marrero-Terrero, A. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2003, 4387-4391.

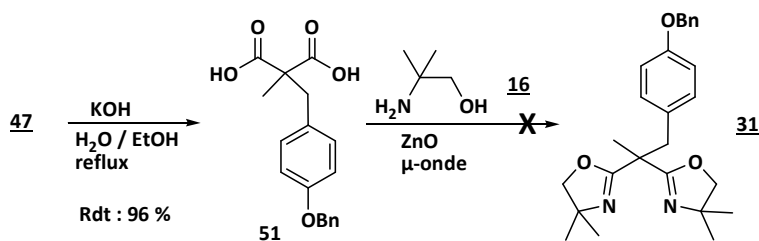


Figure 108 : Hydrolyse du di-ester **47** et tentative de cyclisation par la technique micro-onde.

Bien que la saponification du diester **47** soit aisée, nous ne sommes pas parvenu à former la bis-oxazoline désirée **31**.

3.2.2.7. Conclusions et perspectives

La synthèse d'un dérivé bis-oxazoline portant une fonction phénol pour être accroché sur la monocouche de silane **9** était l'objectif de ce chapitre. Les trois stratégies envisagées pour former les bis-oxazolines (condensation d'un amino-alcool sur un dérivé dicyano et formation d'intermédiaires de type bis-hydroxy-diamide) n'ont pas permis d'obtenir les résultats désirés. La principale raison de ces résultats peu satisfaisants réside en l'instabilité des composés (finaux ou intermédiaires) obtenus, à l'incapacité à déprotéger le phénol dans le cas du composé **23** ainsi que la tendance à former les dérivés de type mono-oxazoline plutôt que ceux de type bis-oxazoline (**Figure 109**).

3.2. Développement du ligand

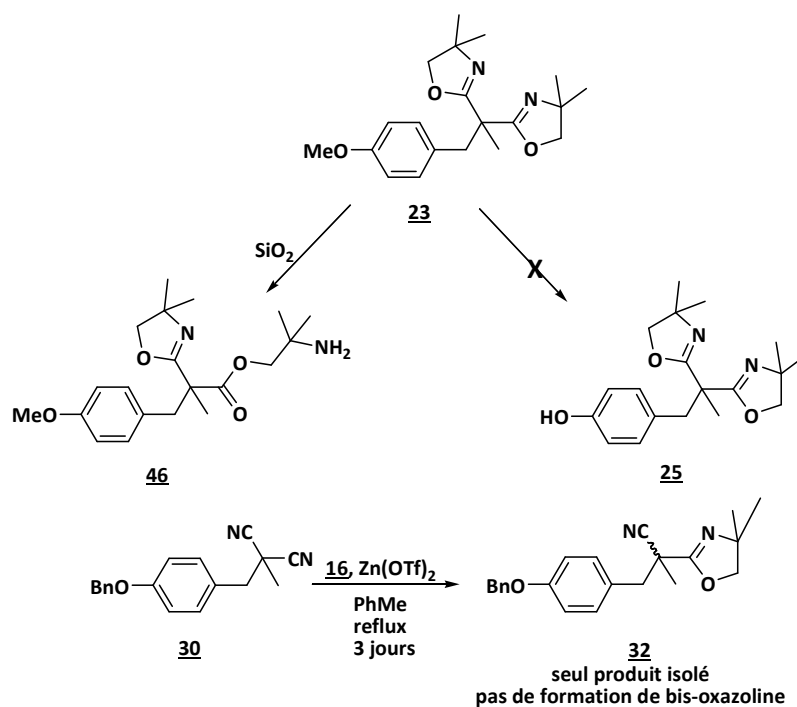


Figure 109 : Instabilité, déprotection du phénol impossible et formation de mono-oxazolines lors de l'étude des dérivés bis-oxazolines.

Ces tentatives infructueuses de parvenir à synthétiser un ligand de type bis-oxazolines ont dès lors modifié les plans concernant l'élaboration du nano-laboratoire. Ce ne sont plus ces ligands, difficiles d'accès et relativement peu stables sur silice qui vont être ciblés mais des ligands qui possèdent des caractéristiques similaires (greffables sur surface de silicium et capables de complexer des métaux) tout en étant sûrement plus facile d'accès qui vont être étudiés.

3.2.3. Ligand de type pyridine

3.2.3.1. Introduction

Comme alternative aux ligands bis-oxazolines, des ligands basés sur des motifs pyridines vont donc être envisagés. Ces motifs sont en effet capables de complexer un métal^{97,319,320} et ils ont la possibilité d'être fonctionnalisés afin de pouvoir être greffés sur toutes sortes de supports (polymères,³²¹ nanoparticules,²⁴⁷ matrice mésoporeuses^{160,204,322}).

3.2.3.2. Première approche

Afin de ne pas perdre une partie du travail effectué durant l'étude des ligands basés sur le motif bis-oxazoline, les ligands de types pyridines vont être développés dans l'optique de pouvoir réagir avec le bromure de benzyle **39**, dont sa synthèse est maîtrisée malgré son instabilité. La stratégie de synthèse envisagée repose sur la formation de l'alcool secondaire **54** à partir de la 2-bromo-pyridine **52** et du 2-carboxaldéhyde-pyridine **53**, deux produits commerciaux relativement peu coûteux (**Figure 110**).

(319) Kwong, H.-L.; Yeung, H.-L.; Yeung, C.-T.; Lee, W.-S.; Lee, C.-S.; Wong, W.-L. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, 251, 2188-2222.

(320) Peinador, C.; Pía, E.; Blanco, V.; García, M. D.; Quintela, J. M. *Org. Lett.* **2010**, 12, 1380-1383.

(321) Moberg, C.; Rákos, L. *J. Organomet. Chem.* **1987**, 335, 125-131.

(322) Karimi, B.; Abedi, S.; Clark, J. H.; Budarin, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 4776-4779.

3.2. Développement du ligand

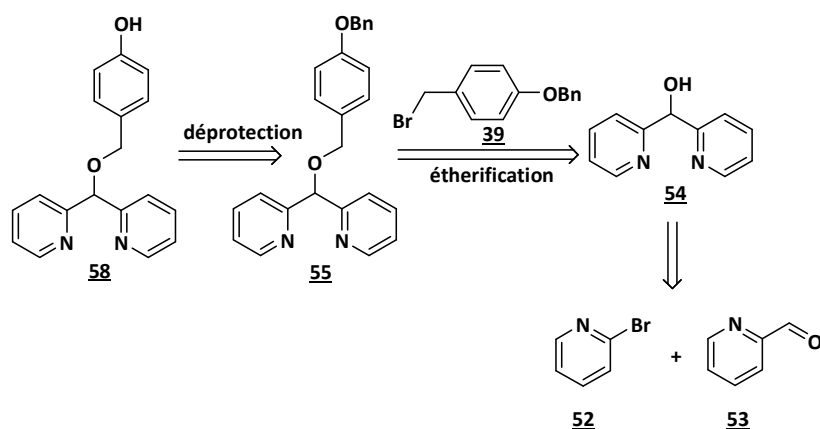


Figure 110 : Rétrosynthèse du ligand basé sur les pyridines.

La première étape consiste donc à synthétiser l'alcool secondaire **54**. En se basant sur deux protocoles décrits dans la littérature,^{187,323} la synthèse a été réalisée en additionnant goutte à goutte un équivalent de *n*-butyl lithium sur une solution de 2-bromopyridine **52**. L'addition lente est nécessaire afin d'éviter la formation de produits secondaires (notamment le produit d'alkylation du groupe *n*-butyle sur la pyridine). L'addition du 2-pyridinecarboxaldéhyde **53** permet ensuite d'obtenir l'alcool secondaire désiré **54** lors de l'hydrolyse avec de l'eau (**Figure 111**).

(323) Uenishi, J.; Tanaka, T.; Nishiwaki, K.; Wakabayashi, S.; Oae, S.; Tsukube, H. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4382-4388.

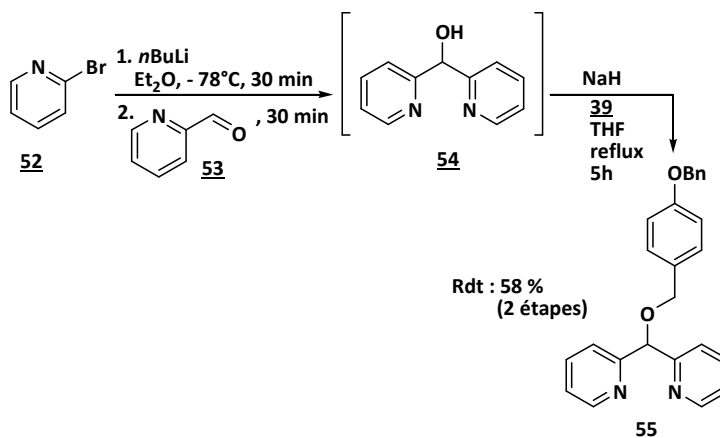


Figure 111 : Synthèse du ligand protégé **55** à partir des composés **52** et **53**.

Le composé **54**, après distillation sous vide (125°C , 10^{-3} mbar), est suffisamment propre pour être engagé dans la réaction d'étherification avec le bromure de benzyle **39**. Un rendement global sur les deux étapes (après purification par chromatographie sur gel de silice) de 58 % est obtenu en dipyridine protégée **55**.

Une manière plus directe et plus propre d'obtenir le dérivé **55** aurait été de réduire la cétone **56** disponible commercialement au moyen d'un excès de borohydrure de sodium.³²⁴ Cependant, mis à part la possibilité d'isoler l'alcool **54** sous forme pure, le rendement global sur la séquence réduction/étherification est légèrement inférieur à la synthèse effectuée à partir des molécules **52** et **53** (52 % contre 58 %) (**Figure 112**).

(324) Roelfes, G.; Vrajmasu, V.; Chen, K.; Ho, R. Y. N.; Rohde, J.-U.; Zondervan, C.; la Crois, R. M.; Schudde, E. P.; Lutz, M.; Spek, A. L.; Hage, R.; Feringa, B. L.; Münck, E.; Que, L. *Inorg. Chem* **2003**, 42, 2639-2653.

3.2. Développement du ligand

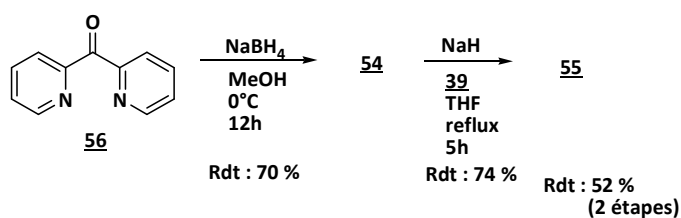


Figure 112 : Synthèse du ligand protégé **55** à partir de la cétone **56**.

La déprotection de la fonction phénol du composé **55** a ensuite été étudiée (**Figure 113**).

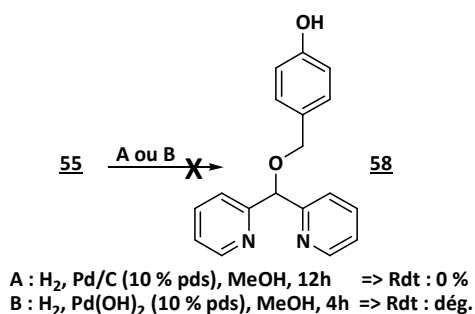


Figure 113 : Tentative de déprotection de la fonction phénol du composé **55**.

Les conditions classiques de débenzylation (hydrogène gazeux en présence de palladium sur charbon) n'ont pas permis de déprotéger le phénol (**Figure 113**, condition A) et le substrat **55** est récupéré intégralement après 12 heures de réaction. Par contre, l'utilisation du catalyseur de Pearlmann permet de consommer le produit de départ au bout de 4h. Cependant, la réaction n'est pas propre et des produits de dégradation sont obtenus. Ceux-ci proviennent sans doute de plusieurs réactions de débenzylation se déroulant sur le composé **55** (**Figure 114**).

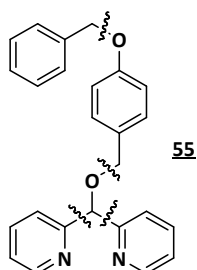


Figure 114 : Sites susceptibles de réagir lors d'une réaction d'hydrogénation.

Par ailleurs, nous avons pensé que la présence de deux sites basiques sur la molécule **55** (les deux atomes d'azote des fonctions pyridines) pourrait empoisonner le catalyseur de palladium. La réaction a donc été menée en présence de deux équivalents d'acide acétique afin de supprimer cette possible désactivation par les groupements pyridine. Malheureusement, cela n'a eu aucune influence sur les résultats obtenus.

De plus, nous avons remarqué que l'hydrogène figurant entre les deux noyaux pyridines du composé **55** est échangeable avec l'atome de deutérium de D_2O lors d'une analyse de la RMN 1H réalisée en présence d'eau lourde (**Figure 115**).

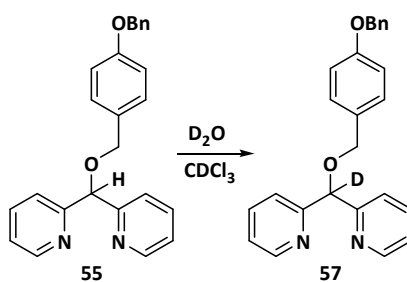


Figure 115 : Echange proton-deutérium observé sur le dérivé **55**.

Cette expérience montre que le proton échangeable est un proton dont l'acidité n'est pas insignifiante. Nous risquons donc de modifier le mode de coordination de ce ligand sur un métal d'intérêt, impliquant

3.2. Développement du ligand

potentiellement un risque d'incompatibilité avec la réaction catalytique qui va être étudié.

Avant de continuer à chercher une méthode efficace de débenzylation du dérivé **55**, une étape supplémentaire d'alkylation de cette position acide a donc été réalisée (**Figure 116**).

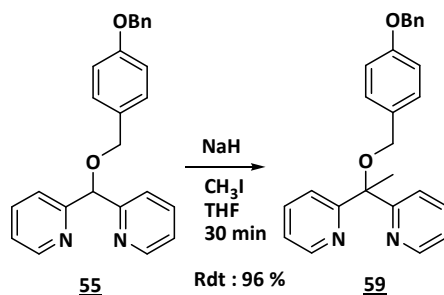


Figure 116 : Méthylation de la position acide du ligand protégé **55**.

Le produit **59** a été obtenu avec un excellent rendement de 96 %. Malheureusement, tous les essais de débenzylation (utilisant du palladium dispersé sur du charbon ou du catalyseur de Pearlmann, en présence ou non d'acide acétique) de ce composé n'ont pas aboutis et nous avons finalement décidé de ne pas continuer à explorer cette approche.

3.2.3.3. Seconde approche

De manière à simplifier la synthèse, nous avons décidé à ce stade de ne pas continuer l'étude de la déprotection du groupement phénol du composé **59**. En effet, la synthèse de ces dérivés est relativement longue car elle requiert la formation du motif dipyridine à partir des deux motifs commerciaux **52** et **53**. Ce motif d'intérêt est en réalité disponible commercialement sous la forme du dérivé 2,2'-dipyridylamine **60**. Ce composé présente également l'avantage ne pas comporter de

fonctionnalité acide susceptible de gêner la complexation d'un métal dans une réaction catalytique, comme c'est le cas pour le dérivé **55**. En utilisant cette dipyridylamine, l'étape de méthylation qui nous est apparue nécessaire dans la synthèse précédente est ainsi évitée.

Le composé **61**, a ainsi été obtenu par *N*-alkylation de la 2,2'-dipyridylamine commercial **60** par le bromure de benzyle **39** synthétisé précédemment (**Figure 117**).

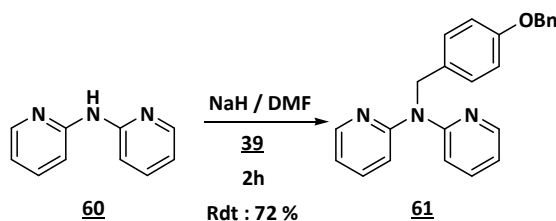


Figure 117 : *N*-alkylation de la 2,2'-dipyridylamine **60**.

Après optimisation des conditions de purification sur gel de silice (un éluant toluène/acétone/triéthylamine a dû être utilisé), cette molécule a été obtenue avec un excellent rendement de 72%.

Les problèmes rencontrés lors de la débenzylation des dérivés **55** et **59** ont été résolus en utilisant une méthode d'hydrogénation catalytique requérant l'usage simultané de deux catalyseurs (**Figure 118**).³²⁵

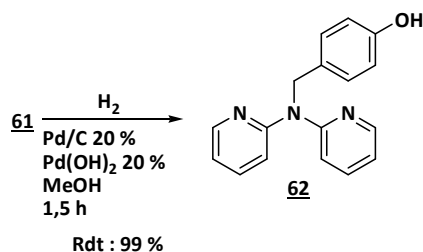


Figure 118 : Débenzylation du composé **61**.

(325) Li, Y. *Synthetic Communications* **2006**, 36, 925-928.

3.2. Développement du ligand

L'utilisation conjointe de palladium sur charbon et d'hydroxyde de palladium sur charbon permet en effet de déprotéger le phénol de manière quantitative en 1,5h. Des temps de réactions plus longs entraînent la formation de produits de dégradation, dû à la présence d'une position benzylique sur l'atome d'azote liant les deux motifs pyridine. Le phénol a été recristallisé dans du chloroforme et une synthèse à plus large échelle (4 g) a pu être réalisée, et ce de manière reproductible.

3.2.4. Conclusion et perspectives

Afin de préparer un ligand capable d'être accroché sur une surface de silicium fonctionnalisée par le trichlorosilane **9**, des ligands de type bis-oxazolines et dipyridine porteurs d'une fonction phénol ont été étudiés. Les premiers se sont révélés relativement difficile à synthétiser et nous nous sommes dès lors focalisés sur les ligands de type dipyridine pour arriver à synthétiser le phénol **62** de manière reproductible et efficace à partir du composé 2,2-dipyridylamine **60** commercial (**Figure 119**).

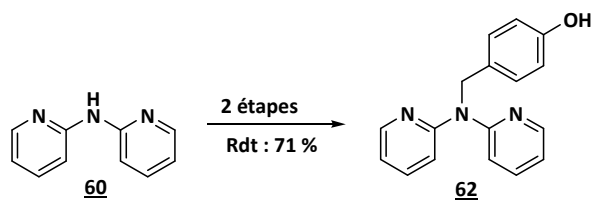


Figure 119 : Synthèse aisée du ligand déprotégé **62**.

Ce ligand **62** devra être accroché à la surface *via* une réaction d'étherification avec les motifs chlorure de benzyle présents en surface. Sous sa forme protégée afin d'éviter des interactions avec le métal, le ligand **61** devra être testé dans la réaction catalysée par un complexe de palladium que nous voulons faire fonctionner dans le nanolaboratoire.

3.3. Hétérogénéisation du ligand de type pyridine

3.3.1. Méthodes envisagées

Pour rappel, la fonction phénol du ligand a été préparée dans l'optique d'une réaction d'étherification avec la fonction chlorure de benzyle du *linker* **9**. Afin d'éviter l'utilisation de bases inorganiques (K_2CO_3 , CS_2CO_3) qui pourraient s'adsorber sur la surface de silicium, il a tout d'abord été envisagé de préparer le sel organique phénolate correspondant. Lors de la réaction avec le chlorure benzylique, le sel formé serait dès lors éliminé par simple lavage à l'eau.

Des tests préliminaires ont été réalisés sur un composé modèle, le *para*-crésol commercialement disponible **63** (*Figure 120*).

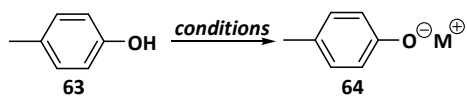


Figure 120 : Préparation du sel de *p*-crésolate **64** (voir *Tableau 9*).

L'utilisation d'une solution aqueuse d'hydroxyde de tétrabutylammonium s'est révélée être la méthode de choix pour préparer le sel organique **64**. En effet, dès l'addition de la solution sur le phénol **63** dissout dans du THF, le sel de phénolate a précipité et a été obtenu avec un rendement quantitatif (*Tableau 9*, entrée 3).³²⁶

(326) Batey, R. A.; Quach, T. D. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 9099-9103.

3.3. Hétérogénéisation du ligand de type pyridine

Tableau 9 : Préparation d'un sel de *p*-crésolate.

Entrée	Conditions	M ⁺	Rdt (%)
1	Et ₃ N, DCM	Et ₃ NH ⁺	8
2	Bu ₃ N, DCM	Bu ₃ NH ⁺	0
3	<i>n</i> Bu ₄ NOH 1,5 M H ₂ O, THF	<i>n</i> Bu ₄ N ⁺	99

Au vu de ce résultat, la préparation du composé **65** a été tentée dans les mêmes conditions à partir du ligand phénol **62**, malheureusement sans succès (**Figure 121**).

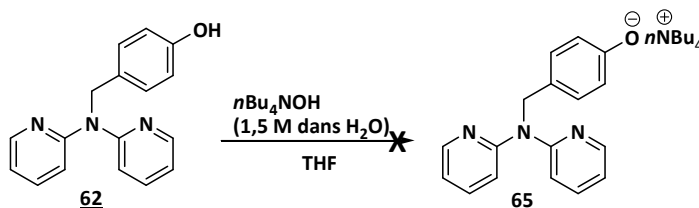


Figure 121 : Tentative de synthèse du sel organique du phénol **62**.

Une seconde manière de greffer ce type de ligand nous a été inspiré par une méthode déjà décrite dans la littérature,³²⁷ et consisterait à passer par une réaction de quaternisation d'une amine tertiaire avec le chlorure de benzyle présent sur la surface de silicium. Le composé **68** a donc été préparé (**Figure 122**).

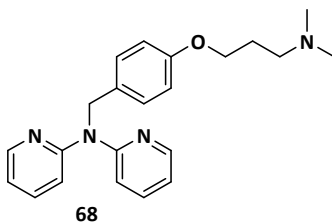


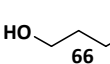
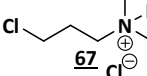
Figure 122 : Ligand greffable sur une surface comportant la fonctionnalité chlorure de benzyle.

(327) Lin, W.; Yitzchaik, S.; Lin, W.; Malik, A.; Durbin, M. K.; Richter, A. G.; Wong, G. K.; Dutta, P.; Marks, T. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 1497-1499.

3.3. Hétérogénéisation du ligand de type pyridine

Deux méthodes d'alkylation ont été testées pour la synthèse de la molécule **68** (**Tableau 10**) :

Tableau 10 : Conditions de préparation de la molécule **68** à partir du phénol **62**.

Entrée	Conditions	Rdt (%)
1	 DIAD, PPh ₃ , THF	0
2	 Cs ₂ CO ₃ , DMF, 80°C, 12h	56

La réaction de Mitsunobu en présence de l'alcool primaire **66** n'a pas fonctionné, sans doute à cause la faible acidité de la fonction phénol.^{328,329}

Par contre, une réaction d'étherification en présence du chlorure d'alkyle **67** a permis d'obtenir le ligand greffable **68** avec un bon rendement de 56 % (après purification par chromatographie sur gel de silice) quand la réaction est réalisée en présence de carbonate de césium dans la DMF pendant 12 heures à 80°C.

La réaction de quaternisation à tout d'abord été testée en milieu homogène en utilisant du chlorure de benzyle comme modèle d'agent alkylant (**Figure 123**).

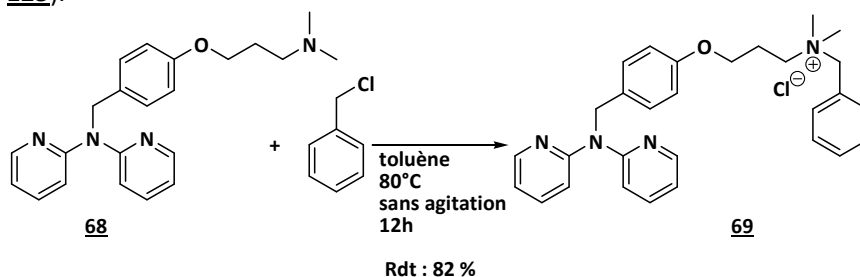


Figure 123 : Quaternisation du ligand **68** avec le chlorure de benzyle.

(328) Dodge, J. A.; Trujillo, J. I.; Presnell, M. J. *Org. Chem.* **1994**, 59, 234-236.

(329) Swamy, K. C. K.; Kumar, N. N. B.; Balaraman, E.; Kumar, K. V. P. *Chem. Rev.* **2009**, 109, 2551-2651.

3.3. Hétérogénéisation du ligand de type pyridine

Au bout de 12h de réaction à 80°C sans agitation (afin de se rapprocher des conditions opératoires lors d'une manipulation en milieu hétérogène), la conversion en produit désiré **69** est totale et un excellent rendement de 82 % en produit **69** est obtenu après cristallisation dans du diéthyle éther. Ces bons résultats nous semblent donc la manière appropriée de pouvoir accrocher le ligand **68** sur la surface fonctionnalisée par la monocouche de trichlorosilane **9**.

3.3.2. Réaction de quaternisation sur surface

L'expérience a donc été reproduite, cette fois en milieu hétérogène sur la monocouche de silane élaborée précédemment (**Figure 124**).

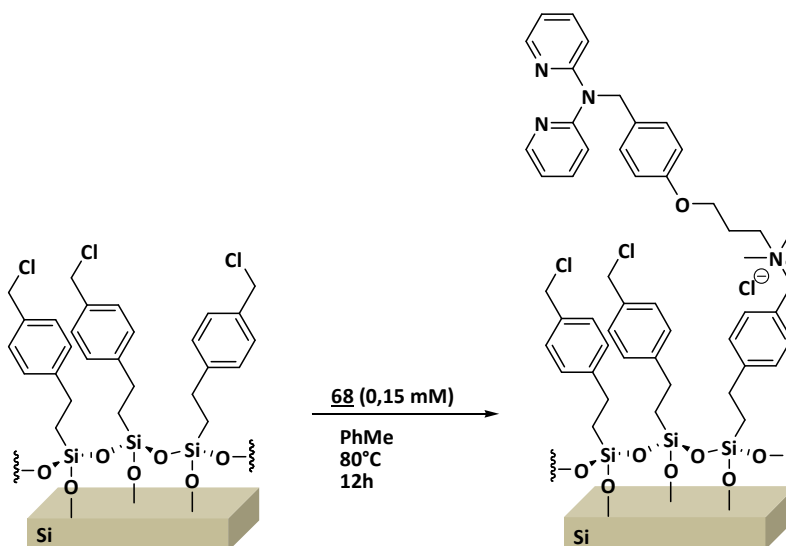


Figure 124 : Greffage du ligand **68** par réaction de quaternisation avec la monocouche de silanes.

Une solution 0,15 mM du ligand **68** a été mise en présence de la monocouche de trichlorosilane. Après 12h de réaction à 80°C, une série de

3.3. Hétérogénéisation du ligand de type pyridine

lavages (six au total) dans le toluène a été effectuée afin de désorber les molécules organiques qui n'ont pas été greffées.

Des analyses XRR et d'angle de contact ont été menées sur ces plaques fonctionnalisés par le ligand **68** (**Tableau 11**).

Tableau 11 : Résultats des analyse XRR et d'angle de contact concernant l'épaisseur de la couche de ligand.

Plaque	Temps de réaction	Epaisseur moyenne (Å)	Angle de contact
1	12h	15	75°
2	12h	12	72°
3	12h	17	n.d.
4	12h	16	n.d.
5	24h	16	n.d.
6	24h	13	n.d.
7	24h	23	n.d.

Ces analyses de réflectivité ne permettent pas de déterminer avec précision l'épaisseur moyenne de la couche formée parce qu'une grande variabilité des données expérimentales est observées. Ceci indique que le greffage hétérogène ne se produit pas aussi bien que la réaction homogène, probablement à cause d'effets stériques.

Par rapport aux résultats obtenus précédemment pour la monocouche de trichlorosilane (11 Å d'épaisseur en moyenne), une augmentation de l'épaisseur de la couche est cependant constatée. La moyenne des épaisseurs obtenues avec le greffage du ligand est de 16 Å ce qui correspond à une augmentation de l'épaisseur de la couche de seulement 5 Å lorsque le ligand est rajouté. Cette augmentation est nettement inférieure à la longueur étendue de la molécule (approximativement 15 Å),

3.3. Hétérogénéisation du ligand de type pyridine

ce qui indique un taux de greffage réduit et une structure amorphe de la couche.

L'angle de contact de ces plaques est similaire à ceux obtenus pour la monocouche de silane.

Une étude par XPS a ensuite été menée pour déterminer la composition atomique de la surface. L'introduction d'atome d'azote (signal à 400 eV) sur la surface concomitante à la disparition du signal de l'atome de chlore (270 eV) ont ainsi pu être détectées (**Figure 125**).

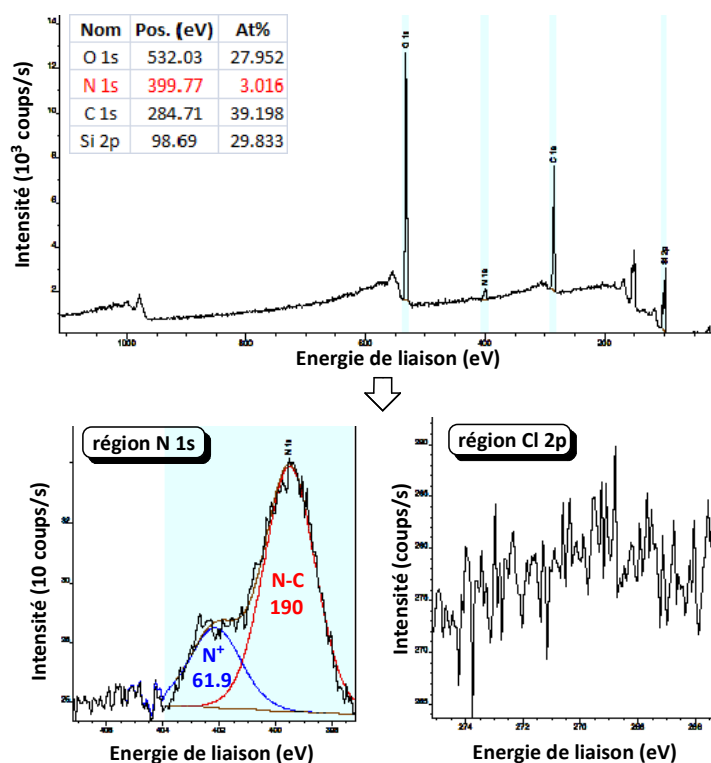


Figure 125 : Spectre XPS d'une surface après greffage du ligand **68** sur la monocouche de trichlorosilane. Les chiffres à l'intérieur des pics indiquent leurs superficies.

Le pic de l'azote à 400 eV permet de conclure que le ligand **68** a bel et bien été greffé sur la surface. L'expérience XPS a en effet été réalisée

simultanément sur un échantillon d'une surface contenant une monocouche de trichlorosilane **9** (donc sans azote) prouvant ainsi que ce pic ne peut pas provenir d'une contamination quelconque mais bien du ligand **68**. Par ailleurs, l'agrandissement montre que deux pics sont en réalité présents dans la région de l'azote 1s. Le premier, vers les plus faibles énergies, correspond à la liaison carbone-azote et le second, vers les plus fortes énergies, correspond au signal de l'azote ionisé. La détermination de la superficie des ces deux pics montrent que l'atome d'azote ionisé est trois fois moins présent que l'atome d'azote non ionisé, ce qui est tout à fait cohérent avec la structure moléculaire du ligand **68** greffé sur la monocouche de trichlorosilane **9**. La diminution du signal significatif de l'atome de chlore va également dans ce sens. Cependant, la liaison carbone-chlore étant relativement sensible aux RXs utilisés durant une étude XPS,³³⁰ il est difficile d'en tirer des conclusions quantitatives.

3.3.3. Synthèse d'un ligand fluoré

Afin de rendre plus significatives ces analyses XPS, le ligand **82** porteur d'un atome de fluor qui est souvent utilisé comme marqueur XPS, va être synthétisé. Cela nous permettra d'envisager une analyse XPS quantitative. Le choix de ce ligand a été motivé par la disponibilité commerciale d'un précurseur de synthèse, l'acide 2-fluoro-4-hydroxybenzoïque **70** (*Figure 126*).

(330) Chang, H. P.; Thomas, J. H. *J. Electron. Spectrosc.* **1982**, 26, 203-212.

3.3. Hétérogénéisation du ligand de type pyridine

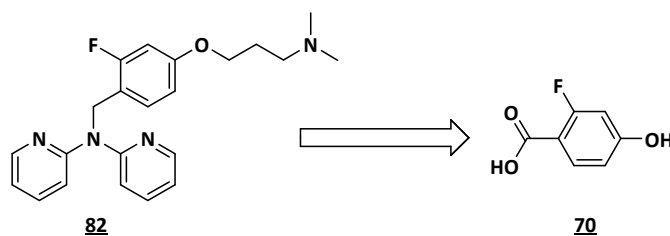


Figure 126 : Rétrosynthèse du ligand **82** porteur d'un atome de fluor.

Afin de parvenir directement au bromure de benzyle portant le groupement fonctionnel permettant de greffer le ligand sur la surface, l'intermédiaire **71** a été synthétisé avec un excellent rendement de 71% par double réaction d'alkylation des fonctions acide et phénol de **70** par le chlorure **67** dans les conditions de réaction précédemment optimisées (**Figure 127**).

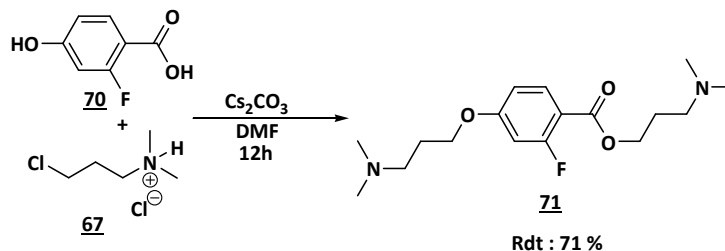


Figure 127 : Protection des fonctions acide et phénol de l'acide 2-fluoro-4-hydroxybenzoïque **70**.

L'ester **71** a été réduit de manière quantitative au moyen d'hydruure de lithium et d'aluminium (**Figure 128**).

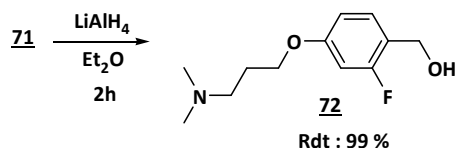


Figure 128 : Réduction de l'ester **71**.

L'activation de l'alcool benzylique **72** en un groupe partant (bromure ou mésylate) permettant la substitution nucléophile de la 2,2'-dipyridylamine

3.3. Hétérogénéisation du ligand de type pyridine

60 et l'oxydation en aldéhyde ciblant la réaction d'amination réductrice avec cette même amine secondaire ont été testées (**Figure 129**).

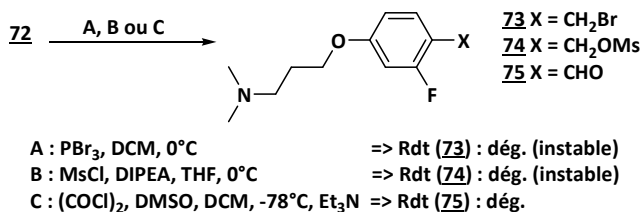


Figure 129 : Tentatives d'activation de l'alcool primaire **72**.

Les composés **73** et **74** provenant de la bromation et de la mésylation, respectivement, n'ont pas pu être isolés. En effet, ces composés, à l'instar des molécules **36** et **39**, sont très réactifs, et ont tendance à se dégrader rapidement sauf le bromure **39** qui peut être manipulable (**Figure 130**).

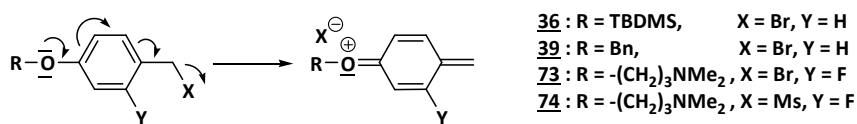


Figure 130 : Réactivité des composés de type **36**, **39**, **73** et **74**.

L'oxydation de Swern a été tentée pour obtenir l'aldéhyde **75**.³³¹ Malheureusement, ce composé n'a pas pu être isolé, de nombreux produits de décomposition s'étant formé dans le milieu réactionnel. Etant donné qu'il a été impossible de préparer un synthon comportant l'amine tertiaire nécessaire au greffage sur support solide, ce groupement sera inséré ultérieurement dans une nouvelle voie de synthèse. Cette nouvelle approche reprend en réalité celle adoptée pour la synthèse du

(331) Dondoni, A.; Perrone, D. *Org. Syntheses* **2004**, 77, 64-70.

3.3. Hétérogénéisation du ligand de type pyridine

ligand non fluoré, à savoir la préparation d'un bromure de benzyle relativement stable portant un phénol protégé par un groupement benzyle. Le composé **70** a donc tout d'abord été estérifié par la méthode de Fisher au niveau de sa fonction acide et protégé avec du bromure de benzyle au niveau de la fonction phénol. Ensuite, la réduction de l'ester en alcool primaire suivi de la bromation de cet alcool a permis d'obtenir le bromure de benzyle désiré **79** avec un excellent rendement de 53% sur les quatre étapes (**Figure 131**).

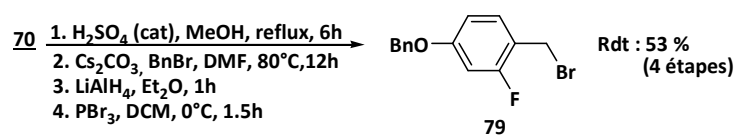


Figure 131 : Préparation du bromure de benzyle **79**.

Le réactif **79** en main, nous avons réalisé la synthèse du ligand fluoré greffable **82** à partir de la 2,2'-dipyridylamine **60** et du *N,N*-diméthylamino-3-chloropropane **67** disponibles commercialement en utilisant les mêmes procédures qui avaient été employées pour la synthèse du ligand fluoré greffable **68** (**Figure 132**).

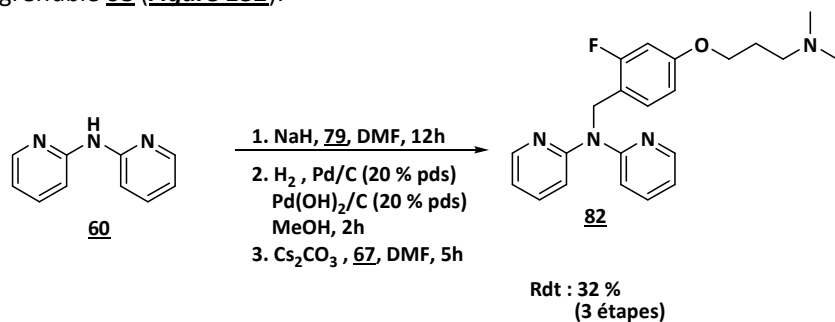


Figure 132 : Obtention en 3 étapes du ligand fluoré greffable **82**.

De cette manière, le ligand fluoré **82** portant une amine tertiaire pouvant être quaternisée sur la surface fonctionnalisée par l'espaceur **9** a été

obtenu avec un rendement global sur les trois étapes de 32 % qui se sont déroulées sans aucunes difficultés.

3.3.4. Réaction de quaternisation avec le ligand fluoré

Ce ligand fluoré **82** doit maintenant être greffé sur la monocouche de silane. Le protocole de greffage est le même que celui employé précédemment avec le ligand **68** non-fluoré. Pour rappel, une solution 0,15 mM de ligand est préparée dans le toluène anhydre et est mise en contact avec la monocouche de trichlorosilane **9** pendant 12h à une température de 80°C avant d'être rincée abondamment avec du toluène. Le spectre XPS de la surface fonctionnalisée par le ligand **82** est présenté à la **Figure 133**.

3.3. Hétérogénéisation du ligand de type pyridine

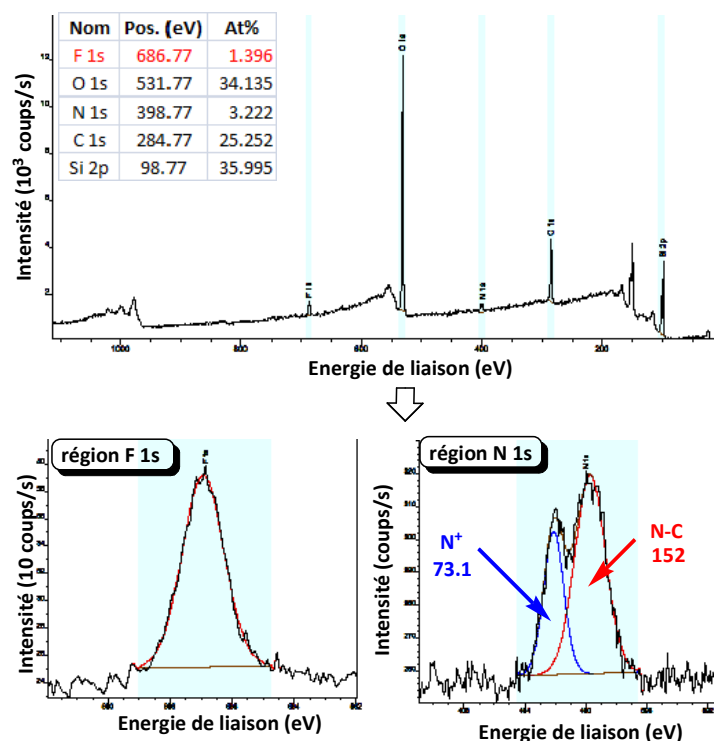


Figure 133 : Spectre XPS d'une surface fonctionnalisée avec le ligand fluoré **82**. Les chiffres à l'intérieur des pics indiquent leurs superficies.

Le spectre XPS général indique la disparition du signal correspondant à l'atome de chlore et l'apparition des signaux du fluor et de l'azote.

Le rapport F_{1s}/N_{1s} vaut 0,43 alors qu'il devrait théoriquement valoir 0,25. De même, le rapport N^+/N vaut 0,48 alors qu'il devrait valoir 0,33 selon la structure moléculaire du ligand **82** greffé sur la monocouche du trichlorosilane **9**. Ces résultats ne peuvent donc pas être imputés à une contamination de l'échantillon par de l'azote (auquel cas le rapport F_{1s}/N_{1s} devrait être inférieure à la valeur attendue de 0,25) ; ils ne peuvent être expliqués, outre l'imprécision de la mesure XPS, que par la dégradation du ligand fluoré **82** dans les conditions de greffage.

Par ailleurs, les mesures XRR (réflectogramme en annexe) réalisées pour cette surface donnent une épaisseur moyenne de 15,1 Å, similaire à celle obtenue pour la surface fonctionnalisée avec le ligand non fluoré **68**, et donc trop faible.

3.3.5. Greffage du ligand : conclusions et perspectives

Deux ligands portant un motif amine tertiaire ont été synthétisés et étudiés dans la réaction de greffage sur la monocouche du trichlorosilane **9** (**Figure 134**).

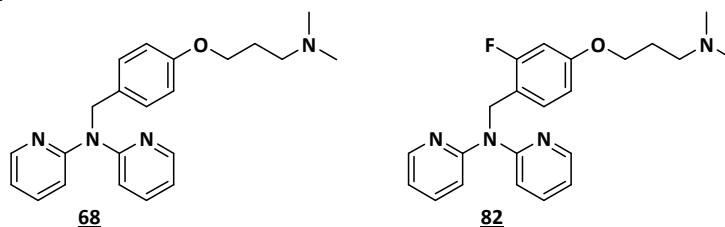


Figure 134 : Structure des ligands synthétisés.

Le ligand non-fluoré **68** semble être le mieux greffé au vu de l'analyse des résultats obtenus. *A priori*, seul le taux de greffage n'est pas optimal. En effet, la détermination de l'épaisseur moyenne de la couche ne rend pas compte de la taille réelle du ligand, ce qui veut probablement dire que la structure de la couche n'est pas compacte.

Une alternative à la réaction de quaternisation existe et mériterait d'être explorée ultérieurement : le développement de la version du ligand (fluoré ou non) portant un motif de type trialkoxysilane (plus stable qu'un trichlorosilane) susceptible de réagir avec une surface de silice (**Figure 135**).

3.3. Hétérogénéisation du ligand de type pyridine

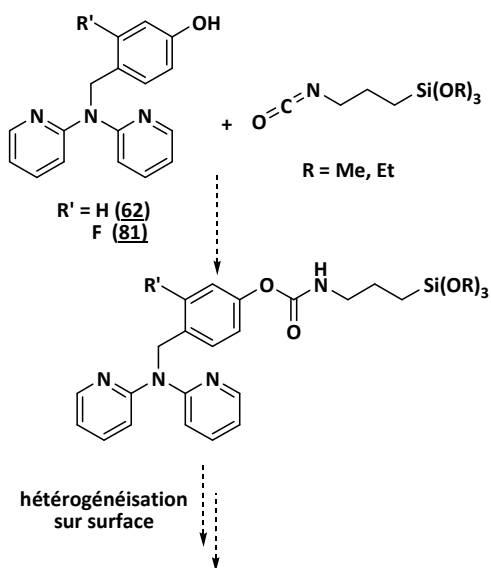


Figure 135 : Perspective pour l'hétérogénéisation du ligand de type pyridine.

L'utilisation de la chimie des isocyanates permettrait ainsi de transformer en alkoxy-silanes les composés **62** et **81**, ce qui permettrait leur hétérogénéisation sur une surface sans le besoin de préparer la monocouche d'espaceur **9**. Cette manière directe de préparer la surface serait plus favorable à la formation d'une monocouche structurée puisqu'il n'y aurait qu'une seule manipulation sur la surface.

3.3.6. Etude préliminaire de la complexation du métal

Nous avons cependant tenté de complexer le métal nécessaire à la réaction catalytique (un complexe de palladium) sur ces surfaces. Ces études ont été menées pour proposer une méthode de complexation. Les résultats obtenus doivent être néanmoins pris avec du recul et devront certainement être mis à jour lorsqu'une méthode de greffage adéquate aura été mise sur pied. En effet, les surfaces qui ont été utilisées comme substrats de départ

dans ces études sont les surfaces fonctionnalisées par le ligand non-fluoré **68** et par le ligand fluoré **82** selon la méthode décrite précédemment et ne sont ainsi pas des surfaces possédant une couche régulière de ligand.

Dans le cas du ligand non-fluoré **68**, nous avons utilisé un complexe de palladium (Pd_2dba_3). Celui-ci a été mis en solution (0,1 M) dans le dichlorométhane.²⁵⁴ Les plaques fonctionnalisées par le ligand **68** sont trempées pendant une heure à température ambiante sous atmosphère d'argon. Après des lavages successifs (six au total) dans le dichlorométhane, les plaques ont été analysées par XRR et par XPS (**Figure 136**). L'épaisseur moyenne obtenue est de 21,8 Å, valeur trop peu élevée. Cette faible épaisseur était néanmoins attendue du fait du faible taux de fonctionnalisation du ligand **68** sur la monocouche de *linker* **9**.

3.3. Hétérogénéisation du ligand de type pyridine

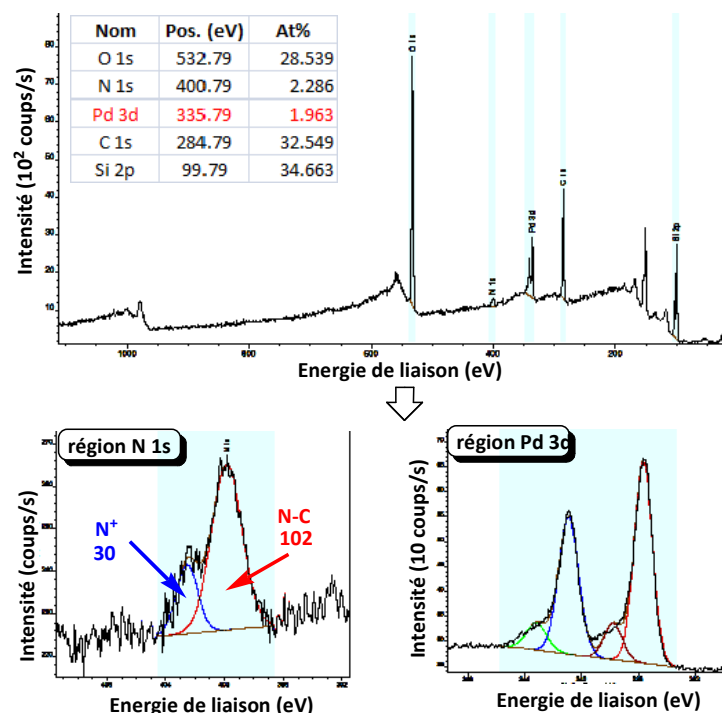


Figure 136 : Spectre XPS d'une surface fonctionnalisée avec le ligand non-fluoré **68** et complexée par du palladium. Les chiffres à l'intérieur des pics indiquent leurs superficies.

Le spectre XPS indique que le palladium est bel et bien présent sur la plaque. Le rapport Pd_{3d}/N_{1s} prend la valeur expérimentale de 0,86 alors que la valeur théorique dans le cas où un seul atome de palladium se complexerait sur le ligand est de 0,25. Cette valeur trop élevée confirme que la couche de ligand ne possède pas une structure ordonnée.

Ensuite, nous avons testés la complexation sur le ligand fluoré **82** avec trois complexes de palladium différents (Pd_2dba_3 , $Pd(OAc)_2$ et $PdCl_2(PPh_3)_2$) (**Tableau 12**).

3.3. Hétérogénéisation du ligand de type pyridine

Tableau 12 : Résultats XPS et XRR concernant l'étude de la complexation du palladium avec le ligand fluoré **82**.

Entrée	Catalyseur	$\text{Pd}_{3d}/\text{N}_{1s}^a$	$\text{Pd}_{3d}/\text{F}_{1s}^a$	$\text{N}_{1s}/\text{F}_{1s}^a$	Epaisseur moyenne (Å) ^b
1	Pd_2dba_3	0,94 (0,25)	1,88 (1)	2,00 (4)	16,9
2	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	0,08 (0,25)	0,19 (1)	2,44 (4)	11,0
3	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$	0 (0,25)	0 (1)	2,26 (4)	10,6

^a rapport de composition déterminé par XPS, valeur théorique entre parenthèses.

^b épaisseur moyenne déterminée par mesure XRR.

A nouveau, les valeurs obtenues par analyse XPS sont assez éloignées des valeurs théoriques indiquées entre parenthèses dans le **Tableau 12** tout comme les valeurs de l'épaisseur moyenne de la couche déterminées par analyse de réflectivité (valeurs beaucoup trop faible).

Arrivé à ce stade, il serait délétaire pour le projet de se concentrer uniquement les problèmes relatifs à l'accrochage du catalyseur sur la surface. Nous avons donc décidé de nous lancer dans la préparation des marqueurs fluorescents nécessaires au suivi de la réaction qui sera mise en œuvre dans le nanolaboratoire ainsi que de nous lancer dans la préparation des substrats de cette même réaction. Le travail fourni pour la synthèse des ligands ne sera ainsi pas perdu car nous pourrons, à défaut de mettre au point les conditions expérimentales du greffage, étudier les capacités de ces ligands de type dipyridine à catalyser ou non des réactions chimiques.

3.3. Hétérogénéisation du ligand de type pyridine

3.4. Développement des marqueurs fluorescents

3.4.1. Introduction

Ce chapitre traite du développement des sondes moléculaires fluorescentes (BODIPYs) nécessaires au suivi des réactions dans le nanolaboratoire. Elles vont être conçues et synthétisées pour l'établissement d'un système FRET (*Fluorescence Resonance Energy Transfer*) qui servira au suivi des réactions de catalyse à l'échelle nano-molaire.

3.4.2. Les BODIPYs : Découverte et synthèse

Les BODIPYs composent un groupe de fluorophores parmi les nombreuses familles de colorants organiques. Ces cyanines rigidifiées ont été découvertes par Treibs et Kreuzer en 1968 (**Figure 137**).³³²

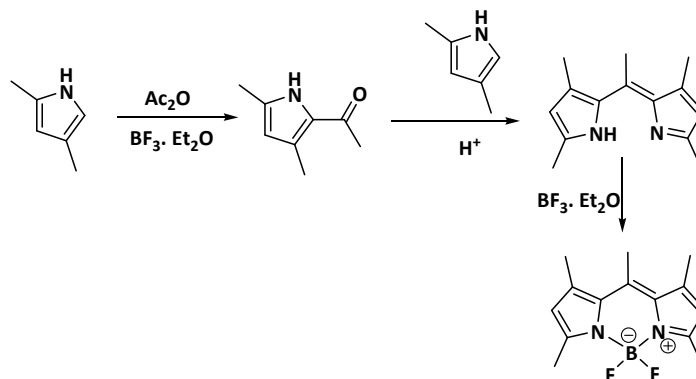


Figure 137 : Découverte des BODIPYs lors de l'acylation du 2,4-diméthylpyrrole catalysée par un acide de Lewis.

Une des raisons pour laquelle les BODIPYs sont étudiés provient du fait qu'ils possèdent des propriétés de fluorescence remarquables où tous les

(332) Treibs, A.; Kreuzer, F. *Justus Liebig's Ann. Chem.* **1968**, 718, 208.

3.4. Développement des marqueurs fluorescents

paramètres (rendement quantique, coefficient d'absorption molaire, temps de vie à l'état singulet excité, (photo)stabilité et bande d'absorption) sont favorables pour une excellente fluorescence.

Les BODIPYs peuvent avoir une structure symétrique (composé *meso*) et sont synthétisés à partir de la réaction de condensation d'un pyrrole (réaction de type Rothemund). Un composé de type carbonyle (électrophile) est utilisé pour former le pont méthylène entre les deux unités de pyrrole (**Figure 138**).

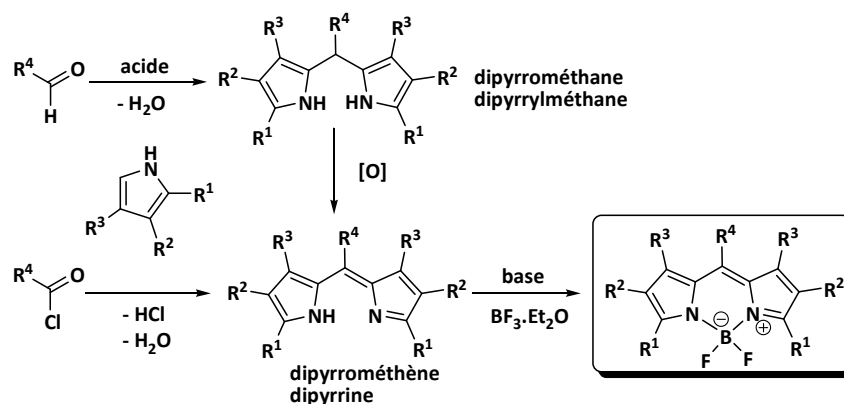


Figure 138 : Voies de synthèse pour former les BODIPYs *meso*.

Dans le cas de l'utilisation d'un aldéhyde, le dipyrrométhane (ou dipyrrolylméthane) obtenu doit être oxydé en dipyrrométhène (ou dipyririne) correspondant plus stable car conjugué. L'introduction de l'atome de bore nécessite une base afin de neutraliser l'acide fluorhydrique formé lors de cette dernière étape.

Les BODIPYs peuvent également être asymétriques, en condensant deux unités de pyrroles différentes (**Figure 139**).

3.4. Développement des marqueurs fluorescents

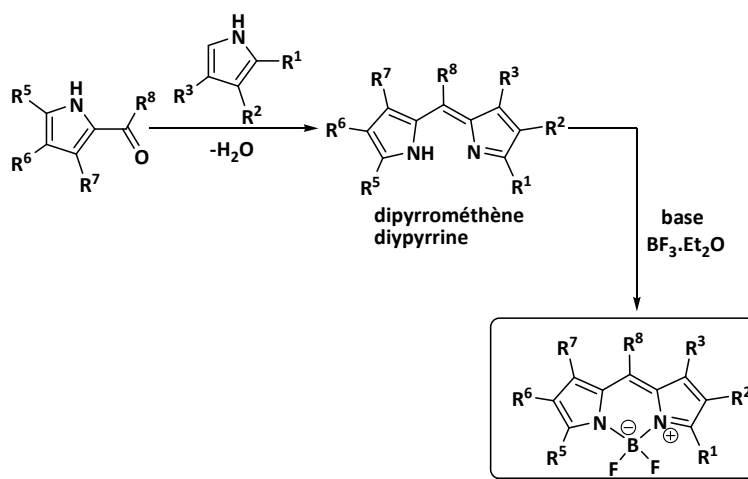


Figure 139 : Voie de synthèse pour former les BODIPYs asymétriques.

Le BODIPY de base (dont les substituants R sont des atomes d'hydrogène) (composé **A**) a été synthétisé par une autre méthode que celles explicitées aux **Figure 138** et **Figure 139** car le dipyrrométhène intermédiaire **B** est très instable et se décompose à -40°C , ce qui explique le faible rendement obtenu par cette méthode classique ($< 8\%$). En effet, étant non-substitué, cet intermédiaire est très électrophile et extrêmement réactif (**Figure 140**).³³³

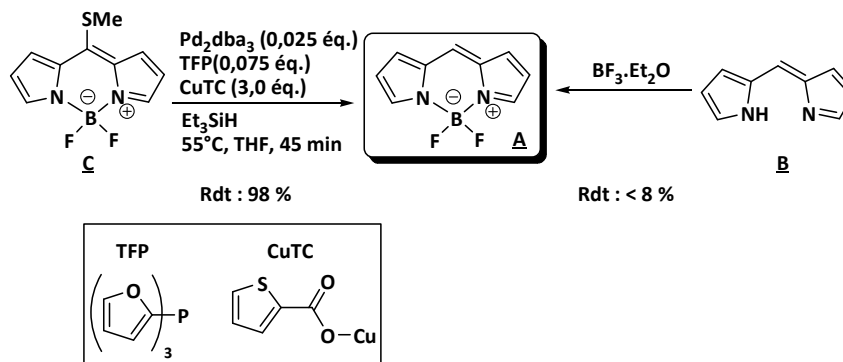


Figure 140 : Synthèse du BODIPY **A** non-substitué.

(333) Schmitt, A.; Hinkeldey, B.; Wild, M.; Jung, G. *J. Fluoresc.* **2009**, *19*, 755-758.

3.4. Développement des marqueurs fluorescents

Une modification du couplage croisé de Liebeskind-Srogl³³⁴ (couplage entre un thioester et un acide boronique) par les conditions de couplages de Fukayama³³⁵ (synthèse d'aldéhyde par réduction de thioester avec du triéthylsilane) ont permis de réduire le groupement thiométhyle présent sur le dipyrrométhène **C**. Le mécanisme de cette réaction est présenté à la

Figure 141.³³⁶

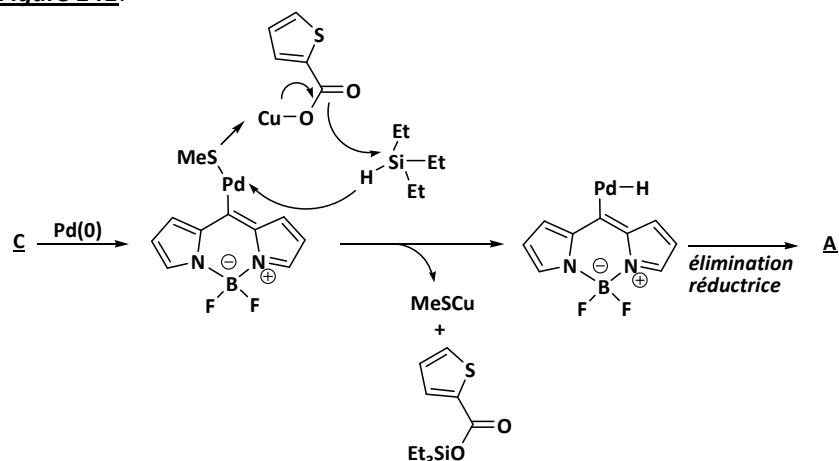


Figure 141 : Proposition de mécanisme pour la formation du BODIPY non-substitué **A**.

Après addition oxydante de la liaison carbone-soufre sur l'espèce de palladium (0), le fragment thiométhyle est remplacé par l'hydrure du triéthylsilane par l'intermédiaire du complexe du cuivre (I) présent en quantité stœchiométrique. Après élimination réductrice régénérant le palladium (0), le BODIPY **A** est obtenu. C'est un composé stable possédant des rendements quantiques élevés tant dans les solvants polaires que dans les solvants apolaires.

(334) Liebeskind, L. S.; Srogl, J. J. *Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 11260-11261.

(335) Fukayama, T.; Toyukama, H. *Aldrichim. Acta* **2004**, 37, 87.

(336) Arroyo, I. J.; Hu, R.; Merino, G.; Tang, B. Z.; Peña-Cabrera, E. J. *Org. Chem.* **2009**, 74, 5719-5722.

3.4.3. Les BODIPYs : Des composés fluorescents

Les BODIPYs sont des composés fluorescents, c'est-à-dire qu'ils émettent de la lumière lorsque des électrons à l'état singulet excité retournent vers l'état singulet fondamental. Ce processus est très rapide, de l'ordre de quelques nanosecondes.

La structure des BODIPYs fait en sorte que les substituants du pyrrole empêchent la rotation du groupement aromatique en position *meso*. Les substituants présents sur le groupement *meso* peuvent influencer la fluorescence du composé selon leur potentiel d'oxydation. Un substituant électro-donneur (NH_2 , OR, alkyle) va produire un transfert électronique photoinduit (PeT, *Photoinduit Electron Transfer*), ce qui provoque une diminution de la fluorescence par réduction de la plateforme fluorescente car le retour de l'électron de l'état singulet excité dans son état fondamental singulet n'est plus permis. Dans cette situation, la plateforme joue le rôle d'accepteur d'électrons et il y a ce qu'on appelle un transfert réductif d'électron (**Figure 142**).

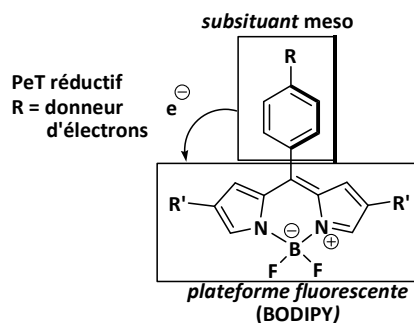


Figure 142 : Influence des substituants R et R' sur le transfert d'électrons photoinduit.

3.4. Développement des marqueurs fluorescents

Un environnement apolaire ne favorisant pas le transfert d'électron permettra d'augmenter la fluorescence.³³⁷ De même, la présence de substituants sur la plateforme BODIPY peut influencer le transfert d'électron.³³⁸ Par exemple, dans le cas d'un transfert réductif d'électron, des groupements accepteurs (donneurs) d'électrons favoriseront (diminueront) le PeT et donc feront en sorte de diminuer (favoriser) la fluorescence de la molécule.

Ce transfert d'électron photoinduit influençant l'intensité de la fluorescence a été exemplifié par la préparation d'une sonde sensible à l'oxyde nitrique (**Figure 143**).³³⁸

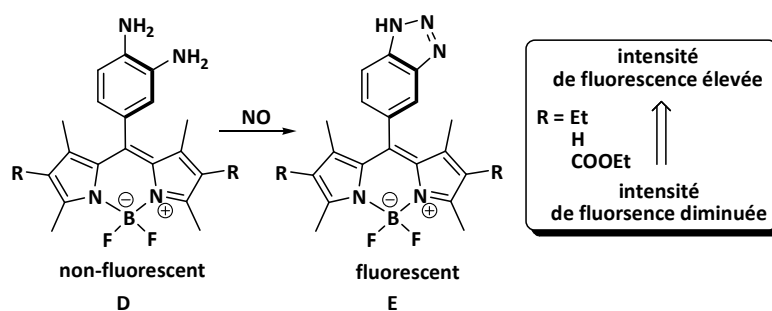


Figure 143 : Sonde sensible à l'oxyde nitrique.

Le composé **D** n'est pas fluorescent dû à la présence du groupement donneur d'électron *o*-phénylènediamine en position *meso*. La formation du triazole en présence d'oxyde nitrique cesse le phénomène de transfert réductif d'électron photoinduit et va permettre au cœur fluorescent de la molécule **E** (c'est-à-dire la partie BODIPY) d'émettre sa fluorescence.

(337) Sunahara, H.; Urano, Y.; Kojima, H.; Nagano, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5597-5604.

(338) Gabe, Y.; Urano, Y.; Kikuchi, K.; Kojima, H.; Nagano, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3357-3367.

3.4.4. Les BODIPYs : Applications

Dû à leurs propriétés de fluorescence facilement modulables, les BODIPYs ont été employés, entre autres, comme interrupteur de fluorescence,³³⁹ films électroluminescents,³⁴⁰ lasers à colorants moléculaires,³⁴¹ sondes moléculaires en imagerie biomédicale³⁴² et comme chimiosenseurs notamment pour la détections de cations (Cd^{++} et Na^+)^{343,344} d'anions (F^-),³⁴⁵ de gaz (acide chlorhydrique³⁴⁶ et oxyde nitrique³³⁸), de thiols³⁴⁷ et d'acide hypochloreux.³⁴⁸ La viscosité,³⁴⁹ le pH³⁵⁰ ou la polarité³³⁷ dans le milieu cellulaire ont été paramétrés par des sondes fluorescentes de type BODIPYs. Certains dérivés ont également été développés pour des

(339) Golovkova, T. A.; Kozlov, D. V.; Neckers, D. C. *J. Org. Chem* **2005**, *70*, 5545-5549.

(340) Hepp, A.; Ulrich, G.; Schmechel, R.; von Seggern, H.; Ziessel, R. *Synth. Met.* **2004**, *146*, 11-15.

(341) Mula, S.; Ray, A. K.; Banerjee, M.; Chaudhuri, T.; Dasgupta, K.; Chattopadhyay, S. *J. Org. Chem* **2008**, *73*, 2146-2154.

(342) Ojida, A.; Sakamoto, T.; Inoue, M.-a.; Fujishima, S.-h.; Lippens, G.; Hamachi, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6543-6548.

(343) Cheng, T.; Xu, Y.; Zhang, S.; Zhu, W.; Qian, X.; Duan, L. *Ibid.* **2008**, *130*, 16160-16161.

(344) Yamada, K.; Nomura, Y.; Citterio, D.; Iwasawa, N.; Suzuki, K. *Ibid.* **2005**, *127*, 6956-6957.

(345) Hudnall, T. W.; Gabbai, F. P. *Chem. Commun.* **2008**, 4596-4597.

(346) Ziessel, R.; Ulrich, G.; Harriman, A.; Alamiry, M.; Stewart, B.; Retailleau, P. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1359-1369.

(347) Matsumoto, T.; Urano, Y.; Shoda, T.; Kojima, H.; Nagano, T. *Organic Letters* **2007**, *9*, 3375-3377.

(348) Sun, Z.-N.; Liu, F.-Q.; Chen, Y.; Tam, P. K. H.; Yang, D. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2171-2174.

(349) Kuimova, M. K.; Yahioglu, G.; Levitt, J. A.; Suhling, K. J. *Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6672-6673.

(350) Han, J.; Loudet, A.; Barhoumi, R.; Burghardt, R. C.; Burgess, K. *Ibid.* **2009**, *131*, 1642-1643.

3.4. Développement des marqueurs fluorescents

applications en imagerie biologique employant le phénomène d'absorption à deux photons.^{351,352}

3.4.5. Le FRET

3.4.5.1. Principe

Le FRET (*Förster Resonance Energy Transfer*) va être utilisé dans notre projet comme outil analytique pour pouvoir détecter la réaction au niveau nanoscopique.

Le transfert d'énergie qui se produit dans le phénomène du FRET est un processus non-radiatif où un fluorophore donneur D à l'état excité transfère son énergie à un accepteur A voisin à l'état fondamental (***Figure 144***).^{260,353}

(351) Nicolini, C.; Baranski, J.; Schlummer, S.; Palomo, J.; Lumbierres-Burgues, M.; Kahms, M.; Kuhlmann, J. r.; Sanchez, S.; Gratton, E.; Waldmann, H.; Winter, R. *Ibid.* **2005**, 128, 192-201.

(352) Porrès, L.; Mongin, O.; Blanchard-Desce, M. *Tetrahedron Letters* **2006**, 47, 1913-1917.

(353) dos Remedios, C. G.; Moens, P. D. J. *J. Struct. Biol.* **1995**, 115, 175-185.

3.4. Développement des marqueurs fluorescents

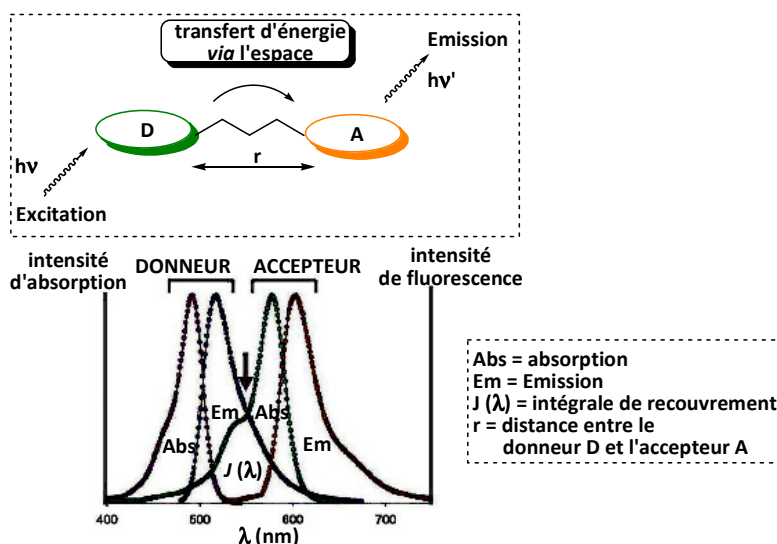


Figure 144 : Schématisation du phénomène de transfert d'énergie à travers l'espace.

Dans le FRET, il y a extinction de la fluorescence du donneur concomitante à l'émission d'énergie, sous forme de fluorescence, par l'accepteur. Le mécanisme du FRET peut être également considéré d'un point de vue orbitalaire (diagramme de Jablonski) où l'accepteur présente un niveau excité à plus basse énergie que l'état excité du donneur (**Figure 145**).³⁵⁴

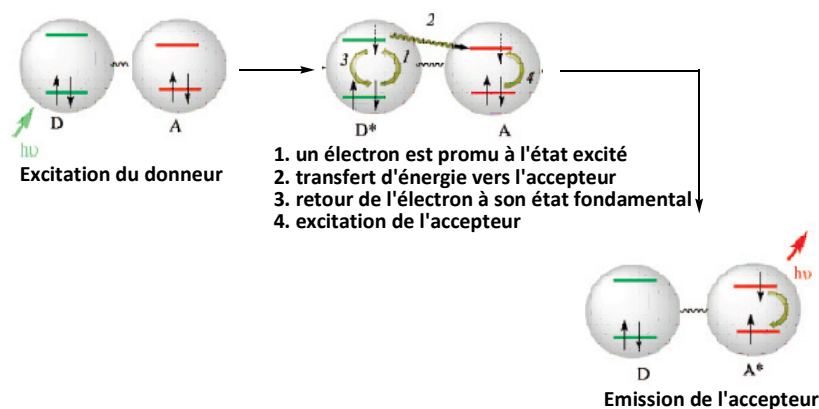


Figure 145 : Mécanisme du FRET schématisé par un diagramme de Jablonski.

(354) Berezin, M. Y.; Achilefu, S. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 2641-2684.

3.4. Développement des marqueurs fluorescents

Quatre conditions³⁵³ doivent être remplies pour que le phénomène du FRET se produise.

Premièrement, le rendement quantique du fluorophore donneur ϕ_D doit être élevé.

Deuxièmement, son spectre d'émission doit recouvrir le spectre d'absorption de l'accepteur, ce qui est caractérisé par l'intégrale de recouvrement $J(\lambda)$ (éq.4) :

$$J(\lambda) = \int F_D(\lambda) \epsilon_A(\lambda) \lambda^4 d\lambda \quad (\text{éq.4})$$

où $F_D(\lambda)$ = intensité de fluorescence du donneur

$\epsilon_A(\lambda)$ = coefficient d'extinction molaire de l'accepteur

Troisièmement, l'orientation relative des moments dipolaires de transition, c'est-à-dire de la différence entre le moment dipolaire à l'état excité et celui à l'état fondamental, du donneur et de l'accepteur (facteur d'orientation κ^2) doit être appropriée.³⁵⁵ Sa valeur est nulle lorsque les dipôles sont perpendiculaires entre eux (pas de transfert d'énergie) et vaut maximum 4 lorsque les dipôles sont en orientation colinéaire (aucune restriction au niveau du transfert d'énergie). L'orientation relative des dipôles étant un processus dynamique, celle-ci varie de façon continue. Des études ont montré que quand il n'y a aucune contrainte géométrique au système, le facteur d'orientation prend la valeur de $2/3$.³⁵⁵

Enfin, dans le cas d'un transfert d'énergie à travers l'espace, l'efficacité du FRET est sensible à la variation de la distance de séparation quand celle-ci approche la distance de Förster R_0 pour les deux molécules. Cette efficacité atteint rapidement son maximum quand la distance de séparation est inférieure à R_0 et est rapidement nulle quand la distance de séparation se trouve au-delà de R_0 (**Figure 146**).

(355) Dale, R. E.; Eisinger, J.; Blumberg, W. E. *Biophys. J.* **1979**, 26, 161-193.

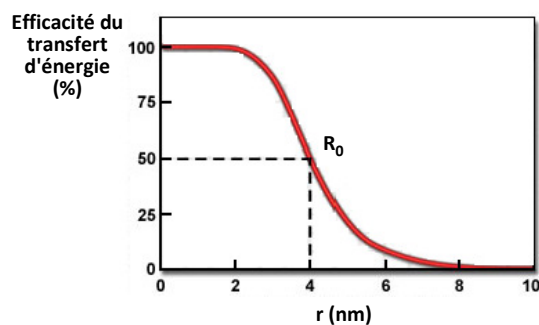


Figure 146 : Evolution de l'efficacité du transfert d'énergie en fonction de la distance entre le donneur et l'accepteur.

La distance de Förster R_0 est donc définie comme la distance à laquelle l'efficacité du FRET est de 50 %. Elle peut être exprimée selon l'équation 5.

$$R_0^6 = 8,79 \times 10^{-25} k^2 n^{-4} \phi_D J(\lambda) \quad (\text{éq.5})$$

où n (1,33-1,6) est l'indice de réfraction du milieu

La distance de Förster augmente avec un coefficient d'extinction molaire de l'accepteur élevé (ce qui revient à dire avec une intégrale de recouvrement élevée).

L'efficacité du FRET est généralement déterminée par la mesure de l'intensité de fluorescence du donneur seul (F_{D_0}) et avec l'accepteur (F_D) mais aussi par la détermination du temps de vie du donneur en présence (τ_D) ou non de l'accepteur (τ_{D_0}) (éq.6) :

$$E = 1 - \frac{F_D}{F_{D_0}} = 1 - \frac{\tau_D}{\tau_{D_0}} \quad (\text{éq.6})$$

3.4. Développement des marqueurs fluorescents

Des phénomènes de FRET, où le transfert d'énergie s'effectue *via* l'espace et les liaisons ont aussi été développés (**Figure 147**).³⁵⁶

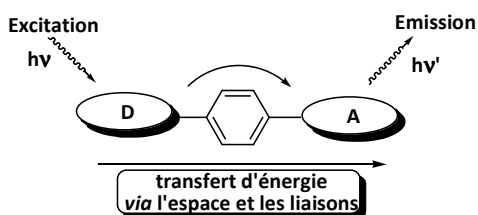


Figure 147 : Transfert d'énergie *via* l'espace et les liaisons chimiques.

Le transfert d'énergie s'effectue dans ce cas au travers de systèmes conjugués par des liaisons de type π .

3.4.5.2. Applications du FRET

Les applications du FRET sont nombreuses. En biologie moléculaire, les protéines fluorescentes³⁵⁷ sont utilisées pour sonder l'action d'hydrolases (protéase,³⁵⁸ galactosidase³⁵⁹) ou pour étudier l'interaction existante entre les protéines (**Figure 148**).^{360,361}

(356) Jiao, G.-S.; Thoresen, L. H.; Burgess, K. J. *Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14668-14669.

(357) Shimomura, O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5590-5602.

(358) Nguyen, A. W.; You, X.; Jabaiah, A. M.; Daugherty, P. S. *Reviews in Fluorescence*, DOI 10.1007/978-1-4419-1260-2_13, Springer **2008**, 321-335.

(359) Komatsu, T.; Kikuchi, K.; Takakusa, H.; Hanaoka, K.; Ueno, T.; Kamiya, M.; Urano, Y.; Nagano, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15946-15947.

(360) Pollok, B. A.; Heim, R. *Trends in Cell Biol.* **1999**, *9*, 57-60.

(361) Wu, L.; Loudet, A.; Barhoumi, R.; Burghardt, R. C.; Burgess, K. J. *Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9156-9157.

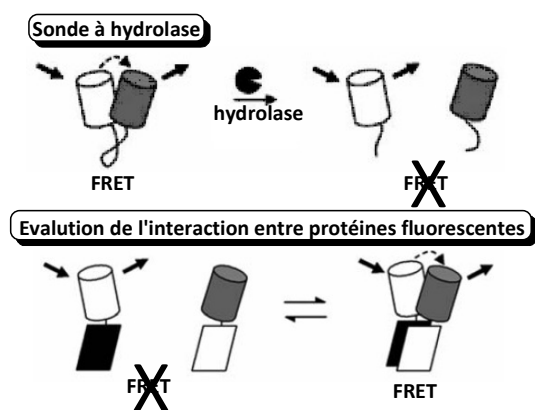


Figure 148 : Utilisation du FRET en biologie moléculaire.

Le FRET est un outil d'analyse, permettant de détecter la présence de molécules (phosgène,³⁶² ion mercurique³⁶³), de cribler une bibliothèque de ligand dans des réactions catalytiques,^{364,365} ou répondant aux variations de pH.³⁶⁶

3.4.6. Travaux préliminaires

Se basant sur les travaux réalisés par l'équipe de W. Dehaen,^{262,367,368} le Dr. N. Lecat a pu sélectionner et synthétiser le couple donneur/accepteur adéquat pour l'établissement d'une expérience de FRET.

- (362) Zhang, H.; Rudkevich, D. M. *Chem. Commun.* **2007**, 1238-1239.
- (363) Zhang, X.; Xiao, Y.; Qian, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 8025-8029.
- (364) Stambuli, J. P.; Stauffer, S. R.; Shaughnessy, K. H.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 2677-2678.
- (365) Stauffer, S. R.; Beare, N. A.; Stambuli, J. P.; Hartwig, J. F. *Ibid.*, 4641-4642.
- (366) Suzuki, M.; Husimi, Y.; Komatsu, H.; Suzuki, K.; Douglas, K. T. *Ibid.* **2008**, 130, 5720-5725.
- (367) Rohand, T.; Baruah, M.; Qin, W.; Boens, N.; Dehaen, W. *Chem. Commun.* **2006**, 266-268.
- (368) Rohand, T.; Lycoops, J.; Smout, S.; Braeken, E.; Sliwa, M.; Van der Auweraer, M.; Dehaen, W.; M. De borggraave, W.; Boens, N. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2007**, 6, 1061-1066.

3.4. Développement des marqueurs fluorescents

3.4.6.1. Travaux du groupe du Prof. Wim Dehaen

L'équipe de W. Dehaen a mis au point la modification de dérivés BODIPY par des réactions de substitution nucléophile³⁶⁷ et des réactions de couplage croisé au palladium²⁶² sur un intermédiaire *bis*-chloré **84** (**Figure 149**).

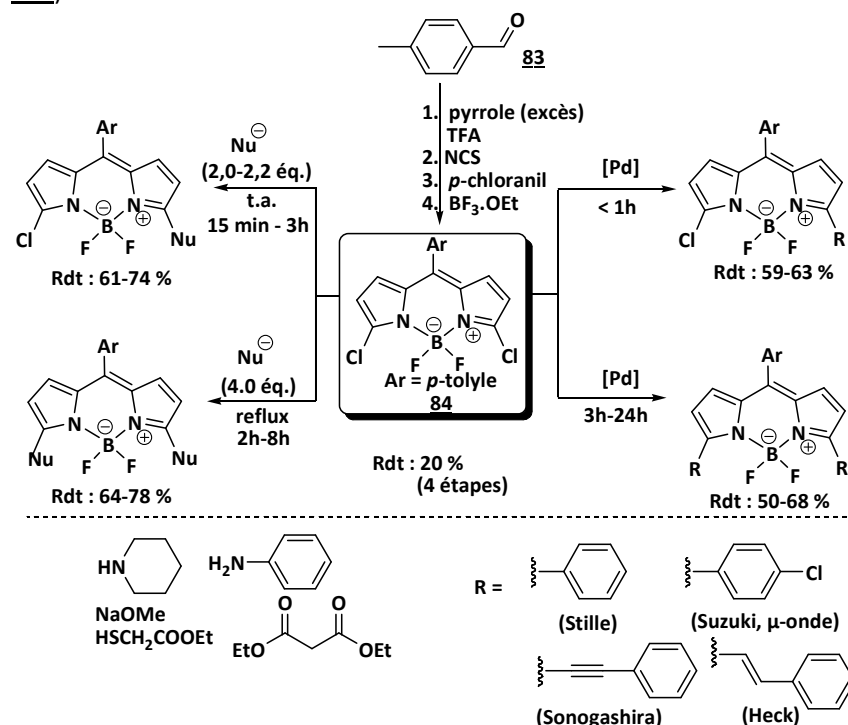


Figure 149 : Travaux du groupe de W. Dehaen portant sur la substitution nucléophile et les couplages croisés au palladium sur le BODIPY *bis*-chloré **84**.

L'intermédiaire *bis*-chloré **84** a été obtenu en quatre étapes à partir du *para*-tolualdéhyde **83** avec un rendement global de 20 %. L'étude des réactions de substitution nucléophile et de couplage a conduit, selon les conditions expérimentales employées (nombre d'équivalents, temps de réaction, température) à des dérivés *mono*-substitués ou à des dérivés *bis*-substitués avec des bons rendements dans tous les cas. Il faut cependant

3.4. Développement des marqueurs fluorescents

remarquer que la réaction de Suzuki, impliquant un nucléophile pauvre en électron, n'a eu lieu que quand des conditions impliquant l'activation micro-onde ont été utilisées (**Figure 150**).

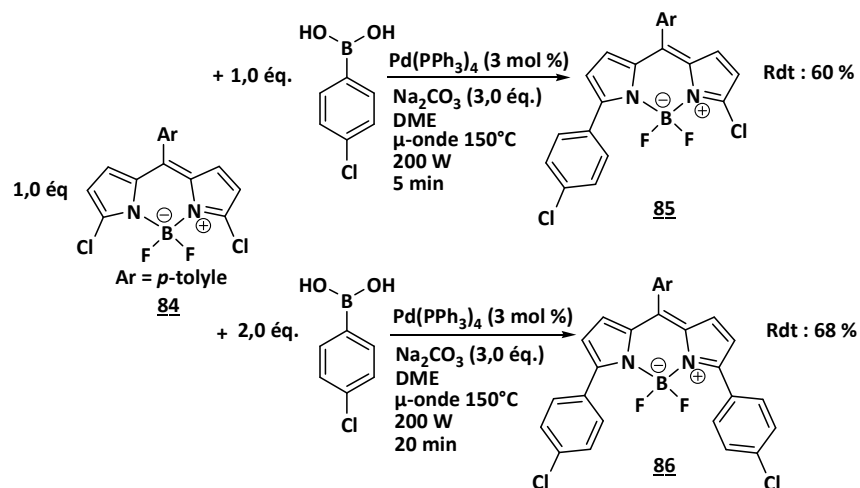


Figure 150 : Réactions de Suzuki sur le dérivé bis-chloré **84** sous activation micro-onde par l'équipe de W. Dehaen.

Ces réactions sous activation micro-onde ont permis d'obtenir les dérivés *mono*-couplé **85** et *bis*-couplé **86** dans de bons rendements endéans les 20 minutes.

La **Figure 151** détaille quant à elle les réactions de *mono*-couplage et de *bis*-couplage de Heck sur le dérivé *bis*-chloré **84**. 3 mol % d'acétate de palladium ont été utilisées en combinaison avec 7 mol % de triphénylphosphine servant à former l'espèce de palladium (0). Les réactions ont été effectuées dans la diméthylformamide avec trois équivalents de triéthylamine.

3.4. Développement des marqueurs fluorescents

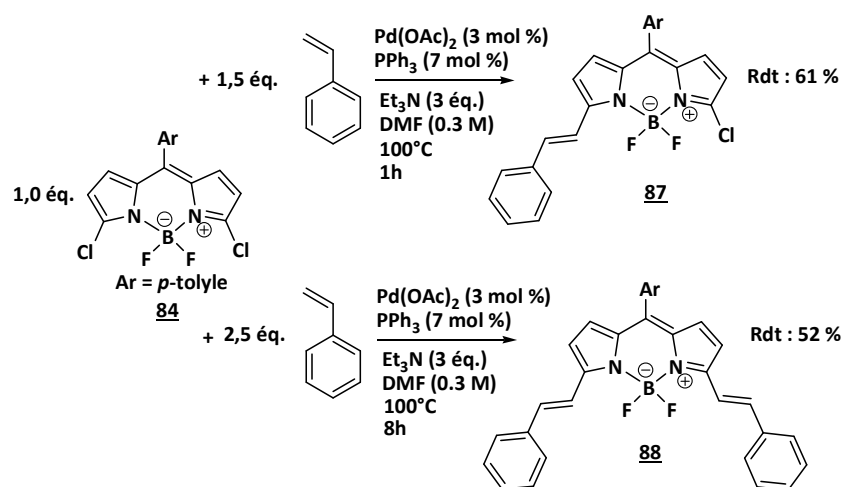


Figure 151 : Réactions de Heck sur le dérivé bis-chloré **84** par l'équipe de W.Dehaen.

En employant 1,5 équivalent de styrène, le dérivé *mono*-substitué **87** a été formé au bout d'une heure avec un rendement de 61 % tandis que le dérivé *bis*-substitué **88** a été isolé avec un rendement de 52 % au bout de 8h de réaction impliquant 2,5 équivalents de styrène.

Les travaux sur les réactions de Sonogashira à partir du dérivé bis-chloré **84** sont détaillés à la **Figure 152**. Le système catalytique utilisé consiste en 5 mol % d'acétate de palladium et 10 mol % de triphénylphosphine dans de la diméthylformamide avec 25 équivalents de triéthylamine.

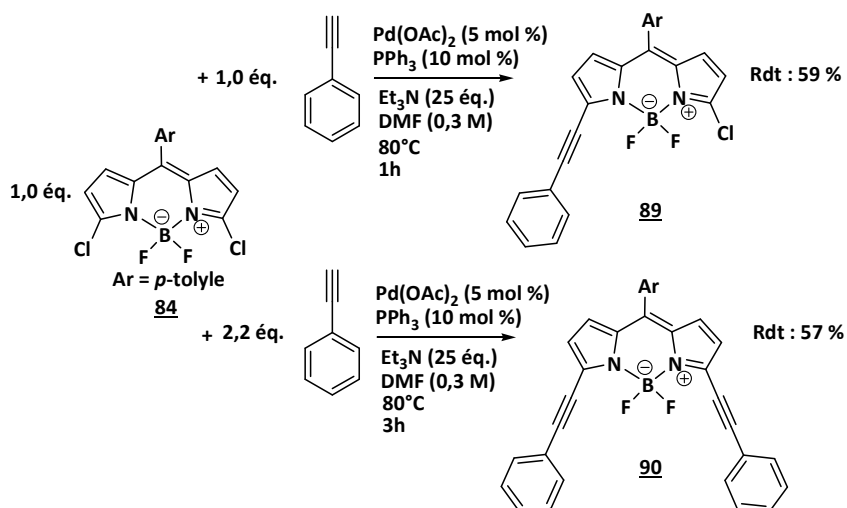


Figure 152 : Réactions de Sonogashira sur le dérivé bis-chloré **84** par l'équipe de W. Dehaen.

En employant un seul équivalent de phénylacétylène et en chauffant le mélange réactionnel à 80°C pendant 1h, le produit de *mono*-substitution **89** a été obtenu avec un rendement de 59 %. Avec 2,2 équivalents de phénylacétylène, le produit *bis*-substitué **90** a été obtenu avec un rendement de 57 % après 3h de réaction à 80°C .

Les spectres d'absorption normalisée et d'émission de fluorescence relative ont été décrits, notamment pour le composé *mono*-substitué **87** issu de la réaction de Heck et pour le composé *bis*-substitué **90** provenant du couplage de Sonogashira (**Figure 153**).

3.4. Développement des marqueurs fluorescents

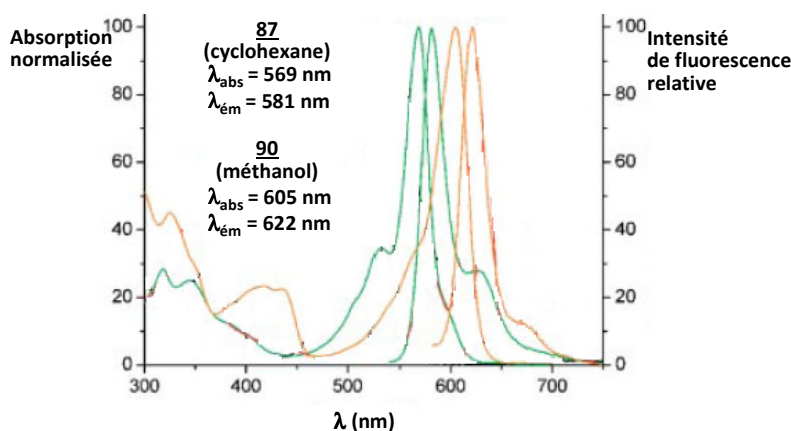


Figure 153 : Spectres d'absorption et de fluorescence du composé **87** dans le cyclohexane (vert) superposés aux spectres du composé **90** dans le méthanol (orange).

L'étude de ces propriétés optiques montre que les composés **87** et **90** peuvent être utilisés comme couple donneur/accepteur pour la méthode analytique du FRET. Par ailleurs, le rendement quantique de fluorescence du dérivé *mono*-substitué **87** dans le cyclohexane est élevé (0,72) tout comme celui du composé *bis*-substitué **90** qui est maximum (1,00) à la fois dans le cyclohexane et dans le méthanol ce qui est un atout pour l'emploi de ces deux molécules comme sonde moléculaire pour les réactions envisagées dans le nanolaboratoire.

3.4.6.2. Travaux du Dr. Nathalie Lecat

Le Dr. N. Lecat, lors d'un stage post-doctoral dans le laboratoire, s'est intéressée entre autres, à l'exemplification de réactions organométalliques impliquant les dérivés de type BODIPY et notamment l'intermédiaire *bis*-chloré **84**. Ces composés présentent, comme mentionné ci-dessus, des propriétés spectrales intéressantes, non seulement pour des applications en technique du FRET qui pourraient être utiles dans le cadre de notre projet, mais aussi comme marqueurs de protéines dans un projet en

collaboration avec l'Institut des Sciences de la Vie (ISV) de l'UCL et le professeur Patrice Soumillion.

Le Dr. N. Lecat a donc repris les travaux de W. Dehaen et a préparé l'intermédiaire *bis*-chloré **84**.

Les conditions, identiques à celle établies par le groupe de W. Dehaen ont permis d'isoler le composé avec un rendement, légèrement amélioré, de 35 % sur les quatre étapes (**Figure 154**).

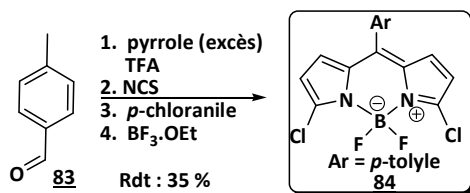


Figure 154 : Synthèse du composé *bis*-chloré **84** par le Dr. N. Lecat.

Toujours en utilisant les conditions du groupe de W. Dehaen, le Dr. N. Lecat a tenté d'obtenir les composés **87** et **90**. Malheureusement, ces conditions opératoires ne se sont pas montrées reproductibles. Le milieu réactionnel s'est en effet avéré très difficile à purifier car de nombreux produits de dégradation se forment lorsque le mélange réactionnel est chauffé dans les conditions décrites dans la littérature. La majorité des produits de décomposition n'a pu être caractérisé car ceux-ci se sont formés en trop faible quantité (de nombreux spots très colorés sont en général obtenus sur les CCM analytiques). Cependant, un des sous-produits majoritaires pourrait provenir de la substitution nucléophile de l'amine tertiaire sur l'atome de chlore de l'hétérocycle électrodéficient. Dans ces conditions, les purifications deviennent assez difficiles et il est en général nécessaire de réaliser deux chromatographies sur gel de silice pour obtenir les composés désirés avec des rendements bien inférieurs à ceux décrits dans la littérature. Elle s'est donc penchée sur une optimisation des conditions

3.4. Développement des marqueurs fluorescents

réactionnelles et s'est très rapidement tourné vers la méthode d'activation par micro-ondes. Durant ses études portant sur la fonctionnalisation du composé **84** par la réaction de Suzuki, le groupe de W. Dehaen avait utilisé la méthode d'activation du micro-onde (**Figure 150**). En appliquant cette méthode d'activation aux réactions de Heck et de Sonogashira, et en utilisant une base (avec un nombre d'équivalents réduits) telle que la tributylamine plus encombrée et donc moins réactive envers la substitution nucléophile, les composés **87** et **90** ont pu être obtenus avec des rendements respectifs de 89 et 70 % (**Figure 155**).

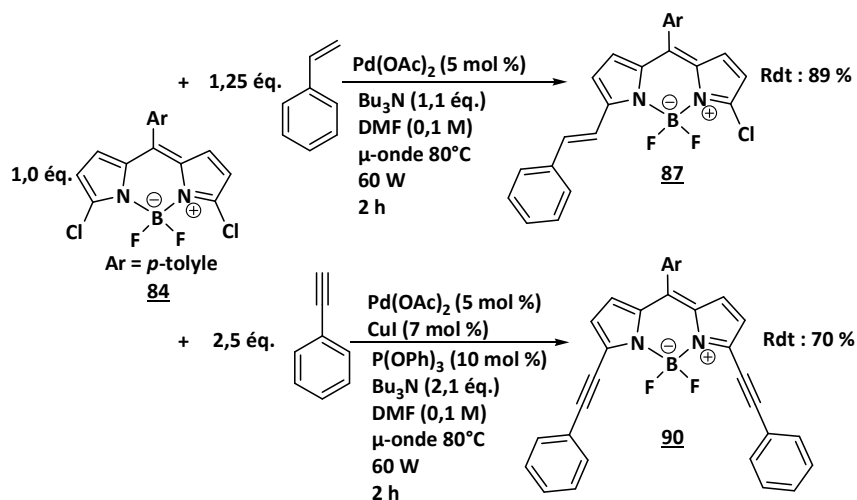


Figure 155 : Obtention des dérivés *mono*-substitué **87** et *bis*-substitué **90** par réactions de couplage activées par le micro-onde.

De manière surprenante, le dérivés *bis*-substitué **88** provenant du couplage de Heck n'a pu être synthétisé de manière reproductible par ces méthodes. De même, le dérivé *mono*-substitué **89**, découlant de la réaction de Sonogashira n'a pu être isolé, le composé *bis*-substitué **90** se formant à chaque fois.

3.4.7. Objectifs

Ces résultats préliminaires du groupe de W. Dehaen et du Dr. N. Lecat nous ont servis pour le développement des sondes fluorescentes. Le composé *mono*-substitué **87**, au vu de ses propriétés spectroscopiques, peut servir comme substrat donneur dans le développement du couple pour le FRET, tandis que le BODIPY *bis*-substitué **90** convient comme partenaire accepteur de ce transfert d'énergie. Les BODIPYs développés par le groupe de W. Dehaen ne possèdent cependant pas de fonctionnalisation permettant un greffage sur un substrat. Nous avons donc dû tout d'abord adapter cette synthèse sur un précurseur portant une fonction protégée. Une fois la construction du fluorophore achevée, cette fonction sera déprotégée pour pouvoir introduire un substrat partenaire de la réaction étudiée dans notre laboratoire (**Figure 156**).

3.4. Développement des marqueurs fluorescents

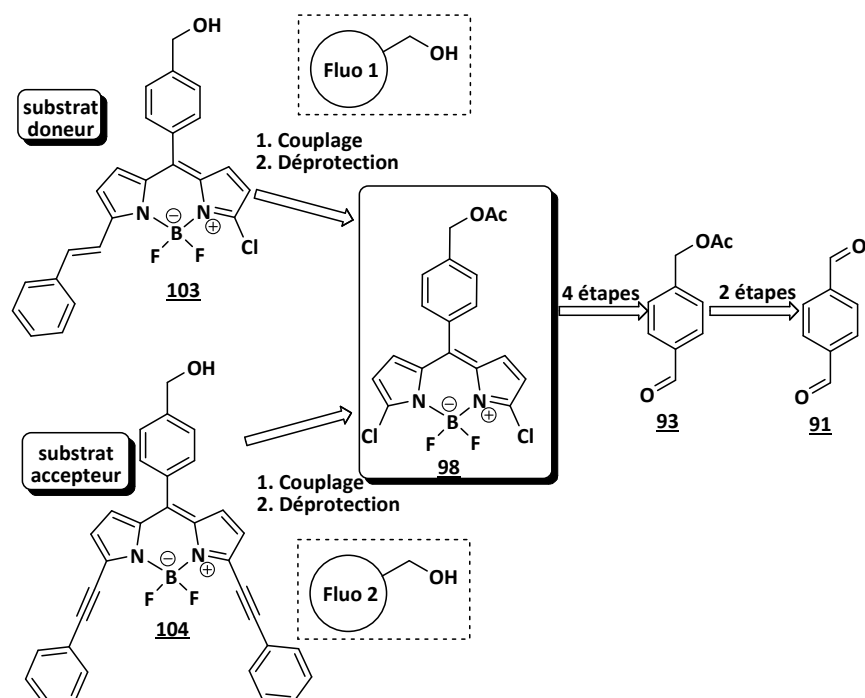


Figure 156 : Analyse rétrosynthétique pour former les substrats fonctionnalisables donneur **103** et accepteur **104** pour le FRET au départ du terephthalaldicarboxaldéhyde **91**.

Les composés **103** et **104** pourraient donc être obtenus à partir du même intermédiaire *bis*-chloré **98**. Celui-ci serait formé en quatre étapes selon la méthode classique utilisée tant par le groupe de W. Dehaen que par le Dr. N. Lecat. Le produit de départ ne serait plus le *para*-tolualdéhyde **83** mais le terephthalaldicarboxaldéhyde commercial **91** dont un des deux groupements aldéhydes serait réduit et protégé en acétate.

Afin d'introduire les substrats partenaires de la réaction étudiée dans le nanolaboratoire, le motif alcool benzylique des BODIPYs servira de nucléophile pour les réactions d'étherification de Williamson, de Mitsunobu ou d'estérification de Fisher qui vont être considérées pour fonctionnaliser ces fluorophores (**Figure 157**).

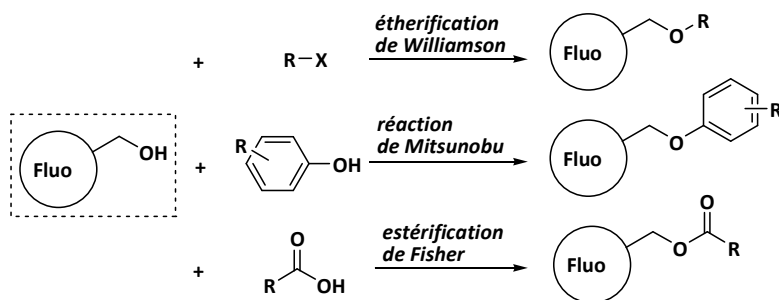


Figure 157 : Stratégies envisagées pour fonctionnaliser les fluorophores en substrats capables de réagir dans les différents systèmes étudiés dans le nanolaboratoire.

Huit étapes étant nécessaires pour former l'espèce fluorescente, ces différentes stratégies seront dans un premier temps envisagées à partir de l'alcool benzylique disponible commercialement. Cela permettra de mettre au point les conditions expérimentales des différents systèmes qui seront étudiés *in fine* dans le nanolaboratoire en présence, cette fois, des dérivés fluorescents de type BODIPY.

3.4.8. Synthèse des fluorophores

3.4.8.1. Synthèse de l'intermédiaire 98

Le développement des substrats adéquats pour la méthode analytique du FRET et prêts à être fonctionnalisés dans le cadre de réactions catalytiques susceptibles d'être étudiées dans un nanolaboratoire a été réalisé en collaboration avec le Dr. N. Lecat.

La première partie consiste à préparer l'aldéhyde 93 en deux étapes à partir du terephthalaldicarboxaldéhyde 91 commercial (**Figure 158**).

3.4. Développement des marqueurs fluorescents

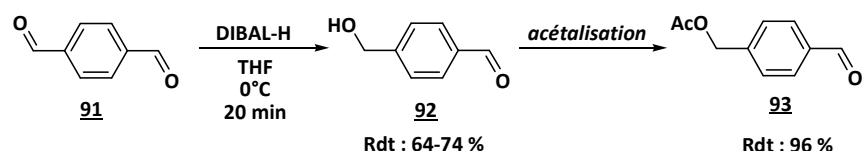


Figure 158 : Synthèse de l'aldéhyde **93**.

L'ajout d'hydruure de diisobutylaluminium à 0°C sur une solution du dialdéhyde **91** dans le THF permet de réduire un seul des deux aldéhydes. Le milieu réactionnel, tout d'abord homogène, est hydrolysé dès que l'on observe la formation d'un précipité (correspondant au *bis*-alcoolate d'aluminium du produit de double réduction) dans le THF. Après purification par chromatographie sur gel de silice, l'alcool primaire **92** est obtenu avec de bons rendements.³⁶⁹

La méthode la plus efficace pour obtenir **93** consiste à se servir du chlorure d'acétyle vu qu'un rendement excellent de 96 % est obtenu et que la pureté de ce produit est optimale *via* une simple extraction aqueuse (**Tableau 13**, entrée 3).

Tableau 13 : Optimisation de la réaction d'acétylation du composé **92**.

Entrée	Conditions	Purification	Rdt
1	HOAc, DMAP, DCC, DCM	colonne	95 %
2	HOAc, DMAP, EDCI, DCM	lavage	86 %
3	ClCOCH ₃ , DMAP, Et ₃ N, DCM	lavage	96 %

La seconde partie de la synthèse s'est révélée plus délicate. En effet, la condensation de l'aldéhyde **93** avec le pyrrole génère le produit instable **94** (**Figure 159**).

(369) Gennari, C.; Ceccarelli, S.; Piarulli, U.; Aboutayab, K.; Donghi, M.; Paterson, I. *Tetrahedron* **1998**, 54, 14999-15016.

3.4. Développement des marqueurs fluorescents

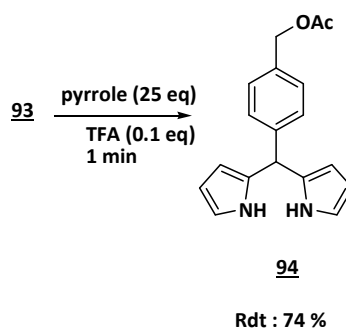


Figure 159 : Synthèse du dipyrrylméthane **94**.

Le rendement de 74% obtenu pour la formation du dipyrrylméthane **94** est excellent compte tenu, premièrement, de la difficulté d'extraire le pyrrole non-volatile (point d'ébullition = 130°C) du milieu réactionnel et deuxièmement, de l'extraordinaire réactivité du pyrrole en milieu acide (**Figure 160**).^{370, 371}

(370) Laha, J. K.; Dhanalekshmi, S.; Taniguchi, M.; Ambroise, A.; Lindsey, J. S. *Org. Proc. Res. & Dev.* **2003**, 7, 799-812.

(371) Jolicoeur, B.; Chapman, E. E.; Thompson, A.; Lubell, W. D. *Tetrahedron* **2006**, 62, 11531-11563.

3.4. Développement des marqueurs fluorescents

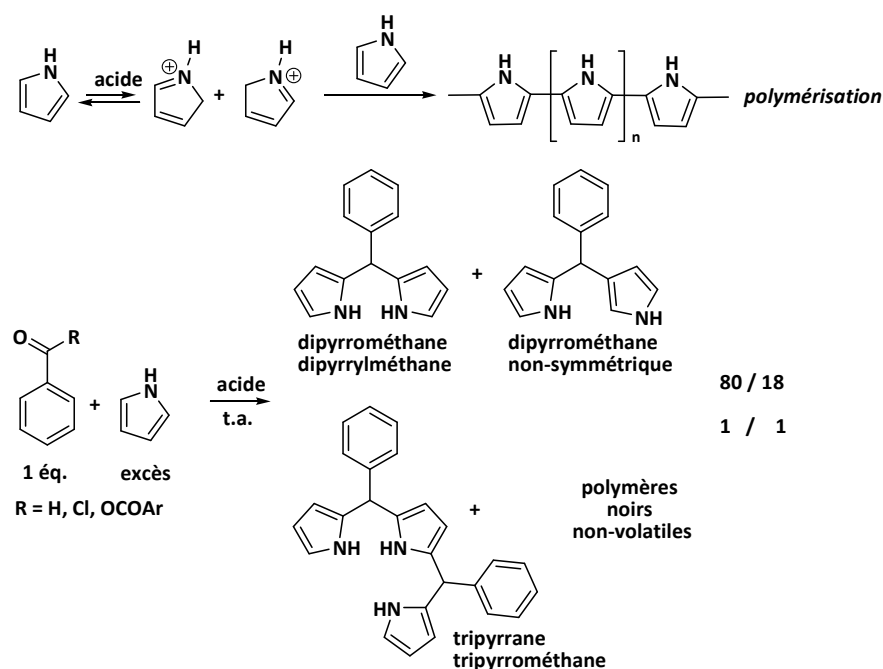


Figure 160 : Comportement du pyrrole en milieu acide.

En présence d'une trace d'acide, le pyrrole polymérise. De plus, quand il peut se condenser avec un carbonyle en présence d'un acide de Brønsted ou d'un acide de Lewis (condensation de type Rothemund), le dipyrrolylméthane, le dipyrrolylméthane non-symétrique, le tripyrrane ainsi que des matériaux noirs non volatiles sont formés.³⁷⁰ Dans le cas étudié ici, l'utilisation de l'acide trifluoroacétique (TFA) permet de limiter la formation de ces sous-produits. Le pyrrole en excès est ensuite évaporé sous vide et une colonne rapide (afin d'éviter la dégradation du produit) permet d'enlever les polymères non volatiles.

Ensuite, le dipyrrolylméthane **94** est traité avec deux équivalents de *N*-chlorosuccinimide³⁶⁷ pour former le composé *bis*-chloré **96** instable³⁷² qui doit être directement oxydé au moyen du *para*-chloranile (oxydation par

(372) Cordell, G. A. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 3161-3169.

transfert mono-électronique) pour donner le composé stable **97** (**Figure 161**).

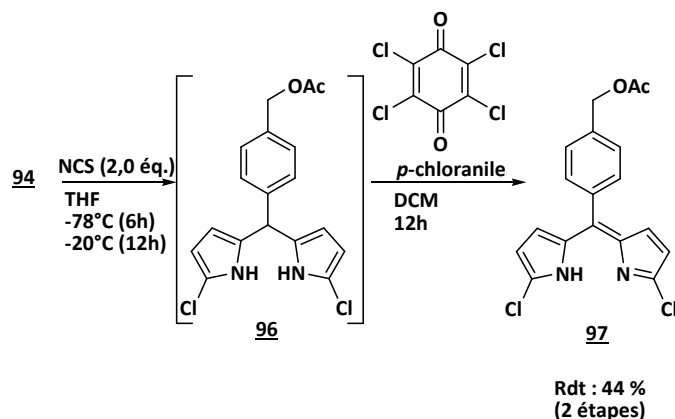


Figure 161 : Synthèse des dérivés *bis*-chloré instable **96** et stable **97**.

Il a été observé que le passage de **94** à **96** ne conduit pas toujours au composé **96** portant deux atomes de chlore, mais peut également conduire au composé **95** qui ne porte qu'un seul atome de chlore. Dans un tel cas, il a suffi de ré-additionner un équivalent de *N*-chlorosuccinimide sur le brut réactionnel pour obtenir le produit **96** (**Figure 162**).

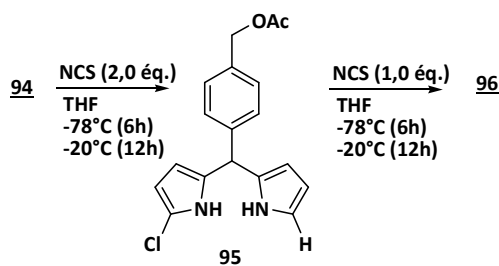


Figure 162 : Observation de l'intermédiaire *mono*-chloré **95**.

La dernière étape de synthèse du BODIPY consiste à introduire l'atome de bore sur la molécule stable **97**. Cette étape s'est effectuée sans aucun problème avec un excellent rendement de 84 % (**Figure 163**).³⁶⁷

3.4. Développement des marqueurs fluorescents

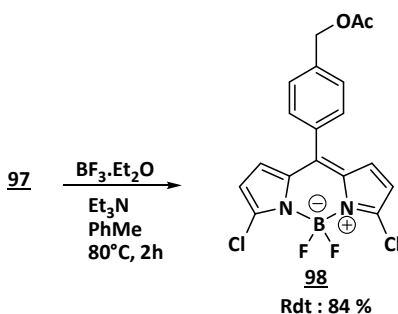


Figure 163 : Synthèse du composé **98**.

Ce BODIPY **98**, intermédiaire clef dans le processus d'élaboration des BODIPYs pour leur conférer les propriétés physico-chimiques nécessaires à la technique du FRET, a ainsi été synthétisé de manière reproductible sur une échelle de plus de 5,5 grammes.

3.4.8.2. Synthèse du fluorophore donneur

Le BODIPY **99** a été synthétisé par réaction de Heck sur l'intermédiaire clef **98** grâce aux conditions micro-ondes établies par le Dr. N. Lecat (**Figure 164**).

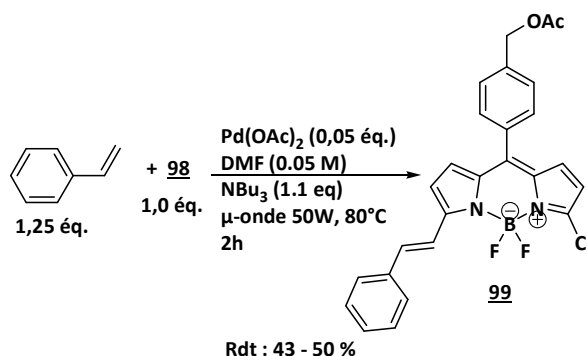


Figure 164 : Réaction de Heck sur le BODIPY **98**.

5 mol % d'acétate de palladium ont été utilisées et ont été réduites en palladium (0) grâce à l'excès de tributylamine employé. Après insertion du styrène, une *syn*-β-élimination permet d'obtenir le dérivé mono-substitué

99. La tributylamine permet également de régénérer l'espèce catalytique en promouvant l'élimination réductrice. Des rendements moyens en produit **99**, variant entre 43 et 50 %, ont été obtenus après purification par chromatographie sur gel de silice. Ces faibles rendements sont causés par la dégradation de la molécule au contact de la silice.

3.4.8.3. Synthèse du fluorophore accepteur

L'obtention du BODIPY *bis*-substitué **100** a tout d'abord été tentée dans des conditions de couplage de Negishi (**Figure 165**).

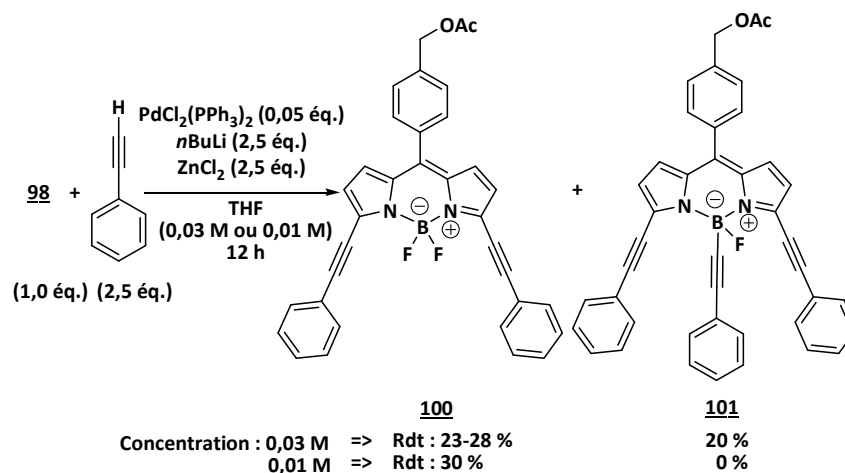


Figure 165 : Obtention du composé *bis*-substitué **100** par couplage de Negishi.

L'organozincique est formé *in situ* par ajout de chlorure de zinc (II) sur le phénylacétylène lithié. Ce composé est ensuite transféré en solution par le biais d'une canule dans une solution contenant le BODIPY **98** et 5 mol % de bis-(triphénylphosphine)-dichloropalladium, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$. L'espèce catalytique en palladium (0) est soit générée par l'excès d'organozinciques formés, soit par réaction préalable du complexe de palladium (II) avec deux équivalents de DIBAL-H.

3.4. Développement des marqueurs fluorescents

La réaction a été testée à deux concentrations en THF différentes (0,03 M et 0,01 M). Dans tous les cas, un faible rendement en composé **100** a été obtenu. Il a été remarqué que en travaillant à concentration élevé, l'organozincique n'est pas complètement formé car le produit **101**, provenant de la substitution d'un des deux atomes de fluor par l'organolithien, a été isolé avec un rendement de 20 %.

La préparation de *E*-BODIPY (*E* pour éthynyle) est en effet décrite dans la littérature comme la substitution du fluor par l'organolithien correspondant (**Figure 166**).³⁷³

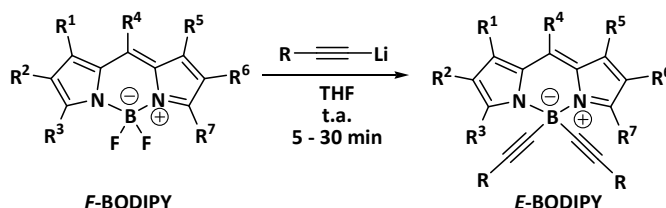


Figure 166 : Synthèse des *E*-BODIPY.

Au vu de ces problèmes, la méthodologie se basant sur l'activation micro-onde et développée par le Dr. N. Lecat, a été utilisée pour une double réaction de Sonogashira (**Figure 167**).

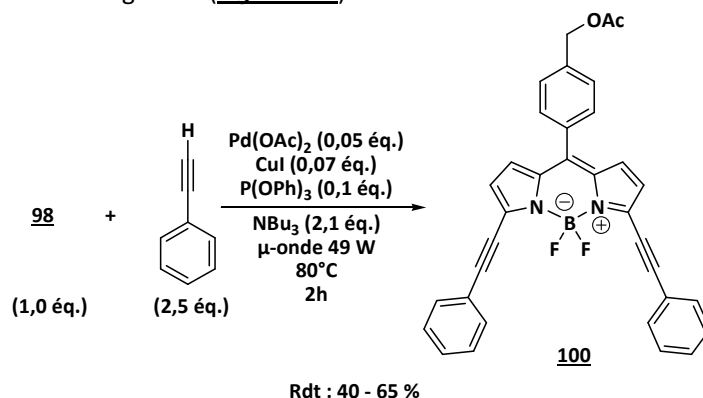


Figure 167 : Obtention du produit **100** par réaction de Sonogashira.

(373) Goze, C.; Ulrich, G.; Ziessel, R. *J. Org. Chem* **2006**, 72, 313-322.

Cette réaction de couplage croisé fonctionne avec le système catalytique composé d'acétate de palladium et de triphénylphosphite. De l'iodure de cuivre (I) est utilisé pour générer l'espèce organométallique (à l'aide de tributylamine). Après élimination réductrice et régénération de l'espèce active en palladium, le composé est isolé avec un rendement maximal de 65%. Cette réaction est relativement capricieuse car en général les rendements sont moins élevés (de l'ordre de 40 %) malgré un dégazage préalable du solvant et des réactifs.

3.4.8.4. Propriétés spectrales des fluorophores **99** et **100**

Afin de vérifier la faisabilité du FRET, les spectres d'absorption ultraviolet et d'émission de fluorescence des composés **99** et **100** ont été étudiés dans le dioxane. Ils ont été superposés et sont présentés à la **Figure 168**.

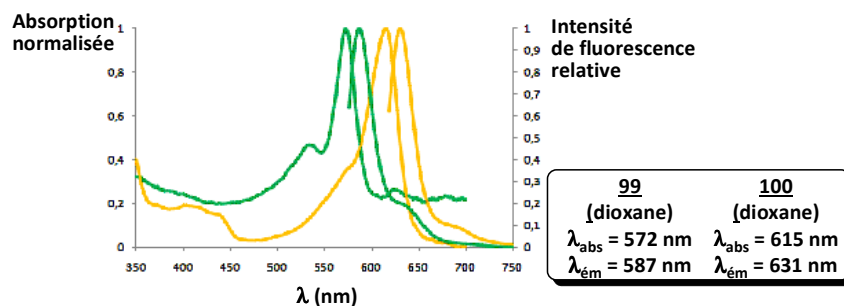


Figure 168 : Spectres d'absorption et d'émission des composés **99** (vert) et **100** (orange).

D'après les données expérimentales, le spectre d'émission de fluorescence du composé *mono*-substitué **99** recouvre le spectre d'absorption ultraviolet du composé *bis*-substitué **100**. Cela nous laisse à penser que ces deux composés forment un couple donneur/accepteur adéquat pour les expériences de FRET, tout comme cela avait été suggéré d'après les

3.4. Développement des marqueurs fluorescents

données spectrales sur les composés **87** et **90** issus des travaux du groupe de W. Dehaen.²⁶²

L'étape suivante consiste donc à déprotéger ces deux BODIPYs, ce qui permettra de libérer l'alcool primaire servant à une fonctionnalisation ultérieure adaptée aux réactions étudiées dans le nanolaboratoire.

3.4.8.5. Déprotection des fluorophores **99** et **100**

Le BODIPY donneur **99** a pu être déprotégé en utilisant 2,5 équivalents de méthoxylate de sodium (fraîchement acheté) afin de substituer du même coup l'atome de chlore (**Figure 169**).³⁶⁷ Le remplacement de l'atome de chlore est en effet nécessaire pour éviter de réagir avec le complexe organométallique qui sera utilisé pour le système impliquant le nanolaboratoire.

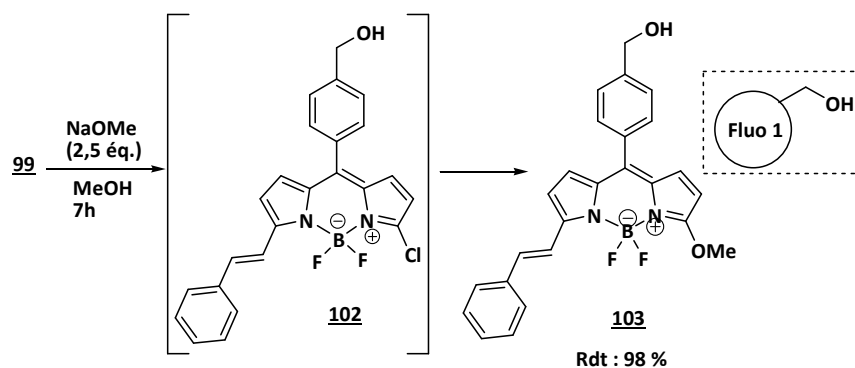


Figure 169 : Traitement du composé **99** au méthoxylate de sodium frais.

Le BODIPY **103** est obtenu avec un excellent rendement de 98 % après extraction acide quand du méthoxylate de sodium frais est utilisé. En effet, ce réactif est sensible à l'humidité et à tendance à se dégrader, notamment en hydroxyde de sodium, ce qui stoppe la réaction au niveau de

3.4. Développement des marqueurs fluorescents

l'intermédiaire **102**, caractérisé par spectroscopie RMN ^1H (**Figure 170**) et par spectrométrie de masse.

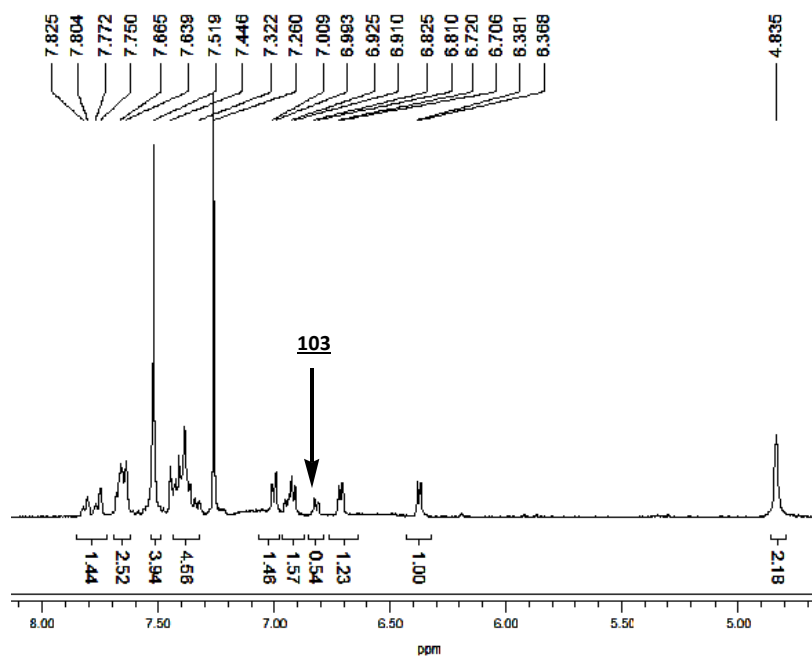


Figure 170 : Spectre RMN ^1H (300 MHz) de l'intermédiaire **102**.

De plus, il a été observé que ce composé **102** se forme bien en premier lieu dans le milieu réactionnel avant d'être transformé en la molécule désiré **103**.

Le BODIPY accepteur **100** a quant à lui été déprotégé au moyen de carbonate de potassium pour former l'alcool primaire **104** (**Figure 171**).

3.4. Développement des marqueurs fluorescents

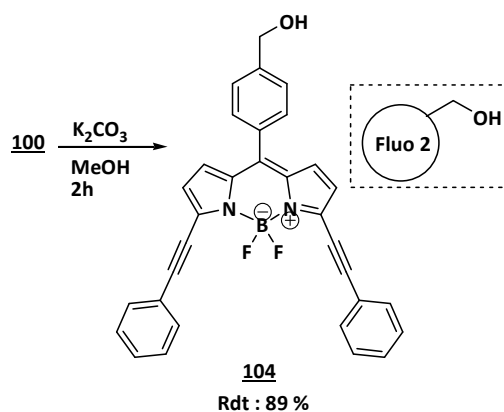


Figure 171 : Déprotection du BODIPY **100**.

Un excellent rendement de 89 % en alcool primaire **104** a été obtenu. Il faut remarquer que la réaction nécessite une purification par chromatographie sur gel de silice et que si le temps de réaction de deux heures est prolongé, le produit se dégrade.

3.4.9. Conclusions et perspectives

Le développement des fluorophores BODIPYs nous a permis d'accéder à deux molécules originales d'intérêt qui, *a priori*, formeraient le couple adéquat pour une application de la méthode analytique du FRET (**Figure 172**).

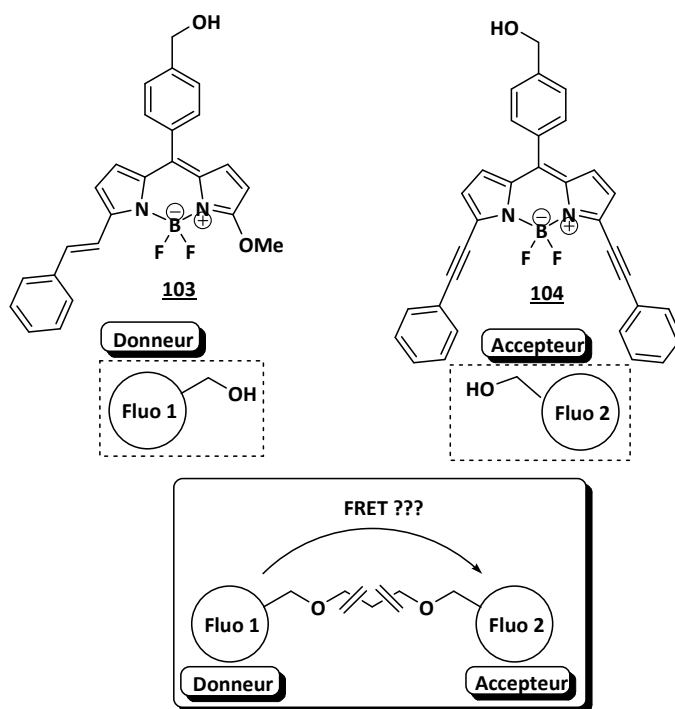


Figure 172 : Couple de fluorophores BODIPYs donneur et accepteur.

La prochaine étape est donc de vérifier la propriété attendue du FRET de ces deux composés au travers le développement des systèmes réactionnels que nous voulons mettre en œuvre pour le nanolaboratoire.

3.4. Développement des marqueurs fluorescents

3.5. Développement du système catalytique

3.5.1. Rappel du contexte

L'objectif du projet est de concevoir une surface permettant de catalyser une réaction chimique. La surface a déjà été modifiée en introduisant un espaceur (le trichlorosilane **9**) susceptible de pouvoir accrocher un ligand. Le greffage du ligand non-fluoré **68** a néanmoins montré que la stratégie d'accrochage utilisée lors de ce travail n'est pas optimale et qu'elle devra être revue. La **Figure 173** donne un aperçu global de ce qui a déjà été réalisé au niveau du travail de surface.

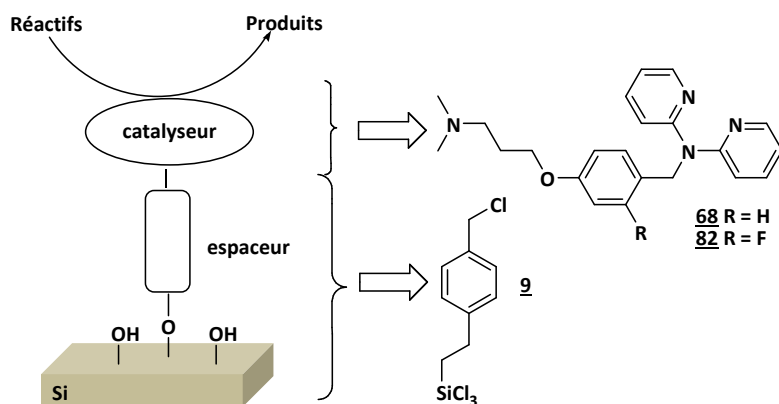


Figure 173 : Développement du nanolaboratoire.

Le travail envisagé dans cette partie est donc de concevoir des systèmes réactionnels adaptés, non seulement avec les substrats fluorescents qui viennent d'être synthétisés, mais aussi avec les ligands que nous avons développés.

Néanmoins, nous avons abordé cette approche en gardant à l'œil les problèmes relatifs à la décomplexation potentielle du métal et à sa diffusion en solution. Il serait en effet désolant de concevoir les substrats

3.5. Développement du système catalytique

réactionnels fluorescents adéquats pour les ligands dipyridine de type **68** ou **82** tout en ayant développé un système ancré sur la surface de silicium et de constater que la réaction ne fonctionne que dans la phase liquide, le solvant (« bulk »), à cause de la non-complexation du métal par les pyridines. Afin de parer à cet éventuel problème, nous avons décidé de nous lancer en parallèle sur une approche du projet ne nécessitant pas l'intervention de métaux. C'est pourquoi, le Dr. N. Lecat, durant son stage post-doctoral, s'est basée sur l'élaboration d'un système de type organocatalytique. Ce système pourra ainsi être greffé sur la surface et ne posera aucun problème relargage métallique dans la solution vu que le catalyseur est une espèce organique à part entière. C'est cette partie du travail qui va être décrite en premier lieu. Ensuite, nous décrirons la partie qui concerne l'établissement d'un système réactionnel basé sur une réaction de type organométallique.

Afin de préserver les sondes moléculaires BODIPYs, relativement longues à synthétiser, les réactions (organocatalytique ou de type organométallique) seront préalablement mises au points avec des composés non-fluorescents (composés modèles) qui pourront par la suite être fonctionnalisés par les marqueurs fluorescents de type BODIPY.

3.5.2. Réaction organocatalytique

3.5.2.1. Introduction

Nous avons décidé de nous engager sur l'étude de la réaction de condensation de Knoevenagel car cette réaction est relativement simple à mettre en œuvre au vu des nombreux exemples cités dans la littérature.³⁷⁴ Cette réaction a également déjà fait l'objet de nombreuses études quant à son hétérogénéisation.^{375,376,377} La réalisation de cette étude passera par le développement d'un nouveau ligand, simple et facile d'accès, et qui portera une fonction chimique susceptible d'être fonctionnalisée pour un accrochage sur la surface.

3.5.2.2. La condensation de Knoevenagel

La réaction d'un aldéhyde ou d'une cétone avec des composés portant un méthylène activé en présence d'une base faible est connue comme la condensation de Knoevenagel (**Figure 174**).

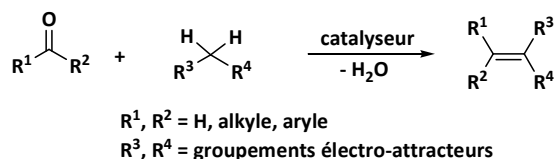


Figure 174 : Condensation de Knoevenagel.

-
- (374) Erkkilä, A.; Majander, I.; Pihko, P. M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5416-5470.
 (375) Hamper, B. C.; Gan, K. Z.; Owen, T. J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4973-4976.
 (376) Angeletti, E.; Canepa, C.; Martinetti, G.; Venturello, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1989**, 105-107.
 (377) Hasegawa, S.; Horike, S.; Matsuda, R.; Furukawa, S.; Mochizuki, K.; Kinoshita, Y.; Kitagawa, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2607-2614.

3.5. Développement du système catalytique (Knoevenagel)

Le catalyseur utilisé est une base, généralement une amine. C'est une réaction de type aldol, dont le mécanisme dépend de la base employée. Dans le cas d'une amine tertiaire, la formation d'un intermédiaire β -hydroxyldicarbonyl suivi de sa déshydratation est impliquée pour former le produit de condensation (**Figure 175**).

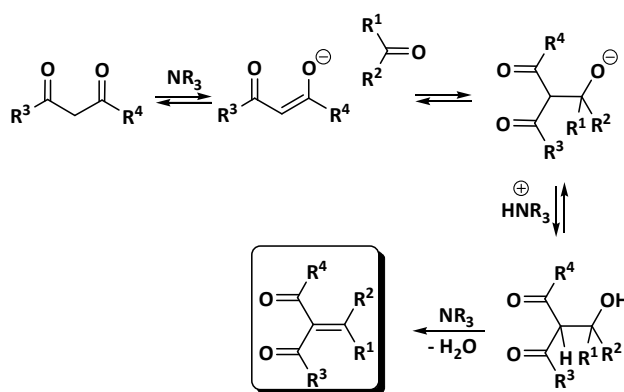


Figure 175 : Mécanisme de la condensation de Knoevenagel catalysée par une amine tertiaire.

Dans le cas d'une amine primaire ou secondaire, un sel d'iminium intermédiaire se forme par condensation avec le dérivé carbonylé (un co-catalyseur acide est souvent employé dans ces conditions de réaction), avant de subir une élimination 1,2 (**Figure 176**).

3.5. Développement du système catalytique (Knoevenagel)

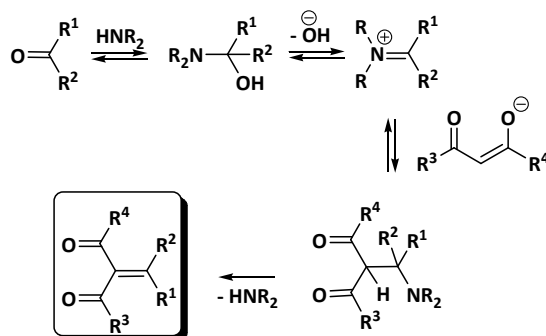


Figure 176 : Mécanisme de la condensation de Knoevenagel catalysée par une amine secondaire (ou primaire).

Cette activation du groupement carbonyle en cation iminium intermédiaire est un concept développé dans le cadre de nombreux travaux relatifs au domaine de l'organocatalyse.³⁷⁴ La condensation de l'amine secondaire sur le dérivé carbonylé conduit donc à la formation d'un cation iminium de caractère électrophile accru, abaissant l'énergie de l'orbitale LUMO du substrat³⁷⁸ et cet effet est comparable à une activation de la fonction électrophile par un acide de Lewis. L'utilisation d'un catalyseur de type imidazolidinone (également appelé catalyseur de MacMillan) a permis de réaliser plusieurs types de réaction organocatalysée, comme des cycloadditions de Diels-Alder,³⁷⁹ des cycloadditions 1,3-dipolaires^{380,381} ou bien des alkylations de Friedel-Crafts.³⁸²

(378) Lelais, G.; MacMillan, D. W. C. *Aldrichim. Acta* **2006**, 39, 79-87.

(379) Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4243-4244.

(380) Jen, W. S.; Wiener, J. J. M.; MacMillan, D. W. C. *Ibid.*, 9874-9875.

(381) Puglisi, A.; Benaglia, M.; Cinquini, M.; Cozzi, F.; Celentano, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2004, 567-573.

(382) Paras, N. A.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 4370-4371.

3.5. Développement du système catalytique (Knoevenagel)

3.5.2.3. Objectifs

Nous avons choisi d'étudier le catalyseur de MacMillan **106**, car celui-ci est facilement synthétisable à partir de dérivé d'acides aminés disponibles en abondance (**Figure 177**).³⁷⁹

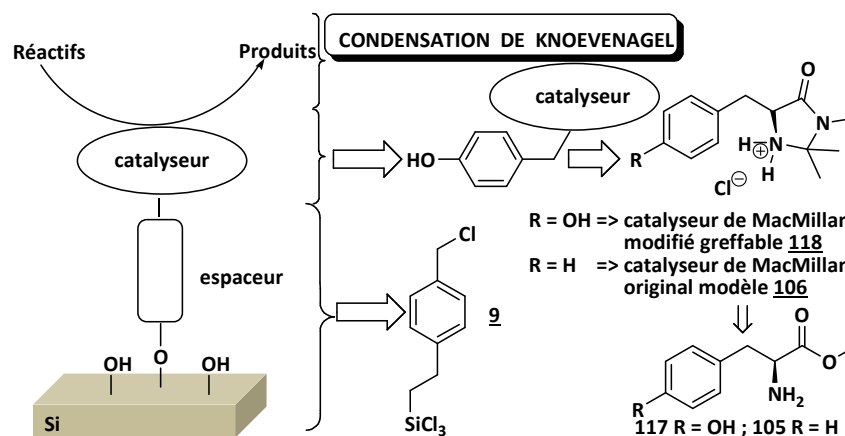


Figure 177 : Schématisation du nanolaboratoire et rétrosynthèse d'un catalyseur modifié et du catalyseur original de MacMillan.

Dans un premier temps, afin d'établir des conditions réactionnelles efficaces, la réaction va être étudiée en présence du catalyseur original **106**. Celui-ci, dépourvu de la fonction phénol, va nous servir à modéliser la réaction hétérogène en milieu homogène. Ensuite, en utilisant un catalyseur de MacMillan modifié **118** mais qui ne devrait pas influencer sur le bon déroulement de la réaction de condensation, nous pourrions établir ce système dans le nanolaboratoire proprement dit.

Les substrats que nous avons décidé d'utiliser pour l'étude de la condensation de Knoevenagel sont l'acide cyanoacétique **119** et le 3-hydroxybenzaldéhyde **109**. Ceux-ci pourront, par réaction de Mitsunobu et

3.5. Développement du système catalytique (Knoevenagel)

par réaction d'estérification de Fischer, être fonctionnalisés par les fluorophores (**Figure 178**).

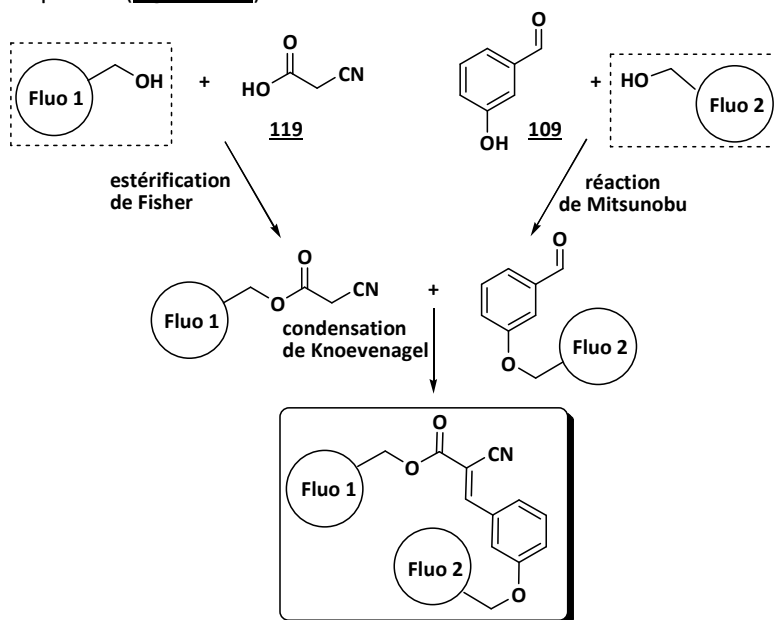


Figure 178 : Stratégie de synthèse envisagée pour réaliser une condensation de Knoevenagel suivie par le FRET.

Dans l'optique de préservation des précieux BODIPYs, les substrats modèles seront donc synthétisés à partir de l'alcool benzylique et du cyanoacétate d'éthyle **113**, composés disponibles commercialement.

3.5.2.4. Synthèse du catalyseur modèle **106**

Le Dr. N. Lecat a synthétisé le catalyseur de MacMillan³⁷⁹ **106** à partir de l'ester méthylique de la L-phénylalanine **105** et d'un excès de méthylamine dans l'éthanol à température ambiante pour former une amide qui est directement traitée par de l'acétone en présence d'une quantité catalytique d'acide *para*-toluènesulfonique (APTS) dans le méthanol. Après

3.5. Développement du système catalytique (Knoevenagel)

une nuit de réaction à température ambiante, l'oxazolidinone **106** est isolée avec un rendement de 83 % après précipitation dans l'éthanol en milieu acide (**Figure 179**).

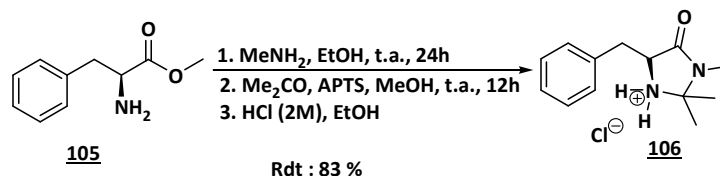


Figure 179 : Préparation du catalyseur de MacMillan **106**.

Ce catalyseur en main, nous devons maintenant tester son efficacité.

3.5.2.5. Mise au point des conditions expérimentales

L'étude de la condensation de Knoevenagel catalysée par le réactif de MacMillan a été initiée, par le Dr. N. Lecat, en utilisant le *p*-tolualdéhyde **107** et le *p*-nitrobenzaldéhyde **108** (**Figure 180**).

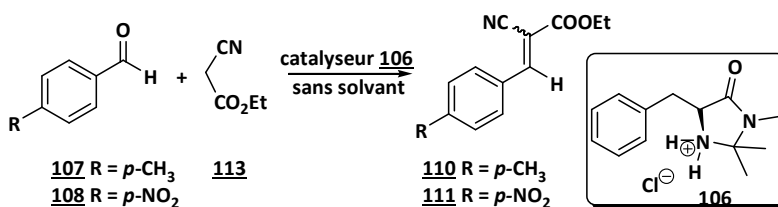


Figure 180 : Condensation de Knoevenagel catalysée par le réactif de MacMillan **106**.

La réaction a été effectuée en phase pure dans le cyanoacétate d'éthyle **113** (7,0 éq.) en présence de 10 mole % du catalyseur de MacMillan **106** (**Tableau 14**).³⁸³

(383) Halland, N.; Aburel, P. S.; Jorgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 661-665.

3.5. Développement du système catalytique (Knoevenagel)

Tableau 14 : Résultats de la condensation de Knoevenagel présentée à la **Figure 180**.

Entrée	R	Remarques	Temps de réactions	Produits	Rdt
1	<i>p</i> -CH ₃	/	8 jours	110	20 %
2	<i>p</i> -NO ₂	/	8 jours	111	29 %
3	<i>p</i> -NO ₂	Ajout de HOAc (0,1 éq.)	10 jours	111	27 %

La cinétique des deux réactions conduites en présence du réactif de MacMillan est très lente. En effet, elles ne sont pas totales après 8 jours d'agitation. Les composés **110** et **111** ont cependant été isolés avec un rendement de 20% et 29%, respectivement (**Tableau 14**, entrée 1 et 2). L'ajout d'acide acétique, permettant de catalyser la réaction de formation de l'iminium intermédiaire, n'a pas permis d'améliorer le rendement de la réaction. Seulement 27 % de produit **111** ont pu ainsi être isolé au bout de 10 jours de réaction.

Dans le but d'améliorer les résultats, le catalyseur de MacMillan sous forme de sel **106** a été traité par une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium (NaHCO₃) afin de libérer l'amine secondaire indispensable au bon déroulement de la réaction (**Figure 181**).

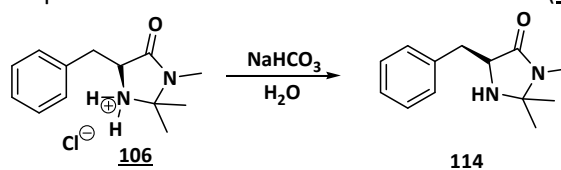


Figure 181 : Préparation du catalyseur de MacMillan sous forme organique **114**.

Ce catalyseur de MacMillan sous forme de base organique **114** a ensuite été testé en combinaison avec l'acide acétique comme *co*-catalyseur (**Figure 182**).

3.5. Développement du système catalytique (Knoevenagel)

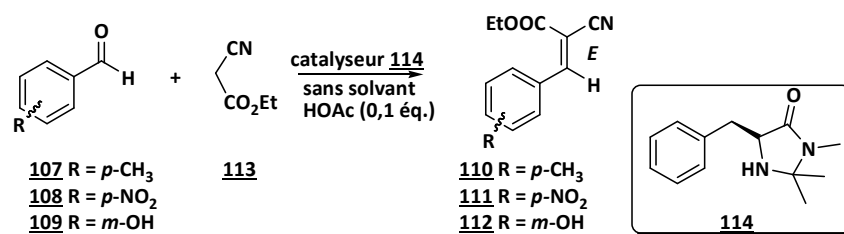


Figure 182 : Condensation de Knoevenagel catalysée par le réactif de MacMillan sous forme organique **114**.

Les résultats sont repris dans le **Tableau 15**.

Tableau 15 : Résultats de la condensation de Knoevenagel présentée à la **Figure 182**.

Entrée	R	Temps de réactions	Produits	Rdt
1	<i>p</i> -CH ₃	2h	110	76 %
2	<i>p</i> -NO ₂	2h	111	72 %
3	<i>m</i> -OH	2h	112	67 %

La cinétique de réaction ainsi que le rendement se sont avérés nettement améliorés. La conversion est en effet totale en 2h tandis que les rendements tournent autour de 70 % pour les trois dérivés testés. Les composés **110** à **112** ont tous été obtenus sous la forme d'un seul stéréoisomère *E* (d'après les analyses RMN ¹H de type NOESY (*Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy*)).

Pour mettre en place à l'échelle nanométrique la condensation de Knoevenagel, une réaction sans solvant n'est pas envisageable. De même, l'excès de cyanoacétate d'éthyle **113** rend les purifications des produits difficiles. En utilisant de l'éthanol ou de l'isopropanol comme solvant, le produit d'intérêt **112** a pu être obtenu avec d'excellents rendements (85 % ou 78 %) en un temps de réaction variant de 16h à 48h, respectivement (**Figure 183**).

3.5. Développement du système catalytique (Knoevenagel)

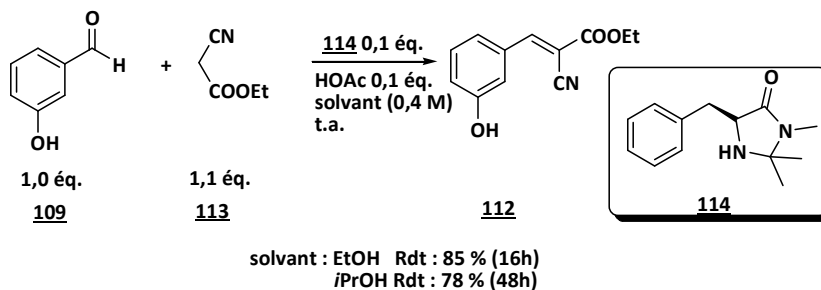


Figure 183 : Condensation de Knoevenagel optimisée.

L'isopropanol est préférable lors d'une réaction se déroulant sur une surface de silice car il ne dissout pas ce composé contrairement à l'éthanol. Ces conditions opératoires sont donc les meilleures concernant la mise au point du nanolaboratoire.

3.5.2.6. Condensation de Knoevenagel avec les composés modèles

Cette partie concerne l'établissement des conditions expérimentales de la réaction de Knoevenagel avec des substrats modèles, non-fluorescents à ce stade (**Figure 184**).

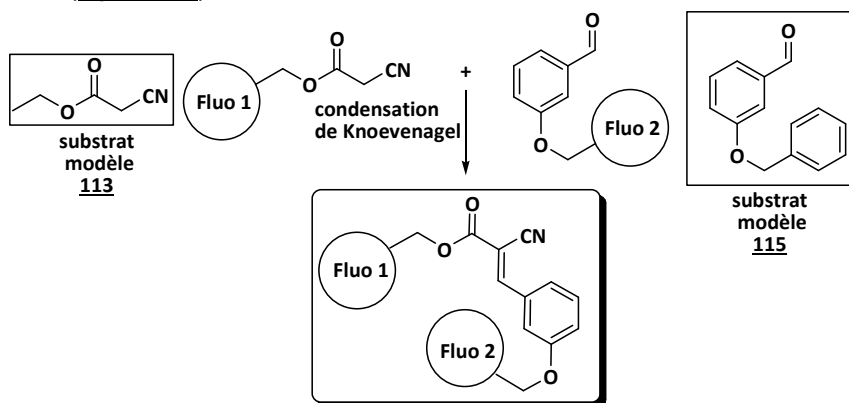


Figure 184 : Condensation de Knoevenagel impliquant les composés modèles **113** et **115**.

3.5. Développement du système catalytique (Knoevenagel)

L'introduction de l'alcool benzylique disponible commercialement et bon marché se fait par l'intermédiaire d'un couplage de Mitsunobu (**Figure 185**).

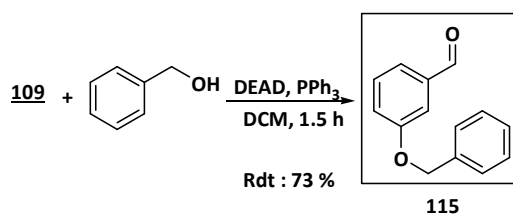


Figure 185 : Introduction par réaction de Mitsunobu de l'alcool benzylique sur le phénol **109**.

Les conditions de Mitsunobu classiques (DEAD, triphénylphosphine)³⁸⁴ ont ainsi permis d'isoler le composé **115** avec un rendement de 73 %, ce qui permet de penser que l'introduction du BODIPY fonctionnalisé par un alcool primaire est possible. La condensation de Knoevenagel entre les composés modèles **113** et **115** a dès lors été testée (**Figure 186**).

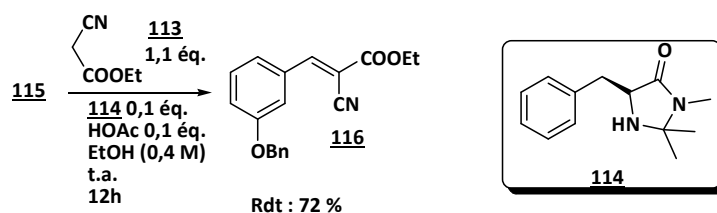


Figure 186 : Condensation de Knoevenagel entre les composés modèles **113** et **115**.

Le produit de condensation a bel et bien été isolé avec un excellent rendement de 72 % dans les conditions établies précédemment (l'acide acétique est utilisée comme co-catalyseur et l'éthanol comme solvant tandis que le catalyseur de MacMillan est utilisé sous sa forme basique **114**).

(384) Mitsunobu, O.; Yamada, M.; Mukaiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 935-939.

La prochaine étape consistera à développer la version hétérogénéisable du catalyseur de MacMillan et à effectuer la synthèse avec les composés BODIPYs.

3.5.2.7. Synthèse du catalyseur de MacMillan modifié **118**

Un protocole semblable à la synthèse du catalyseur de MacMillan **106** a été employé, en utilisant cette fois l'ester méthylique de la *L*-tyrosine **117** comme produit de départ (**Figure 187**).

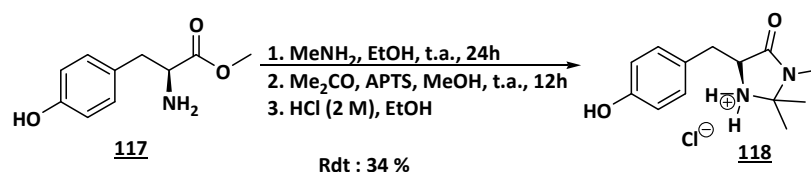


Figure 187 : Préparation du catalyseur de MacMillan **118** greffable sur surface de silicium.

Le catalyseur hétérogénéisable **118** est obtenu avec un rendement de 34 %. Ce faible rendement (comparé au rendement de 83 % obtenu pour la version homogène **106**) peut être expliqué par la solubilité accentuée de ce catalyseur dans l'eau, ce qui rend plus difficile son extraction lors des lavages.

3.5.2.8. Introduction des fluorophores sur les substrats

Les conditions opératoires de la condensation de Knoevenagel ont été établies via l'utilisation du catalyseur de MacMillan **106**. Celui-ci est facilement synthétisable à partir de l'ester méthylique de la *L*-phénylalanine **105**. Une version hétérogénéisable de ce catalyseur a également été préparée.

3.5. Développement du système catalytique (Knoevenagel)

L'introduction d'un motif moléculaire sensé mimer un des fluorophores de types BODIPYs a été réalisée avec succès au moyen d'une réaction de Mitsunobu.

Le prochain objectif sera donc d'introduire les fluorophores sur les substrats fonctionnalisables que sont l'acide cyanoacétique **119** et le 3-hydrobenzaldéhyde **109**. Cela nous permettra par la suite de vérifier si le FRET est applicable ou non au suivi d'une réaction confinée dans un milieu nanoscopique.

➤ Substrat donneur

Etant en possession du BODIPY donneur **103** déprotégé, il a été facile de le lier à un partenaire de réaction de Knoevenagel par réaction d'estérification en employant l'acide cyanoacétique **119** (**Figure 188**).

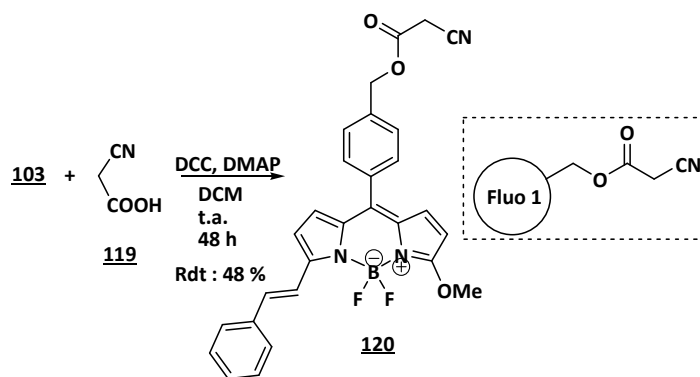


Figure 188 : Synthèse du substrat **120**, le premier partenaire fluorescent de la réaction de Knoevenagel.

Des conditions de type couplage peptidique ont été exploitées : un équivalent du BODIPY **103** est mis en solution avec un léger excès (1,1 éq.) de dicyclohexylcarbodiimide (DCC) et d'acide cyanoacétique **119** et avec une quantité catalytique de DMAP dans le dichlorométhane. Le

3.5. Développement du système catalytique (Knoevenagel)

substrat donneur **120** est ainsi isolé avec un rendement de 48%. La perte de rendement s'explique par le fait que la dicyclohexylurée (DCU), produit d'hydratation du DCC pendant la réaction, est extrêmement difficile à séparer du produit **120**.

➤ Substrat accepteur

L'introduction du motif réactionnel pour la réaction de Knoevenagel se fait par réaction de Mitsunobu entre l'alcool primaire **104** et le 3-hydroxybenzaldéhyde **109**, comme réalisé précédemment pour obtenir le composé modèle **115** (*Figure 189*).

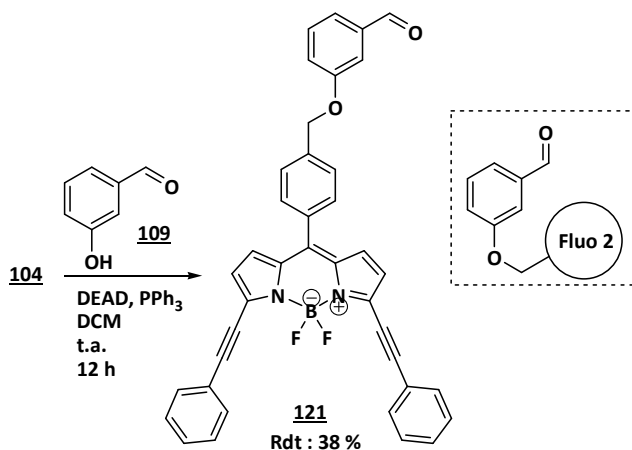


Figure 189 : Synthèse du substrat **121**, le second partenaire fluorescent de la réaction de Knoevenagel.

Le substrat **121** a été isolé avec un rendement de 38 %. Ce faible rendement pourra être augmenté en utilisant des agents de couplage modifiés qui pourront ainsi être facilement retirés du milieu réactionnel.

3.5. Développement du système catalytique (Knoevenagel)

3.5.2.9. Réaction de Knoevenagel homogène et vérification du FRET

La réaction a été conduite entre les deux substrats **120** et **121** selon les conditions opératoires établies sur les composés modèles. Cependant, afin d'améliorer la solubilité des réactifs, du dichlorométhane a dû être rajouté (**Figure 190**).

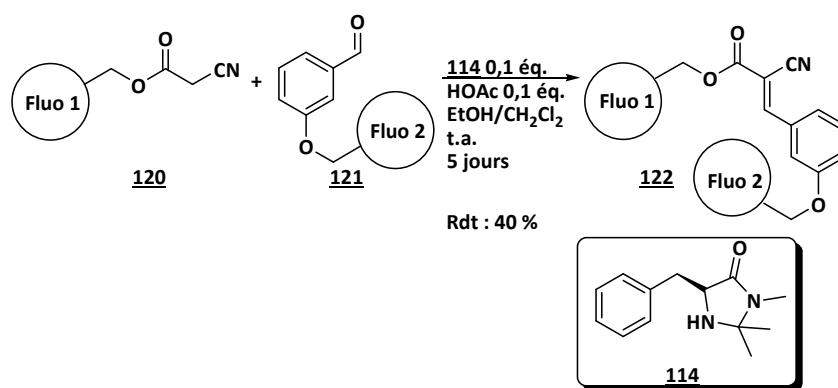


Figure 190 : Condensation de Knoevenagel entre les substrats donneur **120** et accepteur **121**.

La réaction, bien que très lente (5 jours de réaction pour une conversion de seulement 70 %) a permis de former le composé **122** fonctionnalisé par les deux BODIPYs (sa structure est présentée à la **Figure 191**) avec un rendement de 40 %.

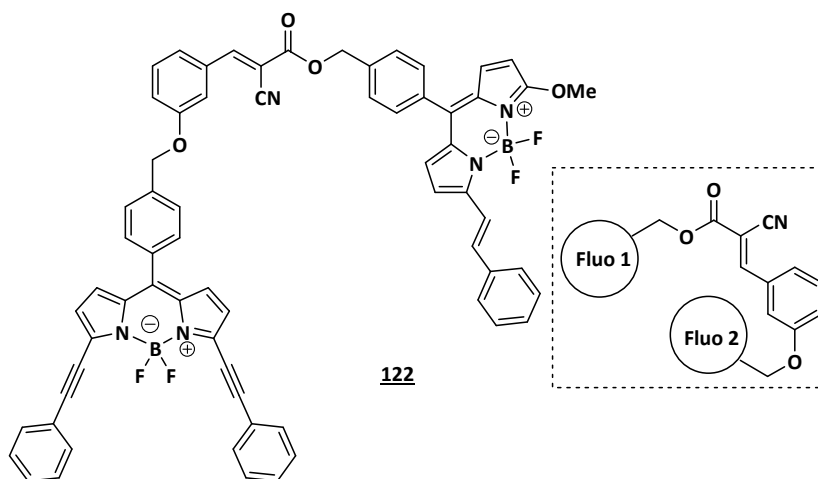


Figure 191 : Structure du BODIPY **122** portant les deux fluorophores BODIPYs.

Le spectre d'émission de fluorescence de cette molécule **122** a été mesuré dans le dioxane à la longueur d'onde d'excitation du substrat donneur, soit à 570 nm, et est superposé avec celui du substrat accepteur **100** (**Figure 192**).

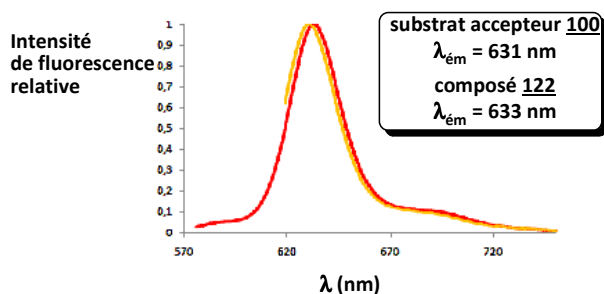


Figure 192 : Superposition du spectre d'émission de fluorescence dans le dioxane du substrat accepteur **100** (rouge) avec celui du composé **122** (orange) issu de la réaction de Knoevenagel ($\lambda_{\text{ex}} = 570 \text{ nm}$).

Les deux spectres se révèlent identiques. Cela indique donc qu'il y a bien un transfert d'énergie (FRET) entre les deux fluorophores présents sur la molécule **122**.

3.5.2.10. Conclusions et perspectives

Le Dr. N. Lecat a mis au point une réaction de condensation de Knoevenagel, catalysée par le réactif de MacMillan. Cette réaction a été effectuée en présence de substrats dérivatisés par deux BODIPYs choisis comme couple de FRET (**Figure 190**). La faisabilité de la réaction de Knoevenagel nous a confirmé que ces deux BODIPYs sont bel et bien des fluorophores adéquats pour la méthodologie du FRET qui est étudiée pour servir de technique analytique pour suivre la réaction dans un nanolaboratoire. La synthèse d'un catalyseur de MacMillan modifié **118** permet d'envisager le déroulement de cette réaction sur une surface de silicium une fois le protocole de greffage mis au point.

En attendant, fort de ces premiers résultats, nous allons aborder la seconde partie de ce chapitre consacré au développement du système catalytique que nous voulons établir dans le nanolaboratoire. Cette seconde partie traite des travaux relatifs à l'établissement d'une réaction de type organométallique (où donc un métal – le palladium – intervient) sur la nanosurface de silicium. Nous avons décidé d'étudier la réaction de couplage de Suzuki, qui comme nous allons le décrire, est une réaction suscitant un grand intérêt à tout ceux qui s'investissent dans la synthèse de nouveaux composés.

3.5.3. Réaction organométallique : Suzuki

3.5.3.1. Introduction

La réaction de Suzuki,¹¹⁵ qui fait intervenir des dérivés du bore comme espèce organométallique, est une réaction de couplage formant des nouvelles liaisons carbone-carbone. Son principal avantage réside en l'utilisation de boronates ou d'acides boroniques, aisément accessibles, stables et peu toxiques, contrairement à d'autres espèces organométalliques comme par exemple, celles dérivées de l'étain. Elle a été employée au cours de plusieurs synthèse totale.^{385,386} L'exemple ci-dessous présente un couplage de Suzuki dans l'étape de macrocyclisation du (+)-phomactine A,³⁸⁷ un diterpène antagoniste d'un agent responsable de la formation des plaquettes sanguines (**Figure 193**).

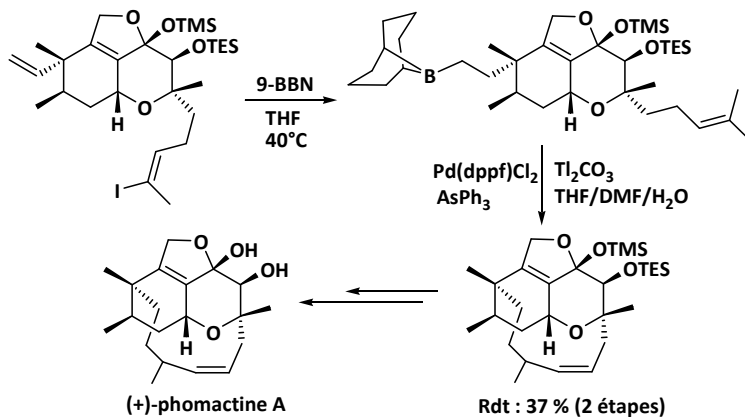


Figure 193 : Etape de macrocyclisation *via* un couplage de Suzuki dans la synthèse totale du (+)-phomactine A.

(385) Garg, N. K.; Sarpong, R.; Stoltz, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13179-13184.

(386) Evans, D. A.; Starr, J. T. *Ibid.* **2003**, *125*, 13531-13540.

(387) Mohr, P. J.; Halcomb, R. L. *Ibid.*, 1712-1713.

3.5. Développement du système catalytique (Suzuki)

Une base est nécessaire pour transformer l'espèce organo-borée en borate réactif envers l'étape de transmétallation. En effet, l'atome de bore possède une électronégativité ($\chi = 2,04$) proche de celle du carbone ($\chi = 2,55$) qui rend le résidu organique de cet espèce organo-borée trop peu réactif pour subir l'étape de transmétallation. Cela assure cependant une excellente compatibilité avec un grand nombre de groupements fonctionnels. Dans l'exemple de la **Figure 193**, la base (en l'occurrence un dérivé du thallium³⁸⁸) sert plutôt à la formation d'une espèce alcoxy-palladiée.

L'une des évolutions les plus récentes de la réaction de Suzuki concerne l'utilisation d'une nouvelle espèce borée à la place des acides boroniques traditionnels.^{389,390} En effet, les trifluoroborates de potassium représentent une forme plus stable de l'espèce borée et limitent la décomposition observée de certains acides boroniques,³⁹¹ tout en augmentant la réactivité du résidu organique par rapport aux acides boroniques correspondants.³⁹² Ainsi, en utilisant des sels de diazonium comme partenaire électrophile de la réaction de Suzuki, ces couplages peuvent se faire sans ligands et sans base. La **Figure 194** présente deux réactions de Suzuki classiques^{393,394} (entre un acide boronique et un dérivé halogéné) et la réaction correspondante impliquant les sels de diazonium et de trifluoroborates.³⁸⁹

(388) Sato, M.; Miyaoura, N.; Suzuki, A. *Chem. Lett.* **1989**, 18, 1405-1408.

(389) Darses, S.; Michaud, G.; Genêt, J.-P. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1875-1883.

(390) Molander, G. A.; Ellis, N. *Acc. Chem. Res.* **2007**, 40, 275-286.

(391) Knapp, D. M.; Gillis, E. P.; Burke, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 6961-6963.

(392) Darses, S.; Genêt, J.-P. *Tetrahedron Letters* **1997**, 38, 4393-4396.

(393) Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2413-2416.

(394) Shaughnessy, K. H.; Booth, R. S. *Org. Lett.* **2001**, 3, 2757-2759.

3.5. Développement du système catalytique (Suzuki)

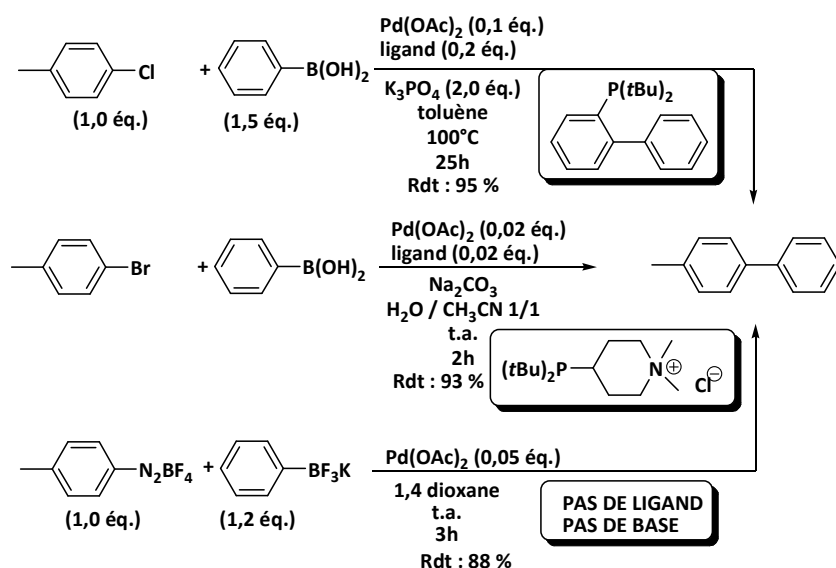


Figure 194 : Comparaison de deux réactions de Suzuki classiques avec la réaction impliquant les sels de diazonium et de trifluoroborate.

Bien que les rendements soient similaires dans les trois cas, cette dernière réaction ne nécessite pas des ligands solubles dans l'eau ou encombrés, ni de bases et se déroule à température ambiante.

3.5.3.2. Objectifs

Cette réaction de Suzuki, sans phosphines ni bases, impliquant par conséquent des substrats activés, va donc être envisagée comme système à étudier dans le nanolaboratoire ciblé par notre projet (**Figure 195**).

3.5. Développement du système catalytique (Suzuki)

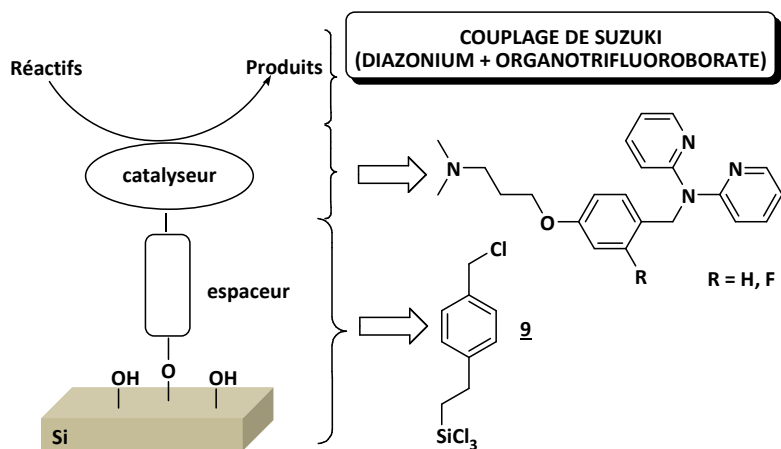


Figure 195 : Etat d'avancement dans la construction du nanolaboratoire.

Les complexes de palladium vont en effet pouvoir se fixer sur le ligand qui est déjà présent sur la surface.

Par ailleurs, nous pouvons maintenant nous baser sur le couple donneur/accepteur pour envisager le suivi de la réaction par FRET dans un nanolaboratoire. Les partenaires de la réaction de Suzuki (sel de diazonium et organotrifluoroborate) vont ainsi devoir être greffés sur les deux fluorophores (**Figure 196**).

3.5. Développement du système catalytique (Suzuki)

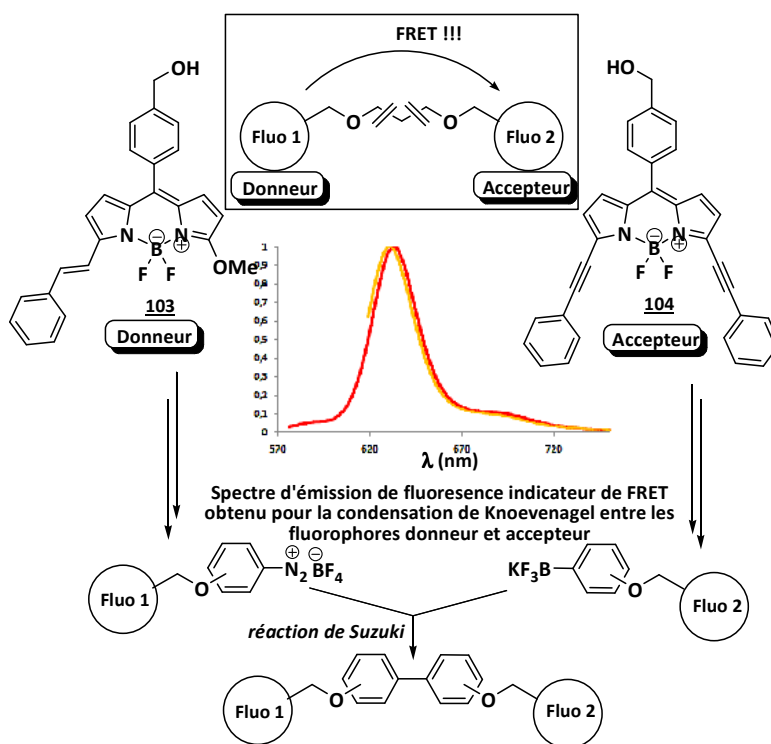


Figure 196 : Application attendue pour la réaction de Suzuki du couple de BODIPYs conformes à la technique du FRET.

Le développement de l'étude portant sur l'application de la réaction de Suzuki a été organisé en deux temps. Tout d'abord, des substrats modèles (de type sels de diazonium ainsi que des organotrifluoroborates) vont être ciblés. Ensuite, des substrats susceptibles d'être accrochés au couple de BODIPYs donneur/accepteur vont être conçus et testés.

3.5.3.3. Synthèse des substrats modèles

➤ Tétrafluoroborate diazonium

Les premiers partenaires nécessaires au couplage de Suzuki sont les sels de diazonium stables et portant un contre-anion tétrafluoroborate. Ceux-ci sont synthétisés par ajout de nitrite de *tert*-butyle et de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ sur un dérivé aminé aromatique.³⁹⁵

Le premier substrat commercial qui a été choisis est la 4-amino-méthyle-aniline **123** où le motif amine en position benzylique doit d'abord être protégé avant de former le sel de diazonium.

De façon surprenante, la protection avec un équivalent d'anhydride acétique de cette molécule **123** fourni uniquement le dérivé *bis*-protégé **125**. Aucune trace du dérivé *mono*-protégé **124** normalement attendu (dû au caractère nucléophile théoriquement plus faible de la fonction aniline par rapport à la fonction amine primaire) n'est observée (**Figure 197**).

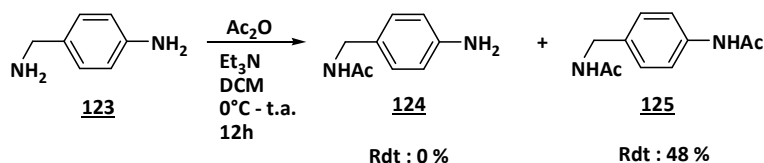


Figure 197 : Obtention du dérivé *bis*-protégé **125**.

Une autre stratégie consiste à partir d'un réactif qui possède l'aniline sous une forme protégée, par exemple par un groupement nitro, et qui pourrait donc libérer l'aniline par simple hydrogénation (**Figure 198**).

(395) Doyle, M. P.; Bryker, W. J. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 1572-1574.

3.5. Développement du système catalytique (Suzuki)

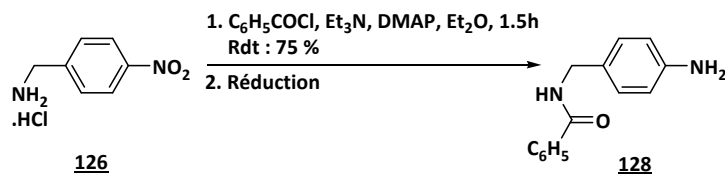


Figure 198 : Protection de l'amine primaire et réduction du groupement nitro de la 4-nitrobenzylamine **126**.

Bien que l'acylation de la 4-nitrobenzylamine **126** soit directe (75 % de rendement), la réduction du groupement nitro a demandé une optimisation (**Tableau 16**).

Tableau 16 : Formation de l'aniline **128** par réduction du groupement nitro.

Entrée	Conditions	Rdt
1	H ₂ , Pd/C, EtOH	dég.
2	Zn, H ₂ NNH ₂ .H ₂ O, HCOOH, MeOH	dég.
3	PMHS (4,0 éq.), Pd(OAc) ₂ (0,05 éq.), KF (2,0 éq.), H ₂ O/THF 2/5, 30 min	91 %

En effet, les conditions classiques d'hydrogénation en présence de palladium sur charbon ou en présence de zinc et de formate d'hydrazinium³⁹⁶ ont conduites toutes deux à la formation de produits de décomposition non-identifiables.

L'emploi d'acétate de palladium avec le PMHS à quant à lui permis de réduire le groupement nitro avec un excellent rendement de 91 % au bout de 30 minutes de réaction dans le THF avec du fluorure de potassium aqueux.³⁹⁷ Cette réduction passe par la formation de nanoparticules (NPs) de palladium encapsulées dans le polysiloxane. Ces NPs ont été décrites

(396) Gowda, S.; Kempe, B. K.; Gowda, D. C. *Synthetic Communications* **2003**, 33, 281-289.

(397) Rahaim, R. J.; Maleczka, J. R. E. *Org. Lett.* **2005**, 7, 5087-5090.

3.5. Développement du système catalytique (Suzuki)

dans la littérature pour des travaux de réduction d'oléfine.³⁹⁸ L'excès de PMHS sert donc à stabiliser les NPs et à transférer l'hydrogène pour réduire, dans ce cas, le groupement nitro. Le fluorure sert quant à lui à accélérer le transfert d'hydrogène en formant un silicate hypervalent qui a dès lors tendance à perdre plus facilement ses hydrogènes (**Figure 199**).³⁰⁵

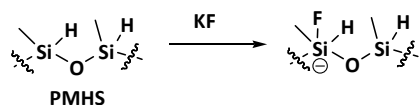


Figure 199 : Formation d'un silicate de PMHS plus enclin à donner son hydrogène que le PMHS non-activé.

Le sel de diazonium **129** est ensuite formé au moyen de nitrite de *tert*-butyle et de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (**Figure 200**).³⁹⁵

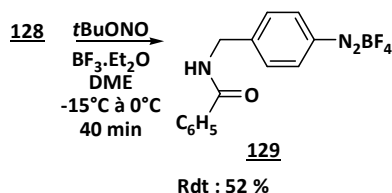


Figure 200 : Synthèse du diazonium **129**.

Ce sel a précipité dans le milieu réactionnel et a été récupéré avec un rendement moyen de 52 %. A titre de comparaison, le sel de diazonium **131** a été isolé avec un rendement de 98 % à partir de la *p*-nitro-aniline commerciale **130** (**Figure 201**).

(398) Chauhan, B. P. S.; Rathore, J. S.; Bando, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8493-8500.

3.5. Développement du système catalytique (Suzuki)

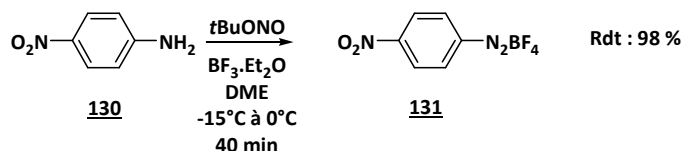


Figure 201 : Synthèse du tétrafluoroborate de diazonium **131**.

Ces deux substrats ont la caractéristique d'être difficilement solubles dans les solvants organiques à cause de leur caractère ionique.

➤ Organotrifluoroborates de potassium

Deux méthodes sont envisagées pour la synthèse des organotrifluoroborates de potassium, second partenaire de la réaction de Suzuki. La première³⁸⁹ repose sur un échange métal-halogène d'un bromure aromatique par le *n*-butyl lithium avant l'ajout de borate d'isopropyle (formant ainsi l'acide boronique correspondant après hydrolyse) et d'hydrogénofluorure de potassium (KHF_2). La seconde méthode consiste à passer par l'intermédiaire d'un ester boronique qui peut être obtenu par borylation de l'halogénure d'aryle correspondant par le pinacolborane et isolé par chromatographie sur gel de silice. Cette réaction de couplage évite l'emploi d'une réaction de transmétallation par un alkylolithien et peut être mise en route dans des conditions relativement douces.

Un protocole de la littérature utilise une source de palladium (II) et de la DPEphos comme ligand pour générer le système catalytique.³⁹⁹ L'ester boronique **133** est ensuite transformé en organotrifluoroborate de potassium par traitement avec l'hydrogénofluorure de potassium dans un mélange protique méthanol/eau. Dans les deux cas, le sel **134** est obtenu

(399) Broutin, P.-E.; Cerna, I.; Campaniello, M.; Leroux, F.; Colobert, F. *Org. Lett.* **2004**, 6, 4419-4422.

3.5. Développement du système catalytique (Suzuki)

par précipitation dans un mélange acétone/éther diéthylique (**Figure 202**).⁴⁰⁰

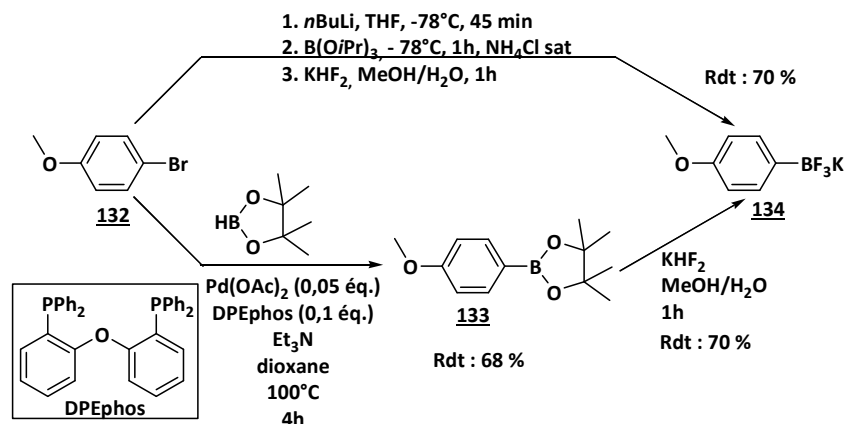


Figure 202 : Synthèse de l'organotrifluoroborate **134** par deux méthodes.

La première méthode permet d'obtenir l'organotrifluoroborate **134** avec un bon rendement de 70 % tandis que la réaction de borylation catalysée par le palladium donne un rendement global de 48 % sur les deux étapes.

Un second organotrifluoroborate de potassium **136** a été synthétisé à partir du composé commercial **135** porteur d'une chaîne chlorométhyle (**Figure 203**).

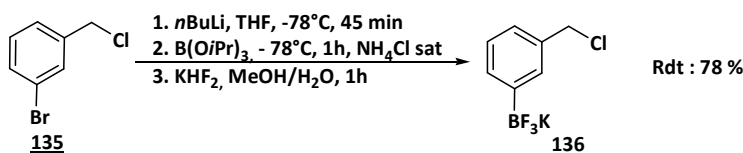


Figure 203 : Synthèse du composé **136**.

La réaction de transmétallation halogène-lithium est réalisée à basse température et les conditions de cette réaction montre que l'organolithien résultant est stable à cette température et compatible avec la fonction

(400) Matteson, D. S.; Kim, G. Y. *Ibid.* **2002**, 4, 2153-2155.

chlorée en position benzylique. Un excellent rendement de 78 % a en effet été obtenu en produit **136**.

3.5.3.4. Couplage de Suzuki entre les deux substrats modèles **131** et **134**

Le couplage de Suzuki entre 1,2 équivalents d'organotrifluoroborate de potassium **102** et un équivalent de sel de diazonium **108** en présence d'une quantité catalytique d'acétate de palladium dans le dioxane permet d'obtenir une conversion totale au bout de 4h (**Figure 204**).³⁹²

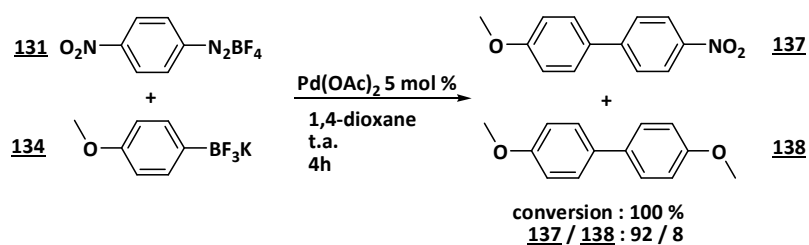


Figure 204 : Couplage de Suzuki entre le sel de diazonium **131** et l'organotrifluoroborate **134**.

Le produit de couplage attendu **137** ainsi que le produit d'homocouplage **138** (provenant de la réduction du palladium (II) par le composé organométallique **134** pour générer l'espèce de palladium (0) catalytiquement active) sont générés au cours de la réaction.

3.5.3.5. Fonctionnalisation des modèles

Les sels obtenus jusqu'ici ont le principal défaut d'être insolubles dans la plupart des solvants organiques ce qui complique leur utilisation. C'est pourquoi une méthode a été tout d'abord développée pour échanger le

3.5. Développement du système catalytique (Suzuki)

cation potassium par un cation tétrabutyle ammonium dans le cas des organotrifluoroborates (**Figure 205**).³²⁶

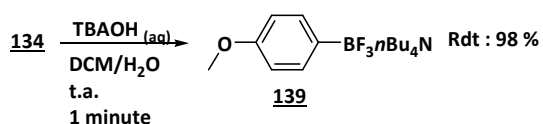


Figure 205 : Echange de contre-ion sur le dérivé organotrifluoroborate **134**.

Cette échange de contre-cation s'effectue au moyen d'hydroxyde de tétrabutyle ammonium aqueux dans le dichlorométhane et fourni le sel organique **139** soluble dans les solvants usuels avec un rendement quasi-quantitatif. Cependant, bien que cela résolve le problème pour les anions organotrifluoroborates, les composés de type diazonium ne peuvent pas subir ce type d'échange permettant d'accroître leur solubilité en milieu organique.

La stratégie envisagée pour introduire les sondes fluorescentes repose donc sur la fonctionnalisation des dérivés donneur **103** et accepteur **104** en bromure aromatique (pour synthétiser l'organotrifluoroborate) et en aniline (pour synthétiser le diazonium) (**Figure 206**).

3.5. Développement du système catalytique (Suzuki)

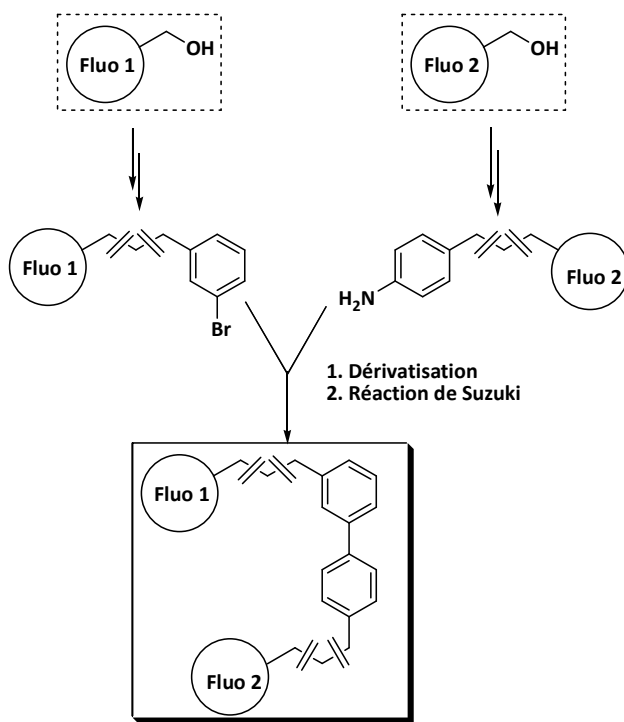


Figure 206 : Stratégie adoptée pour générer des substrats fluorescents de la réaction de Suzuki.

Cette approche nous permettra d'introduire le caractère ionique des deux substrats en dernière étape de synthèse (avant le couplage final) afin de nous épargner les problèmes de solubilité de ces sels.

➤ Organotrifluoroborates de potassium

Pour ne pas gaspiller les précieux BODIPYs, c'est l'alcool 3-bromobenzyle qui est d'abord employé comme modèle pour former le composé **141** selon une réaction d'étherification de Williamson (**Figure 207**).

3.5. Développement du système catalytique (Suzuki)

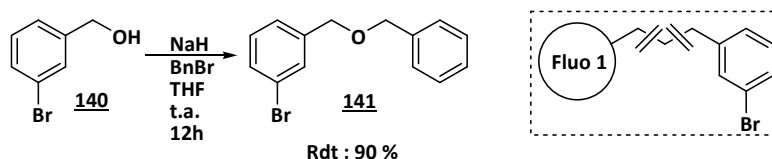


Figure 207 : Synthèse du composé **141**.

La réaction d'étherification réalisée à l'aide d'hydrure de sodium dans le tétrahydrofurane est quasiment quantitative.

Le dérivé bromé **141** a ensuite été engagé dans la séquence utilisant une réaction de transméallation brome lithium mais nous n'avons pas pu isoler le sel de tétrafluoroborate de potassium correspondant **142**. Seules des espèces insolubles ont été formées et n'ont dès lors pas pu être identifiées (**Figure 208**).

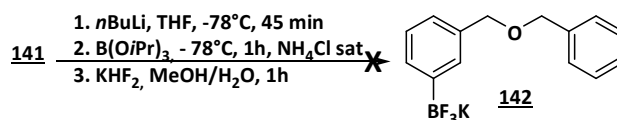


Figure 208 : Tentative de formation de l'organotrifluoroborate **142**.

Nous avons néanmoins décidé de ne pas poursuivre cette voie utilisant une base forte et très nucléophile car elle risquait de se révéler incompatible avec la structure relativement sensible d'un BODIPY.

La seconde voie utilisant une réaction de couplage palladocatalysée semblait plus adaptée à ce type de substrat et nous l'avons donc explorée sur le substrat modèle **141** (**Figure 209**).

3.5. Développement du système catalytique (Suzuki)

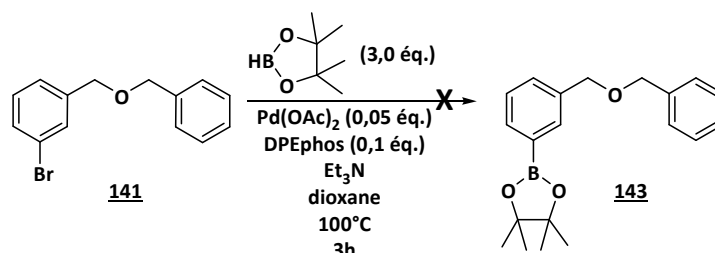


Figure 209 : Borylation du composé **141**.

Malheureusement, bien que la conversion du produit de départ soit complète après 3h de réactions dans le dioxane, il n'a pas été possible d'isoler le produit **143** au terme de la purification par chromatographie sur gel de silice. Le brut réactionnel s'est en effet dégradé sur la silice en produits de décomposition non identifiables.

3.5.3.6. Conclusions et perspectives

La réaction de Suzuki entre les dérivés activés de type organotrifluoroborate de potassium et les sels de diazonium a été étudiée. Les problèmes de synthèse relatifs au caractère ionique de ces substrats sont un obstacle au développement de la réaction de Suzuki. Afin de ne pas perdre trop de temps dans l'établissement de nouvelles conditions, nous avons décidé de ne plus utiliser ce type de composés difficilement manipulables à cause de leur faible solubilité dans les solvants organiques. Nous ne nous sommes donc pas embarqués dans la modification des sels de diazonium en vue de leur fonctionnalisation par des substrats fluorescents. Les efforts vont plutôt être concentrés sur la mise en œuvre d'un système catalytique (impliquant toujours des dérivés du palladium) présentant des substrats activés plus faciles d'accès. Nous avons dès lors pensé que la réaction bien connue de Tsuji-Trost sur des dérivés de type carbonates (*vide*

3.5. Développement du système catalytique (Suzuki)

infra) pourrait très bien remplacer la réaction de Suzuki entre les sels de diazonium et les organotrifluoroborates de potassium.

3.5.4. Réaction organométallique : Tsuji-Trost

3.5.4.1. Introduction

Depuis la découverte de la réactivité des complexes π -allyliques de palladium, la réaction de Tsuji-Trost a connu un vif succès. Ainsi, par exemple, la synthèse de l'hamigeran B,⁴⁰¹ un agent antiviral à faible cytotoxicité pour les cellules saines, requiert une réaction d'alkylation allylique asymétrique entre un dérivé de la 2-méthylcyclopentanone et l'acétate d'allyle (**Figure 210**).

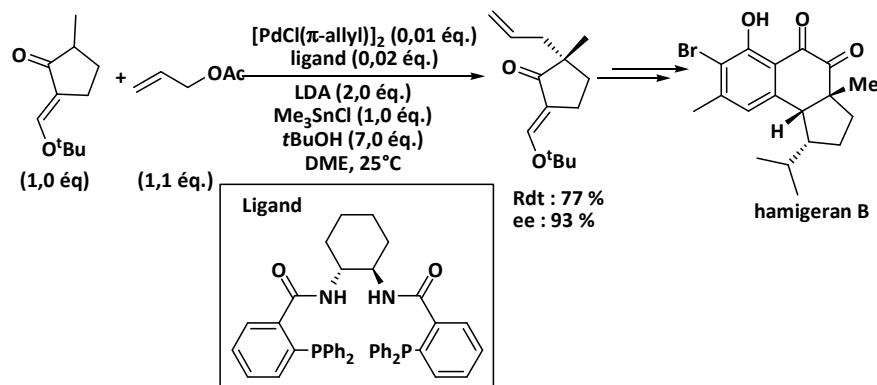


Figure 210 : Réaction d'alkylation allylique asymétrique dans la synthèse totale de l'hamigeran B.

Cette réaction d'allylation de Tsuji-Trost est conduite en présence d'un ligand chiral de type diphosphine (ligand de Trost), de diisopropylamide de lithium comme base et de chlorure de triméthylétain comme additif.^{402,403} Cet additif est utilisé pour réaliser une transmétallation de

(401) Trost, B. M.; Pissot-Soldermann, C.; Chen, I.; Schroeder, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4480-4481.

(402) Trost, B. M.; Schroeder, G. M. *Ibid.* **1999**, *121*, 6759-6760.

(403) Trost, B. M.; Keinan, E. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2591-2594.

3.5. Développement du système catalytique (Tsuji-Trost)

l'énolate lithié et donner intermédiairement un énolate d'étain qui réagit par la suite avec le complexe π -allyle de palladium (II) chiral. Cette réaction permet d'obtenir le synthon désiré avec un excès énantiomérique de 93 %. Le cycle catalytique de la réaction comprend deux étapes principales. La première est l'addition oxydante qui consiste en une attaque nucléophile du complexe de palladium (0) sur le substrat pour conduire à la formation du complexe π -allylique de palladium (II). Cette étape est réalisée avec une inversion de configuration au niveau du carbone portant le groupement Y (**Figure 211**).

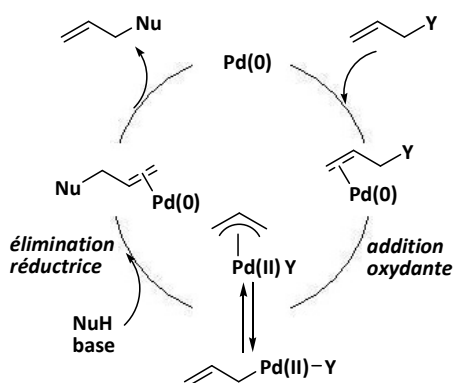


Figure 211 : Mécanisme de la réaction de Tsuji-Trost.

La deuxième étape majeure du cycle catalytique est l'attaque du nucléophile préalablement activé par une base, ce qui régénère le palladium (0) (élimination réductrice). Un nucléophile à caractère mou (énolate stabilisé) va réagir directement sur le ligand π -allyle et sur la face opposée au palladium (attaque en *anti*) ce qui va mener à un produit final possédant une rétention globale de configuration. Un nucléophile plutôt dur (organométallique) se coordonne préalablement sur le palladium avant de se transférer sur le carbone, ce qui conduit à un produit final ayant une inversion globale de configuration.

3.5. Développement du système catalytique (Tsuji-Trost)

Dans le cas des carbonates, d'époxydes vinyliques ou de diols α, β -vinyliques, la réaction se déroule dans un milieu neutre en l'absence de base externe.^{404,405} Une macrocyclisation de Tsuji-Trost en milieu neutre a été par exemple utilisée dans la synthèse totale du (+)-FR182877, un anticancéreux d'origine bactérienne (**Figure 212**).⁴⁰⁶

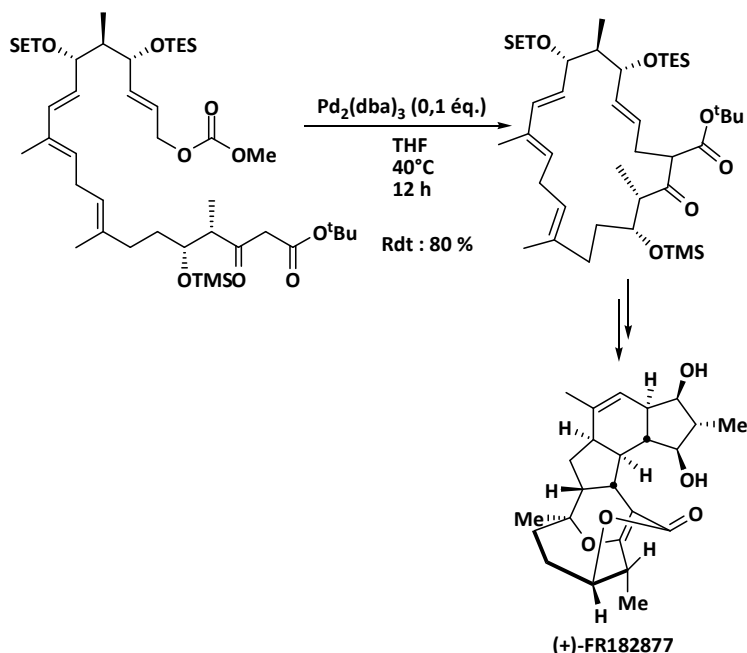


Figure 212 : Macrocyclisation de Tsuji-Trost en milieu neutre.

L'alcoolate formé lors de la formation du complexe π -allylique sert de base catalytique interne. Ce système permet de mettre en oeuvre une réaction de Tsuji-Trost se déroulant sans additifs (base) et dans des conditions relativement douces, ce qui est recherché dans l'établissement du nanolaboratoire.

(404) Tsuji, J.; Shimizu, I.; Minami, I.; Ohashi, Y. *Ibid.* **1982**, 23, 4809-4812.

(405) Fürstner, A.; Weintritt, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 2817-2825.

(406) Vosburg, D. A.; Vanderwal, C. D.; Sorensen, E. J. *Ibid.* **2002**, 124, 4552-4553.

3.5. Développement du système catalytique (Tsuji-Trost)

3.5.4.2. Objectifs

La mise au point d'une réaction de Tsuji-Trost entre un carbonate allylique et un nucléophile adaptés aux propriétés physico-chimique du FRET est donc l'objectif recherché de cette partie du projet (**Figure 213**).

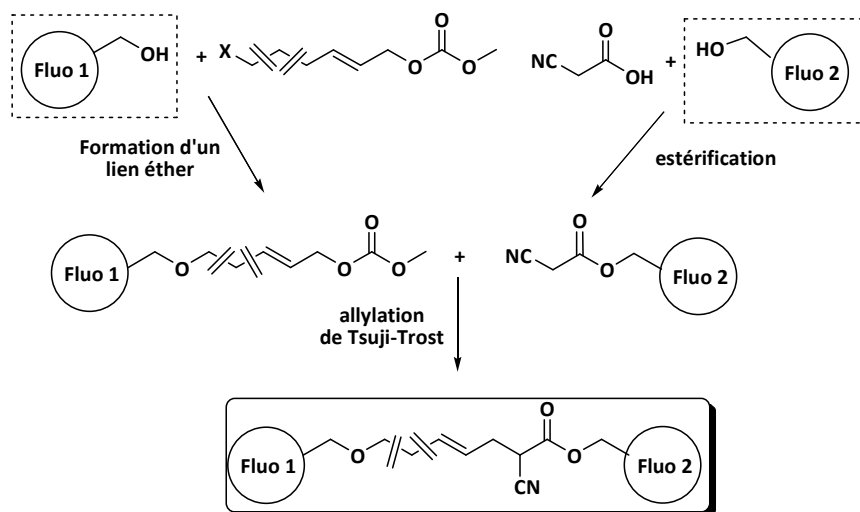


Figure 213 : Réaction de Tsuji-Trost envisagée dans le nanolaboratoire.

Afin d'éviter d'utiliser les BODIPYs relativement long à synthétiser, des composés modèles permettant l'introduction facile des fluorophores vont être préparés. Ceux-ci vont également servir à établir les conditions expérimentales adéquates (**Figure 214**).

3.5. Développement du système catalytique (Tsuji-Trost)

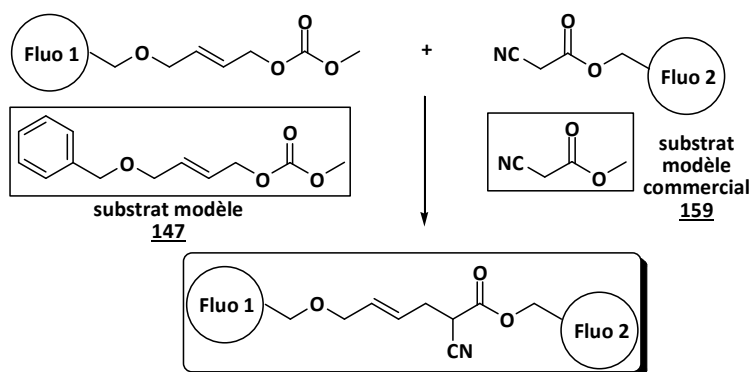


Figure 214 : Réaction de Tsuji-Trost impliquant des composés modèles.

Un des deux substrats modèles étant disponible commercialement, il est donc nécessaire de préparer le second (**Figure 215**).

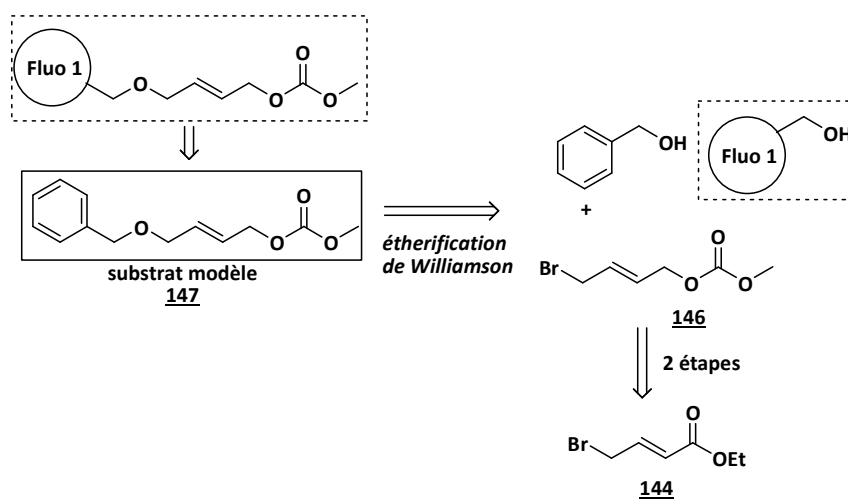


Figure 215 : Stratégie pour développer le système de la réaction de Tsuji-Trost modèle.

Ce substrat modèle **147** est envisagé comme provenant d'une réaction d'étherification de Williamson entre l'alcool benzylique et le substrat **146**, un dérivé du bromo-4-crotonate d'éthyle commercial **144**.

3.5. Développement du système catalytique (Tsuji-Trost)

3.5.4.3. Synthèse du substrat modèle 147

La première étape consiste à réduire l'ester en alcool allylique 145 avec de l'hydruure de diisobutylaluminium,⁴⁰⁷ réactif plus aisé à manipuler par rapport à l'hydruure d'aluminium (généré par réaction entre l'hydruure de lithium et d'aluminium et le trichlorure d'aluminium) également décrit dans la littérature⁴⁰⁸ pour réduire ce substrat (**Figure 216**).

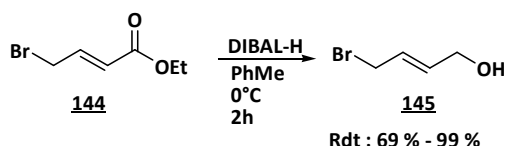
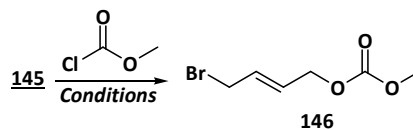


Figure 216 : Réduction de l'ester du bromo-4-crotonate d'éthyle 144.

Le composé 145 est obtenu avec de bons rendements après purification par chromatographie sur gel de silice. L'introduction du carbonate sur l'alcool allylique 145 par réaction avec le chloroformiate de méthyle est détaillée à la **Figure 217**.



Entrée	Conditions	Rdt
1	Et ₃ N (1,3 éq), Et ₂ O, 0°C	dég.
2	pyridine (1,3 éq), CH ₂ Cl ₂ , 0°C	dég.
3	pyridine (1,3 éq), Et ₂ O, 0°C	73 %

Figure 217 : Introduction du carbonate au moyen du chloroformiate de méthyle sur l'alcool allylique 145.

(407) Kinoshita, M.; Takami, H.; Taniguchi, M.; Tamai, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 2151-2161.

(408) Taber, D. F.; Gu, P.; Li, R. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5516-5522.

3.5. Développement du système catalytique (Tsuji-Trost)

La dégradation du substrat est observée en utilisant la triéthylamine comme base dans l'éther diéthylique. Avec la pyridine,⁴⁰⁹ la réaction avec le chloroformiate de méthyle permet la formation du carbonate allylique **146** quand le sel de pyridinium formé au cours de la réaction précipite dans le milieu réactionnel, c'est-à-dire quand l'éther diéthylique est utilisé comme solvant. Dans ce cas, le produit **146** est isolé après extraction avec un bon rendement de 73 %.

La fonctionnalisation du composé **146** au niveau de son brome allylique a été testée avec l'alcool benzylique. Celui-ci est utilisé pour mimer la sonde fluorescente. Deux méthodes ont été testées, malheureusement sans succès (**Figure 218**).

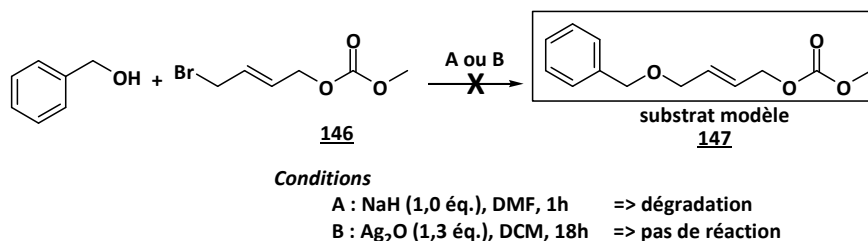


Figure 218 : Tentative d'introduction de l'alcool benzylique sur le dérivé **146**.

L'ajout du carbonate allylique **146** sur une solution d'alcoolate benzylique sodé provoque la dégradation du composé de départ. En effet, la molécule **146** possède plusieurs site électrophiles susceptibles de réagir avec un nucléophile (**Figure 219**).

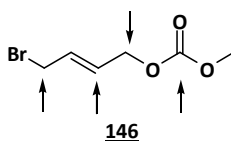


Figure 219 : Sites électrophiles de la molécule **146**.

(409) Trost, B. M.; Sacchi, K. L.; Schroeder, G. M.; Asakawa, N. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3427-3430.

3.5. Développement du système catalytique (Tsuji-Trost)

L'emploi d'oxyde d'argent (I) comme base de Brønsted et acide de Lewis doux⁴¹⁰ pouvant activer le bromure en tant que groupe partant par coordination s'est par ailleurs révélé inefficace.

A ce stade, il a été décidé d'envisager une autre stratégie de synthèse pour la synthèse du dérivé carbonate de la réaction de Tsuji-Trost. L'utilisation d'un dérivé aromatique permettrait la stabilisation du carbonate allylique, ce qui faciliterait l'introduction d'une sonde moléculaire par l'intermédiaire, cette fois, du groupement phénol *via* une réaction de Mitsunobu. La **Figure 220** présente la nouvelle approche envisagée pour l'établissement de la réaction de Tsuji-Trost modèle.

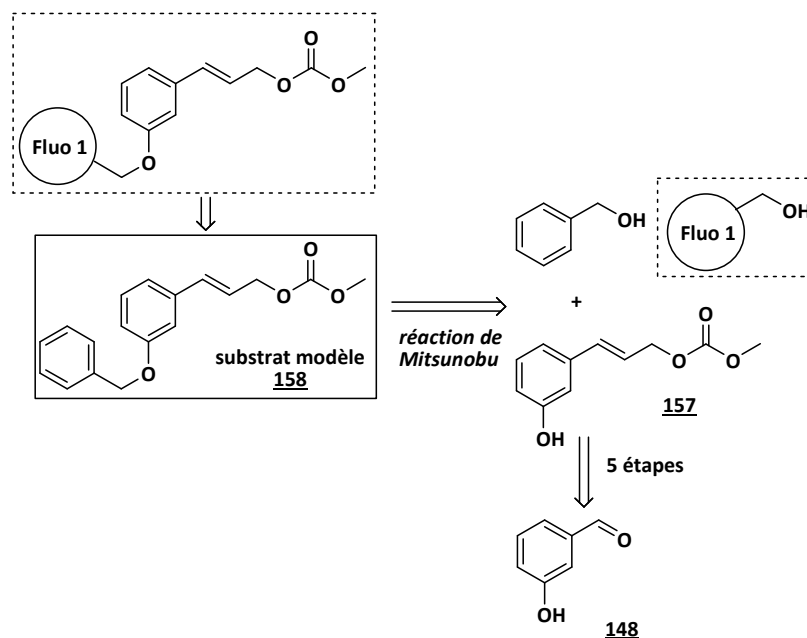


Figure 220 : Nouvelle stratégie concernant le développement de la réaction de Tsuji-Trost modèle.

(410) Solladié-Cavallo, A.; Bonne, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 171-180.

La synthèse du dérivé phénol-carbonate **157** est quant à elle envisagée en cinq étapes à partir de l'hydroxy-3-benzaldéhyde **148** commercial.

3.5.4.4. Préparation du substrat modèle **158**

La première étape consiste à protéger le phénol du composé commercial **148**. Les conditions classiques, utilisant l'imidazole et le chlorure de *tert*-butyle-diméthyle silane,⁴¹¹ ont permis d'obtenir quantitativement le produit protégé **149**. L'ester α,β -insaturé **151** a été ensuite synthétisé avec un excellent rendement de 84 % par réaction de Horner-Wadsworth-Emmons⁴¹² impliquant le phosphonate **150** (**Figure 221**).

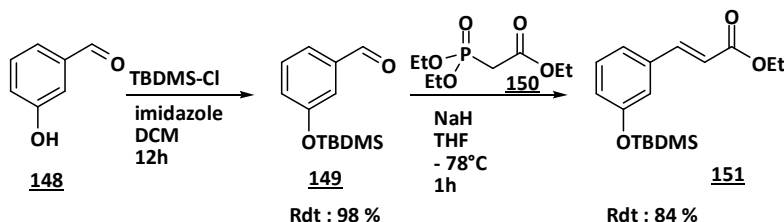


Figure 221 : Synthèse de l'ester α,β -insaturé **151**.

Comme prévu par le mécanisme de la réaction de Horner-Wadsworth-Emmons, le dérivé **151** a été obtenu avec l'oléfine de stéréochimie *E*. Cette configuration est en effet favorisée par l'encombrant groupement aromatique qui favorise l'alcoolate de type *anti* (**Figure 222**).⁴¹³

(411) Faler, C. A.; Joullié, M. M. *Org. Lett.* **2007**, 9, 1987-1990.

(412) Wadsworth, W. S.; Emmons, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 1733-1738.

(413) Thompson, S. K.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 3386-3388.

3.5. Développement du système catalytique (Tsuji-Trost)

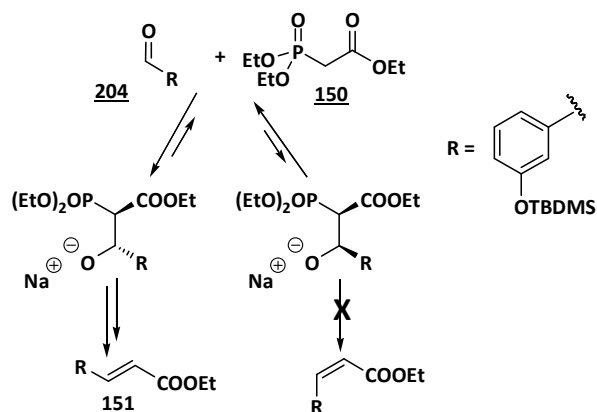
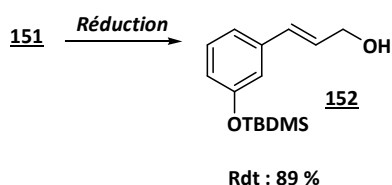


Figure 222 : Mécanisme de la réaction de Horner-Wadsworth-Emmons.

L'étape suivante (**Figure 223**) consiste en la réduction de l'ester α,β -insaturé **151** en alcool allylique. Un premier essai à l'aide d'hydruure de diisobutyle aluminium dans le toluène (conditions utilisées pour former l'alcool allylique **145**)⁴⁰⁷ a permis d'isoler le composé **152** avec seulement 37% de rendement (**Figure 223**, entrée 1).



Entrée	Conditions	Rdt
1	DIBAL-H, PhMe, 0°C	37 %
2	DIBAL-H, THF, 0°C	gel
3	LiAlH ₄ , Et ₂ O, -78°C	89 %

Figure 223 : Réduction de l'ester α,β -insaturé **151** en alcool allylique **152**.

Lorsque le THF est utilisé comme solvant (entrée 2), la formation d'un gel insoluble est constatée. Le composé **152** a finalement été obtenu avec un excellent rendement de 89 % (entrée 3) en utilisant de l'hydruure de lithium

3.5. Développement du système catalytique (Tsuji-Trost)

aluminium à basse température (-78°C) afin d'éviter la *co*-réduction de la double liaison.⁴¹⁴

La synthèse du substrat de la réaction de Tsuji-Trost est décrite à la **Figure 224**. Les carbonates portant un groupement méthyle et un groupement *tert*-butyle, plus réactifs dans la réaction de Tsuji-Trost,⁴¹⁵ ont été étudiés.

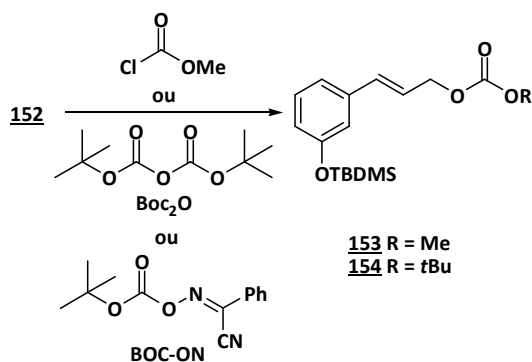


Figure 224 : Transformation de l'alcool allylique **152** en carbonate de méthyle **153** ou carbonate de *tert*-butyle **154**.

Les résultats sont résumés dans le **Tableau 17**. Pour obtenir le dérivé carbonate de méthyle **153** avec un excellent rendement, des conditions plus contrôlées que celles⁴⁰⁹ utilisées pour obtenir le carbonate de méthyle **146** ont dû être établies (**Tableau 17**, *Entrée 2*). Ainsi, pour atteindre une conversion totale et un rendement appréciable, la réaction a dû en effet être chauffée à 50°C.

(414) Hochstein, F. A.; Brown, W. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 3484-3486.

(415) Haight, A. R.; Stoner, E. J.; Peterson, M. J.; Grover, V. K. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8092-8096.

3.5. Développement du système catalytique (Tsuji-Trost)

Tableau 17 : Formation du carbonate de méthyle **153** et de *tert*-butyle **154**.

Entrée	Conditions	Produits ciblés	Rdt
1	ClCO ₂ CH ₃ , pyridine, Et ₂ O, 0°C, 12h	153	55 %
2	ClCO ₂ CH ₃ , pyridine, THF, 50°C, 12h	153	88 – 99 %
3	Boc ₂ O, NaH, DMF, t.a., 4 jours	154	dég.
4	Boc-ON, <i>n</i> -BuLi, THF/Et ₂ O, -78°C, 2h	154	14 %
5	Boc ₂ O, NaOH. Bu ₄ NHSO ₄ , t.a., CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O, 12h	154	0 % ^a

^a Les produits **155** et **156** ont été isolés avec un rendement respectif de 13 et 18 % (**Figure 225**).

Par contre, le dérivé carbonate de *tert*-butyle **154** n'a jamais pu être isolé avec un rendement supérieur à 14 %. Ainsi, en utilisant le NaH pour générer un alcoolate de sodium,⁴¹⁶ aucune formation du composé **154** n'a été détectée. L'alcool allylique de départ s'est même dégradé sous ces conditions opératoires. Néanmoins, en formant l'alcoolate de lithium par un traitement au *n*-butyle lithium à basse température, et en l'additionnant sur une solution de BOC-ON dans le THF,⁴¹⁷ le dérivé **154** a pu être isolé avec un faible rendement de 14 % (**Tableau 17**, entrée 4). L'expérience mettant en jeu un agent de transfert de phase en présence de soude et de di-*tert*-butyle dicarbonate^{418,419} n'a pas permis d'obtenir le composé **154**

(416) *Coll. Czech. Chem. Comm.* **2008**, 73, 705-732.

(417) Smith, A. B.; Friestad, G. K.; Barbosa, J.; Bertounesque, E.; Hull, K. G.; Iwashima, M.; Qiu, Y.; Salvatore, B. A.; Spoors, P. G.; Duan, J. J.-W. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 10468-10477.

(418) Houlihan, F.; Bouchard, F.; Fréchet, J. M. J.; Willson, C. G. *Can. J. Chem.* **1985**, 63, 153-162.

(419) Trost, B. M.; Fraisse, P. L.; Ball, Z. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1059-1061.

3.5. Développement du système catalytique (Tsuji-Trost)

(**Tableau 17**, entrée 5) mais deux produits résultant de l'instabilité du groupement protecteur silylé vis-à-vis de la soude ont cependant été isolés (**Figure 225**).

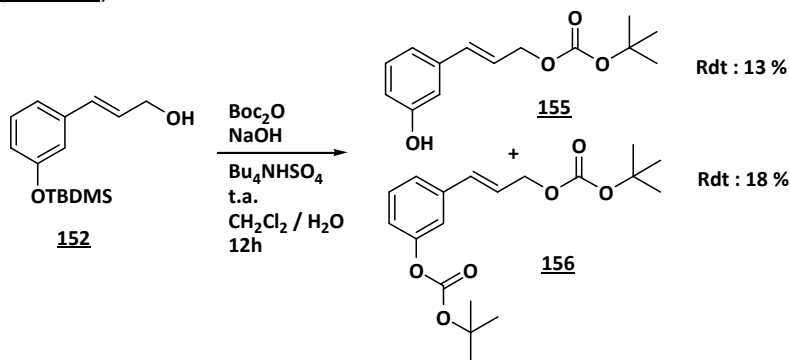


Figure 225 : Réaction conduite en condition de transfert de phase. Dès lors, la formation du carbonate de *tert*-butyle **154** a été abandonnée d'autant plus que le composé carbonate de méthyle **153** est obtenu de manière reproductible avec d'excellents rendements.

Avant d'engager ce réactif dans la réaction d'alkylation allylique de Tsuji-Trost, un test a été effectué pour vérifier s'il était possible d'introduire une sonde moléculaire sur ce substrat.

La fonction phénol du composé **153** a donc été déprotégée avec le fluorure de tétrabutyle ammonium et soumise à une réaction de Mitsunobu avec l'alcool benzylique comme partenaire (**Figure 226**).

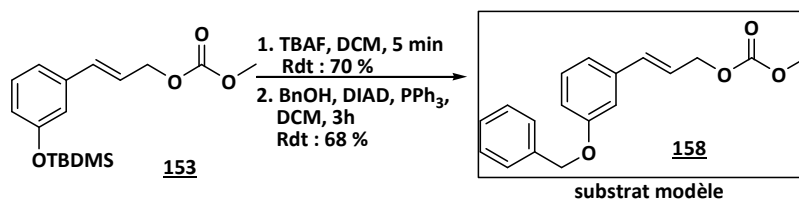


Figure 226 : Déprotection du phénol et réaction de Mitsunobu.

3.5. Développement du système catalytique (Tsuji-Trost)

Un rendement de 70 % est obtenu pour la déprotection du phénol. Un rendement similaire (68 %) est également obtenu pour la réaction de Mitsunobu réalisée en présence de DIAD comme agent d'activation.⁴²⁰

La synthèse du produit **158** permet de conclure qu'un dérivé BODIPY pourra remplacer l'alcool benzylique de manière à introduire la propriété de fluorescence à ce premier partenaire de la réaction de Tsuji-Trost.

3.5.4.5. Réaction de Tsuji-Trost modèle

Ce substrat modèle **158** a été engagé dans la réaction de Tsuji-Trost en utilisant le cyanoacétate de méthyle commercial **159** comme partenaire pro-nucléophile et une quantité catalytique de tétrakis triphénylphosphine palladium (0) fraîchement préparé (0,05 équivalent) (**Figure 227**).

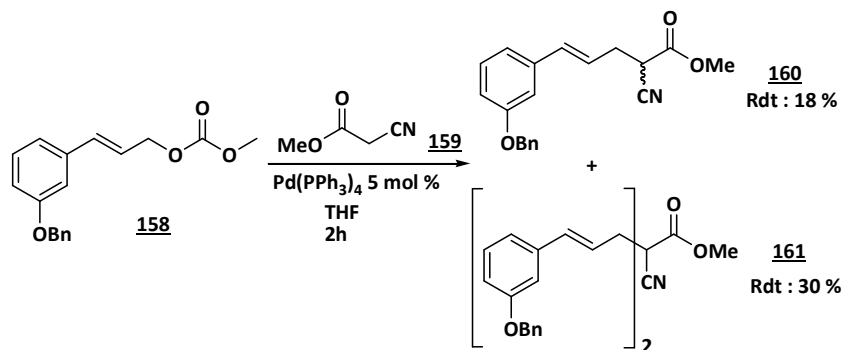


Figure 227 : Réaction de Tsuji-Trost entre le substrat modèle **158** et le cyanoacétate de méthyle commercial **159**.

Il a été constaté que le produit désiré **160** est le produit minoritaire (isolé avec seulement 18 % de rendement) de cette réaction. Le produit de double alkylation **161** a été isolé avec un rendement d'environ 30 %. Deux sites acides sont en effet présents sur le composé **159**, ce qui favorise cette

(420) Dembinski, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2763-2772.

3.5. Développement du système catalytique (Tsuji-Trost)

réaction non-souhaitée. L'utilisation d'un pro-nucléophile avec un seul proton acide a donc été envisagée (**Figure 228**).

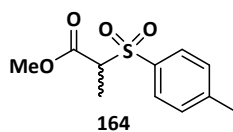


Figure 228 : Pro-nucléophile **164** comportant un seul proton acide.

Ce dérivé sulfone **164** a été synthétisé par réaction de substitution nucléophile entre le *p*-toluène sulfinate de sodium **162** et le bromo-2-propionate de méthyle **163**, disponibles tous deux commercialement (**Figure 229**).⁴²¹

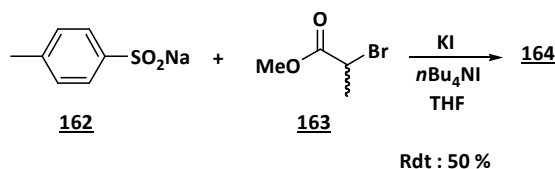


Figure 229 : Synthèse du nucléophile **164**.

Un rendement satisfaisant de 50 %, conséquence d'une perte d'une partie du produit lors du traitement aqueux post-réactionnel, a été obtenu.

Ce pro-nucléophile **164** a été engagé dans la réaction de Tsuji-Trost avec les dérivés carbonate de méthyle **153** et **158** en présence de 0,05 équivalent de tétrakis triphénylphosphine palladium (0) comme catalyseur (**Figure 230**).

(421) Tan, T. M. C.; Chen, Y.; Kong, K. H.; Bai, J.; Li, Y.; Lim, S. G.; Ang, T. H.; Lam, Y. *Antiviral Research* **2006**, *71*, 7-14.

3.5. Développement du système catalytique (Tsuji-Trost)

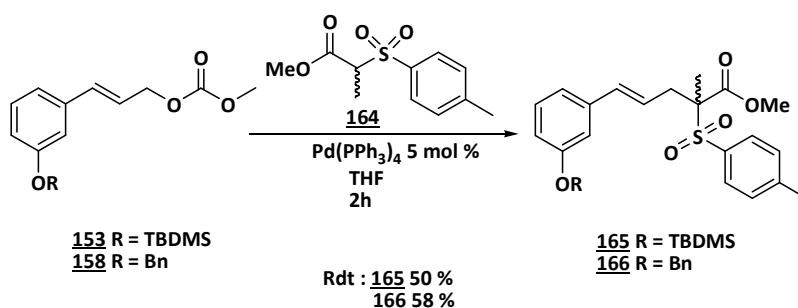


Figure 230 : Réaction de Tsuji-Trost entre les carbonates **153** et **158** avec le pro-nucléophile **164**.

Les produits désirés **165** et **166** ont été isolés avec des rendements respectifs de 50 % et 58 %. Par ailleurs, dans le cas de la réaction impliquant le composé benzylé **158**, un produit secondaire **167** a pu être isolé avec un rendement de 19 % (**Figure 231**).

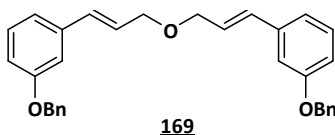


Figure 231 : Produit secondaire isolé lors de réaction de Tsuji-Trost entre le carbonate **158** et le pro-nucléophile **164**.

Ce sous-produit a été identifié comme étant le produit résultant de la réaction entre l'intermédiaire π -allyle palladium **167** (formé par addition du palladium (0) sur le carbonate d'allyle **158**) et l'alcoolate **168**. Le méthanolate, en plus de servir de base servant à activer le pro-nucléophile **164** peut sans doute réagir comme agent de transestérification générant dès lors l'alcoolate **168** et le carbonate de diméthyle (DMC) (**Figure 232**).

3.5. Développement du système catalytique (Tsuji-Trost)

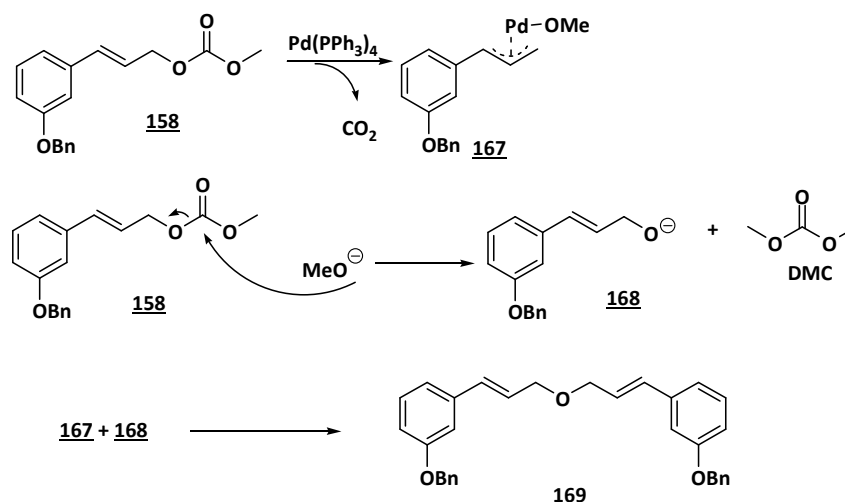


Figure 232 : Explication supposée de formation du produit secondaire **169**.

Cette proposition de mécanisme pour la formation de l'espèce **169** n'a cependant pas été confirmée, le diméthyle carbonate n'ayant pas été observé.

Dans l'optique de mesurer l'influence du ligand **61** (dont la structure est rappelée à la **Figure 233**), les conditions opératoires de la réaction de Tsuji-Trost ont été optimisées.

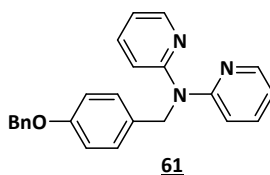


Figure 233 : Structure du ligand non-fluoré **61** synthétisé préalablement.

Le **Tableau 18** rend compte de l'optimisation de la réaction de Tsuji-Trost sur le composé benzylé **158**. L'utilisation de Pd_2dba_3 comme source de palladium conjugué avec la présence de ligand **61** permet d'obtenir les meilleurs résultats, sans formation de produit secondaire **169** (**Tableau 18**, entrée 4).

3.5. Développement du système catalytique (Tsuji-Trost)

Tableau 18 : Optimisation de la réaction de Tsuji-Trost.

Entrée	Catalyseur (0,05 éq.)	Ligand 61 (0,05 éq.)	Temps de réaction	Rdt (166)	Rdt (169)
1	Pd(PPh ₃) ₄	non	2h	58 % ^a	< 19 % ^a
2	Pd(PPh ₃) ₄	oui	2h	50 % ^b	25% ^b
3	Pd ₂ dba ₃	non	6h	0 % ^b	0 % ^b
4	Pd ₂ dba ₃	oui	6h	100 % ^b	0 % ^b

^a Rendement isolé.

^b Rendement basé sur l'analyse ¹H-RMN.

Par ailleurs, aucune réaction n'est observée quand le ligand **61** n'est pas ajouté dans le milieu réactionnel, ce qui montre un effet d'activation de ce ligand (**Tableau 18**, entrée 3). Ce dernier résultat est excellent étant donné qu'il prouve que le métal doit être complexé au ligand pour que la réaction fonctionne. Vu que le ligand est destiné à être fixé sur la surface de silicium, la réaction envisagée ne pourra se faire qu'au niveau de la surface et non pas en solution au cas où il y aurait décomplexation du métal et diffusion en solution. Ce ligand est donc assurance d'hétérogénéisation du système catalytique dans le nanolaboratoire.

Les conditions réactionnelles de la réaction d'alkylation allylique de Tsuji-Trost ayant été mises au points, les substrats doivent maintenant faire l'objet d'une fonctionnalisation par les dérivés de types BODIPYs. Cela nous permettra d'étudier la réaction, et notamment la cinétique de la réaction, par des études de fluorescence (FRET).

3.5.4.6. Fonctionnalisation par le fluorophore donneur **103**

Les groupements fluorescents doivent donc être introduits sur les substrats de réaction afin de mesurer le FRET comme cela a été démontré lors de l'étude de la réaction de Knoevenagel.

L'introduction du dérivé carbonate allylique **157** sur le BODIPY donneur **103** a ainsi été effectuée au moyen d'une réaction de Mitsunobu. Afin de faciliter la purification du produit résultant, le DTBAD a été utilisé comme agent de couplage⁴²² au lieu du DEAD. En effet, le DTBAD ainsi que sa forme réduite sont décomposés en produits gazeux (isobutylène, dioxyde de carbone et diazote) et soluble (hydrazine) lors d'un traitement acide (**Figure 234**).

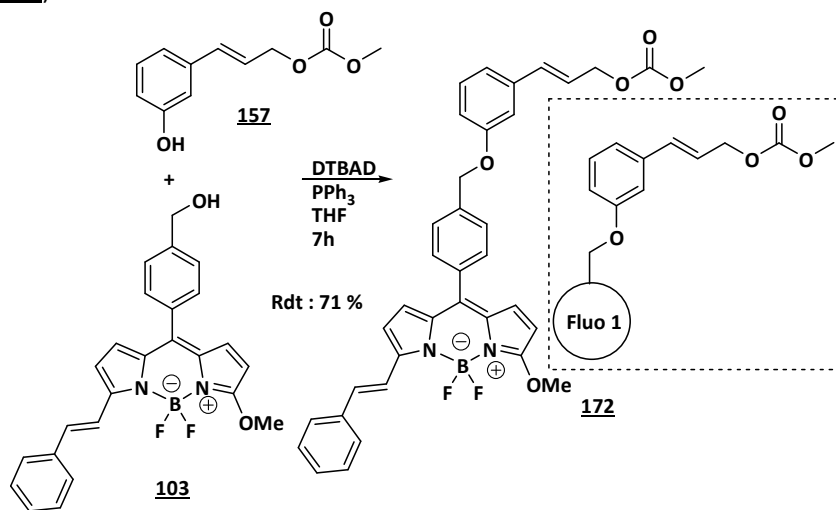


Figure 234 : Préparation du substrat donneur **172**.

L'utilisation de cet agent de couplage nous a permis de gagner 23 % de rendement par rapport à la réaction de Mitsunobu du même type qui avait

(422) Kiankarimi, M.; Lowe, R.; McCarthy, J. R.; Whitten, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4497-4500.

3.5. Développement du système catalytique (Tsuji-Trost)

été réalisée pour synthétiser le partenaire **121** de la réaction de Knoevenagel (**Figure 189**).

3.5.4.7. Fonctionnalisation du fluorophore accepteur **104**

➤ Réactions d'estérification

La fonctionnalisation du BODIPY accepteur **104** en pro-nucléophile adéquat pour les conditions de la réaction de Tsuji-Trost requiert l'introduction d'un motif sulfonyle ester analogue à la molécule **164** pour pouvoir se comporter comme second substrat du système réactionnel et ce afin d'éviter la formation du produit secondaire de double allylation lorsqu'une réaction de Tsuji-Trost est effectuée. Tout comme cela a été réalisé dans le cadre de la réaction de Knoevenagel, c'est une réaction d'estérification qui va être choisie pour fonctionnaliser le fluorophore. Dès lors, l'ester méthylique **164** a tout d'abord été hydrolysé quantitativement en acide carboxylique **173** (**Figure 235**).

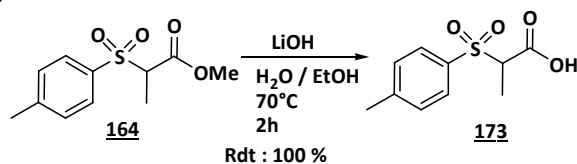


Figure 235 : Synthèse de l'acide carboxylique **173**.

La réaction d'estérification a été menée avec le BODIPY en utilisant de la DMAP en quantité catalytique et de l'EDCI comme agent de couplage. Cet agent de couplage à la particularité d'être aisément éliminé du milieu réactionnel par lavage acide de la phase organique (**Figure 236**).

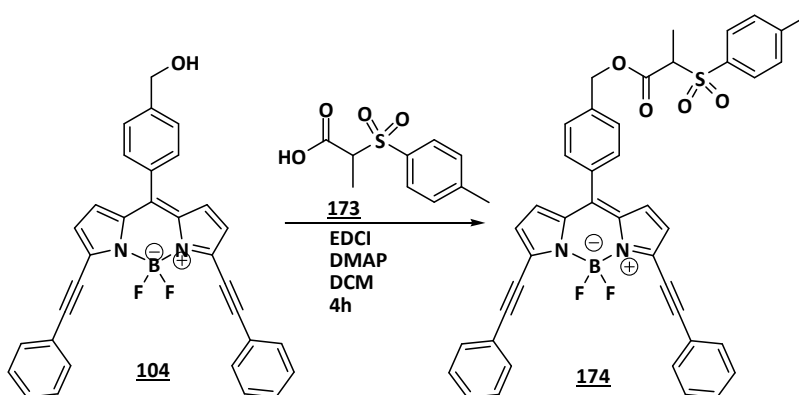


Figure 236 : Réaction d'estérification entre l'acide carboxylique **173** et le BODIPY accepteur **104**.

La réaction a été lancée dans le dichlorométhane et présente un taux de conversion complet au bout de 4 heures. Malheureusement, un produit secondaire a également été généré au cours de la réaction et malgré une étape de purification par chromatographie sur gel de silice, le composé désiré **174** n'a pas pu être isolé sous forme pure ni avec un rendement élevé (26 %). Le domaine aromatique du spectre RMN ^1H du mélange est présenté à la **Figure 237**.

3.5. Développement du système catalytique (Tsuji-Trost)

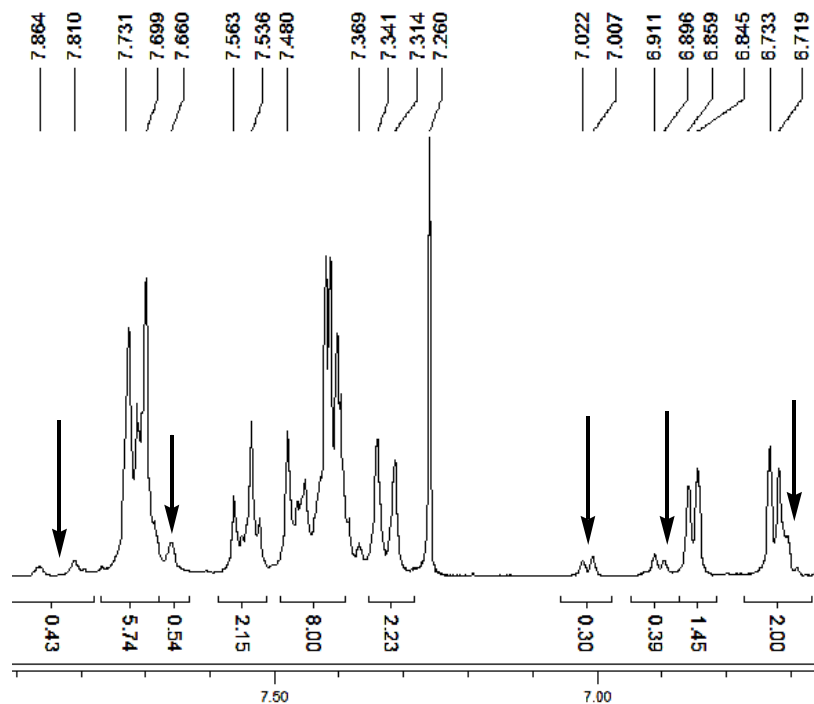
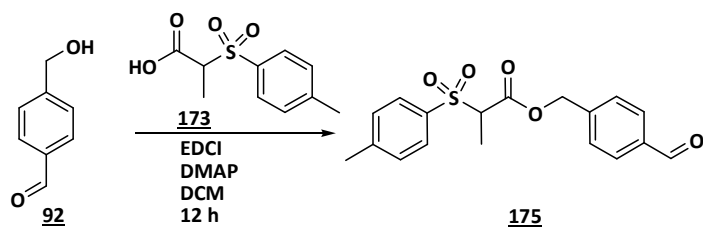


Figure 237 : Domaine aromatique du spectre RMN ^1H (300 MHz) du composé **174** après purification par chromatographie sur gel de silice. Des quatre signaux significatifs du motif pyrrole (les plus blindés), seul deux (les plus intenses) appartiennent au composé **174**. Les impuretés visibles sont marquées par une flèche.

Ce résultat peu satisfaisant est décevant, d'autant plus que la synthèse du composé **175** a fonctionné avec un bon rendement de 61 % dans les mêmes conditions de réaction en utilisant l'alcool benzylique **92**, intermédiaire dans la synthèse des BODIPYs (**Figure 238**).

3.5. Développement du système catalytique (Tsuji-Trost)



Rdt : 61 %

Figure 238 : Synthèse du composé **175**.

Les faibles rendements, ainsi que les problèmes liés à l'impureté présente avec le composé **174** n'ont pu être résolus malgré les changements de conditions opératoires effectués (**Tableau 19**).

Tableau 19 : Couplage entre l'alcool benzylique du BODIPY **104** et l'acide carboxylique **173**.

Entrée	Conditions	Commentaires
1	EDCI (1.5 éq), DMAP, MeCN, 4h	Nombreuses impuretés
2	EDCI supporté (3.0 éq.), DMAP, DCM, 48h	Dégradation du BODIPY
3	PPh ₃ , DTBAD, THF, 3h	Dégradation du BODIPY

Ainsi, l'emploi d'un solvant plus polaire tel que l'acétonitrile ne change rien au résultat obtenu : le produit désiré **174** est toujours formé mais avec la même impureté et un rendement très faible.

L'utilisation d'un agent de couplage immobilisé sur polymère (EDCI supporté)^{169,423} ainsi qu'une réaction de Mitsunobu, pourtant effectuée dans des conditions identiques à celles employées pour la synthèse du substrat donneur **172**, ont mené à la décomposition du BODIPY **104**.

La formation d'un chlorure d'acide et d'un anhydride mixte a ensuite été étudiée de manière à former le lien ester.

(423) Buckman, B. O.; Morrissey, M. M.; Mohan, R. *Ibid.* **1998**, 39, 1487-1488.

3.5. Développement du système catalytique (Tsuji-Trost)

La synthèse *in situ* du chlorure d'acide au moyen de chlorure de thionyle (SOCl_2) dans le chloroforme ainsi que les conditions de Yamaguchi,^{424,425} habituellement employé pour former des esters hautement fonctionnalisés dans des conditions douces, ont également été tentées, sans succès (**Figure 239**).

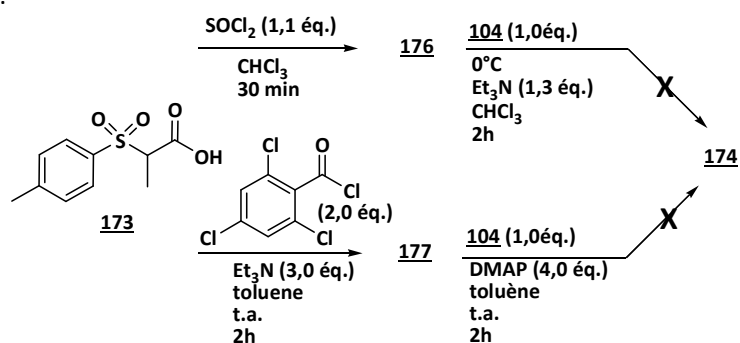


Figure 239 : Tentative de synthèse de **174** via un chlorure d'acide **176** ou un anhydride mixte **177**.

Le chlorure d'acide **176**, formé après 30 minutes de réaction (caractérisé par RMN ^1H) a été mis en présence de l'alcool primaire. Après deux heures de réaction, plusieurs produits de décomposition se sont formés. Le composé **174** n'a pas pu être isolé malgré une tentative de purification.

La réaction de Yamaguchi consiste à former un anhydride mixte au moyen du chlorure de l'acide trichloro-2,4,6-benzoïque. La disparition du l'acide carboxylique de départ **173** étant complète après deux heures de réactions, l'addition de l'alcool primaire **104** et d'un excès de DMAP n'ont cependant pas permis d'obtenir le produit désiré **174**. Ce sont uniquement des produits de décomposition qui ont été observés.

(424) Inanaga, J.; Hirata, K.; Saeki, H.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989-1993.

(425) Hu, T.; Takenaka, N.; Panek, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12806-12815.

En nous basant sur différentes méthodes d'estérification existante, d'autre type d'agents de couplage utilisés en synthèse peptidique⁴²⁶ aurait pu faire l'objet d'une étude tout comme l'emploi des sels de hafnium (IV) comme catalyseurs.⁴²⁷ Faute de réactif de départ **104** et de temps, nos efforts se sont concentrés sur d'autres réactions.

➤ Réactions de substitution nucléophile

Nous avons pensé que les problèmes liés au greffage de l'acide sulfoné sur notre BODIPY pourrait provenir de la présence d'un proton acide en α de l'acide (cette acidité est probablement fortement renforcée lors de l'activation de l'acide et peut facilement conduire à sa dégradation) et nous nous sommes orientés vers une voie alternative.

La synthèse de la sulfone **164** avait été réalisée par substitution nucléophile du *p*-toluène sulfinate de sodium **162** sur le bromo-2-propionate de méthyle **163** (**Figure 240**, réaction (I)).⁴²¹ L'introduction d'un atome de brome au moyen du bromure de 2-bromopropionyle⁴²⁸ commercial sur le BODIPY **104** permettrait d'effectuer la même réaction et d'obtenir ainsi le produit désiré **174** en inversant ainsi les étapes de synthèse (**Figure 240**, réaction (II)).

(426) Han, S.-Y.; Kim, Y.-A. *Tetrahedron* **2004**, 60, 2447-2467.

(427) Ishihara, K.; Ohara, S.; Yamamoto, H. *Science* **2000**, 290, 1140-1142.

(428) von Werne, T.; Patten, T. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 7497-7505.

3.5. Développement du système catalytique (Tsuji-Trost)

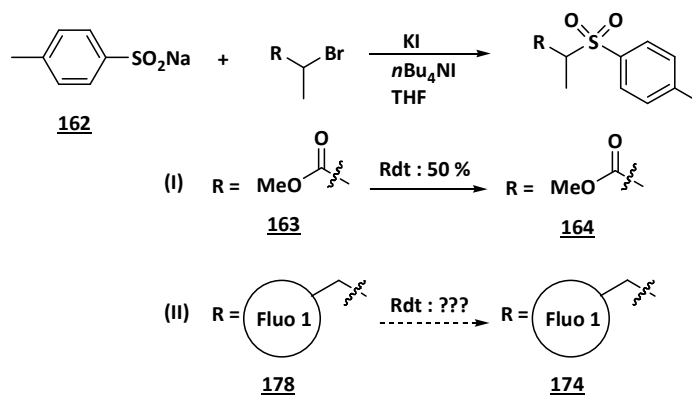


Figure 240 : Méthode de synthèse utilisée efficacement pour le composé **164** (réaction (I)) et envisagée pour le composé **174** (réaction (II)).

Le BODIPY **178** a donc été synthétisé, et de manière surprenante, a été obtenu au bout de deux heures de réaction en utilisant de la pyridine comme base avec un excellent rendement de 86 % (**Figure 241**).

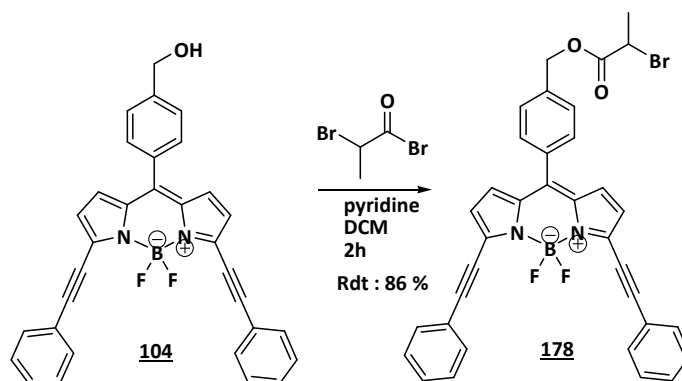


Figure 241 : Synthèse du composé **178**.

Ce résultat nous permet de conforter notre hypothèse que l'acidité du proton au pied de la sulfone est préjudiciable à la stabilité du BODIPY **174** et est sans doute la cause de la formation de l'impureté obtenue lors de l'estérification du BODIPY **104** avec l'acide carboxylique **173**.

3.5. Développement du système catalytique (Tsuji-Trost)

Nous avons néanmoins tenté d'introduire la sulfone sur le dérivé bromé **178** selon la méthode utilisée pour produire la sulfone **164** (**Figure 242**).⁴²¹

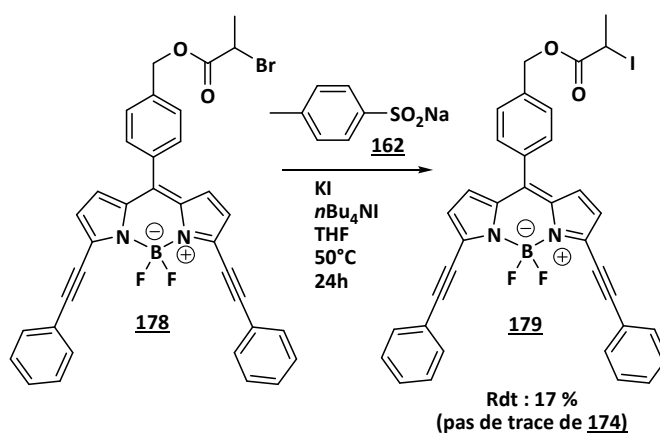


Figure 242 : Tentative de substitution nucléophile sur le dérivé bromé **178**.

Cependant, le produit désiré **174** n'a pas été observé. Seul le produit iodé intermédiaire **179**, résultant de la substitution du brome par l'iode de l'iodure de potassium, a pu être isolé avec un faible rendement de 17 % lorsque la température de la réaction a été portée à 50°C.

L'addition d'un éther-couronne (15-C-5, **Figure 243**), pour complexer le cation et augmenter le caractère nucléophile du sulfinate **162**,^{429,430} combiné à l'utilisation de la DMF, solvant plus favorable à la substitution nucléophile que le THF dû à sa polarité accrue, n'a pas permis d'obtenir de meilleurs résultats.

(429) Pedersen, C. J. *Ibid.* **1967**, 89, 7017-7036.

(430) Gokel, G. W.; Durst, H. D. *Synthesis* **1976**, 168-184.

3.5. Développement du système catalytique (Tsuji-Trost)

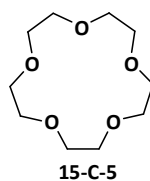


Figure 243 : Structure de l'éther couronne utilisé dans la réaction de substitution nucléophile.

Le dérivé iodé **179** étant probablement un meilleur électrophile vis-à-vis de la substitution nucléophile, la transformation de **178** en **179** a été réalisée de manière quantitative par une réaction de Filkenstein en présence d'iodure de sodium dans l'acétone (**Figure 244**).

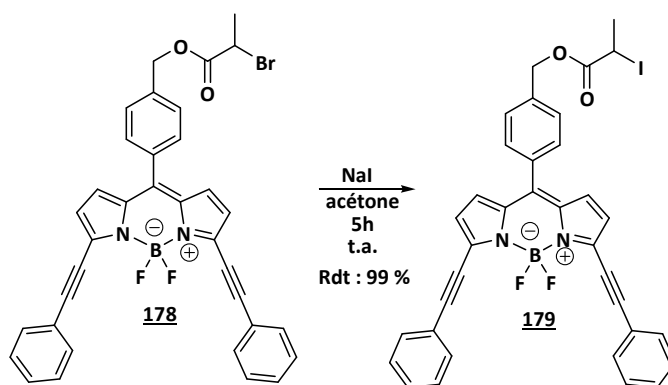


Figure 244 : Synthèse du dérivé iodé **179** à partir du composé bromé **178**.

La substitution nucléophile de l'iode de la molécule **179** avec le composé **162** a été tentée dans l'acétonitrile à 80°C en présence d'éther-couronne (15-C-5) (**Figure 245**).

3.5. Développement du système catalytique (Tsuji-Trost)

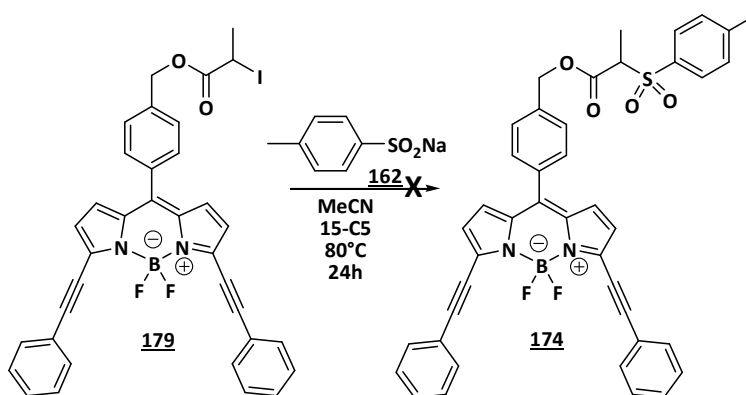


Figure 245 : Tentative de formation du substrat accepteur **174** à partir du dérivé iodé **179**.

Malheureusement, au bout de 24h de réaction, des produits de dégradation du BODIPY **179** ont été observés et aucune trace du produit accepteur **174** n'a pu être détectée.

➤ Modification de la structure envisagée du pro-nucléophile

Ces résultats infructueux nous ont forcé de modifier notre molécule cible. Etant en possession du composé bromé **178**, il est envisageable de synthétiser le dérivé **180** portant un groupement cyano qui pourra, à l'instar du composé portant une sulfone, se comporter comme pro-nucléophile de la réaction de Tsuji-Trost (**Figure 246**).

3.5. Développement du système catalytique (Tsuji-Trost)

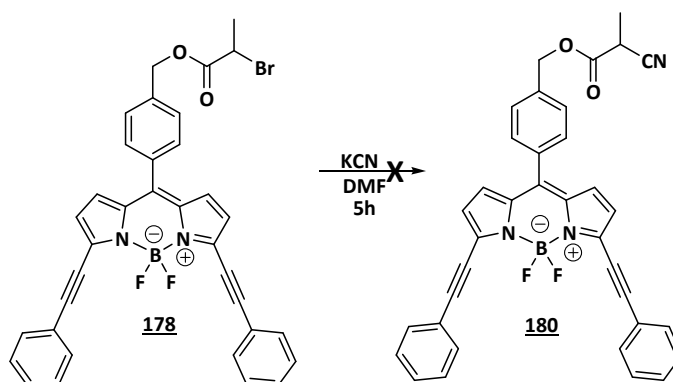


Figure 246 : Tentative de synthèse du dérivé cyano **180**.

Cependant, une fois de plus, la synthèse n'a pas fonctionné. Des produits insolubles ont été obtenus et n'ont malheureusement pas pu être identifiés. Afin de vérifier si la réaction fonctionne réellement, l'expérience a été tentée sur le 2-bromo-2-propanoate de méthyle commercial **181** (**Figure 247**).

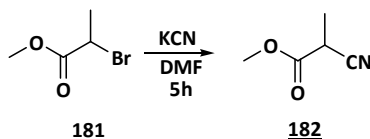


Figure 247 : Synthèse du dérivé modèle cyano **181**.

Bien que la réaction se déroule de manière relativement propre, des produits secondaires se sont formés comme l'indique le spectre RMN ^1H du mélange obtenu après 5 heures de réaction (**Figure 248**).

3.5. Développement du système catalytique (Tsuji-Trost)

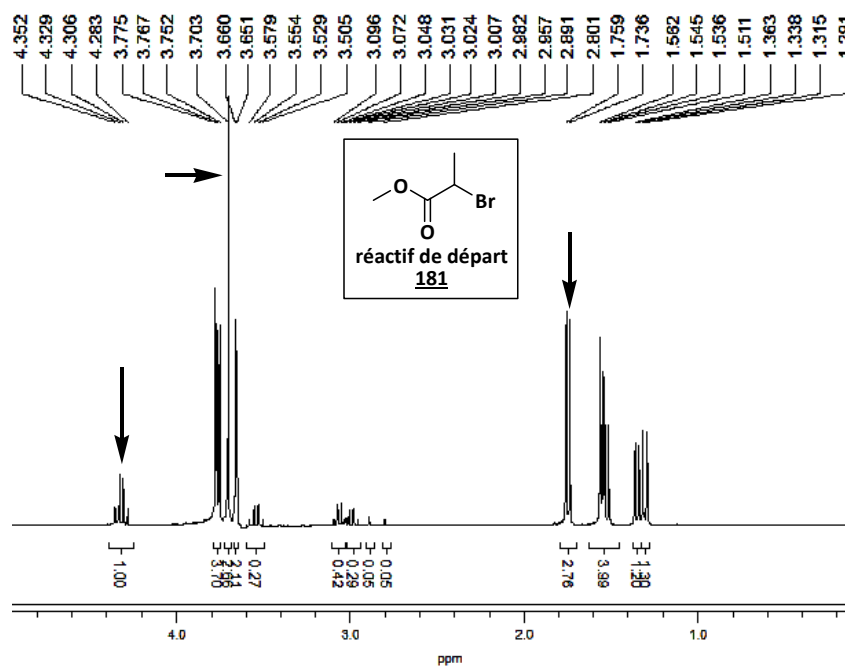


Figure 248 : Spectre RMN ^1H (300 MHz) du mélange réactionnel. Les flèches indiquent les signaux caractéristiques du réactif de départ **181**.

La présence de plusieurs signaux RMN différents de ceux caractéristiques du réactif de départ permet de confirmer que la substitution nucléophile sur le composé **181** n'est pas une réaction chimiosélective et conduit à la formation de plusieurs produits différents. Cela explique pourquoi l'introduction du groupement cyano sur le BODIPY bromé **178** n'a pas fonctionné.

Nous nous sommes alors penchés sur l'étude du composé **186**, qui devrait pouvoir jouer le rôle de pro-nucléophile dans la réaction de Tsuji-Trost au travers de sa fonction de type malonate (**Figure 249**).

3.5. Développement du système catalytique (Tsuji-Trost)

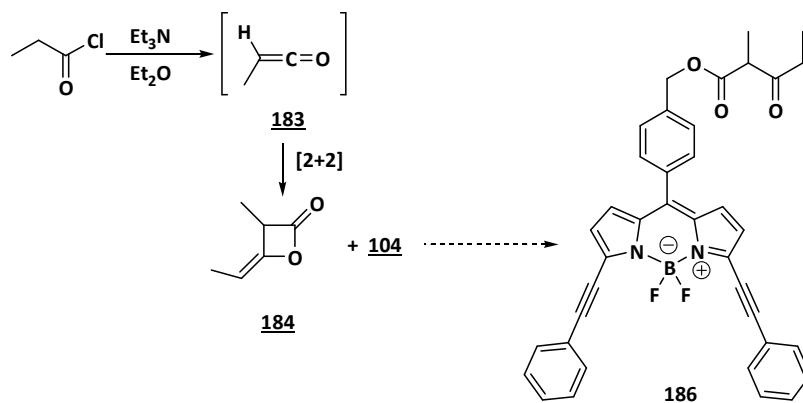


Figure 249 : Structure du BODIPY **186** fonctionnalisé par un motif méthyle-malonate provenant de l'ouverture de la lactone **184** par l'alcool primaire du BODIPY accepteur **104**.

Ce BODIPY serait synthétisé à partir de la réaction la β -lactone **184** (provenant de la dimérisation du cétène **183** (cycloaddition [2 +2]), lui-même formé par réaction entre le chlorure de propionyle et la triéthylamine) et l'alcool primaire du composé **104**. Afin de mettre au point les conditions expérimentales, cette réaction a été tentée avec l'alcool benzylique (**Figure 250**).

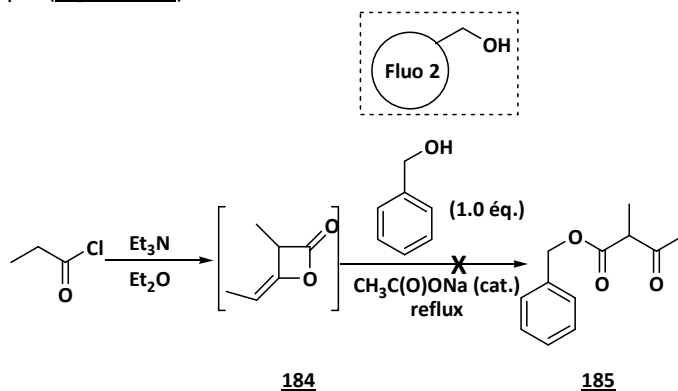


Figure 250 : Tentative de synthèse du composé **185**, mime du substrat **186**.

Malheureusement, il n'a pas été possible de former le composé **185**. En effet, la lactone **184** n'a non seulement pas pu être isolée par une purification par chromatographie sur gel de silice comme suggéré dans la

littérature,⁴³¹ ni être suffisamment stable pour pouvoir être formée *in situ* et réagir avec un seul équivalent d'alcool benzylique (la littérature préconise de le faire réagir avec un large excès – 7 équivalents – en alcool) en présence d'acétate de sodium comme catalyseur.⁴³¹

L'alcool benzylique utilisé a été intégralement récupéré tandis que la lactone s'est décomposée. Nous n'avons donc pas tenté la formation de l'espèce **186** car la synthèse de l'intermédiaire **184** semble difficile à maîtriser.

Ces tentatives de synthèse des BODIPYs **174**, **180** et **186** se sont montrées peu concluantes. Soit le mélange réactionnel se dégrade, soit le produit se forme (en faible rendement) mais alors, il est impossible de le purifier.

3.5.4.8. Préparation de **174** par condensation de **175** avec un pyrrole substitué

Au vu de ces problèmes récurrents de synthèse concernant la formation de substrat accepteur, et arrivé au terme de la réserve en BODIPY accepteur **104**, nous avons décidé d'utiliser le fait que nous sommes en possession de l'aldéhyde fonctionnalisé **175**. Il suffirait en effet de condenser celui-ci avec un pyrrole portant une substitution de type phénylacétylène pour pouvoir générer ainsi le dipyrrométhane correspondant **193** qui pourrait alors être oxydé et réagir avec le BF₃.Et₂O pour former le BODIPY désiré **174** (**Figure 251**).

(431) Sung, K.; Wu, S.-Y. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 3069-3074.

3.5. Développement du système catalytique (Tsuji-Trost)

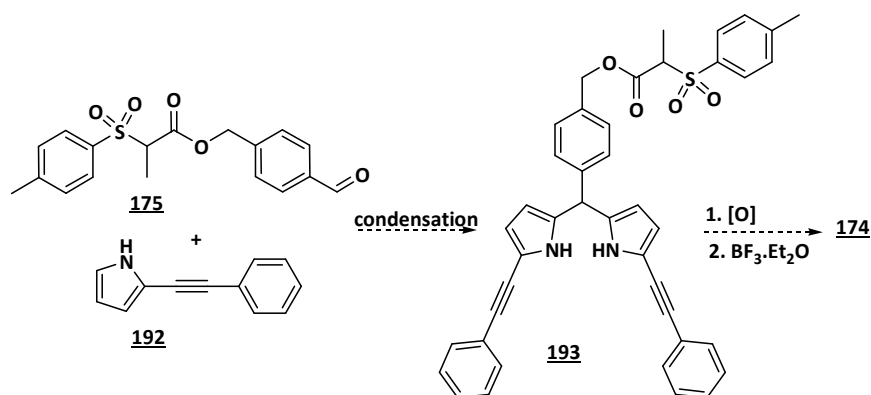


Figure 251 : Stratégie envisagée à partir de l'aldéhyde fonctionnalisé **175** pour former le BODIPY **174**.

Cette méthode de synthèse des BODIPYs n'est cependant pas la méthode couramment employée du fait des faibles rendements généralement obtenus lors de l'utilisation de pyrrole substitué. Deux réactions de ce type sont néanmoins décrites avec des rendements globaux allant jusqu'à 14 % pour les trois étapes (**Figure 252**).⁴³²

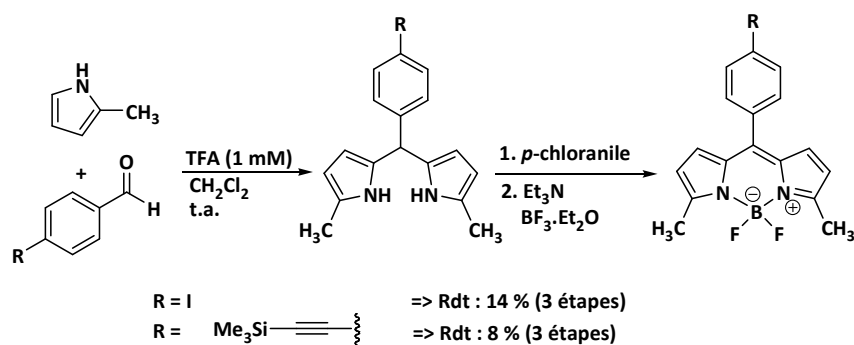


Figure 252 : Formation de BODIPYs avec des aldéhydes et des pyrroles fonctionnalisés comme réactifs de départ.

(432) Wagner, R. W.; Lindsey, J. S. *Pure & Appl. Chem.* **1996**, *68*, 1373-1380.

3.5. Développement du système catalytique (Tsuji-Trost)

Un second point intéressant dans cette approche est que le pyrrole substitué **192** que nous voulons employer est déjà référencé dans la littérature.⁴³³

Cette synthèse se fait en deux étapes à partir du pyrrole protégé par un groupement tosylo (**Figure 253**).

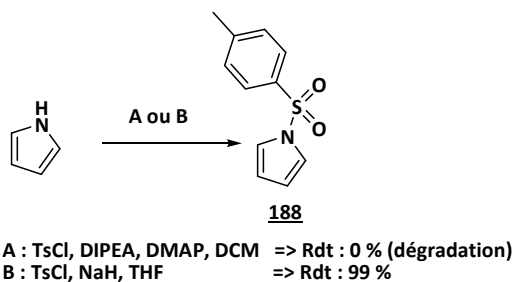


Figure 253 : Mise en place du groupement protecteur tosylo sur le pyrrole.

Deux méthodes ont été testées pour introduire le groupement tosylo. L'emploi de la base Hünig et de la DMAP⁴³⁴ ont mené à des produits de dégradation tandis qu'un rendement quantitatif a été obtenu en utilisant de l'hydrure de sodium comme base.

Ensuite, une réaction de couplage de Stille avec le chlorure de 2-phénylacétylo **190** en présence d'iodure de cuivre, employé pour générer par transmétaallation un intermédiaire à base de cuivre plus réactif que l'organostannane **189**,^{435,436,437} est utilisé pour former la céto **191** (**Figure 254**).⁴³³

(433) Soley, R.; Albericio, F.; Álvarez, M. *Synthesis* **2007**, 10, 1559-1565.

(434) Chrétien, A.; Chataigner, I.; Piettre, S. R. *Tetrahedron* **2005**, 61, 7907-7915.

(435) Mee, S. P. H.; Lee, V.; Baldwin, J. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1132-1136.

(436) Mazzola, R. D.; Giese, S.; Benson, C. L.; West, F. G. *J. Org. Chem.* **2003**, 69, 220-223.

(437) Liebeskind, L. S.; Fengl, R. W. *Ibid.* **1990**, 55, 5359-5364.

3.5. Développement du système catalytique (Tsuji-Trost)

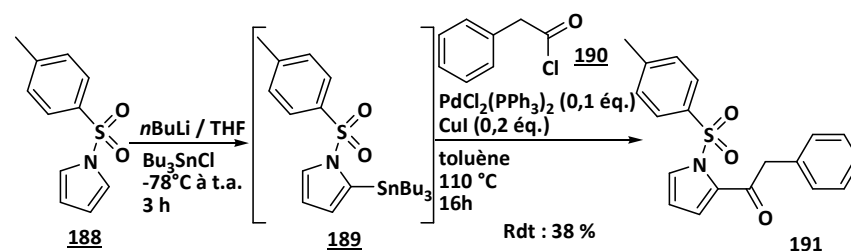


Figure 254 : Couplage de Stille sur le dérivé **188**.

L'organostannane **189** est formé par une réaction d'*ortho*-lithiation du pyrrole **188** par le *n*-butyle lithium dans le THF suivi d'une capture électrophile de l'intermédiaire lithié par le chlorure de tributyle étain. Ensuite, au moyen de 0,1 équivalent de $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ et de 0,2 équivalent d'iodure de cuivre au reflux du toluène, la cétone **191** a pu être isolée avec un rendement de 38 %. La cause de ce faible rendement est expliquée par la séparation très difficile des sels de tributylétain. La pureté même de cette cétone **191** n'est pas optimale dû à la présence de ces sels.

Dans l'optique d'optimiser la formation de ce produit, une réaction de couplage de Negishi entre le pyrrole **188** et le chlorure d'acide **190** a été également réalisée (**Figure 255**).

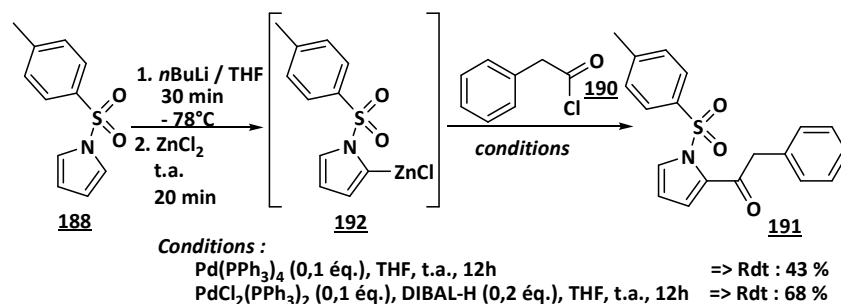


Figure 255 : Couplage de Negishi sur le dérivé **188**.

L'organozincique **192** a été formé par une réaction d'*ortho*-lithiation suivi immédiatement d'une transmétallation à l'aide du chlorure de zinc (II)

3.5. Développement du système catalytique (Tsuji-Trost)

anhydre. L'utilisation de tétrakis-triphénylphosphine palladium (0) a permis d'isoler après purification 43 % du produit désiré **191**. L'utilisation de $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ en combinaison avec de l'hydruure de diisobutyle aluminium a permis de porter ce rendement à 68 %.

La formation de la triple liaison à partir du composé **191** s'effectue en une étape au moyen d'hydruure de sodium dans la DMF à 80°C, ce qui permet également de déprotéger le pyrrole (**Figure 256**).⁴³³

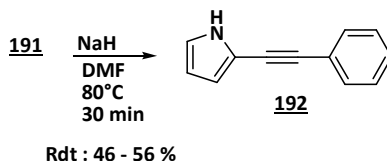


Figure 256 : Formation du dérivé pyrrole **192** substitué par le motif phénylacétylène en position α .

Le mécanisme de cette dernière réaction (élimination et déprotection simultanée) est présentée à la **Figure 257**.⁴³³

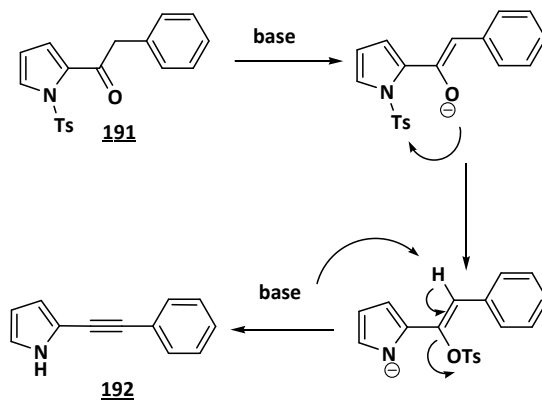


Figure 257 : Mécanisme postulé pour la formation de la triple liaison concomitante à la déprotection sur le composé **191**.

3.5. Développement du système catalytique (Tsuji-Trost)

Il implique une réaction de tosylation intramoléculaire qui résulte en la déprotection du pyrrole et la mise en place d'un groupe partant sur l'énol qui peut ensuite, dû à l'excès de base employé, être éliminé.

Le pyrrole substitué **192** obtenu peut maintenant être couplé à l'aldéhyde **175** à l'aide d'un acide de manière à générer le dipyrrométhane **193** (**Figure 258**).

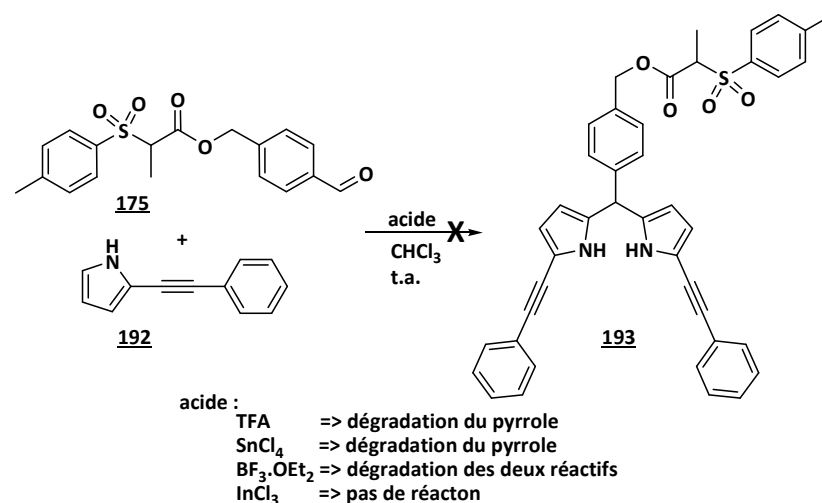


Figure 258 : Tentative de formation du dipyrrométhane **193** par condensation catalysée par un acide entre l'aldéhyde **175** et le pyrrole fonctionnalisé **192**.

Malheureusement, les quatre tentatives utilisant les acides de Lewis classiques habituellement utilisés pour ce genre de condensation n'ont pas abouti. Un milieu réactionnel de couleur noire insoluble est obtenu après addition de l'acide (sauf dans le cas du chlorure d'indium (III)³⁷⁰ ou aucune réaction n'est observée) sur une solution d'aldéhyde **175** et de pyrrole fonctionnalisé **192** dans le chloroforme. L'incompatibilité de la triple liaison avec des acides de Brønsted et/ou de Lewis est sans doute une des causes, de l'échec de cette stratégie.

3.5.4.9. Tentative d'alkylation allylique avec le substrat impur 174

Les échecs successifs dans la préparation du substrat pro-nucléophile de la réaction de Tsuji-Trost n'ont donc pas permis d'élaborer une voie de synthèse efficace et reproductible pour ce composé. Nous avons néanmoins tenté la réaction d'alkylation allylique avec la faible quantité (22 mg de 174 impur) de produit à notre disposition (**Figure 259**).

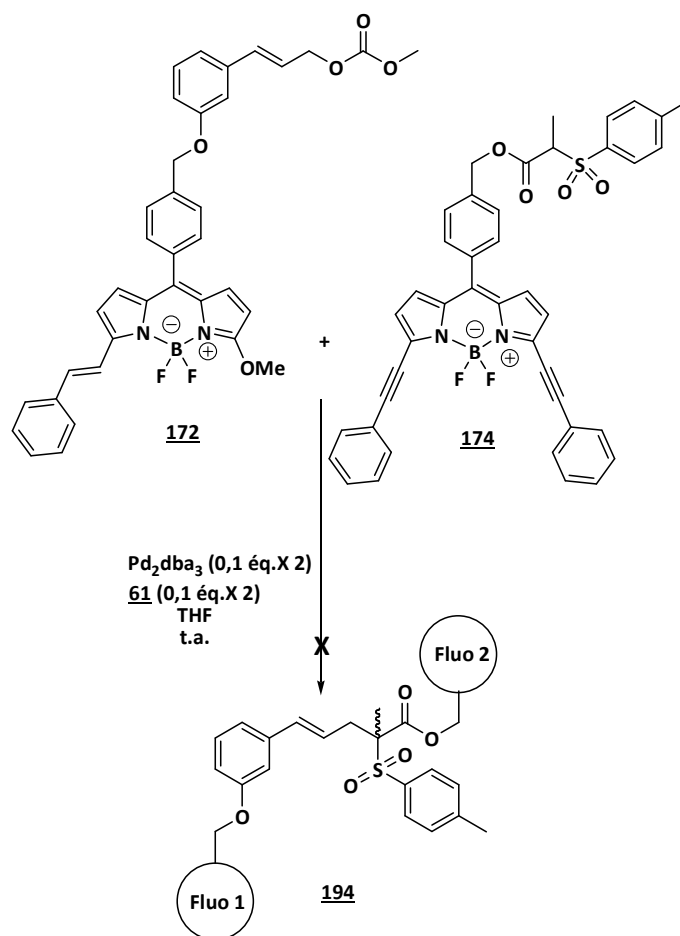


Figure 259 : Tentative de couplage de Tsuji-Trost entre les deux BODIPYs fonctionnalisés.

3.5. Développement du système catalytique (Tsuji-Trost)

Au bout de 24h de réaction sans avancée significative, 0,1 équivalent de catalyseur et de ligand ont été rajoutés dans le milieu réactionnel. La disparition du carbonate **172** a dès lors pu être suivie par chromatographie sur couche mince. Cependant, plusieurs composés se sont formés et au bout de 48h de réaction, le mélange a été analysé, tout d'abord par RMN du proton (ce qui n'a pas permis de conclure quoi que ce soit) et ensuite par analyse de fluorescence. En excitant le mélange réactionnel à la longueur d'onde d'excitation du BODIPY donneur **172** ($\lambda = 574$ nm), nous aurions dû obtenir de la fluorescence émise à la longueur d'onde d'émission du composé **174** ($\lambda = 635$ nm) (synonyme de FRET et de présence du composé désiré **194**, dont la structure est dessinée à la **Figure 260**).

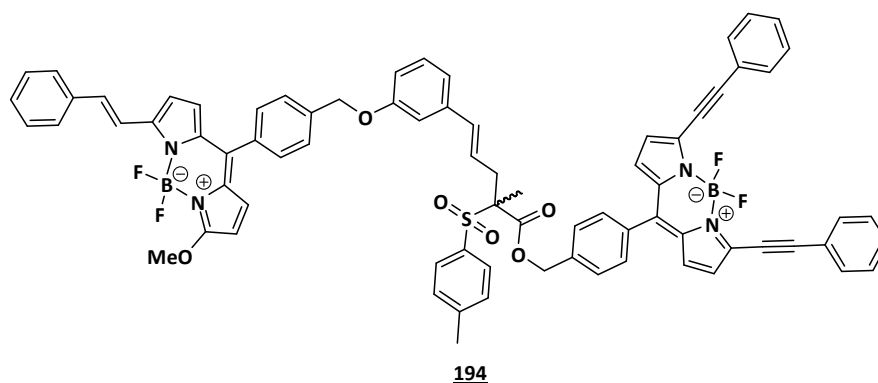


Figure 260 : Structure du composé ciblé **194**.

Malheureusement, seule la longueur d'onde d'émission du BODIPY donneur **172** a pu être détectée ($\lambda = 587$ nm), ce qui signifie que la réaction n'a pas fonctionné. Le composé **194** ne s'est donc pas formé tandis que les produits de départ se sont décomposés au cours des conditions expérimentales employées pour la réaction de Tsuji-Trost.

3.5.4.10. Conclusions et perspectives

Cette partie du travail concernant l'étude d'une réaction de Tsuji-Trost applicable à un environnement nanoscopique nous a permis de mettre au point une réaction d'alkylation allylique catalysée par le système Pd_2dba_3 complexé par le ligand dipyrindine **61** entre un dérivé activé de type carbonate allylique **158** et un pro-nucléophile de type sulfone **164** (*Figure 261*).

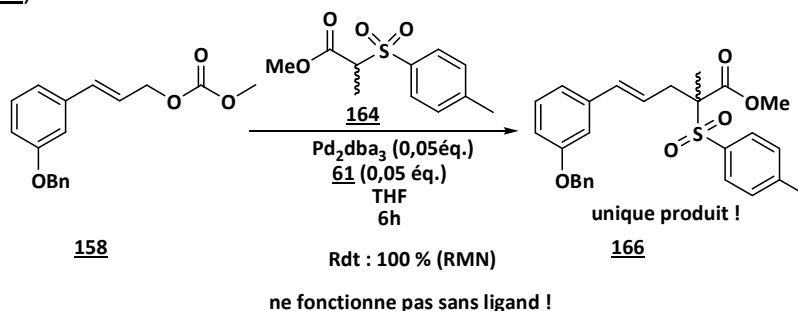


Figure 261 : Réaction de Tsuji-Trost mise au point avec les composés modèles.

Ce système réactionnel est remarquable car il nécessite absolument le ligand dipyrindine **61**, susceptible d'être accroché sur la surface de silicium, pour fonctionner.

La fonctionnalisation des substrats modèles **158** et **164** en substrats fluorescents habilités à effectuer la réaction dans le nanolaboratoire a été étudiée et a fonctionné dans le cas du substrat donneur **172** *via* une réaction de Mitsunobu entre le fluorophore **103** et la molécule **157** (*Figure 262*).

3.5. Développement du système catalytique (Tsuji-Trost)

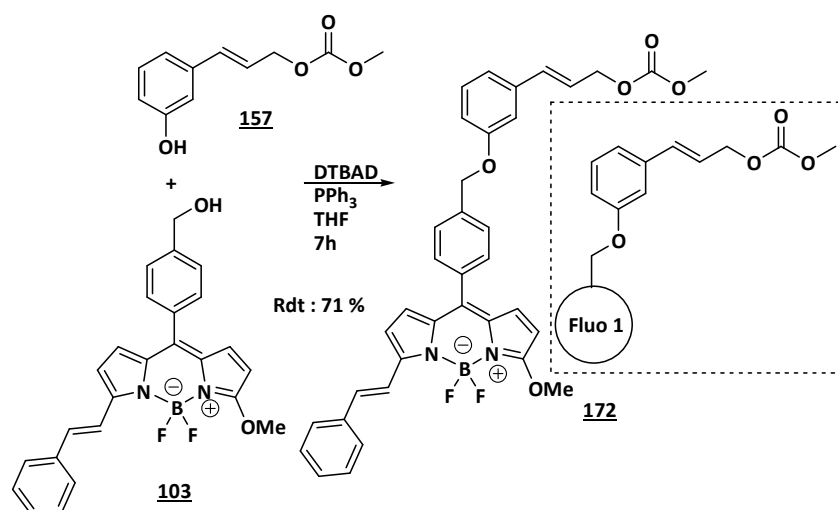


Figure 262 : Synthèse efficace du substrat accepteur **172**.

Malheureusement, les tentatives pour arriver à synthétiser le substrat accepteur n'ont pas abouties. La stratégie d'estérification du fluorophore **104**, adoptée dans le cadre de la réaction de Knoevenagel, n'a permis que d'isoler le substrat accepteur **174** dans de faibles rendements et contenant une impureté non-identifiée. D'autres efforts (estérification dans les conditions de Yamaguchi ou en présence de réactif supporté, réaction de Mitsunobu, réactions de substitutions nucléophiles, synthèse de la structure du BODIPY à partir d'aldéhyde et de pyrrole fonctionnalisé) ont été fournis pour former ce substrat accepteur mais n'ont également pas aboutis. D'autres substrats accepteurs (dérivé cyano **180** ou malonate de méthyle **186**) capables de jouer le rôle de pro-nucléophile dans la réaction de Tsuji-Trost ont été ciblés mais n'ont pas pu être formés (**Figure 263**).

3.5. Développement du système catalytique (Tsuji-Trost)

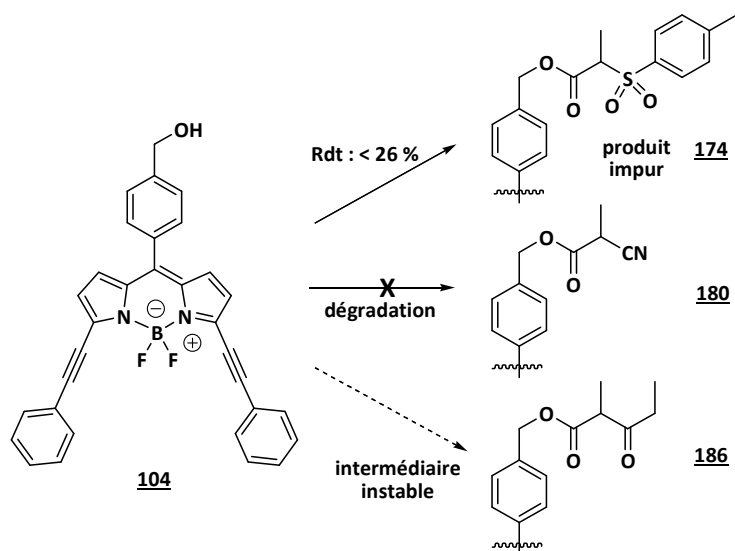


Figure 263 : Tentative de formation du substrat fluorescent accepteur et pro-nucléophile dans la réaction de Tsuji-Trost.

Les causes de ces problèmes peuvent être attribuées à la fragilité des molécules de type BODIPYs. Celles-ci sont en effet relativement difficiles à purifier tout en étant sujettes (comme l'indiquent les nombreux spots sur les plaques CCM) à de nombreuses réactions de dégradation.

Afin de pouvoir néanmoins détecter l'évolution de la réaction, nous nous sommes tournés vers des composés plus simples développer, ce qui nous a amené à changer de méthode analytique.

3.5. Développement du système catalytique (Tsuji-Trost)

3.5.5. Changement de stratégie

Pour pouvoir suivre la réaction, notre idée initiale était d'utiliser la spectroscopie de fluorescence et le FRET (**Figure 213**). Néanmoins, les nombreuses difficultés relatives à la synthèse des fluorophores BODIPY (manque de reproductibilité et problème d'instabilité) n'ont pas permis d'établir un système fluorescent approprié à la technique du FRET. Dès lors, en développant des systèmes dont les propriétés physico-chimiques évolueraient au cours de la transformation chimique mise en œuvre dans le nanolaboratoire, il serait possible d'instaurer une méthode qui remplacerait la technique du FRET (**Figure 264**).

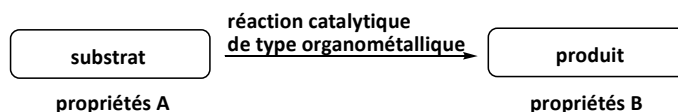


Figure 264 : Nouvelle approche envisagée pour la détection des molécules dans le nanolaboratoire.

Ainsi, un substrat possédant des propriétés physico-chimiques intrinsèques de type A pourrait être transformé en produit ayant des propriétés physico-chimiques intrinsèques de type B différentes de A. Cette approche offre l'avantage par rapport à la stratégie précédente (basée sur la technique FRET) de ne synthétiser qu'un seul substrat réactif envers le système catalytique étudié. La littérature recèle de nombreux exemples de système répondant à cette nouvelle stratégie.⁴³⁸ Des substrats chromogéniques (molécules non détectables spectrophotométriquement mais susceptibles de générer des espèces avec une bande d'absorption intense au cours d'une transformation chimique) ainsi que des substrats fluorogéniques

(438) Reetz, M. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 284-310.

3.5. Développement du système catalytique

(molécules non fluorescentes mais capables de générer des composés fluorescents) ont été étudiés.

3.5.6. Substrat chromogénique

3.5.6.1. Introduction

Les composés chromogéniques sont substrats ayant leurs applications dans les tests spectrophotométriques permettant notamment de déterminer l'énantiosélectivité d'hydrolases (**Figure 265**).⁴³⁹

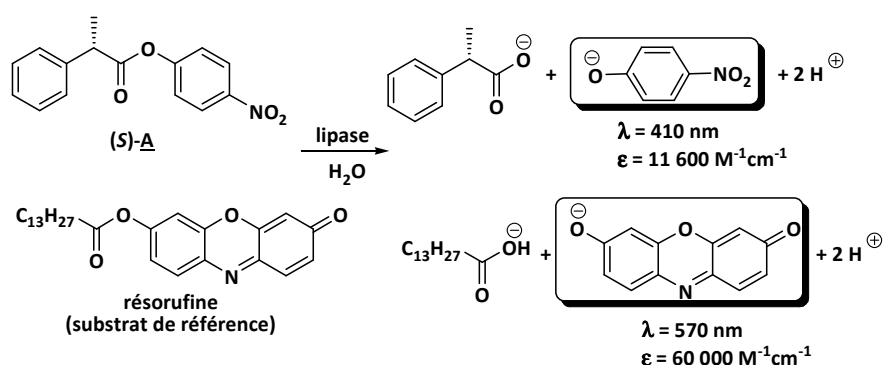


Figure 265 : Génération de chromophores par une lipase (voir texte).

Le titrage spectrophotométrique permet de comparer l'efficacité de l'hydrolyse de l'énantiomère (S)-**A** par rapport à l'hydrolyse du substrat de référence. En répétant l'expérience avec l'énantiomère (R)-**A**, et en faisant la comparaison entre les deux expériences, l'énantiosélectivité de l'enzyme est déterminée.

Ces substrats chromogéniques, notamment le *p*-nitrophénol, sont également utilisés dans des applications de chimie combinatoire destinées à sélectionner les enzymes les plus efficaces pour une réaction (**Figure 266**).^{440,441}

(439) Janes, L. E.; Kazlauskas, R. J. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 4560-4561.

(440) Reetz, M. T.; Zonta, A.; Schimossek, K.; Jaeger, K.-E.; Liebeton, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, 36, 2830-2832.

(441) Wahler, D.; Badalassi, F.; Crotti, P.; Reymond, J.-L. *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 3211-3228.

3.5. Développement du système catalytique (Tsuji-Trost ; chromogénique)

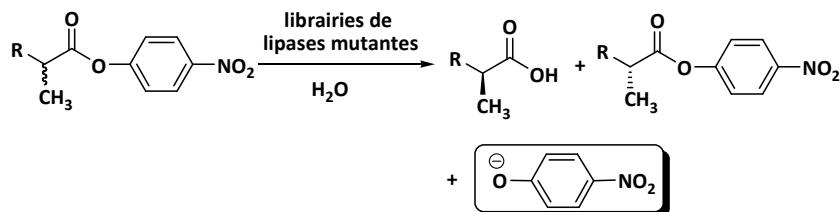


Figure 266 : Criblage d'enzymes sur un substrat chromogénique donné.

3.5.6.2. Etude d'un substrat chromogénique

L'introduction d'un motif chromogénique sur le substrat de la réaction de Tsuji-Trost permettrait donc de suivre l'évolution de la réaction dans le milieu nanoscopique.

Nous avons choisis de développer le substrat chromogénique de type *p*-nitrophénol car celui-ci est facilement introduit sur un composé comportant un motif hydroxyle à partir du chloroformiate de *p*-nitrophénol disponible commercialement.

La **Figure 267** présente la formation du substrat chromogénique **195** obtenu à partir de l'alcool allylique **152** synthétisé au cours de l'étude de la réaction de Tsuji-Trost.

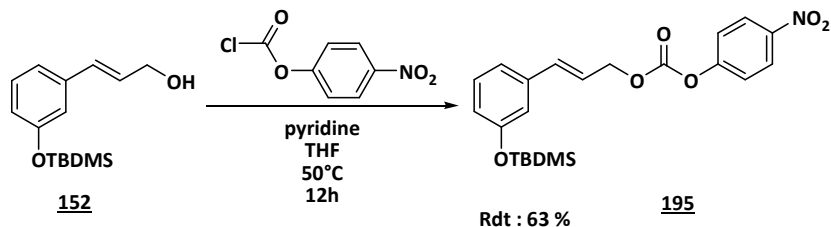


Figure 267 : Synthèse du substrat chromogénique **195**.

Le composé **195** a donc été facilement obtenu avec un bon rendement de 63 % après purification par chromatographie sur gel de silice.

3.5. Développement du système catalytique (Tsuji-Trost ; chromogénique)

La réaction de Tsuji-Trost impliquant le substrat **195** a dès lors été testée. Le *pka* du nitrophénol étant trop faible (< 10) pour pouvoir déprotonner le pro-nucléophile **164**, un équivalent de base externe est nécessaire. Par ailleurs, la réaction a été étudiée dans les conditions optimales (0,05 équivalent de Pd₂dba₃ et de ligand **61** dans le THF) mises au point pour le système précédent (**Figure 268**).

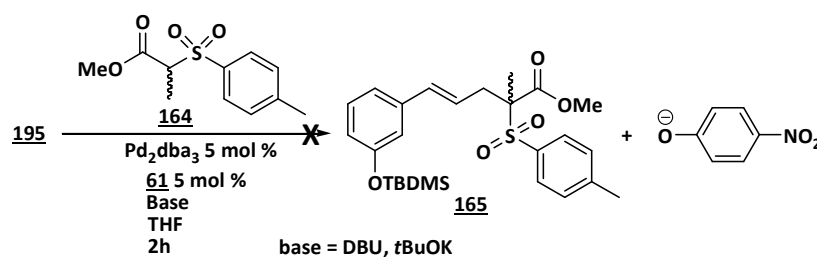


Figure 268 : Réaction de Tsuji-Trost en présence entre l'allyle carbonate chromogénique **195** et le pro-nucléophile **164**.

Deux bases (le DBU et le *tert*-butanolate de potassium) ont été testées, malheureusement sans succès. Le pro-nucléophile **164** a pu être récupéré dans les deux cas tandis que le carbonate **195** s'est dégradé. Aucune trace du composé **165** ni du *p*-nitrophénolate n'a pu être décelée.

Cette approche n'a cependant pas été approfondie faute de temps et nous avons décidé d'étudier des substrats fluorescents, les coumarines, relativement simples à développer et qui ont été utilisés dans des systèmes de détection fluorogénique.

3.5. Développement du système catalytique (Tsuji-Trost ; chromogénique)

3.5.7. Substrats fluorogéniques

3.5.7.1. Introduction

A l'instar des substrats chromogéniques, les composés fluorogéniques sont des sondes moléculaires qui libèrent des espèces fluorescentes sous l'effet d'une réaction chimique.

Ainsi, les enzymes (estérase,⁴⁴² transaldolase⁴⁴³ ou β -galactosidase (**Figure 269**)⁴⁴⁴) peuvent être étudiés grâce à des substrats fluorogéniques de type rhodamine, coumarine ou fluorescéine.

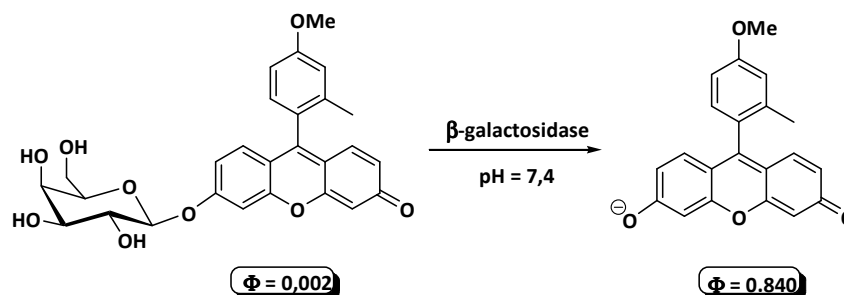


Figure 269 : Sonde fluorogénique à β -galactosidase. (Φ = rendement quantique de fluorescence).

Par ailleurs, des sondes fluorogéniques de type fluorescéine ont été décrites comme moyen de détection de palladium ou de platine. Celles-ci sont utilisées dans un milieu tamponné à pH basique, favorisant la forme fluorescente de la sonde. Une réaction de Tsuji-Trost⁴⁴⁵ catalysée par du palladium (0) en présence de morpholine comme nucléophile ainsi qu'un

(442) Chandran, S. S.; Dickson, K. A.; Raines, R. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1652-1653.

(443) González-García, E.; Helaine, V.; Klein, G.; Schuermann, M.; Sprenger, G. A.; Fessner, W.-D.; Reymond, J.-L. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 893-899.

(444) Urano, Y.; Kamiya, M.; Kanda, K.; Ueno, T.; Hirose, K.; Nagano, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4888-4894.

(445) Song, F.; Garner, A. L.; Koide, K. *Ibid.* **2007**, *129*, 12354-12355.

3.5. Développement du système catalytique (Tsuji-Trost ; fluorogénique)

réarrangement de Claisen⁴⁴⁶ catalysé par du palladium (II) ou du platine (IV) sont les réactions permettant de générer l'espèce fluorescente (**Figure 270**).

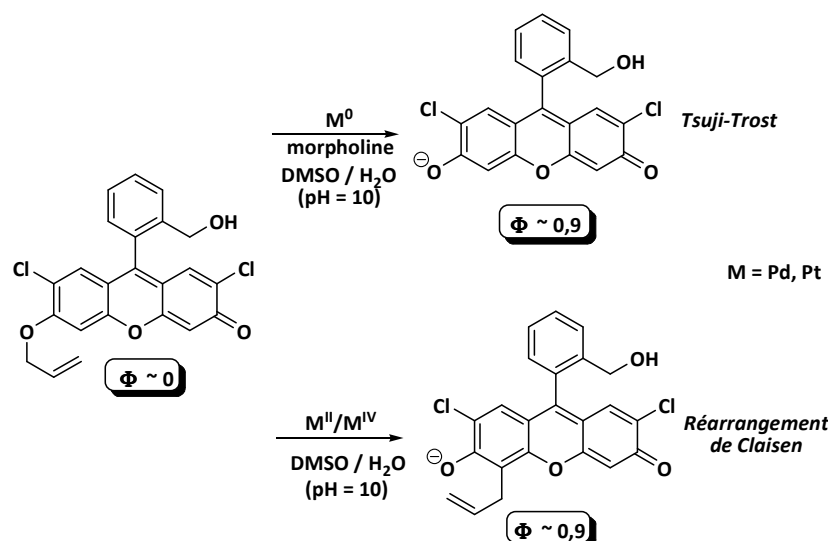


Figure 270 : Réaction de Tsuji-Trost et réarrangement de Claisen sur une fluorescéine fluorogénique permettent de détecter des métaux.

L'avantage de ces techniques de détection est de pouvoir mesurer la quantité de métaux dans un échantillon à une concentration de l'ordre du ppm.

3.5.7.2. Etude d'un substrat fluorogénique

L'idée est d'utiliser un substrat fluorogénique de type coumarine, classe de composé relativement simple à synthétiser, qui pourrait être utilisé dans une réaction de Tsuji-Trost. La stratégie envisagée repose sur une réaction de déallylation par du palladium (0) (**Figure 271**).

(446) Garner, A. L.; Koide, K. *Ibid.* **2008**, 130, 16472-16473.

3.5. Développement du système catalytique (Tsuji-Trost ; fluorogénique)

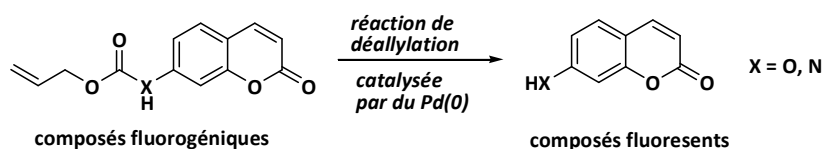


Figure 271 : Nouvelle stratégie envisagée.

Cette réaction pourrait ainsi être appliquée dans le nanolaboratoire.

3.5.7.3. Les coumarines

Les coumarines ont été décrites en 1868 par Perkin qui les a découvertes en chauffant le sel de sodium du salicylaldéhyde dans l'anhydride acétique (**Figure 272**).

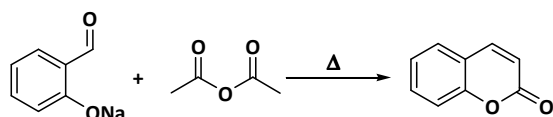


Figure 272 : Découverte des coumarines par Perkin en 1868.

En 1883, les travaux de von Pechmann ont conduits à la généralisation de la synthèse des coumarines. Il suffit en effet de condenser des phénols avec des β -céto-esters en milieu acide (de Brønsted ou de Lewis) pour former les coumarines fonctionnalisées correspondantes (**Figure 273**).

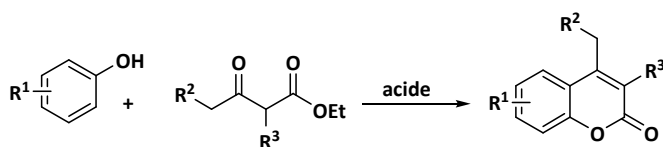


Figure 273 : Condensation de Pechmann.

Les coumarines peuvent ainsi facilement subir des modifications. Un exemple élégant est l'introduction d'un atome de brome en position R^3 qui

3.5. Développement du système catalytique (Tsuji-Trost ; fluorogénique)

permet de fonctionnaliser les coumarines par des réactions catalysées par le palladium (0) (**Figure 274**).^{447,448}

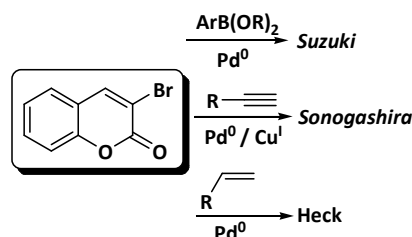


Figure 274 : Fonctionnalisation des coumarines par réactions catalysées par du palladium.

Cet exemple est utilisé en chimie combinatoire du fait de la fluorescence intrinsèque des dérivés qui permet une détection simple et efficace des différents composés.

L'intérêt de pouvoir produire de nombreuses variétés de structures comportant un motif coumarine réside dans le fait que les coumarines sont utilisées dans de nombreux domaines. Elles sont en particulier étudiées pour certaines activités pharmacologiques,⁴⁴⁹ et trouvent également des applications dans les domaines des lasers à colorants moléculaires,^{450,451} les labels fluorescents⁴⁵² ou les diodes électroluminescentes (OLED,⁴⁵³ *Organic Light-Emitting Diodes*).

(447) Schiedel, M.-S.; Briehn, C. A.; Bäuerle, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 4677-4680.

(448) Schiedel, M.-S.; Briehn, C. A.; Bäuerle, P. *J. Organomet. Chem.* **2002**, 653, 200-208.

(449) Thaisrivongs, S.; Tomich, P. K.; Watenpugh, K. D.; Chong, K.-T.; Howe, W. J.; Yang, C.-P.; Strohbach, J. W.; Turner, S. R.; McGrath, J. P. *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 3200-3204.

(450) Koefod, R. S.; Mann, K. R. *Inorg. Chem.* **1989**, 28, 2285-2290.

(451) Adronov, A.; Gilat, S. L.; Fréchet, J. M. J.; Ohta, K.; Neuwahl, F. V. R.; Fleming, G. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 1175-1185.

(452) Shaughnessy, K. H.; Kim, P.; Hartwig, J. F. *Ibid.* **1999**, 121, 2123-2132.

(453) Leising, G. N.; Tasch, S.; Brandstatter, C.; Meghdadi, F.; Froyer, G.; Athouel, L. *Adv. Mater.* **1997**, 9, 33-36.

3.5.7.4. Objectifs

Nous nous proposons donc d'appliquer la réaction de Tsuji-Trost comme réaction de déprotection du groupement protecteur allylique sur des substrats fluorogéniques de type coumarine. La décarboxylation du substrat concomitante à la formation du complexe π -allylique de palladium (II) suivi de l'attaque d'un nucléophile (capteur d'allyle) sur ce complexe sont les deux étapes qui gouvernent cette réaction de déprotection catalysée par le palladium (0) (**Figure 275**).

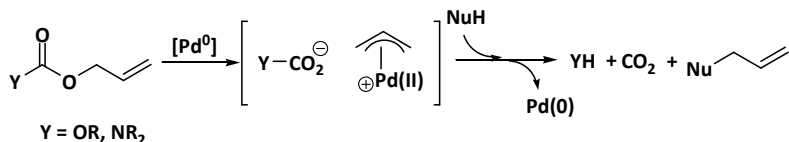


Figure 275 : Déprotection du groupement *alloc* par du palladium (0).

Les capteurs d'allyles généralement utilisés peuvent être des nucléophiles oxygénés (acides carboxyliques et leurs anions),⁴⁵⁴ azotés (morpholine),⁴⁵⁵ carbonés (dimédone,⁴⁵⁶ acide *N-N*-diméthylbarbiturique⁴⁵⁷), soufrés (acide 2-mercaptobenzoïque),⁴⁵⁸ silylés (amines secondaire *N*-triméthylsilylées)⁴⁵⁹ ou des donneurs d'hydrures (acide formique,⁴⁶⁰ hydrure de tributylétain,⁴⁶¹ hydrures de bore⁴⁶² ou de silicium⁴⁶³).

- (454) Jeffrey, P. D.; McCombie, S. W. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 587-590.
 (455) Kunz, H.; Waldmann, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1984**, *23*, 71-72.
 (456) Kunz, H.; Unverzagt, C. *Ibid.*, 436-437.
 (457) Kunz, H.; März, J. *Ibid.* **1988**, *27*, 1375-1377.
 (458) Lemaire-Audoire, S.; Savignac, M.; Genêt, J. P.; Bernard, J.-M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1267-1270.
 (459) Merzouk, A.; Guibé, F.; Loffet, A. *Ibid.* **1992**, *33*, 477-480.
 (460) Hey, H.; Arpe, H.-J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1973**, *12*, 928-929.
 (461) Guibé, F.; Zigna, A.-M.; Balavoine, G. *J. Organomet. Chem.* **1986**, *306*, 257-265.
 (462) Hutchins, R. O.; Learn, K.; Fulton, R. P. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 27-30.
 (463) Keinan, E.; Greenspoon, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7314-7325.

3.5. Développement du système catalytique (Tsuji-Trost ; fluorogénique)

La libération du motif coumarine YH permettra de suivre la réaction par fluorescence et sera donc appliquée à l'élaboration du nanolaboratoire.

3.5.7.5. Synthèse du substrat fluorogénique

Nous avons choisi tout d'abord d'étudier la réaction de Tsuji-Trost en présence d'un substrat fluorogénique de type carbamate. Ces travaux ont été réalisés en collaboration avec le Dr. Ant(h)ony Fernandes.

La synthèse d'un tel dérivé repose sur la préparation d'un phénol substitué servant de réactif à la réaction de von Pechmann (**Figure 276**).

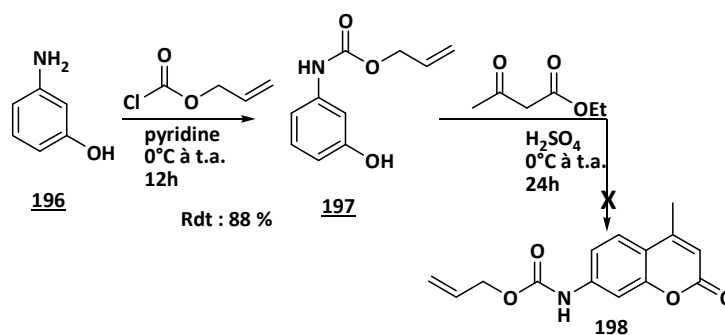


Figure 276 : Synthèse du carbamate **197** et tentative de formation de la coumarine **198**.

Bien que le carbamate **197** aie pu être isolé avec un rendement de 88 %, il a été impossible de réaliser la cyclisation en dérivé coumarine correspondant avec l'éthylacétoacétate. Les conditions employées (milieu composé d'acide sulfurique) ne se sont pas avérées compatibles avec le fait que la molécule **197** soit porteuse d'une double liaison.

Afin de préparer le composé **198**, une stratégie impliquant l'emploi d'un groupe protecteur de type carbamate de méthyle susceptible d'être résistant cette fois à un milieu acide fort a été envisagé (**Figure 277**).

3.5. Développement du système catalytique (Tsuji-Trost ; fluorogénique)

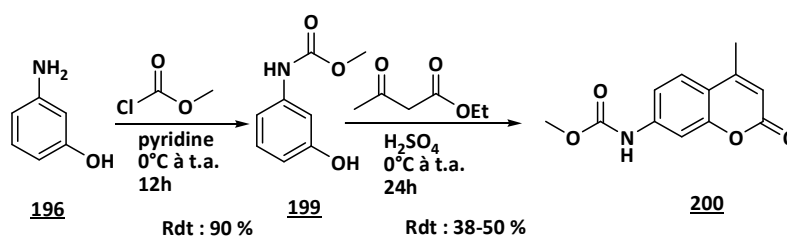


Figure 277 : Synthèse du carbamate de méthyle **199** et formation de la coumarine **200**.

En utilisant cette voie de synthèse, la cyclisation du carbamate **199** en coumarine **200** au moyen d'éthylacétoacétate et d'acide sulfurique a fonctionné avec un rendement de l'ordre de 50 %.

Le composé **200** doit être déprotégé pour pouvoir introduire ultérieurement la fonction allyle carbamate qui permettra d'obtenir le composé fluorogénique d'intérêt (**Figure 278**).

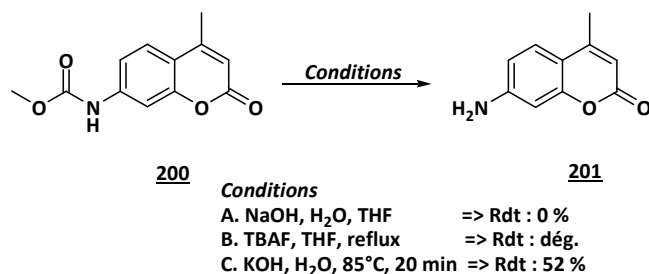


Figure 278 : Déprotection de l'aniline **201**.

Plusieurs conditions ont été testées. L'emploi d'une solution 10 M de soude aqueuse dans le THF ne permet pas de déprotéger le carbamate de méthyle.⁴⁶⁴ Dans ces conditions, le composé **200** est intégralement récupéré. En présence de fluorure de tétrabutylammonium dans le THF à reflux,⁴⁶⁵ le composé **200** s'est dégradé et aucune trace de la coumarine **201**

(464) Akita, S.; Umezawa, N.; Higuchi, T. *Org. Lett.* **2005**, 7, 5565-5568.

(465) Jacquemard, U.; Bénéteau, V.; Lefoix, M.; Routier, S.; Mérour, J.-Y.; Coudert, G. *Tetrahedron* **2004**, 60, 10039-10047.

3.5. Développement du système catalytique (Tsuji-Trost ; fluorogénique)

n'a pu être décelée. Par contre, l'addition d'hydroxyde de potassium⁴⁶⁶ sur le mélange du composé **200** dans de l'eau (mélange hétérogène) permet au bout de 20 minutes de réaction à 85°C d'obtenir la coumarine **201** qui est soluble dans l'eau avec un rendement de 52 %. Le fait que ce produit soit miscible dans l'eau explique le rendement moyen obtenu pour cette réaction.

L'introduction du motif *alloc* sur le composé **201** a été réalisée en utilisant du diméthylformamide pour solubiliser les réactifs et a permis d'isoler la coumarine **198** avec un excellent rendement de 96 % au bout de 12 heures de réaction (**Figure 279**).⁴⁶⁷

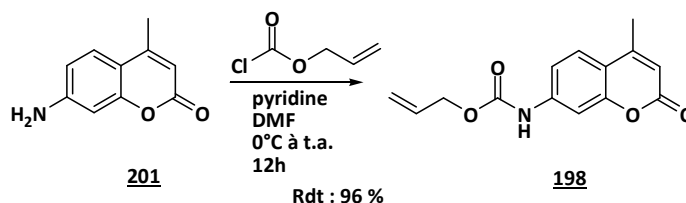


Figure 279 : Formation du carbamate allylique **198**.

Ces deux composés (**198** et **201**) devraient être adéquats pour le système fluorogénique que nous cherchons à développer. La **Figure 280** indique les spectres d'émission de fluorescence pris à 350 nm de ces deux molécules dans une solution éthanolique à 10^{-5} M.

(466) Pozdnev, V. F. *Chem. Het. Compounds* **1990**, 264-265.

(467) Bense, N.; Reymond, M. T.; Reymond, J.-L. *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 4604-4612.

3.5. Développement du système catalytique (Tsuji-Trost ; fluorogénique)

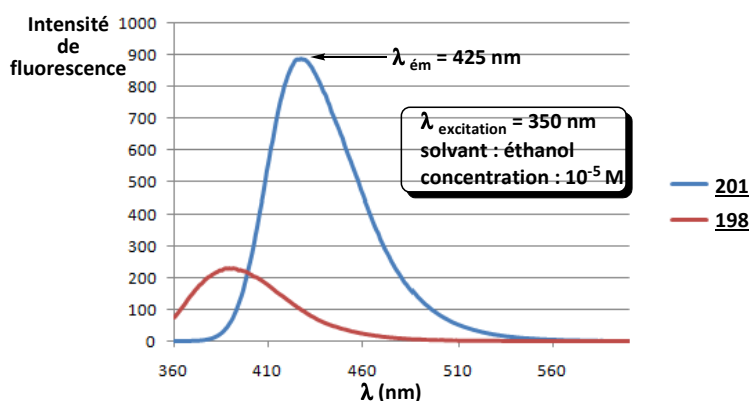


Figure 280 : Spectre d'émission de fluorescence ($\lambda_{ex} = 350$ nm) des composés **198** et **201** dans l'éthanol (10^{-5} M).

Comme représenté sur ce spectre, il est évident que le composé **201** peut être aisément différencié du composé **198** en excitant la solution à une longueur d'onde de 350 nm. La mise au point d'un système catalytique permettant de transformer le composé non fluorescent **198** en coumarine fluorescente **201** reste donc à réaliser pour obtenir un système réactionnel applicable dans un milieu nanoscopique.

3.5.7.5. Tests catalytiques

Plusieurs systèmes catalytiques pour la déprotection du groupement *N-alloc* vont être étudiés. Le capteur d'allyle employé est le phénylsilane et permettra de réduire les complexes de palladium (II) en palladium (0) (**Figure 281**).

3.5. Développement du système catalytique (Tsuji-Trost ; fluorogénique)

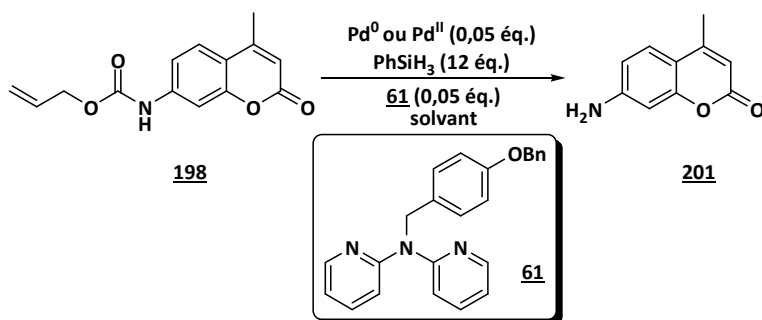


Figure 281 : Réaction catalytique étudiée.

Afin d'être certain que la réaction se déroule de manière homogène dans le nanolaboratoire, un système catalytique ne fonctionnant qu'en présence du ligand **61** est désiré. Les réactions catalytiques seront donc étudiées en présence et en absence de ligand **61**. Dans le cas où la réaction fonctionnerait malgré tout en l'absence de ligand, des études devront être envisagées pour vérifier si la complexation du métal par le ligand est irréversible (ce qui serait une preuve de l'hétérogénéité du système) ou réversible. Dans ce dernier cas, le système catalytique ne serait pas valable et il faudrait en développer un autre.

Plusieurs catalyseurs (Pd_2dba_3 , $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ et $[\text{PdCl}(\pi\text{-allyl})]_2$) vont donc être étudiés.

➤ Réaction de Tsuji-Trost avec Pd_2dba_3

Les résultats obtenus quand 0,05 équivalent de complexe de palladium Pd_2dba_3 (complexe étudié lors de la réaction d'alkylation allylique, **Tableau 18**) ont été employés sont présentés dans le **Tableau 20**.

3.5. Développement du système catalytique (Tsuji-Trost ; fluorogénique)

Tableau 20 : Réaction de Tsuji-Trost (**198** -> **201**) avec Pd₂dba₃ (0,05 équivalent) et un excès de phénylsilane (12 éq.) (**Figure 281**).

Entrée	Solvant (0,1 M)	Ligand (0,05 éq.)	Conversion ^a
1	THF	X	traces (12h)
2	THF	61	< 30 % (12h)
3	THF	dppe	100 % (2h)
4	CH ₂ Cl ₂	X	6 % (14h)
5	CH ₂ Cl ₂	61	23 % (14h)

^a conversion déterminée par RMN ¹H.

Lorsque le THF est employé comme solvant, la réaction ne fonctionne pas en présence du précurseur catalytique seul tandis que l'ajout du ligand dipyridine **61** permet d'obtenir 30 % de conversion après 12 heures de réaction à température ambiante. A titre de comparaison, l'emploi d'un ligand comportant des motifs phosphines (la dppe) permet d'obtenir une conversion complète au bout de seulement deux heures de réactions. La réaction effectuée dans le dichlorométhane est également très lente et l'effet d'accélération par le ligand diazoté semble trop faible pour être utilisé de manière pratique.

➤ Réaction de Tsuji-Trost avec PdCl₂(CH₃CN)₂

Les tests ont ensuite été réalisés au moyen de 0,05 équivalent de PdCl₂(CH₃CN)₂ (**Tableau 21**).

3.5. Développement du système catalytique (Tsuji-Trost ; fluorogénique)

Tableau 21 : Réaction de Tsuji-Trost (**198** -> **201**) avec $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ (0,05 équivalent) et un excès de phénylsilane (12 éq.) (**Figure 281**).

Entrée	Solvant (0,1 M)	Ligand (0,05 éq.)	Conversion ^a
1	THF	X	100 % (12h)
2	THF	61	35 % (12h)
3	DMF	X	100 % (2h)
4	DMF	61	100 % (2h)
5	CH_2Cl_2	X	0 % (12h)
6	CH_2Cl_2	61	0 % (12h)

^a conversions déterminées par RMN ^1H .

Dans le THF, la présence du ligand **61** ralentit nettement la réaction. Alors qu'au bout de 12h de réaction sans ligand, la conversion est totale, seulement 35 % de coumarine **198** ont pu être transformée en coumarine fluorescente **201** lorsque le ligand est ajouté au système catalytique. L'utilisation de DMF est quant à elle favorable aux deux systèmes catalytiques.

Par ailleurs, avec ce complexe de palladium, le dichlorométhane n'est pas un bon solvant car il se forme directement du noir de palladium et la réaction ne fonctionne pas.

Ce complexe de palladium (II) ne convient donc pas pour le système hétérogène qui doit être établi vu que le ligand a une influence plutôt négative sur la réaction.

3.5. Développement du système catalytique (Tsuji-Trost ; fluorogénique)

➤ Réaction de Tsuji-Trost avec $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$

Les résultats obtenus avec 0,05 équivalent de $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ sont repris dans le **Tableau 22**.

Tableau 22 : Réaction de Tsuji-Trost (**198** -> **201**) avec $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,05 équivalent) et un excès de phénylsilane (12 éq.) (**Figure 281**).

Entrée	Solvant (0,1 M)	Ligand (0,05 éq.)	Conversion ^a
1	THF	X	100 % (12h)
2	THF	61	89 % (12h)
3	DMF	X	100 % (2h)
4	DMF	61	100 % (2h)

^a conversions déterminées par RMN ^1H .

Ces résultats sont similaires à ceux obtenus avec le complexe $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ et ne conviennent donc pas non plus au système recherché. La seule différence est le fait que la conversion est meilleure lorsque ce catalyseur est utilisé en présence de THF et de ligand **61** ce qui est la conséquence de la présence des ligands de type triphénylphosphine sur ce complexe de palladium (II).

➤ Réaction de Tsuji-Trost avec $[\text{PdCl}(\pi\text{-allyl})]_2$

L'influence du complexe $[\text{PdCl}(\pi\text{-allyl})]_2$ a finalement été étudiée (**Tableau 23**).

3.5. Développement du système catalytique (Tsuji-Trost ; fluorogénique)

Tableau 23 : Réaction de Tsuji-Trost (**198** -> **201**) avec $[\text{PdCl}(\pi\text{-allyl})]_2$ (0,05 équivalent) et un excès de phénylsilane (12 éq.) (**Figure 281**).

Entrée	Solvant (0,1 M)	Ligand (0,05 éq.)	Conversion ^a
1	THF	X	100 % (2h)
2	THF	61	10 % (2h)
3	CH ₂ Cl ₂	X	12 % (21h)
4	CH ₂ Cl ₂	61	55 % (21h)

^a conversions déterminées par RMN ¹H.

Ces résultats montrent que le THF est dans ce cas un excellent solvant pour la réaction (dû à sa polarité) et que les motifs pyridine présents sur le ligand **61** tendent à ralentir la réaction en désactivant le complexe de palladium. Par contre, dans un solvant apolaire, le dichlorométhane, le ligand s'avère bénéfique au système catalytique.

3.5.7.6. Réaction de Tsuji-Trost sur le carbamate **198** : résumé

Le criblage de quatre complexes de palladium différents (Pd_2dba_3 , $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ et $[\text{PdCl}(\pi\text{-allyl})]_2$) a permis de trouver le meilleur système catalytique pour le système envisagé sur la surface de silicium (**Figure 282**).

3.5. Développement du système catalytique (Tsuji-Trost ; fluorogénique)

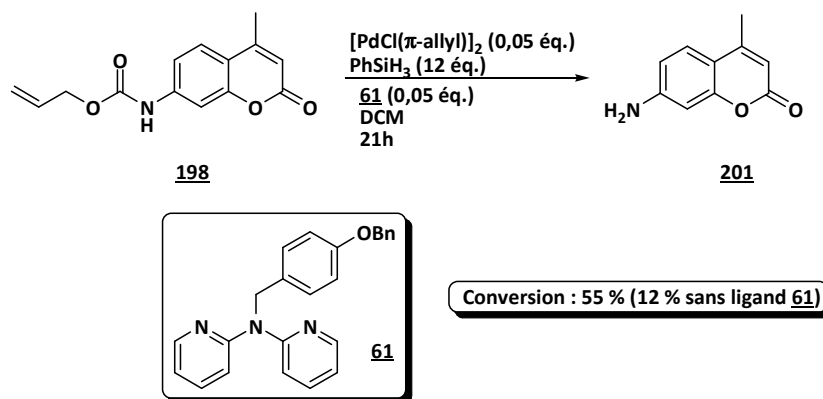


Figure 282 : Réaction de Tsuji-Trost optimisée pour le carbamate **198**.

La déprotection du motif *alloc* sur la coumarine fluorogénique **198**, en présence de complexe $[\text{PdCl}(\pi\text{-allyl})]_2$, du ligand dipyridine **61** et d'un excès de phénylsilane comme capteur d'allyle permet d'obtenir le fluorophore **201** avec une conversion moyenne de 55 % au bout de 21 heures de réactions dans le dichlorométhane. Ce résultat est encourageant vu que le ligand **61** apporte un effet accélérateur à la réaction. Cependant, le taux de conversion est relativement faible et 12 % de conversion ont été obtenus lors de la réaction sans ligand. Il serait donc intéressant d'essayer d'optimiser ce résultat en utilisant, par exemple, un substrat fluorogénique comportant un motif carbonate, plus actif dans la réaction de Tsuji-Trost et de garder à l'œil que la réaction est possible en l'absence ligand.

3.5.7.7. Réaction de Tsuji-Trost sur un carbonate

Le composé **203** a été synthétisé avec un bon rendement à partir de l'ombelliférone commerciale **202** (**Figure 283**).

3.5. Développement du système catalytique (Tsuji-Trost ; fluorogénique)

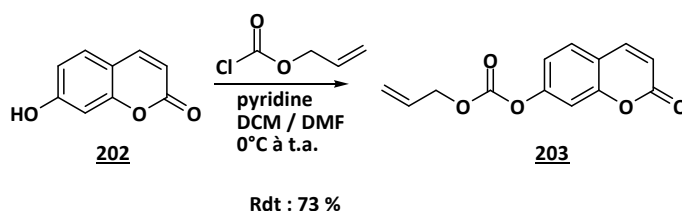


Figure 283 : Synthèse du carbonate **203**.

Les tests catalytiques qui ont été menés sur cette coumarine **203** n'ont néanmoins pas donnés de bons résultats. En effet, il a été remarqué que bon nombres d'impuretés étaient présentes dans le milieu réactionnel, même lorsque la réaction est effectuée en présence d'un ligand de type biphosphine (dppe) sensé être très efficace pour le bon déroulement de la réaction. Ces impuretés sont imputées notamment à la possibilité d'effectuer une réaction de réduction de la double liaison intracyclique du composé **203** lorsque du phénylsilane est employé en excès.^{232,468}

Une coumarine **205** portant un groupement méthyle permettant d'empêcher potentiellement ce genre de réaction secondaire a donc été synthétisée à partir de la 7-hydroxy-4-méthylcoumarine commerciale **204** (**Figure 284**).

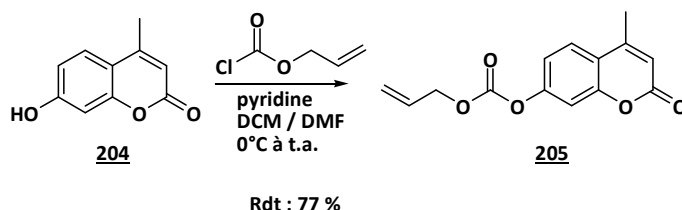


Figure 284 : Synthèse du carbonate **205**.

Un excellent rendement de 77 % a été obtenu pour la synthèse de ce dérivé carbonate. A nouveau, l'étude des spectres d'émission de fluorescence de

(468) Mandal, P. K.; McMurray, J. S. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 6599-6601.

3.5. Développement du système catalytique (Tsuji-Trost ; fluorogénique)

ces deux composés permet de montrer qu'il est possible de détecter l'un par rapport à l'autre (**Figure 285**).

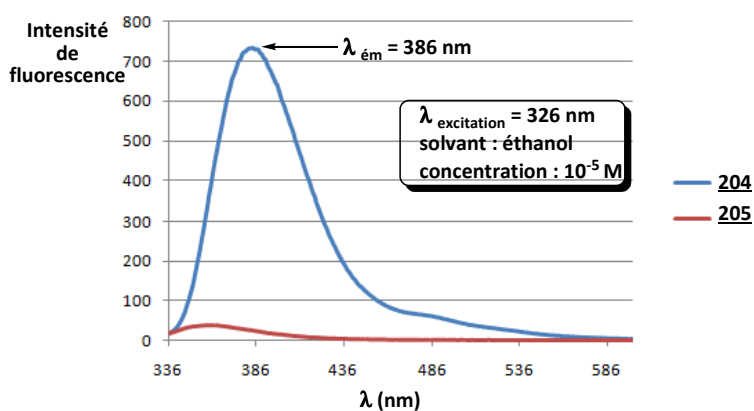


Figure 285 : Spectre d'émission de fluorescence ($\lambda_{\text{ex}} = 326 \text{ nm}$) des composés **204** et **205** dans l'éthanol (10^{-5} M).

Le test catalytique de la réaction de déallylation par réaction de Tsuji-Trost dans les mêmes conditions qui avait été établies avec le substrat fluorogénique **198**, c'est-à-dire utilisant 0,05 équivalent de $[\text{PdCl}(\pi\text{-allyl})]_2$ dans le dichlorométhane est repris à la **Figure 286**.

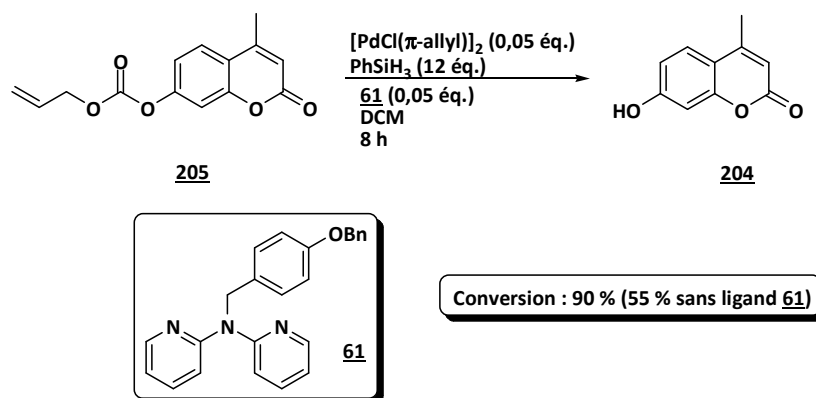


Figure 286 : Réaction de Tsuji-Trost avec les conditions optimisées sur le carbonate **205**.

3.5. Développement du système catalytique (Tsuji-Trost ; fluorogénique)

Après seulement 8h de réaction, la réaction est quasi complète (90 % de conversion) alors que la réaction impliquant le carbamate **198** ne montrait qu'une conversion de 55 % après un temps beaucoup plus long (21h). Ce système catalytique est donc le meilleur qui a pu être mis sur pied.

C'est aussi celui-ci qui sera choisi pour l'élaboration de la réaction catalytique dans le nanolaboratoire sur surface de silicium. Etant donné que la réaction fonctionne avec un rendement moyen de 55 % en l'absence de ligand **61**, l'étude de la complexation du métal sur le ligand devra être menée une fois le nanolaboratoire mis sur pied afin de vérifier qu'il n'y a pas de relargage de métaux dans la solution. Cette détermination du relargage métallique qui pourrait s'échapper dans la solution devra être envisagée par des analyses de type ICP-MS et également par des tests de filtration⁴⁶⁹ qui consistent à observer si la réaction se déroule en solution lorsque le nanolaboratoire est ôté de la solution. Une autre possibilité sera de mesurer l'influence du solvant sur la décomplexation du palladium en trempant le nanolaboratoire pendant un certain temps dans le solvant de réaction et de mesurer quantitativement par XPS la différence de composition en atome de palladium avant et après l'immersion dans le solvant.

(469) Macquarrie, D. J. *Platinum Metals Rev.* **2001**, 45, 102-110.

3.5.8. Conclusions

Dans cette partie, plusieurs systèmes catalytiques pouvant être mis en œuvre dans le nanolaboratoire (surface de silicium modifiée par des sites catalytiques) ont été étudiés.

Le Dr. N. Lecat s'est penchée sur un système de type organocatalytique (condensation de Knoevenagel) et a réussi à mettre au point un système fonctionnant en milieu homogène avec les sondes fluorescente de type BODIPYs. Le FRET a ainsi pu être détecté entre le substrat donneur et le substrat accepteur lors de la réaction de condensation (**Figure 287**).

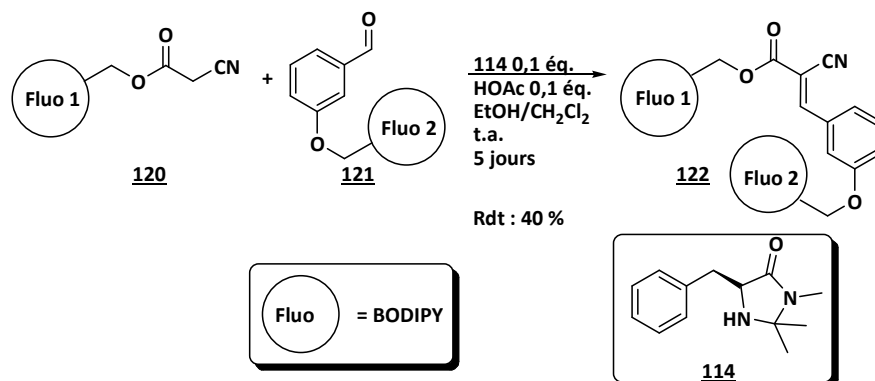


Figure 287 : Système organocatalytique mis au point par le Dr. N. Lecat avec les fluorophores BODIPY.

Nous nous sommes dès lors penchés sur des réactions de type organométallique. La première réaction étudiée, la réaction de Suzuki entre des dérivés activés tels que des sels de diazonium et des organotrifluoroborates de potassium, a très vite été mise de côté dû à la problématique posée par le caractère ionique des substrats envisagés. La seconde réaction, la réaction d'alkylation allylique de Tsuji-Trost, nous a permis d'étudier l'influence du ligand non-fluoré dipyridine **61**. Ce ligand

3.5. Développement du système catalytique

s'est avéré indispensable à la réaction de Tsuji-Trost entre le substrat activé de type carbonate allylique **158** et le pro-nucléophile de type sulfone **164** (**Figure 288**).

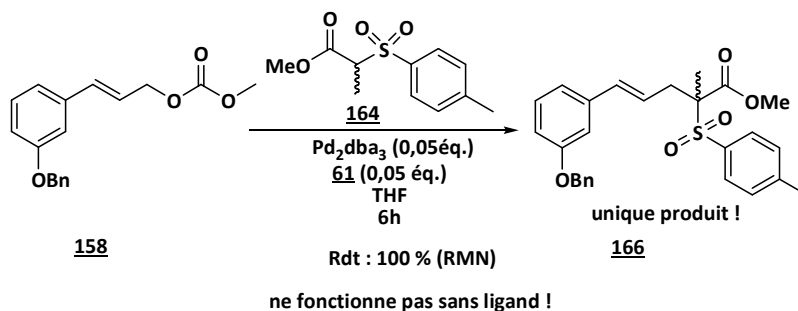


Figure 288 : Système organométallique mis au point avec des composés modèles.

Cependant, cette réaction n'a pas pu être étudiée avec des substrats fluorescents de type BODIPYs, car ceux-ci n'ont pas pu, du moins pour le substrat accepteur, être transformés en substrats de la réaction.

Nous avons donc décidé d'étudier la réaction de déprotection du motif *alloc* sur des substrats fluorogéniques de type coumarines, plus simples à fonctionnaliser que les fluorophores BODIPYs. Cette réaction a pu être optimisée avec une coumarine portant un carbamate allylique **198** et une seconde coumarine portant un carbonate allylique **205** (**Figure 289**).

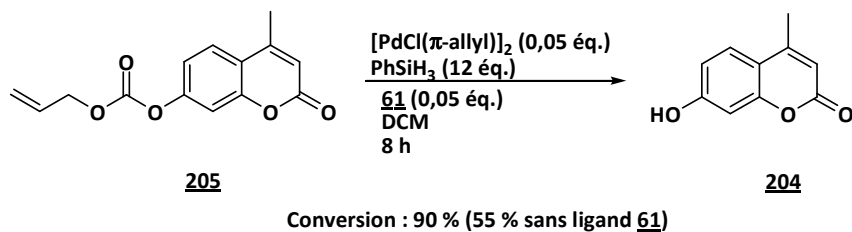


Figure 289 : Système organométallique mis au point avec des fluorophores de type coumarine.

A nouveau, l'influence du ligand **61**, nécessaire pour obtenir les meilleures conversions, est à souligner.

3.5. Développement du système catalytique

3.6. Conclusions générales

La première étape dans l'établissement d'un nanolaboratoire, c'est-à-dire d'une nanosurface de silicium composée d'îlots catalytiques, est de disposer la surface afin qu'elle puisse être fonctionnalisée par les catalyseurs. Cette étape a demandé la synthèse d'un trichlorosilane, qui a pu être greffé sur la surface de manière reproductible. Ce trichlorosilane comporte un atome de chlore benzylique lui permettant d'être fonctionnalisé par un ligand (**Figure 290**).

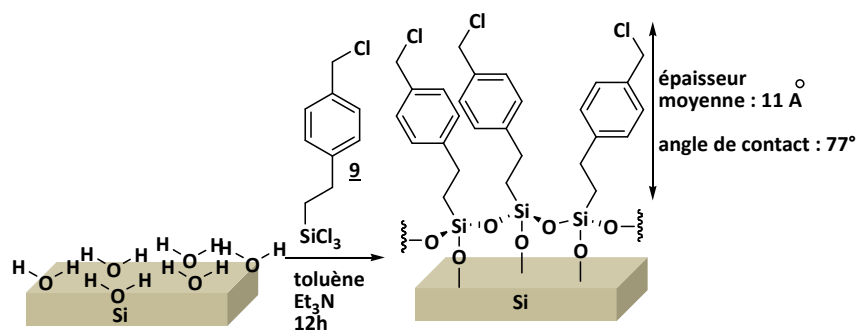


Figure 290 : Etablissement de la monocouche de trichlorosilane **9**.

La seconde étape était donc l'élaboration du ligand ainsi que son greffage. Les dérivés de type bis-oxazolines, ligands utilisés couramment dans le domaine de la catalyse, ont été étudiés, mais face à des problèmes de stabilité et de réactivité, nous nous sommes tournés vers les ligands de type dipyridine. Ceux-ci ont été élaborés avec une fonction réactive servant de point d'accrochage avec le motif chlorure benzylique présent à la surface de la monocouche d'espaceur **9** (**Figure 291**).

3.6. Conclusions générales

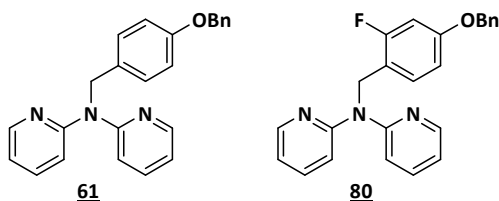


Figure 291 : Ligands dipyrrolyne porteurs d'une fonction phénol protégé.

Un fluor a aussi été introduit afin de servir comme marqueur dans des expériences de XPS, nécessaires pour déterminer la composition de la surface.

La déprotection du motif phénol a été réalisée et les ligands ont été fonctionnalisés par un groupement amine tertiaire pour étudier le greffage sur la surface par une réaction de quaternisation. Cependant, cette réaction ne s'est pas montrée efficace à 100 %, ce qui a mené à l'obtention de surface ayant une structure relativement peu ordonnée.

La troisième étape pour construire le nanolaboratoire consistait de mettre au point des réactions chimiques pouvant être catalysées par la surface. Une première stratégie a été envisagée et repose sur l'élaboration de deux substrats fluorescents pour pouvoir étudier la réaction par la méthode analytique du FRET (**Figure 292**).

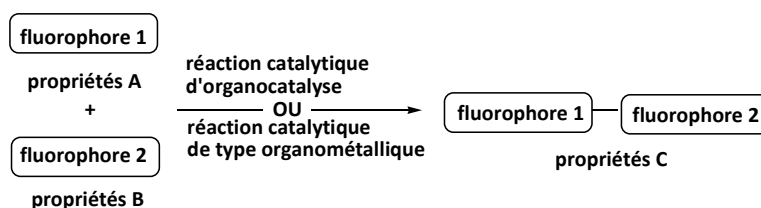


Figure 292 : Première stratégie envisagée pour élaborer un système catalytique dans le nanolaboratoire.

Cette stratégie a pu être mise en œuvre dans le cas d'une réaction de type organocatalytique (condensation de Knoevenagel), qui a été envisagée afin de s'affranchir des éventuels problèmes liés à la complexation d'un métal

par le ligand. Grâce au développement de fluorophores de type BODIPY, le FRET a ainsi pu être détecté. Cependant, du fait de la difficulté à reproduire la synthèse des BODIPYs, une seconde stratégie a été envisagée (**Figure 293**).

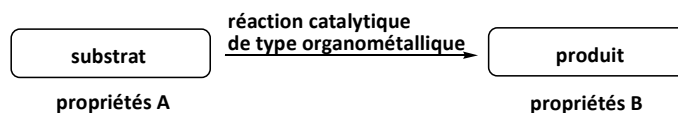


Figure 293 : Seconde stratégie envisagée pour élaborer un système catalytique dans le nanolaboratoire.

Cette approche a été étudiée dans le cadre de la réaction de Tsuji-Trost, catalysé par du palladium (0). La réaction de Suzuki impliquant des substrats activés bien que envisagée comme système réactionnel pour le nanolaboratoire, a été abandonnée à cause de la difficulté de maîtriser la synthèse des substrats.

Des composés chromogéniques et fluorogéniques ont ensuite été étudiés pour la réaction d'alkylation allylique et de déallylation et ont permis, dans les cas des substrats fluorogéniques élaborés sur des composés dérivés de coumarines, de mettre au point un système catalytique suffisamment efficace (**Figure 294**).

3.6. Conclusions générales

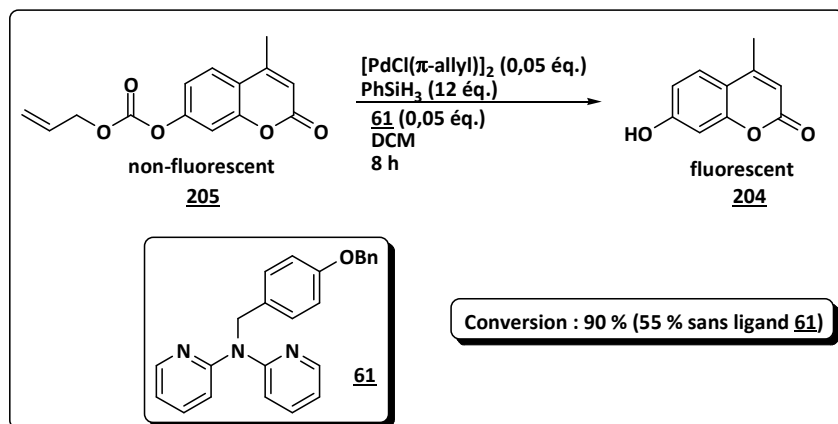


Figure 294 : Système catalytique suffisamment efficace pour pouvoir être envisagé dans le nanolaboratoire.

Ce système pourra donc être mis en œuvre dans le nanolaboratoire et pourra être suivi par de la spectroscopie de fluorescence.

4. Perspectives

4.1. A court terme...

Le nanolaboratoire doit être complété par le greffage du ligand sur la monocouche de trichlorosilane ou par une modification de la structure du ligand. Cette modification pourrait passer par la synthèse d'un dérivé porteur d'une fonction de type trialkoxysilane qui sera utilisée pour réagir avec les groupements hydroxyles de la surface (**Figure 295**).

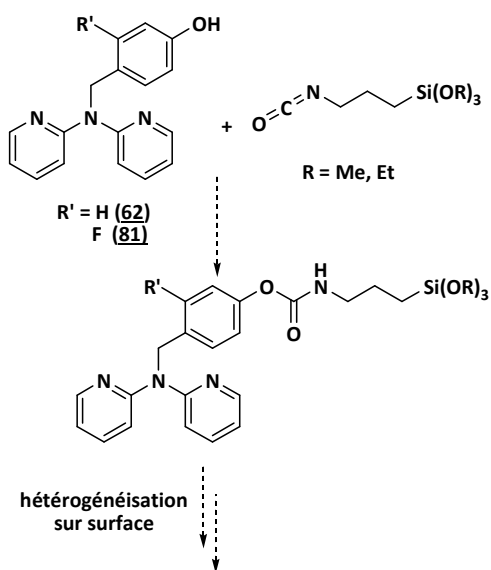


Figure 295 : Possibilité pour greffer le ligand sur la surface.

Un fois le ligand greffé, la complexation du catalyseur devra être mise en œuvre. Des tests visant à déterminer le caractère (réversible ou irréversible) de cette complexation devront être menés (par ICP-MS, test de filtration, analyse quantitative par XPS du taux de palladium avant et après

4. Perspectives

immersion) afin de prendre en compte l'éventuelle possibilité de relargage du métal.

La réaction de déallylation dans le nanolaboratoire pourra alors être mise en marche.

Le Dr. N. Lecat a synthétisé une version hétérogénéisable du catalyseur de MacMillan (**Figure 296**).

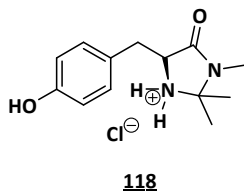


Figure 296 : Version hétérogénéisable du catalyseur de MacMillan.

Celui-ci pourrait donc suivre le même parcours que les ligands **62** ou **81** pour finalement parvenir à fonctionnaliser la surface. Une réaction de Knoevenagel en présence du couple de BODIPY donneur **120** et accepteur **121** pourra être menée vu que ces deux substrats ont été préparés. Le FRET sur une surface de silicium pourra ainsi être détecté.

4.2. A moyen terme...

Grâce aux outils de nanolithographie, notamment l'emploi de l'EBL (*Electron Beam Lithography*), la nanosurface de silicium devra être fonctionnalisée à des endroits précis, ce qui permettra d'y incorporer différents nano-réacteurs. Ainsi, un îlot catalytique pourra être établi tout comme un site de capture, ce qui permettra l'étude de la diffusion des molécules (**Figure 297**).

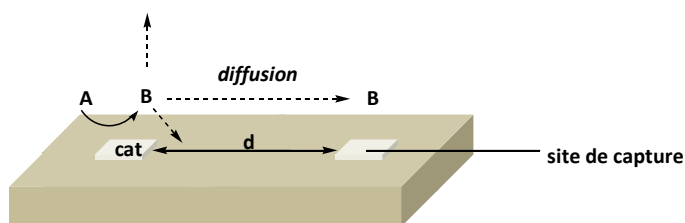


Figure 297 : Schématisation d'un nanolaboratoire avec un catalyseur et un site de capture permettant d'étudier la diffusion des molécules.

Dans ce cas de figure, la réaction impliquée pourrait être une réaction de déallylation, libérant un acide carboxylique, qui serait capturé par l'endroit de la surface fonctionnalisé par des motifs de type amine. La réaction de déallylation serait suivie par perte du signal FRET tandis que la diffusion de l'acide carboxylique vers le site comportant des motifs amines serait étudié *via* l'utilisation du microscope confocale (suivi visuel) et de l'AFM (suivi de l'accumulation sur le site de capture) (**Figure 298**).

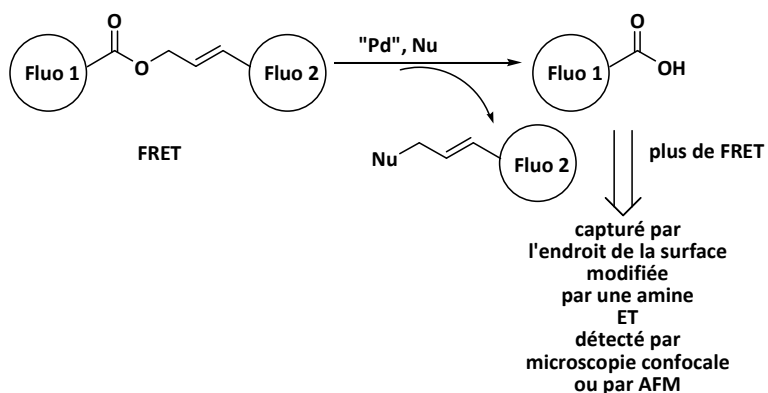


Figure 298 : Mise en œuvre de l'étude de la diffusion des molécules.

Ces résultats nous permettraient de connaître précisément la distance optimale qu'il doit y avoir entre le site réactionnel et le site de capture, ce qui nous conduirait *in fine* à l'établissement d'un nanolaboratoire pouvant être impliqué dans une suite de réaction en cascade (**Figure 299**).

4. Perspectives

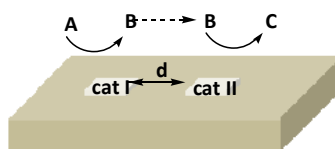


Figure 299 : Schématisation d'un nanolaboratoire possédant deux nano-réacteurs catalytiques capable de réaliser deux réactions chimiques en cascade.

Ainsi, par exemple, le catalyseur 1 pourrait être le catalyseur de MacMillan tandis que le catalyseur 2 serait un complexe de palladium accroché à la surface *via* le ligand **62** (ou **81**). Le composé **175**, porteur d'une fonction aldéhyde (réactif dans la condensation de Knoevenagel) et d'un site acide en α du groupement sulfone (réactif dans la réaction de Tsuji-Trost) (**Figure 300**).

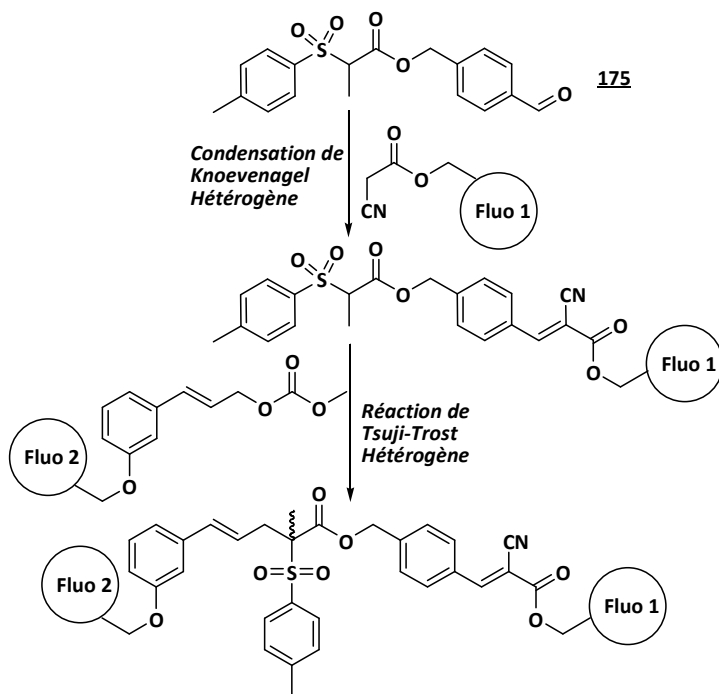


Figure 300 : Schéma réactionnel proposé pour pouvoir réaliser deux réactions consécutives dans un nanolaboratoire fonctionnalisé par les ligands **118** et **62** (ou **81**) à partir du composé **175**.

Dans cette proposition, la molécule **175** réagirait donc dans un premier temps avec un équivalent de dérivé de type malonate fluorescent et dans un second temps avec un dérivé de type carbonate de méthyle allylique dans une réaction d'alkylation allylique de type Tsuji-Trost (portant également un fluorophore).

Cette perspective aurait l'avantage d'utiliser le composé **175** ainsi que le catalyseur de MacMillan **118** et les ligands dipyridine **62** ou **81** qui ont déjà été synthétisés. De même, les conditions opératoires pour la condensation de Knoevenagel ainsi que pour la réaction d'alkylation allylique auront déjà été mises au point.

Le seul point à revoir serait les composés fluorescents vu que la synthèse des BODIPYs ne s'est pas avéré concluante. A cette fin, il serait probablement plus intéressant de pouvoir reprendre une synthèse de composés déjà décrits dans la littérature afin d'essayer de minimiser le problème de synthèse. De nombreux composés fluorescents (coumarines, rhodamines, carbopyronines et oxazines) susceptibles d'être utilisés comme couple de FRET et possédant des fonctionnalités (groupements acide carboxylique, NHS, amine ou azide) permettant aisément de les modifier chimiquement sans toucher aux propriétés de fluorescence sont ainsi disponibles dans la littérature (*ATTO dyes*).^{361,470}

4.3. En cours...

Le ligand **61** a démontré son efficacité dans la réaction d'alkylation allylique ainsi que dans la réaction de déallylation de type Tsuji-Trost, toutes deux utilisant du palladium. Le Dr. O. Schicke a étudié ce ligand dans la réaction

(470) www.attotec.com/fileadmin/user_upload/Katalog_Flyer_Support/Catalogue_2009_2010.pdf.

4. Perspectives

de cycloaddition 1,3-dipolaire de Huisgen et a fonctionnalisé avec succès ce ligand pour lui permettre d'être accroché sur une pointe AFM. Il peut ainsi promouvoir la réaction de cycloaddition entre une surface de silicium fonctionnalisée par des motifs azides et un fluorophore de type rhodamine portant une triple liaison. Ce projet s'inscrit dans un contexte de catalyse locale, permettant de choisir l'endroit de la réaction (grâce à la pointe AFM) (**Figure 301**).⁹³

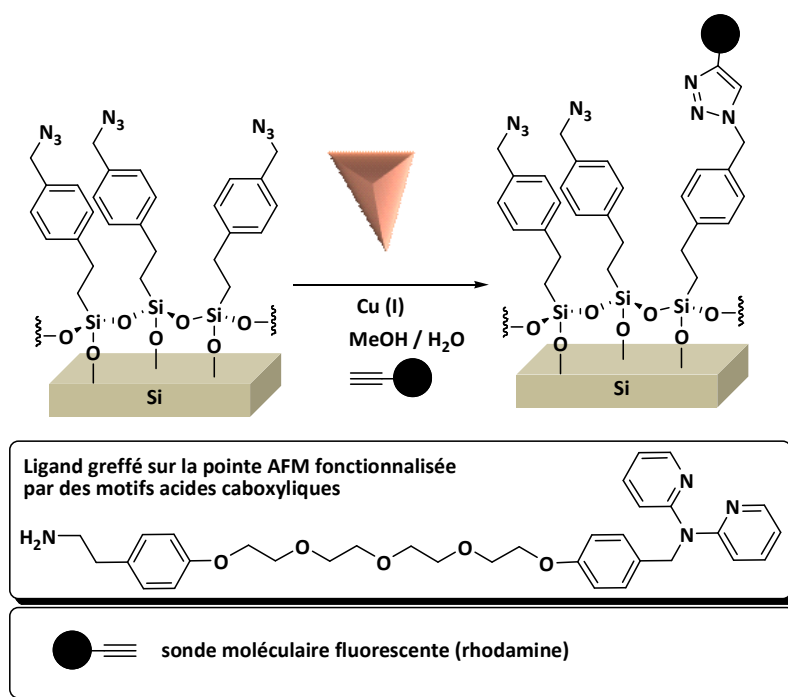


Figure 301 : Projet de catalyse locale sur surface de silicium.

Ce système est en réalité un développement des procédés de nanolithographie existant. Comme pouvant être visualisé sur l'image SEM (*Scanning Electron Microscopy*) à la **Figure 302**, certaines pointes AFM peuvent être très fines (< 5 nm).^{93,471}

(471) www.nanosensors.com/products_overview.html.

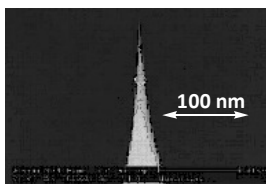


Figure 302 : Image SEM d'une pointe AFM très fine.

La fonctionnalisation de pointe aussi fine pourrait donc permettre d'obtenir des résolutions d'écriture sur une surface fonctionnalisés très élevée, comparable à la DPN (50 Å, **Figure 7**), mais de manière discrète et non plus continue.

4.4. Perspectives concernant le ligand

Le ligand que nous avons synthétisé s'est montré efficace dans le cadre de la réaction de Tsuji-Trost. Le Dr. O. Schicke, pour le projet catalyse locale, l'a développé avec un bras PEG. Celui-ci pourrait servir comme espaceur pour l'accrocher sur un support solide (par exemple une résine de polymère ou une matrice mésoporeuse) afin de le rendre hétérogène pour pouvoir le récupérer par simple filtration en fin de réaction (**Figure 303**).

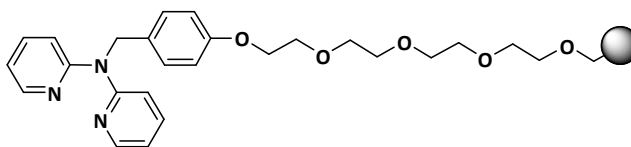


Figure 303 : Structure du ligand ancré sur un support de polymère.

Le bras PEG assurerait la flexibilité du ligand ce qui lui permettrait de conserver son efficacité.

Il serait également intéressant de tester la réaction de Tsuji-Trost avec ce ligand porteur d'une chaîne soluble dans l'eau dans des réactions de Tsuji-

4. Perspectives

Trost impliquant des substrats solubles dans l'eau comme cela a été par exemple été développé avec le catalyseur de Grubbs-Hoveyda.⁴⁷²

4.5. A long terme...

Le développement de la réaction de Tsuji-Trost avec un groupement activé de type carbonate de méthyle permet de former du dioxyde de carbone gazeux lors de la formation de l'intermédiaire π -allyle palladium. La production du CO_2 pourrait ainsi être mise à profit pour observer la mise en mouvement de la nanosurface. Des moteurs moléculaires catalytiques à base d'oxygène gazeux ont en effet déjà été mis sur pied. De tels systèmes utilisent la réaction de dismutation de l'eau oxygénée en eau et dioxygène catalysé par du platine^{473,474} ou par du manganèse⁶⁸ (**Figure 304**).

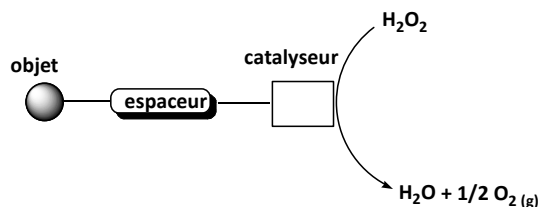


Figure 304 : Schématisation d'un système propulsé par un moteur moléculaire catalytique.

Afin de réussir à observer un tel phénomène, le pro-nucléophile de la réaction d'alkylation allylique devrait se trouver sur la même molécule afin que la réaction se déroule de manière intramoléculaire.

(472) Hong, S. H.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3508-3509.

(473) Paxton, W. F.; Kistler, K. C.; Olmeda, C. C.; Sen, A.; St. Angelo, S. K.; Cao, Y.; Mallouk, T. E.; Lammert, P. E.; Crespi, V. H. *Ibid.* **2004**, *126*, 13424-13431.

(474) Ismagilov, R. F.; Schwartz, A.; Bowden, N.; Whitesides, G. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 652-654.

5. Experimental part

5.1. Generalities

➤ Apparatus and analyses

Nuclear magnetic resonance (NMR) spectra of proton (^1H) and carbon (^{13}C) were recorded on Bruker-300 and Bruker-500 spectrometers. Nuclear magnetic resonance spectra of fluor (^{19}F) and phosphorus (^{31}P) were recorded on Bruker-300 spectrometer. Nuclear magnetic resonance spectra of boron (^{11}B) were recorded on Bruker-500 spectrometer. Tetramethylsilane (SiMe_4) was used as internal standard for ^1H and ^{13}C NMR, trichlorofluoromethane (CFCl_3) for ^{19}F NMR, $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ for ^{11}B NMR and phosphoric acid (85 % solution in water) for ^{31}P NMR.

Chemical shifts are given in part per million (ppm), and multiplicity given as follow: singlet (s), doublet (d), triplet (t), quadruplet (q), multiplet (m) and broad (b). Coupling constants J are given in Hertz (Hz). Determination of peaks have been done with the help of this reference.⁴⁷⁵

Mass analyses were performed at Université Catholique de Louvain. Mass spectra were obtained using a ThermoFinnigan LCQ Quantum spectrometer for electrospray ionization (ESI) and atmospheric pressure chemical ionization (APCI) or using a FinniganMat TSQ7000 for chemical ionization (CI).

High resolution mass spectrometry (HMRS) was performed by Dr. Lisa D. Harris at the Mass Spectrometry Facility of the University College of London.

(475) Hoyer, T. R.; Hanson, P. R.; Vyvyan, J. R. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4096-4103.

5. Experimental part

Infrared spectra (IR) were recorded on a Shimadzu FTIR-8400S spectrometer. Wave numbers are given in cm^{-1} .

Fluorescence spectra were measured on a Varian Fluorescence Spectrophotometer (Cary Eclipse).

➤ Solvents and reagents

Solvents are of analytical grade or distilled before use:

Toluene was distilled on sodium under an argon atmosphere. Diethyl ether and THF were distilled on sodium/benzophenone under an argon atmosphere. Acetonitrile and triethylamine were distilled on CaH_2 under an argon atmosphere. Pyridine was distilled on KOH. Chloroform was distilled on P_2O_5 . Solvents used for work-up were of technical grade.

Commercial reagents were purchased from Acros, Sigma-Aldrich, ABCR, TCI or Apollo scientific and used as received unless stated otherwise.

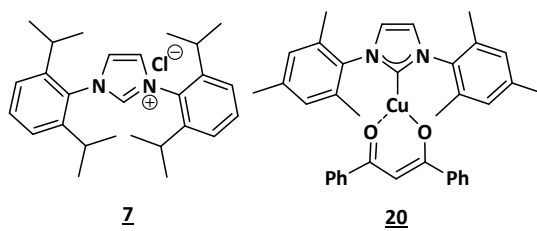
➤ Purifications

Flash column chromatographies were performed on ROCC 60 (40-63 μm) silica gel. Solvents used are of technical grade.

Thin layer chromatographies (TLC) were done on commercially available MERCK 5179, 250 mesh with fluorescent indicator 60 PF254, and revealed under UV at 254 nm and with an ethanolic solution of *para*-anisaldehyde (10 % w/v) or phosphomolybdic acid hydrate ($\text{H}_3\text{O}_{40}\text{Mo}_{12}\text{P} \cdot x\text{H}_2\text{O}$) (10 % w/v) or with a basic solution of potassium permanganate (KMnO_4).

5.2. Experimental Datas

The imidazolium salt **7** and the copper catalyst IMesCuDBM **20** have been graciously received from Dr. Guillaume de Bo and Dr. Alexandre Welle, respectively.

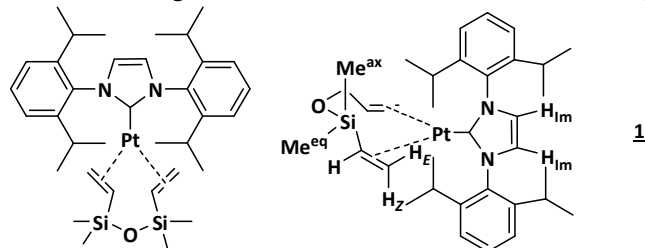


5.2.1. Chemistry related to linker synthesis

Catalyst (NHC)Pt(dvtms)

M.W. : 770.07 g/mol

$C_{35}H_{54}N_2OPtSi_2$



A solution of hydrogen hexachloroplatinate (IV) hydrate (300 mg, 0.58 mmol) and isopropanol (800 μ l) in divinyltetramethylsiloxane (dvtms, 2.06 ml, 8.97 mmol) was prepared and heated for 1 hour under argon at 60°C. Then $NaHCO_3$ (404 mg, 4.80 mmol) was added and the reaction mixture was then heated for 1 hour at 60°C. Then isopropanol was removed under vacuum and the resulting solution with an excess of dvtms was filtered over Celite® and washed with dry toluene to yield the Karstedt solution. This solution was mixed with the imidazolium salt **2** (295 mg, 0.69 mmol) and potassium *tert*-butanolate (97 mg, 0.87 mmol) and stirred for 12 hours under argon at room temperature. Then the solution was filtered over Celite® and concentrated under vacuum. The residue was purified by flash chromatography over silica gel (PE/Et₂O 90/10) to yield pure catalyst **1** as a yellow solid (277 mg, 70 %).

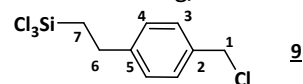
δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) : -0.76 (6H, s, $SiCH_3^{ax}$), 0.13 (6H, s, $SiCH_3^{eq}$), 1.13 (12H, d, $J = 6.5$ Hz, $CH(CH_3)_2$), 1.24 (12H, d, $J = 7.0$ Hz, $CH(CH_3)_2$), 1.36-1.41 (2H, m, SiCH), 1.50 (2H, d, $J = 13.5$ Hz, H_E), 1.68 (2H, d, $J = 11.5$ Hz, $J_{Pt-H} = 67$ Hz, H_Z), 2.94-3.01 (4H, m, $CH(CH_3)_2$), 7.17 (4H, d, $J = 8.0$ Hz, *m*-Ar), 7.20 (2H, s, $J_{Pt-H} = 9.0$ Hz, H_{Im}), 7.35 (2H, t, $J = 7.5$ Hz, *p*-Ar).

δ_c (75 MHz, CDCl_3) : -2.16, 1.73, 22.87, 26.02, 28.52, 35.55 (J = 120 Hz), 41.89 (J = 166 Hz), 123.30, 124.04 (J = 42 Hz), 129.46, 136.77 (J = 9.3 Hz), 145.85, 186.07 (J = 1414 Hz).

trichloro(4-(chloromethyl)phenethyl)silane

M.W. : 288.07 g/mol

$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{Cl}_4\text{Si}$



The catalyst 1 (44 mg, 0.065 mmol) was dissolved in degassed and anhydrous toluene (10 ml) under argon. Trichlorosilane (727 μl , 7.15 mmol) was added. Degassed and distilled chloromethylstyrene (916 μl , 6.50 mmol) was added and the reaction mixture was heated at 80°C for 3 days. Then the solvent was removed under vacuum and the brown residue was purified by distillation using a glass oven Kugelrohr (160°C, 10^{-3} mbar) to afford 9 as a colourless liquid (1.123 g, 60 %).

δ_H (300 MHz, CDCl_3) : 1.71-1.77 (2H, m, H_7), 2.86-2.90 (2H, m, H_6), 4.57 (2H, s, H_1), 7.21 (2H, d, J = 8.4 Hz, Ar), 7.34 (2H, d, J = 8.1 Hz, Ar).

H_7 and H_6 are multiplet similar to those of $(\text{CH}_3)_3\text{SiCH}_2\text{COOH}$.⁴⁷⁶

δ_c (75 MHz, CDCl_3) : 26.12 (C-7), 28.12 (C-6), 46.14 (C-1), 128.44, 129.11, 135.91, 141.84.

MS (DCI) : 289 [$\text{M}^+ + 1$] (20 %), 288 (30 %), 286 (25 %), 254 (45 %), 253 (100 %), 251 (90 %).

(476) Nkansah, R. A.; Gerken, J. B.; Roberts, J. D. *Ibid.* **2007**, 72, 6956-6960.

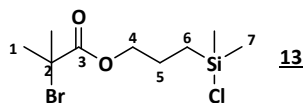
5. Experimental part

3-(chlorodimethylsilyl)propyl 2-bromo-2-methylpropanoate

CAS : 370870-81-8

M.W. : 301.68 g/mol

C₉H₁₈BrClO₂Si



The catalyst **1** (4.3 mg, 0.006 mmol) was dissolved in degassed and anhydrous toluene (10 ml) under argon. Dimethylmonochlorosilane (770 μ l, 6.9 mmol) was added followed by but-3-enyl 2-bromo-2-methylpropanoate **12** (1ml, 6 mmol). The reaction mixture was heated at 80°C for 3 days. Then the solvent was removed under vacuum and the brown residue was purified by distillation using a glass oven Kugelrohr (190°C, 10⁻³ mbar) to afford **13** as a yellow liquid (617 mg, 34 %).

δ_{H} (300 MHz, CDCl₃) : 0.44 (6H, s, H₇), 0.85-0.91 (2H, m, H₆), 1.75-1.86 (2H, m, H₅), 1.94 (6H, s, H₁), 4.17 (2H, t, J = 6.6 Hz, H₄).

δ_{C} (75 MHz, CDCl₃) : 2.03, 14.94, 22.28, 30.71, 55.97, 67.73, 171.71.

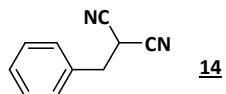
MS (DCI) : 301 [M⁺+1] (5 %), 303 [M⁺+2] (5 %), 258 (35 %), 134 (100 %).

5.2.2. Chemistry related bis-oxazoline derivatives

2-benzylmalononitrile

CAS : 1867-37-4

M.W. : 156.18 g/mol

 $C_{10}H_8N_2$ 

To a suspension of NaH (60% in mineral oil, 400 mg, 10 mmol) in THF (40 ml) and DMF (4 ml), was added dropwise a solution of malononitrile (1.32 g, 20 mmol) in THF (5 ml) at room temperature. The white solution turned to red. After 2h, benzyl bromide (10 mmol) in THF (10 ml) was added within 2 hours. Stirring was continued at room temperature for 3h. The reaction was quenched by aqueous NH_4Cl solution, extracted with ethyl acetate, dried on $MgSO_4$ and purified by flash chromatography (Cy/AcOEt 90/10) to afford pure 2-benzylmalononitrile **14** (2.15 g, 69 %).

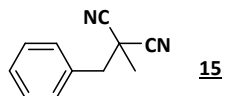
δ_H (300 MHz, $CDCl_3$) : 3.30 (2H, d, J = 6.9 Hz, CH_2), 3.91 (1H, t, J = 6.9 Hz, CH), 7.31 to 7.42 (5H, m, Ar).

δ_C (75 MHz, $CDCl_3$) : 25.02, 36.76, 112.17, 128.85, 129.15, 129.33, 132.94.

2-benzyl-2-methylmalononitrile

CAS : 21455-96-9

M.W. : 170.21 g/mol

 $C_{11}H_{10}N_2$ 

2-benzylmalononitrile **14** (2.15 g, 13.8 mmol) was dissolved in acetone (50 ml). Methyl iodide (1.68 ml, 27 mmol) and solid K_2CO_3 (4.70g, 34 mmol) were added. The mixture was stirred overnight at room temperature. After filtration and concentration, the residue was purified by flash

5. Experimental part

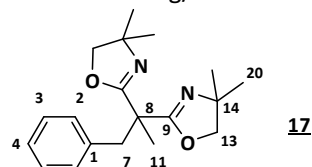
chromatography (Cy/AcOEt 95/5) to yield pure 2-benzyl-2-methylmalononitrile **15** (2.04 g, 87 %).

δ_{H} (300 MHz, CDCl_3) : 1.81 (s, 3H, CH_3), 3.22 (s, 2H, CH_2), 7.35-7.45 (m, 5H, Ar).

2,2'-(1-phenylpropane-2,2-diyl)bis(4,4-dimethyl-4,5-dihydrooxazole)

M.W. : 314.42 g/mol

$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$



A two-necked round-bottomed flask fitted with a reflux condenser was charged with 2-benzyl-2-methylmalononitrile **15** (100 mg, 0.58 mmol) and zinc triflate (213 mg, 0.58 mmol). The system was purged with argon and anhydrous toluene (5 ml) was added. The solution was stirred during 5 minutes and a solution of 2-amino-2-methyl-1-propanol **16** (104 mg, 1.16 mmol in dry toluene (5 ml) was added. The solution was heated under reflux for 3 days. The system was allowed to cool. Toluene was evaporated and ethyl acetate was added to the residue. The reaction mixture was then washed with brine and NaHCO_3 , dried with Na_2SO_4 and the solvent evaporated. The crude product was purified by flash chromatography (Cy/AcOEt 80/20) to afford the bis-oxazoline compound **17** as a yellow oil (84 mg, 46 %).

δ_{H} (300 MHz, CDCl_3) : 1.13 (6H, s, $\text{CH}_3\text{-ox}$), 1.19 (6H, s, $\text{CH}_3\text{-ox}$), 1.34 (3H, s, CH_3), 3.21 (2H, s, CH_2), 3.88 (4H, s, $\text{CH}_2\text{-ox}$), 7.07-7.20 (5H, m, Ar).

δ_c (75 MHz, $CDCl_3$) : 21.31 (C-11), 28.22 (C-20), 42.08 (C-7), 42.90 (C-8), 67.21 (C-14), 79.39 (C-13), 126.78 (C-4), 127.99 (C-3), 130.28 (C-2), 136.64 (C-1), 166.39 (C-9).

MS (D-APCI) : 315 [$M^+ + 1$], 243, 91.

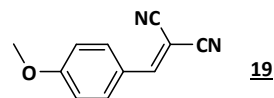
IR (film, cm^{-1}) : 2966, 2927, 2918, 2902, 2893, 1655, 1454, 1365, 1284, 1248, 1190, 1086, 912, 779, 735.

2-(4-methoxybenzylidene)malononitrile

CAS : 2826-26-8

M.W. : 184.19 g/mol

$C_{11}H_8N_2O$



A mixture of *para*-anisaldehyde **18** (6.1 ml, 50 mmol), malononitrile (4.29 g, 65 mmol) and triphenylphosphane (2.62 g, 10 mmol) was stirred at 80°C for 3 days until the completion of the reaction. After complete conversion, the reaction mixture was diluted with water and extracted with ethyl acetate (3 X 10 ml). The combined organic extracts were concentrated *in vacuo* and the resulting crude mixture was purified by flash chromatography to afford pure olefin **19** (5.52 g, 60 %).

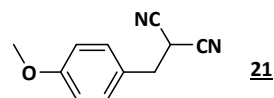
δ_H (300 MHz, $CDCl_3$) : 3.92 (3H, s, OMe), 7.02 (2H, d, J = 8.7 Hz, Ar), 7.66 (1H, s, CH), 7.92 (2H, d, J = 8.7 Hz, Ar).

2-(4-methoxybenzyl)malononitrile

CAS : 5553-92-4

M.W. : 186.21 g/mol

$C_{11}H_{10}N_2O$



Olefin **19** (368 mg, 2 mmol) and IMesCuDBM **20** (23 mg, 0.04 mmol) were mixed together into THF (3 ml) under argon. Phenylsilane (296 μ l, 2.4 mmol) and *tert*-butanol (475 μ l, 5 mmol) were added. The reaction mixture

5. Experimental part

was stirred for 2 hours under argon. The solution was filtrated on a pad of silica, rinsed with ethyl acetate and the crude product was purified by flash chromatography (PE/AcOEt 90/10) to afford 2-(4-methoxybenzyl)malononitrile **21** as a white solid (320 mg, 86 %).

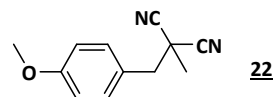
δ_H (300 MHz, $CDCl_3$) : 3.26 (2H, d, J = 6.9 Hz CH_2), 3.84 (3H, s, OMe), 3.88 (1H, t, J = 7.2 Hz, CH), 6.94 (2H, d, J = 8.4 Hz, Ar), 7.27 (2H, d, J = 7.5 Hz, Ar).

2-(4-methoxybenzyl)-2-methylmalononitrile

CAS : 533928-83-5

M.W. : 200.24 g/mol

$C_{12}H_{12}N_2O$



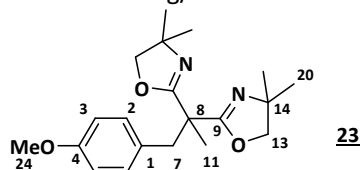
2-(4-methoxybenzyl)malononitrile **21** (100 mg, 0.54 mmol) was dissolved in acetone (3 ml). Methyl iodide (70 μ l, 1.08 mmol) and solid K_2CO_3 (185 mg, 1.35 mmol) were added. The mixture was stirred overnight at room temperature. After filtration and concentration, the residue was purified by flash chromatography (Cy/AcOEt 95/5) to yield pure 2-(4-methoxybenzyl)-2-methylmalononitrile **22** (105 mg, 97 %).

δ_H (300 MHz, $CDCl_3$) : 1.79 (3H, s, CH_3), 3.16 (2H, s, CH_2), 3.82 (3H, s, OMe), 6.93 (2H, d, J = 6.6 Hz, Ar), 7.28 (2H, d, J = 6.6 Hz, Ar).

2,2'-(1-(4-methoxyphenyl)propane-2,2-diyl)bis(4,4-dimethyl-4,5-dihydrooxazole)

M.W. : 344.45 g/mol

C₂₀H₂₈N₂O₃



A two-necked round-bottomed flask fitted with a reflux condenser was charged with 2-(4-methoxybenzyl)-2-methylmalononitrile **22** (173 mg, 0.86 mmol) and zinc triflate (314 mg, 0.86 mmol). The system was purged with argon and dry toluene (6 ml) was added. The solution was stirred during 5 minutes and a solution of 2-amino-2-methyl-1-propanol **16** (165 μ l, 1.73 mmol in dry toluene (6 ml) was added. The solution was heated under reflux for 3 days. The system was allowed to cool. Toluene was evaporated and ethyl acetate was added to the residue. The reaction mixture was then washed with brine and NaHCO₃, dried with Na₂SO₄ and the solvent evaporated. The crude product was purified by flash chromatography (PE/AcOEt 80/20) to afford the bis-oxazoline compound **23** as a yellow oil (181 mg, 61 %).

δ_H (500 MHz, CDCl₃) : 1.22 (6H, s, CH₃-ox), 1.27 (6H, s, CH₃-ox), 1.39 (3H, s, CH₃), 3.22 (2H, s, CH₂), 3.76 (3H, s, OMe), 3.95 (4H, s, CH₂-ox), 6.78 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.07 (2H, d, J = 9.0 Hz).

δ_C (125 MHz, CDCl₃) : 21.31 (C-11), 28.29 (C-20), 41.32 (C-7), 43.07 (C-8), 55.36 (C-24), 67.24 (C-14), 79.40 (C-13), 113.47 (C-3), 113.95 (C-4), 128.79 (C-1), 131.62 (C-2), 166.51 (C-9).

MS (D-APCI) : 345 [$M^+ + 1$] (100 %), 273 (60 %), 121 (60 %).

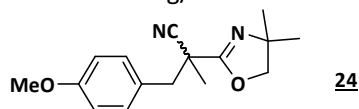
IR (film, cm⁻¹) : 2924, 1728, 1653, 1512, 1461, 1365, 1271, 1178, 1081, 1035.

5. Experimental part

2-(4,4-dimethyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)-3-(4-methoxyphenyl)-2-methylpropanenitrile

M.W. : 272.34 g/mol

C₁₆H₂₀N₂O₂



The previous purification also yielded the mono-oxazoline compound **24** (88 mg, 37 %).

δ_H (300 MHz, CDCl₃) : 1.23 (3H, s, CH₃-ox), 1.28 (3H, s, CH₃-ox), 1.61 (3H, s, CH₃), 3.05 (1H, d, J = 13.8 Hz, CH_{2a}), 3.18 (1H, d, J = 13.2 Hz, CH_{2b}), 3.79 (3H, s, OMe), 4.00 (2H, m, CH₂-ox), 6.85 (2H, d, J = 8.7 Hz, Ar), 7.22 (2H, d, J = 8.7 Hz, Ar).

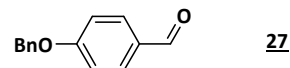
δ_C (125 MHz, CDCl₃) : 23.37, 28.31, 43.22, 55.40, 80.21, 113.97, 131.41.

4-(benzyloxy)benzaldehyde

CAS : 4397-53-9

M.W. : 212.24 g/mol

C₁₄H₁₂O₂



4-hydroxybenzaldehyde **26** (2.0 g, 16 mmol) was dissolved into DMF (20 ml). Cesium carbonate (5.86 g, 18 mmol) and benzyl bromide (2.139 ml, 18 mmol) were added and stirred for 12 hours at room temperature. The solvent was then evaporated under vacuum and DCM was added. The mixture was washed with 1 M HCl and dried onto Na₂SO₄. After evaporation, the crude residue was purified by flash chromatography (PE/AcOEt 90/10) to afford pure 4-(benzyloxy)benzaldehyde **27** (3.058 g, 90 %).

δ_{H} (300 MHz, CDCl_3) : 5.15 (2H, s, OCH_2), 7.08 (2H, d, $J = 8.7$ Hz, Ar), 7.25-7.44 (5H, m, Bn), 7.57 (2H, d, $J = 9.0$ Hz, Ar), 9.88 (1H, s, CHO).

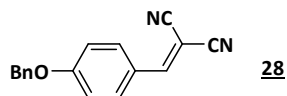
δ_{C} (75 MHz, CDCl_3) : 70.37, 115.24, 127.58, 128.43, 128.83, 132.10, 190.90.

2-(4-(benzyloxy)benzylidene)malononitrile

CAS : 27389-83-9

M.W. : 260.29 g/mol

$\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$



4-(benzyloxy)benzaldehyde **27** (1.257 g, 5.9 mmol) was dissolved into ethanol (15 ml). Malononitrile (391 mg, 5.9 mmol) and piperidine (1.169 ml, 11.8 mmol) were added. A precipitate formed directly. Thus, the solution was filtrated to afford 2-(4-(benzyloxy)benzylidene)malononitrile **28** as a white solid (1.167 g, 76 %).

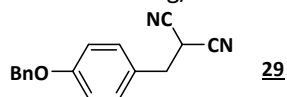
δ_{H} (300 MHz, CDCl_3) : 5.19 (2H, s, OCH_2), 7.10 (2H, d, $J = 9.0$ Hz, Ar), 7.34-7.45 (5H, m, Bn), 7.66 (1H, s, CH), 7.92 (2H, d, $J = 9.0$ Hz, Ar).

δ_{C} (75 MHz, CDCl_3) : 70.70, 116.12, 127.66, 128.71, 128.99, 133.60, 158.92.

2-(4-(benzyloxy)benzyl)malononitrile

M.W. : 262.31 g/mol

$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$



Olefin **28** (100 mg, 0.4 mmol) and IMesCuDBM **20** (5 mg, 0.008 mmol) were mixed together into THF (2 ml) under argon. Phenylsilane (60 μl , 0.48 mmol) and *tert*-butanol (95 μl , 1 mmol) were added. The reaction mixture was stirred for 2 hours under argon. The solution was filtrated on a pad of silica, rinsed with ethyl acetate and the crude product was purified by flash

5. Experimental part

chromatography (PE/AcOEt 90/10) to afford 2-(4-(benzyloxy)benzyl)malononitrile **29** as a white solid (30 mg, 29 %).

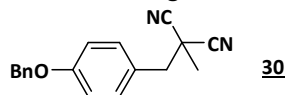
δ_{H} (300 MHz, CDCl_3) : 3.25 (2H, d, $J = 6.9$ Hz, CH_2), 3.87 (1H, t, $J = 6.9$ Hz, CH), 5.09 (2H, s, OCH_2), 7.02 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, Ar), 7.27 (2H, d, $J = 8.7$ Hz, Ar), 7.36-7.47 (5H, m, Bn).

δ_{C} (75 MHz, CDCl_3) : 25.38, 36.23, 70.22, 112.36, 115.70, 125.25, 127.61, 128.24, 128.78, 130.52, 136.66, 159.35.

2-(4-(benzyloxy)benzyl)-2-methylmalononitrile

M.W. : 276.33 g/mol

$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$



2-(4-(benzyloxy)benzyl)malononitrile **29** (100 mg, 0.38 mmol) was dissolved in acetone (3 ml). Methyl iodide (50 μl , 0.76 mmol) and solid K_2CO_3 (132 mg, 0.95 mmol) were added. The mixture was stirred overnight at room temperature. After filtration on celite® and concentration, the residue was extracted with DCM and washed with water, treated with Na_2SO_4 . Filtration and evaporation of the solvent yielded pure 2-(4-(benzyloxy)benzyl)-2-methylmalononitrile **30** (94 mg, 89 %).

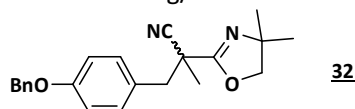
δ_{H} (300 MHz, CDCl_3) : 1.81 (3H, s, CH_3), 3.18 (2H, s, CH_2), 5.09 (2H, s, OCH_2), 7.02 (2H, d, $J = 8.7$ Hz, Ar), 7.30 (2H, d, $J = 8.7$ Hz, Ar), 7.36-7.47 (5H, m, Bn).

δ_{C} (75 MHz, CDCl_3) : 24.40, 43.98, 70.22, 115.40, 116.58, 124.40, 127.64, 128.24, 128.79, 131.54.

3-(4-(benzyloxy)phenyl)-2-(4,4-dimethyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)-2-methylpropanenitrile

M.W. : 348.44 g/mol

C₂₂H₂₄N₂O₂



A two-necked round-bottomed flask fitted with a reflux condenser was charged with 2-(4-(benzyloxy)benzyl)-2-methylmalononitrile **30** (94 mg, 0.34 mmol) and zinc triflate (123 mg, 0.34 mmol). The system was purged with argon and dry toluene (3 ml) was added. The solution was stirred during 5 minutes and a solution of 2-amino-2-methyl-1-propanol **16** (65 μ l, 0.68 mmol in dry toluene (3 ml) was added. The solution was heated under reflux for 3 days. The system was allowed to cool. Toluene was evaporated and ethyl acetate was added to the residue. The reaction mixture was then washed with brine and NaHCO₃, dried with Na₂SO₄ and the solvent evaporated. The crude product was purified by flash chromatography (PE/AcOEt 90/10) to afford the mono-oxazoline compound **32** as a yellow oil (58 mg, 49 %).

δ_H (300 MHz, CDCl₃) : 1.23 (3H, s, CH₃-ox), 1.27 (3H, s, CH₃-ox), 1.63 (3H, s, CH₃), 3.06 (1H, d, J = 13.5 Hz, CH_{2a}), 3.19 (1H, d, J = 13.5 Hz, CH_{2b}), 4.01 (2H, m, CH₂-ox), 5.06 (2H, s, OCH₂), 6.94 (2H, d, J = 8.7 Hz, Ar), 7.23 (2H, d, J = 8.7 Hz, Ar), 7.39-7.43 (5H, m, Bn).

δ_C (75 MHz, CDCl₃) : 23.36, 28.24, 39.80, 43.21, 67.89, 70.12, 80.20, 114.88, 120.49, 126.78, 127.57, 128.09, 128.50, 131.40, 137.18, 158.56, 162.48.

MS (DCI) : 349 [M⁺ + 1] (15 %), 333 (100 %).

IR (film, cm⁻¹) : 2966, 1683, 1666, 1610, 1512, 1454, 1380, 1274, 1240, 1178, 1114, 748.

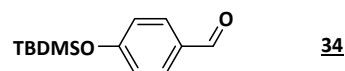
5. Experimental part

4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)benzaldehyde

CAS : 120743-99-9

M. W. : 236.38 g/mol

C₁₃H₂₀O₂Si



4-hydroxybenzaldehyde **26** (1.0 g, 8 mmol) was dissolved into dry THF (60 ml). Then *tert*-butyldimethylsilyl chloride (1.23 g, 8 mmol) and imidazole (1.114 mg, 16 mmol) were added and stirred under argon for 12 hours. Then, cyclohexane was added and the organic layer was washed with water and brine, treated over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum to afford pure compound **34** as a brown liquid (1.424 g, 74 %).

δ_{H} (300 MHz, CDCl₃) : 0.25 (6H, s, OSitBuMe₂), 0.99 (9H, s, OSitBuMe₂), 6.94 (2H, d, *J* = 8.7 Hz, Ar), 7.79 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, Ar), 9.89 (1H, s, CHO).

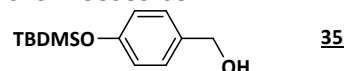
δ_{C} (75 MHz, CDCl₃) : 37.78, 51.28, 114.76, 122.03, 131.28, 136.33, 148.55, 162.91.

(4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)phenyl)methanol

CAS : 138585-08-7

M. W. : 238.40 g/mol

C₁₃H₂₂O₂Si



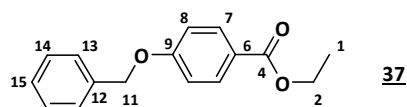
To a suspension of lithium aluminium hydride (229 mg, 6 mmol) in dry diethyl ether (20 ml) maintained under argon in an ice bath was added dropwise a solution of aldehyde **34** (1.424 g, 6 mmol) in dry diethyl ether (40 ml). The ice bath was removed and the reaction mixture was stirred at room temperature for 2 hours. The lithium aluminium hydride was then quenched by slow addition of 300 μ l of water, 300 μ l of NaOH 15 % and 1 ml of water. The organic phase was washed with a solution of HCl 1M and dried over Na₂SO₄. Removal of the solvent afforded alcohol **35** as a yellow liquid (970 mg, 68 %).

δ_{H} (300 MHz, CDCl_3) : 0.21 (6H, s, OSitBuMe₂), 1.00 (9H, s, OSitBuMe₂), 4.63 (2H, s, CH₂OH), 6.85 (2H, d, J = 8.4 Hz, Ar), 7.25 (2H, d, J = 8.1 Hz, Ar).
 δ_{C} (75 MHz, CDCl_3) : -4.29, 25.83, 65.29, 120.30, 128.69.

Ethyl 4-(benzyloxy)benzoate

CAS : 56441-55-5

M.W. : 256.30 g/mol

 $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_3$ 

A mixture of ethyl 4-hydroxybenzoate **33** (8.30 g, 50.0 mmol), potassium carbonate (7.25 g, 52.5 mmol), Aliquat® 336 (280 μL , 0.50 mmol, and benzyl bromide (6.25 mL, 52.5 mmol) was stirred overnight at 100°C. After dilution with diethyl ether and water, the decanted aqueous layer was extracted with diethyl ether. The combined extracts were successively washed with HCl 1M, and water, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated *in vacuo*. The yellow liquid residue (13.52 g) was purified by flash chromatography (Petroleum ether/diethyl ether 70/30) to afford ethyl 4-(benzyloxy)benzoate **37** as a white solid (11.99 g, 46.8 mmol, 94 %).

δ_{H} (300 MHz, CDCl_3) : 1.37 (3H, t, J = 7.2 Hz, H₁), 4.34 (2H, q, J = 7.2 Hz, H₂), 5.12 (2H, s, H₁₁), 6.99 (2H, d, J = 8.7 Hz, H₈), 7.39 (5H, m, H₁₃, H₁₄, H₁₅), 7.99 (2H, d, J = 9 Hz, H₇).

δ_{C} (75 MHz, CDCl_3) : 14.5, 60.8, 70.2, 114.6, 127.6, 128.3, 128.8, 131.9.

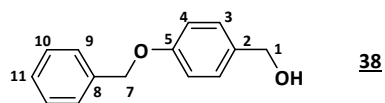
5. Experimental part

[4-(benzyloxy)phenyl]methanol

CAS : 836-43-1

M.W. : 214.26 g/mol

C₁₄H₁₄O₂



To a suspension of lithium aluminium hydride (1.03 g, 27.1 mmol) in dry diethyl ether (250 mL) (*caution* : LiAlH₄ was added onto the dry solvent to avoid overheating caused by exothermic dissolution of the compound) maintained under argon in an ice bath was added dropwise a solution of ethyl 4-(benzyloxy)benzoate **37** (3.5 g, 13.6 mmol) in dry diethyl ether (20 mL). The ice bath was removed, and the reaction mixture was stirred at room temperature for 2 hours. The excess of lithium aluminium hydride was then decomposed by slow addition of 1 mL of water, 1 mL of a NaOH 15% and 3 mL of water. The organic phase was washed with a solution of HCl 1M and dried over sodium sulfate. Removal of solvent afforded [4-(benzyloxy)phenyl]methanol **38** as a white solid (2.19 g, 10.2 mmol, 75 %).

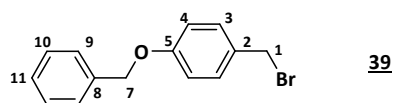
δ_{H} (300 MHz, CDCl₃) : 4.62 (2H, s, H₁), 5.07 (2H, s, H₇), 6.95 (2H, d, *J* = 9.3 Hz, H₄), 7.32 (7H, m, H₃, H₉, H₁₀, H₁₁).

4-(Benzyloxy)-1-(bromomethyl)benzene

CAS : 5544-60-5

M.W. : 277.16 g/mol

C₁₄H₁₃BrO



To a solution of [4-(benzyloxy)phenyl]methanol **38** (500 mg, 2.3 mmol) in dichloromethane (10 mL) under argon at 0°, phosphorus tribromide (235 μ L, 2.5 mmol) was added dropwise. The mixture was protected from the light with an aluminium foil wrapped around the flask. After 1.5 hour, the mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for another

half hour. Ice was then poured into the solution and the solution was extracted with diethyl ether. The organic phase was dried over sodium sulfate and evaporated while being kept in the dark to afford 4-(benzyloxy)-1-(bromomethyl)benzene **39** as a brown solid (647 mg, 2.3 mmol, 100 %), which had to be used immediately for further reactions due to its lack of stability.

δ_{H} (300 MHz, CDCl_3) : 4.50 (2H, s, H_1), 5.07 (2H, s, H_7), 6.94 (2H, d, $J = 8.7$ Hz, H_4), 7.37 (7H, m, H_3 , H_9 , H_{10} , H_{11}).

δ_{C} (75 MHz, CDCl_3) : 33.9, 70.2, 115.2, 127.5, 128.1, 128.7, 130.5.

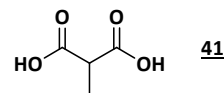
MS (CI) : 107 [$\text{C}_7\text{H}_7\text{O}^+$], 197 [$\text{M} - \text{Br}^+$], 277 [$\text{M}^{+\bullet}$, ^{81}Br], 279 [$\text{M}^{+\bullet}$, ^{79}Br].

2-methylmalonic acid

CAS : 516-05-2

M.W. : 118.09 g/mol

$\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_4$



Potassium hydroxyde (5.6 g, 0.1 mol) was solubilized in a solution of water (10 ml) and ethanol (30 ml). Diethylmethyl malonate **40** (1.908 ml, 10 mmol) was added and the reaction mixture was refluxed for 5 hours (75-80°C). After completion of the reaction, the mixture was diluted with ethyl acetate and washed with 1M HCl. The organic residue was dried on Na_2SO_4 , filtrated and the solvent was removed to afford 2-methylmalonic acid **41** as a white solid (1.11 g, 96 %).

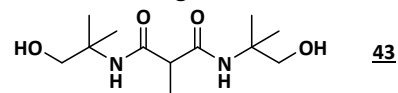
δ_{H} (300 MHz, CD_3OD) : 1.48 (3H, d, $J = 7.2$ Hz, CH_3), 3.68 (1H, q, $J = 7.2$ Hz, CH).

5. Experimental part

***N*1,*N*3-bis(1-hydroxy-2-methylpropan-2-yl)-2-methylmalonamide**

M.W. : 260.33 g/mol

C₁₂H₂₄N₂O₄



2-amino-2-methyl-1-propanol **16** (4 ml, 42 mmol) was mixed with diethyl methylmalonate **40** (3.6 ml, 21 mmol) in a microwave-adapted tube. The mixture was stirred for 24h at 110°C (44 W). The crude residue (6.12 g) was purified by flash chromatography whose silica has been passivated with triethylamine (DCM/EtOH 95/05) to afford the bishydroxydiamide **43** as a white solid (3.22 g, 59 %).

δ_H (300 MHz, CDCl₃) : 1.26 (12H, s, CH₃), 1.37 (3H, d, *J* = 7.2 Hz, CH₃), 3.06 (1H, q, *J* = 7.2 Hz, CH), 3.53 (4H, m, CH₂), 4.73 (2H, bs, OH), 7.07 (2H, bs, NH).

δ_C (75 MHz, CDCl₃) : 17.05 (CH₃), 24.27 (C(CH₃)₂), 49.41 (CH), 56.53 (C(CH₃)₂), 70.01 (CH₂), 172.47 (CO).

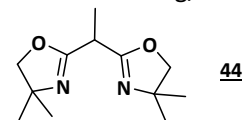
MS (D-ESI) : 284 [M+1+Na] (30 %), 261 [M+1] (35 %), 243 (30 %), 175 (30 %).

IR (film, cm⁻¹) : 3283, 2974, 2933, 2876, 2247, 1661, 1525, 1454, 1363, 1248, 1173, 1053, 912, 779, 730.

2,2'-(ethane-1,1-diyl)bis(4,4-dimethyl-4,5-dihydrooxazole)

M.W. : 224.30 g/mol

C₁₂H₂₀N₂O₂



Bishydroxydiamide **43** (350 mg, 1.3 mmol) was dissolved into freshly distilled chloroform (5 ml). Then, thionyl chloride (878 μ l, 11.7 mmol) was added dropwise at 0°C under argon. The reaction mixture was stirred for 20

minutes at 0°C. Then it was heated to 65°C for 1 hour. The colorless mixture became brownish. The reaction mixture was then cooled and diluted with dichloromethane. The organic phase was washed with water and the aqueous phase was back-extracted with dichloromethane. The combined organic layers were concentrated. The stick brown oil was dissolved into methanol (8 ml) and water (8 ml). 1M NaOH (10 ml) was added and the reaction mixture was refluxed for 3 hours. Then it was diluted and extracted with dichloromethane, treated over Na₂SO₄ to yield the bis-oxazoline compound **44** as a yellow oil that was directly engaged in the next step without any further purification.

δ_H (300 MHz, CDCl₃) : 1.28 (12H, s, CH₃-ox), 1.46 (3H, d, *J* = 7.2 Hz, CH₃), 3.45 (1H, q, *J* = 7.2 Hz, CH), 3.94 (4H, s, CH₂-ox).

δ_C (75 MHz, CDCl₃) : 24.38, 24.42, 27.31, 56.30, 69.70, 74.95, 172.47.

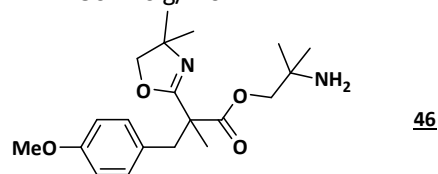
MS (D-ESI) : 225 [*M* + 1] (85 %), 223 (55 %), 209 (15 %), 150 (100 %).

IR (film, cm⁻¹) : 2974, 2933, 1734, 1674, 1651, 1520, 1456, 1365, 1263, 1171, 1059, 1028, 912, 743, 652.

2-(4,4-dimethyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)-N-(1-hydroxy-2-methylpropan-2-yl)-3-(4-methoxyphenyl)-2-methylpropanamide

M.W.: 362.46 g/mol

C₂₀H₃₀N₂O₄



Treatment of bis-oxazoline compound **23** over SiO₂ (flash chromatography purification) afforded mono-oxazoline **46**.

5. Experimental part

δ_{H} (300 MHz, CDCl_3) : 1.32 (3H, s, CH_3), 1.33 (3H, s, CH_3), 1.44 (3H, s, CH_3), 1.53 (3H, s, CH_3), 1.55 (3H, s, CH_3), 3.10 (1H, d, $J = 13.8$ Hz, $\text{CH}_{2\text{a}}$), 3.27 (1H, d, $J = 13.5$ Hz, $\text{CH}_{2\text{b}}$), 3.78 (3H, s, OMe), 3.98 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, $\text{CH}_{2\text{a}}$), 4.03 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, $\text{CH}_{2\text{b}}$), 4.28 (1H, d, $J = 11.7$ Hz, $\text{CH}_{2\text{a}}$), 4.49 (1H, d, $J = 11.7$ Hz, $\text{CH}_{2\text{b}}$), 6.80 (2H, d, $J = 8.7$ Hz, Ar), 7.09 (2H, $J = 8.7$ Hz, Ar).

δ_{C} (75 MHz, CDCl_3) : 20.50, 23.57, 23.61, 28.35, 28.39, 40.79, 50.27, 55.32, 67.33, 69.19, 79.72, 113.74, 127.84, 131.42, 158.80, 167.72, 171.08.

MS (D-APCI) : 363 [$\text{M}^+ + 1$] (100 %), 345 (25 %), 292 (30 %).

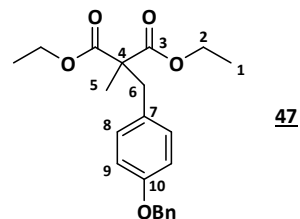
IR (film, cm^{-1}) : 2974, 2945, 2918, 2895, 2827, 1738, 1626, 1610, 1512, 1462, 1400, 1381, 1248, 1178, 1112, 1034, 779, 733.

diethyl 2-(4-(benzyloxy)benzyl)-2-methylmalonate

CAS : 144871-72-7

M.W. : 370.44 g/mol

$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_5$



Diethyl methylmalonate **40** (435 μl , 2.52 mmol) and benzyl bromide **39** (700 mg, 2.52 mmol) were mixed together into dry THF (10 ml). Potassium *tert*-butoxide (283 mg, 2.52 mmol) was then added and the reaction mixture was stirred for 12 hours at room temperature. Then the mixture was filtered over Celite® and concentrated. The residue (1 g) was purified by flash chromatography (PE/AcOEt 95/10 to 90/10) to yield the diester **47** as a yellow liquid (705 mg, 76 %).

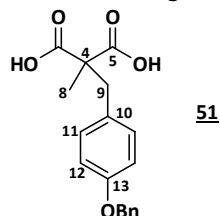
δ_{H} (300 MHz, CDCl_3) : 1.25 (6H, t, $J = 7.2$ Hz, OCH_2CH_3), 1.32 (3H, s, H_5), 3.15 (2H, s, H_6), 4.18 (4H, q, $J = 7.2$ Hz, OCH_2CH_3), 5.02 (2H, s, H_{11}), 6.86 (2H, d, $J = 8.7$ Hz, H_9), 7.03 (2H, d, $J = 8.7$ Hz, H_8), 7.37-7.40 (5H, m, Bn).

δ_c (75 MHz, $CDCl_3$) : 14.08, 19.75, 40.36, 54.95, 61.30, 69.96, 114.57, 127.55, 127.96, 128.47, 128.63, 131.26, 137.12, 157.86, 172.03.

2-(4-(benzyloxy)benzyl)-2-methylmalonic acid

M.W. : 314.33 g/mol

$C_{18}H_{18}O_5$



Diester **47** (352 mg, 0.95 mmol) was dissolved into ethanol (6 ml) and water (6 ml). Then potassium hydroxide (1 g, 1.9 mmol) was added and the solution was heated at 65°C for 6 hours. Then the reaction mixture was allowed to cool at room temperature and 1M HCl was added. Extraction with ethyl acetate, drying over Na_2SO_4 and concentration afforded the pure compound **51** (287 mg, 96 %).

δ_H (300 MHz, $CDCl_3$) : 1.43 (3H, s, H_8), 3.23 (2H, s, H_9), 5.02 (2H, s, CH_2Ar), 6.90 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, H_{12}), 7.12 (2H, d, $J = 8.7$ Hz, H_{11}), 7.31-7.42 (5H, m, Bn), 10.50 (2H, bs, COOH).

δ_c (75 MHz, $CDCl_3$) : 19.80, 40.51, 55.20, 70.13, 114.85, 127.68, 128.11, 128.70, 130.38, 131.40, 137.04, 158.16, 177.68.

MS (APCI) : 269 [$M^+ - CO_2 - H$] (50 %), 133 (70 %), 119 (100 %).

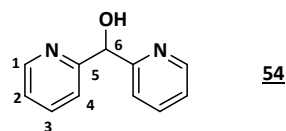
IR (film, cm^{-1}) : 2926, 2854, 2359, 1707, 1510, 1250.

5.2.3. Chemistry related to pyridine derivatives

Bis(2-pyridyl)methanol

CAS : 35047-29-1

M.W. : 186.21 g/mol

 $C_{11}H_{10}N_2O$ 

2-bromopyridine **52** (500 μ l, 5 mmol) was dissolved in freshly distilled diethyl ether (15 mL). *n*-BuLi (2.5 M in hexanes, 2.5 ml, 5 mmol) was added dropwise under argon for 2 hours at -78°C . The mixture was stirred for another 20 minutes period at this temperature, prior the addition of freshly distilled 2-pyridinecarboxaldehyde **53** (500 μ l, 5 mmol). The whole mixture was then stirred for 15 minutes. After the removal of the cooling bath, the mixture was quenched with water and extracted with diethyl ether. The aqueous phase was extracted a second times with ethyl acetate. All the organic phases were collected and dried over magnesium sulphate. Solvent was removed under reduced pressure and the residual crude product was distilled (125°C under pressure) to remove some amount of non-reacted aldehyde. A residue of 837 mg of unclean bis(2-pyridyl)methanol **54** was collected (yield if it was pure : 90 %) and was engaged in the next step without any further purifications.

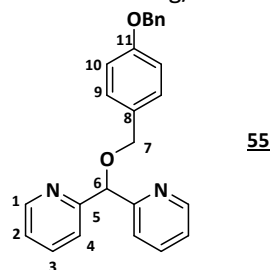
δ_{H} (300 MHz, CDCl_3) : 5.87 (1H, s, H_6), 7.17 (2H, dt, $J = 0.9, 0.9, 6.2$ Hz, H_2), 7.51 (2H, d, $J = 7.8$ Hz, H_4), 7.64 (2H, dt, $J = 1.5, 1.5, 7.8$ Hz, H_3), 8.53 (2H, d, $J = 6.2$ Hz, H_1).

δ_{C} (75 MHz, CDCl_3) : 75.3, 121.2, 122.6, 136.9, 148.2, 160.9.

MS (APCI) : 187 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 185 $[\text{M}-\text{H}]^+$, 169 $[\text{M}-\text{H}-\text{OH}]^+$.

2,2'-((4-(benzyloxy)benzyloxy)methylene)dipyridine

M.W. : 382.45 g/mol

 $C_{25}H_{22}N_2O_2$ 

To a brown solution of unclean bis(2-pyridyl)methanol **54** (300mg, 1.6 mmol) in freshly distilled tetrahydrofuran (8mL) was added sodium hydride (60% dispersion in mineral oil, 320 mg, 13.3 mmol). The colour turned to blue. This blue solution was stirred for 1 hour prior addition of 4-(benzyloxy)-1-(bromomethyl)benzene **39** (446 mg, 1.6 mmol). The brown solution thus obtained was heated (70°C). At this temperature, the colour of the solution became black. After 3 hours, THF was removed under reduce pressure and the crude oil was dissolved into DCM. This solution was washed with water, with HCl (pH = 1.0) and finally, the aqueous phase was extracted with DCM at pH = 14. The organic phase was dried into Na_2SO_4 . The solvent was removed under reduced pressure to afford 2,2'-((4-(benzyloxy)benzyloxy)methylene)dipyridine **55** as a brown solid (393 mg, 64 %).

δ_H (300 MHz, $CDCl_3$) : 3.64 (2H, s, H_7), 4.95 (2H, s, CH_2OAr), 6.41 (1H, s, H_6), 6.71 (2H, d, $J = 8.7$ Hz, H_{10}), 6.92 (2H, d, $J = 8.7$ Hz, H_9), 7.13 (2H, ddd, $J = 1.2$, 5.1, 7.5 Hz, H_2), 7.30-7.38 (5H, m, Bn), 7.63 (2H, dt, $J = 1.8$, 7.8, 7.8 Hz, H_3), 7.88 (2H, d, $J = 8.1$ Hz, H_4), 8.50 (2H, d, $J = 7.7$ Hz, H_1).

δ_C (75 MHz, $CDCl_3$) : 47.0, 69.9, 78.6, 113.9, 121.4, 122.1, 127.6, 127.9, 128.6, 129.6, 131.7, 136.7, 137.3, 147.5, 157.3, 163.0.

MS (ESI) : 405 $[M+Na]^+$ (60 %), 383 $[M+H]^+$ (100 %).

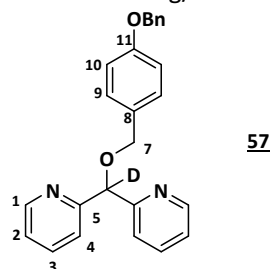
5. Experimental part

IR (film, cm^{-1}) : 2997, 2931, 1601, 1581, 1560, 1508, 1466, 1421, 1377, 1236, 1175, 1151, 1117, 1014, 877, 773, 737, 696.

Deuterated compound

M.W. : 383.46 g/mol

$\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{DN}_2\text{O}_2$



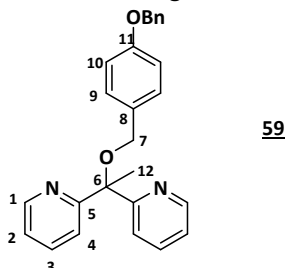
A drop of D_2O was added to compound **55** dissolved into CDCl_3 .

δ_{H} (300 MHz, CDCl_3) : 3.64 (2H, s, H_7), 4.95 (2H, s, CH_2OAr), 6.71 (2H, d, J = 8.7 Hz, H_{10}), 6.92 (2H, d, J = 8.7 Hz, H_9), 7.13 (2H, ddd, J = 1.2, 5.1, 7.5 Hz, H_2), 7.30-7.38 (5H, m, Bn), 7.63 (2H, dt, J = 1.8, 7.8, 7.8 Hz, H_3), 7.88 (2H, d, J = 8.1 Hz, H_4), 8.50 (2H, d, J = 7.7 Hz, H_1).

2,2'-(1-(4-(benzyloxy)benzyloxy)ethane-1,1-diyl)dipyridine

M.W. : 396.48 g/mol

$\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$



Ligand **55** (238 mg, 0.62 mmol) was dissolved into dry THF (10 ml). Then NaH (60 % in mineral oil, 30 mg, 0.75 mmol) was added and the resulting brown solution was stirred for 30 minutes under argon at room

temperature. Iodomethane (39 μ l, 0.62 mmol) was added and the reaction mixture was stirred for 1 hour. Removal of the solvent under vacuum afforded the pure compound **59** (237 mg, 96 %).

δ_{H} (300 MHz, CDCl_3) : 3.31 (3H, s, H_{12}), 3.98 (2H, s, H_7), 4.97 (2H, s, OBn), 6.71 (2H, d, $J = 9.0$ Hz, Ar), 6.76 (2H, d, $J = 9.0$ Hz, Ar), 7.14 (2H, ddd, $J = 0.9$, 4.8, 7.2 Hz, H_2), 7.32-7.41 (7H, m, Bn + H_4), 7.59 (2H, ddd, $J = 1.8$, 7.8, 7.8 Hz, H_3), 8.61 (2H, d, $J = 0.6$ Hz, H_1).

δ_{C} (75 MHz, CDCl_3) : 37.83, 51.33, 69.95, 86.33, 114.04, 122.03, 122.46, 127.60, 127.95, 128.61, 129.80, 131.22, 136.37, 137.34, 148.58, 157.09, 162.86.

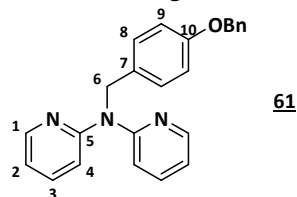
MS (D-APCI) : 397 [$\text{M}^+ + 1$] (15 %), 365 (100 %).

IR (film, cm^{-1}) : 2943, 1720, 1685, 1622, 1585, 1556, 1510, 1464, 1431, 1382, 1236, 1176, 1112, 1081, 742.

***N*-(4-(benzyloxy)benzyl)-*N*-(pyridin-2-yl)pyridin-2-amine**

M.W. : 367.44 g/mol

$\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$



NaH (60 % in mineral oil, 450 mg) was added to a solution of bis(2-pyridyl)amine **60** (800 mg, 4.6 mmol) into anhydrous DMF (15 ml). The reaction mixture was stirred for 1 hour under argon. Then a solution of 4-(benzyloxy)-1-(bromomethyl)benzene **39** (1.202 g, 4.6 mmol) in DMF (15 ml) was added to the green solution and the reaction mixture was stirred for another hour. After quenching with water, diethyl ether was added. Extraction with a solution of saturated lithium chloride to remove DMF

5. Experimental part

afforded a residue that was purified by flash chromatography (PhMe/acetone/Et₃N 90/10/1) to yield ligand **61** as a yellow solid (1.217 g, 72 %).

δ_H (300 MHz, CDCl₃) : 5.01 (2H, s, OBn), 5.46 (2H, s, H₆), 6.83-6.85 (2H, m, H₂), 6.89 (2H, d, *J* = 9.0 Hz, Ar), 7.17 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, Ar), 7.26-7.42 (7H, m, Bn + H₄), 7.51 (2H, ddd, *J* = 1.8, 7.5, 9.9 Hz, H₃), 8.33-8.35 (2H, m, H₁).

δ_C (75 MHz, CDCl₃) : 50.95, 70.24, 114.71, 114.77, 127.56, 127.98, 128.45, 128.64, 131.82, 137.28, 148.34, 157.29, 157.67.

MS (D-APCI) : 368 [*M*⁺ + 1] (65 %), 197 (30 %), 91 (100 %).

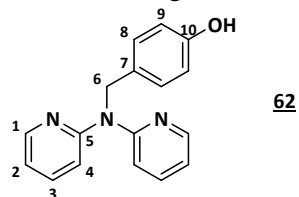
HRMS (CI) : calculated 368.1763, found 368.1753 (2.74 ppm).

IR (film, cm⁻¹) : 2920, 2851, 1684, 1659, 1599, 1581, 1560, 1508, 1466, 1421, 1398, 1377, 1319, 1236, 1172, 1153, 1014, 737, 696.

4-((dipyridin-2-ylamino)methyl)phenol

M.W. : 277.32 g/mol

C₁₇H₁₅N₃O



The protected ligand **61** (330 mg, 0.9 mmol) was solubilized in methanol (10 ml). Palladium on activated carbon (10 % on carbon, 66 mg) and palladium hydroxyde on carbon (20 wt. % Pd (dry basis) on carbon, wet (water max 50 %), 66 mg) were added to the solution. After removal of the air with the vacuum pump, the flask was put under a hydrogen atmosphere with a hydrogen balloon. The reaction mixture was stirred for 1.5 hour and was then filtrated onto Celite®. Evaporation afforded phenol **62** as a brown solid (249 mg, 100 %).

δ_{H} (300 MHz, CDCl_3) : 5.43 (2H, s, H_6), 6.71 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, Ar), 6.93 (2H, ddd, $J = 0.6, 5.1, 7.8$ Hz, H_2), 7.14 (2H, d, $J = 8.7$ Hz, H_4), 7.19 (2H, d, $J = 8.7$ Hz, Ar), 7.59 (2H, ddd, $J = 1.8, 7.2, 10.2$ Hz, H_3), 8.38 (2H, ddd, $J = 0.3, 1.8, 5.4$ Hz, H_1).

δ_{C} (75 MHz, CDCl_3) : 50.92, 114.85, 115.34, 117.33, 128.67, 131.42, 137.39, 148.37, 154.55, 157.32.

MS (D-APCI) : 278 [$\text{M}^+ + 1$] (15 %), 172 (100 %).

HRMS (CI) : calculated 278.1293, found 278.1298 (1.55 ppm).

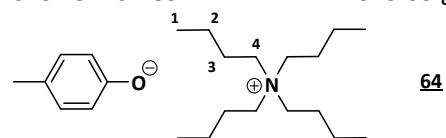
IR (film, cm^{-1}) : 3647, 3448, 3361, 3001, 2935, 2923, 2779, 2636, 2478, 1857, 1807, 1583, 1566, 1556, 1454, 1415, 1369, 1355, 1319, 1220, 1207.

tetrabutylammonium 4-methylphenolate

CAS : 82101-85-7

M.W. : 349.59 g/mol

$\text{C}_{23}\text{H}_{43}\text{NO}$



A solution of *p*-cresol (1ml, 9.5 mmol) in THF (10 ml) was prepared. Tetrabutylammonium hydroxyde (1.5 M in H_2O , 6.37 ml, 9.5 mmol) was added. The solution became intense yellow and was directly concentrated under vacuum to afford salt **64** (3.320 g, 99 %).

δ_{H} (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : 0.92 (12H, t, $J = 7.2$ Hz, H_1), 1.24-1.36 (8H, m, H_2), 1.48-1.58 (8H, m, H_3), 2.02 (3H, s, ArMe), 3.12-3.17 (8H, m, H_4), 6.05 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, Ar), 6.51 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, Ar).

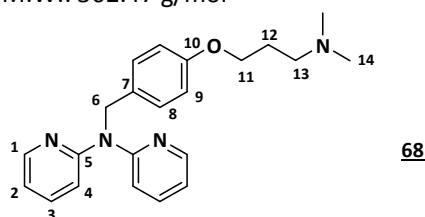
δ_{C} (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : 13.18, 18.86, 19.99, 22.81, 57.15, 113.80, 118.08, 128.61, 168.84.

5. Experimental part

N-(4-(3-(dimethylamino)propoxy)benzyl)-*N*-(pyridin-2-yl)pyridin-2-amine

M.W.: 362.47 g/mol

C₂₂H₂₆N₄O



The phenol **62** (382 mg, 1.37 mmol) was dissolved into anhydrous DMF (5 ml). Cesium carbonate (887 mg, 2.72 mmol) and 3-dimethylaminopropylchloride hydrochloride (218 mg, 1.37 mmol) were added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 5 hours. Evaporation of the solvent under vacuum afforded a residue that was purified by flash chromatography (toluene/acetone/Et₃N 80/20/1) to yield pure compound **68** (368 mg, 74 %).

δ_{H} (300 MHz, CDCl₃) : 1.85-1.94 (2H, m, H₁₂), 2.22 (6H, s, H₁₄), 2.40 (2H, t, *J* = 6.9 Hz, H₁₃), 3.93 (2H, t, *J* = 6.3 Hz, H₁₁), 5.41 (2H, s, H₆), 6.76-6.84 (4H, m, Ar + H₂), 7.13 (2H, d, *J* = 7.8 Hz, Ar), 7.25 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, H₄), 7.47 (2H, ddd, *J* = 1.8, 7.2, 9.0 Hz, H₃), 8.30 (2H, ddd, *J* = 0.6, 1.8, 4.8 Hz, H₁).

δ_{C} (75 MHz, CDCl₃) : 27.57, 45.48, 50.68, 56.39, 66.10, 114.32, 114.60, 117.06, 128.31, 131.21, 137.11, 148.17, 157.13, 157.78.

MS (D-APCI) : 363 [*M*⁺ + 1] (25 %), 191 (35 %), 184 (100 %).

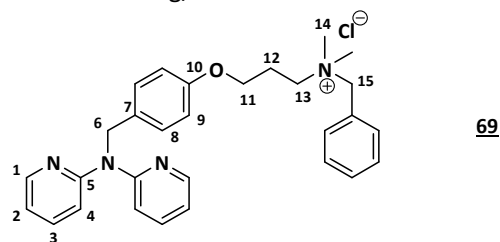
HRMS (CI) : calculated 363.2185, found 363.2174 (1.55 ppm).

IR (film, cm⁻¹) : 3062, 2935, 2815, 1712, 1581, 1560, 1510, 1467, 1421, 1377, 1361, 1321, 1240, 1222, 1174, 1151, 1110, 1099, 1078, 1058, 1041.

***N*-benzyl-3-(4-((dipyridin-2-ylamino)methyl)phenoxy)-*N,N*-dimethylpropan-1-aminium chloride**

M.W. : 489.05 g/mol

C₂₉H₃₃ClN₄O



Compound **68** (150 mg, 0.4 mmol) was dissolved into dry toluene (5 ml). Then benzyl chloride (50 μ l, 0.4 mmol) was added under nitrogen and the reaction mixture was heated at 80°C for 12 hours without any stirring. A pale yellow solid formed and was filtered off and dried (166 mg, 82 %).

δ_{H} (300 MHz, CDCl₃) : 2.27-2.33 (2H, m, H₁₂), 3.30 (6H, d, H₁₄), 3.63-3.69 (2H, m, H₁₃), 3.98 (2H, t, J = 5.4 Hz, H₁₁), 4.97 (2H, s, H₁₅), 5.39 (2H, s, H₆), 6.68 (2H, d, J = 8.7 Hz, Ar), 6.81 (2H, dd, J = 5.1, 7.1 Hz, H₂), 7.09-7.16 (2H, m, H₄), 7.23-7.25 (2H, m, Ar), 7.33-7.41 (3H, m, Ar), 7.47 (2H, ddd, J = 1.8, 7.5, 8.4 Hz, H₃), 7.61 (2H, d, J = 6.6 Hz, Ar), 8.27-8.29 (2H, m, H₁).

δ_{C} (75 MHz, CDCl₃) : 21.62, 23.34, 50.19, 50.70, 64.15, 67.19, 114.29, 114.64, 117.23, 125.38, 127.27, 128.30, 128.63, 129.09, 129.25, 133.25, 137.26, 148.22, 157.10.

MS (D-ESI) : 454 [$\text{M}^+ + 1 - \text{Cl}^-$] (30 %), 184 (100 %).

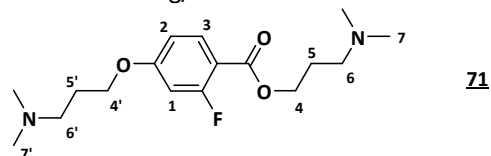
IR (film, cm⁻¹) : 3230, 1596, 1581, 1510, 1467, 1421, 1375, 1321, 1263, 1230, 1217, 1174, 1151, 1054, 875, 740, 723, 702, 676, 661, 651.

5. Experimental part

3-(dimethylamino)propyl 4-(3-(dimethylamino)propoxy)-2-fluorobenzoate

M.W.: 326.41 g/mol

C₁₇H₂₇N₂O₃



To a solution of 2-fluoro-4-hydroxybenzoic acid **40** (200 mg, 1.28 mmol) in DMF (6 ml) was added cesium carbonate (1.04 g, 3.2 mmol) and 3-dimethylaminopropylchloride hydrochloride **67** (405 mg, 2.56 mmol). The reaction mixture was stirred for 12 hours at 80°C under argon. Then the solvent was removed by adding an aqueous solution of lithium chloride and extracting with ethyl acetate. The organic phase was treated over Na₂SO₄, filtrated and concentrated under vacuum to afford the pure compound **71** (297 mg, 71 %).

δ_H (300 MHz, CDCl₃) : 1.87-2.04 (4H, m, H_{5-5'}), 2.27 (12H, s, H_{7-7'}), 2.45 (4H, t, $J = 7.2$ Hz, H_{6-6'}), 4.05 (2H, t, $J = 6.3$ Hz, H_{4'}), 4.35 (2H, t, $J = 6.3$ Hz, H₄), 6.63 (1H, dd, $J = 2.4, 12.6$ Hz, H₁), 6.71 (1H, dd, $J = 2.4, 9.0$ Hz, H₂), 7.87 (1H, t, $J = 8.7$ Hz, H₃).

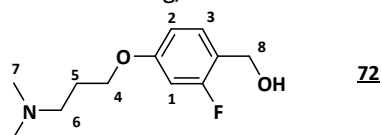
δ_C (125 MHz, CDCl₃) : 27.08, 27.34, 45.58, 45.62, 56.20, 56.43, 63.34, 66.94, 102.88 ($J = 26$ Hz), 110.64 ($J = 2$ Hz), 133.45 ($J = 3$ Hz), 162.57, 164.09 ($J = 15$ Hz), 164.42 ($J = 4$ Hz).

MS (D-APCI) : 327 [M + 1] (100 %), 86 (35 %).

IR (film, cm⁻¹) : 2918, 2764, 1709, 1618, 1575, 1506, 1462, 1437, 1387, 1338, 1286, 1269, 1246, 1134, 1043, 773, 744.

(4-(3-(dimethylamino)propoxy)-2-fluorophenyl)methanol

M.W.: 227.28 g/mol

 $C_{12}H_{18}FNO_2$ 

To a solution of compound **71** (296 mg, 9.06 mmol) in dry diethyl ether (15 ml) was added lithium aluminium hydride (35 mg, 9.06 mmol). The reaction was stirred for 2 hours under argon at room temperature. Then water (4 ml), NaOH (15 % aqueous solution, 12 ml) and water (4 ml) were carefully added. The reaction mixture was extracted with diethyl ether, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated in vacuum to afford pure compound **72** (205 mg, 99 %).

δ_H (300 MHz, $CDCl_3$) : 1.90 (2H, dt, $J = 6.3, 14.7$ Hz, H_5), 2.21 (6H, s, H_7), 2.41 (2H, t, $J = 7.2$ Hz, H_6), 3.92 (2H, t, $J = 6.3$ Hz, H_4), 4.61 (2H, s, H_8), 6.58 (1H, dd, $J = 2.4, 12.0$ Hz, H_1), 6.65 (1H, dd, $J = 2.4, 8.4$ Hz, H_2), 7.28 (1H, t, $J = 8.1$ Hz, H_3).

δ_C (75 MHz, $CDCl_3$) : 27.22, 45.14, 56.29, 58.49, 66.59, 102.11 ($J = 44$ Hz), 110.42, 120.40 ($J = 15$ Hz), 130.23 ($J = 6$ Hz), 159.67 ($J = 12$ Hz), 161.37 ($J = 222$ Hz).

δ_F (282 MHz, $CDCl_3$) : - 117.41 (s).

MS (D-APCI) : 228 [$M + 1$] (100 %), 153 (70 %), 85 (75 %).

IR (film, cm^{-1}) : 3094, 1626, 1508, 1286, 1269, 1248, 1157, 1103, 779, 756, 744, 719, 683.

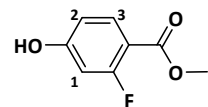
5. Experimental part

methyl 2-fluoro-4-hydroxybenzoate

CAS : 197507-22-5

M.W.: 170.14 g/mol

C₈H₇FO₃



76

To a solution of 2-fluoro-4-hydroxybenzoic acid **70** (1.0 g, 6.40 mmol) in methanol (25 ml), was added concentrated sulfuric acid (0.5 ml, catalytic). MgSO₄ was added and the reaction mixture was heated at reflux for 12 hours. Then, the mixture was filtered and the solvent removed under vacuum. Ethyl acetate was added and the solution was washed with water. Treatment with Na₂SO₄, filtration and removal of the solvent yielded methyl 2-fluoro-4-hydroxybenzoate **76** as a white powder (786 mg, 72 %).

δ_H (300 MHz, CD₃OD) : 3.78 (3H, s, OMe), 6.51 (1H, dd, *J* = 2.4, 12.9 Hz, H₁), 6.61 (1H, dd, *J* = 2.4, 8.7 Hz, H₂), 7.72 (1H, t, *J* = 8.7 Hz, H₃).

δ_C (75 MHz, CD₃OD) : 52.26 (OMe), 104.34 (*J* = 25 Hz), 109.94 (*J* = 9 Hz), 112.34 (*J* = 2 Hz), 134.26 (*J* = 2 Hz), 163.01 (CO), 164.62 (*J* = 12 Hz), 166.34 (*J* = 16 Hz).

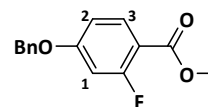
MS (D-ESI) : 171 [M + 1] (15 %), 139 (100 %).

methyl 4-(benzyloxy)-2-fluorobenzoate

CAS : 1221179-04-9

M.W.: 260.26 g/mol

C₁₅H₁₃FO₃



77

A mixture of methyl 2-fluoro-4-hydroxybenzoate **76** (730 mg, 4.29 mmol), cesium carbonate (3.49 g, 10.72 mmol) and benzyl bromide (515 μl, 4.29 mmol) in DMF (15 ml) was stirred for 12 hours at 80°C under argon. Then the solvent was removed under vacuum and ethyl acetate was added. The solution was washed with water, treated with Na₂SO₄, filtered and

concentrated to yield pure methyl 4-(benzyloxy)-2-fluorobenzoate **77** (974 mg, 87 %).

δ_{H} (300 MHz, CDCl_3) : 3.90 (3H, s, OMe), 5.10 (2H, s, OBn), 6.71 (1H, dd, J = 1.5, 7.5 Hz, H_1), 6.79 (1H, dd, J = 1.5, 5.4 Hz, H_2), 7.32-7.42 (5H, m, Bn), 7.90 (1H, t, J = 5.1 Hz, H_3).

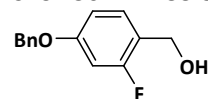
MS (D-APCI) : 261 [$\text{M} + 1$] (100 %), 91 (30 %).

4-(benzyloxy)-2-fluorophenyl)methanol

CAS : 504414-33-9

M.W. : 232.25 g/mol

$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{FO}_2$



78

To a suspension of lithium aluminium hydride (142 mg, 3.74 mmol) in dry diethyl ether (20 mL) maintained under argon in an ice bath was added dropwise a solution of methyl 4-(benzyloxy)-2-fluorobenzoate **77** (974 mg, 3.74 mmol) in dry diethyl ether (10 mL). The ice bath was removed, and the reaction mixture was stirred at room temperature for 2 hours. The excess of lithium aluminium hydride was then decomposed by slow addition of 1 mL of water, 1 mL of a NaOH 15% and 3 mL of water. The organic phase was washed with a solution of HCl 1M and dried over Na_2SO_4 . Removal of solvent afforded 4-(benzyloxy)-2-fluorophenyl)methanol **78** as a white solid (771 mg, 89 %).

δ_{H} (300 MHz, CDCl_3) : 1.64 (1H, bs, OH), 4.68 (2H, d, J = 4.8 Hz, CH_2OH), 5.05 (2H, s, OBn), 6.68-6.78 (2H, ddd, J = 2.4, 8.4, 16.8 Hz, Ar), 7.29-7.43 (6H, m, Ar).

MS (D-APCI) : 215 [$\text{M} - \text{OH}$] (10 %), 121 (25 %), 91 (100 %).

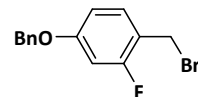
5. Experimental part

4-(benzyloxy)-1-(bromomethyl)-2-fluorobenzene

CAS : 504414-34-0

M.W. : 295.15 g/mol

C₁₄H₁₂BrFO



79

To a solution of (4-(benzyloxy)-2-fluorophenyl)methanol **78** (771 mg, 3.3 mmol) in dichloromethane (15 mL) under argon at 0°C, phosphorus tribromide (345 µL, 3.6 mmol) was added dropwise. The mixture was protected from the light with an aluminium foil wrapped around the flask. After 1.5 hour, the mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for another half hour. Ice was then poured into the solution and the solution was extracted with diethyl ether. The organic phase was dried over Na₂SO₄ and evaporated while being kept in the dark to afford 4-(benzyloxy)-1-(bromomethyl)-2-fluorobenzene **79** as a brown solid (930 mg, 95 %), which had to be used immediately for further reactions due to its lack of stability.

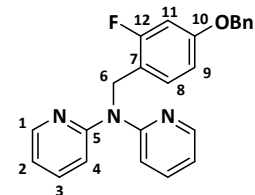
δ_H (300 MHz, CDCl₃) : 4.50 (2H, s, CH₂Br), 5.04 (2H, s, OBn), 6.66-676 (2H, ddd, *J* = 2.7, 8.7, 15 Hz, Ar), 7.27-7.40 (6H, m, Ar).

MS (DCI) : 215 [M - Br] (20 %), 125 (40 %), 91 (100 %).

N-(4-(benzyloxy)-2-fluorobenzyl)-*N*-(pyridin-2-yl)pyridin-2-amine

M.W. : 385.43 g/mol

C₂₄H₂₀FN₃O



80

NaH (60 % in mineral oil, 88 mg) was added to a solution of bis(2-pyridyl)amine **60** (176 mg, 1.0 mmol) into anhydrous DMF (5 mL). The

reaction mixture was stirred for 1 hour under argon. Then a solution of 4-(benzyloxy)-1-(bromomethyl)-2-fluorobenzene **79** (303 mg, 1.0 mmol) in DMF (5 ml) was added to the green solution and the reaction mixture was stirred for another hour. After quenching with water, diethyl ether was added. Extraction with a solution of saturated lithium chloride to remove DMF afforded a residue that was purified by flash chromatography (toluene/acetone/Et₃N 90/10/1) to yield pure compound **80** (265 mg, 69 %).

δ_{H} (300 MHz, CDCl₃) : 4.95 (2H, s, OBn), 5.45 (2H, s, H₆), 6.59-6.67 (2H, m, H₉ + H₁₁), 6.83 (2H, ddd, J = 0.9, 5.1, 7.2 Hz, H₂), 7.16 (2H, d, J = 8.4 Hz, H₄), 7.21-7.36 (6H, m, Ar + H₈), 7.50 (2H, ddd, J = 2.1, 7.2, 9.0 Hz, H₃), 8.31 (2H, m, H₁).

δ_{C} (75 MHz, CDCl₃) : 44.95 (J = 4 Hz), 70.29, 102.41 (J = 25 Hz), 110.55 (J = 3 Hz), 114.57, 117.34, 118.35 (J = 14 Hz), 127.54, 128.14, 128.67, 129.54 (J = 7 Hz), 136.64, 137.35, 148.38, 157.08, 158.82 (J = 8 Hz), 161.21 (J = 244 Hz).

δ_{F} (282 MHz, CDCl₃) : - 116.49 (s).

MS (D-APCI) : 386 [M + 1] (75 %), 322 (40 %), 214 (85 %), 184 (100 %).

HRMS (CI) : calculated 386.1669, found 386.1659 (2.41 ppm).

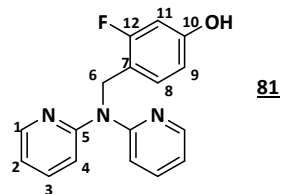
IR (film, cm⁻¹) : 3062, 2918, 2891, 2850, 1623, 1581, 1562, 1504, 1421, 1377, 1323, 1282, 1232, 1186, 1153, 1095, 1076, 1014, 979, 908, 875, 771.

5. Experimental part

4-((dipyridin-2-ylamino)methyl)-3-fluorophenol

M.W. : 295.31 g/mol

C₁₇H₁₄FN₃O



The protected ligand **80** (848 mg, 2.2 mmol) was solubilized in methanol (20 ml). Palladium on activated carbon (10 % on carbon, 170 mg) and palladium hydroxyde on carbon (20 wt. % Pd (dry basis) on carbon, wet (water max 50 %), 170 mg) were added to the solution. After removal of the air with the vacuum pump, the flask was put under a hydrogen atmosphere with a hydrogen balloon. The reaction mixture was stirred for 4 hours and was then filtrated onto Celite®. Evaporation afforded phenol **81** as a brown solid (448 mg, 69 %).

δ_H (500 MHz, CDCl₃) : 5.34 (2H, s, H₁₄), 6.27-6.30 (2H, m, H₉ + H₁₁), 6.87 (2H, ddd, *J* = 0.5, 5.0, 7.0 Hz, H₂), 7.05 (1H, t, *J* = 9.0 Hz, H₈), 7.14 (2H, d, *J* = 8.5 Hz, H₄), 7.54 (2H, ddd, *J* = 2.0, 7.5, 9.0 Hz, H₃), 8.27 (2H, ddd, *J* = 0.5, 1.5, 4.5 Hz, H₁).

δ_C (75 MHz, CDCl₃) : 45.58 (*J* = 4 Hz), 103.16 (*J* = 24 Hz), 111.60 (*J* = 2 Hz), 115.10, 116.05 (*J* = 15 Hz), 117.77, 129.02 (*J* = 6 Hz), 137.95, 148.02, 157.07, 157.21 (*J* = 11 Hz), 161.01 (*J* = 243 Hz).

δ_F (282 MHz, CDCl₃) : - 116.95 (s).

MS (D-APCI) : 296 [M + H] (30 %), 172 (100 %).

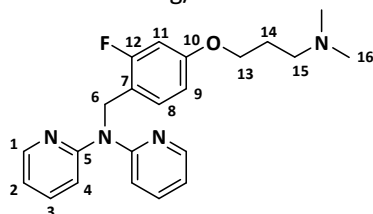
HRMS (CI) : calculated 296.1199, found 296.1188 (3.61 ppm).

IR (film, cm⁻¹) : 3290, 3218, 3163, 3151, 3093, 2958, 2923, 2902, 1656, 1625, 1585, 1562, 1510, 1469, 1452, 1425, 1377, 1301, 1286, 1234, 1151.

***N*-(4-(3-(dimethylamino)propoxy)-2-fluorobenzyl)-*N*-(pyridin-2-yl)pyridin-2-amine**

M.W. : 380.46 g/mol

C₂₂H₂₅FN₄O



82

The phenol **81** (576 mg, 1.95 mmol) was dissolved into anhydrous DMF (20 ml). Cesium carbonate (1.27 g, 3.89 mmol) and 3-dimethylaminopropylchloride hydrochloride (308 mg, 1.95 mmol) were added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 5 hours. Evaporation of the solvent afforded a residue that was purified by flash chromatography (toluene/acetone/Et₃N 80/20/1) to yield pure compound **82** (483 mg, 65 %).

δ_H (300 MHz, CDCl₃) : 1.84-1.93 (2H, m, H₁₄), 2.21 (6H, s, H₁₆), 2.39 (2H, t, *J* = 6.9 Hz, H₁₅), 3.91 (2H, t, *J* = 6.6 Hz, H₁₃), 5.44 (2H, s, H₆), 6.51-6.59 (2H, m, H₉ + H₁₁), 6.83 (2H, ddd, *J* = 0.9, 5.1, 7.2 Hz, H₂), 7.15 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, H₄), 7.22 (1H, t, *J* = 8.7 Hz, H₈), 7.50 (2H, ddd, *J* = 2.1, 7.2, 9.0 Hz, H₃), 8.30 (2H, ddd, *J* = 0.6, 1.8, 4.8 Hz, H₁).

δ_C (75 MHz, CDCl₃) : 27.45, 44.69 (*J* = 31 Hz), 45.53, 56.29, 66.44, 101.90 (*J* = 25 Hz), 110.21 (*J* = 3 Hz), 114.53, 117.25, 117.79 (*J* = 15 Hz), 129.43 (*J* = 6 Hz), 137.25, 148.23, 156.99, 159.03 (*J* = 11 Hz), 161.14 (*J* = 244 Hz).

δ_F (282 MHz, CDCl₃) : - 116.79 (s).

MS (D-APCI) : 381 [M + 1] (65 %), 184 (100 %).

HRMS (CI) : calculated 381.2091, found 381.2097 (1.55 ppm).

IR (film, cm⁻¹) : 2925, 2854, 2817, 2765, 1625, 1583, 1562, 1504, 1461, 1421, 1377, 1323, 1282, 1255, 1234, 1155, 1101, 1076, 1053, 1027, 1008.

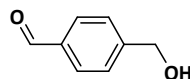
5.2.4. Chemistry related to BODIPY dyes

p-hydroxymethyl benzaldehyde

CAS : 52010-97-6

M.W. : 136.15 g/mol

C₈H₈O₂



92

To a solution of terephthalaldehyde **91** (5.0 g, 37 mmol) in THF (90 ml), under Ar, DIBALH (1.2 M in toluene, 21 ml, 25 mmol) was added dropwise at 0°C. The reaction mixture was stirred for 20 min at 0°C, then treated with H₂O (15 ml), 15 % NaOH (15 ml), H₂O (30 ml) and Na₂SO₄. Stirring was maintained for 12h, then the precipitate was separated by filtration and washed with THF. The filtrates were evaporated and the crude product purified by flash chromatography (PE/AcOEt/MeOH 70/30/1) to afford *p*-hydroxymethyl benzaldehyde **92** as a white solid (2.2 g, 64 %).

δ_{H} (300 MHz, CDCl₃) : 4.59 (2H, s, CH₂), 7.33 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, Ar), 7.64 (2H, d, *J* = 8.1 Hz, Ar); 9.74 (1H, s, CHO).

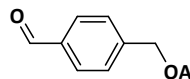
δ_{C} (75 MHz, CDCl₃) : 64.73, 127.10, 130.17, 135.84, 147.85, 192.14.

4-formylbenzyl acetate

CAS : 54549-74-5

M.W. : 178.18 g/mol

C₁₀H₁₀O₃



93

To a solution of *p*-hydroxymethyl benzaldehyde **92** (6.627 g, 49 mmol), DMAP (238 mg, 2 mmol) and triethylamine (10.15 ml, 73 mmol) in DCM (120 ml), under Ar, acetyl chloride (3.473 ml, 53 mmol) was added. The reaction mixture was directly quenched with 1 M NaOH. After extraction with DCM, the organic mixture was washed with 1M HCl. The organic phase

was treated with Na₂SO₄. Filtration and evaporation afford 4-formylbenzyl acetate **93** in a pure form as a white solid (8.279g, 96 %).

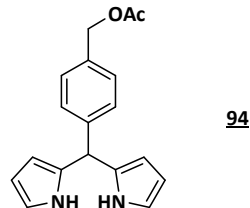
δ_H (300 MHz, CDCl₃) : 2.14 (3H, s, CH₃), 5.18 (2H, s, CH₂), 7.51 (2H, d, *J* = 7.8 Hz, Ar), 7.88 (2H, d, *J* = 8.1 Hz, Ar), 10.02 (1H, s, CHO).

δ_C (75 MHz, CDCl₃) : 21.01, 65.49, 128.33, 130.09, 136.18, 142.79, 170.76, 191.90.

4-(di(1H-pyrrol-2-yl)methyl)benzyl acetate.

M.W. : 294.35 g/mol

C₁₈H₁₈N₂O₂



To a solution of 4-formylbenzyl acetate **93** (8.279 g, 46 mmol) in freshly distilled pyrrole (80 ml, 1.15 mol) under Ar, trifluoroacetic acid (350 μl, 5 mmol) was added. The black solution was directly evaporated under vacuum. The crude mixture was purified by flash chromatography. The starting eluent (PE/DCM 50/50) was exchanged by a second eluent (PE/AcOEt 50/50) to recover the dipyrromethane **94** as a brown oil (10.034 g, 74 %).

δ_H (300 MHz, CDCl₃) : 2.07 (3H, s, CH₃), 5.06 (2H, s, CH₂), 5.43 (1H, s, CH), 5.72 (2H, bs, pyr), 6.09-6.15 (2H, m, pyr), 6.64-6.66 (2H, m, pyr), 7.14-7.30 (4H, m, Ar), 8.11 (2H, bs, NH).

δ_C (75 MHz, CDCl₃) : 21.05, 43.80, 66.09, 107.34, 108.16, 117.41, 128.63, 132.35, 134.60, 142.43, 171.07.

MS (D-ESI) : 293 [M – H] (30 %), 228 (35 %), 154 (100 %).

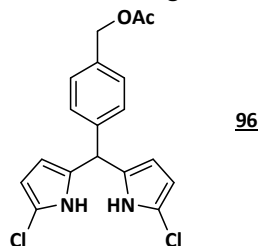
5. Experimental part

IR (film, cm^{-1}) : 3377, 3099, 3026, 2954, 2937, 1724, 1562, 1512, 1379, 1224, 1020, 910, 762.

4-(bis(5-chloro-1H-pyrrol-2-yl)methyl)benzyl acetate

M.W. : 363.24 g/mol

$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$



To a solution of the dipyrromethane **94** (3.98g, 13 mmol) in anhydrous THF (110 ml) under Ar, *N*-chlorosuccinimide (3.61 g, 26 mmol) in suspension of THF was slowly added over 6 hours at -78°C . The reaction mixture was kept under the fridge (at -20°C) for 12 hours. Then, DCM was added and the mixture was washed with H_2O and dried over Na_2SO_4 . After filtration, the crude product was used in the next step without any further purification. This process allowed to avoid a low yield. The crude mixture could also be purified by flash chromatography (Cy/AcOEt/ Et_3N 90/10/0.5) to afford the bis-chloro compound **96** as an orange solid.

δ_{H} (300 MHz, CDCl_3) : 2.30 (3H, s, CH_3), 5.07 (2H, s, CH_2), 5.29 (1H, s, CH), 5.80-5.82 (2H, m, pyr), 5.94-5.96 (2H, m, pyr), 7.18 (2H, d, $J = 14.7$ Hz, Ar), 7.33 (2H, d, $J = 14.1$ Hz, Ar), 7.89 (2H, bs, NH).

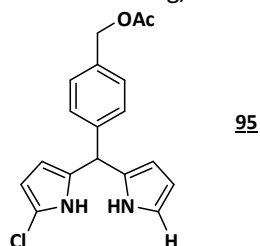
δ_{C} (75 MHz, CDCl_3) : 21.11, 43.93, 66.18, 106.55, 108.68, 113.87, 128.64, 128.88, 131.01, 135.30, 141.02, 171.27.

MS (D-APCI) : 364 [M + H] (5 %), 362 (65 %), 360 (70 %), 302 (60 %), 300 (100 %).

IR (film, cm^{-1}) : 3292, 3282, 3267, 3141, 1774, 1704, 1612, 1570, 1535, 1512, 1234, 1178, 773.

4-((5-chloro-1H-pyrrol-2-yl)(1H-pyrrol-2-yl)methyl)benzyl acetate

M.W. : 328.79 g/mol

 $C_{18}H_{17}ClN_2O_2$ 

The mono-chloro compound **95** was also isolated as a red solid.

δ_H (300 MHz, $CDCl_3$) : 2.08 (3H, s, CH_3), 5.07 (2H, s, CH_2), 5.38 (1H, s, CH), 5.78 (1H, dd, J = 2.7, 4.6 Hz, pyr), 5.91 (1H, bs, pyr), 5.92-5.95 (1H, dd, J = 3.3, 5.5 Hz, pyr), 6.13-6.16 (1H, dd, J = 2.7, 6.0 Hz, pyr), 6.69-6.71 (1H, dd, J = 2.7, 4.2 Hz, pyr), 7.19 (2H, d, J = 8.1 Hz, Ar), 7.30 (2H, d, J = 8.1 Hz, Ar), 7.82 (1H, bs, NH), 7.91 (1H, bs, NH).

δ_C (75 MHz, $CDCl_3$) : 21.08, 43.84, 66.10, 106.40, 107.56, 108.43, 108.58, 113.52, 117.66, 128.66, 128.75, 131.64, 131.79, 134.86, 141.74, 171.18.

MS (D-APCI) : 329 [$M + 1$] (35 %), 327 (100 %), 269 (30 %), 267 (90 %).

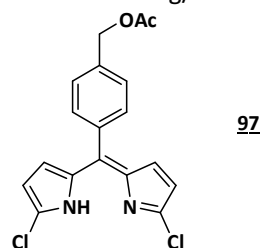
IR (film, cm^{-1}) : 3327, 3140, 1774, 1709, 1614, 1568, 1512, 1427, 1379, 1361, 1290, 1236, 1178, 1030, 773.

5. Experimental part

(Z)-4-((5-chloro-1H-pyrrol-2-yl)(5-chloro-2H-pyrrol-2-ylidene)methyl)benzyl acetate

M.W. : 361.22 g/mol

C₁₈H₁₄Cl₂N₂O₂



To a solution of the crude *bis*-chloro compound **96** in DCM (50 ml), under Ar, *p*-chloranil (3.32 g, 13 mmol) was added. The mixture was stirred for 12h under Ar at room temperature. The solvent was then removed and the crude product was purified by flash chromatography (Cy/AcOEt/Et₃N 95/5/0.5) to afford dipyrromethene **97** as a bright yellow oil (2.06 g, 44 % over two steps).

δ_{H} (300 MHz, CDCl₃) : 2.15 (3H, s, CH₃), 5.18 (2H, s, CH₂), 6.24 (2H, d, *J* = 4.2 Hz, pyr), 6.50 (2H, d, *J* = 4.5 Hz, pyr), 7.42 (4H, s, Ar).

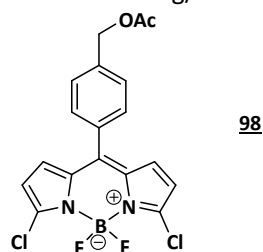
δ_{C} (75 MHz, CDCl₃) : 21.08, 65.76, 117.08, 127.55, 130.05, 131.07, 135.38, 137.34, 138.52, 139.26, 141.89, 170.85.

MS (D-ESI) : 362 [*M* + 1] (5 %), 302 (100 %).

IR (film, cm⁻¹) : 2916, 2848, 1737, 1699, 1571, 1508, 1456, 1411, 1390, 1315, 1259, 1224, 1184, 1141, 1110, 1101, 979, 968, 956, 883, 831, 783.

(Z)-4-((5-chloro-1-(difluoroboryl)-1H-pyrrol-2-yl)(5-chloro-2H-pyrrol-2-ylidene)methyl)benzyl acetate

M.W. : 409.02 g/mol

 $C_{18}H_{13}BCl_2F_2N_2O_2$ 

To a solution of dipyrromethene **97** (5.72 g, 16 mmol) in dry toluene (50 ml), triethylamine was added and the reaction was stirred at 80°C during 30 min. To the green solution was then added $BF_3 \cdot Et_2O$ (48 % in BF_3 , 63 ml, 240 mmol). The solution turned to a red colour and was stirred for 2 hours at 80°C. The reaction mixture was then quenched with 1 M NaOH and extracted with DCM. The organic phase was washed with 1M HCl and treated with Na_2SO_4 . After filtration and evaporation, the residue was then purified by flash chromatography (PE/DCM 50/50 to 30/70) to afford the BODIPY **98** as red-green crystals (5.45 g, 84 %).

δ_H (300 MHz, $CDCl_3$) : 2.16 (3H, s, CH_3), 5.21 (2H, s, CH_2), 6.44 (2H, d, $J = 4.2$ Hz, pyr), 6.84 (2H, d, $J = 4.5$ Hz, pyr), 7.50 (4H, s, Ar).

δ_C (75 MHz, $CDCl_3$) : 29.77, 65.46, 119.08, 128.15, 130.74, 131.67, 132.16, 133.74, 139.20, 143.43, 145.08, 170.81.

δ_F (282 MHz, $CDCl_3$) : - 148.13 (q).

δ_B (160 MHz, $CDCl_3$) : 0.75 (t).

MS (D-ESI) : 432 [M + Na] (45 %), 408 (^{35}Cl), 410 ($^{35}Cl + ^{37}Cl$), 412 (^{37}Cl).

HRMS (EI) : calculated 408.0410, found 408.0409 (0.20 ppm).

IR (film, cm^{-1}) : 3134, 2941, 1732, 1699, 1612, 1572, 1531, 1506, 1456, 1416, 1379, 1315, 1259, 1226, 1113, 980, 883, 735, 710.

5. Experimental part

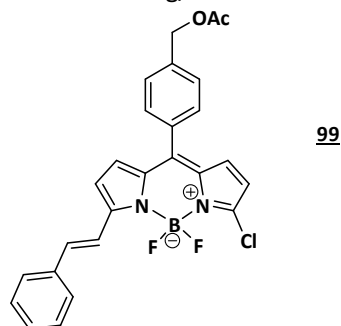
λ_{abs} (CHCl_3) : 518 nm

λ_{em} (CHCl_3) : 529 nm

4-((Z)-(5-chloro-2H-pyrrol-2-ylidene)(1-(difluoroboryl)-5-(*E*)-styryl-1H-pyrrol-2-yl)methyl)benzyl acetate

M.W.: 476.71 g/mol

$\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{BClF}_2\text{N}_2\text{O}_2$



BODIPY 98 (500 mg, 1.22 mmol), palladium acetate (14 mg, 0.061 mmol), degassed styrene (175 μl , 1.52 mmol) and a magnetic stirrer were introduced into a microwave-adapted tube under argon. Then degassed DMF (25 ml) and degassed and distilled tributylamine (320 μl , 1.34 mmol) were added. The reaction mixture was then stirred for 2 hours under microwave irradiation at 80°C. Then, diethyl ether was added into the violet solution. The organic phase was washed 3 times with an aqueous saturated solution of lithium chloride to remove DMF. The aqueous phase was back-extracted with diethyl ether. The combined organic phases were dried onto Na_2SO_4 . The solution was filtered and concentrated. The residue was purified by flash chromatography (PE/DCM 55/45) to afford the violet BODIPY 99 (240 mg, 41 %).

δ_{H} (300 MHz, CDCl_3) : 2.17 (3H, s, CH_3), 5.21 (2H, s, CH_2), 6.37 (1H, d, $J = 4.2$ Hz, pyr), 6.70 (1H, d, $J = 3.9$ Hz, pyr), 6.89 (1H, d, $J = 4.5$ Hz, pyr), 6.99 (1H, d,

$J = 4.5$ Hz, pyr), 7.33-7.44 (4H, m, Ar), 7.49 (4H, bs, Ar), 7.64 (2H, d, $J = 7.5$ Hz, Ar), 7.77 (1H, d, $J = 16.5$ Hz, Ar).

δ_c (75 MHz, $CDCl_3$) : 21.09, 65.63, 116.97, 118.26, 118.85, 128.06, 128.09, 129.01, 129.98, 130.74, 132.24, 133.33, 135.90, 136.77, 138.46, 139.71, 140.14, 140.59, 158.47, 170.87.

δ_f (282 MHz, $CDCl_3$) : - 143.67 (q).

δ_b (160 MHz, $CDCl_3$) : 1.16 (t).

MS (D-APCI) : 477 [M + 1] (85 %), 457 (100 %), 442 (50 %).

HRMS (EI) : calculated 476.1269, found 476.1267 (0.46 ppm).

IR (film, cm^{-1}) : 3082, 2252, 1731, 1712, 1614, 1573, 1546, 1531, 1498, 1485, 1434, 1409, 1350, 1286, 1224, 1188, 1139, 1112, 1089, 958, 910, 883.

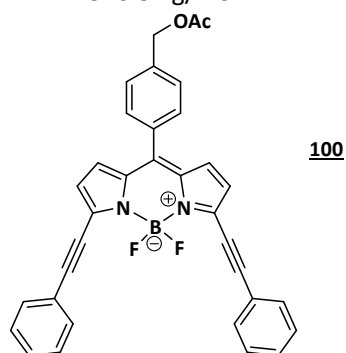
λ_{abs} ($CHCl_3$) : 576 nm

λ_{em} ($CHCl_3$) : 587 nm

(Z)-4-((1-(difluoroboryl)-5-(phenylethynyl)-1H-pyrrol-2-yl)(5-(phenylethynyl)-2H-pyrrol-2-ylidene)methyl)benzyl acetate

M.W. : 540.37 g/mol

$C_{34}H_{23}BF_2N_2O_2$



BODIPY **98** (500 mg, 1.22 mmol), copper (I) iodide (16 mg, 0.08 mmol), palladium (II) acetate (14 mg, 0.06 mmol) and a magnetic stirrer were introduced into a microwave-adapted tube under argon. Degassed triphenylphosphite (32 μ l, 0.12 mmol), distilled and degassed

5. Experimental part

phenylacetylene (335 μ l, 3.05 mmol), degassed DMF (15 ml) and distilled and degassed tributylamine (620 μ l, 2.56 mmol) were added in this order and under argon. Then the reaction mixture was stirred for 2 hours under microwave irradiation at 80°C. Then, diethyl ether was added into the blue solution. The organic phase was washed 3 times with an aqueous saturated solution of lithium chloride to remove DMF. The aqueous phase was back-extracted with diethyl ether. The combined organic phase were dried onto Na₂SO₄. The solution was filtered and concentrated. The residue was purified by flash chromatography (PE/DCM 55/45) to afford the blue BODIPY **100** (406 mg, 62 %).

δ_{H} (300 MHz, CDCl₃) : 2.17 (3H, s, OAc), 5.21 (2H, s, CH₂), 6.72 (2H, d, J = 4.5 Hz, pyr), 6.86 (2H, d, J = 4.2 Hz, pyr), 7.38-7.41 (6H, m, Ar), 7.49-7.56 (4H, m, Ar), 7.69-7.73 (4H, m, Ar).

δ_{C} (75 MHz, CDCl₃) : 20.98, 65.54, 83.31, 102.99, 122.36, 123.77, 128.01, 128.41, 128.91, 129.58, 130.23, 130.82, 132.41, 133.73, 136.60, 138.18, 138.56, 170.77.

δ_{F} (282 MHz, CDCl₃) : - 146.93 (q).

δ_{B} (160 MHz, CDCl₃) : 1.00 (t).

MS (D-APCI) : 521 [M - F] (100 %).

HRMS (EI) : calculated 563.1718 [M + Na⁺], found 563.1700.

IR (film, cm⁻¹) : 2931, 2914, 2198, 1737, 1614, 1569, 1531, 1502, 1463, 1417, 1357, 1299, 1284, 1244, 1230, 1110, 1014, 960, 912, 794, 757, 734.

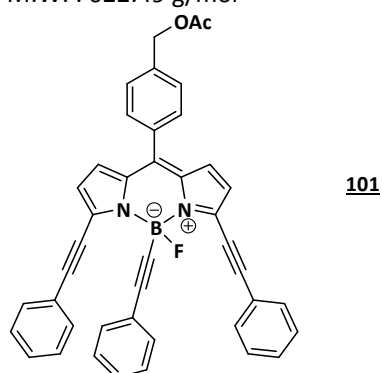
λ_{abs} (CHCl₃) : 620 nm

λ_{em} (CHCl₃) : 633 nm

(Z)-4-((1-(fluoro(phenylethynyl)boryl)-5-(phenylethynyl)-1H-pyrrol-2-yl)(5-(phenylethynyl)-2H-pyrrol-2-ylidene)methyl)benzyl acetate

M.W. : 622.49 g/mol

C₄₂H₂₈BFN₂O₂



Butyl lithium (2.5 M in hexanes, 270 μ l, 0.67 mmol) was added at -78°C onto a solution of phenylacetylene (67 μ l, 0.61 mmol) in dry THF (2 ml). The reaction mixture was stirred for 1 hour at -78°C . Then a solution zinc dichloride (92 mg, 0.67 mmol), beforehand melted under vacuum and cooled under nitrogen, into dry THF (3 ml) was cannulated onto the organolithium-containing solution. The reaction mixture was stirred for 30 minutes at room temperature. Then, this reaction mixture was cannulated onto a solution of BODIPY **98** (100 mg, 0.25 mmol) and PdCl₂(PPh₃)₂ (9 mg, 0.013 mmol) into dry THF (2 ml). The reaction mixture was stirred for 12 hours at room temperature. Then the solvent was removed under vacuum and dichloromethane was added. The organic layer was washed 2 times with brine and treated over Na₂SO₄. Filtration and concentration afforded a residue that was purified by flash chromatography to yield compounds **100** (37 mg, 28 %) and **101** (30 mg, 20 %).

δ_{H} (300 MHz, CDCl₃) : 2.18 (3H, s, OAc), 5.22 (2H, s, CH₂), 6.80 (2H, d, J = 4.5 Hz, pyr), 6.88 (2H, d, J = 4.5 Hz, pyr), 6.97-7.05 (5H, m, Ar), 7.15-7.18 (3H, m,

5. Experimental part

Ar), 7.27-7.36 (4H, m, Ar), 7.51 (2H, d, $J = 8.1$ Hz, Ar), 7.60 (2H, d, $J = 8.1$ Hz, Ar), 7.77-7.80 (3H, m, Ar).

δ_c (75 MHz, $CDCl_3$) : 21.16, 65.77, 85.20, 106.06, 122.99, 123.53, 125.57, 126.71, 127.74, 128.03, 128.35, 128.76, 129.30, 131.01, 131.71, 132.35, 134.28, 135.09, 138.28, 138.83, 141.21.

δ_f (282 MHz, $CDCl_3$) : peaks not found.

δ_b (160 MHz, $CDCl_3$) : peaks not found.

MS (D-ESI) : 603 [M – F] (100 %).

IR (film, cm^{-1}) : 2918, 2196, 1735, 1529, 1502, 1465, 1406, 1301, 1274, 1259, 1245, 1091, 1010, 977, 912, 883, 750, 688, 651.

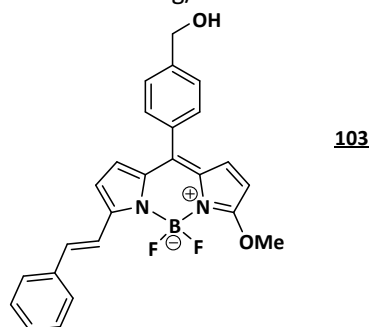
λ_{abs} ($CHCl_3$) : 620 nm

λ_{em} ($CHCl_3$) : 630 nm

(4-((Z)-(1-(difluoroboryl)-5-(E)-styryl-1H-pyrrol-2-yl)(5-methoxy-2H-pyrrol-2-ylidene)methyl)phenyl)methanol

M.W. : 430.25 g/mol

$C_{25}H_{21}BF_2N_2O_2$



BODIPY 99 (240 mg, 0.503 mmol) was dissolved into methanol (10 ml). Then fresh sodium methoxyde (68 mg, 1.257 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 12 hours. Then, the solvent was evaporated under vacuum and the violet residue was then dissolved into dichloromethane. The organic layer was washed with 1M HCl and

treated with Na_2SO_4 . Filtration and concentration under vacuum afford the pure compound **103** (216 mg, 99 %). Compound **102** was characterized as intermediate, especially when aged sodium methoxyde was used.

δ_{H} (300 MHz, CDCl_3) : 4.13 (3H, s, CH_3), 4.80 (2H, s, CH_2), 6.04 (1H, d, $J = 4.5$ Hz, pyr), 6.69 (1H, d, $J = 4.2$ Hz, pyr), 6.82 (1H, d, $J = 4.5$ Hz, pyr), 6.85 (1H, d, $J = 4.2$ Hz, pyr), 7.22-7.38 (4H, m, Ar), 7.47 (4H, bs, Ar), 7.59 (2H, d, $J = 7.2$ Hz, Ar), 7.73 (1H, d, $J = 16.2$ Hz, Ar).

δ_{C} (75 MHz, CDCl_3) : 59.11, 64.88, 77.16, 102.01, 114.99, 119.63, 126.80, 127.43, 127.93, 128.83, 129.48, 130.74, 132.50, 133.21, 134.92, 136.80, 139.21, 142.73, 152.34, 167.73.

δ_{F} (282 MHz, CDCl_3) : - 144.69 (q).

δ_{B} (160 MHz, CDCl_3) : 1.16 (t).

MS (D-ESI) : 884 $[2\text{M} + 1 + \text{Na}]$ (10 %), 453 $[\text{M} + \text{Na}]$ (100 %).

HRMS (EI) : calculated 431.1742, found 431.1744 (0.5 ppm).

IR (film, cm^{-1}) : 3404, 3062, 2916, 1741, 1616, 1573, 1500, 1454, 1433, 1413, 1394, 1353, 1340, 1284, 1234, 1116, 1107, 1020, 991, 981, 962, 914.

λ_{abs} (CHCl_3) : 576 nm

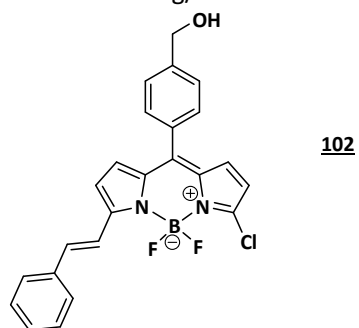
λ_{em} (CHCl_3) : 589 nm

5. Experimental part

(4-((Z)-(5-chloro-2H-pyrrol-2-ylidene)(1-(difluoroboryl)-5-(E)-styryl-1H-pyrrol-2-yl)methyl)phenyl)methanol

M.W. : 434.67 g/mol

C₂₄H₁₈BClF₂N₂O



Intermediate characterized during the formation of compound 103.

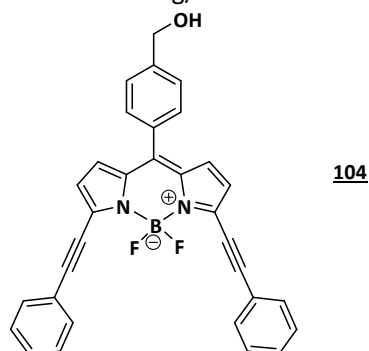
δ_H (300 MHz, CDCl₃) : 4.83 (2H, s, CH₂), 6.37 (1H, d, J = 4.2 Hz, pyr), 6.71 (1H, d, J = 3.9 Hz, pyr), 6.92 (1H, d, J = 4.8 Hz, pyr), 7.00 (1H, d, J = 4.5 Hz, pyr), 7.32-7.45 (4H, m, Ar), 7.52 (4H, bs, Ar), 7.65 (2H, d, J = 6.3 Hz, Ar), 7.78 (1H, d, J = 16.5 Hz, Ar).

MS (D-APCI) : 435 [M + 1]⁺ (100 %), 437 (35 %) [³⁷Cl].

(Z)-(4-((1-(difluoroboryl)-5-(phenylethynyl)-1H-pyrrol-2-yl)(5-(phenylethynyl)-2H-pyrrol-2-ylidene)methyl)phenyl)methanol

M.W. : 498.33 g/mol

C₃₂H₂₁BF₂N₂O



BODIPY **100** (406 mg, 0.75 mmol) was dissolved into methanol (20 ml). Potassium carbonate (623 mg, 4.5 mmol) was added under argon. The reaction mixture was stirred for 1 hour and then, the solvent was evaporated under vacuum. Dichloromethane was added and the mixture was washed with 1M HCl and treated with Na₂SO₄. After filtration and evaporation, the residue was purified by flash chromatography to yield the alcohol **104** (222 mg, 89 %).

δ_{H} (300 MHz, CDCl₃) : 4.83 (2H, s, CH₂), 6.71 (2H, d, J = 4.5 Hz, pyr), 6.86 (2H, d, J = 4.2 Hz, pyr), 7.37-7.41 (6H, m, Ar), 7.53 (4H, s, Ar), 7.69-7.72 (4H, m, Ar).

δ_{C} (75 MHz, CDCl₃) : 64.74, 83.43, 102.97, 122.46, 123.87, 126.88, 128.54, 129.71, 130.42, 130.93, 132.50, 133.08, 136.71, 138.06, 141.85, 143.70.

δ_{F} (282 MHz, CDCl₃) : -146.96 (q).

δ_{B} (160 MHz, CDCl₃) : 1.01 (t).

MS (D-APCI) : 499 [M + 1] (40 %), 407 (35 %).

HRMS (CI) : calculated 498.1709, found 498.1707 (0.46 ppm).

5. Experimental part

IR (film, cm^{-1}) : 3431, 2923, 2198, 1712, 1681, 1612, 1568, 1531, 1504, 1463, 1417, 1359, 1272, 1220, 1172, 1114, 1060, 1014, 989, 908, 887, 823.

λ_{abs} (CHCl_3) : 618 nm

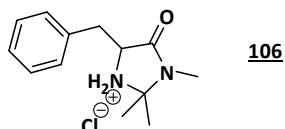
λ_{em} (CHCl_3) : 631 nm

5.2.5. Chemistry related to Knoevenagel condensation

(5S)-5-Benzyl-2,2,3-trimethylimidazolidin-4-one

CAS : 278173-23-2

M.W.: 254.76 g/mol

 $C_{13}H_{19}ClN_2O$ 

To a solution of ethanolic methylamine (8.0 M in ethanol, 4.6 ml, 37 mmol) was added (S)-phenylalanine methyl ester hydrochloride **105** (2.0 g, 9.27 mmol) and the resulting solution was stirred at room temperature for 24 hours. After removal of the organic solvents *in vacuo*, the residue was then suspended in diethyl ether and then concentrated. This diethyl ether addition-removal cycle was repeated 4 times (to remove excess of methylamine) until (S)-phenylalanine N-methyl amide hydrochloride was obtained as a white solid. This amide hydrochloride was treated with saturated aqueous $NaHCO_3$ (20 ml) and the free amine was extracted 3 times with $CHCl_3$, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated. To this residue was added methanol (18 ml), acetone (3.44 ml, 46 mmol) and *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (18 mg, 0.094 mmol). The resulting solution was heated to reflux for 27 hours, cooled to room temperature and then concentrated *in vacuo*. The residue was taken up in diethyl ether and a solution of HCl-dioxane (4.0 M) was added dropwise to precipitate the compound **106**. The precipitate was filtered and recrystallized from isopropanol to provide (5S)-5-Benzyl-2,2,3-trimethylimidazolidin-4-one **106** as white crystals (1.83 g, 77 %).

5. Experimental part

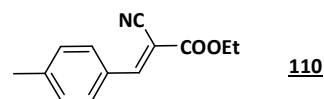
δ_{H} (300 MHz, CDCl_3) : 1.43 (3H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.68 (3H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 2.79 (3H, s, NCH_3), 3.34 (1H, dd, $J = 5.1, 15.3$ Hz, $\text{CH}_{2\text{a}}$), 3.49 (1H, dd, $J = 6.6, 15.3$ Hz, $\text{CH}_{2\text{b}}$), 4.41 (1H, bs, COCH), 7.25-7.35 (3H, m, Ar), 7.47 (2H, d, $J = 7.2$ Hz, Ar).
 MS (D-APCI) : 219 [$\text{M} + 1 - \text{HCl}$] (95 %), 160 (100 %).

(*E*)-ethyl 2-cyano-3-*p*-tolylacrylate

CAS : 2017-88-1

M.W.: 215.25 g/mol

$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_2$



p-tolualdehyde **107** (295 μl , 2.5 mmol) was dissolved in ethyl cyanoacetate **113** (1.9 ml, 17.5 mmol). MacMillan catalyst **106** (treated beforehand with sodium bicarbonate, extracted with chloroform and dried over Na_2SO_4 , 71 mg, 0.32 mmol) and acetic acid (19 μl , 0.32 mmol) were added. The reaction mixture was stirred for 2 hours at room temperature. Then, the residue was directly purified by flash chromatography (Cy/AcOEt/MeOH, 95/5/1) to yield pure compound **110** (409 mg, 76 %).

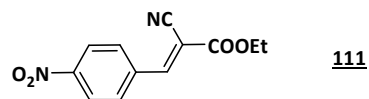
δ_{H} (300 MHz, CDCl_3) : 1.39 (3H, t, $J = 7.2$ Hz, CH_3), 2.43 (3H, s, ArMe), 4.37 (2H, q, $J = 7.2$ Hz, CH_2), 7.30 (2H, d, $J = 8.1$ Hz, Ar), 7.90 (2H, d, $J = 8.1$ Hz, Ar), 8.21 (1H, s, CH).

δ_{C} (75 MHz, CDCl_3) : 14.2, 21.9, 62.6, 101.6, 115.8, 128.9, 130.0, 131.2, 144.6, 154.9, 162.7.

(E)-ethyl 2-cyano-3-(4-nitrophenyl)acrylate

CAS : 2017-89-2

M.W.: 246.22 g/mol

 $C_{12}H_{10}N_2O_4$ 

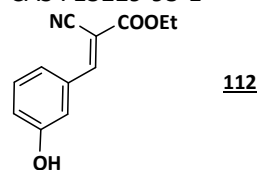
p-nitrobenzaldehyde **108** (300 mg, 1.98 mmol) was dissolved in ethyl cyanoacetate **113** (1.5 ml, 13.86 mmol). MacMillan catalyst **106** (treated beforehand with sodium bicarbonate, extracted with chloroform and dried over Na_2SO_4 , 57 mg, 0.26 mmol) and acetic acid (15 μ l, 0.26 mmol) were added. The reaction mixture was stirred for 2 hours at room temperature. Then, the residue was directly purified by flash chromatography (Cy/AcOEt/MeOH, 90/10/1) to yield pure compound **111** (351 mg, 72 %).

δ_H (300 MHz, $CDCl_3$) : 1.23 (3H, t, J = 7.2 Hz, CH_3), 4.42 (2H, q, J = 7.2 Hz, CH_2), 8.12 (2H, d, J = 8.1 Hz, Ar), 8.29 (1H, s, CH), 8.34 (2H, d, J = 8.7 Hz, Ar).

(E)-ethyl 2-cyano-3-(3-hydroxyphenyl)acrylate

CAS : 13229-93-1

M.W. : 217.22 g/mol

 $C_{12}H_{11}NO_3$ 

3-hydroxybenzaldehyde **109** (300 mg, 2.46 mmol) and ethyl cyanoacetate **113** (300 μ l, 2.83 mmol) were dissolved into ethanol (1 ml). MacMillan catalyst **106** (treated beforehand with sodium bicarbonate, extracted with chloroform and dried over Na_2SO_4 , 70 mg, 0.32 mmol) and acetic acid (20 μ l, 0.32 mmol) were added. The reaction mixture was stirred for 16 hours at room temperature. Then, the solvent was removed under vacuum and the residue was purified by flash chromatography (Cy/AcOEt/MeOH, 90/10/1) to yield pure compound **112** (454 mg, 85 %).

5. Experimental part

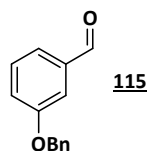
δ_{H} (300 MHz, CDCl_3) : 1.38(3H, t, J = 7.2 Hz, CH_3), 4.32 (2H, q, J = 7.2 Hz, CH_2), 7.07 (2H, d, J = 8.1 Hz, Ar), 7.31-7.42 (2H, m, Ar), 7.57 (1H, bs, ArOH), 8.19 (1H, s, CH).

3-(benzyloxy)benzaldehyde

CAS : 1700-37-4

M.W.: 212.24 g/mol

$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_2$



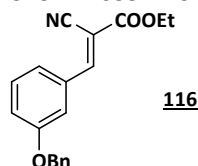
3-hydroxybenzaldehyde **109** (1g, 8.19 mmol), benzyl alcohol (932 μl , 9.01 mmol) and triphenylphosphine (2.36 g, 9.01 mmol) were dissolved into dry dichloromethane (4 ml). Then a solution of diethyl azodicarboxylate (1.569 g, 9.01 mmol) into dichloromethane (16 ml) was added dropwise to the reaction mixture. The mixture was stirred for 1.5 hours at room temperature. The solvent was removed under vacuum and the residue was purified by flash chromatography (Cy/AcOEt/MeOH, 70/30/1) to afford the pure compound **115** (1.269 g, 73 %).

δ_{H} (300 MHz, CDCl_3) : 5.13 (2H, s, CH_2), 7.37-7.47 (9H, m, Ar), 9.97 (1H, s, CHO).

(E)-ethyl 3-(3-(benzyloxy)phenyl)-2-cyanoacrylate

CAS : 116592-70-2

M.W. : 307.34 g/mol

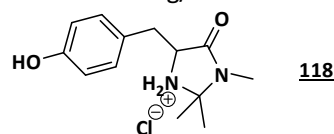
 $C_{19}H_{17}NO_3$ 

Aldehyde **115** (200 mg, 0.94 mmol) and ethyl cyanoacetate **113** (110 μ l, 1.04 mmol) were dissolved into ethanol (2.350 ml). MacMillan catalyst **106** (treated beforehand with sodium bicarbonate, extracted with chloroform and dried over Na_2SO_4 , 27 mg, 0.122 mmol) and acetic acid (7 μ l, 0.122 mmol) were added. The reaction mixture was stirred for 12 hours at room temperature. Then, the solvent was removed under vacuum and the residue was purified by flash chromatography (Cy/AcOEt/MeOH, 90/10/1) to yield pure compound **116** (208 mg, 72 %).

δ_H (300 MHz, $CDCl_3$) : 1.40 (3H, t, J = 7.2 Hz, CH_3), 4.31 (2H, q, J = 7.2 Hz, CH_2), 5.13 (2H, s, CH_2Ar), 7.01 (1H, bs, Ar), 7.18 (1H, dd, J = 2.7, 8.4 Hz, Ar), 7.31-7.47 (5H, m, Ar), 7.53 (1H, d, J = 8.1 Hz, Ar), 7.66 (1H, bs, Ar), 8.21 (1H, s, CH).

(S)-5-(4-hydroxybenzyl)-2,2,3-trimethylimidazolidin-4-one

M.W.: 270.76 g/mol

 $C_{13}H_{19}ClN_2O_2$ 

L-tyrosine methyl ester hydrochloride **117** (4 g, 17.2 mmol) was stirred in methylamine (8M in ethanol, 8.5 ml, 68 mmol) at room temperature for 2 days. After evaporation of ethanol and methylamine with use of diethylether as azeotrope, a white powder was obtained. This powder was

5. Experimental part

washed with a saturated aqueous solution of NaHCO_3 (6 mL), extracted 3 times with chloroform and MeOH (2%v/v), then dried with Na_2SO_4 and evaporated under reduced pressure. The powder was dissolved with *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (32 mg, 0.17 mmol) in reflux of MeOH (35 mL) and acetone (6.4 mL, 86.3 mmol). The solvents were removed under reduced pressure. The residue was taken up in diethyl ether and a solution of HCl-dioxane (4.0 M) was added dropwise to precipitate the compound **118** as a white powder (1.56 g, 34 %).

δ_{H} (300 MHz, CD_3OD) : 1.29 (3H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.32 (3H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 2.78 (3H, s, NCH_3), 2.87 (1H, dd, $J = 7.5, 14.4$ Hz, CH_{2a}), 3.07 (1H, bdd, CH_{2b}), 3.86 (1H, bs, COCH), 6.73 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, Ar), 7.09 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, Ar).

δ_{C} (75 MHz, CD_3OD) : 24.53, 25.57, 26.54, 36.73, 60.81, 77.84, 116.40, 128.80, 131.52, 157.99.

MS (D-APCI) : 235 [$\text{M} - \text{HCl} + 1$](100 %), 178 (70 %).

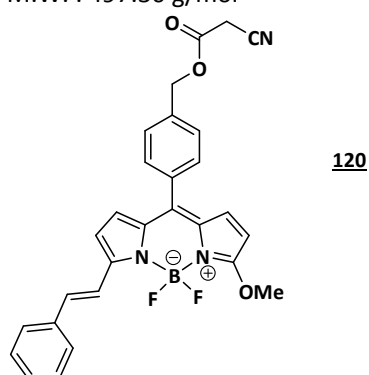
HRMS (CI) : calculated 235.1446, found 235.1445 (0.43 ppm).

IR (film, cm^{-1}) : 3201, 1708, 1614, 1504, 1392, 1242, 1155, 1051, 987, 788, 719, 653.

4-((Z)-(1-(difluoroboryl)-5-(*E*)-styryl-1H-pyrrol-2-yl)(5-methoxy-2H-pyrrol-2-ylidene)methyl)benzyl 2-cyanoacetate

M.W. : 497.30 g/mol

C₂₈H₂₂BF₂N₃O₃



BODIPY **103** (60 mg, 0.14 mmol), cyanoacetic acid **119** (24 mg, 0.28 mmol), EDCI (40 mg, 0.21 mmol) and DMAP (1 mg, 0.008 mmol) were mixed into dry dichloromethane (1.5 ml). The reaction mixture was stirred for 48 hours and then diluted with dichloromethane. The organic layer was washed with NaHCO₃, brine and 1M HCl, treated over Na₂SO₄, filtered and evaporated under vacuum to yield a residue that was purified by flash chromatography (DCM, 100) to isolate compound **120** (34 mg, 48 %).

δ_{H} (300 MHz, CDCl₃) : 3.55 (2H, s, CH₂CN), 4.14 (3H, s, OMe), 5.32 (2H, s, CH₂O), 6.05 (1H, d, *J* = 4.5 Hz, pyr), 6.68 (1H, d, *J* = 4.2 Hz, pyr), 6.82 (1H, d, *J* = 4.5 Hz, pyr), 6.86 (1H, d, *J* = 4.2 Hz, pyr), 7.23-7.39 (4H, m, Ar), 7.50 (4H, bs, Ar), 7.60 (2H, d, *J* = 7.2 Hz, Ar), 7.72 (1H, d, *J* = 16.5 Hz, Ar).

δ_{C} (125 MHz, CDCl₃) : 31.06, 59.15, 67.99, 102.15, 112.84, 115.14, 119.58, 127.46, 127.92, 128.45, 128.84, 129.43, 130.92, 132.39, 134.62, 134.78, 135.16, 136.03, 136.75, 138.41, 152.65, 162.85, 167.87, 207.11.

δ_{F} (282 MHz, CDCl₃) : - 144.76 (q).

δ_{B} (160 MHz, CDCl₃) : 1.14 (t).

MS (D-APCI) : 498 [M + 1] (100 %), 478 (50 %).

5. Experimental part

HRMS (EI) : calculated 497.1717, found 497.1715 (0.44 ppm).

IR (film, cm⁻¹) : 3062, 2985, 2931, 2260, 1745, 1712, 1681, 1573, 1548, 1469, 1440, 1415, 1359, 1334, 1309, 1294, 1238, 1222, 1120, 1002, 972.

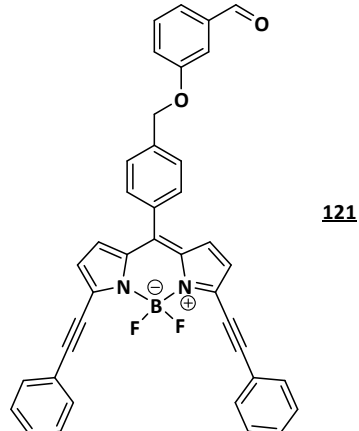
λ_{abs} (CHCl₃) : 576 nm

λ_{em} (CHCl₃) : 589 nm

(Z)-3-(4-((1-(difluoroboryl)-5-(phenylethynyl)-1H-pyrrol-2-yl)(5-(phenylethynyl)-2H-pyrrol-2-ylidene)methyl)benzyloxy)benzaldehyde

M.W.: 602.44 g/mol

C₃₉H₂₅BF₂N₂O₂



BODIPY **104** (170 mg, 0.34 mmol), 3-hydroxybenzaldehyde **109** (46 mg, 0.38 mmol) and triphenylphosphine (99 mg, 0.38 mmol) were dissolved into dry THF (3 ml). Then diethylazodicarboxylate (65 μ l, 0.41 mmol) was added at 0°C. Then the reaction mixture was stirred for 12 hours at room temperature. Solvent was evaporated under vacuum to afford a residue that was purified by flash chromatography (Cy/AcOEt/MeOH 70/30/1) to yield aldehyde **121** (78 mg, 38 %).

δ_{H} (300 MHz, CDCl_3) : 5.23 (2H, s, CH_2), 6.72 (2H, d, $J = 4.2$ Hz, pyr), 6.86 (2H, d, $J = 4.2$ Hz, pyr), 7.39-7.42 (6H, m, Ar), 7.51-7.53 (4H, m, Ar), 7.58-7.60 (4H, m, Ar), 7.66-7.73 (4H, m, Ar), 10.01 (1H, s, CHO).

δ_{C} (125 MHz, CDCl_3) : 77.14, 83.43, 103.11, 112.92, 122.40, 122.47, 123.94, 124.40, 127.50, 128.17, 128.48, 128.54, 129.03, 129.28, 129.90, 130.44, 130.97, 131.06, 132.29, 132.68, 138.03, 139.47, 192.14.

δ_{F} (282 MHz, CDCl_3) : - 146.96 (q).

δ_{B} (160 MHz, CDCl_3) : 1.01 (t).

MS (D-APCI) : 625 [M + Na] (65 %), 338 (45 %), 172 (80 %).

HRMS (EI) : calculated 602.1972, found 602.1975 (0.63 ppm).

IR (film, cm^{-1}) : 3062, 2970, 1712, 1681, 1539, 1417, 1359, 1218, 1116, 1091, 904, 736.

λ_{abs} (CHCl_3) : 622 nm

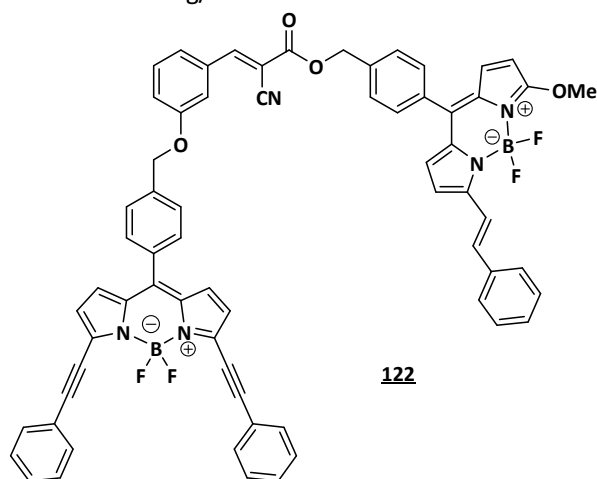
λ_{em} (CHCl_3) : 635 nm

5. Experimental part

(*E*)-4-((*Z*)-(1-(difluoroboryl)-5-(*E*)-styryl-1H-pyrrol-2-yl)(5-methoxy-2H-pyrrol-2-ylidene)methyl)benzyl 2-cyano-3-(3-(4-((*Z*)-(1-(difluoroboryl)-5-(phenylethynyl)-1H-pyrrol-2-yl)(5-(phenylethynyl)-2H-pyrrol-2-ylidene)methyl)benzyloxy)phenyl)acrylate

M.W. : 1081.72 g/mol

C₆₇H₄₅B₂F₄N₅O₄



The BODIPY **121** (12 mg, 0.019 mmol) and the BODIPY **120** (7.5 mg, 0.015 mmol) were dissolved in ethanol (600 μ l) and dichloromethane (400 μ l) with MacMillan catalyst **106** (treated beforehand with sodium bicarbonate, extracted with chloroform and dried over Na₂SO₄, 0.4 mg, 0.0019 mmol) and one drop of acetic acid (1 μ L, 0.0019 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 5 days. Excess of the BODIPY **121** was removed by purification with flash chromatography on silica gel (Et₂O/CH₂Cl₂ 30/70 followed by MeOH/CH₂Cl₂ 5/95) to yield compound **122** (7 mg, 40 %) as a blue powder.

δ_{H} (300 MHz, CDCl_3) : 4.13 (3H, s, OMe), 5.25 (2H, s), 5.47 (2H, s), 6.05 (1H, d, J = 4.8 Hz, pyr), 6.70-6.73 (3H, m, Ar), 6.83-6.89 (3H, m, Ar), 7.01 (1H, d, J = 4.8 Hz, pyr), 7.27-7.79 (29H, m, Ar), 8.31 (1H, s, Ar).

δ_{C} (125 MHz, CDCl_3) : 59.19, 67.69, 69.76, 83.47, 102.18, 115.17, 115.33, 115.41, 115.55, 119.66, 121.36, 121.40, 122.50, 123.95, 127.50, 127.59, 128.00, 128.20, 128.53, 128.57, 128.87, 129.07, 129.31, 129.75, 129.93, 130.46, 130.71, 130.95, 131.00, 131.11, 132.32, 132.56, 132.83, 134.19, 134.42, 135.14, 136.14, 136.68, 136.83, 138.31, 138.56, 138.64, 138.98, 139.50, 155.80, 162.49, 167.89.

δ_{F} (282 MHz, CDCl_3) : - 143.10 (q), - 146.92 (q).

δ_{B} (160 MHz, CDCl_3) : 1.07 (m).

MS (D-ESI) : 1104 [M + Na] (100 %), 1082 [M + 1] (30 %).

HRMS : calculated 1104.4259, found 1104.4137.

IR (film, cm^{-1}) : 2947, 2200, 1730, 1612, 1575, 1537, 1519, 1465, 1409, 1301, 1278, 1230, 1217, 1116, 1081, 1056, 1014, 985, 756, 734, 690.

λ_{abs} (CHCl_3) : 576 nm

λ_{em} (CHCl_3) : 635 nm

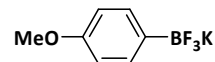
5.2.6. Chemistry related to Suzuki reaction

Potassium trifluoro(4-methoxyphenyl)borate

CAS : 192863-36-8

M.W.: 214.03 g/mol

C₇H₇BF₃KO



134

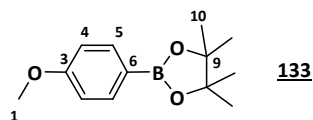
To a solution of 4-bromoanisole **132** (2.5 mL, 20 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (20 mL) was added dropwise at -78°C under argon a solution of *n*-BuLi (2.5 M in hexanes, 8.8 mL, 22 mmol). The mixture was mechanically stirred for 45 minutes at this temperature following by the dropwise addition of triisopropoxyborane (6.9 mL, 30 mmol). The resulting mixture was stirred at -78°C for 1 hour. A saturated aqueous solution of KHF₂ (3.90 g, 50 mmol) was then added dropwise resulting by the deposition of a white precipitate. The solvent was removed *in vacuo* and the residual solid was thoroughly dried. After dilution with boiling acetone the solution was filtered in order to remove the salts (KHF₂, KBF₄, KF). Acetone was then removed and replaced by diethyl ether and the solution was kept into the fridge overnight. The white solid **134** was filtered off, washed thoroughly with diethyl ether and dried under reduce pressure (2.99 g, 70%).

δ_H (300 MHz, C₃D₆O) : 3.70 (OMe), 6.67 (2H, d, *J* = 8.1 Hz, Ar), 7.40 (2H, d, *J* = 9.0 Hz, Ar).

2-(4-methoxyphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane

CAS : 171364-79-7

M.W. : 234.10 g/mol

 $C_{13}H_{19}BO_3$ 

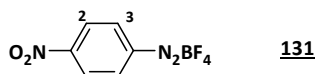
Palladium acetate (11 mg, 0.048 mmol) and DPEphos (53 mg, 0.096 mmol) were introduced into a round bottomed flask. Under an atmosphere of argon, 4-bromoanisole **132** (125 μ L, 1 mmol), degassed dioxane (1mL), triethylamine (560 μ L, 4 mmol) and pinacolborane (435 μ L, 3 mmol) were added. The green reaction mixture was heated at 100°C for 4.5 hours. After cooling at room temperature, the reaction mixture was quenched by adding a saturated solution of NH_4Cl , and the aqueous phase was extracted with diethyl ether. After drying over sodium sulfate, the solution was evaporated under reduce pressure. The resulting oil (396 mg) was purified by flash chromatography (SiO_2 deactivated with triethylamine) (Cy/AcOEt 90/10) to afford the product **133** (160 mg, 68 %).

δ_H (300 MHz, $CDCl_3$) : 1.40 (12H, s, H_8), 3.87 (3H, s, H_1), 6.94 (2H, d, $J = 8.7$ Hz, Ar), 7.81 (2H, d, $J = 8.7$ Hz, Ar).

4-nitroarenediazonium tetrafluoroborate salt

C AS : 456-27-9

M.W.: 236.92 g/mol

 $C_6H_4BF_4N_3O_2$ 

To boron trifluoride etherate (1.89 ml, 15 mmol) contained in a three-neck round-bottom flask fitted with two addition funnels and a reflux condenser was added 4-nitroaniline **130** (1.381 g, 10 mmol) in anhydrous 1,2-dimethoxyethane (20 ml). Prior the addition of the amine, the boron trifluoride etherate was cooled at -15°C in an ice-acetone bath. *Tert*-butyl nitrite (1.42 mL, 12 mmol) in anhydrous 1,2-dimethoxyethane (5 ml) was

5. Experimental part

then added dropwise to the rapidly stirred reaction solution over a 10-minutes period. Following complete addition, the temperature of the reaction solution was maintained at -15°C for 10 minutes (a crystalline precipitate was formed) and then allowed to warm to 5°C in an ice-water bath over a 20-minutes period. Pentane (40 mL) was then added to the reaction solution and the solid **131** was filtered off, washed with cold diethyl ether and dried to afford a brown solid (2.32 g, 98%).

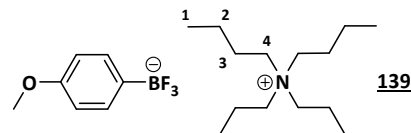
δ_{H} (300 MHz, $\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$) : 8.88 (2H, d, $J = 7.3$ Hz, H_3), 9.22 (2H, d, $J = 7.3$ Hz, H_2).

tetrabutylammonium trifluoro(4-methoxyphenyl)borate

CAS : 411206-85-4

M.W. : 417.40 g/mol

$\text{C}_{23}\text{H}_{43}\text{BF}_3\text{NO}$



To a suspension of potassium trifluoroborate **134** (200 mg, 0.93 mmol) in water (5 mL) was added tetra-*n*-butylammonium hydroxide (1.5 M in water, 620 μL , 0.93 mmol). The reaction mixture was stirred for 5 minutes and then dichloromethane was added. The organic phase was extracted three times with dichloromethane and dried over MgSO_4 . Filtration and concentration afforded tetrabutylammonium trifluoro(4-methoxyphenyl)borate **139** as a white compound (381 mg, 98 %).

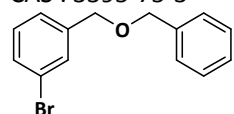
δ_{H} (300 MHz, CDCl_3) : 0.97 (12H, t, $J = 7.2$ Hz, H_1), 1.31-1.43 (8H, m, H_2), 1.47-1.57 (8H, m, H_3), 3.07-3.12 (8H, m, H_4), 3.75 (3H, s, OMe), 6.77 (2H, d, $J = 8.1$ Hz, Ar), 7.53 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, Ar).

δ_{C} (75 MHz, CDCl_3) : 13.76, 19.74, 24.01, 55.21, 58.69, 112.51, 132.94.

1-(benzyloxymethyl)-3-bromobenzene

CAS : 3395-75-3

M.W. : 277.16 g/mol

C₁₄H₁₃BrO**141**

3-bromobenzyl alcohol **140** (1.198 ml, 10 mmol) was added on a solution of NaH (60 % in mineral oil, 400 mg, 10 mmol) in dry THF (40 ml) under argon. The mixture was stirred for 1 hour and then benzyl bromide (1.187 ml, 10 mmol) was added on the yellow solution. The reaction mixture was stirred for 12 hours and was then quenched with saturated aqueous NH₄Cl, extracted with ethyl acetate and dried over MgSO₄. After filtration and concentration, the residue was purified by flash chromatography (PE/AcOEt 95/5) to yield pure compound **141** (2.49 g, 90 %).

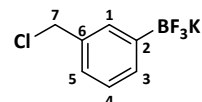
δ_{H} (300 MHz, CDCl₃) : 4.60 (2H, s, CH₂), 4.61 (2H, s, CH₂), 7.19-7.27 (5H, m, Ar), 7.41 (1H, bs, Ar), 7.43 (1H, bs, Ar), 7.50 (2H, bs, Ar).

δ_{C} (75 MHz, CDCl₃) : 64.14, 122.57, 125.51, 129.84, 130.09, 130.51, 143.20.

Potassium 3-(Chloromethyl)phenyltrifluoroborate

CAS : 898544-45-1

M.W.: 232.48 g/mol

C₇H₆BClF₃K**136**

To a solution of 3-bromobenzyl chloride **135** (1.28 mL, 10.0 mmol) and triisopropoxyborane (2.20 mL, 9.5 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (25 mL) was added dropwise *n*-BuLi (2.5 M in hexanes, 3.6 mL, 9.0 mmol) at -78°C under argon. The solution was vigorously stirred for 1 hour. KHF₂ (1.95 g, 25 mmol) was subsequently added in one portion followed by the dropwise addition of water (5mL). The reaction mixture was warmed at

5. Experimental part

room temperature and stirred for 30 minutes. The suspension was then concentrated on a rotary evaporator and dried. The residual white solid was dissolved in dry acetone (15 mL) and the insoluble salts were filtered off. The solvent was removed and the crude product was purified by dissolution in acetone and precipitation with diethyl ether to afford organotrifluoroborate **136** as a white solid (1.627 g, 6.9 mmol, 78%).

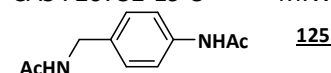
δ_{H} (300 MHz, $\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$) : 4.61 (2H, s, H_7), 7.10 (2H, m, H_3 , H_5), 7.44 (1H, t, J = 4.4 Hz, H_4), 7.53 (1H, s, H_1).

N-(4-acetamidobenzyl)acetamide

CAS : 20732-19-8

M.W. : 206.24 g/mol

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$



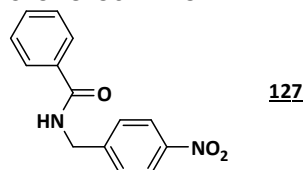
4-(aminomethyl)benzeneamine **123** (1ml, 8.82 mmol) was dissolved into dry dichloromethane (4 ml). Then triethylamine (2.45 ml, 17.64 mmol) was added and acetic anhydride (830 μl , 8.82 mmol) was added dropwise under argon at 0°C. The reaction mixture was stirred for 12 hours at room temperature and was then quenched with 1M HCl. The organic phase was extracted with dichloromethane and dried over MgSO_4 . Filtration and concentration yielded the pure compound **125** (881 mg, 48 %).

δ_{H} (300 MHz, CDCl_3) : 1.55 (3H, s, CH_3), 2.00 (3H, s, CH_3), 3.67 (2H, bs, NH), 4.31 (2H, d, J = 5.4 Hz, CH_2), 6.65 (2H, d, J = 8.4 Hz, Ar), 7.08 (2H, d, J = 8.4 Hz, Ar).

***N*-(4-nitrobenzyl)benzamide**

CAS : 34907-24-9

M.W. : 256.26 g/mol

 $C_{14}H_{12}N_2O_3$ 

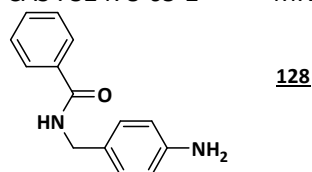
A mixture of 4-nitrobenzylamine hydrochloride **126** (500 mg, 2.65 mmol) and benzoyl chloride (460 μ l, 3.97 mmol) was prepared into diethyl ether (30 ml). DMAP (32 mg, 0.26 mmol) and triethylamine (920 μ l, 6.62 mmol) were added and the reaction mixture was stirred for 1.5 hours. 2M NaOH were then added and the solution was extracted with diethyl ether and dichloromethane to afford pure *N*-(4-nitrobenzyl)benzamide **127** (509 mg, 75 %).

δ_H (300 MHz, $CDCl_3$) : 4.76 (2H, d, J = 6 Hz, CH_2), 7.46-7.54 (5H, m, Ar), 7.81 (2H, d, J = 8.4 Hz, Ar), 8.21 (2H, d, J = 8.7 Hz, Ar).

***N*-(4-aminobenzyl)benzamide**

CAS : 32478-65-2

M.W.: 226.27 g/mol

 $C_{14}H_{14}N_2O$ 

A round bottom flask was charged with palladium acetate (9 mg, 0.039 mmol), the nitroarene **127** (200 mg, 0.78 mmol), and freshly distilled dry THF (5 mL). The flask was sealed and purged with argon. While purging the flask with argon, a solution of aqueous KF was added *via* syringe (90 mg, 1.56 mmol in 2 mL of degassed water). The argon inlet was replaced with a balloon of argon. PMHS (190 μ l, 3.12 mmol) was slowly added dropwise *via* syringe. The solution turned to dark and it became hot. The reaction was

5. Experimental part

stirred for 30 min. Then the reaction flask was opened to the air, diluted with diethyl ether and stirred for 5 minutes. The layers were separated and the aqueous layer was back extracted with diethyl ether. The combined organics were filtered through a plug of Celite® (top layer) and neutral alumina (bottom layer) by flushing with ethyl acetate. The filtrate was concentrated to afford pure *N*-(4-aminobenzyl)benzamide **128** as a yellow oil (160 mg, 91 %).

δ_{H} (300 MHz, CDCl_3) : 4.50 (2H, d, J = 4.4 Hz, CH_2), 4.65 (2H, bs, NH_2), 6.43 (1H, bs, NH), 6.65 (2H, d, J = 8.4 Hz, Ar), 7.13 (2H, d, J = 8.1 Hz, Ar), 7.37-7.50 (3H, m, Ar), 7.76 (2H, d, J = 8.7 Hz, Ar).

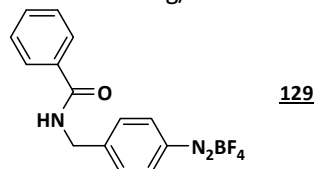
δ_{C} (75 MHz, CDCl_3) : 43.82, 115.41, 127.05, 128.04, 128.67, 129.44, 131.55, 134.84, 146.31, 167.44.

MS (D-ESI) : 475 [2M + Na] (90 %), 265 [M + K] (30 %), 248 [M + Na], 227 [M + 1] (55 %), 105 (75 %).

Diazonium salt

M.W.: 325.07 g/mol

$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{BF}_4\text{N}_3\text{O}$



To a solution of $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (80 μl , 0.64 mmol) in DME (3 ml) at -15°C (bath of acetone and ice), aniline **128** (96 mg, 0.42 mmol) dissolved into DME (3 ml) was added. Then *tert*-butyl nitrite (60 μl , 0.51 mmol) was added and the reaction mixture was stirred 20 minutes at -15°C and subsequently allowed to warm at 0°C and stirred again for 40 minutes at this temperature. A brown solid started to precipitated and was filtered to yield diazonium salt **129** (72 mg, 52 %).

δ_{H} (300 MHz, $\text{C}_3\text{D}_{12}\text{O}$) : 4.89 (2H, d, $J = 5.7$ Hz, CH_2), 7.47-7.61 (3H, m, Ar), 7.96 (2H, d, $J = 8.7$ Hz, Ar), 8.06 (2H, d, $J = 9.0$ Hz, Ar), 8.82 (2H, d, $J = 9.0$ Hz, Ar).

δ_{C} (75 MHz, $\text{C}_3\text{D}_{12}\text{O}$) : 43.41, 112.75, 127.16, 127.27, 128.29, 128.46, 130.19, 131.63, 133.00, 166.97.

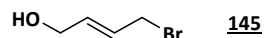
MS (D-ESI) : 239 [$\text{M}^+ + 1 - \text{BF}_4^-$] (30 %), 121 (100 %).

IR (film, cm^{-1}) : 3319, 3292, 3062, 3041, 3026, 2925, 1822, 1643, 1633, 1600, 1577, 1537, 1510, 1488, 1444, 1427, 1311, 1296, 1269, 1220, 1157.

5.2.7. Chemistry related to Tsuji-Trost reactions

(*E*)-4-bromobut-2-en-1-ol

CAS : 113661-09-9 M.W.: 151.00 g/mol C₄H₇BrO



Ethyl 4-bromocrotonate 144 (75 % technical grade, 500 µl, 3.6 mmol) was dissolved into dry toluene under argon. Diisobutylaluminium hydride (1.2 M, 20 wt% solution in toluene, 9 ml, 10.8 mmol) was added dropwise over 1 hour at 0°C. The reaction mixture was stirred for 1 hour at room temperature and was then quenched with 2M HCl. The mixture was diluted with ethyl acetate and washed with brine. The black liquid was then purified by flash chromatography (PE/AcOEt 90/10 -> 70/30) to afford compound 145 as a yellow oil (420 mg, 99 %).

δ_{H} (300 MHz, CDCl₃) : 3.97 (2H, bs, CH₂Br), 4.18 (2H, bs, CH₂OH), 5.87-6.01 (2H, m, CH).

δ_{C} (75 MHz, CDCl₃) : 32.12, 62.58, 127.40, 134.28.

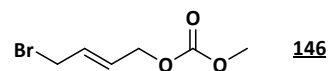
MS (DCI) : 134 [M + H – H₂O] (⁸¹Br) (90 %), 132 [M + H – H₂O] (⁷⁹Br) (90 %), 70 (100 %).

IR (film, cm⁻¹) : 3325, 2918, 2862, 1666, 1639, 1435, 1288, 1205, 1143, 1088, 1005, 966.

Carbonic acid (*E*)-4-bromo-but-2-enyl methyl ester

CAS : 474878-59-6

M.W. : 209.04 g/mol

C₆H₉BrO₃

To a solution of 4-bromo-2-buten-1-ol **145** (100 mg, 0.66 mmol) in diethyl ether (3 mL) at 0 °C was added pyridine (70 µl, 0.86 mmol), followed by methyl chloroformate (77 µl, 0.99 mmol). After stirring for 12h, the reaction was diluted with diethyl ether (10 mL), washed with brine and dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo* to yield the carbonate **146** as a yellow oil (101 mg, 73 %).

δ_H (300 MHz, CDCl₃) : 3.79 (3H, s, OMe), 4.06 (2H, d, *J* = 5.4 Hz, CH₂Br), 4.65 (2H, d, *J* = 4.8 Hz, CH₂OCOMe), 5.85-6.00 (2H, m, CH).

δ_C (75 MHz, CDCl₃) : 43.77, 54.96, 66.96, 127.73, 130.38, 155.51.

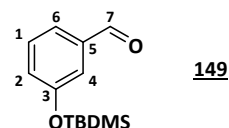
MS (CI) : 135 [M – C₂H₃O₃] (⁸¹Br) (10 %), 133 [M – C₂H₃O₃] (⁷⁹Br) (10 %), 129 [M-Br] (100 %).

IR (film, cm⁻¹) : 2959, 1747, 1443, 1383, 1304, 1263, 1250, 1117, 947, 905, 791, 685.

3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)benzaldehyde

CAS : 96013-95-5

M.W.: 236.38 g/mol

C₁₃H₂₀O₂Si

3-hydroxy-benzaldehyde **148** (3.0 g, 24.5 mmol) was dissolved in dichloromethane (40 mL). Imidazole (1.84 g, 26.9 mmol) and *tert*-butyldimethylsilyl chloride (5.55 g, 36.7 mmol) were added. The reaction mixture was stirred for 12 hours at room temperature under argon. Then, the solution was extracted with brine and dried with Na₂SO₄. Filtration and

5. Experimental part

evaporation afforded the pure 3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)benzaldehyde **149** (5.67 g, 98 %).

δ_{H} (300 MHz, CDCl_3) : 0.22 (6H, s, OSitBuMe₂), 1.00 (9H, s, OSitBuMe₂), 7.10 (1H, ddd, J = 1.2, 3.9, 8.1 Hz, H₂), 7.32 (1H, dd, J = 1.5, 2.4 Hz, H₄), 7.40 (1H, t, J = 7.8 Hz, H₆), 7.47 (1H, dt, J = 1.2, 1.5, 7.8 Hz, H₁), 9.95 (1H, s, H₇).

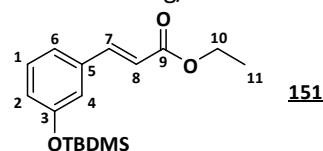
δ_{C} (75 MHz, CDCl_3) : -4.31, 18.56, 25.74, 120.01, 123.69, 126.69, 130.21, 138.53, 156.56, 192.27.

MS (D-APCI) : 237 [M + 1] (100 %), 209 (40 %).

(*E*)-ethyl 3-(3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)phenyl)acrylate

M.W.: 306.47 g/mol

C₁₇H₂₆O₃Si



Triethylphosphonoacetate **150** (588 μl , 5 mmol) was added at 0°C to a solution of sodium hydride (60 % in mineral oil, 175mg, 4.3 mmol) in THF (20 ml). The temperature was then decreased to -78°C. A solution of aldehyde **149** (700 mg, 3 mmol) in THF (10 ml) was added dropwise. The reaction mixture was stirred for 15 minutes at -78°C. Then, the reaction was allowed to come back to room temperature and stirred for another 1 hour. Then the reaction was quenched with a saturated solution of NH₄Cl and extracted three times with diethyl ether. The organic phase was then washed with a saturated aqueous solution of NaHCO₃ and a solution of brine. The aqueous phase was re-extracted with diethyl ether. The combined organic phases were then treated with Na₂SO₄. After filtration and removal of the solvent, the residue was purified by flash

chromatography (PE/Et₂O 95/5) to afford the pure compound **151** (762 mg, 84 %).

δ_{H} (300 MHz, CDCl₃) : 0.21 (6H, s, OSitBuMe₂), 0.99 (9H, s, OSitBuMe₂), 1.34 (3H, t, J = 7.2 Hz, H₁₁), 4.27 (2H, q, J = 7.2 Hz, H₁₀), 6.39 (1H, d, J = 15.9 Hz, H₈), 6.84-6.88 (1H, m, H₂), 6.99 (1H, bs, H₄), 7.12 (1H, d, J = 7.5 Hz, H₆), 7.24 (1H, t, J = 8.1 Hz, H₁), 7.62 (1H, d, J = 15.9 Hz, H₇).

δ_{C} (75 MHz, CDCl₃) : -4.28, 14.46, 18.33, 25.78, 60.65, 118.48, 119.45, 121.51, 122.22, 129.96, 135.99, 144.62, 156.17, 167.13.

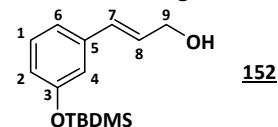
MS (APCI) : 307 [M + 1] (30 %), 261 (100 %).

IR (film, cm⁻¹) : 2955, 2928, 2856, 1716, 1639, 1599, 1579, 1485, 1470, 1464, 1441, 1391, 1175, 979, 841, 783.

(E)-3-(3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)phenyl)prop-2-en-1-ol

M.W. : 264.44 g/mol

C₁₅H₂₄O₂Si



A solution of α,β -unsaturated ester **151** (1.985 g, 6.4 mmol) was prepared in a freshly distilled diethyl ether (30 ml). After decreasing the temperature at -78°C, lithium aluminium hydride (246 mg, 6.4 mmol) was added. The reaction mixture was stirred for 30 minutes under argon. Then, the reaction was quenched with water (2.5 ml), NaOH (15 % in aqueous solution, 2.5 ml) and water (7.5 ml). The organic phase was separated and dried with Na₂SO₄. Filtration and evaporation afforded a colourless oil as the pure compound **152** (1.505 g, 89 %).

5. Experimental part

δ_{H} (300 MHz, CDCl_3) : 0.21 (6H, s, $\text{OSi}t\text{BuMe}_2$), 0.99 (9H, s, $\text{OSi}t\text{BuMe}_2$), 4.31 (2H, dd, $J = 1.5, 5.5$ Hz, H_9), 6.33 (1H, dt, $J = 5.4, 5.7, 15.9$ Hz, H_8), 6.56 (1H, d, $J = 15.9$ Hz, H_7), 6.74 (1H, ddd, $J = 0.9, 3.3, 8.1$ Hz, H_2), 6.88 (1H, bs, H_4), 6.98 (1H, d, $J = 7.5$ Hz, H_6), 7.17 (1H, t, $J = 7.8$ Hz, H_1).

δ_{C} (75 MHz, CDCl_3) : 25.83, 29.86, 63.82, 118.15, 119.65, 119.88, 128.73, 129.63, 131.13, 138.30, 156.23.

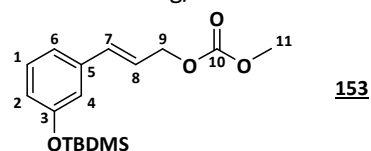
MS (DCI) : 265 [$\text{M} + 1$] (30 %), 220 (30 %), 72 (100 %).

IR (film, cm^{-1}) : 3350, 2954, 2927, 2856, 1597, 1578, 1471, 1463, 1439, 1290, 1277, 1253, 1157, 852, 781.

(E)-3-(3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)phenyl)allyl methyl carbonate

M.W.: 322.47 g/mol

$\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{Si}$



Methyl chloroformate (565 μl , 7.3 mmol) was added on a stirred solution of allyl alcohol **152** (1.291 g, 4.9 mmol) and pyridine (513 μl , 6.4 mmol) in THF (70 ml). The reaction mixture was stirred for 12 hours. After evaporation of THF, diethyl ether was added. The solution was then washed with brine and dried with Na_2SO_4 . Filtration and removal of the solvent yielded the pure compound **153** (1.379 g, 88 %).

δ_{H} (300 MHz, CDCl_3) : 0.20 (6H, s, $\text{OSi}t\text{BuMe}_2$), 0.99 (9H, s, $\text{OSi}t\text{BuMe}_2$), 3.81 (3H, s, OMe), 4.78 (2H, dd, $J = 1.2, 6.3$ Hz, H_9), 6.25 (1H, dt, $J = 6.3, 6.3, 15.9$ Hz, H_8), 6.63 (1H, d, $J = 15.9$ Hz, H_7), 6.75 (1H, dd, $J = 2.4, 8.1$ Hz, H_2), 6.87 (1H, bs, H_4), 6.99 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, H_6), 7.18 (1H, t, $J = 7.8$ Hz, H_1).

δ_{C} (75 MHz, CDCl_3) : -4.27, 25.81, 54.97, 68.51, 118.35, 120.09, 120.13, 122.63, 129.65, 134.76, 137.63, 155.79, 156.03.

MS (D-ESI) : 361 [M + K⁺] (20 %), 345 [M + Na⁺] (15 %), 332 (75 %), 304 (100 %), 242 (75 %).

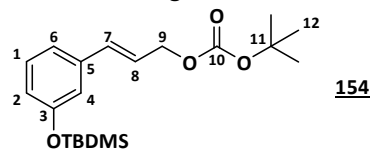
HRMS (CI) : calculated 323.1679, found 323.1676 (0.71 ppm).

IR (film, cm⁻¹) : 2953, 2924, 2916, 2907, 2893, 2854, 1815, 1749, 1599, 1580, 1443, 1256, 1157, 968.

(E)-tert-butyl 3-(3-(tert-butyldimethylsilyloxy)phenyl)allyl carbonate

M.W. : 364.55 g/mol

C₂₀H₃₂O₄Si



A solution of allylic alcohol **152** (75 mg, 0.28 mmol) in ether (5 ml) at -78°C was treated with *n*-butyllithium (2.5 M in hexanes, 113 µl, 0.28 mmol), and stirred for 30 minutes. The resultant alkoxide yellow solution was quickly transferred through a syringe to a solution of BOC-ON (70 mg, 0.28 mmol) in THF (4 ml) at 0°C. The colour became black and turned to dark yellow after stirring 2 hours at room temperature. Then mixture was washed successively with NaOH and brine and the combined aqueous phase were back extracted with diethyl ether. The combined organic extracts were dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated. The residue was purified by flash chromatography (PE/Et₂O 75/25) to furnish carbonate **154** (14 mg, 14 %).

δ_H (300 MHz, CDCl₃) : 0.20 (6H, s, OSitBuMe₂), 0.99 (9H, s, OSitBuMe₂), 1.50 (9H, s, H₁₂), 4.71 (2H, dd, *J* = 0.9, 6.5 Hz, H₉), 6.25 (1H, dt, *J* = 6.3, 6.6, 15.9 Hz, H₈), 6.61 (1H, d, *J* = 15.9 Hz, H₇), 6.74 (1H, dd, *J* = 1.8, 7.8 Hz, H₂), 6.86 (1H, bs, H₄), 6.85 (1H, d, *J* = 7.8 Hz, H₆), 7.17 (1H, t, *J* = 7.8 Hz, H₁).

δ_C (75 MHz, CDCl₃) : -4.26, 0.14, 18.33, 25.81, 27.92, 67.58, 82.40, 118.29, 120.03, 123.09, 129.63, 134.39, 137.78, 153.47, 155.99.

5. Experimental part

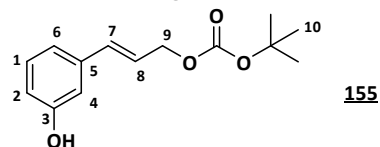
MS (DCI) : 365 [M + 1] (25 %), 309 (40 %), 246 (100 %).

IR (film, cm⁻¹) : 2918, 2875, 2852, 1741, 1596, 1579, 1483, 1469, 1461, 1440, 1272, 1251, 1168, 1157, 1000, 968, 838, 779, 730, 688.

(*E*)-*tert*-butyl 3-(3-hydroxyphenyl)allyl carbonate

M.W. : 250.29 g/mol

C₁₄H₁₈O₄



A solution of allylic alcohol **152** (75 mg, 0.28 mmol) di-*tert*-butyl dicarbonate (73 μ l, 0.34 mmol) and tetrabutylammonium hydrogen sulfate (19 mg, 0.06 mmol) was prepared in dichloromethane (10 ml). 1M NaOH (10 ml) was then added to the mixture and the reaction mixture was stirred for 4 days. The mixture was then extracted with water and the organic phases were treated with HCl (1M), brine and Na₂SO₄. Filtration and evaporation afforded a residue that was then purified by flash chromatography (PE/Et₂O 70/30) to yield the phenol–carbonate compound **155** (39 mg, 55 %) and the *bis*-BOC compound **156** (18 mg, 18 %).

δ_H (300 MHz, CDCl₃) : 1.50 (9H, s, H₁₀), 4.70 (2H, dd, J = 0.9, 6.5 Hz, H₉), 6.26 (1H, dt, J = 6.3, 6.6, 15.9 Hz, H₈), 6.60 (1H, d, J = 16.2 Hz, H₇), 6.74 (1H, dd, J = 2.7, 8.0 Hz, H₂), 6.85 (1H, bs, H₄), 6.95 (1H, d, J = 7.8 Hz, H₆), 7.18 (1H, t, J = 7.8 Hz, H₁).

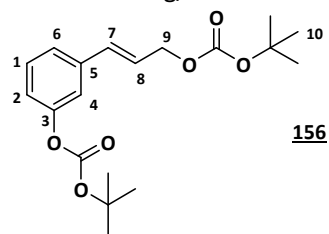
δ_C (75 MHz, CDCl₃) : 27.91, 67.49, 82.50, 113.34, 115.24, 119.60, 123.49, 129.93, 134.07, 138.04, 155.87.

MS (D-APCI) : 273 [M + Na⁺] (100 %).

IR (film, cm⁻¹) : 3483, 3442, 3417, 3386, 3363, 3305, 3286, 3269, 2979, 2931, 1737, 1714, 1583, 1492, 1475, 1454, 1394, 1386, 1369, 1284, 1271.

Bis-BOC compound

M.W.: 350.41 g/mol

 $C_{19}H_{26}O_6$ 

This compound **156** was isolated from the previous purification.

δ_H (300 MHz, $CDCl_3$) : 1.50 (9H, s, tBu), 1.56 (9H, s, tBu), 4.71 (2H, d, $J = 6.3$ Hz, H_9), 6.29 (1H, dt, $J = 6.3, 6.3, 15.9$ Hz, H_8), 6.64 (1H, d, $J = 15.9$ Hz, H_7), 7.06 (1H, ddd, $J = 1.2, 2.4, 8.1$ Hz, Ar), 7.19-7.34 (3H, m, Ar).

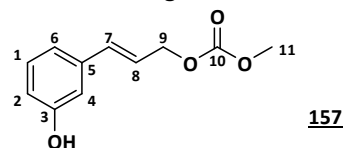
δ_C (75 MHz, $CDCl_3$) : 27.83, 27.91, 67.28, 82.44, 83.75, 119.38, 120.98, 124.24, 124.27, 129.62, 133.34, 137.97, 151.45, 151.92, 153.42.

MS (D-ESI) : 723 [$2M + Na^+$] (80 %), 452 (60 %), 373 [$M + Na^+$] (100 %), 130 (85 %).

IR (film, cm^{-1}) : 2954, 2906, 2881, 2854, 1755, 1731, 1714, 1585, 1485, 1456, 1394, 1369, 1284, 1271, 1249, 1240, 1141, 1130, 1080, 1020, 858.

(E)-3-(3-hydroxyphenyl)allyl methyl carbonate

M.W.: 208.21 g/mol

 $C_{11}H_{12}O_4$ 

Tetrabutylammonium fluoride (1M in THF, 4.0 ml, 4.0 mmol) was added on a stirred solution of protected phenol **153** (1.3 g, 4.0 mmol) in dichloromethane (15 ml). The solution was immediately washed with brine

5. Experimental part

and dried on Na_2SO_4 . The residue was then purified by flash chromatography (PE/Et₂O 70/30) to afford (*E*)-3-(3-hydroxyphenyl)allyl methyl carbonate **157** (589 mg, 70 %).

δ_{H} (300 MHz, CDCl_3) : 3.80 (3H, s, H_{11}), 4.75 (2H, d, J = 6.6 Hz, H_9), 6.21 (1H, dt, J = 6.3, 6.3, 15.9 Hz, H_8), 6.59 (1H, d, J = 15.9 Hz, H_7), 6.76 (1H, dd, J = 2.4, 8.1 Hz, H_2), 6.86 (1H, bs, H_4), 6.92 (1H, d, J = 7.8 Hz, H_6), 7.16 (1H, t, J = 7.8 Hz, H_1).

δ_{C} (75 MHz, CDCl_3) : 55.04, 68.50, 113.37, 115.40, 119.52, 122.85, 129.92, 134.53, 137.78, 155.85, 155.96.

MS (D-ESI) : 207 [M – H] (25 %), 133 (25 %), 75 (100 %).

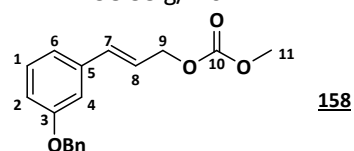
HRMS : calculated 207.0657, found 207.0647.

IR (film, cm^{-1}) : 3383, 2964, 1745, 1722, 1583, 1491, 1446, 1383, 1282, 1157, 966, 937, 779.

(*E*)-3-(3-(benzyloxy)phenyl)allyl methyl carbonate

M.W.: 298.33 g/mol

$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_4$



Phenol **157** (175 mg, 0.84 mmol) and benzyl alcohol (96 μl , 0.92 mmol) were mixed in dichloromethane (10 ml). Then triphenylphosphine (242 mg, 0.92 mmol) and diisopropyl azodicarboxylate (183 μl , 0.92 mmol) were added under argon. The reaction mixture was stirred for 3 hours and the solvent was evaporated under vacuum. Then the residue was purified by flash chromatography (PE/diethyl ether 90/10) to afford the pure compound **158** (167 mg, 67 %).

δ_{H} (300 MHz, CDCl_3) : 3.76 (3H, s, H_{11}), 4.74 (2H, dd, $J = 6.6, 1.2$ Hz, H_9), 5.01 (2H, s, OCH_2Ar), 6.24 (1H, dt, $J = 6.3, 6.3, 15.9$ Hz, H_8), 6.61 (1H, d, $J = 15.9$ Hz, H_7), 6.86 (1H, dd, $J = 1.5, 8.2$ Hz, H_2), 6.97 (2H, m, $\text{H}_4 + \text{H}_6$), 7.20 (1H, t, $J = 7.8$ Hz, H_1), 7.27-7.42 (5H, m, Bn).

δ_{C} (75 MHz, CDCl_3) : 54.90, 68.37, 70.04, 113.04, 114.80, 119.68, 122.89, 127.53, 128.05, 128.66, 129.71, 134.61, 136.97, 137.59, 155.71, 159.10.

MS (DCI) : 299 [$\text{M} + 1$] (45 %), 223 (75 %), 91 (45 %).

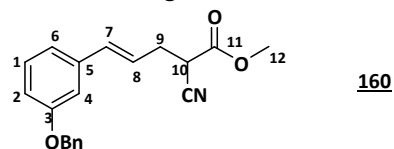
HRMS (EI) : calculated 298.1200, found 298.1203 (1.04 ppm).

IR (film, cm^{-1}) : 3034, 2954, 1739, 1597, 1578, 1487, 1441, 1379, 1315, 1240, 1224, 910, 789.

(*E*)-methyl 5-(3-(benzyloxy)phenyl)-2-cyanopent-4-enoate

M.W.: 321.37 g/mol

$\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_3$



Tetrakis palladium (38 mg, 0.033 mmol) was dissolved into dry degassed THF (2 ml). Then methyl cyanoacetate **159** (59 μl , 0.67 mmol) followed by carbonate **158** (200mg, 0.67 mmol) were added to the solution. After 2 hours, the solvent was removed under vacuum and residue was purified by flash chromatography (DCM/PE 70/30) to yield compounds **160** (38 mg, 18 %) and **161** (108 mg, 30 %).

δ_{H} (300 MHz, CDCl_3) : 2.83 (2H, t, $J = 6.9$ Hz, H_9), 3.62 (1H, t, $J = 6.6$ Hz, H_{10}), 3.81 (3H, s, H_{12}), 5.06 (2H, s, CH_2Ar), 6.09-6.20 (1H, m, H_8), 6.54 (1H, d, $J = 15.9$ Hz, H_7), 6.87 (1H, dd, $J = 1.5, 8.8$ Hz, H_2), 6.95-6.97 (2H, m, $\text{H}_4 + \text{H}_6$), 7.22 (1H, t, $J = 8.1$ Hz, H_1), 7.24-7.45 (5H, m, Bn).

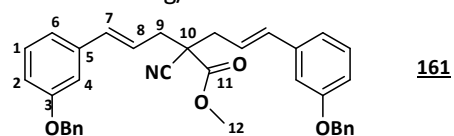
5. Experimental part

δ_c (75 MHz, $CDCl_3$) : 33.34, 37.79, 53.73, 70.12, 112.97, 114.49, 116.11, 119.51, 122.85, 127.64, 128.13, 128.74, 129.77, 135.08, 136.99, 137.85, 159.15, 166.08.

(E)-methyl 5-(3-(benzyloxy)phenyl)-2-((E)-3-(3-(benzyloxy)phenyl)allyl)-2-cyanopent-4-enoate

M.W.: 543.65 g/mol

$C_{36}H_{33}NO_4$



δ_H (300 MHz, $CDCl_3$) : 2.79 (4H, dddd, $J = 7.5, 13.8, 13.8, 13.8$ Hz, H_9), 3.76 (3H, s, H_{12}), 5.07 (4H, CH_2Ar), (2H, dt, $J = 7.2, 7.2, 15.9$ Hz, H_8), 6.53 (2H, d, $J = 15.6$ Hz, H_7), 6.88 (2H, dd, $J = 1.8, 8.1$ Hz, H_2), 6.96-6.99 (4H, m, $H_4 + H_6$), 7.23 (2H, t, $J = 7.8$ Hz, H_1), 7.30-7.45 (10H, m, Bn).

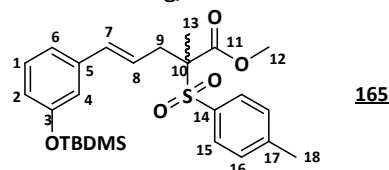
δ_c (75 MHz, $CDCl_3$) : 40.22, 49.94, 53.64, 70.15, 113.00, 114.50, 118.67, 119.59, 121.97, 127.67, 128.14, 128.76, 129.78, 135.85, 137.01, 137.95, 159.16, 168.68.

MS (D-APCI) : 544 [$M + 1$] (100 %), 466 (75 %), 376 (75 %).

IR (film, cm^{-1}) : 2914, 2356, 1743, 1647, 1576, 1497, 1441, 1290, 1269, 1257, 1240, 1145, 912, 779, 756, 746, 715.

(E)-methyl 5-(3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)phenyl)-2-methyl-2-tosylpent-4-enoate

M.W.: 488.71 g/mol

C₂₆H₃₆O₅Si

Carbonate **153** (249 mg, 0.77 mmol) was added to a solution of tetrakis(triphenylphosphine) palladium (44 mg, 0.038 mmol) in dry and degassed THF (10 ml). Then the sulfone derivative **164** (187 mg, 0.77 mmol) was added dropwise under argon at 0°C. The reaction mixture was stirred at room temperature under argon for 2 hours. Then, the mixture was filtered on Celite. Dichloromethane was added and the organic phase was washed with brine and dried with Na₂SO₄. After filtration and concentration, the brown residue was purified by flash chromatography (PE/AcOEt 70/30) to afford pure compound **165** (187 mg, 50 %).

δ_H (300 MHz, CDCl₃) : 0.18 (6H, s, (OSi(CH₃)₂t-Bu), 0.97 (9H, s (OSi(CH₃)₂t-Bu), 1.60 (3H, s, H₁₃), 2.46 (3H, s, H₁₈), 2.69 (1H, dd, *J* = 8.4, 13.4 Hz, H_{9a}), 3.14 (1H, dd, *J* = 6.6, 13.4 Hz, H_{9b}), 3.70 (3H, s, OMe), 5.84-5.95 (1H, m, H₈), 6.41 (1H, d, *J* = 15.6 Hz, H₇), 6.69-6.76 (2H, m, H₂ + H₄), 6.90 (1H, d, *J* = 7.8 Hz, H₆), 7.13 (1H, t, *J* = 7.8 Hz, H₁), 7.35 (2H, d, *J* = 8.1 Hz, Ar), 7.72 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, Ar).

δ_C (75 MHz, CDCl₃) : -4.33, 16.68, 18.25, 21.79, 25.75, 36.67, 53.09, 72.65, 118.04, 119.43, 119.45, 122.18, 129.52, 129.55, 130.43, 132.59, 135.48, 138.21, 145.50, 155.91, 168.40.

MS (D-ESI) : 489 [M + 1] (40 %), 472 (50 %), 456 (65 %), 332 (100 %).

HRMS (CI) : calculated 489.2131, found 489.2137 (1.17 ppm).

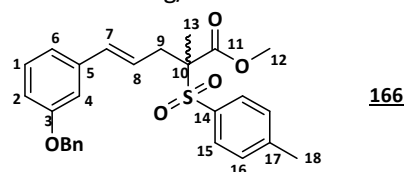
5. Experimental part

IR (film, cm^{-1}) : 2955, 2928, 2856, 1732, 1597, 1578, 1485, 1462, 1435, 1317, 1304, 1288, 1252, 1223, 1148, 1072, 1001, 974, 839, 779, 735.

(*E*)-methyl 5-(3-(benzyloxy)phenyl)-2-methyl-2-tosylpent-4-enoate

M.W.: 464.57 g/mol

$\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{O}_5\text{S}$



Carbonate **158** (121 mg, 0.4 mmol) was added to a solution of tetrakis(triphenylphosphine) palladium (23 mg, 0.02 mmol) in dry and degassed THF (6 ml). Then the sulfone compound **164** (97 mg, 0.4 mmol) was added dropwise under argon at 0°C. The reaction mixture was stirred at room temperature under argon for 2 hours. Then, the mixture was filtered on Celite. Dichloromethane was added and the organic phase was washed with brine and dried with Na_2SO_4 . After filtration and concentration, the brown residue was purified by flash chromatography (PE/AcOEt 80/20) to afford pure compounds **166** (107 mg, 58 %) and **169** (31 mg, 16 %).

δ_{H} (300 MHz, CDCl_3) : 1.60 (3H, s, H_{13}), 2.47 (3H, s, H_{18}), 2.70 (1H, dd, $J = 8.1$, 13.3 Hz, H_{9a}), 3.16 (1H, dd, $J = 6.6$, 13.2 Hz, H_{9b}), 3.71 (3H, s, H_{12}), 5.05 (2H, s, OCH_2Ar), 5.93 (1H, m, H_8), 6.45 (1H, d, $J = 15.6$ Hz, H_7), 6.84-6.92 (3H, m, $\text{H}_2 + \text{H}_4 + \text{H}_6$), 7.21 (1H, t, $J = 7.8$ Hz, H_1), 7.32-7.45 (7H, m, Ar), 7.73 (2H, d, $J = 8.1$ Hz, Ar).

δ_{C} (75 MHz, CDCl_3) : 16.77, 21.85, 36.68, 53.19, 70.12, 72.68, 112.95, 114.03, 119.35, 122.57, 127.62, 128.13, 128.72, 129.61, 129.71, 130.48, 132.63, 135.48, 136.98, 138.26, 145.56, 159.11, 168.45.

MS (D-APCI) : 465 [M + 1] (30 %), 432 (100 %), 308 (85 %), 277 (70 %).

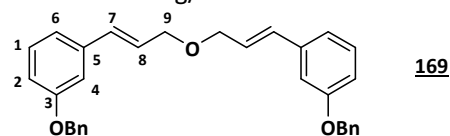
HRMS (CI) : calculated 465.1736, found 465.1715 (4.43 ppm).

IR (film, cm⁻¹) : 3062, 2947, 2255, 1732, 1597, 1578, 1493, 1454, 1435, 1379, 1317, 1301, 1290, 1145, 908, 816, 731.

3,3'-(1*E*,1'*E*)-3,3'-oxybis(prop-1-ene-3,1-diyl)bis(benzyloxybenzene)

M.W. : 462.58 g/mol

C₃₂H₃₀O₃



δ_H (300 MHz, CDCl₃) : 4.31 (4H, d, *J* = 5.7 Hz, H₉), 5.06 (4H, s, CH₂Ar), 6.34 (2H, dt, *J* = 5.7, 5.7, 15.9 Hz, H₈), 6.57 (2H, d, *J* = 15.9 Hz, H₇), 6.87 (2H, dd, *J* = 3.3, 8.5 Hz, H₂), 6.98 (2H, bs, H₂), 7.00 (2H, bs, H₄), 7.23 (2H, t, *J* = 8.4 Hz, H₁), 7.32-7.44 (10H, m, Bn).

δ_C (75 MHz, CDCl₃) : 63.79, 70.12, 112.29, 114.28, 119.52, 127.61, 128.12, 128.73, 129.02, 129.73, 131.04, 137.07, 138.30, 159.16.

MS (D-APCI) : 463 [M + 1] (10 %), 279 (100 %).

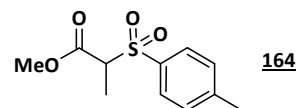
IR (film, cm⁻¹) : 2930, 1740, 1597, 1578, 1489, 1441, 1387, 1288, 1269, 1256, 1157, 1095, 1082, 1020, 970, 912, 779, 756, 741, 715, 688.

methyl 2-tosylpropanoate

CAS : 86453-11-4

M.W.: 242.29 g/mol

C₁₁H₁₄O₄S



A solution of *p*-toluenesulfinic acid sodium salt hydrate **162** (891 mg, 5 mmol), potassium iodide (996 mg, 6 mmol) and tetrabutylammonium iodide (185 mg, 0.5 mmol) was prepared in dry THF (30 ml). Then, methyl

5. Experimental part

DL-2-bromo-propionate **163** (670 μ l, 6 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature under argon for 12 hours. Then THF was evaporated under vacuum and dichloromethane was added. The organic phase was washed with water and treated with Na₂SO₄. The residue was purified by flash chromatography (PE/AcOEt 80/20) to afford pure methyl 2-tosylpropanoate **164** (612 mg, 50 %).

δ_{H} (300 MHz, CDCl₃) : 1.54 (3H, d, J = 7.2 Hz, CH₃), 2.45 (3H, s, ArMe), 3.69 (3H, s, OMe), 4.03 (1H, q, J = 7.2 Hz, CH), 7.36 (2H, d, J = 8.1 Hz, Ar), 7.75 (2H, d, J = 8.4 Hz, Ar).

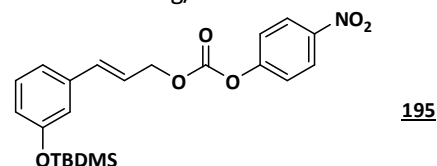
δ_{C} (75 MHz, CDCl₃) : 12.16, 21.87, 53.15, 65.52, 129.52, 129.85, 133.87, 145.58, 167.02.

MS (D-APCI) : 243 [M + 1] (85 %), 228 (100 %).

(*E*)-3-(3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)phenyl)allyl 4-nitrophenyl carbonate

M.W.: 429.54 g/mol

C₂₂H₂₇NO₆Si



Allylic alcohol **152** (1.287 g, 4.86 mmol) and 4-nitrophenyl chloroformate (1.471 g, 7.30 mmol) were mixed into dry THF (20 ml). Then pyridine (512 μ l, 6.32 mmol) was added dropwise at room temperature. A white solid formed upon the addition. The reaction mixture was stirred for 2 hours and then the solvent was removed under vacuum. The organic phase was diluted with diethyl ether, washed with brine and treated over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by flash chromatography (PE/Et₂O 90/10) to yield compound **195** as a yellow oil (1.324 g, 63 %).

δ_{H} (500 MHz, CDCl_3) : 0.21 (6H, s, $(\text{OSi}(\text{CH}_3)_2t\text{-Bu})$), 1.00 (9H, s, $(\text{OSi}(\text{CH}_3)_2t\text{-Bu})$), 4.93 (2H, d, $J = 1.0$ Hz, H_9), 6.32 (1H, dt, $J = 6.5, 6.5, 16.0$ Hz, H_8), 6.72 (1H, d, $J = 16.0$ Hz, H_7), 6.79 (1H, dd, $J = 2.5, 7.7$ Hz, H_2), 6.90 (1H, t, $J = 2.0$ Hz, H_4), 7.02 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, H_6), 7.21 (1H, t, $J = 8.0$ Hz, H_1), 7.40 (2H, d, $J = 7.2$ Hz, H_{10}), 8.28 (2H, d, $J = 9.0$ Hz, H_{11}).

δ_{C} (125 MHz, CDCl_3) : -4.32, 1.15, 18.27, 25.74, 69.84, 118.41, 120.12, 120.39, 121.34, 121.88, 125.38, 129.70, 136.13, 137.21, 152.45, 155.61, 156.03.

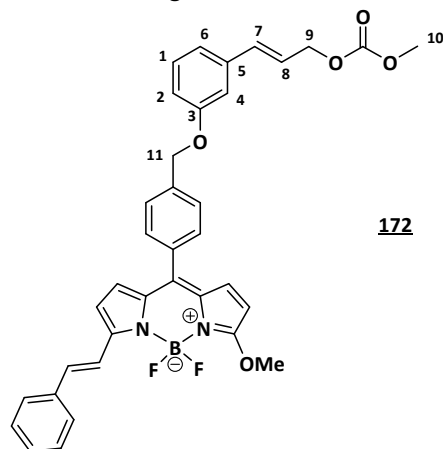
MS (D-APCI) : 384 $[\text{M} + 1 - \text{NO}_2]$ (100 %).

IR (film, cm^{-1}) : 2933, 1765, 1525, 1286, 1265, 1252, 1213, 972, 841, 775, 735.

(E)-3-(3-(4-((Z)-(1-(difluoroboryl)-5-(E)-styryl-1H-pyrrol-2-yl)(5-methoxy-2H-pyrrol-2-ylidene)methyl)benzyloxy)phenyl)allyl methyl carbonate

M.W. : 620.45 g/mol

$\text{C}_{36}\text{H}_{31}\text{BF}_2\text{N}_2\text{O}_5$



BODIPY **103** (49 mg, 0.112 mmol), carbonate **157** (23 mg, 0.112 mmol) and triphenylphosphine (35 mg, 0.133 mmol) were dissolved into dry THF (1 ml) under argon. Then di-*tert*-butyl azodicarboxylate (DTBAD, 31 mg, 0.133

5. Experimental part

mmol) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 7 hours. Then the solvent was removed under vacuum. Dichloromethane was added and the organic phase was washed with 1M HCl and treated over Na₂SO₄. The mixture was filtered, concentrated and purified by flash chromatography (Cy/AcOEt/MeOH 70/30/1) to yield purple compound **172** (50 mg, 70 %).

δ_{H} (300 MHz, CDCl₃) : 3.82 (3H, s, OMe), 4.14 (3H, s, H₁₀), 4.81 (2H, dd, J = 1.2, 14.4 Hz, H₉), 5.16 (2H, s, H₁₁), 6.05 (1H, d, J = 4.8 Hz, pyr), 6.31 (1H, dt, J = 6.3, 6.6, 15.9 Hz, H₈), 6.69 (1H, d, J = 16.5 Hz, H₇), 6.84 (1H, bs, pyr), 6.87 (2H, t, J = 4.2 Hz, pyr), 6.94 (1H, dd, J = 3.6, 7.8 Hz, H₂), 7.03 (1H, bs, H₄), 7.06 (1H, m, Ar), 7.23-7.39 (5H, m, Ar), 7.50-7.62 (6H, m, Ar), 7.73 (1H, d, J = 16.5 Hz, Ar).

δ_{C} (75 MHz, CDCl₃) : 55.02, 59.12, 68.42, 69.60, 102.01, 113.04, 114.80, 115.08, 119.67, 120.05, 123.15, 127.37, 127.45, 128.01, 128.84, 129.51, 129.91, 130.82, 132.52, 133.71, 134.59, 134.99, 136.83, 137.80, 138.83, 152.47, 155.79, 158.98, 167.78.

δ_{F} (282 MHz, CDCl₃) : - 144.73 (q).

δ_{B} (160 MHz, CDCl₃) : 1.15 (t).

MS (D-ESI) : 643 [M + Na] (30 %), 486 (35 %), 178 (100 %).

HRMS (EI) : calculated 620.2289, found 620.2288 (0.06 ppm).

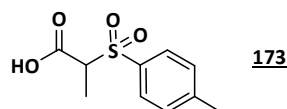
λ_{abs} (CHCl₃) : 574 nm

λ_{em} (CHCl₃) : 587 nm

2-tosylpropanoic acid

CAS : 919466-30-1

M.W.: 228.26 g/mol

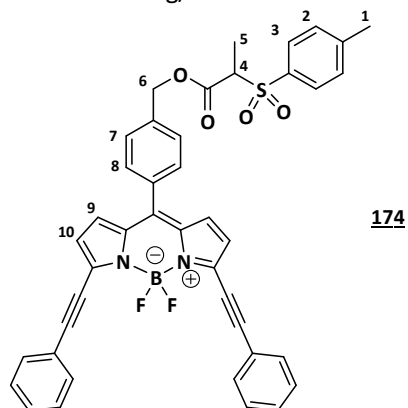
C₁₀H₁₂O₄S

Ester compound **164** (519 mg, 2.14 mmol) was dissolved into methanol (11 ml). Water (11 ml) was added followed by lithium hydroxyde (180 mg, 4.28 mmol) to the slurry solution. The reaction mixture was stirred for 4 hours at 70°C. Then, dichloromethane was added and the solution was washed with 1M HCl and treated with Na₂SO₄. After filtration, evaporation of the solvent afforded 2-tosylpropanoic acid **173** as a white compound (389 mg, 80 %).

δ_H (300 MHz, CDCl₃) : 1.51 (3H, d, *J* = 7.2 Hz, CH₃), 2.43 (3H, s, PhMe), 4.05 (1H, q, *J* = 7.2 Hz, CH), 7.34 (2H, d, *J* = 8.1 Hz, Ar), 7.76 (2H, d, *J* = 8.1 Hz, Ar).

(Z)-4-((1-(difluoroboryl)-5-(phenylethynyl)-1H-pyrrol-2-yl)(5-(phenylethynyl)-2H-pyrrol-2-ylidene)methyl)benzyl 2-tosylpropanoate

M.W.: 708.58 g/mol

C₄₂H₃₁BF₂N₂O₄S

BODIPY **104** (38 mg, 0.076 mmol), carboxylic acid **173** (24 mg, 0.28 mmol), EDCI (29 mg, 0.15 mmol) and DMAP (1 mg, 0.008 mmol) were mixed into

5. Experimental part

dry dichloromethane (2 ml). The reaction mixture was stirred for 4 hours and then diluted with dichloromethane. The organic layer was washed with NaHCO_3 , brine and 1M HCl, treated over Na_2SO_4 , filtered and evaporated under vacuum to yield a residue that was purified by flash chromatography (DCM/PE 90/10) to isolate unclean compound **174** (14 mg, < 26 %).

δ_{H} (300 MHz, CDCl_3) : 1.60 (3H, d, $J = 7.2$ Hz, H_5), 2.44 (3H, s, H_1), 4.13 (1H, q, $J = 7.2$ Hz, H_4), 5.24 (2H, s, H_6), 6.73 (2H, d, $J = 4.2$ Hz, pyr), 6.85 (2H, d, $J = 4.2$ Hz, pyr), 7.33 (2H, d, $J = 8.1$ Hz, Ar), 7.37-7.48 (8H, m, Ar), 7.55 (2H, d, $J = 8.1$ Hz, Ar), 7.70-7.73 (6H, m, Ar).

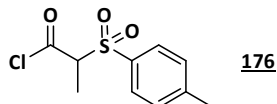
λ_{abs} (CHCl_3) : 622 nm

λ_{em} (CHCl_3) : 635 nm

2-tosylpropanoyl chloride

M.W. : 246.71 g/mol

$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{ClO}_3\text{S}$



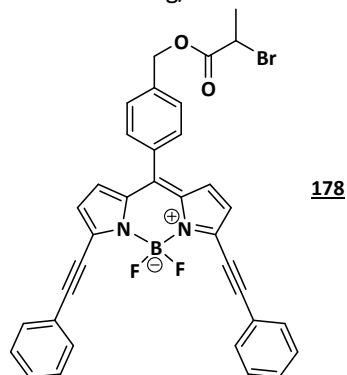
Carboxylic acid **173** (100 mg, 0.50 mmol) was dissolved into chloroform (5 ml). Then thionyl chloride (40 μl , 0.55 mmol) was added and the solution became purple. The reaction mixture was stirred for 1h. Then a sample of **176** was taken, dried under vacuum and analysed by ^1H NMR without any other purifications.

δ_{H} (300 MHz, CDCl_3) : 1.68 (3H, d, $J = 7.2$ Hz, CH_3), 2.47 (3H, s, PhMe), 4.38 (1H, q, $J = 7.2$ Hz, CH), 7.39 (2H, d, $J = 8.1$ Hz, Ar), 7.79 (2H, d, $J = 8.1$ Hz, Ar).

(Z)-4-((1-(difluoroboryl)-5-(phenylethynyl)-1H-pyrrol-2-yl)(5-(phenylethynyl)-2H-pyrrol-2-ylidene)methyl)benzyl 2-bromopropanoate

M.W.: 633.29 g/mol

$C_{34}H_{24}BBF_2N_2O_2$



2-bromopropionyl bromide (21 μ l, 0.2 mmol) were added dropwise on a solution of primary alcohol **104** (100 mg, 0.2 mmol) and pyridine (16 μ l, 0.2 mmol) in anhydrous dichloromethane under argon. The reaction mixture was stirred for 2 hours and the organic phase was washed with brine. The residue was purified by flash chromatography (PE/AcOEt/MeOH 75/25/1) to afford the pure compound **178** (110 mg, 86 %).

δ_H (300 MHz, $CDCl_3$) : 1.91 (3H, d, J = 6.9 Hz, CH_3), 4.49 (1H, q, J = 6.9 Hz, CH), 5.29 (1H, d, J = 5.1 Hz, CH_{2a}), 5.33 (1H, d, J = 5.1 Hz, CH_{2b}), 6.74 (2H, d, J = 4.2 Hz, pyr), 6.88 (2H, d, J = 4.2 Hz, pyr), 7.40-7.47 (6H, m, Ar), 7.53-7.60 (4H, m, Ar), 7.70-7.75 (4H, m, Ar).

δ_C (75 MHz, $CDCl_3$) : 21.74, 39.85, 66.86, 83.43, 103.16, 122.45, 123.92, 127.98, 128.53, 129.72, 130.34, 130.98, 132.53, 134.05, 136.67, 137.85, 138.32, 170.12.

MS (D-APCI) : 615 $[M + 1 - F]$ (100 %).

5. Experimental part

IR (film, cm^{-1}) : 2918, 2848, 1568, 1531, 1463, 1274, 1259, 1108, 997, 823, 763, 750, 671, 651.

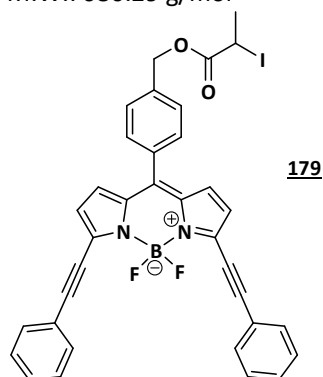
λ_{abs} (CHCl_3) : 620 nm

λ_{em} (CHCl_3) : 633 nm

(Z)-4-((1-(difluoroboryl)-5-(phenylethynyl)-1H-pyrrol-2-yl)(5-(phenylethynyl)-2H-pyrrol-2-ylidene)methyl)benzyl 2-iodopropanoate

M.W.: 680.29 g/mol

$\text{C}_{35}\text{H}_{24}\text{BF}_2\text{IN}_2\text{O}_2$



BODIPY **178** (30 mg, 0.47 mmol) was dissolved into dry acetone (1ml). Sodium iodide (7 mg, 0.47 mmol) was added and the solution was stirred at 80°C for 5 hours. Then the solvent was removed. Dichloromethane was added and the reaction mixture was washed with water and treated with Na_2SO_4 . Filtration and concentration afforded the compound **179** (32 mg, 99 %).

δ_{H} (300 MHz, CDCl_3) : 2.02 (3H, d, J = 6.9 Hz, CH_3), 4.58 (1H, q, J = 7.2 Hz, CH), 5.25 (1H, d, J = 12.9 Hz, CH_{2a}), 5.32 (1H, d, J = 12.9 Hz, CH_{2b}), 6.72 (2H, d, J = 4.5 Hz, pyr), 6.85 (2H, d, J = 4.2 Hz, pyr), 7.38-7.41 (6H, m, Ar), 7.51-7.57 (4H, m, Ar), 7.69-7.72 (4H, m, Ar).

δ_c (75 MHz, $CDCl_3$) : 12.63, 23.44, 66.77, 83.49, 122.50, 123.99, 128.07, 128.56, 129.75, 130.40, 130.99, 132.56, 134.07, 136.80, 138.01, 138.42, 171.84.

δ_f (282 MHz, $CDCl_3$) : - 146.97 (q).

MS (D-APCI) : 660 [M – HF] (100 %).

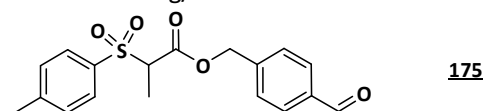
λ_{abs} ($CHCl_3$) : 620 nm

λ_{em} ($CHCl_3$) : 633 nm

4-formylbenzyl 2-tosylpropanoate

M.W.: 346.40 g/mol

$C_{18}H_{18}O_5S$



A solution of alcohol 92 (340 mg, 2.49 mmol) and carboxylic acid 173 (500 mg, 2.49 mmol) was prepared into dry dichloromethane. DMAP (31 mg, 0.25 mmol) and EDCI (527 mg, 2.74 mmol) were added under argon. The reaction mixture was stirred for 12 hours under argon. Then the solution was washed with an aqueous saturated solution of $NaHCO_3$, brine, and 1M HCl. The organic layer was dried with Na_2SO_4 , filtered, and evaporated. The residue was purified by flash chromatography to afford the pure aldehyde 175 (528 mg, 61 %).

δ_H (300 MHz, $CDCl_3$) : 1.58 (3H, d, J = 7.2 Hz, CH_3), 2.42 (3H, s, ArMe), (1H, q, J = 7.2 Hz, CH), 5.16 (1H, d, J = 13.2 Hz, CH_{2a}), 5.21 (1H, d, J = 13.2 Hz, CH_{2b}), 7.28 (2H, d, J = 8.7 Hz, Ar), 7.45 (2H, d, J = 7.8 Hz, Ar), 7.68 (2H, d, J = 8.4 Hz, Ar), 7.88 (2H, d, J = 8.1 Hz, Ar), 10.03 (1H, s, CHO).

δ_c (75 MHz, $CDCl_3$) : 12.03, 21.76, 65.37, 66.91, 127.02, 128.01, 128.46, 129.31, 129.50, 129.80, 129.99, 130.41, 133.67, 136.27, 141.38, 145.59, 166.17, 191.88.

5. Experimental part

MS (D-ESI) : 369 [M + Na⁺] (100 %), 323 (60 %), 106 (25 %).

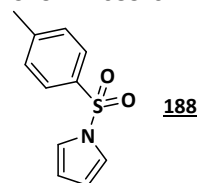
IR (film, cm⁻¹) : 3053, 2929, 2854, 1737, 1693, 1610, 1596, 1579, 1452, 1427, 1379, 1321, 1303, 1294, 783.

1-tosyl-1H-pyrrole

CAS : 17639-64-4

M.W. : 221.28 g/mol

C₁₁H₁₁NO₂S



NaH (60 % in mineral oil, 576 mg, 14.4 mmol) was added to a solution of distilled pyrrole (1 ml, 14.4 mmol) in THF (10 ml). Then *p*-toluenesulfonyl chloride (3.847 g, 20 mmol) was added and the solution turned to blue. The reaction mixture was stirred for 12 hours and the solvent was evaporated under vacuum. Then dichloromethane was added. The reaction was then quenched with water and the mixture was extracted with dichloromethane and dried with Na₂SO₄. Filtration and evaporation of the solvent afforded the pure compound **188** (3.180 g, 99 %).

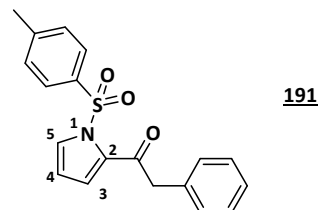
δ_H (300 MHz, CDCl₃) : 2.40 (3H, s, ArMe), 6.28 (2H, t, *J* = 2.4 Hz, pyr), 7.15 (2H, t, *J* = 2.4 Hz, pyr), 7.28 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, Ar), 7.74 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, Ar).

2-phenyl-1-(1-tosyl-1H-pyrrol-2-yl)ethanone

CAS : 945683-84-1

M.W. : 339.41 g/mol

C₁₉H₁₇NO₃S



BuLi (1.6M in hexane, 1.412 ml, 2.26 mmol) was added at -78°C on a solution of tosyl pyrrole **188** (500 mg, 2.26 mmol) in dry THF (10 ml) under

argon. This solution was stirred for 30 minutes and then was cannulated onto a solution of anhydrous zinc chloride (308 mg, 2.26 mmol) in dry THF (10 ml) at -78°C under argon.

DIBAL-H (1.1 M in cyclohexane, 207 μ l, 0.45 mmol) was added at room temperature onto a solution of $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (80 mg, 0.22 mmol). The mixture was stirred for 30 minutes under argon. Then, phenylacetyl chloride **190** (150 μ l, 2.26 mmol) was added and this mixture was stirred for another 30 minutes. Then, the zinc reagent was cannulated and the black solution was let to stir for 12h under argon. The solvent was then evaporated under vacuum and dichloromethane was added. The organic layer was washed with brine and dried with Na_2SO_4 . After filtration and evaporation, the residue was purified by flash chromatography (PE/AcOEt 90/10) to afford the compound **191** (521 mg, 68 %).

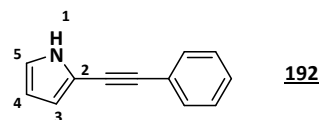
δ_{H} (300 MHz, CDCl_3) : 2.41 (3H, s, CH_3), 3.96 (2H, s, CH_2), 6.31 (1H, t, $J = 3.6$ Hz, H_4), 7.07 (1H, dd, $J = 1.8, 3.8$ Hz, H_3), 7.12 (2H, d, $J = 6.3$ Hz, Ar), 7.20-7.32 (5H, m, Ar), 7.78 (1H, dd, $J = 1.8, 3.0$ Hz, H_5), 7.87 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, Ar).

2-(phenylethynyl)-1H-pyrrole

CAS : 945683-94-3

M.W.: 167.21 g/mol

$\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}$



NaH (60 % in mineral oil, 353 mg, 8.84 mmol) was added to a solution of **191** (316 mg, 0.93 mmol) in anhydrous DMF (15 ml) at room temperature. The yellow mixture was stirred for 30 minutes at 80°C. Then the reaction was quenched with water and the solvent was evaporated under vacuum. The crude mixture was diluted in dichloromethane and neutralized with 1M HCl and then extracted with dichloromethane. The organic layer was dried

5. Experimental part

over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum. Purification by flash chromatography on silica gel (Cy/AcOEt 95/5) afforded pure 2-(phenylethynyl)-1H-pyrrole **192** (88 mg, 56 %).

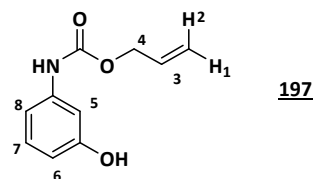
δ_{H} (300 MHz, CDCl₃) : 6.25 (1H, dd, J = 2.7, 6.3 Hz, H₄), 6.57 (1H, ddd, J = 1.5, 2.4, 3.6 Hz, H₃), 6.80 (1H, dt, J = 1.5, 2.7 Hz, H₅), 7.33-7.38 (3H, m, Ar), 7.49-7.52 (2H, m, Ar), 8.41 (1H, bs, NH).

5.2.8. Chemistry related to coumarin derivatives

allyl 3-hydroxyphenylcarbamate

CAS : 73623-17-3

M.W. : 193.20 g/mol

 $C_{10}H_{11}NO_3$ 

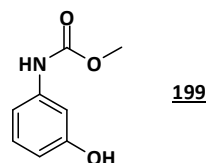
Aminophenol **196** (10g, 92 mmol) was dissolved in pyridine (40 ml) and cooled at 0°C. Allylchloroformate (9.74 ml, 92 mmol) was added over a period of 1.5 hour at 0°C. The reaction mixture was stirred for 3 days at room temperature and then poured into ice. Then a solution of HCl (50 % in water) and ethyl acetate were added. The organic phase was extracted and then washed with brine and treated over Na_2SO_4 , filtered and concentrated to afford pure compound **197** (15.61 g, 88 %).

δ_H (300 MHz, $CDCl_3$) : 5.67 (2H, d, J = 5.7 Hz, H_4), 5.27 (1H, dd, J = 0.9, 10.3 Hz, H_1), 5.37 (1H, dd, J = 1.5, 17.2 Hz, H_2), 5.96 (1H, dddd, J = 5.7, 10.5, 17.1 Hz, H_3), 6.32 (1H, bs), 6.58 (1H, dd, J = 2.4, 8.1 Hz, H_6), 6.68 (1H, dd, J = 1.2, 7.8 Hz, H_8), 6.78 (1H, bs) 7.13 (1H, t, J = 8.1 Hz, H_7), 7.29 (1H, bs, H_5).

methyl 3-hydroxyphenylcarbamate

CAS : 62380-38-5

M.W.: 167.16 g/mol

 $C_8H_9NO_3$ 

Aminophenol **196** (10g, 92 mmol) was dissolved in pyridine (40 ml) and cooled at 0°C. Methylchloroformate (7.09 ml, 92 mmol) was added over a

5. Experimental part

period of 1.5 hour at 0°C. The reaction mixture was stirred for 12 hours at room temperature and then poured into ice. Then a solution of HCl (50 % in water) and ethyl acetate were added. The organic phase was extracted and then washed with brine and treated over Na₂SO₄, filtered and concentrated to afford pure compound **199** as a brown solid (13.81 g, 90 %).

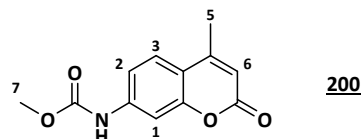
δ_{H} (300 MHz, CDCl₃) : 3.78 (3H, s, CH₃), 6.55-6.70 (3H, m, Ar), 7.14 (1H, t, *J* = 8.1 Hz, Ar).

methyl 4-methyl-2-oxo-2H-chromen-7-ylcarbamate

CAS : 114415-25-7

M.W. : 233.22 g/mol

C₁₂H₁₁NO₄



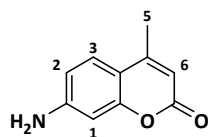
To a solution of carbamate **199** (10.06 g, 60 mmol) and ethylacetoacetate (10.9 ml, 86 mmol) was added in portions concentrated sulfuric acid (27 ml). The reaction mixture was stirred for 2 hours under nitrogen at room temperature and then poured into a mixture of water (250 ml) and ice. The diluted mixture was stirred until crystallisation ceased and the precipitated was removed by filtration, washed with water and diethyl ether and dried under vacuum to yield coumarin **200** (7.06 g, 50 %).

δ_{H} (300 MHz, DMSO-*D*₆) : 2.38 (3H, s, H₅), 3.71 (3H, s, H₇), 6.23 (1H, d, *J* = 0.6 Hz, H₆), 7.40 (1H, dd, *J* = 2.1, 8.7 Hz, H₂), 7.54 (1H, d, *J* = 1.8 Hz, H₁), 7.69 (1H, d, *J* = 8.7 Hz, H₃), 10.16 (1H, bs, NH).

7-amino-4-methyl-2H-chromen-2-one

CAS : 26093-31-2

M.W.: 175.18 g/mol

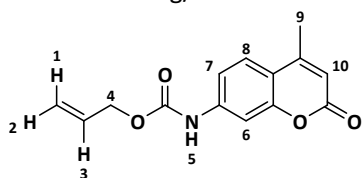
 $C_{10}H_9NO_2$ **201**

Coumarin **200** (1.75g, 7.5 mmol) and KOH (7 g) were heated at 80°C in water (14 ml). After 20 minutes, everything was solubilized. Then, the reaction mixture was cooled and quenched with pure HCl until a precipitate formed (pH indicator => red). Then 1M NaOH was added until the colour of the pH indicator turned to yellow (pH ≈ 8). Then the precipitate was filtered and rinsed with water and diethyl ether, and dried under vacuum to yield coumarin **201** (689 mg, 52 %).

δ_H (500 MHz, $CDCl_3$) : 2.35 (2H, d, J = 1.0 Hz, H_5), 4.14 (2H, bs, NH_2), 6.03 (1H, bs, H_6), 6.57 (1H, dd, J = 2.5, 4.3 Hz, H_2), 6.59 (1H, d, J = 2.0 Hz, H_1), 7.37 (1H, d, J = 8.0 Hz, H_3).

allyl 4-methyl-2-oxo-2H-chromen-7-ylcarbamate

M.W. : 259.26 g/mol

 $C_{14}H_{13}NO_4$ **198**

Coumarin **201** (4.042 g, 23 mmol) was dissolved in DMF (20 ml) and pyridine (4.66 ml, 57 mmol) was added. Allylchloroformate (3.692 ml, 34 mmol) was added at 0°C. The reaction mixture was stirred for 12 hours under argon at room temperature. Then DMF was evaporated under vacuum and the residue was diluted with ethyl acetate. The organic layer

5. Experimental part

was washed with 1M HCl, treated over Na₂SO₄, filtered and concentrated to yield coumarin **198** as a brown solid (5.743 g, 96 %).

δ_{H} (500 MHz, CDCl₃) : 2.41 (3H, d, J = 0.9 Hz, H₉), 4.70 (2H, m, H₄), 5.29 (1H, dd, J = 0.9, 10.3 Hz, H₂), 5.39 (1H, dd, J = 1.5, 17.3 Hz, H₁), 5.97 (1H, dddd, J = 6.0, 10.5, 17.5 Hz, H₃), 6.19 (1H, bs, H₁₀), 6.93 (1H, bs, H₅), 7.38 (1H, dd, J = 1.8, 8.7 Hz, H₇), 7.44 (1H, d, J = 2.1 Hz, H₆), 7.53 (1H, d, J = 8.7 Hz, H₈).

δ_{C} (125 MHz, CDCl₃) : 18.72, 66.14, 106.06, 113.27, 114.51, 115.64, 118.84, 125.50, 132.10, 141.54, 152.52, 152.85, 154.55, 161.27.

MS (D-APCI) : 260 [M + 1] (100 %), 202 (65 %).

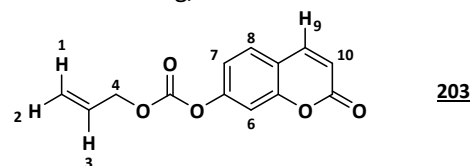
HRMS (CI) : calculated 260.0923, found 260.0925 (0.96 ppm).

IR (film, cm⁻¹) : 3062, 3001, 2985, 2970, 2947, 2916, 1735, 1712, 1679, 1423, 1359, 1217, 1091, 900, 763, 750.

allyl 2-oxo-2H-chromen-7-yl carbonate

M.W. : 246.22 g/mol

C₁₃H₁₀O₅



Umbelliferone **202** (2.0 g, 12 mmol) was dissolved in DMF (37 ml) and DCM (9 ml). Pyridine (2.5 ml, 30 mmol) and allylchloroformate (2.0 ml, 18 mmol) were added at 0°C. The reaction mixture was stirred for 12 hours under argon at room temperature. Then the solvents were evaporated under vacuum and the residue was diluted with ethyl acetate. The organic layer was washed with 1M HCl, treated over Na₂SO₄, filtered and concentrated to yield coumarin **203** as a brown solid (2.21 g, 73 %).

δ_{H} (300 MHz, CDCl₃) : 4.75 (2H, dt, J = 1.2, 1.2, 6.0 Hz, H₄), 5.35 (1H, dd, J = 1.2, 10.3 Hz, H₂), 5.44 (1H, dd, J = 1.5, 17.1 Hz, H₁), 5.99 (1H, dddd, J = 5.7,

10.2, 16.8 Hz, H₃), 6.39 (1H, d, J = 9.6 Hz, H₁₀), 7.13 (1H, dd, J = 2.4, 8.5 Hz, H₇), 7.21 (1H, d, J = 2.1 Hz, H₆), 7.49 (1H, d, J = 8.4 Hz, H₈), 7.69 (1H, d, J = 9.6 Hz, H₉).

δ_c (75 MHz, CDCl₃) : 69.79, 110.08, 116.42, 116.97, 117.86, 120.19, 128.83, 130.87, 142.89, 152.76, 153.51, 154.81, 160.37.

MS (D-APCI) : 247 [M + 1] (10 %), 203 (100 %), 175 (10 %).

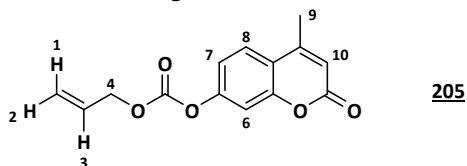
HRMS (CI) : calculated 247.0606, found 247.0604 (0.65 ppm).

IR (film, cm⁻¹) : 3095, 3082, 1758, 1714, 1699, 1681, 1616, 1566, 1504, 1448, 1427, 1400, 1365, 1303, 1251, 1240, 1224, 1193, 1153, 1132, 1103.

allyl 4-methyl-2-oxo-2H-chromen-7-yl carbonate

M.W. : 260.24 g/mol

C₁₄H₁₂O₅



Coumarin **204** (3.0 g, 17 mmol) was dissolved in DMF (56 ml) and DCM (14 ml). Pyridine (3.4 ml, 42 mmol) and allylchloroformate (2.7 ml, 25 mmol) were added at 0°C. The reaction mixture was stirred for 12 hours under argon at room temperature. Then the solvents were evaporated under vacuum and the residue was diluted with ethyl acetate. The organic layer was washed with 1M HCl, treated over Na₂SO₄, filtered and concentrated to yield coumarin **205** as a white solid (3.42 g, 77 %).

δ_H (300 MHz, CDCl₃) : 2.42 (3H, d, J = 0.9 Hz, H₉), 4.75 (2H, dt, J = 1.2, 1.2, 5.7 Hz, H₄), 5.34 (1H, dd, J = 0.9, 10.3 Hz, H₂), 5.43 (1H, dd, J = 1.2, 17.1 Hz, H₁), 5.99 (1H, dddd, J = 5.7, 10.5, 17.1 Hz, H₃), 6.26 (1H, bs, H₁₀), 7.15 (1H, dd, J = 2.4, 8.7 Hz, H₇), 7.20 (1H, d, J = 2.4 Hz, H₆), 7.60 (1H, d, J = 8.7 Hz, H₈).

5. Experimental part

δ_c (75 MHz, $CDCl_3$) : 18.85, 69.73, 110.05, 114.78, 117.50, 118.12, 120.12, 125.63, 130.86, 151.93, 152.75, 153.37, 154.26, 160.50.

MS (D-APCI) : 261 [M + 1] (30 %), 217 (100 %), 189 (10 %).

HRMS (CI) : calculated 261.0763, found 261.0755 (2.99 ppm).

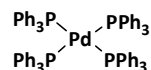
IR (film, cm^{-1}) : 3066, 1749, 1714, 1699, 1623, 1614, 1573, 1506, 1444, 1425, 1415, 1388, 1365, 1294, 1240, 1201, 1151, 1135, 1074, 1049, 997.

5.2.9. Palladium catalysts

Tetrakis palladium

M.W. : 1155.58 g/mol

$C_{72}H_{60}P_4Pd$



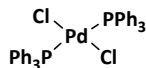
A mixture of palladium dichloride (300 mg, 1.6 mmol), triphenylphosphine (2.219 g, 8 mmol), degased dimethyl sulfoxide (20 ml) was placed in a single-necked round-bottomed flask equipped with a magnetic stirring bar. The yellow mixture was heated by means of an oil bath with stirring until complete solution occurs (~140°C). The bath was then taken away, and the solution was rapidly stirred for approximately 15 min. Hydrazine hydrate (238 μ l, 6.4 mmol) was then rapidly added. A vigorous reaction took place with evolution of nitrogen. The dark solution was then immediately cooled with a water bath; crystallization began to occur at ~125°C. At this point the mixture was allowed to cool without external cooling. After the mixture had reached room temperature it was filtered under nitrogen on a coarse, sintered-glass funnel. The solid was washed successively with ethanol and diethyl ether. The catalyst, protected from the light with an aluminium foil wrapping the flask, was dried under vacuum for 12 hours (1.55 g, 84 %).

δ_p (121 MHz, $CDCl_3$) : 23.99 (s).

Bis(triphenylphosphine)dichloropalladium

M.W. : 701.90 g/mol

$C_{36}H_{30}Cl_2P_2Pd$



A mixture of palladium dichloride (472 mg, 2.6 mmol), triphenylphosphine (1.745 g, 6.6 mmol), ammonium chloride (356 mg, 6.6 mmol), water (10 ml)

5. Experimental part

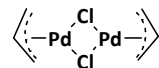
and ethanol (40 ml) was stirred at 80°C for 3 hours (a yellow solid started to precipitate after 40 minutes). Then the solid was filtered, washed with ethanol and dried under vacuum (1.751 g, 96 %).

δ_p (121 MHz, CDCl_3) : 23.99 (s).

Dichloro-bis(π -allyl)dipalladium

M.W. : 365.89 g/mol

$[\text{C}_3\text{H}_5\text{ClPd}]_2$

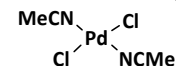


A mixture of palladium dichloride (500 mg, 2.8 mmol), sodium chloride (329 mg, 5.6 mmol), water (1.126 ml), methanol (6.75 ml) and allyl chloride (616 μl , 7.6 mmol) was prepared. Then, under the hood (*caution* : carbon monoxide is lethal), this solution was bubbled with carbon monoxide (contained in a balloon) for 1 hour. The solution became bright yellow and was diluted with water and extracted with chloroform. The solvent was removed and the yellow solid was dried under vacuum (840 mg, 82 %).

Dichlorobis(acetonitrile)palladium

M.W. : 259.43 g/mol

$\text{C}_4\text{H}_6\text{Cl}_2\text{N}_2\text{Pd}$



A mixture of palladium dichloride (494 mg, 2.8 mmol) and acetonitrile (13 ml) was stirred for 12 hours at room temperature. The yellow precipitate was filtered and dried (671 mg, 93 %).

5.3. Surface manipulations

5.3.1. Protocols

➤ Monolayer of linker **9**.

The silicon wafer (cleaned beforehand by UV/ozone dry cleaning method) was immersed into dry toluene (30 ml) and triethylamine (50 μ l) in a glove box. A solution of trichlorosilane **9** (50 mg, 0.173 mmol) into dry toluene (30 ml) was prepared. 50 μ l of this solution was added onto the silicon wafer. The mixture was left into the glove box for 12 hours without any stirring. Then, the wafer was washed with toluene and acetone. The wafer was cut into pieces (about 1 cm² each one) with a tip made of diamond. Some of the pieces were analysed by XRR, other by XPS, other by contact angle techniques and other were kept for further functionalisation.

➤ Grafting of ligand **68** and **82**.

In a schlenk tube, the linker **9** functionalised wafer (about 1 cm²) was recovered with a solution of ligand 68 or 82 (0.15 mM) in dry toluene. The tube was heated at 80°C for 12 hours under argon. Then the wafer was washed (6 times) by immersion in bath of dry toluene.

➤ Complexation of the palladium onto the ligand functionalised surface.

In a schlenk tube, the ligand **68** (or **82**) functionalised wafer was recovered by a solution of palladium complex (Pd₂dba₃ or PdCl₂(PPh₃)₂ or Pd(OAc)₂) (0.1 M) in dry dichloromethane for 1 hour under argon. Then the wafer was washed (6 times) by immersion in bath of dry dichloromethane.

5.3.2. XRR

XRR measurements were carried out with a Siemens D5000 two-circle goniometer (0.002° positioning accuracy) mounted on a copper rotating anode fitted with a secondary graphite monochromator ($\lambda = 0.15418$ nm, 40 kV, 300 mA). The divergence of the beam was fixed by a 40 μm wide slit placed 17 cm away from the local spot. The sample was placed within 2 μm of the center of the goniometer, and the reflected beam was collected through a 200 μm wide detector slit. Soller slits in the incident and reflected beam limited axial divergence to 0.02°. The data were corrected for spillover and normalized to unit incident intensity; they are reported as a function of k_{z0} , the vertical component of the photon wave vector in air.

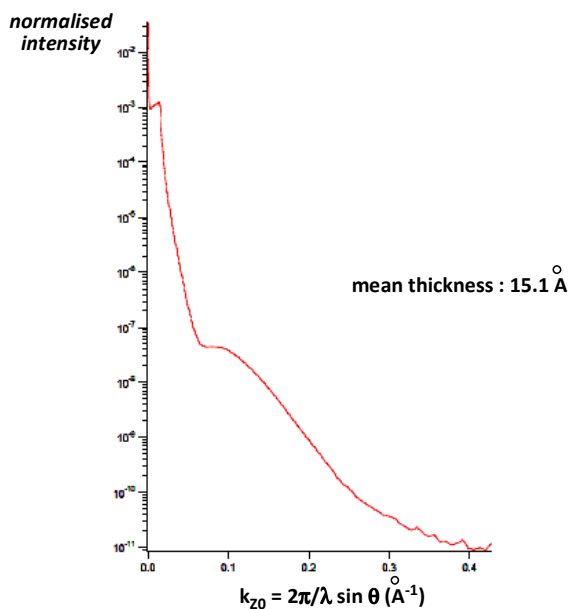


Figure 305 : XRR data for functionalized silicon surface with fluorine-containing ligand **82**.

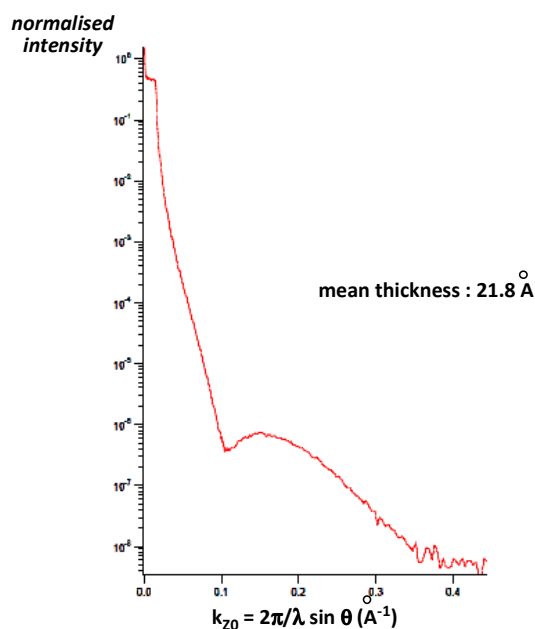


Figure 306 : XRR data for functionalized silicon surface with ligand **68** and Pd_2dba_3 .

5.3.3. XPS

XPS data were collected by a SSX 100/206 photoelectron spectrometer (Surface Science Instruments, USA) equipped with an Al K_{α} X-Ray source (20 mA, 10 kV) and a quartz monochromator. The pressure during the measurements was always maintained below 1.5×10^{-6} Pa. Concerning the XPS analysis (*shown and discussed in the text*), the absolute binding energy scale was obtained by setting the C-(C,H) component of the $C1s$ peak of carbon to 284.6 eV. The high resolution $Cl2p$, $N1s$, $F1s$, and $Pd3d$ spectra were fitted to Gaussian components peaks. The position and the intensity of these components peaks were optimized to obtain the best fit to the experimental curve maintaining the same peak widths as the main component.

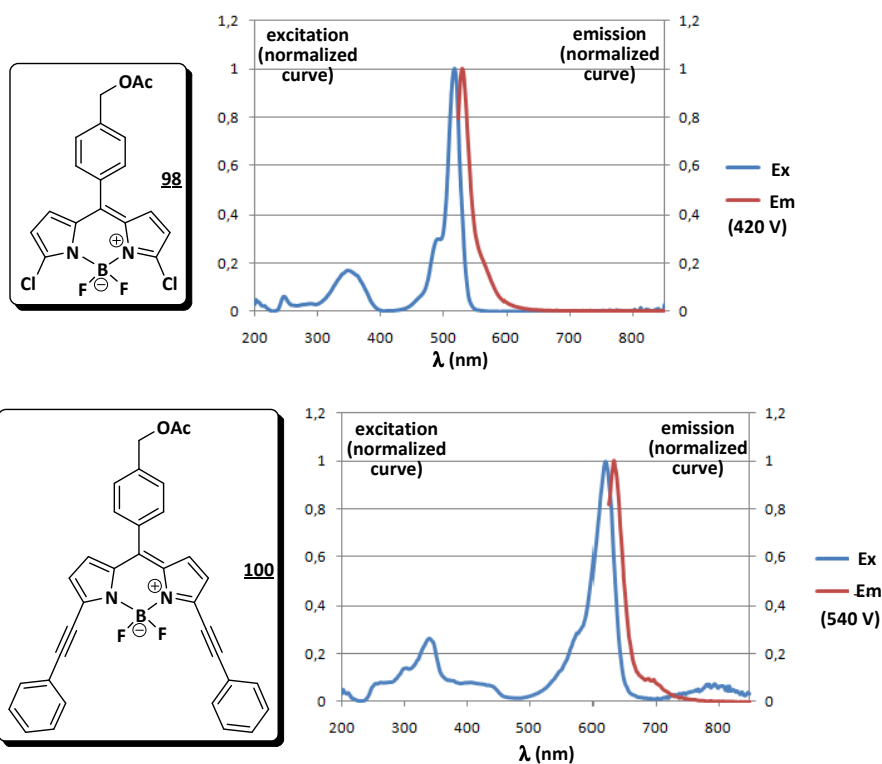
5.3.4. Contact angle measurements

Water contact angles were measured under ambient atmosphere at 20°C, using the sessile drop method and an image analysis of the drop profile. The water (MiliQ) droplet volume was 0.5 μL .

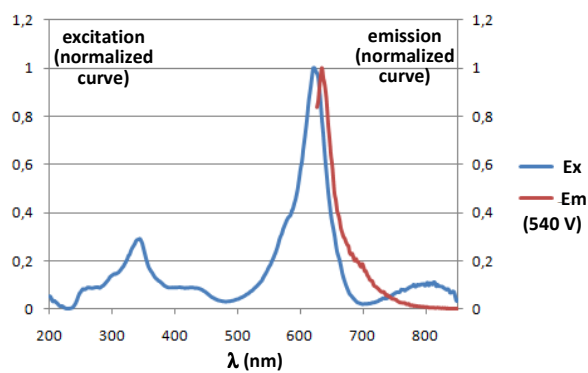
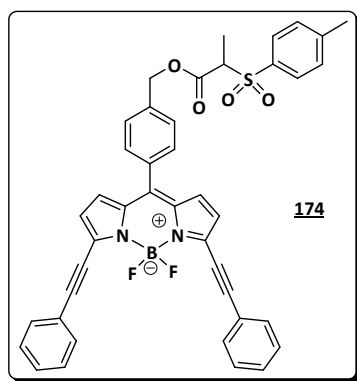
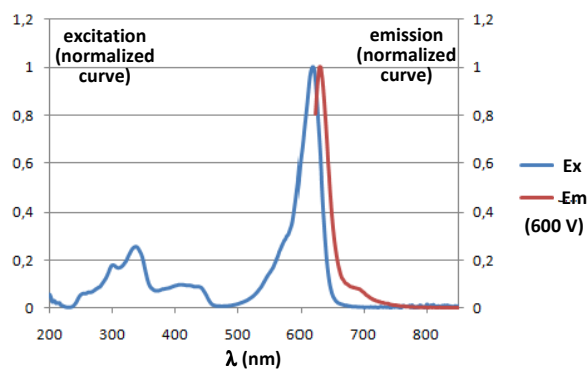
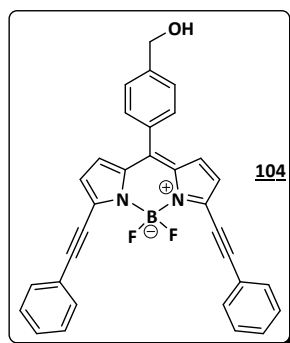
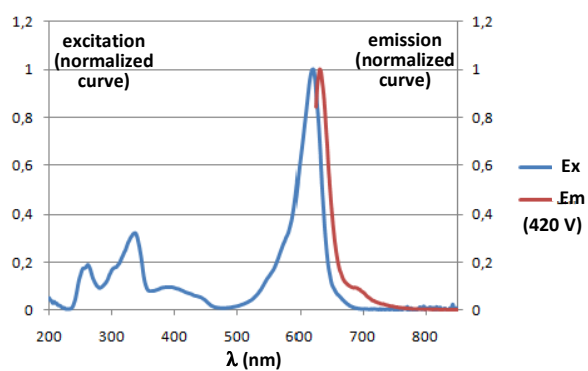
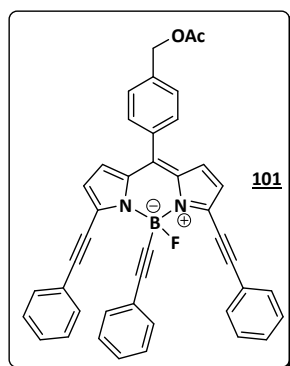
5.4. Excitation and Emission spectra of BODIPY dyes

Qualitative fluorescence spectra were carried out on a Cary Eclipse Varian Fluorescence Spectrophotometer whose the light source was a xenon flash lamp, the (emission and excitation) slits were 5 nm width, data interval of 1 nm and averaging time of 0.1 s. The PMT (photomultiplier tubes) voltage was automatically being adjusted according the concentration of the sample and is indicated on the spectra.

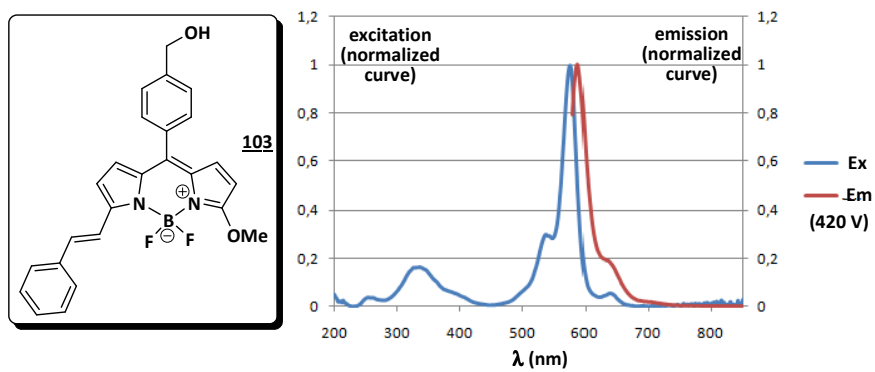
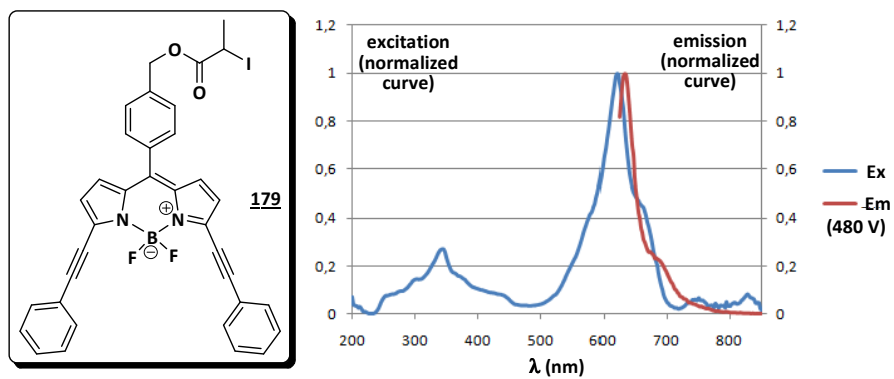
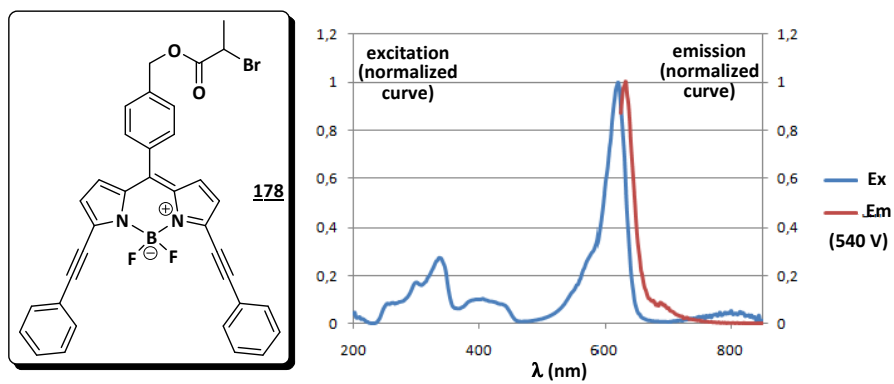
The spectra of the BODIPY dyes were measured into chloroform.



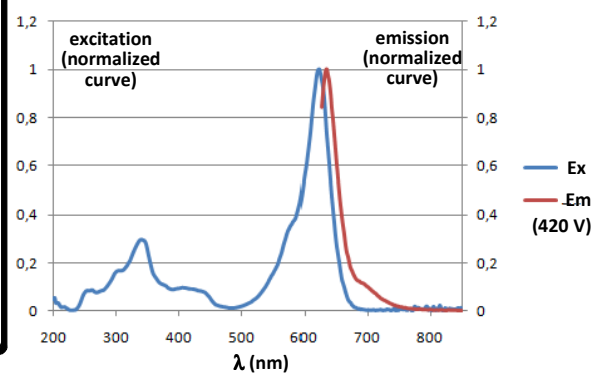
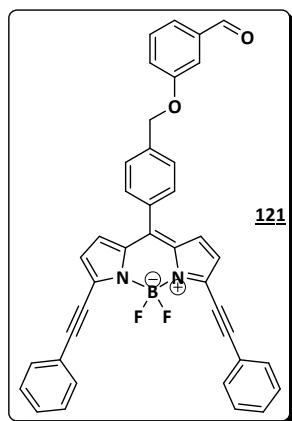
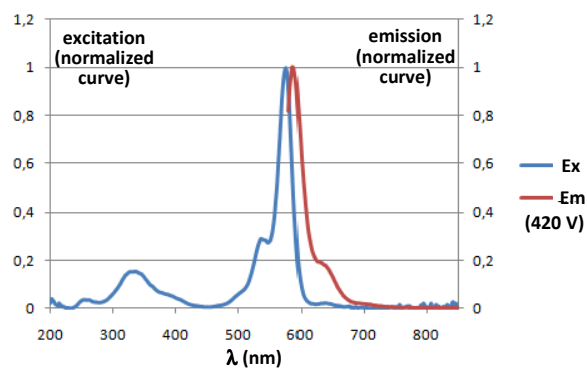
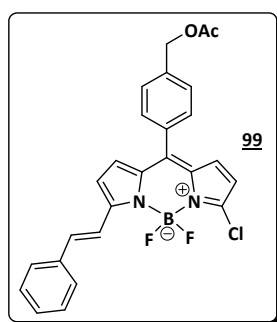
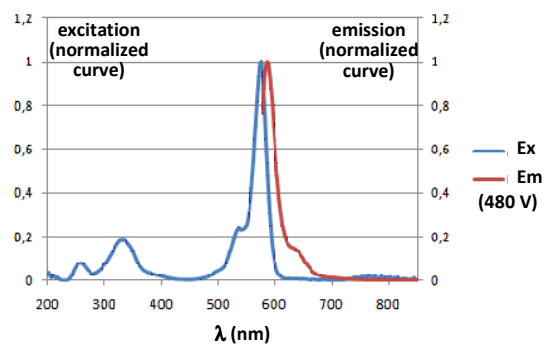
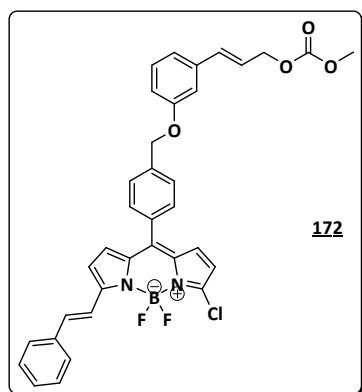
5. Experimental part



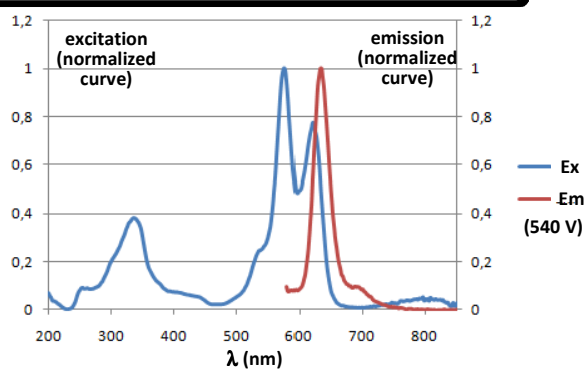
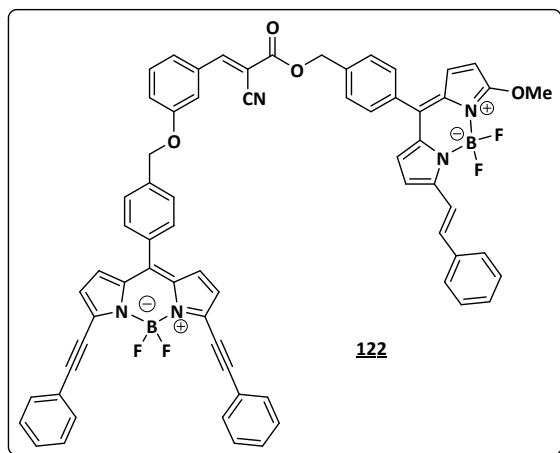
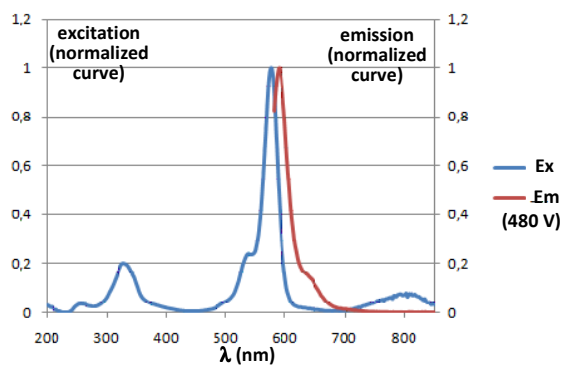
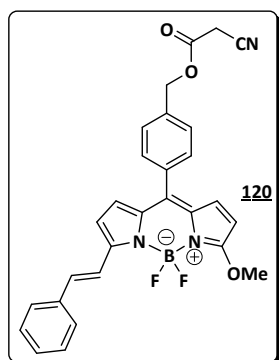
5. Experimental part



5. Experimental part



5. Experimental part



5.5. Excitation and emission spectra of coumarin dyes

The spectra of the coumarin dyes were measured into ethanol and not into chloroform for solubility reasons.

