



**HAL**  
open science

# Synthèse de complexes organométalliques par mécano-chimie. Catalyse, photochimie et activités biologiques.

François Quintin

## ► To cite this version:

François Quintin. Synthèse de complexes organométalliques par mécano-chimie. Catalyse, photochimie et activités biologiques.. Autre. Université Montpellier, 2020. Français. NNT : 2020MONT026 . tel-03144313

**HAL Id: tel-03144313**

**<https://theses.hal.science/tel-03144313>**

Submitted on 17 Feb 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

# THÈSE POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

En Ingénierie Biomoléculaire

École doctorale ED 459

Unité de recherche UMR CNRS 5247

## Synthèse de complexes organométalliques par mécanochimie. Catalyse, photochimie et activités biologiques

Présentée par François QUINTIN  
Le 15 juillet 2020

Sous la direction du Dr. Frédéric LAMATY et du Dr. Xavier BANTREIL

Devant le jury composé de

Mr. Arnaud GAUTIER, DR CNRS, Université de Clermont Auvergne

Mme Agnès LABANDE, CR CNRS, Laboratoire de Chimie de Coordination, Toulouse

Mme Mihaela GULEA, DR CNRS, Université de Strasbourg

Mr. Sébastien RICHETER, MCF, Université de Montpellier

Mr. Frédéric LAMATY, DR CNRS, Université de Montpellier

Mr. Xavier BANTREIL, MCF, Université de Montpellier

Président - Rapporteur

Rapporteur

Examineur

Examineur

Co-Directeur de thèse

Co-Directeur de thèse



UNIVERSITÉ  
DE MONTPELLIER

# Remerciements

Je tiens à remercier le Professeur Pascal Dumy, directeur de l'Institut des Biomolécules Max Mousseron et du Département des Aminoacides, Peptides et Protéines, pour m'avoir accueilli au sein de ce laboratoire et de m'avoir permis de développer ces travaux de thèse. Je tiens également à remercier le Professeur Jean Martinez pour son accueil et sa bienveillance.

Je remercie également l'Agence Nationale de la Recherche pour le financement de ma thèse. Je souhaite remercier l'Université de Montpellier pour m'avoir accueilli dans ses locaux durant ces trois années.

Je souhaite remercier les Dr Arnaud Gautier, Dr Agnès Labande, Dr Mihaela Gulea et Dr Sébastien Richeter pour avoir accepté de juger ce travail et d'être membre de mon jury.

J'adresse mes plus sincères remerciements à mon grand chef et directeur de thèse, le Dr Frédéric Lamaty, pour sa supervision, sa patience, et ses précieux conseils. Je tiens également à le remercier pour ses encouragements constants qui ont permis l'aboutissement de cette thèse.

Un énorme merci à mon second directeur de thèse, le Dr Xavier Bantreil. Nos discussions et ses conseils toujours bienveillants m'ont permis d'avancer et de mener à bien ces travaux de thèse. Il n'a eu de cesse de m'encourager, même dans les moments compliqués de ces trois années et si je stresse un peu moins désormais, il y est pour beaucoup. Si l'on fait l'impasse sur les prises de judo, ce fut un réel plaisir de travailler avec Xavier.

Merci aussi aux autres membres de l'équipe T.-X. Métro et N. Pétry pour leur aide et leurs conseils réguliers.

Je tiens également à remercier le Dr Julien Pinaud qui m'aura permis d'expérimenter la chimie des polymères, alors inconnue pour moi. Merci pour ses précieux conseils et d'avoir permis l'aboutissement d'une partie de cette thèse. Merci également à Jennifer Li pour les analyses GPC qui n'auront pas toujours été faciles.

J'adresse mes remerciements à l'équipe du Professeur Jean-Luc Renaud qui aura permis d'étendre la famille de complexes testée pour ses activités biologiques.

Je remercie également les membres du laboratoire de mesures physiques, Karine Parra et Aurélien Lebrun, pour les analyses RMN et Guillaume Cazals pour les analyses par spectrométrie de masse.

Je souhaite remercier l'ensemble des permanents du laboratoire pour leurs conseils et leur bonne humeur : Laure Moulat, Christine Enjabal, Emmanuelle Rémond, Florine Cavalier, Isabelle Parrot, Monique Calmes et Sébastien Dutertre. Un merci tout particulier à Xavier « Xavi » Salom-Roig pour sa bonne humeur et son aide pour les TP.

Je tiens à exprimer tous mes remerciements à mes collègues de laboratoire et compagnons d'armes qui m'auront permis de passer trois formidables années au bâtiment 17 :

Merci à mon ami et coéquipier Mitch sans qui la vie au labo n'aurait pas été la même. Tu auras rempli de souvenirs ces trois ans. Toutes ces pauses clopes/foot/café vont me manquer mais également toutes ces choses partagées en dehors du labo !

Comment oublier ces trois années avec mon collègue de laboratoire, le célèbre Yaya ! Le duo de doctorant Chimie Verte s'en va, mais que de bonheur pendant 3 ans. Toutes ces blagues, ces concours de paniers, ces années de galère, ces moments d'entraides, ces sorties improvisées... Merci pour tout.

Je remercie également « ma belle enfant » qui, en plus d'être folle de moi, aura été d'une gentillesse sans faille. Tu es définitivement la vraie cheffe de ce laboratoire, je dois l'avouer. Merci à Mlle Bisi, la maman du labo. Un merci général à Justine, la future cheffe du labo, à ma préférée Sandy et la très flippante Mylène pour cette dernière année fort sympathique. Les reines de la coinche (et de bien d'autres choses) c'est vous !

Merci à la team Erasmus : Pr. Drop, Santoniche et Grégorio, qui auront apporté une touche d'exotisme à cette thèse (au moins essayées) ! Merci au Docteur ABE pour m'avoir accueilli dans l'équipe et de tous ses précieux conseils pour la synthèse des NHC et pour la mécanochimie. Un grand merci à l'ancien « chef » des non-permanents pour m'avoir transmis le flambeau. Merci à mon frère de toujours, Ben, qui en plus d'avoir été mon coloc est devenu un vrai ami. Merci à Julien, pour ses apéros-hérissons, jamais de mauvais goût. Un merci à ma runneuse favorite, Clémence. Je remercie également Hugo, Elodie, Pierre, Eva, Rosanna, Enzo, Maxime, Tharwat et Abdou d'avoir amené des sourires et de la bonne humeur !

Merci également aux nombreux stagiaires qui auront animé ces trois années de thèses. Hugo, l'artiste du BP qui m'aura accompagné jusqu'au bout un certain 15 juillet, Blanatole et ses plans improvisés, mon Gibo et sa Saxo #TeamLeBron, Cindy qui m'aura intégré à la meilleure équipe de hand de la planète. Un merci à Charlotte, Asmaa, Raphael, Ludmilla, Valentin, Loulou, Jean, Yoann, Skander, Gaëtan, Selena, Laurine et à ceux que j'ai probablement oublié.

Je n'oublie pas mes deux stagiaires Enita et Florian dont le travail aura été formidable... Mais pas que ! Ma petite Luxembourgo-monténégrine, tu auras été une véritable bouffée d'oxygène, toujours le sourire, toujours partante pour tout, la reine des bonnes idées ! Idemo ! Et enfin, Mr Luttringer, l'alsacien que j'aurais saoulé pendant 6 mois avec des morceaux de musique plus que douteux... Mais aussi des soirées plages, des fanfares et des concerts dont on se souviendra.

Je termine en remerciant toutes les personnes de l'IBMM qui m'ont apporté beaucoup :

Mon alsacienne favorite, la meilleure de toutes... Que d'histoires ! Il faudrait un roman pour résumer ces trois années de thèse ou alors un bon afterwork chez toi ! Dès le premier jour, ça se sentait que l'axe Bretagne-Alsace allait bien fonctionner... Merci pour tout !

Je remercie également la team du 4e et de pharma pour ces soirées foot/bar/FIFA et bien entendu... Rockstore ! Un merci à Rayane, RoRo, Thomas, Théo, Mathieu N, Steve, Anaïs, Justine, Manon et à tous les autres. Merci à Alice, qui après une certaine formation sur le contrôle de soi, aura appris à me supporter et me pardonner après la casse de ses tubes RMN (encore désolé !).

Un merci aux membres des réseaux jeunes de la SCF. Des actions bien menées, des rencontres incroyables... Terminée en apothéose par un congrès magnifiquement organisé (une belle sortie). Ce fut un réel plaisir d'être membre du bureau pendant 2 ans, ça m'aura apporté beaucoup. Je remercie particulièrement Mr Cassegrain, mon premier président et surtout ma seconde présidente Maéva, qui doit connaître mon numéro par cœur depuis les JMJC !

Puis la thèse, ce n'est pas que l'IBMM, c'est aussi beaucoup de rencontres à l'extérieur :

Commençons par la team SP... Merci à Nico la grimpette et roi de le gavroche, merci à Tony (ce tram à la coupe du monde, quand même !) Agathe #team9décembre, Camille, David, et Pilou, mon Kalon ! Merci à Sam Umtiti, mon coloc d'amour ! Enfin, je termine par remercier mon Charbo, pour toutes ses discussions foot, ses soirées Association Tropical Club et pour ses chants basques et bretons lancés !

Merci à l'ensemble de l'équipe de hand de l'université pour ses matchs incroyables, que de beaux gestes pratiqués en 3 ans (sic) !

Merci à la team Clermont ! Là, depuis quelques années maintenant... Merci pour ce soutien incroyable pendant 3 ans. Tous ces voyages, ces weekends, ces moments incroyables de joie et bonheur ! Merci à mes colocs : TomG, Hascoet et ma Announette... Nous serons bientôt rejoints par Bébou. Merci à l'EDS : Fabinou, Dani, Bobert et Colau... pour ces trois années terminées en apothéose par un EVG et un mariage champagne (plutôt prune) ! Merci à ma bibiche d'amour, ma collègue adorée (bientôt un/une mini collègue) et à mon suisse favori ! Enfin merci à ma meilleure amie... On en aura vécu des choses pendant 3 ans. Tu as toujours été là quand ça n'allait pas, tu as su me remonter le moral quand j'avais des coups de mou... Un énorme merci ! Si on terminait tout ça par un petit voyage en Islande ? Ça serait pas mal non ?

Puis il y a les amis de toujours, la petite équipe de Breton formée depuis la seconde avec qui tu as tout partagé, tout traversé mais qui est toujours là bien présente ! Merci à la FMAP, mon Pedro, mon Tinmar et mon Antonin... Là encore pour un bon bout de temps. Merci à mes zouzs : ma marathonnienne Maud, ma Mamandine d'amour et ma Math-Math pour tous ces moments incroyables. Merci à Anais, qui malgré la distance, est toujours prête à partager un bon moment comme au premier jour. Merci à Marine, Clémence, Aude et Quentin.

Merci à Fropars et à Solène, mes deux voyageurs favoris ! Mon Fropars, tu es là depuis le CM1 et tu as toujours une place importante dans ma vie. On aura tout vécu, mais j'ai l'impression que le meilleur est à venir... Hâte à la suite !

Avant de commencer ma famille, je remercie mon Panpan... En fait, je pense que tu incarnes le mieux la transition entre mes amis et la famille. Tu es un peu ce cousin éloigné qui est là, on ne sait pas trop pourquoi (en fait si ! Ça commence par un W) mais dont la présence est agréable et remarquée !

A ma famille, à qui j'ai partagé doutes, peines et joies ! Ma maman, toujours fière de moi et qui je pense le sera encore un peu plus après ça. Elle a toujours été là, même si elle ne comprenait pas tout. Mon papa, probablement à qui je ressemble le plus, mais quel exemple de travail... Merci pour tout. A mes deux sœurs Marie et Charlotte qui auront toujours été là

pour moi, m'auront toujours encouragé à donner le meilleur de moi-même et à aller jusqu'au bout de cette thèse. A mes deux beaux, Nico et Romain qui ont toujours essayé de comprendre ce que je faisais pendant ces années de thèse, j'espère que c'est bon maintenant. Merci à mes loulous d'amour d'être arrivés dans nos vies et de la joie qu'il m'apporte au quotidien. Merci à mon petit frère Tim ! Maintenant, Frangin, les études c'est à toi de t'y coller, mais tu en es largement capable ! Merci à mes deux belles mamans, Nadine et Dany pour leur soutien sans faille. Puis merci à tonton Momo parce que... Tonton Momo, rien de plus à dire. Merci à mon cousin Thibault et à l'ensemble de ma famille, qui sont toujours là pour moi.

Et enfin pour terminer, toi qui partages ma vie depuis 7 ans, qui m'a montré qu'avec de la volonté, tout pouvait arriver. Je n'aurais probablement pas réussi grand-chose si tu n'étais pas rentrée dans ma vie. Merci d'apporter ton sourire au quotidien et d'être avec moi dans tous ce que j'entreprends. Maintenant, place à la suite et il me tarde d'y être avec toi à mes côtés.

# Sommaire

Abréviations .....	1
Introduction.....	3
Chapitre 1 : Les métaux de transitions en mécanochimie – Etude bibliographique.....	5
I- Mécanochimie : définition, mise en œuvre et avantages.....	5
a. Introduction.....	5
b. Les différents appareils de broyage .....	5
c. Paramètres importants.....	10
d. Mesures et analyses in-situ .....	12
e. Broyage assisté par un liquide ou liquid-assisted grinding (LAG).....	13
f. Avantages de la mécanochimie.....	13
II- Synthèse de complexes organométalliques par mécanochimie.....	14
a. Introduction.....	14
b. Synthèse de complexes des groupes 4, 5, 6 et 7 par mécanochimie.....	15
c. Synthèse des complexes du groupe 8 par mécanochimie.....	17
d. Synthèse des complexes du groupe 9 par mécanochimie .....	19
e. Synthèse des complexes du groupe 10 par mécanochimie .....	21
f. Synthèse des complexes du groupe 11 par mécanochimie .....	24
g. Synthèse de complexes impliquant d'autres métaux par mécanochimie.....	27
h. Conclusion .....	29
III- Mécanochimie et catalyse métallique .....	29
a. Introduction.....	29
b. Réactions pallodocatalysées .....	29
c. Réaction de catalyse par le cuivre en mécanochimie.....	33
d. Catalyse au rhodium par mécanochimie.....	38
e. Utilisation d'autres métaux comme catalyseurs en mécanochimie .....	39
f. Conclusion .....	42
IV- Précédents réalisés au laboratoire .....	43
Chapitre 2 Mécanosynthèse de complexes NHC - Catalyse et activités biologiques.....	49
I- Synthèse par mécanochimie de complexes NHC-argent et NHC-ruthénium. ....	49
a. Etude Bibliographique .....	49
b. Voie de synthèse mécanochimique pour la formation de complexes NHC-ruthénium .....	65
II- Etude des complexes de ruthénium en catalyse.....	81
a. Implication dans des réactions de transfert d'hydrogène et d'oxydation .....	81

b. Utilisation de catalyseur NHC-ruthénium pour la polymérisation par métathèse par ouverture de cycle.....	91
III- Evaluation des propriétés biologiques de complexes d'argent(I) et du ruthénium(II).....	97
a. Etude bibliographique.....	98
b. Résultats et discussion.....	105
IV- Conclusion.....	110
Chapitre 3 : Synthèse de complexes actifs en photochimie par mécanochemie. Evaluation en mécanophotocatalyse.....	111
I- Etude bibliographique.....	111
a. Généralités.....	111
b. Application à la réaction chimique.....	113
II- Synthèse de complexes organométalliques pour la photochimie par mécanochemie. Application en mécanophotocatalyse.....	136
a. Synthèse de complexes pour la photochimie au broyeur vibrant.....	136
b. Photocatalyse au broyeur vibrant.....	146
III- Conclusion.....	151
Conclusion.....	152
Partie expérimentale.....	155
I- General Informations.....	155
II- Mechanosynthesis of organometallics complexes.....	156
a. Synthesis of silver(I)-carbene complexes mono-NHC in a ball-mill.....	156
b. Mechanosynthesis of homoleptic bis-NHC silver(I) complexes.....	162
c. Synthesis of ruthenium(II) NHC complexes.....	166
d. Copper transmetallation by ball-milling.....	171
e. Mechanosynthesis of (poly)pyridyl metal complexes.....	173
III- Catalysis experiment.....	181
a. Hydrogen transfert using ruthenium catalyst.....	181
b. Ring Opening Metathesis Polymerisation of Norbornene.....	182
c. Photocatalysis experiments.....	184
IV- Biological tests.....	185
Références.....	186

# Abréviations

Ac	Acétyl
Acac	Acétyl acétone
ACIM	Acylium
Acr	Acridinium
Ad	Adamantyl
AIBN	Azobisisobutyronitrile
bpy	Bipyridyl
bpz	Bipyrazine
CDC	Cross dehydrogenative coupling
CEAP	4-[ <i>N,N</i> -bis(2-cyanoéthyl)amino]pyridine
cod	Cyclooctadiène
Cp	Cyclopentadienyl
Cy	Cyclohexyl
dba	Dibenzylideneacétone
DCB	1,4-dicyanobenzène
DCE	Dichloroéthane
DCM	Dichlorométhane
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropyléthylamine
dipp	2,6-diisopropylphényl
DMA	Diméthylacétamide
DMC	Diméthylcarbonate
DMF	<i>N,N</i> -Diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
dpephos	Bis[(2-diphénylphosphino)phényl] éther
dppf	1,1'-Bis(diphénylphosphino)ferrocène
dtbbpy	Di- <i>tert</i> -butylbipyridyl
EBX	Ethynyl-1,2-benziodoxol-3(1H)-one
Et	Ethyl
ET	Electron transfer
evm	Eccentric vibratory mill
Fc	Ferrocenyl
FU	Fluorouracil
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital
IC	Inhibitory Concentration
iPr	<i>iso</i> Propyl
ISC	Intersystem Crossing
ITX	Isopropylthioxanthone
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
LAG	Liquid-Assisted Grinding
LDA	Lithium diisopropylamide
LEDs	Light emitting diode
LiHMDS	Lithium bis(triméthylsilyl)amide
Lit.	Littérature

LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
MB	Methylene blue
Me	Méthyl
Mes	Mésityl
ML	Milling-Load
NB	Norbornène
NHC	Carbène <i>N</i> -hétérocyclique
Np	Naphtalène
OCT	Transporteurs de Cations Organiques
pbm	Planetary ball-mill
PEG	Polyéthylène glycol
PEPPSi	pyridine-enhanced precatalyst preparation stabilization and initiation
PFP	Pentafluorophényl
Ph	Phényl
phen	1,10-phénantroline
pin	Pinacol
Piv	Pivalique
PMMA	Polyméthacrylate de méthyle
PNBE	Polynorbornène
ppy	phénylpyridine
PTFE	Polytétrafluoroéthylène
r.t.	Room temperature
RB	Rose de Bengal
rbm	Rotatory ball-mill
Rdt	Rendement
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
ROMP	Ring-opening metathesis polymerisation
rpm	Round per minute
SS	Inox
TBAB	Tetra- <i>n</i> -butylammonium bromide
TBAF	Tetra- <i>n</i> -butylammonium fluoride
tBu	<i>tert</i> butyl
TEAB	Tetraethylammonium bromide
TESCI	Chlorotriethylsilane
Tf	Triflate
TFAA	Trifluoroacetic acid
THF	Tétrahydrofurane
TMEDA	Tétraméthyléthylènediamine
TMSD	triméthylsilyldiazométhane
TON	Turnover Number
TPP	Tétraphénylporphyrine
TPT	1,3,4-triphényl-1,2,4-triazolium
TSE	Twin screw extruder
vbm	Vibratory ball-mill
wt.	Pourcentage massique

# Introduction

Plus de 400 milliards de kilos de déchets toxiques industriels sont rejetés dans les mers et les océans chaque année.<sup>1</sup> Les solvants représentent plus de 35% de ces déchets. Ainsi, il apparaît nécessaire de diminuer la quantité de solvant utilisée en chimie afin d'endiguer la pollution des milieux naturels. Dans ce but, la mécanochemie est une méthode d'activation efficace qui n'utilise pas ou peu de solvant. De ce fait, l'utilisation de la mécanochemie permet de réduire l'impact environnemental des réactions chimiques. De plus, ces réactions mécanochemiques offrent le plus souvent des temps de réaction plus courts et des rendements plus élevés, ce qui peut se traduire en un gain énergétique.

L'utilisation des complexes organométalliques dans des domaines divers et variés (catalyse, activités biologiques, radiothérapie) est en croissance exponentielle depuis leur découverte.<sup>2-5</sup> Dans cette famille de composés, les ligands des métaux jouent un rôle essentiel. Les carbènes *N*-hétérocycliques (NHC), étant données leur stabilité, leur faible toxicité et leurs propriétés catalytiques et biologiques, sont à l'heure actuelle une excellente alternative aux ligands phosphines dans les complexes de métaux de transitions.<sup>6-10</sup> Cependant, leurs synthèses sont souvent accompagnées de l'utilisation de composés toxiques et dangereux. Ainsi le développement de méthodes mécanochemiques est actuellement en cours afin de diminuer l'impact environnemental de leur synthèse.

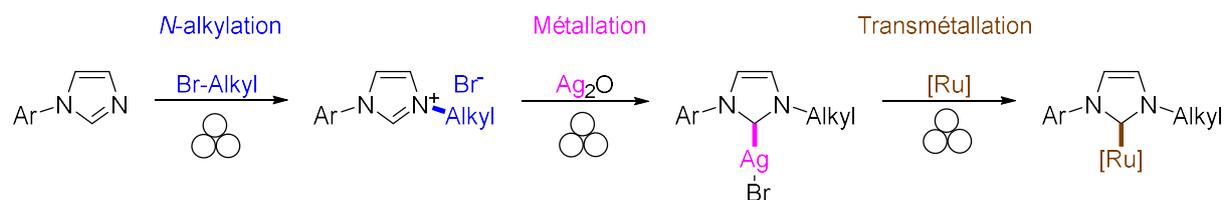
A l'Institut des Biomolécules Max Mousseron, l'équipe Chimie Verte et Technologies Innovantes, dirigée par le Dr. Frédéric Lamaty, s'est spécialisée dans la synthèse de composés d'intérêt en utilisant de nouvelles technologies, dont la mécanochemie fait partie. Au cours des dernières années, l'équipe s'est intéressée à la synthèse de complexes NHC-métal et à des réactions de catalyse par activation mécanique.

Fort de cette expertise, nous nous sommes intéressés lors de cette thèse à la synthèse par mécanochemie de diverses familles de complexes, à leur application en catalyse et en photochimie par mécanochemie, et à leur cytotoxicité.

Après quelques rappels bibliographiques sur la mécanochemie (Chapitre 1), une première partie de ce manuscrit sera consacrée à l'étude de la synthèse de familles de complexes NHC *N*-aryl, *N*-alkyl d'argent et de ruthénium a été synthétisée par mécanochemie (**Schéma 1**, Chapitre 2). La stratégie envisagée implique la *N*-alkylation d'imidazoles différemment substitués, puis une métallation par l'oxyde d'argent. Enfin, ces complexes NHC-argent seront transmétallés par différentes sources de ruthénium pour obtenir des complexes NHC de ruthénium.<sup>11</sup>

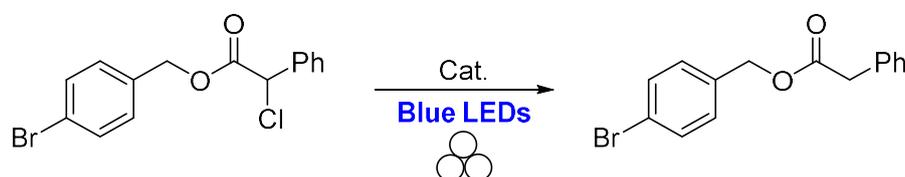
Les propriétés catalytiques des complexes de ruthénium seront été évaluées dans deux types de réactions. La première est une réaction de transfert d'hydrogène au broyeur vibrant pour l'obtention d'amine secondaire en partant d'amine primaire et d'alcool ; la seconde est la métathèse polymérisante par ouverture de cycle (ROMP) du norbornène. Aussi, la cytotoxicité

contre les cellules HCT116 des complexes d'argent et de ruthénium sera également mesurée et discutée.



**Schéma 1** : Stratégie de synthèse des complexes NHC décrite lors de cette thèse.

Dans une seconde partie, la synthèse de complexes (poly)pyridyles de fer, de ruthénium et d'iridium par mécano-chimie sera envisagée (Chapitre 3). Les complexes de ruthénium et d'iridium seront ensuite testés comme catalyseurs dans une réaction de déshalogénéation réductrice photochimique (**Schéma 2**).



**Schéma 2** : Déshalogénéation réductrice photoactivée au broyeur à billes.

# Chapitre 1 : Les métaux de transitions en mécanochemie – Etude bibliographique

## I- Mécanochemie : définition, mise en œuvre et avantages

### *a. Introduction*

L'Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée (IUPAC) décrit la mécanochemie comme l'étude des réactions induites par une absorption d'énergie mécanique.<sup>12</sup> Dans cette thèse, à la différence d'autres travaux faisant intervenir ces techniques comme les ultrasons,<sup>13-14</sup> ces réactions étudiées se déroulent principalement dans des broyeurs à billes, en phase solide et en présence d'une quantité faible ou nulle de solvant. En effet, les solides absorbent plus facilement l'énergie mécanique que les liquides et donc possèdent une meilleure réactivité en mécanochemie.<sup>15-17</sup>

Cependant, si le transfert d'énergie et de masse dans les liquides est aisé, il est beaucoup plus difficile en phase solide. Ainsi, l'utilisation de broyage est indispensable à la réaction mécanochemie. Si les historiens font état de la première réaction chimique (transformation du cinabre en mercure) à l'aide de mortier et pilon,<sup>18</sup> les outils de broyage se sont fortement développés pour arriver à l'utilisation de nos jours de broyeurs à billes. Les avancées scientifiques et technologiques, ainsi que les nombreux avantages qu'offrent les réactions aux broyeurs à billes, ont permis à la mécanochemie de connaître un essor considérable lors de ces vingt dernières années.

### *b. Les différents appareils de broyage*

#### *i. Le mortier et le pilon*

Il est possible de retrouver des traces d'utilisation de mortiers dès les temps préhistoriques. Ils étaient utilisés pour broyer en poudre fine différentes plantes et minéraux à des fins alimentaires, médicinales ou artisanales. En 1820, Faraday réalise la réduction du chlorure d'argent à l'aide de mortier et de pilon de zinc, d'étain ou de fer pour ce qu'il appelle une « dry-way reaction ». <sup>18-19</sup> La première réaction de chimie organique activée par mécanochemie est la préparation de dérivés halogénés de quinhydrone, réalisée au mortier-pilon par Ling et Baker en 1893.<sup>20</sup>

De nos jours, les mortiers et pilons sont encore utilisés pour la synthèse organique et organométallique par mécanochemie. Les principaux matériaux utilisés sont la porcelaine (**Figure 1a**) ou l'agate (**Figure 1b**). Etant donné son faible prix et sa facilité d'utilisation, le mortier-pilon est encore couramment employé pour des études préliminaires et permet de synthétiser de nombreux composés organiques et organométalliques. Néanmoins, cet outil

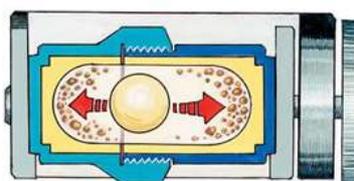
possède de nombreux défauts. En effet, il n'est pas adapté à des temps de réactions longs et il est très dépendant de l'utilisateur. Ainsi, le mortier-pilon ne permet pas l'obtention de résultats reproductibles et est facilement remplacé aujourd'hui par les broyeurs à billes.



**Figure 1a** (à gauche) : Mortier et pilon en porcelaine ; **Figure 1b** (à droite) : Mortier et pilon en agate.

## ii. Le broyeur vibrant (vbm)

Le premier broyeur à billes présenté dans ce mémoire est le broyeur vibrant. A la différence du mortier-pilon, le broyeur vibrant permet une meilleure reproductibilité, une plus faible pénibilité et peut être utilisé pour des synthèses nécessitant des temps de réaction plus longs. Les réactifs sont placés dans un réacteur (parfois appelé « bol ») de broyage avec une ou plusieurs billes. Les réacteurs sont ensuite placés sur les bras de l'appareil. Cet appareil entre alors en vibration à une fréquence constante, définie par l'utilisateur, ce qui entraîne un mouvement du réacteur, des réactifs et des billes. De ce mouvement résultent des chocs violents entre la paroi du réacteur, les réactifs et les billes. Ce sont ces chocs qui apportent l'énergie mécanique nécessaire à la réaction chimique (**Figure 2**).



**Figure 2** : Mouvement de la bille vers les réactifs et les parois à l'intérieur d'un broyeur vibrant (Retsch<sup>®</sup>).

Lors de cette thèse, les principaux broyeurs vibrants utilisés sont le MM200 et le MM400 (**Figure 3**) commercialisés par l'entreprise Retsch<sup>®</sup>. Ces broyeurs offrent des fréquences allant jusqu'à 30 Hz pour des temps de réactions de 3 h (maximum conseillé). Dans le cas de ces broyeurs, le mouvement effectué par les bols de broyage est longitudinal. De plus, ces appareils permettent de travailler avec deux réacteurs, ce qui est idéal pour travailler sur deux réactions en parallèle. Les matériaux des réacteurs et leur influence sur la réaction chimique seront décrits dans la suite de ce chapitre, de même que l'influence du nombre et de la taille des billes (cf. **Chapitre 1.1.c.**).

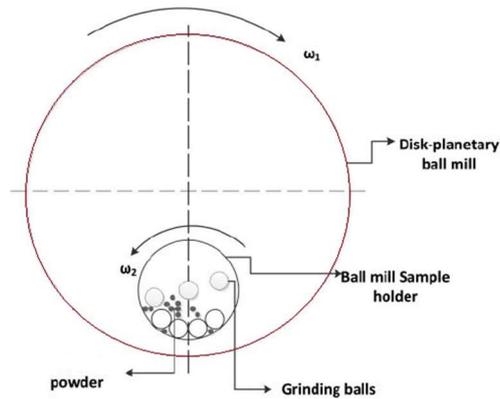


**Figure 3** : MM400 et réacteurs commercialisés par Retsch®.

Les broyeurs vibrants sont adaptés à leur utilisation en laboratoire. En effet, l'entreprise Retsch® commercialise des réacteurs avec des volumes allant de 1.5 mL à 50 mL (**Figure 3**), permettant ainsi de travailler sur de faibles quantités. Lorsque l'on désire monter en échelle ou bien broyer sur des temps plus longs, il est conseillé d'utiliser un broyeur planétaire.

### iii. Le broyeur planétaire (pbm)

Le broyeur planétaire est le second type de broyeur utilisé durant cette thèse. Le mouvement des bols de broyage est différent de celui de ceux du broyeur vibrant. Après introduction des réactifs et des billes, le réacteur est fixé sur un disque (**Figure 4**).<sup>21</sup> L'appareil fait alors tourner le réacteur sur lui-même selon le sens de rotation  $\omega_2$ . Le plateau sur lequel est posé le réacteur entre aussi en mouvement mais dans le sens de rotation  $\omega_1$ , opposé à  $\omega_2$ . Ces deux rotations simultanées mais opposées entraînent le mouvement des billes avec une grande inertie. Cette inertie est ensuite transformée en énergie mécanique et transmise aux réactifs, favorisant ainsi la réaction chimique. Le mouvement du réacteur est similaire au mouvement de la Terre, qui tourne sur elle-même mais également autour du soleil dans des sens opposés, d'où le nom de planétaire. Un contreponds est nécessaire lors de ce broyage.



**Figure 4** : Mouvement d'un broyeur planétaire.

Comme indiqué précédemment, le broyeur planétaire peut fonctionner pendant des temps de réactions supérieurs à ceux du broyeur vibrant. Lors de cette thèse, les deux broyeurs utilisés furent le PM100 commercialisé par Retsch® (**Figure 5a**) et le Pulverisette 7 Premium Line commercialisé par Fritsch® (**Figure 5b**).



**Figure 5a** (à gauche) : PM100 de Retsch® ; **Figure 5b** (à droite) : Pulverisette 7 Premium Line de Fritsch®.

Le broyeur PM100 permet de travailler avec une fréquence maximum de 650 tours par minutes (rpm), avec un ou deux réacteurs allant de 12 mL à 500 mL (**Figure 6a**). Le Pulverisette 7 Premium Line permet de travailler à des fréquences allant jusqu'à 1100 rpm dans un ou deux réacteurs allant de 20 à 80 mL (**Figure 6b**). Il est également possible de travailler avec des réacteurs spéciaux permettant l'ajout de gaz, de façon à travailler sous atmosphère inerte ou de réaliser des réactions solide-gaz.



**Figure 6a** (à gauche) : Réacteurs et billes pour PM100 de Retsch© ; **Figure 6b** (à droite) : Réacteur pour Pulverisette 7 de Fritsch©.

Le broyeur planétaire est moins adapté pour l'optimisation des réactions que le broyeur vibrant car il demande des quantités plus importantes de réactifs. De plus, son prix plus élevé le rend moins accessible en laboratoire. Néanmoins, il reste un formidable appareil pour des réactions longues et des montées en échelle.

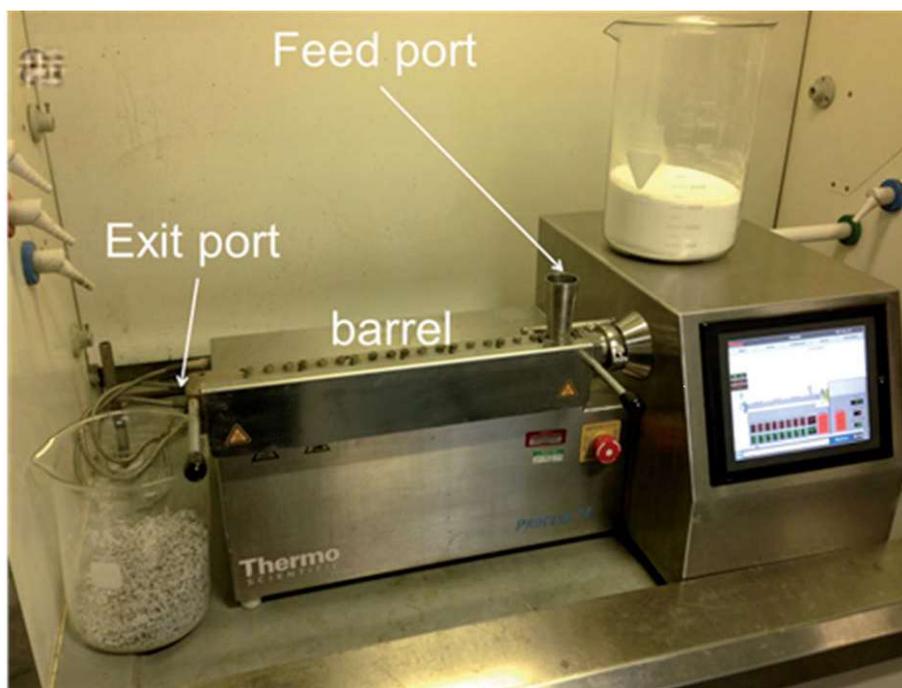
#### iv. Vers l'industrie

Bien que très utilisés en laboratoire, les broyeurs vus précédemment sont très peu utilisés en industrie, notamment à cause de leur volume limité. Néanmoins, il est possible de retrouver des broyeurs à boulets dans les milieux industriels : peinture, pyrotechnie, chimie (**Figure 7**). Cependant, ils sont plus utilisés pour leur capacité à réduire en poudre très fine les composés que pour leur intérêt en synthèse.



**Figure 7** : Broyeur à boulet commercialisé par Henan-Liming®.

Une des limitations des broyeurs à billes utilisés au laboratoire ou du broyeur à boulets présenté ci-dessus est la capacité maximale du réacteur. Pour pallier ce problème, comme pour la chimie en solution, le travail en flux continu semble plus adapté au développement d'un procédé industriel de synthèse organique. Récemment, des chercheurs ont commencé à développer des synthèses organiques par extrusion réactive.<sup>22-25</sup> A l'aide d'extrudeuse bi-vis (Twin screw extruder : TSE) comme par exemple celle présentée en **Figure 8**, le potentiel synthétique et écologique des réactions sans solvant activés par broyage peuvent être mises à profit, tout en travaillant en continu.



**Figure 8** : Extrudeuse bi-vis utilisée par l'équipe de Stuart James.<sup>25</sup>

### *c. Paramètres importants*

Les paramètres importants pouvant influencer l'efficacité des réactions organiques sont différents en chimie en solutions et en mécanochemie.<sup>16-17, 26</sup> Outre le type de broyage (planétaire et vibrant), les facteurs à prendre en compte lors d'une réaction chimique sont : la fréquence, le temps de broyage, le matériau des réacteurs et des billes, le nombre et la taille des billes, le taux de remplissage (ou Milling Load : ML) ainsi que l'homogénéisation du milieu (**cf. Chapitre 1.1.e.**), en plus de la stœchiométrie des réactifs.

La fréquence est l'un des principaux paramètres (avec le temps) qui influence le rendement de la réaction. En effet, une augmentation de la fréquence entraînera une augmentation de la vitesse de la bille, impliquant une augmentation de l'énergie. Cette augmentation de l'énergie pourra avoir deux effets : un rendement accru ou bien une dégradation des réactifs/produits. La fréquence est un paramètre essentiel lors de l'utilisation de broyeur à billes vibrant et planétaire, bien que ces deux appareils aient des mouvements différents.

Le temps de broyage est également un paramètre important lors d'une réaction mécano-chimique. Généralement, une augmentation du temps de broyage permettra d'augmenter la conversion de la réaction. Cependant, un temps de broyage trop long peut favoriser l'apparition de réactions secondaires indésirables et diminuer l'efficacité de la réaction.

Le matériau des réacteurs et des billes et plus précisément, la densité de ce dernier influence grandement la réaction chimique. En effet, plus un matériau est dense, plus les chocs seront énergétiques et donc plus il y aura d'énergie apportée aux réactifs avec les effets positifs ou négatifs vu précédemment. Les matériaux les plus utilisés en mécano-chimie sont le polytétrafluoroéthylène (PTFE), l'agate, l'oxyde de zirconium (ZrO), l'acier inoxydable (SS) et le carbure de tungstène (WC). Les densités de ces matériaux ont été répertoriées dans le **Tableau 1** (fournis par Retsch®). Ainsi, pour une réaction nécessitant une énergie plus importante pour arriver à une conversion complète, le chimiste favorisera l'utilisation de matériau dur comme le carbure de tungstène ou l'acier inoxydable (et réciproquement).

**Tableau 1** : Densité des matériaux des réacteurs/billes utilisés en mécano-chimie.

<i>Matériau</i>	<i>Densité (g.cm<sup>3</sup>)</i>
PTFE	2,13
Agate	2,65
ZrO	6,05
SS	7,6
WC	14,8

Cependant, le choix du matériau du réacteur dépend également d'autres facteurs comme son prix ou sa résistance aux réactifs chimiques (par exemple les réacteurs en acier inoxydable ne peuvent accueillir des acides).

Des études montrent que le nombre de billes et leur diamètre ont une influence sur l'énergie apportée à la réaction.<sup>26</sup> Quand le nombre de billes augmente, la liberté de mouvement de ces billes diminue et donc l'énergie est moins importante. De même, lorsque le diamètre de la bille est plus important, cela diminue le nombre de collision mais augmente la puissance des chocs.

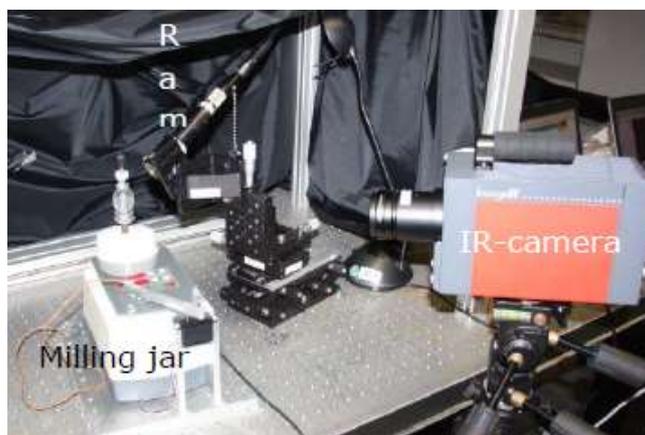
Le taux de remplissage est défini comme la masse totale des réactifs divisé par le volume libre du réacteur (volume total moins le volume des billes). Ce paramètre est très important et influence grandement l'efficacité d'une réaction. En effet, si le ML est trop important, alors cela signifie que le volume libre sera moins important, ainsi la bille aura une liberté de mouvement moins importante ce qui diminuera l'intensité des chocs et donc le temps de réaction nécessaire pour arriver à conversion complète sera plus long. A l'inverse, si le ML est

trop faible, alors les chocs entre la bille et les parois seront plus intenses, ce qui peut entraîner une dégradation des réacteurs.

Néanmoins, la nature du composé chimique à broyer est également à prendre en compte. Ainsi, il n'est pas conseillé de broyer des produits explosifs tels que les azotures ou les peroxydes. La forte énergie apportée aux produits par le broyage augmente l'instabilité de ses derniers et les risques d'explosion.

#### *d. Mesures et analyses in-situ*

Afin de suivre l'évolution d'une réaction, il est nécessaire d'avoir à disposition des techniques d'analyse en temps réel. Cependant, il est difficile d'effectuer en parallèle des analyses physiques (spectroscopie Raman, thermographie...) dans un réacteur de mécanochemie. En effet, les réacteurs sont souvent opaques et leur mouvement extrêmement rapide rend difficile toute mesure. C'est pourquoi les principales analyses sont d'abord réalisées de manière *ex-situ*.<sup>27</sup> Néanmoins, ces techniques ne rendent pas compte de ce qu'il se passe durant le broyage. Ainsi, depuis le début des années 2010, des chercheurs ont mis au point des dispositifs permettant différentes analyses *in-situ*, en temps réel : Spectroscopie Raman,<sup>28-31</sup> thermographie,<sup>28, 32</sup> diffraction aux rayons X.<sup>33-35</sup> Ces techniques utilisent pour cela des réacteurs transparents, le plus souvent en polyméthacrylate de méthyle (PMMA), et des appareils d'analyse extérieurs. Comme le montre la **Figure 9**, l'équipe de F. Emmerling peut effectuer à la fois le suivi de réaction à l'aide d'une sonde Raman mais également le suivi de température à l'aide d'une caméra infrarouge, en utilisant un broyeur vibrant vertical Fritsch® Pulverisette 23.<sup>28</sup>

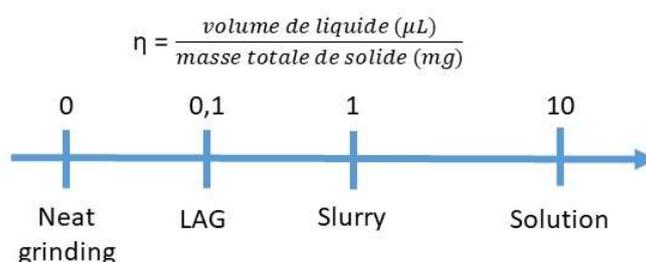


**Figure 9** : Dispositif couplé spectrométrie Raman/thermométrie développé pour le broyeur vibrant.

### e. Broyage assisté par un liquide ou liquid-assisted grinding (LAG)

En mécanochemie, l'homogénéité du milieu est nécessaire au bon déroulement d'une réaction. En effet, afin d'avoir une conversion homogène en tout point du réacteur, il est nécessaire d'avoir un bon mélange des réactifs. Cependant, l'aspect et les propriétés physiques différentes des réactifs peuvent entraver le mouvement de la bille et diminuer le bon brassage de ces derniers. Une solution qui peut être apportée est l'ajout d'une faible quantité de liquide au milieu réactionnel afin d'homogénéiser le milieu et favoriser la réaction : c'est un broyage assisté par un liquide. De plus, dans de nombreux cas, cet ajout de liquide sera bénéfique pour la cinétique de réaction.<sup>17, 36-38</sup>

Dans la littérature, le paramètre  $\eta$  est défini comme le rapport entre le volume de liquide ajouté et la masse totale des réactifs.<sup>36</sup> Lorsque ce paramètre  $\eta$  est inférieur à 1, la technique du LAG est bien appliquée (**Figure 10**). En effet, la faible quantité de liquide alors ajoutée est considérée comme un additif à part entière et non comme un solvant. A l'inverse, lors d'une réaction en solution le paramètre  $\eta$  sera supérieur à 10, le liquide étant alors un solvant et non plus un additif.



**Figure 10** : Définition du paramètre  $\eta$ .

L'ajout de liquide dans un milieu réactionnel est maintenant très utilisé en mécanochemie. Cependant, bien que de nombreux progrès aient été faits dans ce domaine, l'explication des effets positifs de cet ajout reste encore à rationaliser.

### f. Avantages de la mécanochemie

La mécanochemie est une technique d'activation, qui présente de nombreux avantages pour la chimie et particulièrement la chimie organique et organométallique.<sup>16-17, 36, 39-41</sup>

Tout d'abord, la mécanochemie est une réaction se déroulant en phase majoritairement solide. Ainsi, l'utilisation de broyeur permet de s'abstenir de l'utilisation de quantité importante de solvant bien souvent toxique pour l'homme et son environnement. Le second avantage est la diminution du temps de réaction liée au fait de travailler dans un milieu très concentré en réactifs et à l'énergie importante qui y est apportée. Cette diminution du temps de réaction s'accompagne souvent de meilleurs rendements pour des réactions activées mécaniquement plutôt que thermiquement. Cela est aussi lié au fait qu'une grande partie des réactions mécanochemiques sont quantitatives. De plus, les réactifs sont bien souvent introduits en

quantité stœchiométrique, facilitant ainsi le traitement de ces réactions par simple extraction ou recristallisation, et en ne nécessitant pas de purification par chromatographie sur gel de silice.

A la différence de certaines réactions en solution, qui nécessitent un montage compliqué et dangereux (bain d'huile, réfrigérants, ballons imposants, ...), la mécano-chimie est extrêmement simple à mettre en œuvre. De plus, une réaction nécessitant un apport de chaleur important aura une consommation énergétique beaucoup plus élevée que celle nécessaire pour le broyeur.

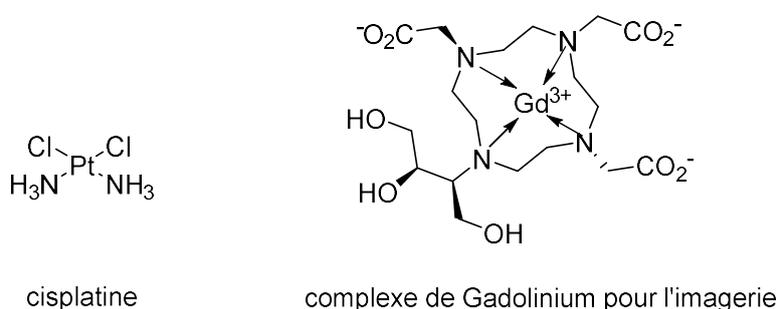
Il est également possible d'observer des réactivités très différentes de celles en solution.<sup>15, 42</sup> De ce fait, la mécano-chimie n'est pas seulement un formidable outil pour améliorer l'éco-compatibilité des réactions mais permet également de diversifier le panel de réactions disponibles pour le chimiste.

Ces nombreux avantages (cinétique, nouveaux produits, changement de réactivités) seront démontrés dans la suite de ce chapitre à travers différents exemples.

## II- Synthèse de complexes de coordination par mécano-chimie

### a. Introduction

Dans le tableau périodique, la plupart des éléments sont des métaux. Il est possible de les classer en plusieurs familles comme les métaux alcalins (Li, Na, K), les métaux alcalino-terreux (Be, Mg, Ca) ou les métaux de transitions (groupe IV à XI), les plus représentés. Lorsque l'un de ces métaux est lié à un atome de carbone par une liaison covalente, on parle alors de complexe organométallique. Ces derniers trouvent de nombreuses applications dans la chimie actuelle, par exemple dans la chimie pharmaceutique avec l'utilisation de complexes dérivés du cisplatine dans le traitement de différents cancers,<sup>43</sup> en radiothérapie avec les produits de contraste,<sup>44</sup> et en chimie des matériaux pour leurs propriétés de luminescence (diode)<sup>45</sup> notamment (**Figure 11**).

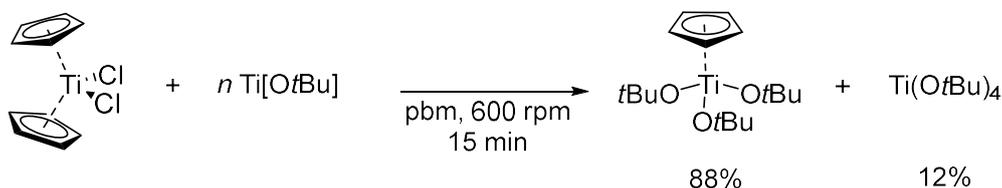


**Figure 11** : Complexes de coordination pour la chimie pharmaceutique ou l'imagerie médicale.

Cependant, le domaine d'application le plus reconnu demeure la catalyse, incluse dans l'un des 12 principes de la chimie verte par Anastas et Warner en 1999.<sup>46-47</sup> Cependant, la synthèse des complexes organométalliques peut s'avérer difficile, et en total désaccord avec les autres principes de chimie verte. Ces synthèses peuvent présenter des temps de réactions longs, et nécessiter l'utilisation de solvants toxiques et non éco-compatibles. De plus, ces complexes sont généralement obtenus avec des rendements modérés. Pour remédier à cela, les chimistes ont dû trouver des méthodes alternatives pour la synthèse de ces complexes organométalliques.<sup>48-53</sup> Parmi ces nouvelles méthodologies, la mécano-chimie est devenue depuis une quinzaine d'années une alternative efficace et écologique pour la synthèse des complexes organométalliques mais reste limitée à quelques rares exemples. Cette technique d'activation permet de réduire drastiquement la quantité de solvant utilisé, ainsi que le temps de réaction et dans certains cas d'obtenir des composés impossibles à synthétiser par chimie classique en solution.

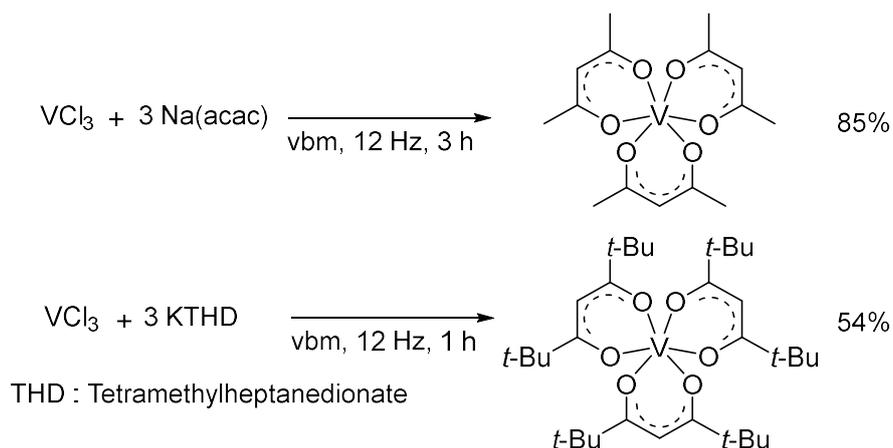
### b. Synthèse de complexes des groupes 4, 5, 6 et 7 par mécano-chimie

En 2016, l'équipe de Hanusa présente la synthèse de complexe  $[\text{CpM}(\text{OtBu})_3]$  de titane, de zirconium et d'hafnium (**Schéma 3**).<sup>54</sup> Cette réaction est effectuée au broyeur planétaire par échange de ligand entre le complexe  $[\text{Cp}_2\text{MCl}_2]$  et le complexe  $[\text{M}(\text{OtBu})_4]$ . Dans le cas du titane, le complexe est obtenu avec un rendement de 88% supérieur à celui obtenu lorsque la synthèse est réalisée en solution (63%).



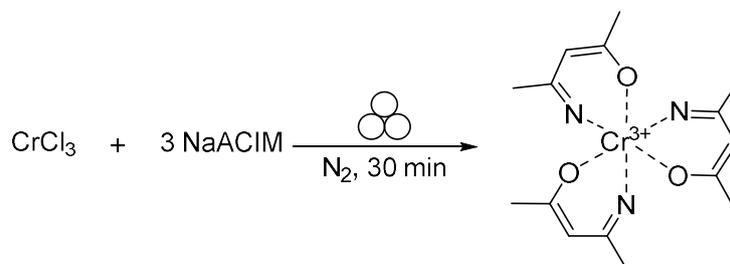
**Schéma 3** : Synthèse de complexes de titane au broyeur planétaire.

Un seul exemple de complexe de vanadium est décrit dans la littérature. En 2017, Makhaev *et al.* synthétisent au broyeur vibrant des complexes de vanadium(III)  $\beta$ -diketonates.<sup>55</sup> Avec des temps de réaction inférieurs à 3 h, les complexes désirés sont obtenus avec des rendements allant de 43 à 85% (**Schéma 4**).



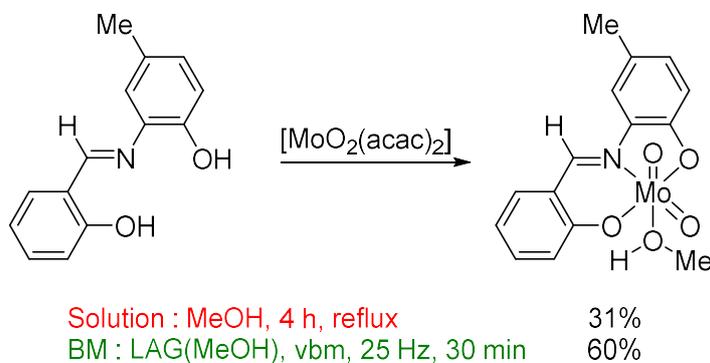
**Schéma 4** : Mécanosynthèse de complexes de vanadium.

En 1994, le groupe de Makhaev décrit la mécanosynthèse d'un complexe de chrome acétylacétonimine (ACIM) (**Schéma 5**).<sup>56</sup> En utilisant cette méthode d'activation, cela permet d'éviter les problèmes rencontrés en solution, comme l'hydrolyse de l'imine.



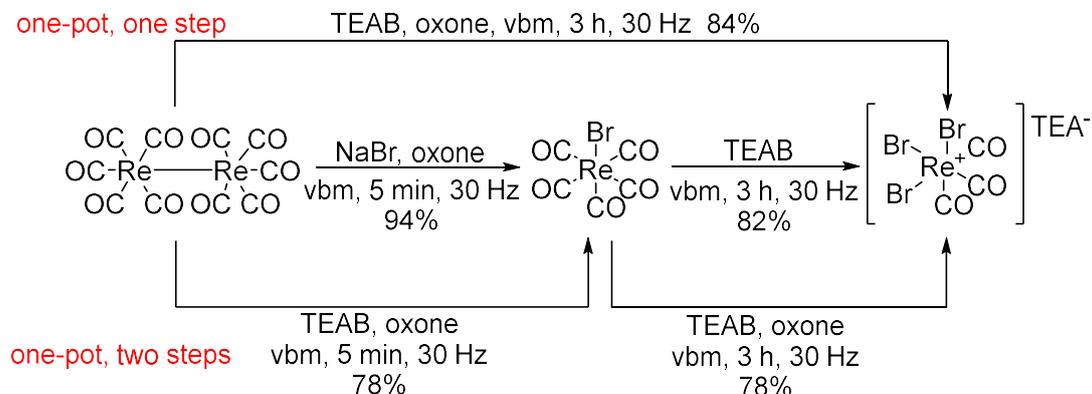
**Schéma 5** : Synthèse de complexes  $[\text{Cr}(\text{ACIM})_3]$  par mécano-chimie.

Dans le groupe 6, les complexes de molybdène synthétisés par mécano-chimie sont plus représentés que leurs homologues de chrome. Il faut ainsi citer les travaux d'Užarevic sur les complexes de molybdène salicylidène.<sup>57-58</sup> S'inspirant de ces travaux, l'équipe de Cindrić et de Agustin propose la mécanosynthèse de complexes de molybdène portant des ligands dérivés de base de Schiff (**Schéma 6**).<sup>59</sup> Par mécano-chimie, ils arrivent à doubler le rendement final de leur composé par rapport à la synthèse en solution tout en réduisant le temps de réaction de 4h à 30 min.



**Schéma 6** : Mécanosynthèse de complexes de molybdène.

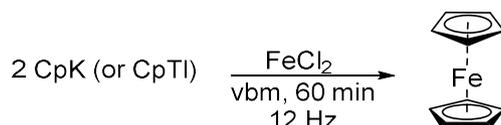
Pour le groupe 7, il y a quelques exemples de synthèse de complexes par mécanochemie.<sup>60-61</sup> En 2014, Friščić *et al.* proposent la synthèse multi-étapes de complexes de rhénium carbonylés (**Schéma 7**).<sup>62</sup> Cette méthode orthogonale permet l'accès à un composé organométallique difficile à obtenir en solution de manière rapide et sans solvant. De plus, l'oxone® remplace les oxydants toxiques et dangereux couramment utilisés en solution (HCl, HNO<sub>3</sub>).



**Schéma 7** : Différentes voies de synthèse pour l'accès à un complexe de rhénium.

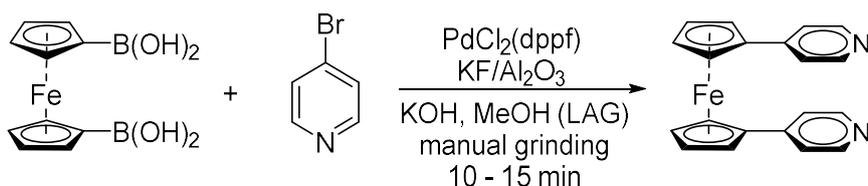
### c. Synthèse des complexes du groupe 8 par mécanochemie

Il y a dans la littérature quelques exemples de mécanosynthèse de complexes de fer, en particulier de dérivés du ferrocène. Dès 1999, l'équipe de Makhaev propose la synthèse de ferrocènes au broyeur vibrant en mettant en réaction du chlorure de fer(II) et un sel de cyclopentadiényle (**Schéma 8**).<sup>63</sup>



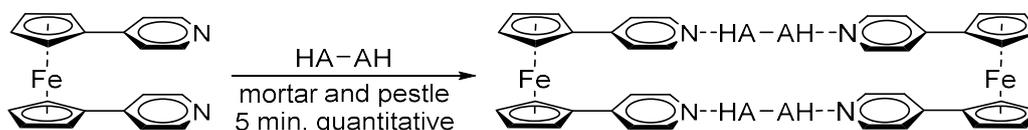
**Schéma 8** : Première synthèse de ferrocène par mécanochemie.

A la suite de cette réaction, ces travaux furent poursuivis par de nombreux groupes sur différents ferrocènes substitués.<sup>64-68</sup> Le groupe de Braga réalise ainsi la formation de complexes pyridine-ferrocène par couplage de Suzuki en partant du ferrocène présentant 2 acides boroniques (**Schéma 9**).<sup>69-71</sup> Ce double couplage carbone-carbone est réalisé au mortier en seulement 15 min.



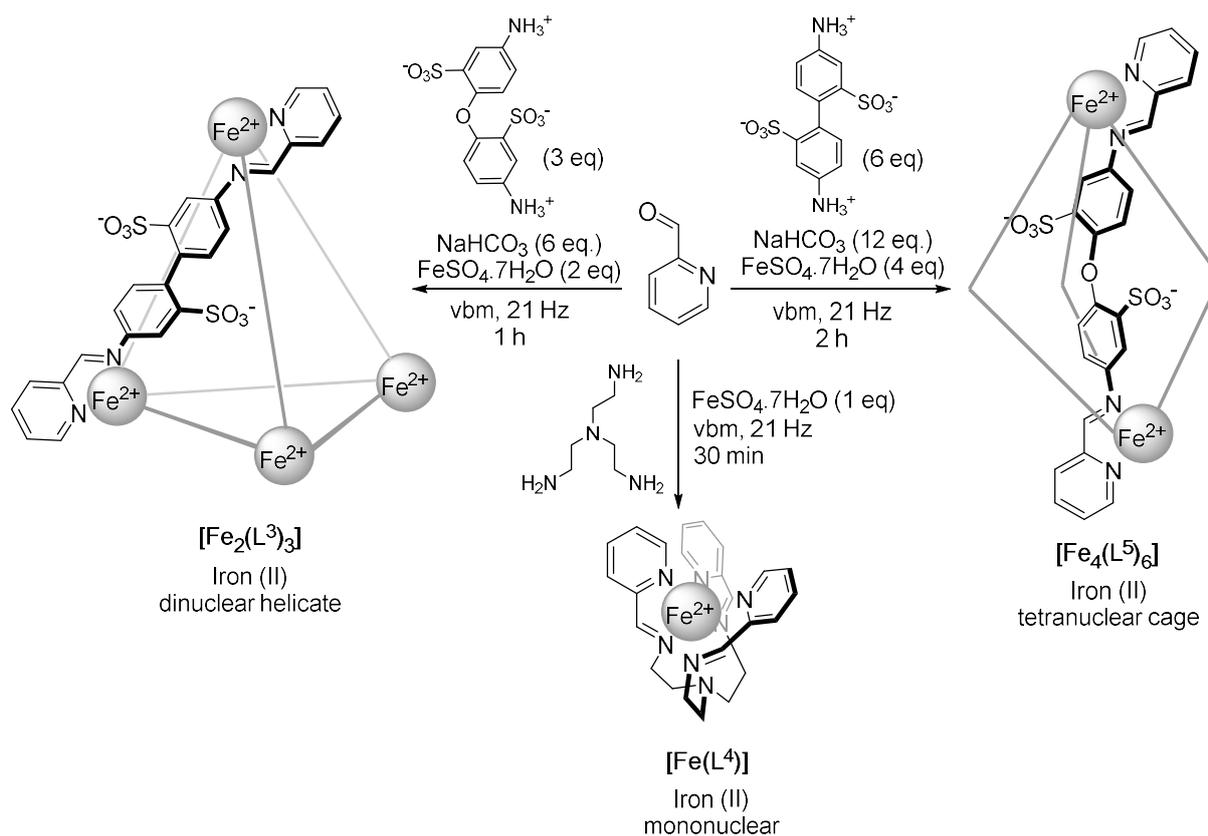
**Schéma 9** : Synthèse de complexes pyridines-ferrocènes.

A la suite de ces travaux, Braga *et al.* réalisent la mécanosynthèse d'un macrocycle supramoléculaire en couplant un diacide (acide fumarique, acide succinique) avec le complexe pyridine-ferrocène synthétisé précédemment.<sup>72-73</sup> Les liaisons hydrogènes nécessaires sont formées au mortier en seulement 5 min (**Schéma 10**).



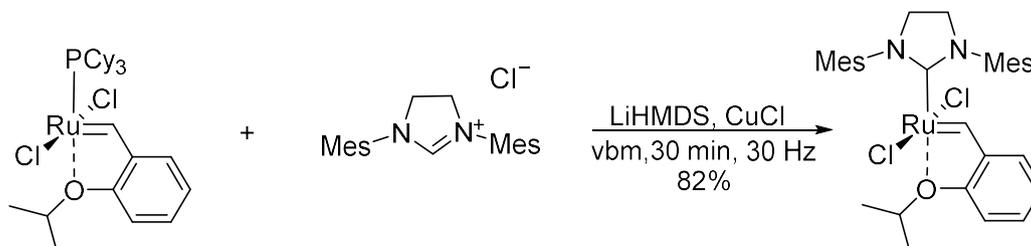
**Schéma 10** : Formation d'un macrocycle supramoléculaire.

Cependant, la mécano-chimie ne s'applique pas uniquement aux complexes de type ferrocène. En 2015, Giri *et al.* montrent qu'il est possible de réaliser l'auto-assemblage de différents complexes supramoléculaires de fer au broyeur vibratoire (**Schéma 11**).<sup>74</sup> En adaptant les conditions réactionnelles (temps de réaction, type d'amines), ils obtiennent trois composés métallosupramoléculaires. Ces composés peuvent être synthétisés de manière monotopique et simultanée, en mettant en jeu les différents réactifs dans un seul réacteur. Ainsi, ces complexes supramoléculaires sont obtenus par une réaction sans solvant, et impliquant trente-huit composants.



**Schéma 1** : Synthèse de complexes supramoléculaires de fer.

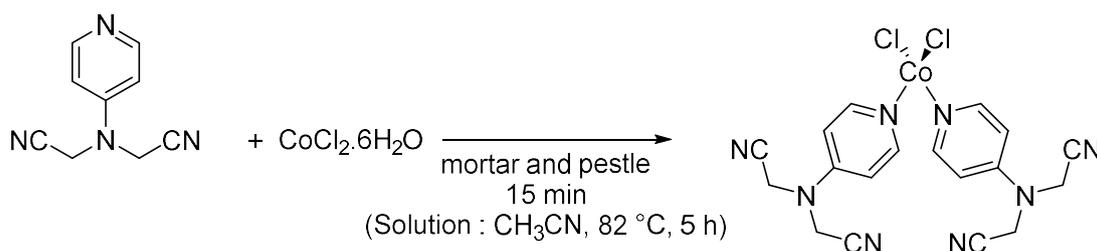
Au contraire de leur homologue de fer, la synthèse par mécanochemie de complexe de ruthénium est peu développée.<sup>75</sup> En 2019, l'équipe de Grela synthétise par mécanochemie des catalyseurs de métathèse de seconde génération par échange de ligands.<sup>76</sup> En mettant en réaction le catalyseur de première génération avec le sel d'imidazolium correspondant en présence de LiHMDS et de chlorure de cuivre au broyeur vibrant pendant 30 min, l'équipe obtient le catalyseur désiré sans utiliser de solvant toxique (dichlorométhane, hexane) (**Schéma 12**).



**Schéma 12** : Synthèse du catalyseur de Hoveyda-Grubbs de seconde génération par mécanochemie.

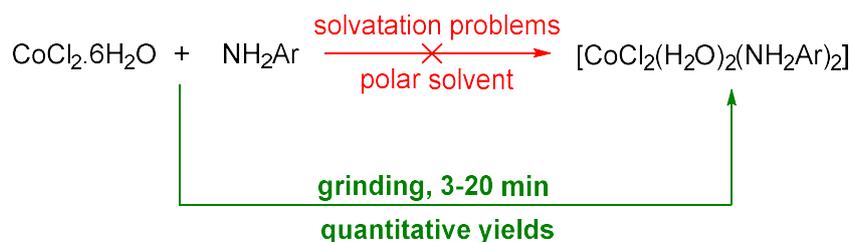
#### d. Synthèse des complexes du groupe 9 par mécanochemie

Le premier complexe de cobalt synthétisé par mécanochemie a été présenté par l'équipe de Kato en 1991.<sup>77</sup> Ce complexe cobalt/bipyridine est synthétisé en faisant réagir de la montmorillonite de cobalt et des précurseurs de ligands bipyridine au mortier. Dès lors, on recense plusieurs papiers présentant des complexes de cobalts mécanosynthétisés.<sup>60, 78-82</sup> En 2013, Ni *et al.* réalisent la synthèse de différents complexes métalliques à base de ligands 4-[*N,N*-bis(2-cyanoéthyl)amino]pyridine (CEAP) dont des complexes de cobalt.<sup>83</sup> La comparaison entre les deux méthodes (mécanochemie et solution) montre que la mécanochemie permet de diminuer drastiquement le temps de réaction (**Schéma 13**).



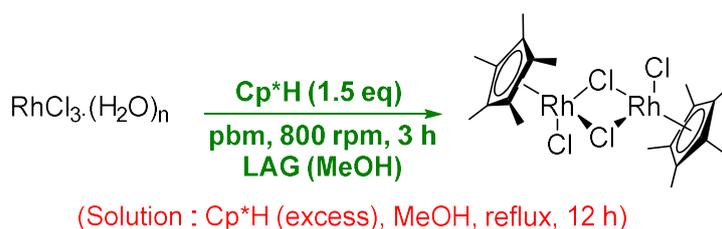
**Schéma 13** : Mécanosynthèse de complexe  $[\text{CoCl}_2(\text{CEAP})_2]$ .

L'équipe de Liu synthétise une série de complexes de cobalt portant des ligands anilines.<sup>84</sup> Il apparaît que dans les solvants polaires fréquemment utilisés, au lieu de former les complexes désirés, les ions  $\text{Co}^{2+}$  sont solvatés et les ligands restent libres. Ces problèmes de solvation sont résolus par mécanochemie et les composés sont tous obtenus avec des rendements quantitatifs (**Schéma 14**).



**Schéma 14** : Résolution des problèmes de solvataion grâce à la mécano-chimie.

La mécanosynthèse des complexes de rhodium est apparu plus récemment. En 2015, l'équipe de Bolm publie la synthèse du dimère de rhodium  $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$  au broyeur planétaire en seulement 3 h avec un rendement élevé (87%) (**Schéma 15**).<sup>85</sup> En solution, ces complexes sont généralement synthétisés dans du méthanol à reflux pendant plusieurs heures et avec des rendements modérés (inférieurs à 50%).

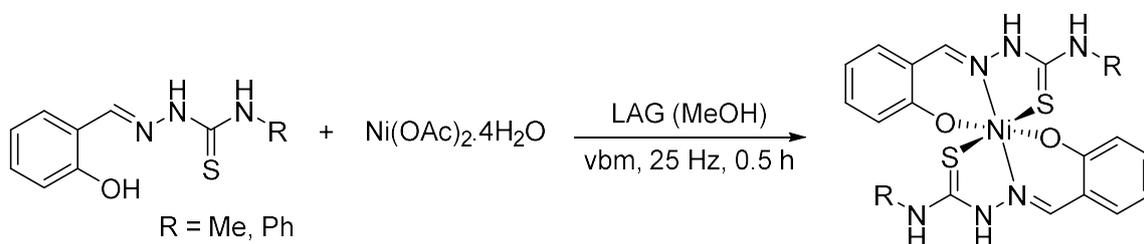


**Schéma 15** : Première synthèse de complexe de rhodium par mécano-chimie.

La mécano-chimie peut également influencer le polymorphisme des complexes métalliques. L'équipe de Hernández le démontre en 2018 avec la synthèse du catalyseur de Wilkinson  $[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3]$  au broyeur vibrant.<sup>86</sup> En effet, la structure cristalline de ce complexe varie fortement en fonction de la quantité de solvant utilisée. Ainsi, lors de la réaction en solution, le complexe adoptera différentes structures cristallines. Or, la méthode mécano-chimique n'utilisant pas ou peu de solvant permet de contrôler la cristallisation du complexe et d'obtenir une structure cristalline précise et différente de celle obtenue en solution.

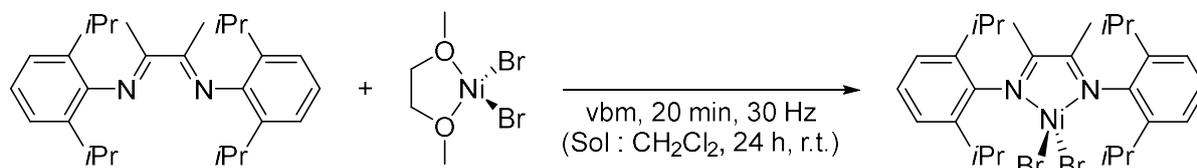
### e. Synthèse des complexes du groupe 10 par mécanochemie

Les métaux du groupe 10 (nickel, palladium, platine) sont toujours très utilisés en chimie organométallique, notamment grâce à leurs propriétés catalytiques. Dès 1997, des exemples de synthèse de complexe de nickel par mécanochemie apparaissent dans la littérature.<sup>63, 82, 87</sup> En 2012, Barbour *et al.* synthétisent au mortier le complexe cristallin  $[\text{NiCl}_2(4\text{-PhPy})] \cdot \text{MeOH}$ .<sup>88</sup> A l'inverse, la réaction en solution ne fournit que le complexe amorphe. Cet effet sur la cristallinité du complexe est retrouvé dans les travaux de l'équipe de Cindrić.<sup>89</sup> Lors de la synthèse des complexes de nickel salicylaldéhyde 4-méthyle et 4-phénylthiosemicarbazone, trois géométries différentes, dépendantes de la méthode d'activation choisie (solution, mécanochemie ou électrochimie), sont obtenues. La synthèse en solution donne la géométrie tétraédrique (méthyle) ou planaire (phényl), l'électrochimie la géométrie planaire (phényl) ou octaédrique (méthyle) et la mécanochemie uniquement la géométrie octaédrique (**Schéma 16**).



**Schéma 16** : Synthèse de complexes de nickel-salicylaldéhyde thiosemicarbazone.

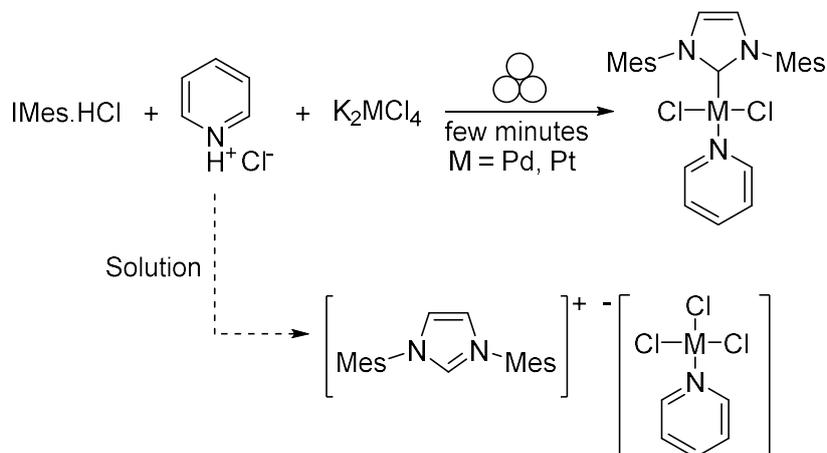
Le groupe de James a démontré que la synthèse de complexes de nickel portant un ligand de type salen est possible.<sup>90</sup> Cette synthèse ne nécessite pas de purification entre la formation du ligand et la formation du complexe (synthèse monotope). Ces complexes seront ensuite synthétisés en quantité importante par extrusion réactive.<sup>25</sup> En 2014, Duarte *et al.* proposent une alternative à la synthèse des complexes de Brookhart  $\alpha$ -diimine, compliquée à réaliser en solution (**Schéma 17**). En mettant en réaction la diimine désirée et le précurseur  $[\text{NiBr}_2(\text{DME})]$  au broyeur vibrant pendant 20 min, ils se sont affranchis de l'utilisation de techniques de Schlenk et d'agitation dans le dichlorométhane pendant 24 h.



**Schéma 17** : Mécanosynthèse de complexe nickel- $\alpha$ -diimine.

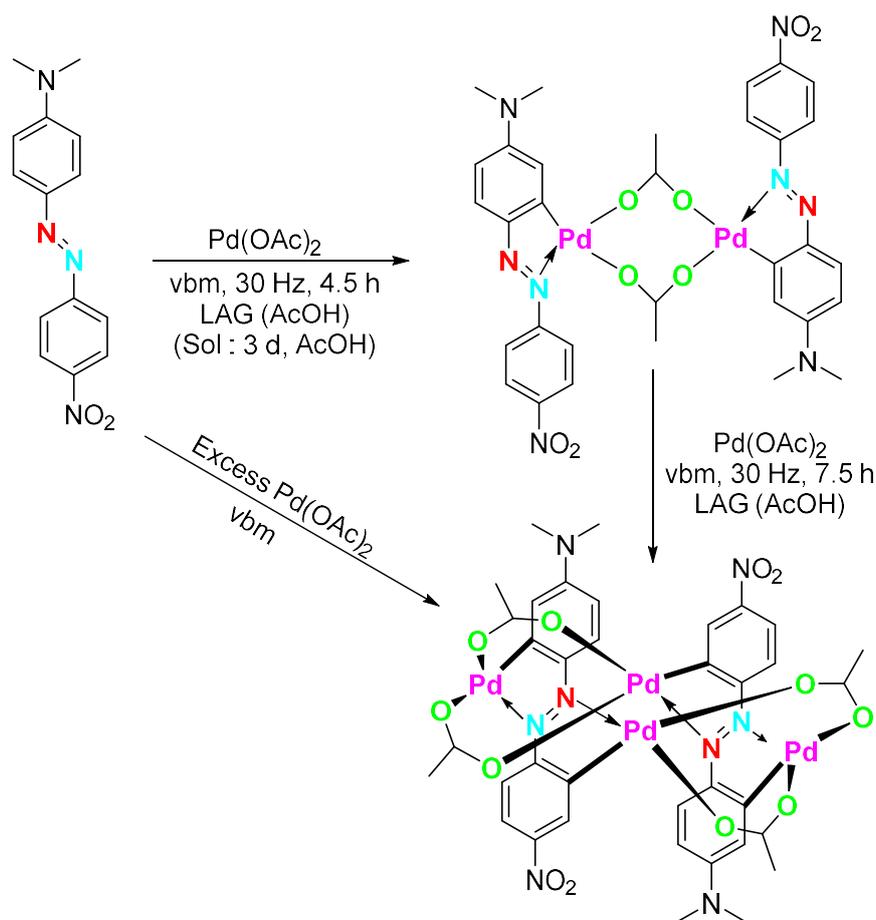
En 2002, l'équipe de Pecharsky synthétise pour la première fois par mécanochemie un complexe de platine portant des ligands phosphines.<sup>91</sup> Ce complexe est synthétisé au broyeur vibrant, sans solvant et ne forme pas de sous-produits tels que de l'oxyde de triphénylphosphine, à l'inverse de la synthèse en solution. A partir de 2010, les phosphines seront remplacées par des ligands NHC dans la synthèse de complexes de platine et de palladium.<sup>92-95</sup> En 2015, l'équipe de Lusi synthétise des composés de type PEPSI (pyridine-

enhanced precatalyst preparation stabilization and initiation) au mortier/pilon (**Schéma 18**). Elle observe que, dans ce cas, seule l'activation mécanique permet la formation d'une liaison NHC-métal alors que l'activation thermique ne permet que la formation du sel métallique anionique ayant comme contre-ion le sel d'imidazolium.



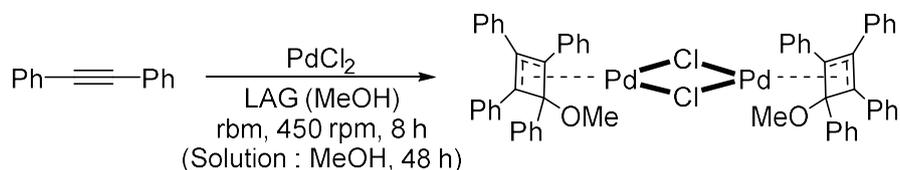
**Schéma 18** : Comparaison de la synthèse de complexes de type PEPSI en solution et par mécanochemie.

Ćurić *et al.* publient des travaux sur la synthèse de complexes de palladium à base de ligands azobenzènes.<sup>96-97</sup> Notamment, en utilisant du 4'-(*N,N*-diméthylamino)-4-nitroazobenzène, un tétramère de palladium est obtenu lorsqu'un excès d'acétate de palladium est utilisé (**Schéma 19**). Ce composé tétramérique, à la différence du dimérique, ne peut être obtenu en solution, montrant ainsi que la mécanochemie permet l'accès à des composés inédits.



**Schéma 18** : Synthèse de complexes di- et tétracyclopalladiés par mécano-chimie.

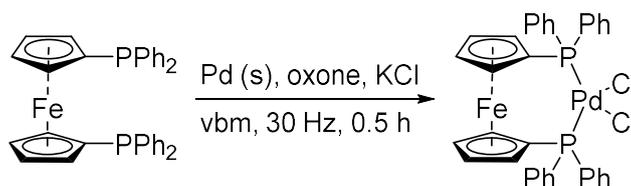
En 2018, le groupe de Balakrishna décrit la formation de complexes dimériques de palladium cyclobutényles par activation mécanique.<sup>98</sup> La réaction de deux équivalents de diphénylacétylène avec un équivalent de chlorure de palladium pendant 8 h au broyeur rotatif (rbm) en présence de méthanol comme additif liquide fournit le complexe (**Schéma 20**). Lors des essais en solution, seules les réactions dans les alcools donnent les composés désirés, mais après 48 h de réaction. A l'inverse, dans les solvants aprotiques (acétonitrile, THF), seule la coordination des solvants sur le palladium est observée.



**Schéma 20** : Mécanosynthèse de composés palladocyclobutényles.

Afin de tester la possibilité d'utiliser des métaux au degré d'oxydation zéro pour former directement des complexes d'intérêt, Frišćić et son équipe font réagir du dppf (diphénylphosphinoferrocène) avec du palladium(0), du chlorure de potassium et un oxydant (**Schéma 21**).<sup>99</sup> L'oxydant utilisé dans ce cas est de l'oxone® qui remplace les oxydants plus

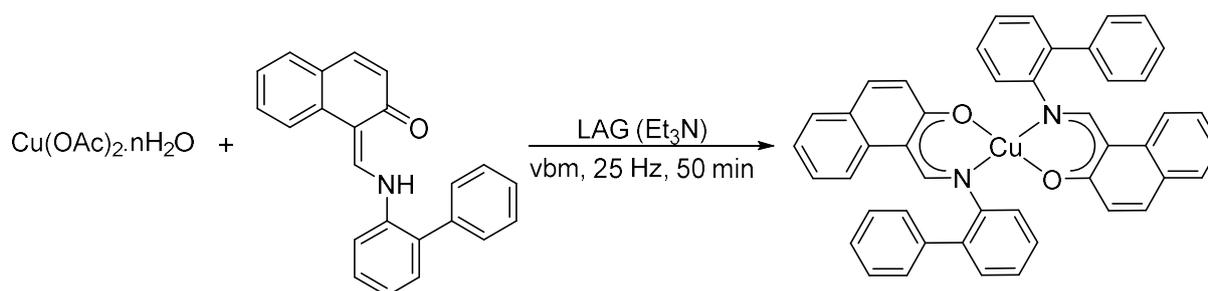
toxiques et dangereux, habituellement utilisés en solution. En seulement 30 min, le complexe de palladium(II) [PdCl<sub>2</sub>(dppf)] est obtenu après simple filtration.



**Schéma 21** : Synthèse du complexe [PdCl<sub>2</sub>(dppf)] au broyeur vibrant.

#### f. Synthèse des complexes du groupe 11 par mécanochemie

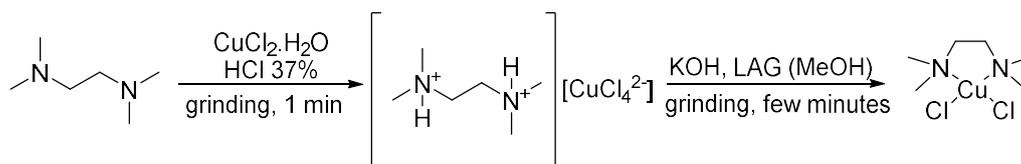
Les complexes des métaux de transitions du groupe 11 (cuivre, argent et or) sont très étudiés en chimie organométallique pour leurs propriétés biologiques et catalytiques. L'étude de leur synthèse par mécanochemie a rapidement intéressé les chimistes. Le cuivre, moins cher, fut le premier métal utilisé pour la synthèse de complexes au broyeur.<sup>82</sup> La difficulté des réactions pour la synthèse de complexes organocuprates en solution a amené de nombreux chimistes à s'intéresser à la mécanochemie.<sup>87, 90, 100-101</sup> L'équipe de Bowmaker a travaillé sur la synthèse de complexes de cuivre thiocyanate portant des ligands phosphines ou des complexes de cuivre-pyridine.<sup>102-104</sup> Les complexes de cuivre(II) étant très instables dans l'eau, ils étaient impossibles à synthétiser dans ce solvant. La mécanochemie, même en présence d'une faible quantité d'additif liquide, permet d'obtenir ces complexes en limitant leur décomposition. En 2011, Cinčić *et al.* développent une méthode plus rapide et plus efficace pour la synthèse de complexes de cuivre portant des ligands 1-[(2-biphénylamino)méthyle]naphthalen-2(1H)-one.<sup>80</sup> En mettant en présence d'acétate de cuivre, le ligand libre et une petite quantité de triéthylamine, il obtient le complexe de cuivre correspondant au broyeur vibrant en 50 minutes réduisant par deux le temps nécessaire en solution (méthanol à reflux pendant 2 h) (**Schéma 22**).



**Schéma 22** : Mécanosynthèse de complexes de cuivre 2-hydroxy-1-naphtaldéhyde.

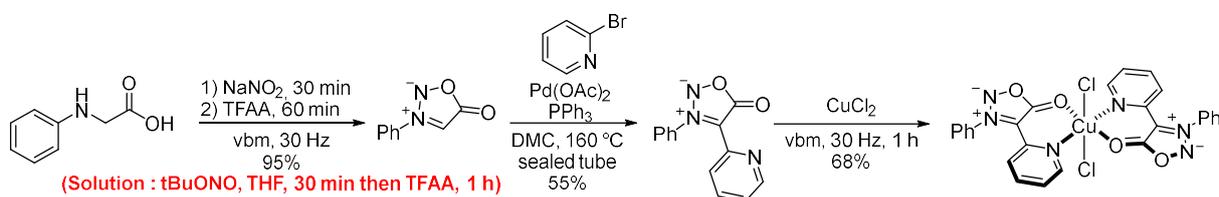
Dans la même idée, l'équipe de Rujas améliore également la synthèse de complexes de cuivre grâce à la mécanochemie.<sup>105</sup> En faisant réagir une dialkyléthylamine avec du chlorure de cuivre(II) en présence de HCl, une déhydrochlorination suivi de la chélation de la diamine sur le cuivre, enchaînement qui n'avait jamais été réalisé en solution, permet d'obtenir le complexe désiré (**Schéma 23**). Il est important de noter que la réaction directe de la diamine

et du chlorure de cuivre(II) pourrait conduire à la formation de polymères de coordination, en plus du complexe désiré. Cette synthèse en 2 étapes permet donc d'éviter ce problème.



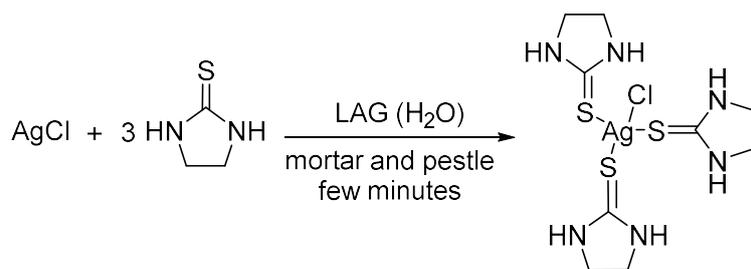
**Schéma 23** : Première exemple de synthèse d'un complexe de cuivre à partir d'un sel cristallin.

Comme vu en introduction, notre équipe s'est intéressée à la synthèse de complexes NHC de cuivre par mécano-chimie.<sup>93, 106</sup> Forte de cette expérience, notre équipe a développé la synthèse au broyeur vibrant de complexe de cuivre impliquant une sydnone comme ligand.<sup>78</sup> La voie de synthèse a été développée presque exclusivement au broyeur vibrant, depuis la synthèse du précurseur jusqu'à l'obtention du complexe de cuivre (**Schéma 24**). La première étape consiste à réaliser la nitrosation de la *N*-phénylglycine avec le nitrite de sodium, puis de cycliser l'intermédiaire par action de l'anhydride trifluoroacétique. Une pyridine est ensuite introduite sur le carbone de la sydnone, pour obtenir un ligand bidentate. Bien que ce couplage de Heck ne soit pas réalisé au broyeur, il faut noter que le solvant toxique habituellement utilisé a été remplacé par le diméthylcarbonate, solvant éco-compatible. Ce ligand est ensuite broyé en présence de chlorure de cuivre pour l'obtention d'un complexe de cuivre octaédrique inédit.



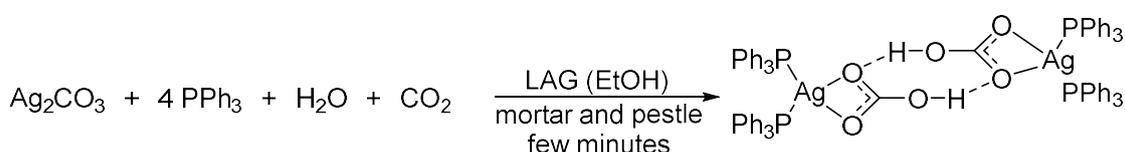
**Schéma 24** : Voie de synthèse pour l'obtention de complexe sydnone-cuivre.

En 2006, Llopiz *et al.* synthétisent des imidazolates d'argent, entre autres, par mécano-chimie.<sup>107</sup> En broyant au mortier et au pilon de l'oxyde d'argent avec de l'imidazole, un produit cristallin est obtenu. Il est intéressant de noter que la mécano-chimie permet d'obtenir une forme polymorphique différente de celles qui sont obtenues habituellement en solution. Selon leur forme polymorphique, les complexes auront des propriétés physiques différentes, ce qui permettra de les utiliser pour diverses applications. A l'image de ses travaux sur le cuivre, l'équipe de Bowmaker utilise la mécano-chimie pour synthétiser des complexes d'argent thiourée ou thiocyanate (**Schéma 25**).<sup>108-110</sup> La mécanosynthèse permet de s'affranchir des effets de solvants. En effet, plusieurs formes cristallines, incluant des molécules de solvant, peuvent se retrouver en équilibre en solution, ce qui rend difficile l'analyse. Ainsi, la synthèse sans solvant permet de passer outre ce problème.



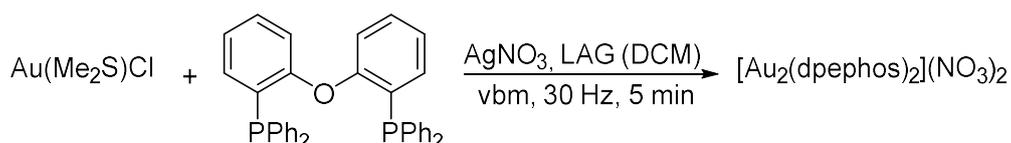
**Schéma 25** : Mécanosynthèse de complexes d'argent thiourées.

En 2011, la même équipe décrit la synthèse d'un complexe bi-carbonate d'argent au mortier.<sup>111</sup> Les réactifs utilisés lors de cette réaction sont le carbonate d'argent, la triphénylphosphine, l'eau et le dioxyde de carbone, le tout en présence d'éthanol comme additif liquide (**Schéma 26**). Les sources d'H<sub>2</sub>O et de CO<sub>2</sub> sont atmosphériques montrant que les gaz sont utilisables en mécano chimie.



**Schéma 26** : Utilisation de gaz en mécano chimie pour la synthèse d'un complexe d'argent.

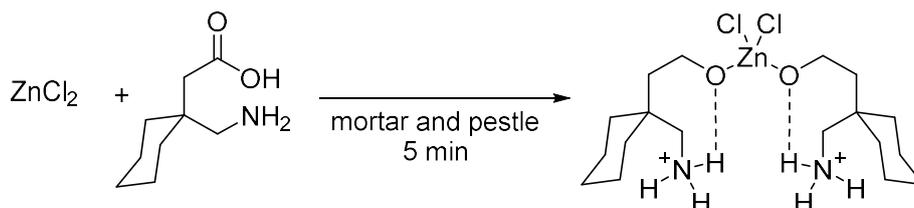
Notre équipe a décrit les premières synthèses par mécano chimie de complexes NHC-argent.<sup>93, 112-113</sup> Certains de ces complexes ont été transmétallés par mécano chimie pour obtenir les composés NHC-or correspondants. Les complexes d'or sont moins décrits dans la littérature que leurs homologues du groupe 11.<sup>99, 114-115</sup> Il faut néanmoins citer les travaux de Déak, qui décrivent la synthèse de dimères d'or possédant des propriétés lumineuses. Ces complexes sont formés au broyeur vibrant en présence d'une faible quantité de dichlorométhane et de nitrate d'argent (**Schéma 27**).



**Schéma 27** : Synthèse de complexes d'or lumineuses par mécano chimie.

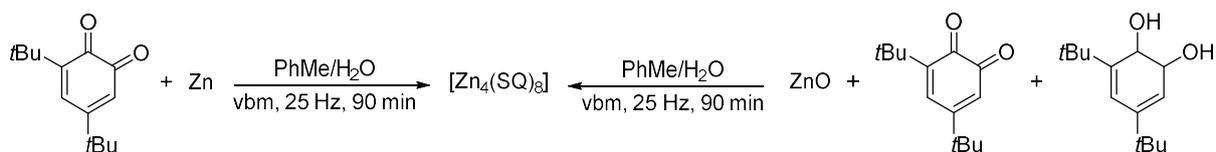
### g. Synthèse de complexes impliquant d'autres métaux par mécanochemie

Parmi les métaux du groupe 12, les complexes de zinc sont les plus synthétisés par mécanochemie, même si l'on retrouve aussi des exemples de complexes de cadmium et de mercure.<sup>83, 90, 107</sup> En 2008, l'équipe de Braga utilise la gabapentine, un principe actif neuroleptique, comme ligand pour la formation d'un complexe de zinc.<sup>101</sup> Ce dernier étant un métal abondant dans le corps humain, une future utilisation thérapeutique est à envisager. Le complexe est préparé au mortier en broyant le chlorure de zinc avec la gabapentine pendant 5 min (**Schéma 28**).



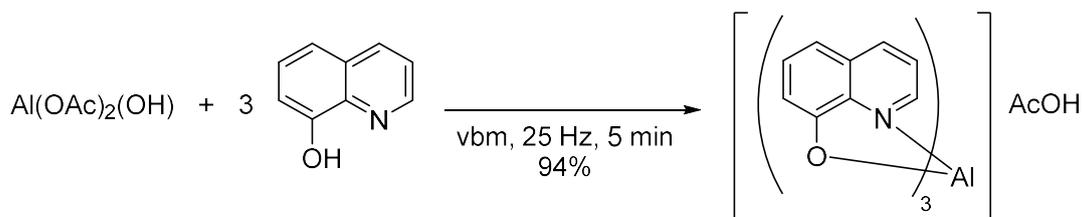
**Schéma 28** : Synthèse d'un complexe de zinc avec un ligand bioactif par mécanochemie.

L'oxydation de métaux bruts (à un état d'oxydation 0) nécessite de se placer à des hautes températures et d'utiliser des oxydants corrosifs (HCl, HNO<sub>3</sub>). Friščić *et al.* ont prouvé que la mécanochemie permet de résoudre ce problème.<sup>116</sup> En effet, un tétramère de zinc peut être synthétisé à partir du zinc métallique et sans oxydant dangereux (**Schéma 29**). En broyant pendant 90 minutes de la 3,5-di-*tert*-butyl-*ortho*-quinone (SQ) avec du zinc en présence de toluène et d'eau (additifs liquides), le tétramère [Zn<sub>4</sub>(SQ)<sub>8</sub>] avec le zinc dans son état d'oxydation (+II) est obtenu. Il est également possible d'isoler le même composé en partant de l'oxyde de zinc(II), de SQ et du catéchol. Dans ce cas, c'est le catéchol qui est oxydé par mécanochemie.



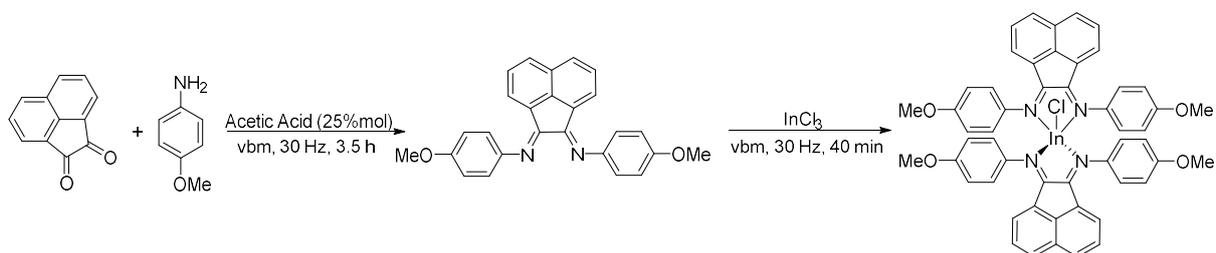
**Schéma 29** : Oxydation de zinc par mécanochemie.

Il y a deux exemples dans la littérature de complexes d'aluminium synthétisés par mécanochemie. Le premier composé, un complexe d'aluminium portant des ligands 8-hydroxyquinolates pouvant être utilisés comme matériaux pour la fabrication de LEDs, est synthétisé au broyeur vibrant par l'équipe de James en 2012.<sup>117</sup> Ce composé est obtenu sans purification supplémentaire et en grande quantité (50 g). Le second exemple, dans lequel l'atome d'aluminium forme un complexe avec des ligands 1,3-bis(triméthylsilyl)allyle, est proposé par le groupe de Rheingold (**Schéma 30**).<sup>118</sup>



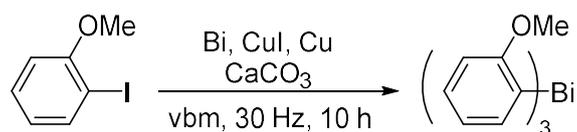
**Schéma 30** : Mécanosynthèse d'un complexe d'aluminium.

Le groupe de Garcia s'est intéressé à la mécanosynthèse de complexes d'indium bis(arylimino)acenaphtenes.<sup>119-120</sup> Il forme le ligand par double condensation de la *para*-méthoxyaniline sur l'acetaphtylenedione en présence d'acide acétique en quantité catalytique au broyeur vibrant. Puis le ligand est broyé avec du chlorure d'indium(III) pour obtenir le complexe désiré (**Schéma 31**).



**Schéma 31** : Synthèse de complexes d'indium par mécano-chimie.

Suzuki *et al.* décrivent la synthèse en phase solide de triarylbismuthanes.<sup>121</sup> Habituellement, la méthode en solution implique l'utilisation d'un organomagnésien ou d'un organolithien, entraînant des problèmes de sécurité et de toxicité. La mécano-chimie permet de s'affranchir de ces composés dangereux. La formation des complexes est réalisée en coordonnant des halogénures d'aryle sur du bismuth métallique en présence de cuivre (**Schéma 32**).



**Schéma 32** : Formation de triarylbismuthanes par synthèse en phase solide.

En 2015, l'équipe de Lewinski synthétise au broyeur vibrant un hybride de la pérovskite de plomb.<sup>122</sup> L'utilisation de la mécano-chimie permet d'améliorer le temps de réaction et de s'affranchir de l'utilisation de solvant. De plus, le composé obtenu par mécano-chimie possède une structure cristalline particulière, permettant d'obtenir de meilleures efficacités lors de son incorporation dans les cellules solaires.

#### *h. Conclusion*

La mécanochemie présente un réel intérêt pour la synthèse de complexes organométalliques. Les arguments en faveur de ce type d'activation sont nombreux : faible quantité d'additif liquide, diminution du temps de réaction, augmentation du rendement. De plus, la mécanochemie peut permettre d'accéder à des structures cristallines différentes de celles rencontrées habituellement en solution. La nécessité de proposer des méthodes de synthèse simples des complexes métalliques et l'utilisation grandissante de ces derniers en catalyse pose la mécanochemie comme une méthode d'activation à développer pour les années à venir.

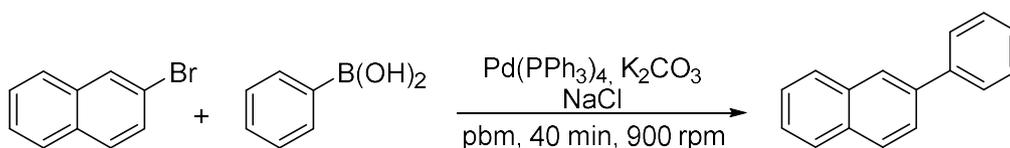
### III- Mécanochemie et catalyse métallique

#### *a. Introduction*

Comme vu dans la partie précédente, la catalyse fait partie des douze principes de la chimie verte.<sup>46-47</sup> Son utilisation permet d'accélérer les réactions, voire de réaliser des réactions impossibles sans catalyseur. En plus d'une augmentation de productivité et de protéger l'environnement, les chimistes ont accès *via* la catalyse, impliquant des métaux de transitions notamment, à un large panel de réactions chimiques pour résoudre leurs problèmes de synthèses. Cependant, l'utilisation de ces catalyseurs est encore à améliorer en réduisant la quantité de solvant utilisée notamment. De plus, la sensibilité de certains catalyseurs aux conditions environnementales nécessite l'utilisation de montages réactionnels parfois longs et compliqués à mettre en place (grands ballons de réaction, solvants distillés, mise sous atmosphère inerte, chauffage). C'est pourquoi, depuis une vingtaine d'années, les chimistes utilisent la synthèse en phase solide afin d'atténuer ou de résoudre ces problèmes.<sup>39, 123-125</sup> Ces derniers ont ainsi développé de nouvelles conditions de synthèse par mécanochemie pour la catalyse en obtenant parfois des réactivités différentes de celles obtenues en catalyse classique. Dans cette partie seront présentées les dernières avancées combinant mécanochemie et catalyse par les métaux de transitions.

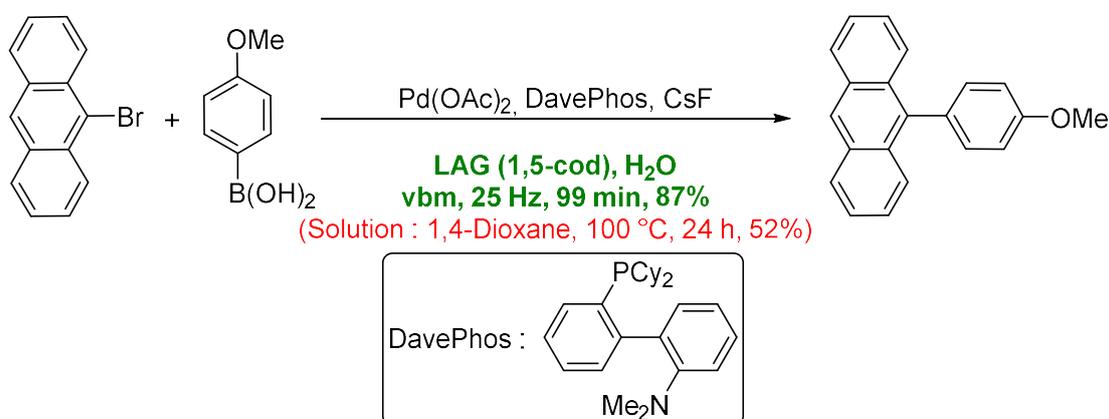
#### *b. Réactions palladocatalysées*

Le palladium est le métal le plus utilisé en catalyse en solution, notamment dans la formation de liaisons C-C ou C-N très recherchées en chimie organique. Il apparaît alors logique de retrouver de nombreux exemples de couplage pallado-catalysé par mécanochemie. Parmi ces couplages, l'un des plus connus est le couplage de Suzuki-Miyaura. Dès 2000, Peters *et al.* proposent le couplage d'arènes par une réaction de Suzuki sans solvant (**Schéma 33**).<sup>126</sup> la réaction entre l'acide phénylboronique, divers arènes halogénés, tels que le bromonaphtalène, en présence de palladium tetrakis triphénylphosphine, de base et de chlorure de sodium, est réalisée au broyeur planétaire (900 rpm) en seulement 40 min. Le sel de sodium est utilisé comme additif solide pour diminuer la viscosité du milieu réactionnel et ainsi favoriser l'agitation. Ainsi, le produit de couplage est obtenu avec un rendement de 96%.



**Schéma 33** : Couplage de Suzuki sans solvant.

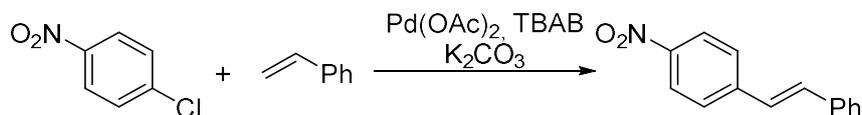
Par la suite, de nombreux chimistes ont présenté des conditions mécano-chimiques pour la réaction de Suzuki-Miyaura.<sup>127-129</sup> Parmi ceux-ci, la méthode développée par le groupe d'Ito est particulièrement remarquable.<sup>130</sup> Ce dernier utilise des oléfines comme additif liquide original lors des couplages et améliore ainsi la vitesse et le rendement de la réaction (**Schéma 34**). Cela permet également de réaliser la montée en échelle pour une quantité de produit d'environ 2 grammes. Le rôle de l'additif liquide est primordial puisqu'il permet d'éviter la formation de nanoparticules de palladium qui entraîne la désactivation du catalyseur.



**Schéma 34** : Utilisation d'oléfines dans la réaction de Suzuki.

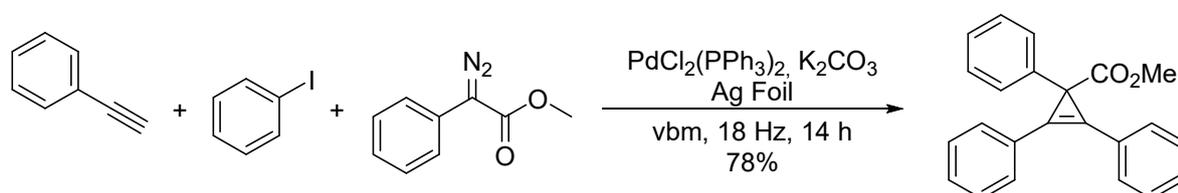
La réaction de Mizoroki-Heck et ses dérivées ont également été très étudiées par les mécano-chimistes.<sup>131-134</sup> Comme vu en introduction de cette thèse, notre équipe a décrit la réaction de Mizoroki-Heck au broyeur vibrant en utilisant le polyéthylène glycol comme additif de broyage. Su *et al.* proposent dans leur méthode la comparaison des rendements de formation du (*E*)-stilbène par couplage de Mizoroki-Heck entre différentes conditions réactionnelles (solution, mortier, broyeur, et phase solide chauffée) (**Tableau 2**).<sup>135</sup> Parmi ces conditions, l'utilisation du broyeur permet d'obtenir le rendement le plus élevé (91%) en 1 h (**Entrée 3**). En comparaison, la réaction en solution fournit un rendement de seulement 45% après 8 heures (**Entrée 1**), et lorsque l'on chauffe le milieu en phase solide (sans agitation), uniquement des traces de produit sont observées (**Entrée 4**). Enfin, l'équipe de Su n'obtient pas de composé lors d'un broyage manuel (au bout de 1 h). Cela démontre que l'amélioration des techniques de broyage est un grand pas dans le développement de la mécano-chimie.

**Tableau 2** : Comparaison des différentes méthodes d'activation lors du couplage de Mizoroki-Heck.



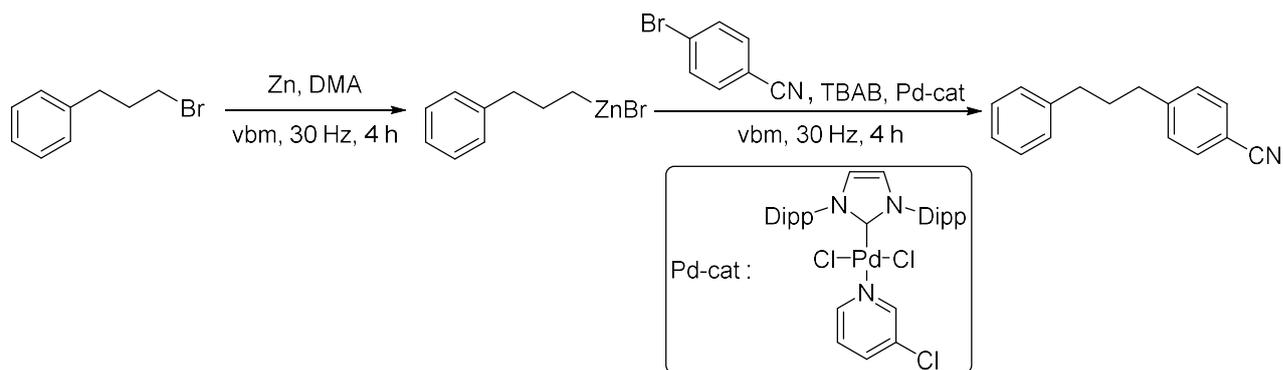
Entrée	Méthode d'activation	Conditions	Rendement (%)
1	Solution	DMF, 120 °C, 8 h	45
2	Mortier	-	0
3	Broyeur planétaire	pbm, 1290 rpm, 1 h	91
4	Chauffage en phase solide	120 °C	traces

Le couplage de Sonogashira est également l'une des réactions palladocatalysées les plus employées actuellement. Parmi les exemples de réaction de Sonogashira au broyeur,<sup>136-137</sup> l'équipe de Mack applique une méthode domino et monotope pour l'obtention de cyclopropènes tétrasubstitués (**Schéma 35**).<sup>138</sup> L'alcyne bi-substitué intermédiaire, obtenu après couplage de Sonogashira entre le phénylacétylène et l'iodobenzène, subit une cyclopropénation en présence de feuillets d'argent et de méthyldiazophénylacétate.



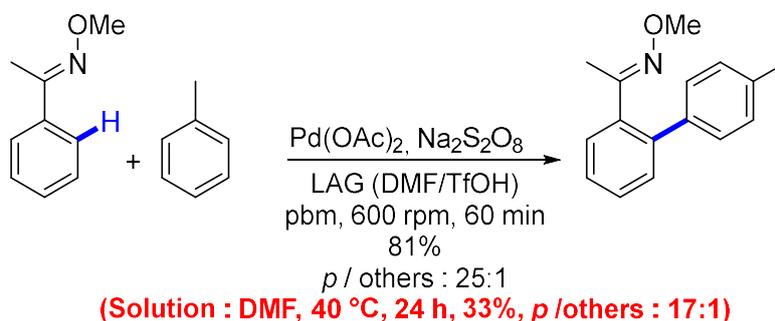
**Schéma 35** : Réaction monotope et domino pour la synthèse de cyclopropène.

A notre connaissance, il n'existe qu'un exemple de couplage de Negishi par mécano-chimie, décrit par l'équipe de Browne en 2018.<sup>139</sup> L'arène halogéné est dans un premier temps activé en organozincique au broyeur vibrant, puis le couplage de Negishi en présence d'un catalyseur de palladium-NHC fournit le produit désiré avec un rendement de 94% (**Schéma 36**). Cette méthode de couplage  $sp^3$ - $sp^2$  peut être réalisée de manière monotope de manière presque aussi efficace (78% contre 94% en deux étapes).



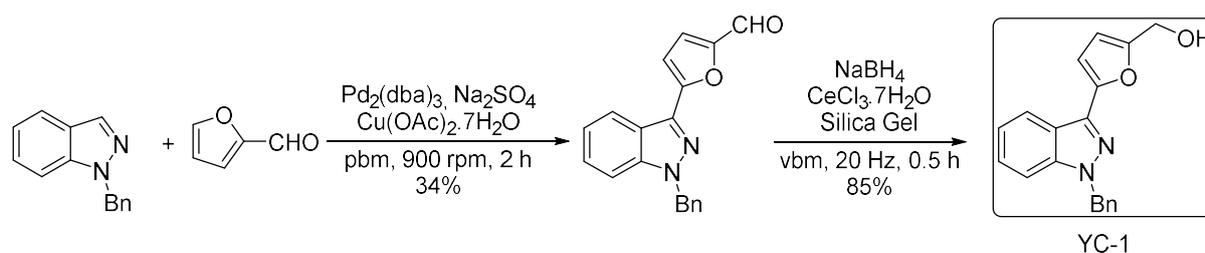
**Schéma 36** : Synthèse de complexes organozinciques suivie d'un couplage de Negishi par voie mécano-chimique.

L'activation directe de liaison C-H est essentielle dans la formation de nombreuses molécules d'intérêts en chimie organique et médicinale. Ainsi, de rares exemples de cette activation réalisés par mécano-chimie sont présents dans la littérature.<sup>140-143</sup> En 2016, les membres de l'équipe de Xu présentent la mécanosynthèse de composés diaryliques par activation C-H.<sup>131</sup> En utilisant un groupement directeur (anilide, oxime), la formation directe de la liaison C-C en position *para* est obtenue avec une bonne sélectivité (**Schéma 37**). A titre d'exemple, le composé arylé par un toluène est obtenu avec un rendement de 81% et une sélectivité pour la position *para* de 25:1 par rapport aux autres positions, ce qui offre une meilleure efficacité que la réaction réalisée en solution (33% avec une sélectivité de 17:1).



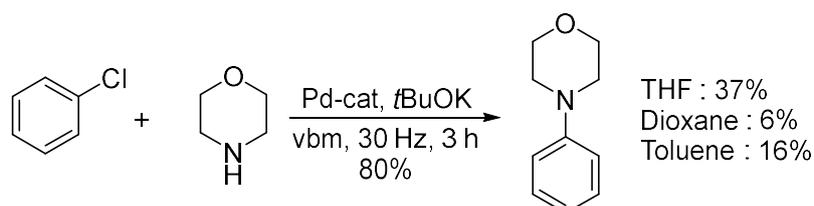
**Schéma 37** : Directe C-H arylation par mécano-chimie.

En 2019, Su *et al.* synthétisent une trentaine d'indazoles substitués en position 2 par activation de la liaison C-H.<sup>144</sup> En plaçant au broyeur planétaire l'indazole N-protégé en présence de furfural, de palladium, de base, d'acétate de cuivre et d'une faible quantité de phénanthroline comme additif, les composés désirés sont obtenus avec des rendements moyens à excellents (50 – 92%). De plus, cette méthode a pu être mise à profit dans la synthèse du composé YC-1 présentant une activité antitumorale, montrant ainsi que la mécano-chimie permet d'accéder rapidement à des composés d'intérêt thérapeutique (**Schéma 38**).



**Schéma 38** : Mécanosynthèse d'un antitumoral, le composé YC-1.

L'utilisation de palladium pour la création de liaisons C-N est également très étudiée en mécano chimie.<sup>145</sup> En 2019, le groupe de Browne réalise l'amination de la morpholine par couplage de Buchwald-Hartwig.<sup>146</sup> En mettant en présence l'aryle halogéné et la morpholine, le catalyseur de palladium de type PEPPSI vu précédemment (cf. **Schéma 36**) et une base au broyeur vibrant, l'arylation souhaitée est réalisée en seulement 3 h (**Schéma 39**). Il faut noter que le rendement de la morpholine est de 80% dans ce cas, alors que dans le même temps dans les différents solvants utilisés habituellement (THF, dioxane et toluène), il ne dépasse pas 37%. De plus, le rendement semble atteindre un pallier en solution, et reste bloqué à 37% (cas du THF) après 24 h. Au broyeur, la vitesse de réaction est très supérieure à la vitesse de désactivation du catalyseur, ainsi la réaction atteint une conversion totale avant que le catalyseur ne soit inactif. En solution, la réaction étant plus lente, il y a plus de catalyseur inactif dans le milieu, donc un palier est atteint avant que la réaction ne soit totale.

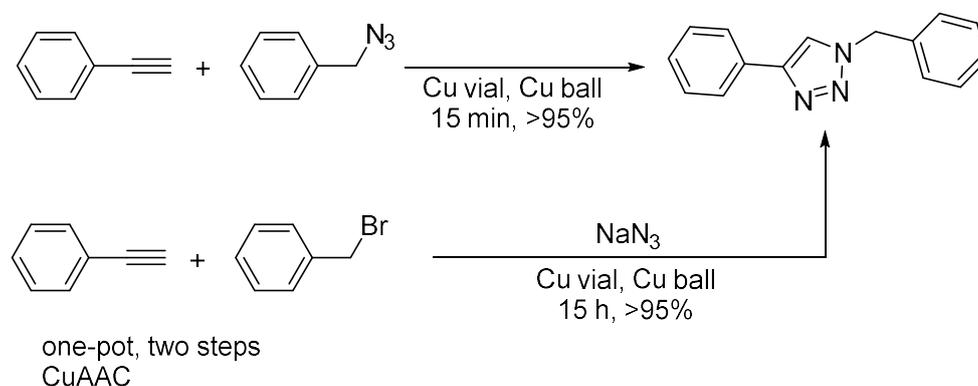


**Schéma 39** : Amination de Buchwald-Hartwig au broyeur vibrant.

### c. Réaction de catalyse par le cuivre en mécano chimie

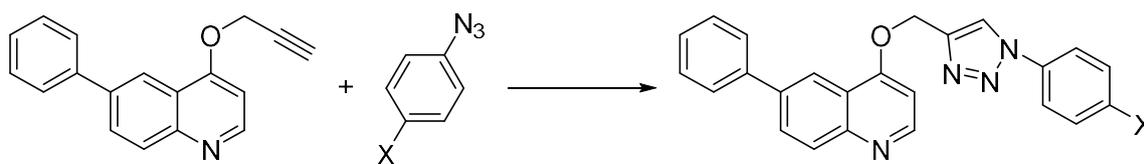
Après le palladium, le cuivre est l'un des métaux de transition les plus employés en catalyse. Il est particulièrement apprécié pour son faible coût comparé à d'autres métaux tels que le palladium, l'or ou encore le ruthénium. L'une des réactions les plus utilisées est la cycloaddition de Huisgen entre un alcyne et un azoture (ou CuAAC), réaction majeure de la chimie « click ». Cette réaction est très appréciée en chimie thérapeutique où les triazoles sont essentiels.<sup>147</sup> Ainsi, il est attendu de retrouver dès 2011 des travaux mentionnant la CuAAC par mécano chimie.<sup>148-149</sup> En 2013, l'équipe de Mack réalise cette réaction en utilisant des billes et des réacteurs entièrement en cuivre.<sup>150</sup> En introduisant uniquement dans ces réacteurs l'alcyne et l'azoture, le triazole correspondant est obtenu sans ajout supplémentaire de cuivre et en seulement 15 min (**Schéma 40**). La réaction est effectuée en deux étapes : dans un premier temps, l'azoture arylé est formé par substitution nucléophile, et dans un second temps, la cycloaddition de Huisgen est effectuée. Une réaction monotopie est également, avec

la formation de l'azoture *in-situ*. La réaction est effectuée en 15 h, néanmoins l'équipe de Mack ne constate pas de baisse de rendement. La formation *in-situ* d'azoture par mécanochemie pourrait permettre d'accéder à de nouveaux substrats pour la réaction de chimie « click ». Il faut noter qu'une baisse de rendement n'est observée qu'après une centaine de réactions avec les agents de broyage (billes et réacteurs) montrant ainsi tout le potentiel catalytique de cette méthode.



**Schéma 40** : Formation de triazole par « chimie-click » mécanoactivée.

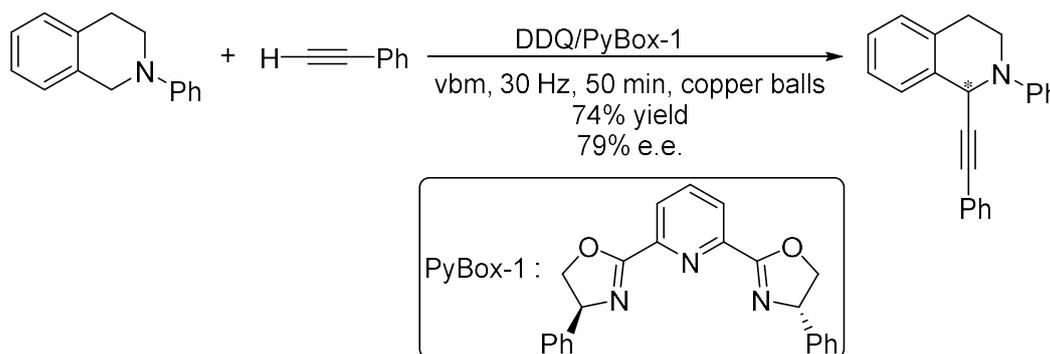
En 2017, Užarević *et al.* montrent qu'il est aussi possible de réaliser la CuAAC par mécanochemie sur des systèmes fonctionnalisés, avec des rendements bien supérieurs à ceux obtenus dans la littérature (**Tableau 3**).<sup>151</sup> Ainsi, dans la CuAAC entre la 6-phenyl-4-(prop-2-yn-1-yloxy)quinoline et un azoture aryle substitué en *para*, on peut voir que plus le substituant de l'azoture d'aryle est volumineux, plus le rendement de la réaction augmente, et ce indépendamment du type d'activation. Néanmoins, l'augmentation est moins significative au broyeur, avec des rendements qui restent très bons mais du même ordre de grandeur (de 79% à 92%). De plus, on peut remarquer que les rendements au broyeur sont nettement supérieurs aux rendements en solution, quel que soit le substituant. Néanmoins, les azotures sont des composés hautement instables (explosifs), de ce fait, il n'est pas conseillé de les mettre dans le broyeur (**cf. Chapitre 1.I.c.**).

**Tableau 3** : Influence des substituants sur le rendement en solution et par mécanochemie.

Entrée	Substituant X	Rendement en solution <sup>a</sup> (%)	Rendement au broyeur <sup>b</sup> (%)
1	-H	5	79
2	-Cl	5	85
3	-Br	40	87
4	-I	52	92

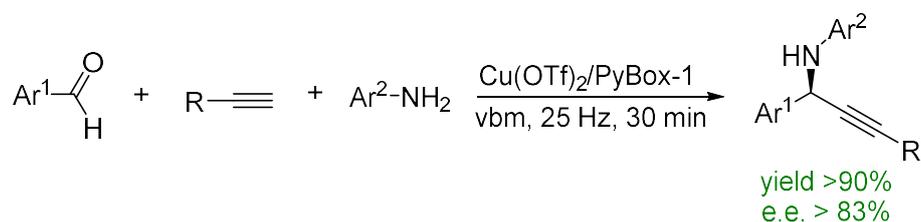
<sup>a</sup>Conditions : CuI, DIPEA, acide acétique, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 3,5 h ; <sup>b</sup>Conditions : CuI, DIPEA, acide acétique, vbm, 30 Hz, 3,5 h.

Le couplage croisé déshydrogénant (CDC) est très utilisé pour la formation de liaison C-C. Il fait intervenir, en présence de cuivre, le couplage direct entre deux liaisons C-H en conditions oxydantes. Le groupe de Su démontre que la mécanochemie peut être appliquée à cette réaction.<sup>152-153</sup> A l'instar du groupe de Mack,<sup>150</sup> le groupe de Su réalise l'alcynylation asymétrique de dérivés de tétrahydroquinoline au broyeur vibrant *via* l'utilisation de billes de cuivre (**Schéma 41**).<sup>152</sup> Dans ce cas, les billes de cuivre agissent comme agent de broyage et comme catalyseur. Ces composés sont synthétisés en présence de 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ) et d'un ligand chiral de type PyBox. Ces dérivés de tétrahydroquinoline sont obtenus avec un excès énantiomérique allant jusqu'à 79%.

**Schéma 41** : Mécanosynthèse asymétrique de dérivés de tétrahydroquinolines.

La réaction de A<sup>3</sup> correspond au couplage entre un aldéhyde, une amine et un alcyne pour former une propargylamine. L'équipe de Su montre qu'il est possible d'effectuer cette réaction multicomposante sans solvant *via* l'utilisation de mécanochemie.<sup>154</sup> Le couplage A<sup>3</sup> est réalisé en présence de triflate de cuivre et du ligand PyBox-1 (cf. **Schéma 41**) au broyeur vibrant en seulement 30 min (**Schéma 42**) Une vingtaine de propargylamines chirales sont

obtenues avec des rendements et des excès énantiomériques très bons. De plus, ce groupe montre qu'il est possible de récupérer le système catalytique et de le réemployer jusqu'à 5 fois sans perte d'activité.

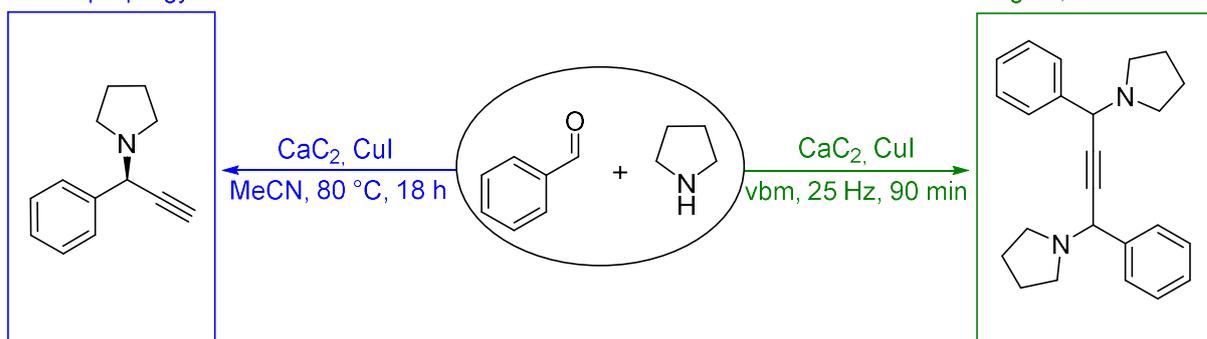


**Schéma 42** : Réaction de A<sup>3</sup> par mécanochemie

Néanmoins, il est possible d'obtenir un produit de A<sup>3</sup> différent par mécanochemie. En effet, lorsque que du carbure de calcium est utilisé comme source d'alcyne, Hernández *et al.* montrent que la propargylamine classiquement isolée en solution n'est pas obtenue majoritairement en mécanochemie.<sup>155</sup> Le produit est alors un 1,4-diamino-2-butyne (**Schéma 43**). Cela démontre que l'activation au broyeur vibrant peut, dans certains cas, amener à des réactivités étonnantes.

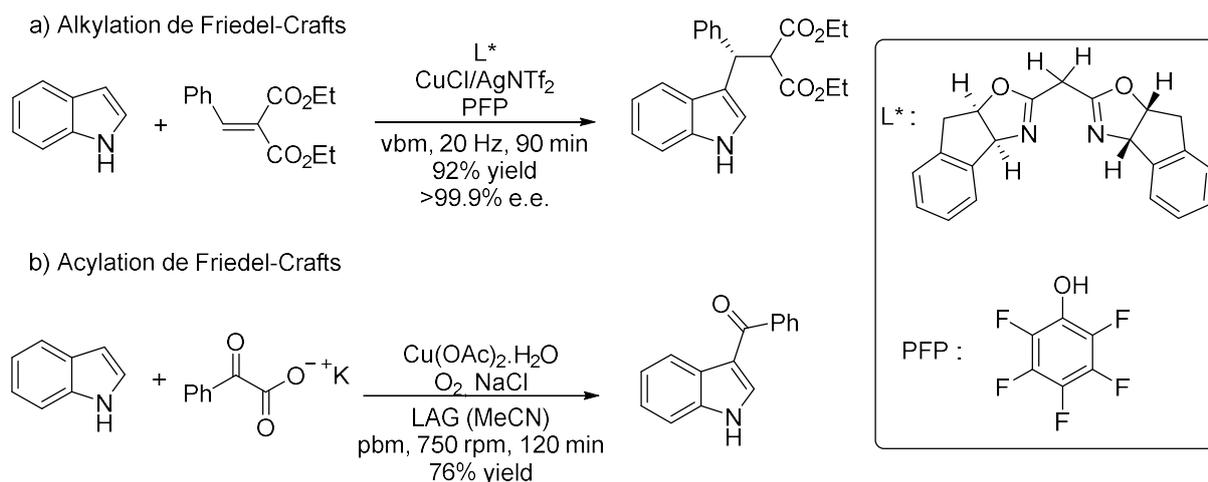
Solution : propargylamine

Ball-Milling : 1,4-diamono-2-butyne



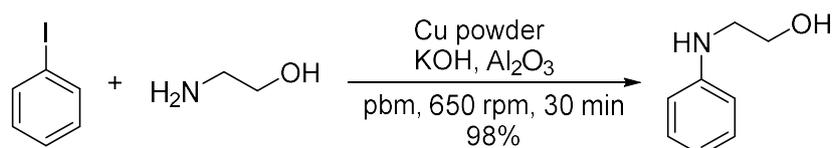
**Schéma 43** : Exemple de réactivité différente entre réaction en solution et réaction au broyeur vibrant.

L'acylation de Friedel-Crafts et l'alkylation de Friedel-Crafts sur les composés aromatiques sont des réactions importantes en chimie organique. Dans la littérature, cette réaction nécessite souvent l'utilisation de catalyseurs onéreux, d'une quantité stœchiométrique d'oxydant métallique et de conditions réactionnelles drastiques. En 2019, l'équipe de Bolm propose une première alkylation de Friedel-Crafts par mécanochemie.<sup>156</sup> Grâce à un catalyseur de cuivre, une alkylation asymétrique de la position 3 d'un indole est réalisée, avec des rendements élevés et un excès énantiomérique supérieur à 99% après une simple recristallisation (**Schéma 44a**). L'acylation de Friedel-Crafts sur un indole est réalisée par l'équipe de Su à partir d' $\alpha$ -cétonate en présence d'une faible quantité d'acétonitrile (**Schéma 44b**).<sup>157</sup> De plus, l'oxydant métallique usuellement nécessaire est remplacé par du dioxygène. Ainsi l'énergie apportée par le broyeur peut, dans certains cas, permettre l'utilisation d'oxydants moins puissants.



**Schéma 44** : Alkylation et acylation de Friedel-Crafts sur des indoles par mécanochemie.

La formation de liaisons C-N par catalyse au cuivre est très recherchée actuellement, afin de trouver un substitut aux réactions palladocatalysées. De nombreux mécanochemistes se sont penchés sur cette alternative dans le but d'améliorer les conditions réactionnelles déjà existantes.<sup>158-159</sup> Cravotto *et al.* développent la *N*-arylation d'amino-alcools et de diamine par le cuivre métallique (Réaction d'Ullmann).<sup>160</sup> En introduisant dans un réacteur de broyeur planétaire les deux réactifs en présence de cuivre en poudre, de base et d'un acide de Lewis, l'amine secondaire est obtenue en seulement 30 min avec un rendement de 98% (les 2% restants étant le composé de *O*-arylation) (**Schéma 45**). A titre de comparaison, un rendement de seulement 35% est obtenu après deux jours de réaction dans le dichlorométhane. Par sonication, la sélectivité est améliorée à 100% de produit *N*-arylé, mais le temps de réaction reste six fois plus élevé qu'au broyeur (3 h contre 30 min) et la réaction nécessite la présence de dichlorométhane, solvant toxique et dangereux. Ainsi, l'activation par mécanochemie reste l'option la plus viable pour cette réaction.

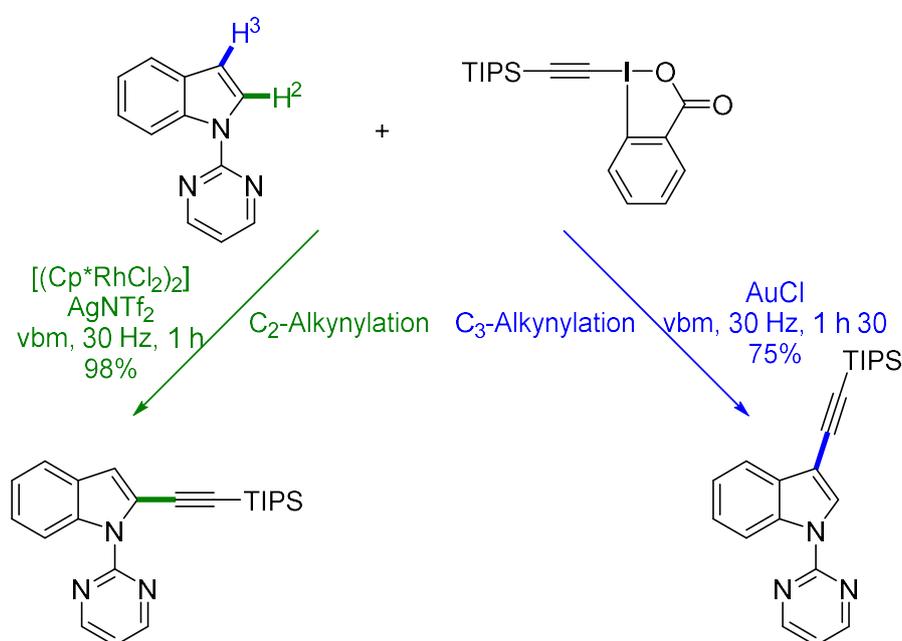


Solution : DCM, 2 d, 35%  
 Sonication : DCM, US, 3 h, 100%

**Schéma 45** : Réaction d'Ullmann par mécanochemie.

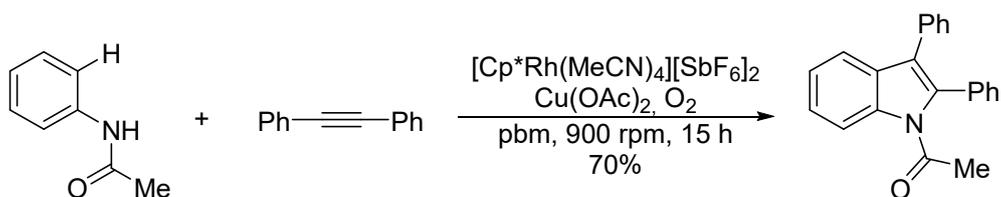
#### d. Catalyse au rhodium par mécanochemie

Le rhodium est un métal très utilisé en catalyse, avec une réactivité propre et parfois complémentaire des autres métaux de transition. Depuis une demi-douzaine d'années, les chimistes se sont intéressés au développement de la catalyse au rhodium en conditions plus éco-compatibles. Dès 2015, l'équipe de Bolm travaille sur l'utilisation du rhodium en mécanochemie pour la formation de liaisons C-C *via* activation C-H.<sup>161-162</sup> En 2018, ils développent une méthode de C-H alcylation d'indoles en utilisant un dérivé silylé d'éthynylbenzodioxone (EBX), remplaçant ainsi les réactifs halogénés classiques parfois difficiles à synthétiser.<sup>163</sup> L'utilisation d'un catalyseur de rhodium fournit le produit alcylation en position 2 alors qu'une catalyse à l'or fournit le produit alcylation en position 3 (**Schéma 46**). Cela montre que la régiosélectivité peut être contrôlée par le métal utilisé lors de la réaction de catalyse.



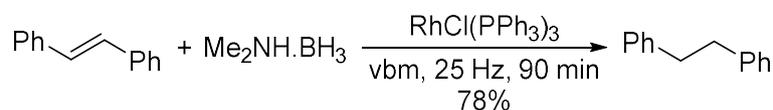
**Schéma 46** : Régiosélectivité induite par le métal lors d'une alcylation.

L'équipe de Bolm a également travaillé sur l'amidation d'arènes par des dioxazolones au broyeur vibrant.<sup>164</sup> En prenant un arène substitué par un groupement directeur, l'amidation en position ortho de l'arène est réalisée en présence d'un catalyseur de rhodium. De plus, seulement 30 min au broyeur sont nécessaires contre 12 heures en solution dans le THF à reflux. Par la suite, cette même équipe développe la synthèse d'indoles en faisant réagir des *N*-arylacétamides et des alcynes en présence d'un catalyseur de rhodium et d'acétate de cuivre.<sup>165</sup> En solution, l'indole est obtenu après une réaction dans l'eau à 100 °C pendant 24 h, avec une quantité stœchiométrique de cuivre (2.1 équiv.). Au broyeur planétaire, la réaction nécessite 15 heures avec une quantité catalytique de cuivre (2.5 mol%) et l'oxygène atmosphérique comme co-oxydant (**Schéma 47**).



**Schéma 47** : Mécanosynthèse d'indole par une catalyse au rhodium.

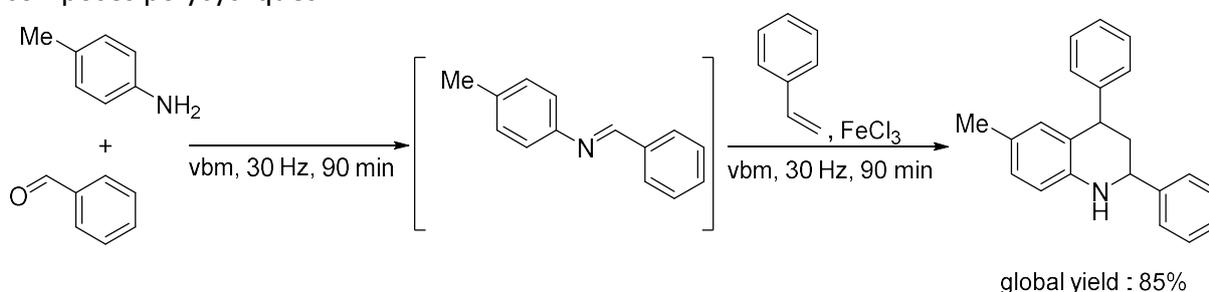
Outre l'activation directe de liaison C-H, le rhodium peut également être utilisé dans des réactions d'hydroformylation,<sup>166</sup> ou dans des réactions de dihydrogénation d'alcène.<sup>86</sup> Dans ce dernier cas, les différents polymorphes des catalyseurs de Wilkinson (cf. **Chapitre 1.II.f**) ont été utilisés pour hydrogéner le trans-stilbène au broyeur vibratoire (**Schéma 48**). Il est important de noter que le polymorphisme des catalyseurs a une légère influence sur le rendement de la réaction.



**Schéma 48** : Dihydrogénation de stilbène par mécano-chimie.

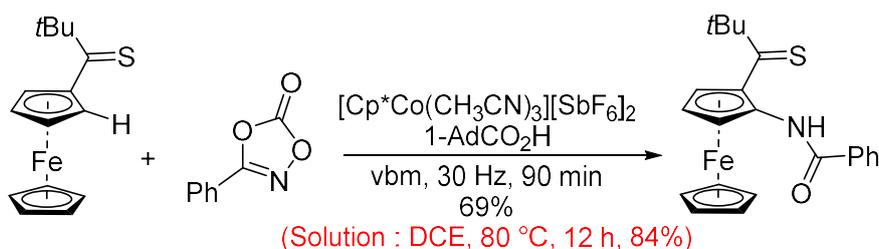
#### e. Utilisation d'autres métaux comme catalyseurs en mécano-chimie

La littérature fait état d'une réaction catalysée au fer par mécano-chimie. En 2014, Zhang et al. décrivent un enchaînement monotope formation d'imine/réaction de Diels-Alder au broyeur vibratoire par catalyse au chlorure de fer(III) (**Schéma 49**).<sup>167</sup> Le benzaldéhyde se condense d'abord sur la p-toluidine pour former l'imine correspondante, par une réaction au broyeur vibratoire de 90 min. Dans un second temps, le catalyseur de fer et du styrène sont ajoutés. Ces éléments sont soumis au broyage pendant 90 min pour donner la *cis*-2,4-diphényl-1,2,3,4-tétrahydroquinoline, produit de la réaction de Diels-Alder, avec un rendement global de 85%. Les squelettes tétrahydroquinolines sont très courants en chimie médicinale. Ainsi, l'équipe de Zhang a mis au point une méthode efficace, sans solvant et rapide pour l'obtention de ces composés polycycliques.



**Schéma 49** : Enchaînement formation d'imine/Diels-Alder pour la synthèse de tétrahydroquinolines.

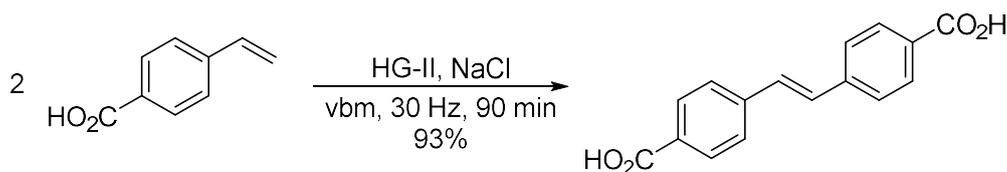
Les catalyseurs de cobalt ont commencé à être très exploités récemment, notamment grâce à leur faible coût et leur grande disponibilité. Les premiers exemples de complexes de cobalt utilisés en mécanocatalyse datent de 2017.<sup>168-169</sup> Ils sont dès lors principalement utilisés pour activer des liaisons C-H. Le groupe d'Ackermann utilise un complexe de cobalt pour réaliser la C-H amidation de ferrocène par mécano-chimie.<sup>170</sup> Le ferrocène possède un groupement directeur thiocétone qui rend possible l'amidation de la liaison C-H en ortho (**Schéma 50**). Il est à noter que le temps de réaction est huit fois moins long par mécano-chimie (1.5 h) qu'en solution (12 h, à reflux du dichloroéthane (DCE)).



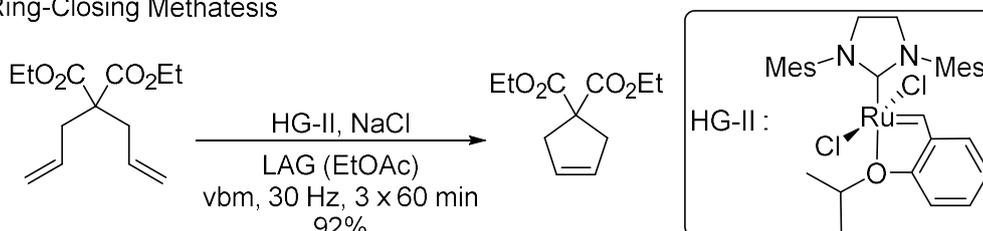
**Schéma 50** : Amidation de ferrocènes par une catalyse au cobalt.

La métathèse des oléfines est une réaction bien connue des chimistes organiciens. Cependant, de grandes quantités de solvants toxiques sont nécessaires pour sa réalisation. C'est pourquoi, dès le début des années 2000, le groupe de Wagener s'est intéressé à la métathèse par mécano-chimie.<sup>171-172</sup> Depuis lors, les chimistes se sont intéressés à l'étude de la métathèse sans solvant, avec différentes techniques d'activation.<sup>173</sup> En 2015, Frišćić *et al.* publient deux exemples de métathèse au broyeur vibrant impliquant le catalyseur d'Hoveyda-Grubbs de seconde génération (**HG-II**).<sup>174</sup> La première est une métathèse croisée (CM) d'oléfin réalisée en présence de chlorure de sodium comme additif solide (**Schéma 51a**). La seconde est une métathèse par fermeture de cycle (RCM) en présence de chlorure de sodium et d'acétate d'éthyle comme additif liquide (**Schéma 51b**). Dans la RCM, l'ajout d'un additif liquide semble avoir un effet bénéfique sur le rendement, alors que dans la CM, les études montrent un effet négatif, indépendamment de la nature de l'additif (THF, acétate d'éthyle). Il est à noter que le catalyseur est introduit en trois fois lors de la RCM pour permettre une meilleure conversion du composé de départ.

a) Cross Metathesis

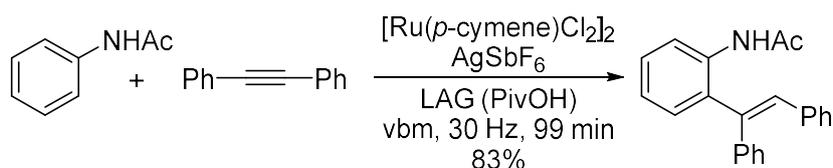


b) Ring-Closing Methathesis



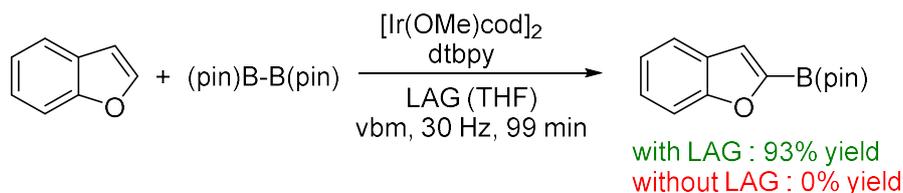
**Schéma 51** : Réactions de métathèse par mécanochemie.

Le ruthénium peut être également impliqué dans la création de liaison C-C. En 2017, l'équipe de Bolm réalise l'hydroarylation d'alcynes afin de fournir une voie d'accès rapide et sans solvant à un précurseur d'indoles.<sup>175</sup> En utilisant un complexe cyménique de ruthénium comme catalyseur et en présence d'alcool pivalique, une vingtaine de précurseurs sont obtenus avec de très bons rendements et en seulement 99 minutes (**Schéma 52**).



**Schéma 52** : Hydroarylation d'alkyne par mécanocatalyse au ruthénium.

Hormis les résultats présentés précédemment,<sup>138, 163</sup> il n'y a pas d'exemple de réaction catalysée par les autres métaux du groupe 11, probablement car leur prix et leur faible activité catalytique les rend facilement remplaçables par d'autres métaux. A cause du prix élevé de l'iridium, il n'y a que très peu d'exemples de catalyse par ce métal réalisé par mécanochemie. L'équipe de Bolm décrit l'amidation C-H de benzamides à l'aide d'azotures sulfonylés.<sup>176</sup> En 2019, l'équipe d'Ito propose la borylation C-H de benzofuranes grâce à une catalyse à l'iridium.<sup>177</sup> Cette réaction permet la formation de dérivés d'hétéroarylborates qui sont des intermédiaires de choix dans des réactions d'intérêt, comme par exemple le couplage de Suzuki-Miyaura (**Schéma 53**). Dans cet exemple, l'additif liquide est primordial pour le bon fonctionnement de la réaction.



**Schéma 53** : Formation d'hétéroarylborates par mécanocatalyse à l'iridium.

## *f. Conclusion*

Dans cette partie, nous avons pu montrer que la mécano chimie est un puissant outil pour l'amélioration des conditions des réactions de catalyse par les métaux de transition. Le premier bénéfice de l'utilisation de la mécano chimie est un gain de temps important par rapport à ses homologues en solution. Ensuite, les rendements sont plus souvent élevés dans les réactions activées aux broyeurs. Il est également possible de diminuer les quantités de catalyseur ou d'oxydant à l'aide de la mécano chimie. De plus, l'utilisation de la mécano chimie en catalyse permet l'observation de réactivité singulière non-visible en solution. Il reste toutefois dans certains cas quelques limitations, comme par exemple l'obligation d'utiliser une quantité importante d'additif solide dans le milieu afin de diminuer la viscosité de ce dernier. Néanmoins, les avantages de la catalyse par mécano chimie sont nombreux et seront, à coup sûr, développés par les chimistes lors des années futures.

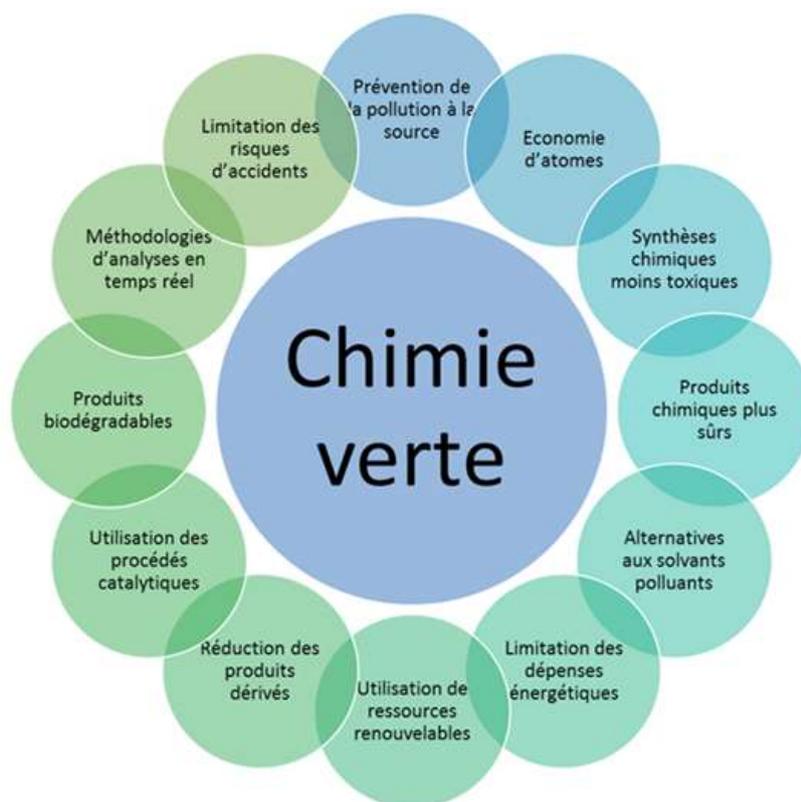
Dans cette partie bibliographique, nous avons démontré que la mécano chimie est un outil puissant pour la synthèse de complexes organométalliques et leur application en catalyse. La mécano chimie propose ainsi une amélioration significative des conditions réactionnelles (rendement, temps de réaction, stœchiométrie) et environnementales (coût énergétique, toxicité des réactifs). Elle permet également l'accès à de nouvelles réactivités qui permettent d'ouvrir un peu plus l'éventail des réactions disponibles aux chimistes organiciens et organométalliciens.

La mécano chimie s'inscrit comme un élément important du domaine de la chimie verte.<sup>46</sup> En effet, elle s'inscrit dans plusieurs grands principes de la chimie verte (**Figure 12**) :

- L'économie d'atome
- Synthèse chimique moins toxique
- Alternative aux solvants toxiques
- Limitation des dépenses énergétiques
- Limitation des risques d'accidents
- Réduction des déchets

C'est grâce à tous ces avantages techniques et environnementaux que l'IUPAC a classé la mécano chimie comme l'une des « dix innovations chimiques qui changeront le monde ».<sup>178</sup>

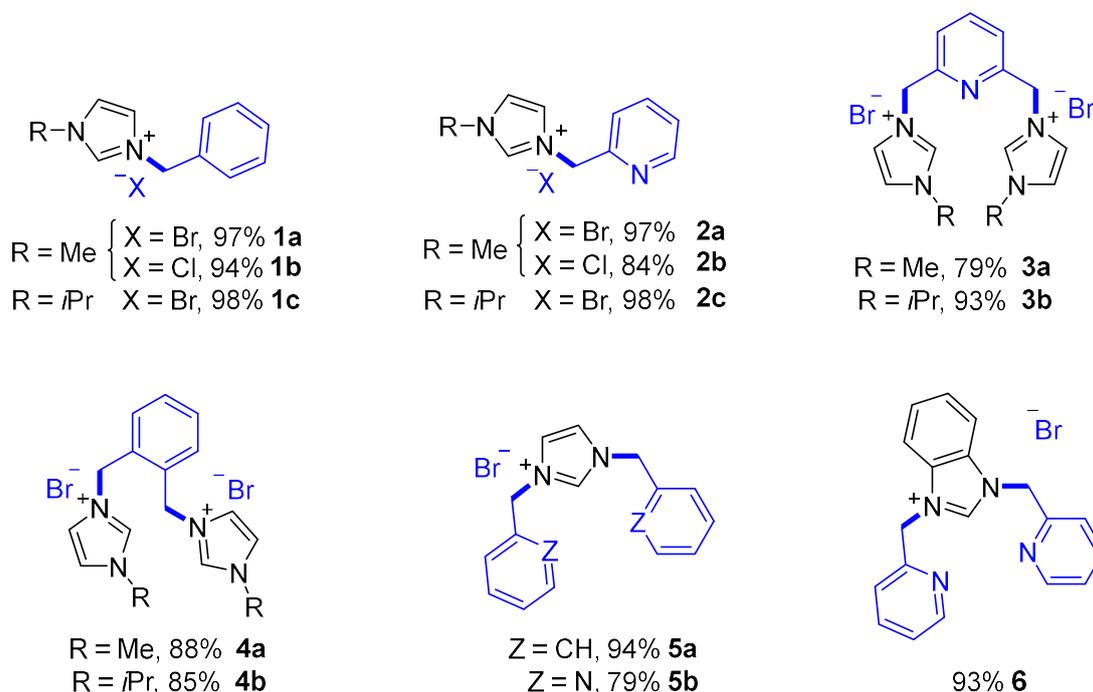
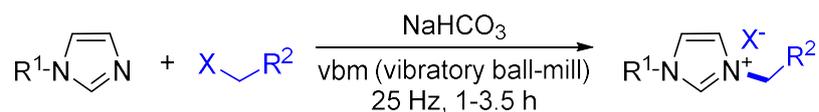
Dans la suite de cette thèse, nous appliquerons la mécano chimie à la synthèse de nouveaux complexes métalliques pour des applications en catalyse, en chimie des polymères, et en photochimie. Nous évaluerons également l'activité biologique de nos composés pour des applications antitumorales.



**Figure 12** : Les 12 principes de la chimie verte.

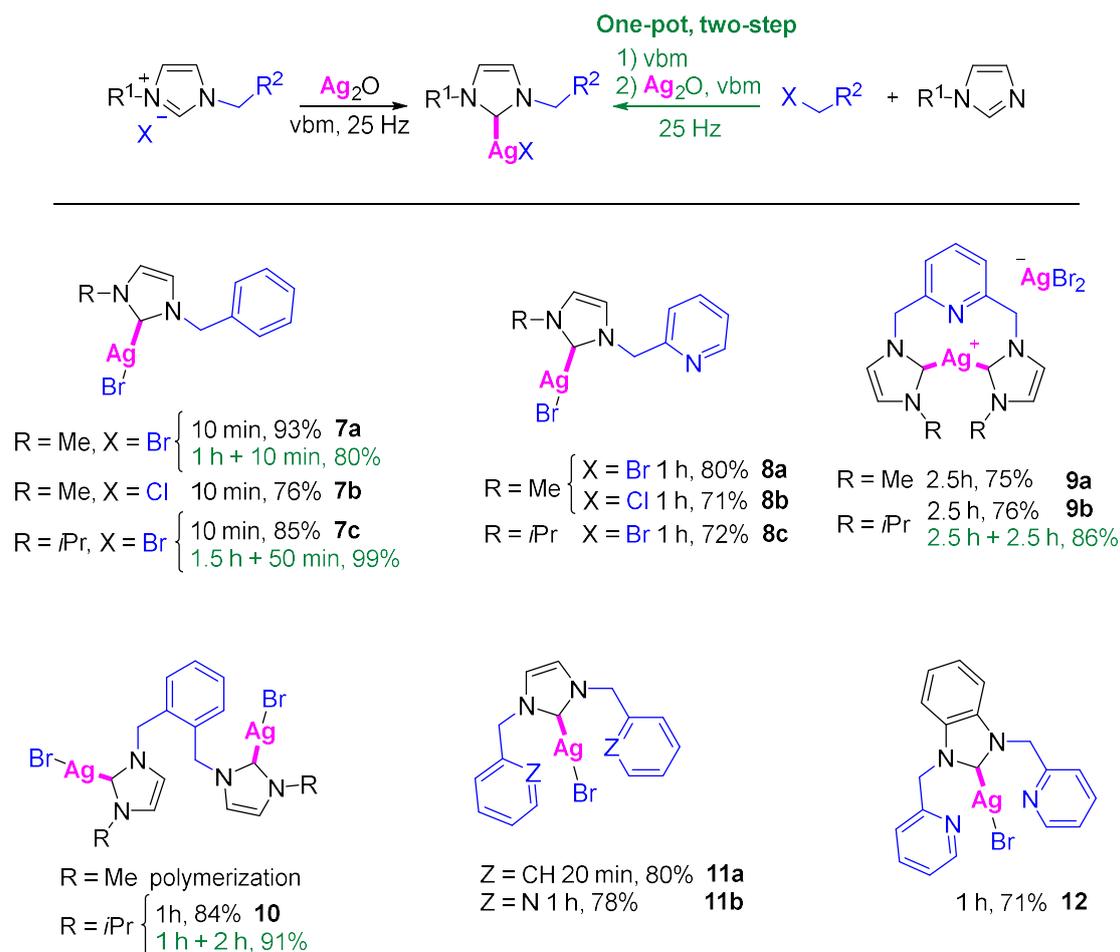
#### IV- Précédents réalisés au laboratoire

En 2015, l'équipe Chimie Verte et Technologies Innovantes a développé la synthèse par mécanochimie de complexes NHC-argent *N,N*-dialkylés.<sup>113</sup> La première étape de cette synthèse est la formation de sels d'imidazolium *N,N*-dialkylés à partir d'imidazole et d'halogénures d'alkyles (**Schéma 54**). En premier lieu, des précurseurs de NHC monodentes ont été formés au broyeur vibrant à partir d'halogénure de benzyle avec des rendements supérieurs à 94% (**1a-c**). Puis des précurseurs de ligands bidentes portant des substituants pyridines ont été synthétisés avec d'excellents rendements (**2a-c**). Deux types de sels bis-imidazoliums ont été obtenus par mécanochimie. Les premiers sont des précurseurs de ligands tridentes, avec deux imidazoliums reliés par une pyridine (**3a-b**). Les seconds présentent deux imidazoliums reliés par un benzyle (**4a-b**). Enfin, il est possible de réaliser une double alkylation de l'imidazole, en présence d'une base, pour fournir les composés bis-benzyle **5a** et bis-picolyne **5b** avec des rendements de 94% et 79%, respectivement. La double alkylation du benzimidazole permet d'obtenir le précurseur de ligand **6** avec un très bon rendement de 93%. A noter que les composés avec un contre-ion chlorure sont obtenus avec de plus faibles rendements que leurs homologues bromés. Tous ces produits sont obtenus avec des temps de réactions inférieurs à ceux obtenus en solution. De plus, un simple traitement à l'aide d'une faible quantité de solvant « éco-compatible » (eau, acétate d'éthyle, éthanol et méthanol) permet d'obtenir les sels d'imidazolium avec de très bons rendements.



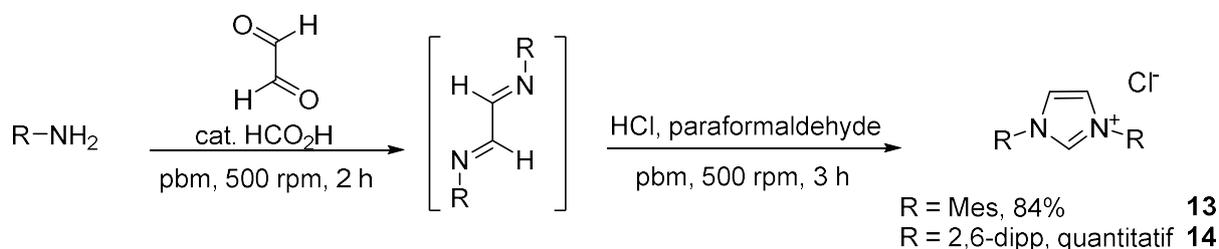
**Schéma 54** : Synthèse de sels d'imidazolium précurseurs de ligand NHC par mécanochemie.

L'ensemble de ces précurseurs de ligands NHC a ensuite été métallé par réaction avec l'oxyde d'argent au broyeur vibrant (**Schéma 55**). Les complexes d'argent **7a-c** sont obtenus en seulement 10 min avec des rendements pouvant atteindre 93%. L'augmentation de la denticité des ligands fait augmenter le temps de broyage. Ainsi la synthèse des complexes **8a-c** et **10** nécessite un temps de broyage de 1 h, mais les rendements restent excellents. Etrangement, le composé **4a** forme un polymère lors de son broyage avec l'oxyde d'argent. Les complexes **9a-b**, **11a-b** et **12** sont obtenus par mécanochemie avec des rendements supérieurs à 70% pour des temps de broyage inférieurs à 3 h. Pour certains complexes, des méthodes monotopes ont également été décrites. Ainsi, la mécanochemie donne accès à un ensemble de complexes d'argent sans utiliser de grandes quantités de solvant pour la réaction et le traitement.



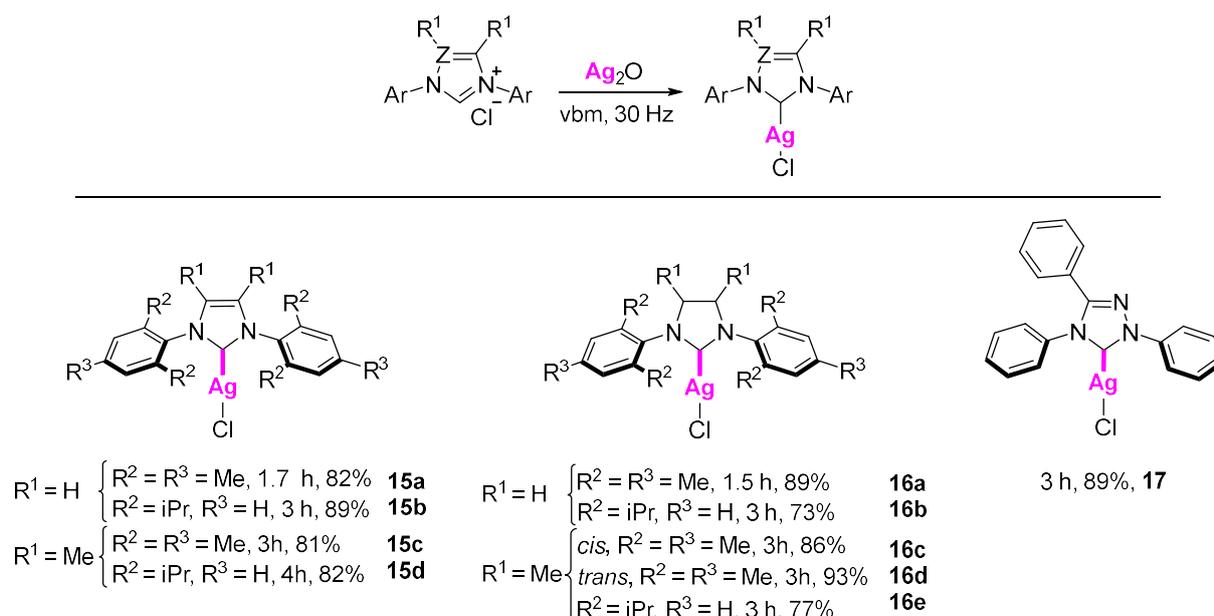
**Schéma 55** : Synthèses de complexes NHC d'argent par mécanochemie.

Les travaux suivants de l'équipe ont permis de synthétiser des complexes NHC d'argent et de cuivre *N,N*-diarylés par mécanochemie.<sup>93, 106, 112</sup> Tout d'abord, une méthode de synthèse mécanochemie permettant l'accès aux très utilisés IMes.HCl **13** et IPr.HCl **14** a été développée au broyeur planétaire (pbm) (**Schéma 56**).<sup>179</sup> Ces sels d'imidazolium sont synthétisés en deux étapes : la première est la formation de la diimine par condensation de l'aniline sur le glyoxal, la seconde correspond à la réaction de cette diimine avec le paraformaldéhyde pour donner le sel d'imidazolium. Ces composés sont obtenus en moins de 5 h, sans utiliser de solvant et avec des rendements supérieurs à ceux décrits en solution.



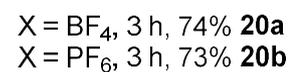
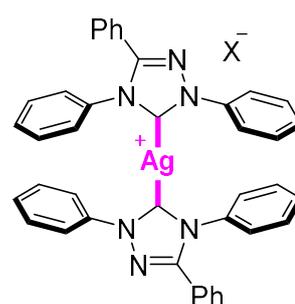
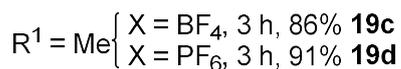
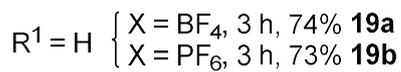
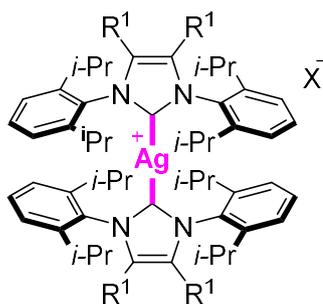
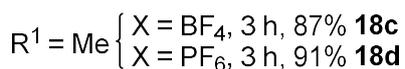
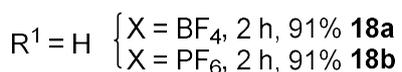
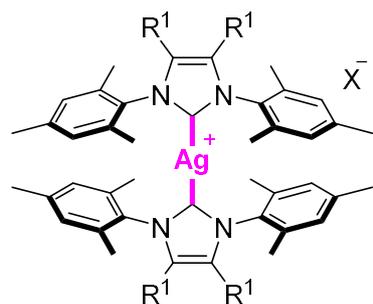
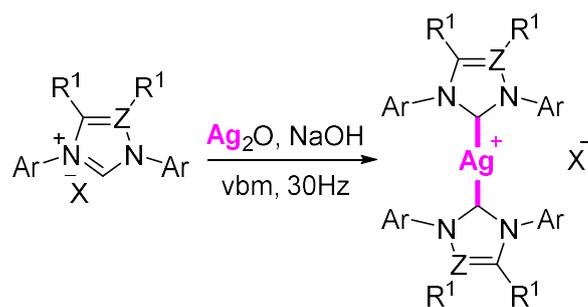
**Schéma 56** : Synthèse de sels d'imidazolium *N,N*-diarylés.

Par la suite, une série de complexes d'argent [AgCl(NHC)] présentant un ligand NHC *N,N*-diarylé a été synthétisée au broyeur vibrant (**Schéma 57**).<sup>93</sup> Les complexes **15a-d** portant des ligands insaturés ont été obtenus avec des rendements supérieurs à 80% et des temps de broyage ne dépassant pas 4 h. Leurs homologues saturés **16a-e** ont également été synthétisés par mécano-chimie. A noter que deux stéréoisomères *cis/trans* **16c/16d** ont également été formés. Cette méthode a été étendue au ligand 1,3,4-triphényl-1,2,4-triazolium (TPT) et a donné le complexe **17** avec un rendement de 89%. Des exemples de transmé-tallation du complexe **15a** par de l'or, du palladium et du cuivre ont également été décrits.



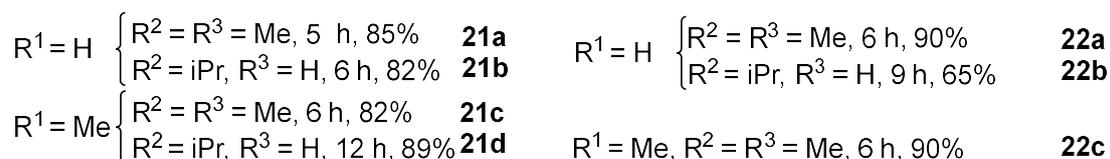
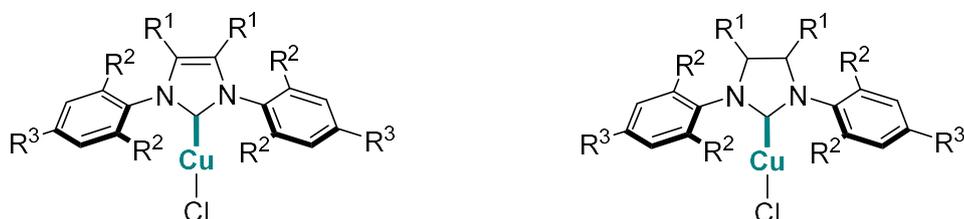
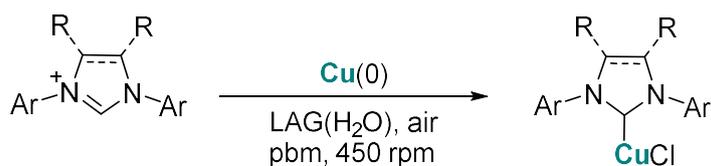
**Schéma 57** : Complexes d'argent [AgCl(NHC)] par mécano-chimie.

A la suite de ce travail, la synthèse de complexes d'argent homoleptiques [Ag(NHC)<sub>2</sub>]X (X = BF<sub>4</sub> ou PF<sub>6</sub>) par mécano-chimie a été décrite par notre équipe.<sup>112</sup> Pour cela, la métathèse d'anion des sels d'imidazolium halogénés est réalisée afin de remplacer l'anion halogéné par un anion non-coordinant (BF<sub>4</sub> ou PF<sub>6</sub>). Ces nouveaux sels d'imidazolium réagissent avec l'oxyde d'argent pour former le complexe homoleptique bis-NHC (**Schéma 58**). De très bons rendements sont obtenus pour ces complexes, dans des temps de réaction très courts. De plus, contrairement aux synthèses présentées en solution, cette méthode n'utilise pas de sels d'argent tels que AgPF<sub>6</sub>, très toxique et onéreux.



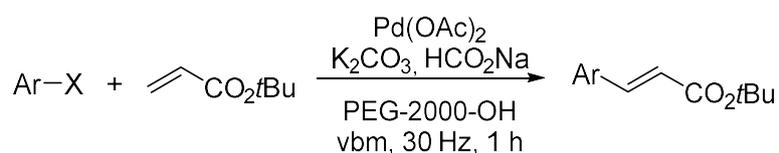
**Schéma 28** : Synthèse de complexes homoleptiques bis-NHC d'argent par mécanochemie.

La métallation au cuivre a été également étudiée sur les précurseurs *N,N*-diarylés.<sup>106</sup> Le sel d'imidazolium réagit alors avec du cuivre métallique, en présence d'eau comme additif liquide, pour donner le complexe de cuivre [CuCl(NHC)] (**Schéma 59**). A noter que l'oxydation du cuivre(0) en cuivre(I) est réalisée dans le broyeur par l'oxygène de l'air. Il a été montré qu'un léger excès d'oxygène (1.3 équiv.) permettait d'avoir une conversion totale, prouvant ainsi l'incroyable capacité du broyeur à mélanger et faire réagir des solides et des gaz. Ainsi, un ensemble de 9 complexes de cuivre a été formé au broyeur planétaire. Les composés insaturés (**21a-21d**) ont été obtenus avec des rendements supérieurs à 80%. A noter que 12 h de broyage sont nécessaires pour obtenir le composé **21d**, ce qui est le temps maximum pour tous les complexes synthétisés jusque lors. Parmi les complexes saturés, seul le complexe de cuivre portant un ligand SiPr<sup>Me</sup> ne peut être formé. Les composés **22a-c** ont été formés par mécanochemie en 9 h maximum avec des rendements atteignant les 90%. Ces complexes sont synthétisés sans solvant et avec des temps de réactions inférieurs à ceux décrits en solution.



**Schéma 59** : Complexes NHC de cuivre au broyeur planétaire.

Outre la synthèse de complexes NHC métaux au broyeur, le laboratoire a également décrit la réaction de Mizoroki-Heck par mécanochimie.<sup>180</sup> Cette réaction est l'une des plus connues et utilisées parmi les réactions palladocatalysées. Cependant, elle pose de nombreux problèmes en solution d'un point de vue environnemental (temps de réaction long, solvant toxique, température élevée). En utilisant du polyéthylène glycol (PEG) comme additif, un rendement quantitatif est obtenu dans des conditions douces de réaction (**Schéma 60**). En fin de réaction, le PEG agit comme agent de précipitation afin de séparer efficacement le système catalytique et les produits organiques.



**Schéma 60** : Réaction de Mizoroki-Heck par mécanochimie.

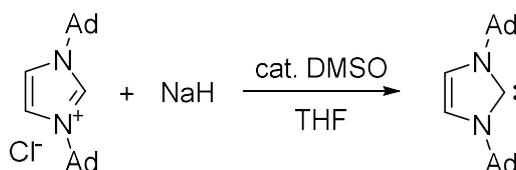
## Chapitre 2 Mécanosynthèse de complexes NHC - Catalyse et activités biologiques.

### I- Synthèse par mécano-chimie de complexes NHC-argent et NHC-ruthénium.

#### a. Etude Bibliographique

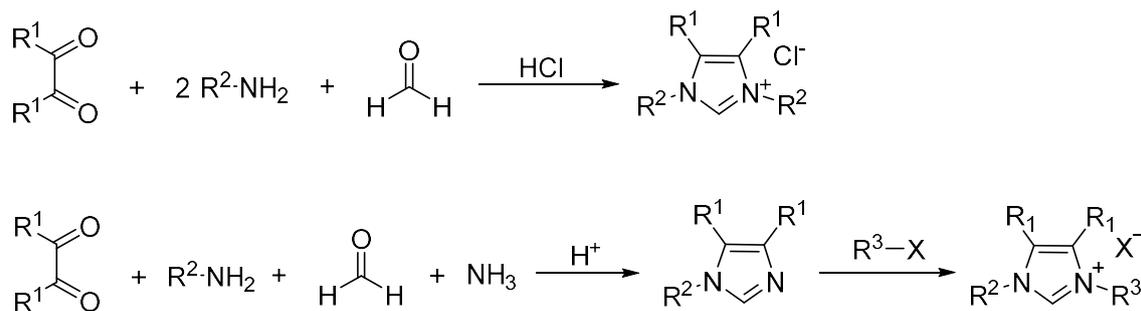
##### i. Synthèse de sels d'imidazolium, précurseurs de ligands NHC

La chimie des carbènes est connue dès les travaux de Wanzlick<sup>181</sup> dans les années 60. Ce n'est qu'en 1988 que le premier carbène libre est isolé par l'équipe de Guy Bertrand,<sup>182</sup> et trois ans plus tard, Arduengo réalise la synthèse du premier carbène N-hétérocyclique libre et stable (**Schéma 61**). Dès lors, l'étude des NHC s'inscrit comme un élément majeur de la chimie de coordination actuelle. Ces derniers présentent un caractère  $\sigma$ -donneur plus important que leurs homologues phosphines et ainsi forment des complexes NHC-métal plus stables et plus riches en électrons, faisant ainsi des NHC les ligands préférentiels pour de nombreuses réactions de catalyse.<sup>9, 183-184</sup>



**Schéma 3** : Isolement du premier carbène libre.

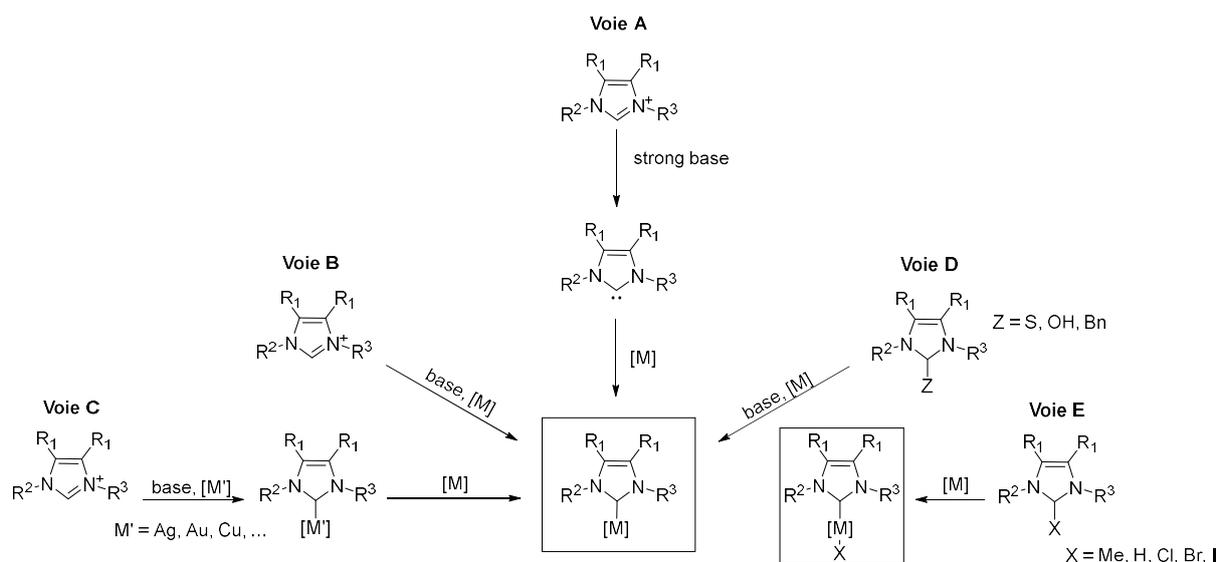
L'une des catégories de NHC les plus employés actuellement sont des dérivés de composés imidazoles. En effet, les précurseurs de ligands, sous forme de sels d'imidazolium, peuvent être synthétisés de manière efficace et permettent ainsi l'accès à de nombreux composés d'intérêt.<sup>185</sup> La synthèse la plus courante fait intervenir la condensation de deux amines primaires et d'un composé dicarbonylé en milieu acide formant la diimine, qui se condense sur le formaldéhyde pour l'obtention du sel d'imidazolium. En général, pour obtenir des composés disymétriques, il convient de remplacer l'une des amines primaires par l'ammoniaque, puis de réaliser par la suite la *N*-alkylation de l'imidazole monosubstitué pour obtenir le précurseur de ligand désiré (**Schéma 62**).<sup>113, 179, 186-187</sup>



**Schéma 4** : Synthèse de sels d'imidazolium, précurseurs de ligands NHC.

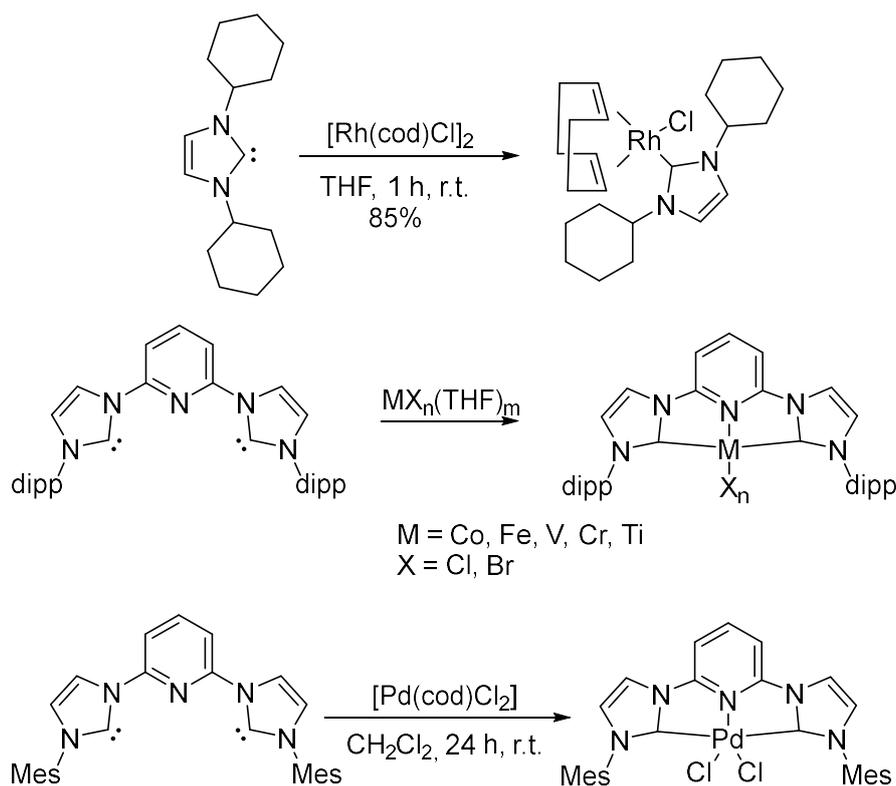
## ii. De multiples accès aux complexes NHC-métal

Comme le décrit E. Peris en 2007,<sup>188-190</sup> de nombreuses techniques permettant la synthèse de composés NHC-métal existent, ayant chacune ses avantages et ses inconvénients. La plupart de ces méthodes nécessitent l'activation du précurseur de ligand NHC afin de permettre sa coordination sur le centre métallique (**Schéma 63**).



**Schéma 5** : Les différentes voies de synthèse des complexes NHC-métal.

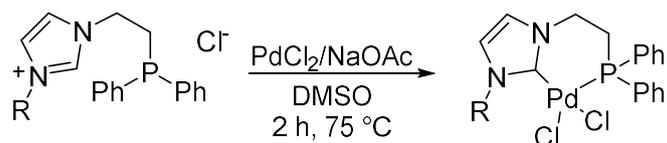
La **voie A** requiert l'isolement préalable du carbène libre après réaction entre le sel d'imidazolium et une base forte telle que NaH, ou <sup>t</sup>BuOK. Le carbène réagit ensuite avec une source métallique en se coordonnant directement sur le métal avec ou sans substitution d'un ligand labile. Cette méthode a permis l'accès à de nombreux complexes de métaux de transition comme le rhodium,<sup>191-192</sup> le palladium,<sup>193</sup> le fer,<sup>194</sup> ou encore le cobalt (**Schéma 64**).<sup>194</sup>



**Schéma 6** : Application de la **voie A** pour la synthèse de complexe NHC-métal.

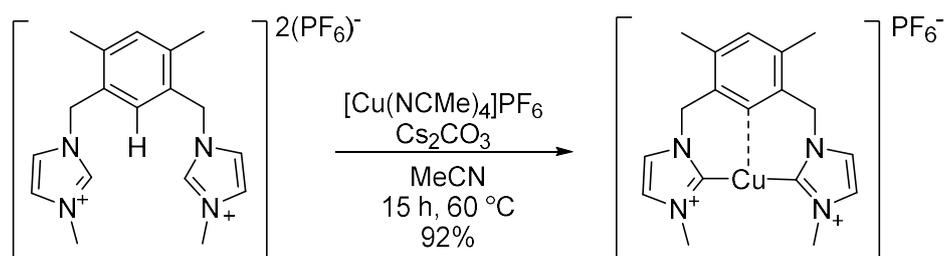
Cette technique, bien que permettant l'accès à divers complexes NHC-métaux, présente de nombreux désavantages. Tout d'abord, l'utilisation de base forte peut entraîner une réactivité non désirée du composé en allant retirer un autre proton accessible de la molécule, faisant que cette méthode s'applique principalement au motif imidazole substitué en 2. De plus, le carbène libre est un composé peu stable et sensible à l'air formant avec l'oxygène des composés de type imidazolinone. De ce fait, la métallation de sels d'imidazolium *via* l'isolement de carbène libre, bien qu'encore utilisée, est remplaçable aujourd'hui par d'autres techniques plus simples à mettre en œuvre.

La **voie B** consiste à former le carbène libre directement en solution, sans l'isoler au préalable facilitant ainsi les manipulations et le traitement de ces dernières. Tout d'abord, on peut utiliser une base exogène afin de déprotoner l'imidazolium ce qui permettra au carbène de se coordiner sur le centre métallique présent dans le milieu. On peut trouver comme bases fréquemment utilisées les bases fortes précédemment évoquées, mais également dans certains cas des bases plus faibles et moins toxiques. En 2004, l'équipe de Zeng synthétise une série de complexes de palladium avec un ligand NHC portant un bras phosphine.<sup>195</sup> Cette réaction est réalisée de manière monotopie : le précurseur de ligand imidazolium est déprotoné *in-situ* par une base faible, l'acétate de sodium, formant le carbène libre ; le NHC se coordine et forme alors le complexe de palladium désiré (**Schéma 65**).



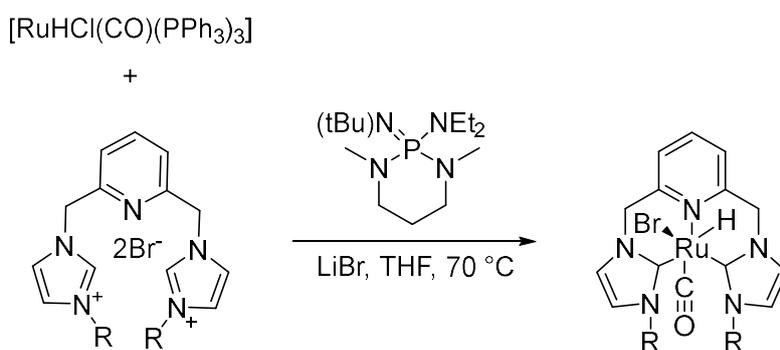
**Schéma 7** : Synthèse de complexes NHC de palladium par la **voie B**.

On peut également étendre cette méthode à des bases solubles en milieux organiques telles que le carbonate de césium. Ainsi, Braunstein *et al.* synthétise un complexe de cuivre(I) portant un ligand de type « pincer » utilisant le précurseur  $[\text{Cu}(\text{NCMe})_4]\text{PF}_6$  comme source de cuivre (**Schéma 66**).<sup>196</sup>



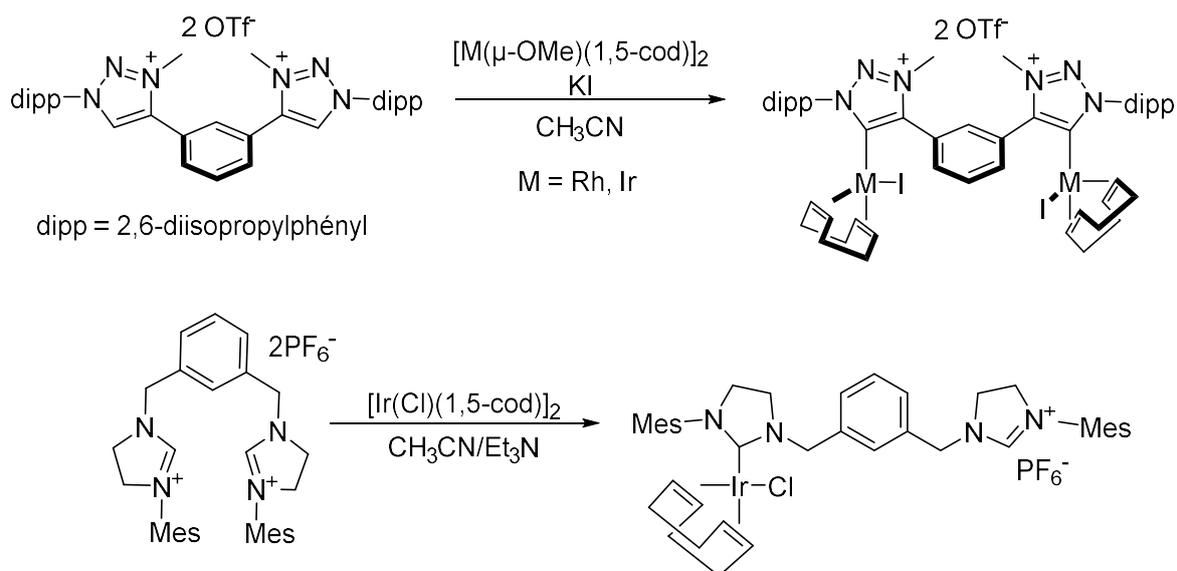
**Schéma 8** : Formation d'un complexe de cuivre avec un ligand NHC « pincer ».

En 2015, l'équipe de Pidko privilégie l'utilisation d'une superbasse organique neutre, la 2-tert-butylimino-2-diéthylamino-1,3-diméthylperhydro-1,3,2-diazaphosphorine (BEMP) appartenant à la classe des phosphazènes pour former un complexe de ruthénium,<sup>197</sup> comportant un ligand pincer CNC, pouvant être utilisé comme catalyseur dans les réactions d'hydrogénation d'ester. Dans ce cas, l'utilisation de phosphazène est nécessaire pour déprotoner le ligand car aucune méthode alternative (comme la transmétallation) n'a fonctionné (**Schéma 67**).



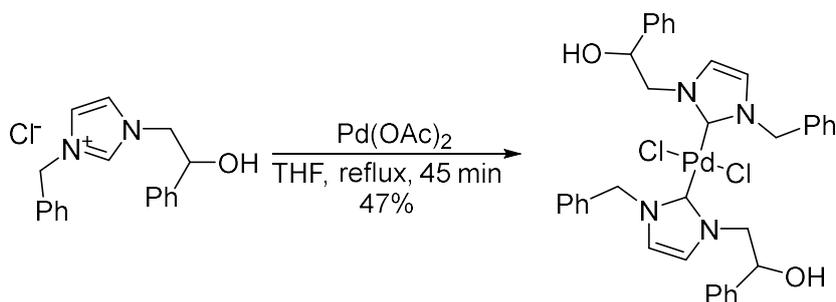
**Schéma 9** : Utilisation de BEMP pour la formation de complexe NHC-ruthénium.

On peut également utiliser un précurseur de métal présentant une basicité suffisante pour déprotoner le sel d'imidazolium. Cette méthode est la plus employée pour les composés d'argent, avec l'utilisation d'oxyde d'argent(I),<sup>198-200</sup> et de cuivre,<sup>201-202</sup> avec l'oxyde de cuivre(I) et sera détaillée plus tard dans ce chapitre. Bien que moins courante pour les autres métaux, cette alternative peut également être utilisée pour obtenir des complexes NHC-métal. Ainsi, on peut remarquer la formation de complexe de rhodium<sup>203</sup> et d'iridium<sup>203-204</sup> comportant des ligands NHC mésoioniques ou alors des ligands bis-NHC (**Schéma 68**).



**Schéma 10** : Méallation de précurseurs NHC sans utilisation de base exogène.

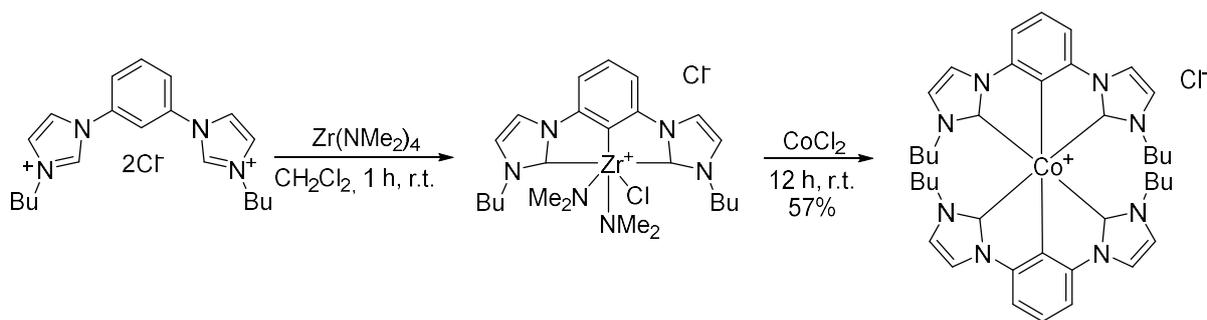
En 2011, l'équipe de Oñate montre que l'on peut également synthétiser des complexes de palladium<sup>205</sup> en déprotonant *in-situ* le précurseur de ligand imidazolium par de l'acétate de palladium suffisamment basique pour obtenir le complexe homoleptique de palladium désiré (**Schéma 69**).



**Schéma 11** : Formation d'un complexe bis-NHC homoleptique de palladium.

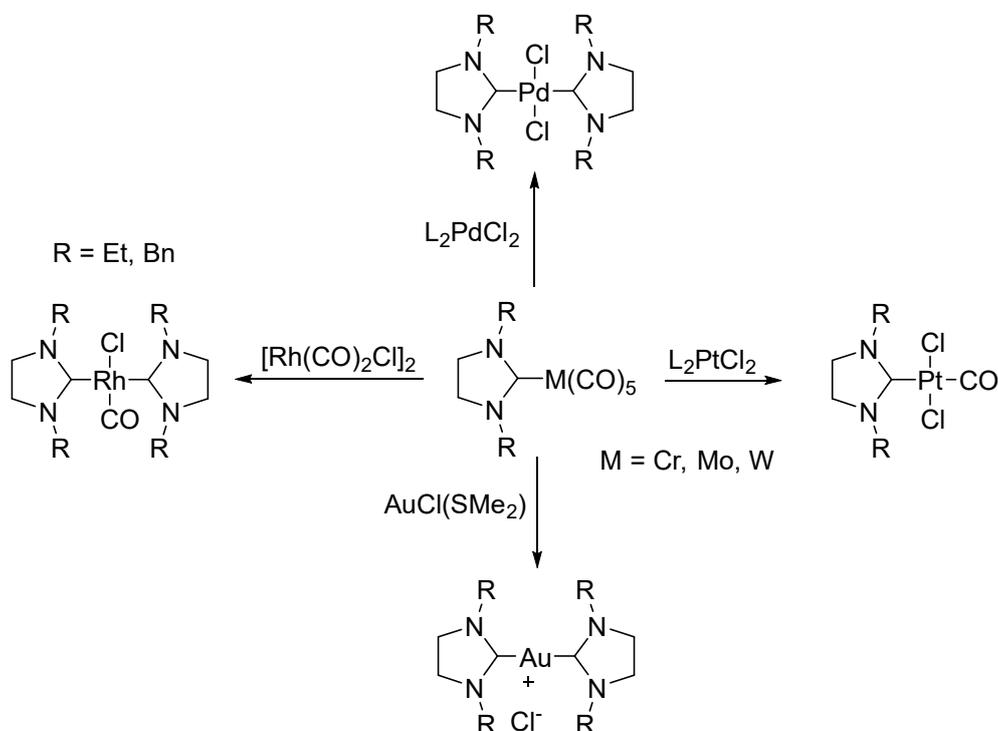
La **voie C (Schéma 63)** est la méthode la plus répandue actuellement pour l'obtention de complexes NHC-métaux, autres que ceux d'argent et de cuivre, et consiste en la transmétallation d'un composé NHC-métal vers un autre. Ainsi, lorsque la liaison C<sub>2</sub>-M est labile, le NHC peut se déplacer vers un autre métal possédant des ligands plus faiblement coordinants. Cette technique permet de se passer de l'utilisation de base forte, et d'éviter toute autre difficulté synthétique (isolement du carbène libre, stabilité des composés, etc.). Bien que principalement utilisé avec des composés NHC-argent (cf. **Chapitre 1.I.a.iii**), il est également possible d'utiliser des complexes de cuivre (cf. **Chapitre 1.I.a.iv**), de zirconium<sup>206</sup> ou des éléments du groupe 6 (chrome, molybdène, tungstène).<sup>207</sup>

Valle *et al.* publient en 2016 la formation d'un complexe CCC-NHC de cobalt(III) par transmétallation d'un complexe de zirconium.<sup>206</sup> Ce dernier est formé très facilement par déprotonation *in-situ* du sel d'imidazolium par Zr(NMe<sub>2</sub>)<sub>4</sub> puis par réaction avec le chlorure de cobalt(II) (**Schéma 70**).



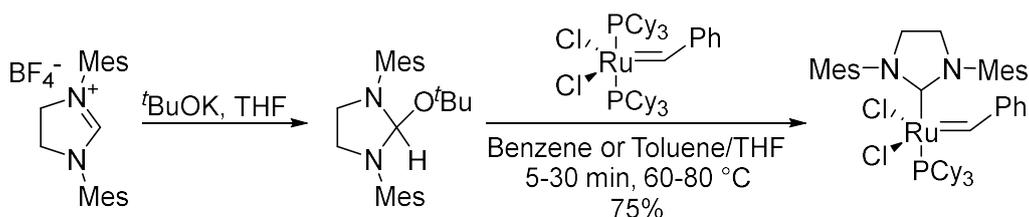
**Schéma 12** : Formation de complexe de cobalt par transmétallation d'un complexe de zirconium.

En 1999, l'équipe de Liu présente la synthèse de complexes d'or, de rhodium, de palladium et de platine *via* la transmétallation de complexes NHC-métaux du groupe 6 (**Schéma 71**).<sup>207</sup> Cependant, la toxicité et le prix des éléments utilisés ne permettent pas la popularité de cette méthode malgré sa versatilité.



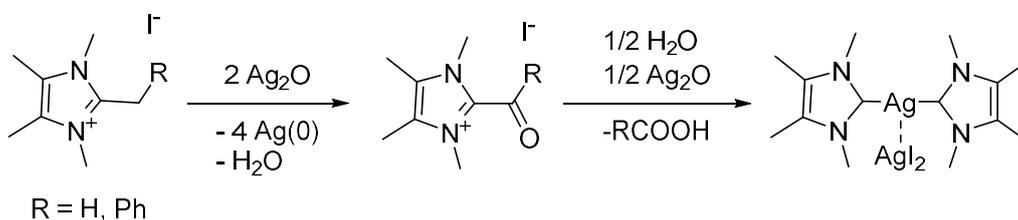
**Schéma 13** : Transmétallation à partir de complexe NHC-métal du groupe 6.

La **voie D (Schéma 63)** consiste à protéger le carbène libre par un groupement tel qu'un alcool ou une thiourée. Cela permet de protéger le carbène de l'air. C'est notamment par cette méthode que Grubbs réalise la synthèse de son catalyseur de 2<sup>ème</sup> génération en 1999.<sup>208</sup> En effet, l'imidazolium est protégé en position 2 par un groupement alkoxyde puis réagit avec le catalyseur de 1<sup>ère</sup> génération pour obtenir le composé désiré (**Schéma 72**).



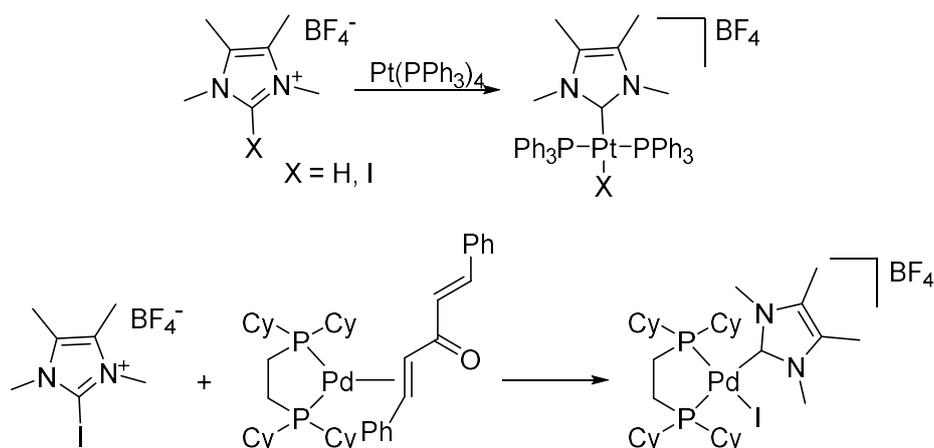
**Schéma 14** : Voie de synthèse pour le catalyseur de Grubbs de 2<sup>ème</sup> génération.

En 2004, l'équipe de Crabtree découvre, en voulant préparer des carbènes anormaux, qu'il est possible de protéger le carbène libre par un groupement alkyle et de réaliser ensuite la métallation de ce dernier (**Schéma 73**).<sup>209</sup> Il apparaît alors que l'argent oxyde le carbone du substituant en position C<sub>2</sub> de l'imidazolium pour donner le composé 2-formyle ou 2-benzoyle qui est ensuite clivé pour donner le NHC libre, capté dès lors par l'atome d'argent pour fournir le complexe métallique voulu.



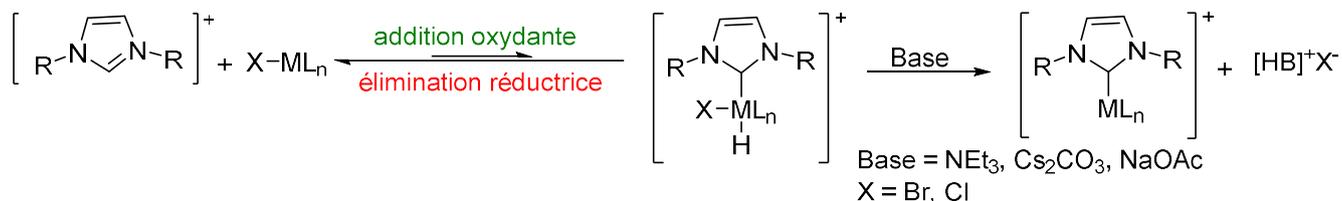
**Schéma 73** : Protection des sels d'imidazolium par un groupement alkyle pour la formation de complexes d'argent.

La méthode montrée à la **voie E (Schéma 63)** consiste à réaliser l'addition oxydante du sel d'imidazolium sur le métal. Cette réaction est utilisée avec les métaux du groupe 10 (nickel, platine et palladium). En 2001, l'équipe de McGuinness synthétise différents complexes NHC-métaux grâce à cette méthode (**Schéma 74**).<sup>210-211</sup> Elle montre également qu'une forte concentration en sels d'imidazolium (comme c'est le cas dans certains liquides ioniques) favorise l'addition oxydante et donc la formation de complexes NHC-métaux.

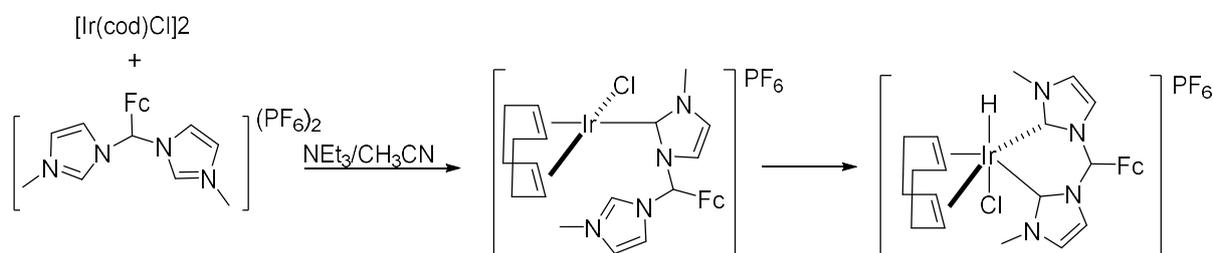


**Schéma 74** : Synthèse de complexe NHC-métal par addition oxydante.

Néanmoins, Peris *et al.* montrent qu'il est possible, en partant d'une source chlorée de déplacer l'équilibre en faveur de l'addition oxydante en ajoutant une base au milieu réactionnel (**Schéma 75**).<sup>212-213</sup> La base va alors réaliser l'abstraction du proton présent sur le métal après addition oxydante. Un complexe d'iridium a pu être synthétisé avec l'addition oxydante d'un sel de bisimidazolium ferrocène (Fc) (**Schéma 76**). Depuis lors, un nombre de publications font état de l'utilisation de l'addition oxydante dans la synthèse de complexes NHC-métal variés (Pd, Ir, Au, Cu).



**Schéma 75** : Déplacement de l'équilibre par ajout d'une base.



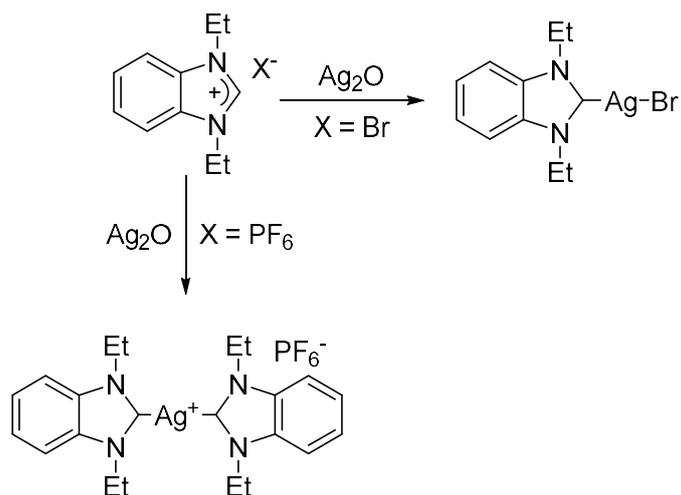
**Schéma 76** : Application à la synthèse de complexe d'iridium.

Dans cette partie, nous avons montré de multiples façons d'obtenir une variété de complexes NHC-métaux, donnant ainsi aux chimistes organométalliciens une large palette d'outils pour leur synthèse. Néanmoins, la transmétallation *via* des complexes d'argent (voire de cuivre) reste une méthode couramment employée, même si des méthodes plus douces de génération de NHC commencent à être mises à profit.<sup>185, 214-220</sup>

### iii. Les complexes NHC-argent : de la synthèse à la transmétallation.

Les complexes NHC-argent représentent une famille importante pour la chimie organométallique. Outre leur capacité à être d'excellents agents de transfert de carbone,<sup>198-200</sup> ils possèdent également des propriétés biologiques remarquables<sup>198, 221-222</sup> et peuvent être utilisés dans des réactions de catalyse diverses et variées.<sup>223-224</sup>

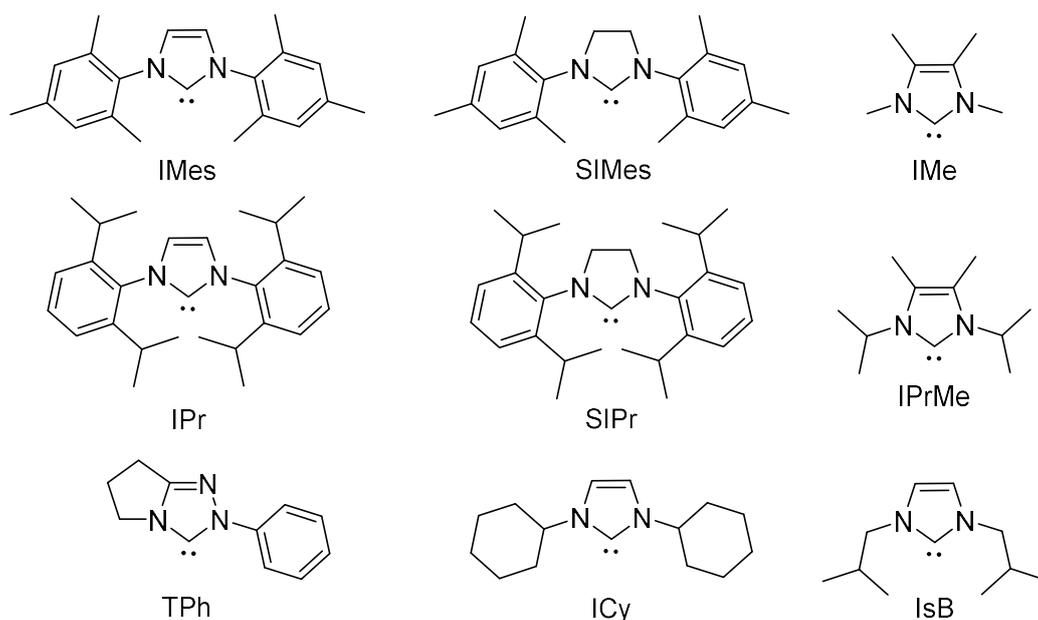
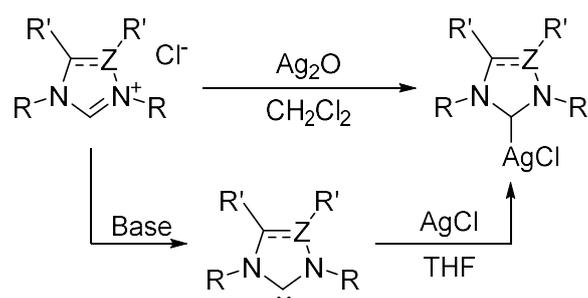
En 1998, Lin *et al.* développent une méthode qui permet l'accès à de nombreux complexes d'argents différents.<sup>200</sup> Le précurseur de ligand imidazolium est mis en réaction avec de l'oxyde d'argent(I) pour obtenir *in-situ* la formation du complexe NHC-argent désiré (**Schéma 77**). Cet oxyde est le plus souvent employé,<sup>190</sup> car il permet de suivre la réaction *via* la disparition de l'oxyde d'argent insoluble dans les solvants traditionnels (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, THF, DMSO).



**Schéma 77** : Influence de l'anion sur la formation de complexe NHC-argent.

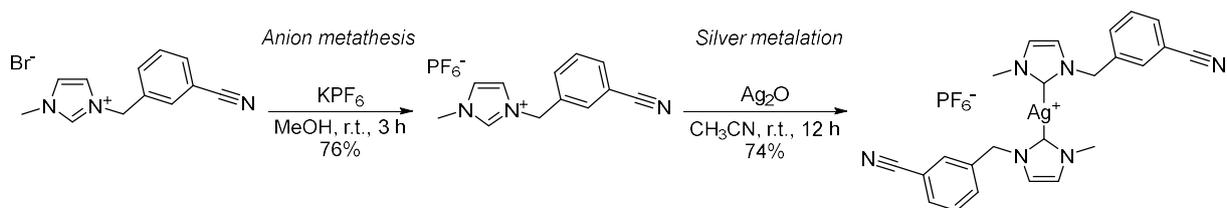
Bien que plus rare, cette méthode fut également développée avec d'autres bases d'argent comme l'acétate d'argent utilisé pour la synthèse du premier polymère de coordination NHC-argent.<sup>225-226</sup> On peut également utiliser le carbonate d'argent  $Ag_2CO_3$ .<sup>227</sup> Le point négatif de ces synthèses est la grande instabilité de l'oxyde d'argent et des complexes formés à la lumière, ce qui oblige à travailler à l'abri de cette dernière.

En 2005, l'équipe de Nolan synthétise une dizaine de complexes d'argent mono-NHC, en utilisant la méthode à l'oxyde d'argent ou en faisant réagir le carbène libre avec du chlorure d'argent(I) (**Schéma 78**).<sup>199</sup>



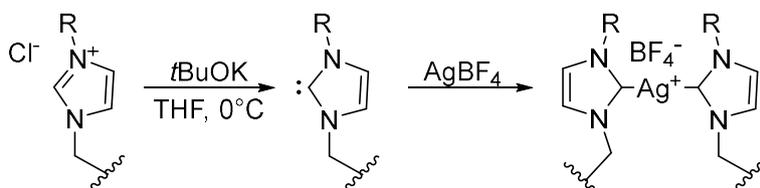
**Schéma 78** : Synthèse de complexe NHC-argent par métallation à l'oxyde d'argent.

La synthèse de complexes homoleptiques d'argent bis-NHC est connue depuis les travaux de Lin en 1998.<sup>198-200, 228</sup> En effet, afin de former ces derniers, il a été montré qu'il était nécessaire de former d'abord le sel d'imidazolium présentant un contre-ion non coordonnant. En effet, en présence d'un contre-ion coordonnant halogéné, par exemple, est formé un complexe de type [AgX(NHC)] dans lequel la liaison Ag-X est très stable. L'introduction d'un second NHC s'avère alors difficile. Ainsi, une métathèse d'anion est bien souvent réalisée sur le précurseur de ligand pour remplacer le contre-ion coordonnant (Cl, Br, I) par un anion non-coordonnant, puis de l'oxyde d'argent est ajouté pour former le composé désiré (**Schéma 79**).<sup>229-231</sup>



**Schéma 79** : Schéma réactionnel pour la synthèse de complexe d'argent bis-NHC.

Une autre méthode de synthèse de complexes homoleptiques d'argent consiste à former tout d'abord le carbène libre en déprotonant le précurseur de ligand par une base forte puis à le faire réagir avec un sel d'argent possédant déjà un contre-ion non-coordinant. Ainsi, en 2009, l'équipe de Schatz synthétise un complexe homoleptique d'argent bis-NHC fixé sur un squelette calix[4]arène.<sup>232</sup> Pour ce faire, l'imidazolium est déprotoné par du *tert*-butylate de potassium afin de former le carbène libre puis du tétrafluoroborate d'argent est ajouté afin d'obtenir le complexe désiré (**Schéma 80**). Cependant, cette méthode présente les mêmes désavantages que pour les complexes hétéroleptiques (utilisation de base forte, isolement du carbène stable) et en plus, les sels d'argent utilisés présentent un coût et une toxicité élevés.



**Schéma 80** : Synthèse de complexes bis-NHC homoleptiques *via* l'utilisation de sels d'argent.

Etant donné leur excellente capacité à transférer les carbènes ainsi que la facilité de leur synthèse, les complexes d'argent NHC sont très utilisés pour la formation de complexes NHC-métaux. De plus, la transmétallation à l'argent ne nécessite pas d'isoler le carbène libre, particulièrement instable. De ce fait, il est possible d'obtenir *via* transmétallation à l'argent des complexes de cuivre,<sup>93, 233</sup> de palladium,<sup>200, 229, 234</sup> d'or,<sup>200, 229, 235-236</sup> de rhodium,<sup>232, 237-238</sup> d'iridium,<sup>239-240</sup> de platine<sup>241</sup> et de ruthénium<sup>242-243</sup> notamment. Néanmoins, dans certains cas, il est très difficile de transférer le carbène de l'atome d'argent vers un autre centre métallique.<sup>244-245</sup> C'est alors que les chimistes se sont intéressés à la transmétallation *via* l'utilisation de complexes de cuivre.

#### iv. Synthèse des complexes de cuivre et transmétallation

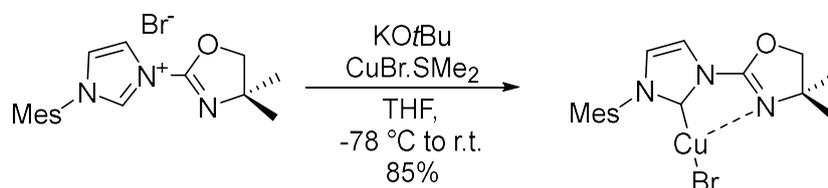
##### **Méthode de synthèse**

Reconnus depuis des années pour leur utilisation en catalyse,<sup>8, 246</sup> ainsi que pour leurs propriétés anticancéreuses,<sup>247-248</sup> les complexes NHC de cuivre le sont moins pour leur capacité à transférer leurs ligands carbéniques vers un autre centre métallique. En effet, ces derniers sont comparés à leurs homologues argentés, souvent plus faciles à synthétiser. Cependant, grâce à l'évolution des techniques de synthèse, les complexes de cuivre se posent désormais comme des alternatives crédibles aux complexes d'argent pour les réactions de

transmétallations. De plus, à l'inverse des complexes NHC-argent, les complexes de cuivre ne sont pas sensibles à la lumière et sont également moins onéreux.

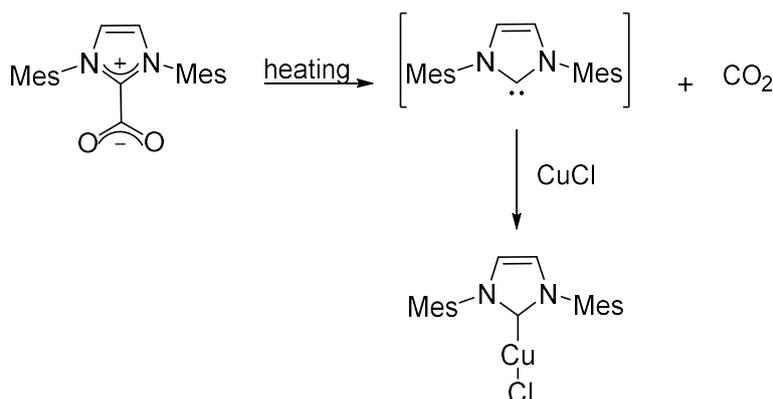
En 2012, l'équipe de Jaskólska,<sup>249</sup> définit les trois voies de synthèse les plus couramment utilisées pour les complexes NHC-cuivre : l'isolement du carbène puis l'addition d'un précurseur métallique, la transmétallation depuis un complexe NHC-argent et enfin, la synthèse en faisant réagir l'oxyde de cuivre sur le sel d'imidazolium, méthode la plus utilisée actuellement.

Longtemps utilisée comme méthode principale, la voie de synthèse passant par la formation et l'isolement du NHC libre est encore parfois utilisée. Gade *et al.* proposent la synthèse d'un complexe NHC de cuivre portant un ligand oxazolinyle.<sup>250</sup> Après avoir déprotoné le sel d'imidazolium bromé pour obtenir le carbène libre en présence de KOtBu, la métallation directe du précurseur à l'aide de bromure de cuivre(I) est réalisée (**Schéma 81**).



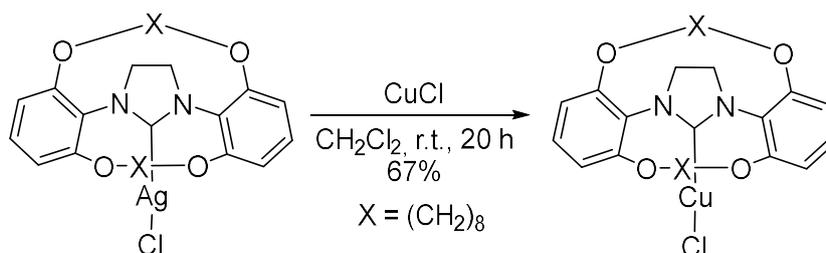
**Schéma 81** : Formation d'un complexe de cuivre avec un ligand oxazolinyle.

L'équipe de Jaskólska réussit à se passer de base forte pour former le carbène, en utilisant un carboxylate d'imidazolium qui se décompose en carbène libre avec libération de dioxyde de carbone puis réagit *in-situ* avec le chlorure de cuivre(I) (**Schéma 82**).<sup>249</sup>



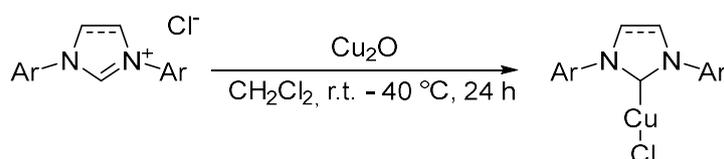
**Schéma 82** : Synthèse de complexe NHC de cuivre sans base forte.

Malgré cela, la voie de synthèse *via* le carbène libre est moins utilisée à cause des inconvénients expérimentaux qu'elle présente. Dans la partie précédente, nous avons montré qu'il était possible d'obtenir des complexes NHC de cuivre *via* la transmétallation de complexes d'argent.<sup>93, 233</sup> Dans l'exemple de Lüning, un double macrocycle NHC d'argent est transmétallé par le chlorure de cuivre(I) pour obtenir le composé désiré (**Schéma 83**).



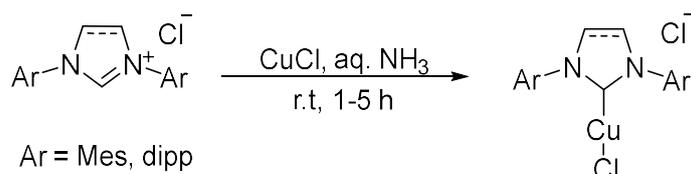
**Schéma 83** : Formation de complexe de cuivre par transmétallation à l'argent.

Cependant cette méthode, bien qu'efficace, ne permettait pas l'essor de la transmétallation au cuivre. En 2010, les travaux des équipes de Son et de Cazin ont permis le développement d'une méthode de synthèse des complexes NHC-cuivre efficace.<sup>201-202</sup> Ces derniers, inspirés par la synthèse des complexes d'argents, décident de faire réagir l'oxyde de cuivre(I) avec l'imidazolium pour obtenir le complexe désiré (**Schéma 84**). La formation de la liaison Cu-X, très stable, semble être la force motrice de la formation du complexe carbénique. De plus, l'insolubilité de l'oxyde de cuivre dans les solvants organiques rend l'isolement de ces complexes très simple à réaliser.



**Schéma 84** : Synthèse de complexe de cuivre par métallation directe.

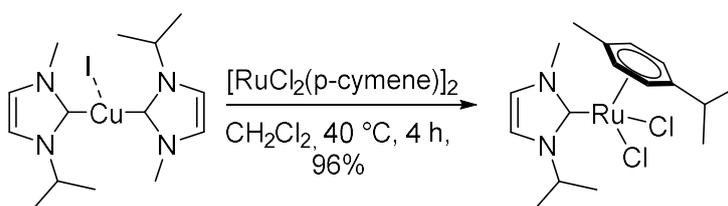
Une autre méthode alternative proposée par Gautier *et al.* en 2013 consiste à faire réagir le sel d'imidazolium dans de l'ammoniaque en solution aqueuse en présence de chlorure de cuivre (**Schéma 85**).<sup>251</sup> Ainsi, le complexe de cuivre précipite et est récupéré facilement par filtration. Ces méthodes développées récemment, ont permis l'essor de la transmétallation au cuivre comme alternative à l'argent.



**Schéma 85** : Synthèse de complexes NHC de cuivre dans une solution aqueuse d'ammoniaque.

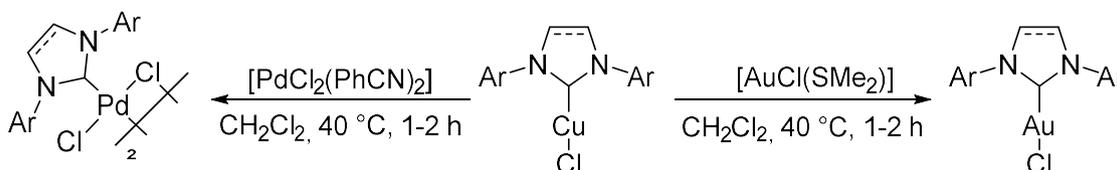
### Transmétallation au cuivre.

En 2009, Albrecht *et al.* publient la synthèse d'un complexe de ruthénium *para*-cymène par transmétallation d'un complexe homoleptique de cuivre (**Schéma 86**).<sup>252</sup>



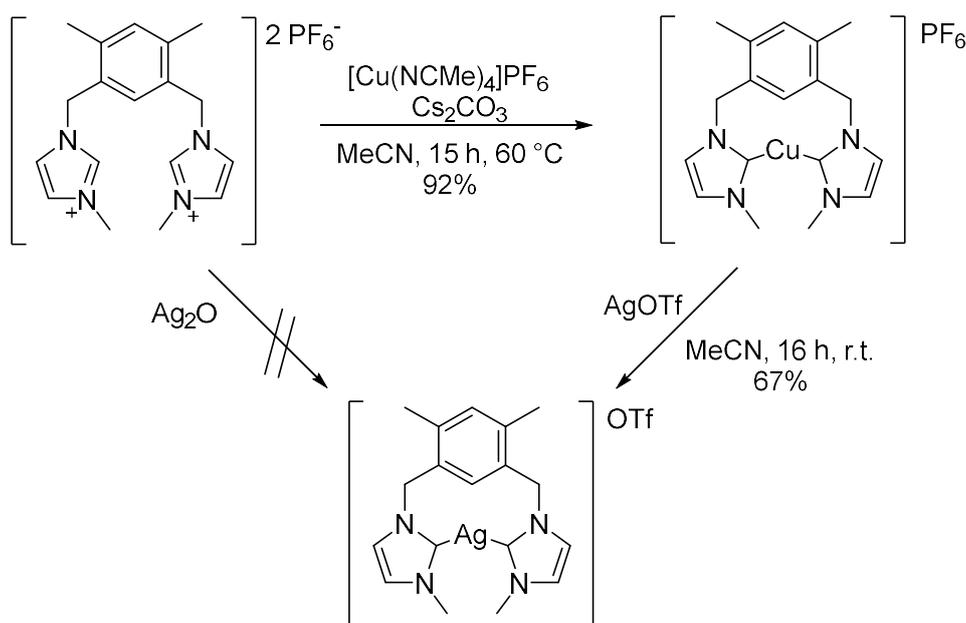
**Schéma 86** : Premier exemple de transmétallation au cuivre.

Peu de temps après avoir développé sa méthode de synthèse des complexes de cuivre, l'équipe de Cazin décrit la transmétallation de complexes NHC de cuivre vers des complexes d'or et de palladium (**Schéma 87**).<sup>253</sup> Parmi les précurseurs de carbènes utilisés (IMes.HCl, SIMes.HCl, IPr.HCl, SIPr.HCl), seul les complexes contenant le ligand SIPr n'ont pas pu être synthétisés.



**Schéma 87** : Transmétallation pour la synthèse de complexes d'or et de palladium.

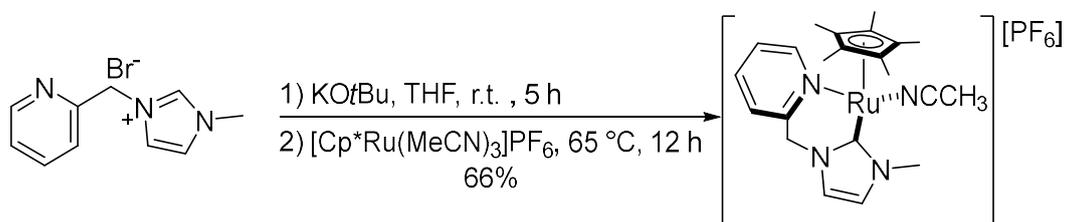
Depuis lors, de nombreux complexes de métaux ont pu être obtenus par cette méthode,<sup>254</sup> on recense ainsi des complexes NHC d'or,<sup>253, 255-257</sup> de palladium,<sup>253, 255, 258</sup> de nickel,<sup>258-259</sup> de rhodium,<sup>259-260</sup> et d'iridium.<sup>260</sup> De plus, l'équipe de Braunstein a montré qu'il est possible de réaliser la transmétallation d'un carbène de cuivre vers de l'argent, alors qu'il n'était pas possible d'obtenir le complexe d'argent par métallation directe (**Schéma 88**).<sup>196</sup> Ainsi, cet exemple démontre que l'utilisation de complexes de cuivre pour la synthèse de nouveaux complexes NHC-métaux par transmétallation ne doit plus être seulement vue comme une voie alternative mais comme un réel moyen d'accéder à de nouveaux complexes NHC-métaux, non-synthétisables par d'autres méthodes.



**Schéma 88** : Formation de complexes d'argent par transmétallation au cuivre.

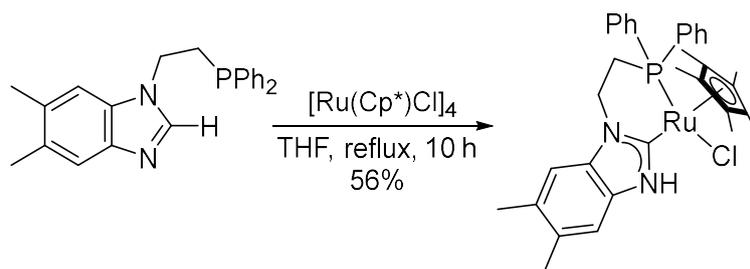
#### v. Application à la synthèse de complexes NHC-ruthénium

Les chimistes ont développé différentes techniques pour obtenir des complexes NHC de ruthénium. Nous avons cité la méthode de Grubbs,<sup>208</sup> qui fait réagir le catalyseur de 1<sup>ère</sup> génération sur un imidazolium alkoxydé, cependant les deux méthodes les plus courantes restent la métallation directe et la transmétallation de complexes d'argent ou de cuivre. La métallation directe consiste en la déprotonation du sel d'imidazolium à l'aide d'une base forte puis en la réaction avec un précurseur de ruthénium. Dans cette catégorie entrent les travaux de Pidko utilisant une base phosphazène puis du  $\text{RuHCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$  comme source de ruthénium,<sup>197</sup> mais aussi les exemples de formation des catalyseurs de Noels<sup>261</sup> (cf. Chapitre 2.II.b.) ou encore les travaux de l'équipe de Valerga en 2011 (Schéma 89).<sup>262</sup>



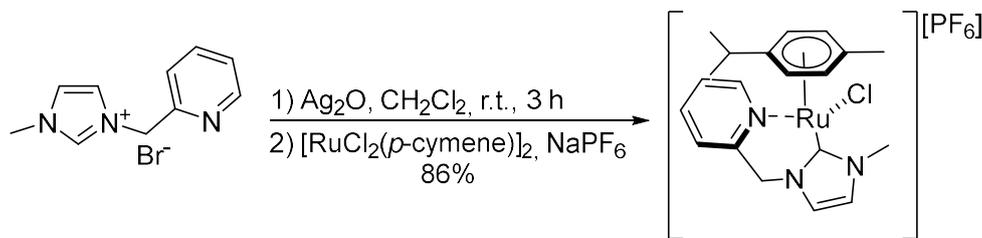
**Schéma 89** : Synthèse de complexe NHC de ruthénium par Valerga.

Pape *et al.* décrivent une métallation directe qui n'utilise pas de base forte, en mettant en jeu un précurseur de ligand benzimidazole possédant un bras phosphine ainsi qu'un tétramère de ruthénium.<sup>263</sup> Un clivage du tétramère et la tautomérisation du benzimidazole sont observés, amenant à la formation du complexe NHC de ruthénium (Schéma 90).



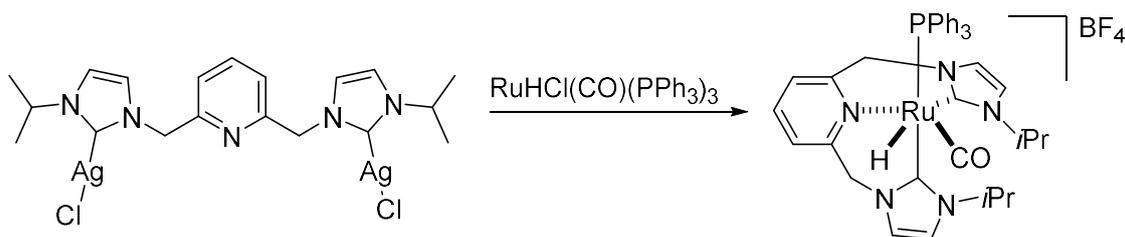
**Schéma 90** : Formation d'un complexe de ruthénium sans base forte.

La seconde méthode consiste à réaliser la transmétallation d'un complexe de d'argent ou de cuivre par une source de ruthénium afin d'effectuer le transfert de ligand NHC. Au cours de notre étude bibliographique, nous pouvons nous apercevoir que le dimère de ruthénium cyménique  $[\text{RuCl}_2(\textit{p}\text{-cymène})]_2$  est l'une des sources les plus utilisées.<sup>252, 261</sup> Notamment, l'équipe de Valerga en 2012 utilise cette source pour synthétiser, *via* transmétallation, un complexe de ruthénium portant un ligand NHC-picolyl (**Schéma 91**).<sup>264</sup>



**Schéma 91** : Synthèse de complexes de ruthénium NHC-picolyl.

Une autre source de ruthénium très utilisée pour la synthèse de complexes NHC tridentes par transmétallation est le  $\text{RuHCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ .<sup>265-266</sup> Par exemple, l'équipe de Suarez transmétalle un complexe bis-NHC d'argent portant un ligand CNC dérivé de la 2,6-lutidine par cette source de ruthénium (**Schéma 92**).

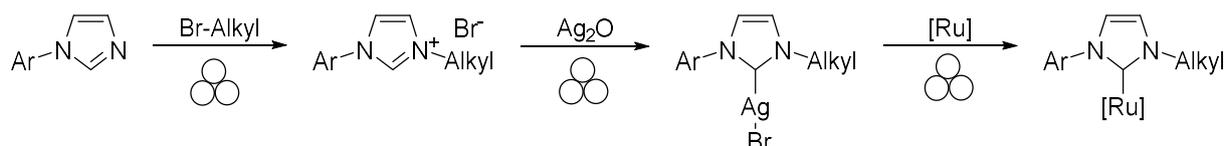


**Schéma 92** : Transmétallation d'un complexe d'argent bis-NHC.

b. Voie de synthèse mécano-chimique pour la formation de complexes NHC-ruthénium

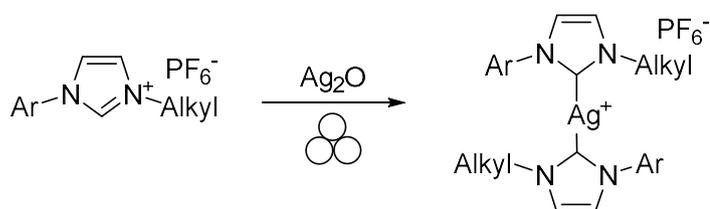
i. Stratégie de synthèse

L'étude bibliographique a montré que la formation de complexes NHC-ruthénium pouvait s'effectuer par différentes procédures (cf. **Chapitre 2.II.a.v.**). Néanmoins, l'équipe Chimie Verte et Technologies Innovantes ayant décrit la formation de complexes NHC-Argent par mécano-chimie (cf. **Introduction**), ainsi que leur transmétallation par d'autres métaux de transitions (cf. **Introduction**), nous avons mis à profit cette expertise pour la synthèse de composé NHC-ruthénium (**Schéma 93**).



**Schéma 93** : Stratégie de synthèse développée dans ce chapitre.

Dans une première étape, l'imidazole *N*-arylé par un groupement mésityl ou 2,6-diisopropylphényl synthétisé en solution sera mis en jeu dans une réaction de *N*-alkylation, à l'aide d'un bromure d'alkyle, pour accéder à des précurseurs de ligands NHC de type imidazoliums *N*-alkyl *N*-aryl, tout cela par voie mécano-chimique. La seconde étape de la synthèse consistera en la métaallation de sels d'imidazoliums bromés par l'argent. Cette synthèse sera réalisée à l'aide d'oxyde d'argent(I) pour obtenir une série de complexes carbène-argent(I) par mécanosynthèse. La synthèse de complexes carbène-argent(I) homoleptiques inédits en utilisant des sels d'imidazoliums possédant un contre-ion hexafluorophosphate sera aussi réalisée (**Schéma 94**).

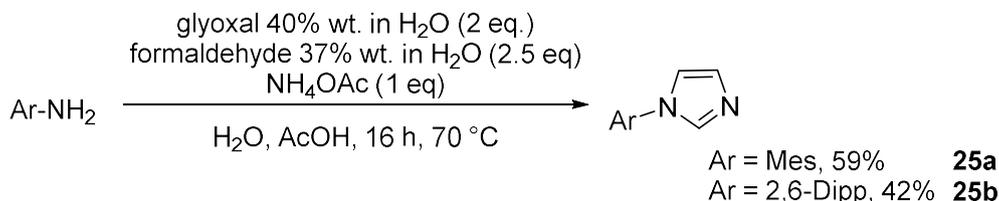


**Schéma 94** : Mécanosynthèse de complexes homoleptiques d'argent.

Enfin, dans une dernière étape, la transmétallation des complexes NHC-argent(I) par un précurseur de ruthénium sera effectuée. Lors de cette étape, différentes sources de ruthénium seront testées en mécano-chimie pour l'obtention de complexes NHC-ruthénium.

ii. Synthèse de sels d'imidazoliums N-alkyles N-aryles.

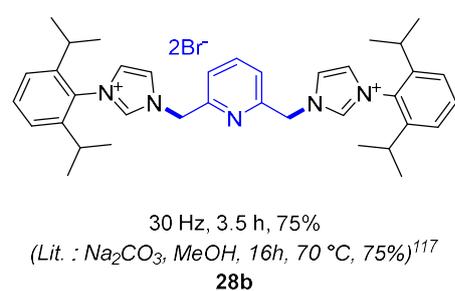
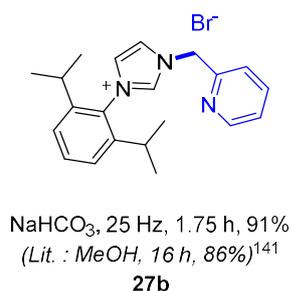
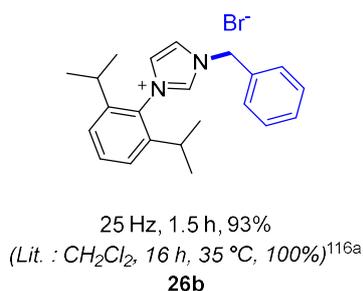
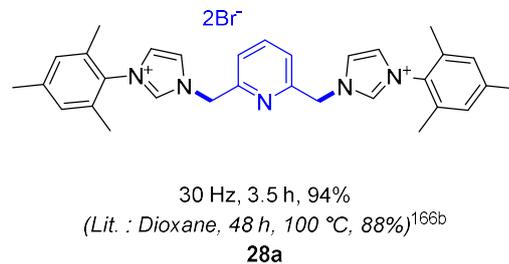
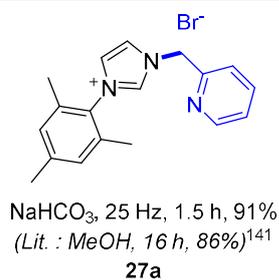
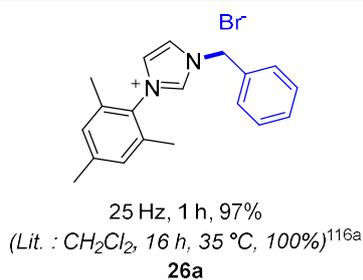
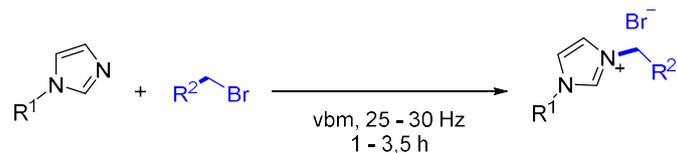
Dans un premier temps, la synthèse des imidazoles *N*-arylés possédant un groupement mésityl **25a** et 2,6-diisopropylphényl **25b** a été réalisée. Pour cela, la méthode décrite dans la littérature partant de l'aniline correspondante, de glyoxal et de formaldéhyde en présence d'un sel d'ammonium et d'acide acétique a été utilisée (**Schéma 95**).<sup>267</sup> Les composés **25a** et **25b** sont isolés avec des rendements de 59% et 42%, respectivement.



**Schéma 95** : Synthèse des imidazoles *N*-arylés.

Suite aux travaux développés au laboratoire sur la synthèse des sels d'imidazolium (**cf. introduction**),<sup>179</sup> la mécanosynthèse de ces imidazoles a été testée mais n'a pas donné de résultats satisfaisants. En effet, la nature physique de ces produits, et le nombre important de sous-produits formés ne permettent pas la réalisation efficace de cette étape par voie mécano-chimique.

Nous avons ensuite réalisé la *N*-alkylation des imidazoles **25a** et **25b**. Pour cela, ces derniers ont été placés au broyeur vibrant en présence de bromure d'alkyle pour obtenir des précurseurs de ligands *N*-alkyl *N*-aryl. Un total de six sels d'imidazoliums bromés présentant des denticités différentes a été synthétisé. Tout d'abord la substitution avec du bromure de benzyle permet de former les précurseurs de ligands monodentes **26a** et **26b** avec des rendements de 97% et 93%, respectivement. La réaction avec la bromométhylpyridine, sous forme de bromhydrate, fournit les sels **27a** et **27b** avec des rendements de 91%. A noter que l'addition de NaHCO<sub>3</sub> s'est avérée nécessaire pour déprotoner l'agent alkylant. Enfin, La réaction de la *bis*(bromométhyl)pyridine avec deux équivalents d'imidazole permet d'obtenir les composés **28a** et **28b** avec trois sites de coordination possibles (**Schéma 96**).



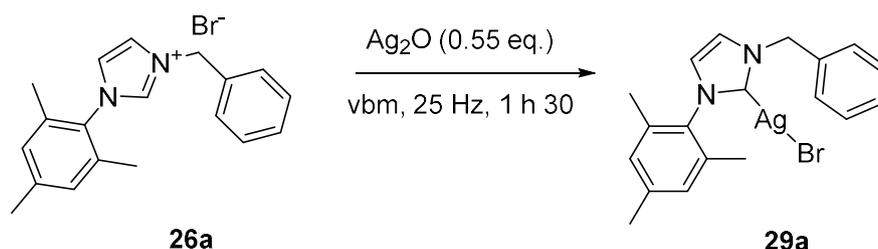
### Schéma 96 : Synthèse de sels d'imidazolium par mécanochemie.

Les composés ayant un substituant mésityl (**26a**, **27a** et **28a**) sont synthétisés dans un temps plus court que les composés ayant un substituant diisopropylphényl (**26b**, **27b** et **28b**). Cela peut s'expliquer par une gêne stérique plus importante dans le cas de ces derniers. De même, les précurseurs de ligands tridentes (**28a** et **28b**) exigent un temps de réaction plus long ainsi qu'une fréquence d'agitation plus élevée (30 Hz). Un suivi RMN permet d'observer d'abord la formation du produit monosubstitué. La deuxième substitution demande un apport d'énergie supplémentaire afin d'obtenir le produit disubstitué. D'un point de vue écologique, ces synthèses sont en général plus performantes que leur équivalent en solution. Ainsi, par mécanochemie, l'utilisation de solvant parfois nocif est éliminée. Mais là où la mécanochemie présente le plus grand avantage dans ces synthèses, c'est dans le gain de temps qu'elle apporte (3.5 h au plus) par rapport à la chimie en solution (16 h minimum) pour des rendements équivalents. L'exemple le plus remarquable de cette série d'imidazoliums est le composé **28a**. En solution, **28a** est synthétisé dans le dioxane, un solvant nocif, à reflux pendant 48 h pour un rendement de 88%. Au broyeur vibrant, la synthèse dure seulement 3.5 h, sans solvant, pour un rendement de 94%.

iii. Synthèse de complexes NHC-argent (I) hétéroleptiques par voie mécano-chimique

La deuxième étape de la synthèse des complexes de ruthénium a consisté en la métallation des sels d'imidazoliums *N*-alkyl *N*-aryl par de l'oxyde d'argent (I) pour obtenir des complexes NHC d'argent (I).

Pour cela, nous avons appliqué la méthode développée précédemment au laboratoire (cf. **Introduction**) au composé **26a** (**Schéma 97**).



**Schéma 97** : Synthèse du complexe d'argent **29a** par mécano-chimie.

La conversion du composé **26a** en complexe **29a** est mesurée par RMN du proton. Lors de cette réaction, une conversion de 80% est obtenue. Une optimisation a alors été effectuée en influant sur différents paramètres de réaction (**Tableau 4**).

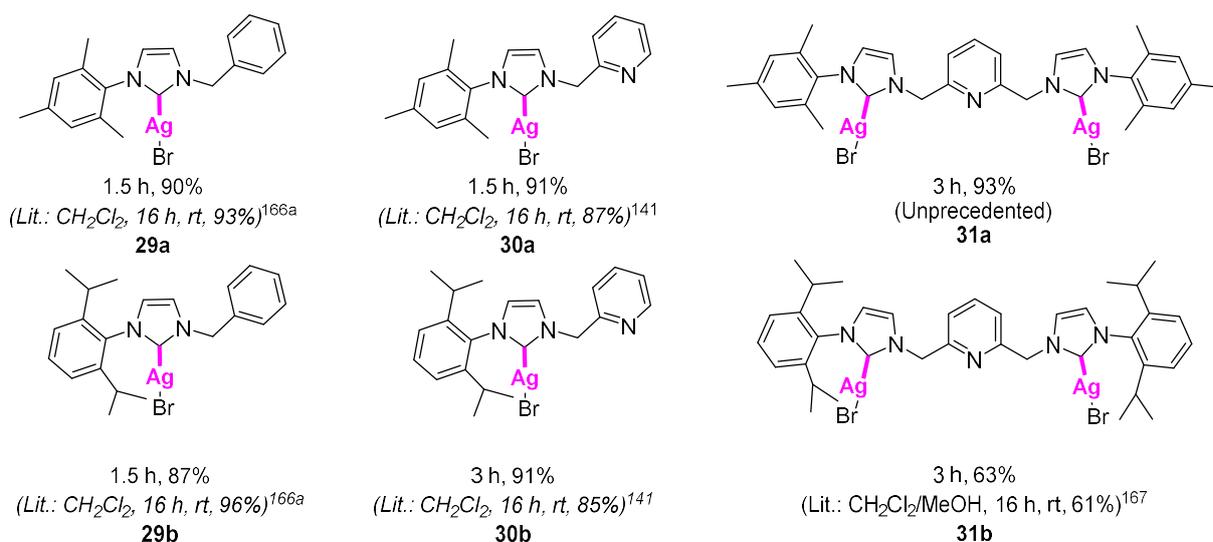
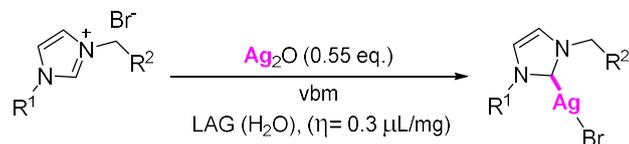
**Tableau 4** : Optimisation de la synthèse du complexe **29a**.<sup>a</sup>

Entrée	Fréquence (Hz)	Temps (h)	Conversion (%) <sup>b</sup>	LAG <sup>c</sup>
1	25	1.5	80	Non
2	25	4	85	Non
3	30	1.5	88	Non
4	30	2	74	Non
5	30	1.5	100	Oui

<sup>a</sup> Conditions réactionnelles : Ag<sub>2</sub>O (0.55 eq.), vbm, ML = 19.2 mg/mL ; <sup>b</sup> Conversion déterminée par RMN <sup>1</sup>H ; <sup>c</sup> LAG : H<sub>2</sub>O, η = 0.3 μL/mg.

En augmentant la durée de la réaction de 1.5 h à 4 h, une faible augmentation de la conversion (85%) est observée. La fréquence a alors été augmentée de 25 à 30 Hz. Après 1 h 30 de réaction, une conversion de 88% est obtenue. Cependant, après 2 h, la conversion en **29a** avait diminué pour atteindre 74%. Cela s'explique par un manque d'homogénéité à l'intérieur du bol de broyage. En effet, selon l'emplacement du réacteur où est prélevé l'échantillon analysé en RMN, une conversion différente est observée. Afin de solutionner ce problème, un additif liquide a été ajouté afin d'homogénéiser le milieu réactionnel (cf. **Chapitre 1.1.e**). Parmi les additifs liquides testés, notre choix s'est porté sur l'eau, car elle solubilise en partie le sel d'imidazolium et ainsi facilite l'agitation en vue d'obtenir un mélange homogène.<sup>36, 38</sup> De plus,

l'ajout de liquide permet d'accélérer la réaction de telle sorte que nous ayons une réaction totale après 1 h 30 d'agitation (contre 88% de conversion sans liquide). Suite au traitement, nous obtenons le composé **29a** avec un rendement final de 90%. La méthode est ensuite appliquée aux sels d'imidazolium **26b**, **27a-b** et **28a-b** pour l'obtention d'une série de complexes NHC-argent (**Schéma 98**).



**Schéma 98** : Série de complexe NHC-argent synthétisés par mécano-chimie.

Les remarques faites pour la synthèse des sels d'imidazoliums sont aussi applicables à la synthèse des complexes. En effet, les temps de formation des complexes ayant des ligands bidentes (**30a** et **30b**) et tridentes (**31a** et **31b**) sont plus longs que ceux des composés monodentes (**29a** et **29b**). Cette méthode de synthèse a permis la formation du produit **31a**, qui n'avait encore jamais été synthétisé en solution à notre connaissance. Ce composé est formé en 3 h au broyeur vibrant et est synthétisé avec un excellent rendement de 93%. Classiquement, les complexes **29a-31b** sont synthétisés dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> pendant 16 h utilisant par conséquent un solvant volatil et toxique pour l'environnement. Cette méthode mécano-chimique permet de s'affranchir de ce dernier, tout en réduisant considérablement le temps de réaction. De plus, il est connu que les complexes NHC-argent(I) sont sensibles à la lumière et obligent à travailler dans un environnement à l'abri de cette dernière. Or, travaillant en réacteur fermé et opaque, ce problème de lumière n'est pas rencontré.

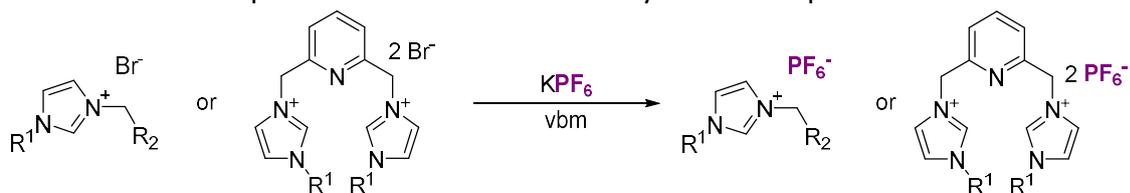
#### iv. Synthèse de complexes homoleptiques NHC-argent (I)

Comme vu dans la partie bibliographique (cf. **Chapitre 2.1.a.iii**), il est possible de former des complexes de ruthénium en réalisant la transmétallation de complexes d'argent(I) hétéroleptiques mais également homoleptiques. Dans ce cadre, nous avons aussi développé une méthode pour la synthèse de complexes homoleptiques d'argent (I) avec des ligands NHC *N*-alkyles, *N*-aryles. Pour ce faire, nous nous sommes inspirés de la méthode utilisée au laboratoire pour les complexes *N,N*-diarylés qui consistait à réaliser la métathèse d'anion en remplaçant l'anion halogéné par un anion non-coordinant.<sup>112</sup> Ces sels d'imidazolium sont ensuite placés au broyeur vibrant pour donner les complexes homoleptiques d'argent (I).

Ainsi, nous avons tout d'abord réalisé la métathèse d'anion pour les imidazoliums **26a-28b**. Pour cela nous avons essayé deux méthodes : en solution ou au broyeur vibrant. En solution, le sel d'imidazolium halogéné est dissous dans l'eau, puis l'hexafluorophosphate de potassium est ajouté et le composé portant l'anion non coordinant est récupéré après sa précipitation.<sup>231</sup> Au broyeur vibrant, les réactifs sont introduits dans le bol de broyage, puis l'imidazolium désiré est récupéré avec une faible quantité d'eau. Les résultats comparatifs de ces synthèses sont répertoriés dans le **Tableau 5**.

On peut remarquer dans ces résultats que dans la totalité des synthèses, le broyeur vibrant est la méthode donnant les meilleurs rendements. De plus, il est important de noter que les composés **28a.2PF<sub>6</sub>** et **28b.2PF<sub>6</sub>** peuvent être synthétisés uniquement par mécanochemie (**Entrées 5 et 6**). En effet, dans ces cas-là, une double métathèse d'anion doit être réalisée. Or en solution, l'intermédiaire issu de la 1<sup>ère</sup> métathèse précipite rapidement empêchant ainsi la seconde métathèse d'avoir lieu. Au broyeur, ce problème de solubilité n'existe plus. Cet exemple montre que la mécanochemie, en plus d'être une méthode plus respectueuse de l'environnement, permet l'accès à des composés qui ne peuvent pas être synthétisés en solution.

**Tableau 5 :** Comparaison entre solution et broyeur vibrant pour la métathèse d'anion.



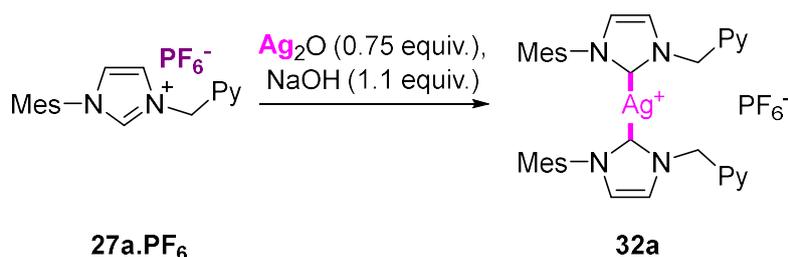
Entrée	Solution			Broyeur vibrant	
	Composé	Conditions	Rdt (%)	Conditions	Rdt (%)
1	<b>26a.PF<sub>6</sub></b>	H <sub>2</sub> O, 0.3 h	65	0.5 h, 25 Hz	89
2	<b>26b.PF<sub>6</sub></b>	H <sub>2</sub> O, 1.5 h	18	0.5 h, 25 Hz	96
3	<b>27a.PF<sub>6</sub></b>	H <sub>2</sub> O, 0.5 h	53	0.5 h, 25 Hz	81
4	<b>27b.PF<sub>6</sub></b>	H <sub>2</sub> O, 1.5 h	32	0.5 h, 25 Hz	64
5	<b>28a.2PF<sub>6</sub></b>	H <sub>2</sub> O, 1.5 h	0 <sup>a</sup>	3 h, 30 Hz	88
6	<b>28b.2PF<sub>6</sub></b>	H <sub>2</sub> O, 1.5 h	0 <sup>a</sup>	1.5 h, 25 Hz	92

<sup>a</sup> Seul le composé résultant d'une seule métathèse d'anion a été observé.

Une fois la synthèse de ces sels d'imidazoliums hexafluorophosphates achevée, nous avons testé la synthèse de complexes d'argent homoleptiques au broyeur vibrant. Nous avons essayé d'optimiser cette méthode avec le composé **27a.PF<sub>6</sub>** jusqu'à l'obtention du complexe **32a** avec une conversion totale. Les résultats de cette optimisation sont répertoriés dans le **Tableau 6** ci-dessous.

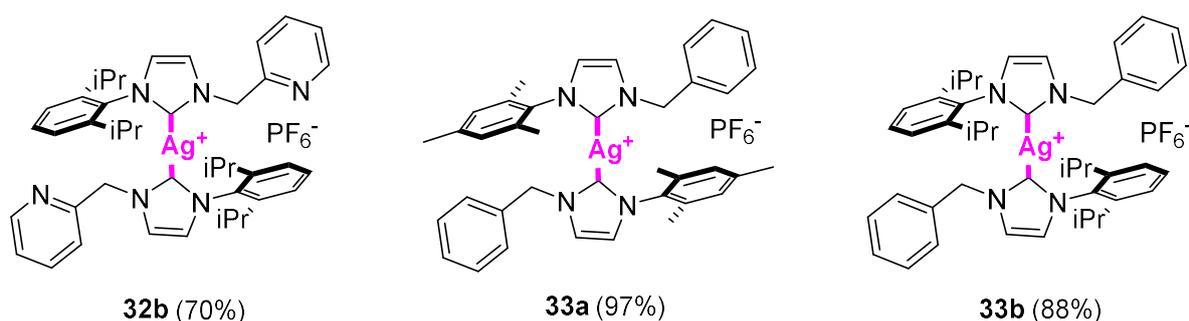
Il est nécessaire d'effectuer 3.5 h d'agitation au broyeur vibrant pour obtenir 96% de conversion en complexe homoleptique (**Entrées 1-3**). Cependant, il n'est pas conseillé de travailler sur des temps trop longs sur cet appareil. Il est donc préférable de passer au broyeur planétaire, qui est adapté pour des temps de broyage plus longs (**cf. Chapitre 1.I.b**). Ainsi, au broyeur planétaire, après 5 h à une vitesse de rotation de 450 rpm, une conversion RMN <sup>1</sup>H de 100% et un rendement isolé de 80% sont obtenus pour le composé **32a** (**Entrée 5**). Cette différence peut s'expliquer par la sensibilité des complexes au traitement et à l'environnement (passage sur célite, sensibilité à la lumière).

**Tableau 6** : Optimisation de la synthèse des complexes d'argent homoleptiques.



Entrée	Conditions réactionnelles	Conversion RMN <sup>1</sup> H (rendement isolé) (%)
1	vbm, 1.5 h, 30 Hz	47
2	vbm, 3 h, 30 Hz	79
3	vbm, 3.5 h, 30 Hz	96
4	pbm, 4 h, 450 rpm	92
5	pbm, 5 h, 450 rpm	100 (80)

Ces conditions ont été transposées aux composés **27b.PF<sub>6</sub>**, **26a.PF<sub>6</sub>** et **26b.PF<sub>6</sub>** et pour obtenir les composés homoleptiques **32b**, **33a** et **33b** (Figure 13). Les complexes **32b**, **33a**, et **33b** ont été isolés avec des rendements de 97%, 88% et 70% respectivement. A noter que les composés avec un groupement diisopropylphényle sont obtenus avec un rendement plus faible que leurs homologues méthylés. De même, les composés comportant des groupements pyridines sont produits avec un rendement plus faible que les complexes possédant des ligands benzylés. Nous avons essayé d'appliquer cette méthode aux bis-imidazoliums **28a.PF<sub>6</sub>** et **28b.PF<sub>6</sub>**. Malheureusement, les deux sites de coordinations possibles sur ces composés tridentes mènent à un mélange de composés impossibles à séparer et analyser.



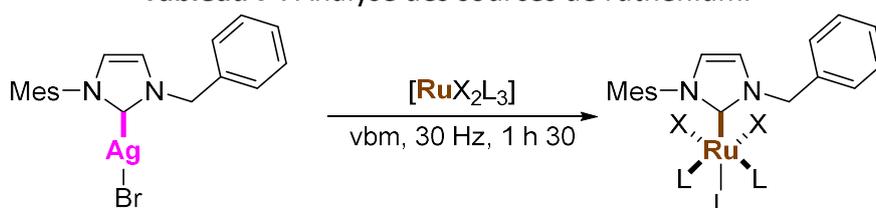
**Figure 13** : Complexes NHC-argent homoleptiques.

On peut dire que cette méthode présente un véritable intérêt pour la synthèse de complexes homoleptiques d'argent. En effet, la synthèse de ces complexes en solution présente des temps de réaction longs et utilise des réactifs nocifs et onéreux.<sup>229-232</sup> De plus, on obtient ici la seule méthode connue pour obtenir des complexes homoleptiques d'argent comportant des ligands *N*-alkylés *N*-arylés.

## v. Premières synthèses de composés NHC-ruthénium(II) par mécanochemie

Afin d'accéder à des complexes de ruthénium NHC-picolyyl d'intérêt en catalyse, nous devons d'abord effectuer le criblage de divers précurseurs de ruthénium. Pour ce faire, le complexe modèle **29a** a été mis en réaction avec des sources de ruthénium commerciales et fréquemment utilisées pour la synthèse de complexes NHC-ruthénium(II) (cf. **Chapitre 1.1.a.v**). Les résultats de ces essais sont décrits dans le **Tableau 7**. Il est à noter que l'ensemble de ces synthèses a été réalisé au broyeur vibrant. Le composé **34a** est formé avec un rendement de 81% en partant du composé **29a** mis en réaction avec le dimère de ruthénium portant un groupe *para*-cymène correspondant, en 1 h 30 à 30 Hz (**Figure 14**). Seulement 1 h de réaction est nécessaire pour une conversion totale et un rendement similaire. La structure de ce composé a été confirmée par RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  et spectrométrie de masse. Ainsi, aucun échange d'halogène entre le brome et le chlore n'a été observé.<sup>271-272</sup> Le complexe est stable au cours du temps car aucune dégradation n'a été remarquée. En utilisant la source de ruthénium  $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ , le composé **35** a pu être synthétisé selon les mêmes conditions avec un rendement de 61% (**Figure 14, Tableau 7, entrée 5**). Ce composé présente des ligands phosphines sur le ruthénium ainsi qu'une partie NHC. A l'image du composé **10a**, aucun échange d'halogène n'a été observé et le composé est stable dans le temps. Les conditions des **Entrées 1, 2, 4 et 6** ne permettent pas d'obtenir de produit. En effet, après 1 h 30 de broyage, aucune conversion de **29a** en produit désiré n'est observée, mais le complexe d'argent **29a** se décompose partiellement en imidazolium **26a**. Il est à noter que les réactions utilisant une source de ruthénium à 18 électrons (Entrées 1, 3, 4 et 6), et donc nécessitant un départ de ligand avant coordination du NHC (mécanisme dissociatif), ne permettent pas d'observer de conversion. Au contraire, lorsque la source de ruthénium permet la coordination directe du NHC (mécanisme associatif), de bons résultats sont obtenus (entrées 2 et 5).

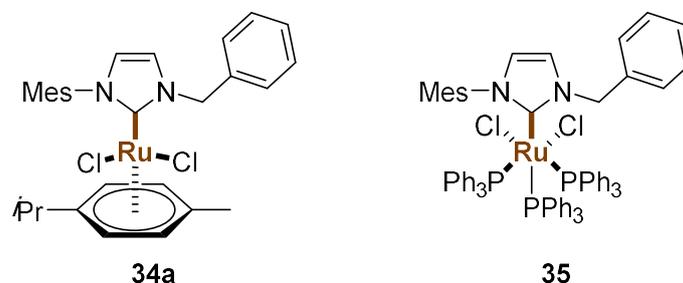
**Tableau 7** : Analyse des sources de ruthénium.



Entrée <sup>a</sup>	Source de ruthénium	Produit attendu	Rendement isolé (%) <sup>b</sup>
1	$\text{RuH}_2(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$	$[\text{Ru}(\mathbf{26a})\text{H}_2\text{CO}(\text{PPh}_3)_2]$	-
2	$[\text{Ru}(p\text{-cymene})\text{Cl}_2]_2$	$[\text{Ru}(\mathbf{26a})(p\text{-cymene})\text{Cl}_2]$ ( <b>34a</b> )	81
3	$\text{RuHCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$	$[\text{Ru}(\mathbf{26a})\text{HCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2]$	-
4 <sup>c</sup>	$\text{RuHCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$	$[\text{Ru}(\mathbf{26a})\text{HCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2]$	-

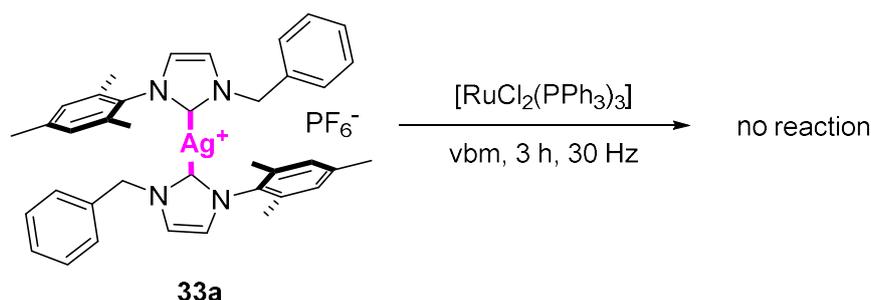
5	$\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$	$[\text{Ru}(\mathbf{26a})\text{Cl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ ( <b>35</b> )	62
6	$\text{Ru}(\text{DMSO})_4\text{Cl}_2$	$[\text{Ru}(\mathbf{26a})\text{Cl}_2(\text{DMSO})_3]$	-

<sup>a</sup> Conditions réactionnelles : vbm, 1 h 30, 30 Hz, ML = 10 mg/mL ; <sup>b</sup> Le produit est isolé après conversion RMN <sup>1</sup>H complète ; <sup>c</sup> Ajout de BEMP 1M in hexane.



**Figure 14** : Premiers complexes NHC-ruthénium obtenus au broyeur vibrant.

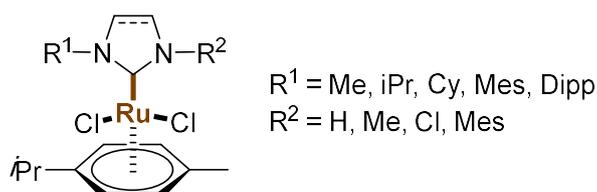
Nous avons également essayé de synthétiser un complexe de ruthénium en transmétaillant le complexe homoleptique **33a** par du dichlorotris(triphenylphosphine) ruthénium(II) (**Schéma 99**). Après 3 h d'agitation au broyeur vibrant, la réaction attendue n'a pas eu lieu est une dégradation du composé d'argent **33a** a été observée.



**Schéma 99** : Dégradation du composé **33a**.

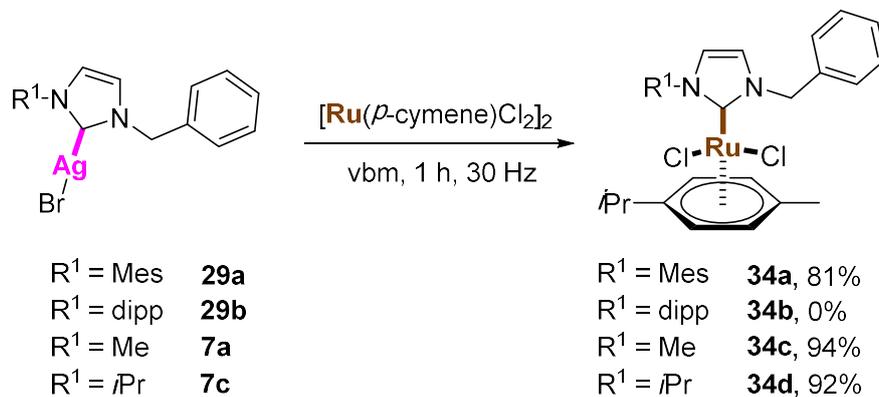
#### vi. Synthèse de composés de ruthénium NHC-picolyl par mécano-chimie

Dans la suite, nous avons fait le choix de travailler avec le dimère de ruthénium(II)  $[\text{Ru}(p\text{-cymène})\text{Cl}_2]_2$ . En effet, les complexes portant un ligand NHC et un ligand *p*-cymène ont déjà prouvé leur efficacité comme catalyseurs dans des réactions de chimie organique.<sup>264, 273</sup> De plus, leur ressemblance avec les catalyseurs de Noels (**Figure 15**) permettra de les tester en polymérisation par ouverture de cycle par métathèse (ROMP).<sup>11, 274</sup>



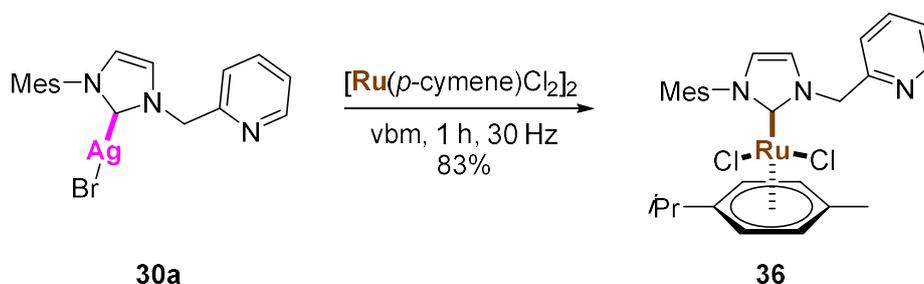
**Figure 15** : Structure générale des catalyseurs de Noels.

Suite à la synthèse concluante du composé **34a**, deux autres complexes de ruthénium portant des ligands NHC benzylés ont été synthétisés. La réaction de transmétallation avec le complexe **29b** n'a pas donné le complexe  $[\text{Ru}(\mathbf{26b})(p\text{-cymène})\text{Cl}_2]$  **34b** attendu. Seul le produit de dégradation de **29b** a pu être observé en RMN  $^1\text{H}$ . Les composés **34c** et **34d**, présentant un NHC *N*-benzylé et *N*-méthylé ou *N*-isopropylé, ont été synthétisés à partir de complexes d'argents **7a** et **7c** (Schéma 100).<sup>113</sup> Les complexes **34c** et **34d** ont été obtenus dans les conditions optimisées précédemment avec des rendements de 94% et 92%, respectivement.



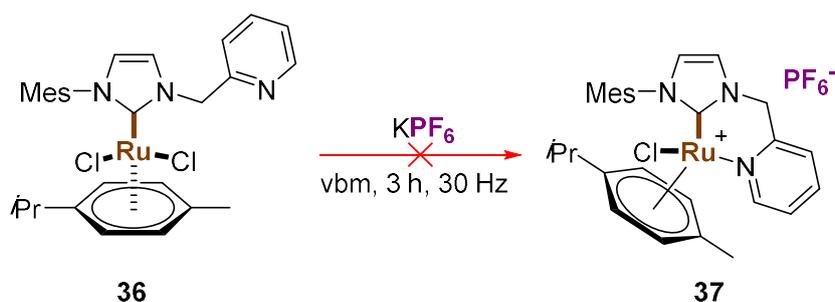
**Schéma 100** : Synthèse des complexes de ruthénium **34a-d** par mécano-chimie.

Nous avons ensuite essayé d'étendre cette méthode au composé **30a**. Ce dernier comportant un ligand bidenté, le défi a été de lier le NHC et la pyridine sur le ruthénium. En appliquant les conditions optimisées précédemment au composé **30a**, le composé **36** est obtenu avec un rendement de 83% après 1 h de réaction à une fréquence de 30 Hz. Une analyse de spectrométrie de masse confirme la présence de deux atomes de chlore, et donc que la pyridine ne se coordine pas sur le ruthénium (Schéma 101).



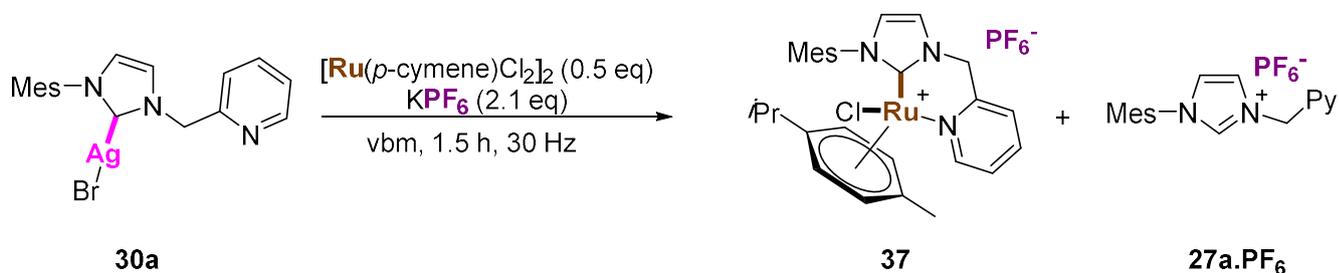
**Schéma 101** : Synthèse du complexe de ruthénium avec un ligand NHC-picolyl.

Dans la littérature, il apparaît nécessaire d'abstraire l'un des atomes de chlore présent sur le ruthénium en réalisant une métathèse avec un anion non-coordinant comme l'ion hexafluorophosphate. Cela permet de libérer de l'espace dans la sphère de coordination du centre métallique et de promouvoir la coordination de l'azote de la pyridine.<sup>264</sup> Ainsi, pour coordonner la pyridine, nous avons d'abord fait réagir de l'hexafluorophosphate de potassium directement avec le composé **36**. Malheureusement, même après plusieurs heures de broyage, aucune trace de composé **37** n'a été observée (Schéma 102).



**Schéma 102** : Tentative de coordination de la pyridine à partir du complexe **36**.

Nous avons donc décidé de former ce composé en partant directement du complexe d'argent **30a**, et en ajoutant de l'hexafluorophosphate de potassium avec le dimère de ruthénium. Après 1.5 h d'agitation au broyeur vibrant à 30 Hz, deux composés sont observés en RMN du proton. Le premier correspond au complexe de ruthénium désiré **37**, le second à l'imidazolium **27a.PF<sub>6</sub>** issu de la décomposition de ce dernier (**Schéma 103**).



**Schéma 103** : Complexe de ruthénium avec coordination de la pyridine.

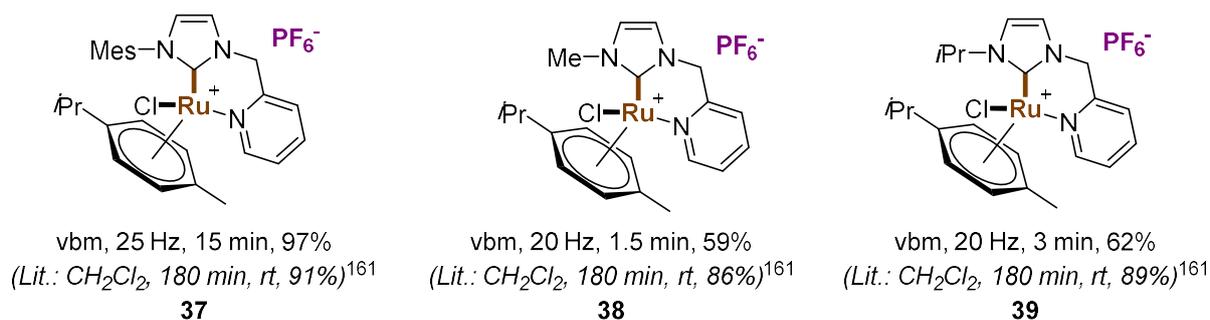
Un ratio **13/3a.PF<sub>6</sub>** de 58:42 est obtenu. Malheureusement, ces deux composés ne sont pas séparables. Ainsi, pour la suite de notre optimisation, nous avons cherché à limiter la dégradation du complexe en sel d'imidazolium (**Tableau 8**). Au fur et à mesure de cette optimisation, nous avons pu remarquer que le composé **37** se dégrade très facilement, lorsqu'il est soumis à une trop forte énergie mécanique. Ainsi, tous les paramètres ont été modifiés pour permettre de réaliser la réaction avec un minimum d'énergie. Lorsque le temps de broyage est diminué de 1.5 h à 1 h, le complexe de ruthénium se dégrade beaucoup moins avec un ratio de 85:15 (**Entrée 4**). L'utilisation d'une quantité stœchiométrique d'hexafluorophosphate de potassium a permis d'obtenir une légère baisse de la proportion en sel d'imidazolium **27a.PF<sub>6</sub>** (**Entrée 5**). Par la suite, nous avons utilisé un bol en téflon à la place d'un bol en inox. En effet, comme vu dans l'étude bibliographique (**cf. Chapitre 1.I.c**), le téflon étant un matériau plus ductile que l'acier inoxydable, il absorbera mieux les chocs provoqués par la bille, diminuant ainsi l'énergie apportée aux composés (**Entrée 6**). Le ratio obtenu est similaire à celui obtenu dans le réacteur en acier. Néanmoins, nous avons décidé de continuer l'optimisation dans les réacteurs en téflon.

**Tableau 8** : Optimisation de la synthèse du complexe **37**.

Entrée <sup>a</sup>	Fréquence (Hz)	Temps (h)	Matière du bol	x eq. KPF <sub>6</sub>	ratio <b>37/27a.PF<sub>6</sub></b>
1	30	1.5	SS	2.1	58/42
2	30	1.5	SS	1.3	51/49
3 <sup>b</sup>	30	1.5	SS	2.1	59/41
4	30	1	SS	2.1	85/15
5	30	1	SS	1	90/10
6	30	1	PTFE	1	89/11
7	25	1	PTFE	1	93/7
8	25	0.5	PTFE	1	94/6
9	25	0.25	PTFE	1	100/0

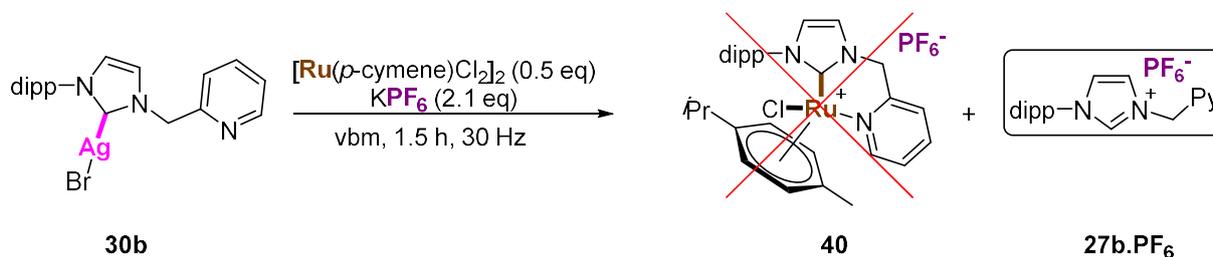
<sup>a</sup> Conditions réactionnelles : [Ru(p-cymene)Cl<sub>2</sub>] (0.5 eq), vbm, milling load = 10 mg/mL ; <sup>b</sup> Le chloroforme est utilisé comme additif liquide ( $\eta = 0.3 \mu\text{L}/\text{mg}$ ).

Abaisser la fréquence d'agitation de 30 à 25 Hz, afin de limiter les mouvements de la bille, permet de diminuer l'énergie apportée au complexe **37** et limiter sa dégradation (**Entrée 7**). En abaissant finalement le temps d'agitation à 15 min, nous avons réussi à obtenir le complexe de ruthénium **37** sans observer de formation du composé **3a.PF<sub>6</sub>** (**Entrées 8 et 9**). Après traitement, le produit désiré est isolé avec un rendement de 97%. Ces conditions ont ensuite été appliquées aux complexes d'argent **30c** et **30d**, présentant des ligands NHC *N*-méthyl-*N*-picolyl et *N*-isopropyl-*N*-picolyl, respectivement, pour fournir les complexes de ruthénium correspondants **38** et **39** (**Figure 16**).<sup>112</sup> Nous avons dû diminuer encore la fréquence et le temps de réaction, car la décomposition de ces deux composés est plus rapide que dans le cas du composé **37**. Les composés **38** et **39** ont été synthétisés à une fréquence de 20 Hz, avec des temps de réaction extrêmement courts (1.5 min et 3 min respectivement) avec des rendements de 59 et 62%, respectivement.

**Figure 16** : Complexes de ruthénium NHC-picolyl au broyeur vibrant.

En comparant les synthèses des composés de la littérature, on peut facilement voir que, malgré de plus faibles rendements pour les composés **38** et **39**, la mécanochemie permet la synthèse de ces complexes dans des temps de réaction records. En effet, en solution, il faut 3 h de réaction contre seulement quelques minutes au broyeur.

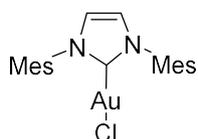
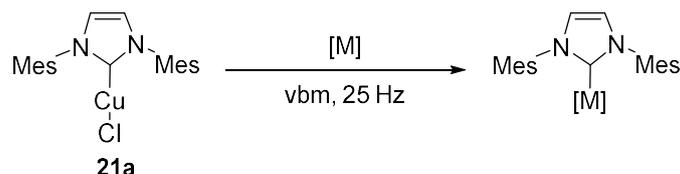
Nous avons essayé de transposer cette méthode au complexe d'argent **30b** possédant un groupement 2,6-diisopropylphényle à la place du mésityl, mais malgré une conversion totale, le complexe de ruthénium **40** se décompose quasiment instantanément en sel d'imidazolium hexafluorophosphate **27b.PF<sub>6</sub>**, et ce en dépit de nos efforts pour limiter l'énergie apportée au produit (**Schéma 104**).



**Schéma 104** : Dégradation du complexe de ruthénium au broyeur vibrant.

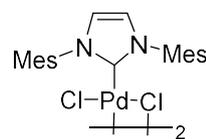
#### vii. Transmétallation à partir de complexes de cuivre (I)

Comme discuté précédemment (**cf. Chapitre 2.I.a.iv**), les complexes de cuivre représentent une véritable alternative aux complexes d'argent dans les réactions de transmétallation.<sup>253, 255</sup> En effet, leur prix et leur stabilité à la lumière en font de sérieux concurrents à l'utilisation des complexes d'argent. Nous avons donc voulu synthétiser des complexes de ruthénium à partir de complexes de cuivre par mécano-chimie. Afin de tester la méthode, nous sommes dans un premier temps partis d'un complexe connu, le  $[\text{CuCl}(\text{IMes})]$  **21a**, et avons transmétallé ce dernier par de l'or, du palladium et du rhodium (**Schéma 105**). Les complexes correspondants **41**, **42** et **43** sont alors obtenus avec des rendements semblables ou supérieurs à ceux rapportés dans la littérature. Néanmoins, la synthèse par mécano-chimie permet de travailler avec des temps de réactions plus courts, sans solvant et sans chauffage.



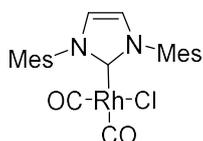
vbm, Au(THT)Cl, 0.5 h, 25 Hz, 85%  
 (Lit : Au(SMe<sub>2</sub>), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 40 °C, 1 h, 71%)<sup>154</sup>

**41**



vbm, PdCl<sub>2</sub>(MeCN)<sub>2</sub>, 0.75 h, 25 Hz, 84%  
 (Lit : PdCl<sub>2</sub>(CNPh)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 40 °C, 1 h, 79%)<sup>154</sup>

**42**

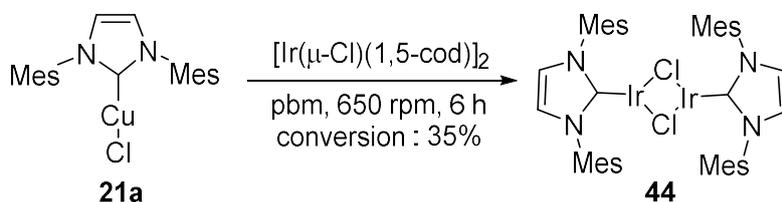


vbm, [Rh(CO)<sub>2</sub>Cl]<sub>2</sub>, 0.5 min, 25 Hz, 85%  
 (Lit : [Rh(CO)<sub>2</sub>Cl]<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 1 min, 87%)<sup>159</sup>

**43**

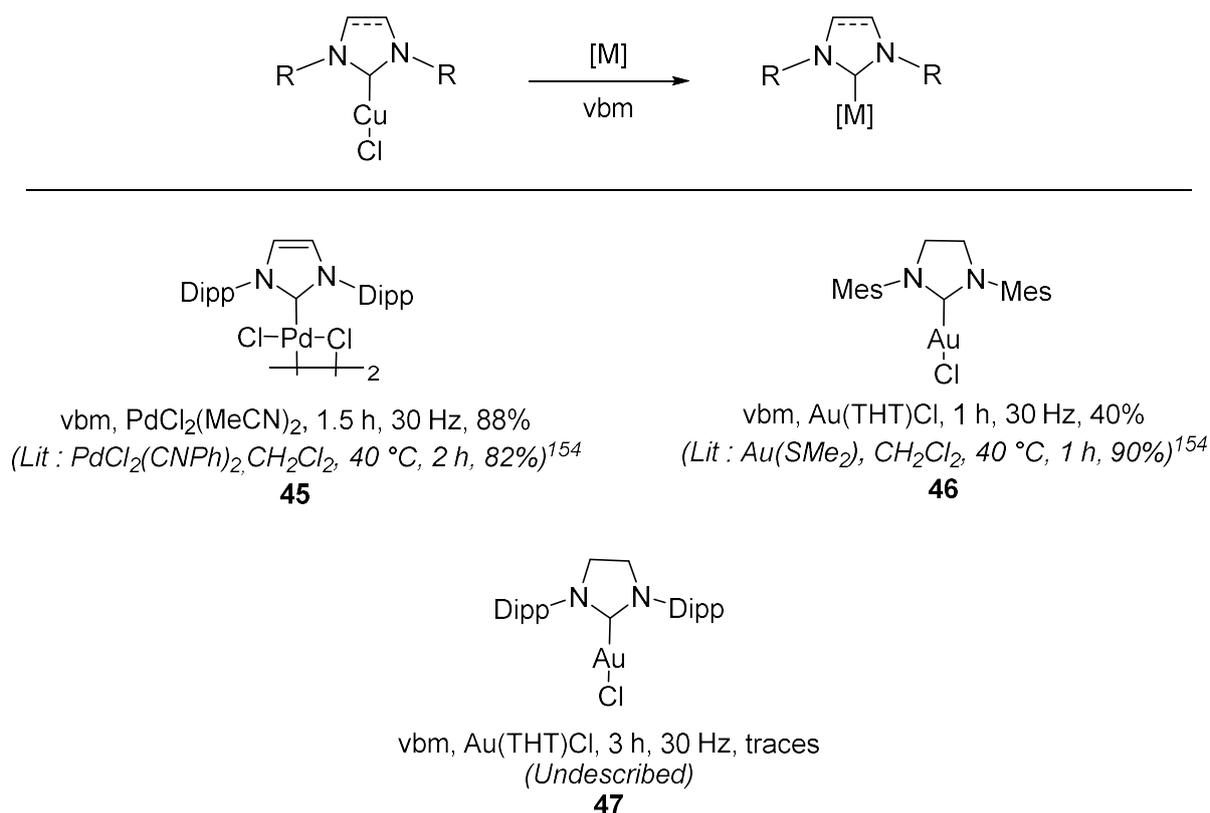
**Schéma 105 : Transmétallation du complexe de cuivre 21a.**

Malheureusement, la transmétallation du complexe de cuivre **21a** par un dimère d'iridium [Ir(μ-Cl)(1,5-cod)]<sub>2</sub> n'a pas donné les résultats escomptés (**Schéma 106**). Lors de la manipulation au broyeur vibrant, puis planétaire, la conversion du composé **21a** en complexe d'iridium est restée partielle. Dans certains cas, l'analyse du brut réactionnel par RMN <sup>1</sup>H montre, de par l'aspect des signaux, la présence d'iridium(0) paramagnétique provenant probablement d'une décomposition du précurseur ou du complexe synthétisé. Néanmoins, une réaction au broyeur planétaire à 650 rpm pendant 6 h permet d'observer la conversion partielle en dimère d'iridium **44**, dans lequel le ligand cod n'est plus coordonné. Ceci est différent de ce qui est observé en solution.<sup>255</sup>



**Schéma 106 : Synthèse d'un complexe d'iridium par transmétallation au cuivre.**

La transmétallation a ensuite été testée avec d'autres ligands que IMes, à savoir SIMes, IPr et SIPr. Le complexe de palladium avec un ligand IPr **45** a été synthétisé avec un rendement de 88%, après 1 h 30 de broyage à 30 Hz. Le complexe d'or **46** possédant un ligand SIMes a été obtenu avec un rendement modéré (40%) après 1 h de broyage à 30 Hz. De plus, nous avons pu observer le complexe **47** en RMN du proton, ce dernier n'a pas pu être isolé avec une pureté suffisante pour le moment (**Schéma 107**).



**Schéma 107** : Transmétallation de plusieurs complexes NHC de cuivre.

Malheureusement, nos premiers essais sur la transmétallation de complexes de cuivre vers le ruthénium n'ont pas apporté de résultats satisfaisants pour le moment. Néanmoins, les premiers exemples de transmétallation de complexe NHC de cuivre par mécano-chimie ont été développés. Des recherches sont encore en cours afin de mettre au point une méthode applicable à tous les types de substrats.

Dans cette partie, une méthode de synthèse de complexes NHC-picolylyl par mécano-chimie a été mise au point. Sept complexes de ruthénium ont ainsi été synthétisés, dont quatre n'avaient jamais été décrits. Dans la suite de ce chapitre, les propriétés catalytiques de ces complexes seront évaluées pour des réactions de transfert d'hydrogène et de métathèse polymérisante. Ces complexes et les complexes d'argent homoleptiques seront également testés pour leur activité biologique contre la lignée HCT116, cellules du cancer colorectal.

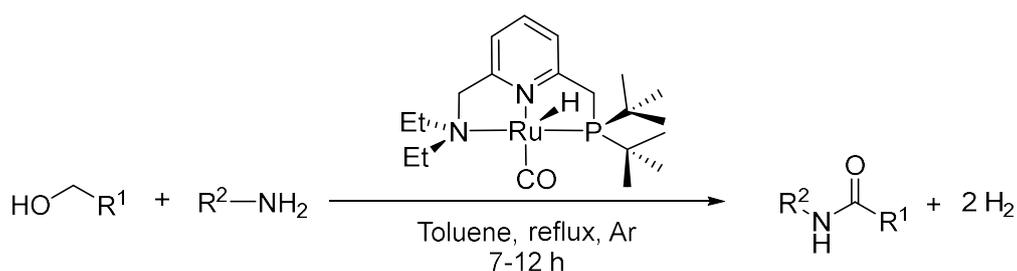
## II- Etude des complexes de ruthénium en catalyse

### a. Implication dans des réactions de transfert d'hydrogène et d'oxydation

#### i. Etude bibliographique

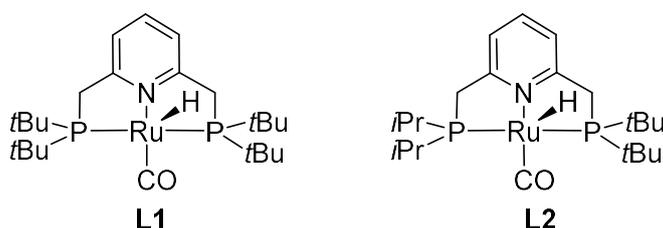
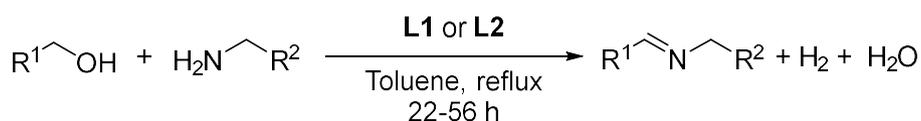
On appelle réaction de transfert d'hydrogène toute réaction mettant en jeu un échange de dihydrogène entre un donneur d'hydrogène et un accepteur d'hydrogène *via* l'utilisation d'un catalyseur.<sup>275</sup> Le ruthénium fait partie des métaux de choix quant à la synthèse de catalyseurs pour ce type de réaction. En effet, possédant cinq états d'oxydation possibles, une grande variété de catalyseurs de ruthénium est disponible pour des réactions de tout type dont des réactions de transfert d'hydrogène permettant l'accès à des fonctions importantes en chimie organique.<sup>276</sup>

Ainsi, Milstein *et al.* proposent en 2007, la conversion directe d'un alcool et d'une amine en amide et dihydrogène par voie catalytique au ruthénium.<sup>277</sup> Pour cela, un complexe de ruthénium(II)-PNN est utilisé (**Schéma 108**). En couplant des amines primaires et des alcools primaires aliphatiques, une dizaine d'amide a pu être synthétisée en ne générant pas de sous-produit autre que l'hydrogène gazeux. La méthode a été étendue à des diamines donnant ainsi des composés bis-acylés.



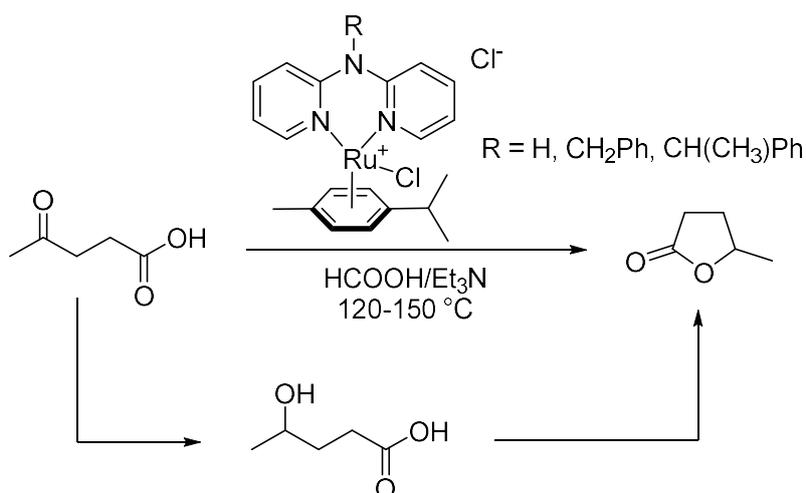
**Schéma 108** : Réaction de transfert d'hydrogène par un complexe de ruthénium PNN.

En 2010, le même groupe propose également une synthèse d'imine en faisant réagir un alcool primaire aromatique et une amine primaire (aliphatique ou aromatique).<sup>278</sup> Pour cette synthèse, un complexe de ruthénium PNP, comportant une pyridine centrale, et deux « bras » phosphine est utilisé (**Schéma 109**). Encore une fois, cette synthèse présente l'avantage de n'avoir comme sous-produit que du dihydrogène et de l'eau. Ces 2 exemples montrent la différence de réactivité entre les catalyseurs PNN et PNP.



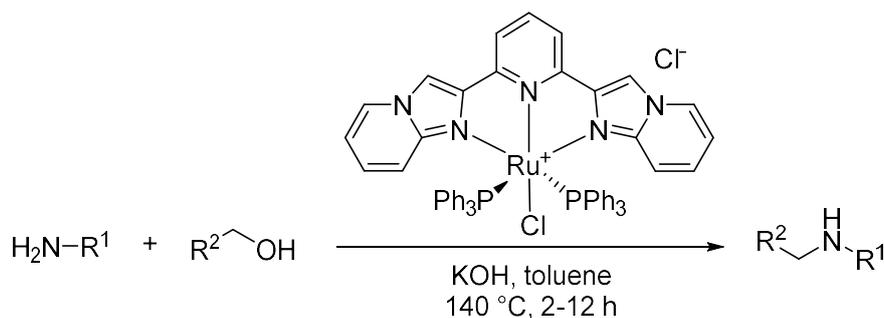
**Schéma 109** : Réaction de transfert d'hydrogène par un complexe de ruthénium PNP.

Fischmeister *et al.* montrent qu'il est possible de réaliser la transformation d'acide lévulinique, produit issu de la biomasse, en  $\gamma$ -valérolactone, composé à forte valeur ajoutée, *via* le transfert d'un hydrogène assisté par un complexe de ruthénium (**Schéma 110**).<sup>279</sup> Ces derniers utilisent ainsi une méthode sans solvant, avec un catalyseur soluble dans l'eau pour la formation de lactones, mais également de pyrrolidinones, composés très présents en chimie médicinale, en ajoutant une amine primaire dans le milieu réactionnel. De plus, ce catalyseur est réutilisable jusqu'à six fois sans perte d'activité.



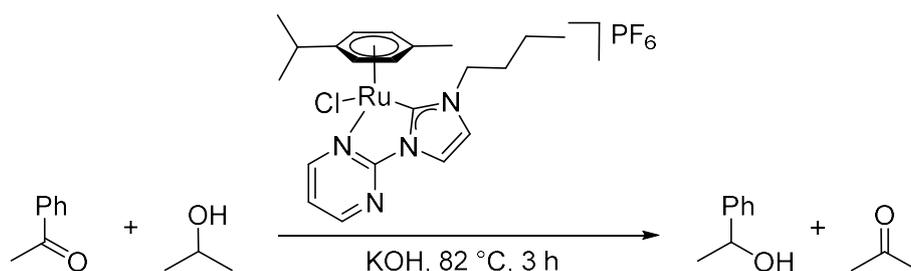
**Schéma 110** : Formation de lactone à partir de produits issus de biomasse.

En 2017, l'équipe de Hao montre qu'il est possible d'étendre la méthode de Milstein pour former des amines secondaires aromatiques en utilisant un catalyseur de ruthénium portant un ligand pyridine bis-imidazopyridine (**Schéma 111**). Les auteurs ont ainsi synthétisé une trentaine d'amines aromatiques. Une amine substituée en ortho ne réagira pas à cause de la gêne stérique. Par contre, la 2,6-diaminopyridine, composé très utilisé en chimie supramoléculaire, réagit pour former la diamine secondaire correspondante, mais également la diamine monosubstituée ou dissymétrique dans certains cas particuliers.



**Schéma 111** : Formation d'amine par catalyse au ruthénium.

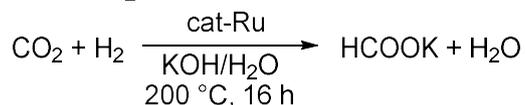
L'utilisation des carbènes N-hétérocycliques, en forte augmentation ces vingt dernières années,<sup>280</sup> a permis d'ouvrir des possibilités dans les réactions de transfert d'hydrogène *via* des complexes de ruthénium. Crabtree *et al.* proposent un complexe NHC-pyrimidine de ruthénium présentant également un groupement *para*-cymène (**Schéma 112**).<sup>273</sup> Ils exposent ainsi l'intérêt des complexes à base de NHC dans de multiples réactions de transfert d'hydrogène telles que la  $\beta$ -alkylation d'alcools secondaires, l'hydrogénation en présence d'isopropanol ou bien la *N*-alkylation d'amine. Ainsi, on peut remarquer la versatilité de ce complexe NHC de ruthénium, en étant actif dans de nombreuses réactions utiles au chimiste organicien.



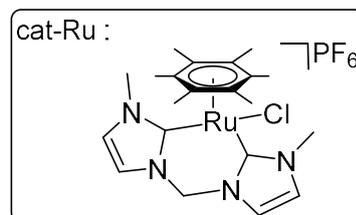
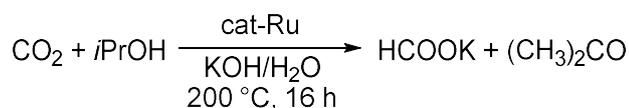
**Schéma 112** : Transfert d'hydrogène *via* l'utilisation d'un complexe NHC de ruthénium.

En 2010, l'équipe d'Eduardo Pérís présente un nouveau catalyseur de ruthénium, possédant un ligand *bis*-NHC et un ligand  $\eta^6$ -arène, utilisé dans la transformation du dioxyde de carbone en formiate de potassium.<sup>281</sup> Il s'intéresse tout d'abord à la réduction du  $\text{CO}_2$  par du dihydrogène sous pression, puis adapte la réaction de transfert d'hydrogène en utilisant l'isopropanol comme donneur de dihydrogène (**Schéma 113**).

Reduction of  $\text{CO}_2$



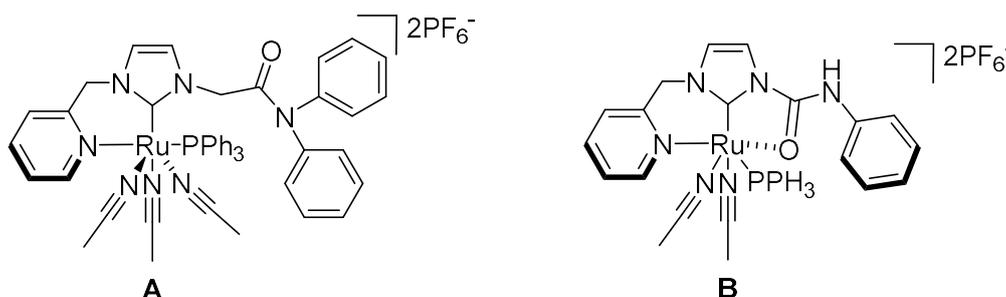
Transfer hydrogenation of  $\text{CO}_2$  with *i*PrOH



**Schéma 113** : Réduction du  $\text{CO}_2$  en formiate de potassium.

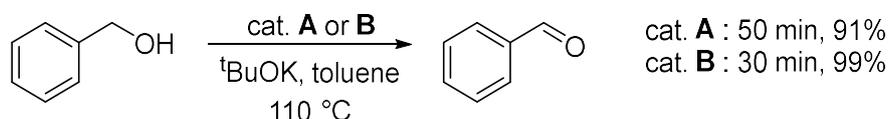
La réduction du CO<sub>2</sub> en acide formique *via* le dihydrogène gazeux est une réaction connue et déjà appliquée.<sup>282</sup> Néanmoins, elle force à travailler à haute pression avec un mélange entre deux gaz avec les précautions de manipulations que cela engendre. Par conséquent, la réalisation du transfert d'hydrogène entre le dioxyde de carbone et l'*i*PrOH, solvant éco-compatible, peu onéreux et peu toxique, devient la meilleure alternative pour la transformation du CO<sub>2</sub>. Péris *et al.* remarquent également qu'une forte température est nécessaire pour atteindre une bonne activité catalytique (TON =23000) pour cette réaction. On voit dans cet exemple que la réaction de transfert d'hydrogène peut-être directement appliquée à un objectif important de la chimie verte : la conversion du CO<sub>2</sub>.

Les complexes NHC de ruthénium peuvent également être utilisés dans l'oxydation d'alcools activés ou non, comme le montre Hwang *et al.* en 2014.<sup>283</sup> Deux complexes sont synthétisés, l'un bidente NC et l'autre de type « pincer » NCO (**Figure 17**). L'amide du ligand NHC sur le complexe **A** porte deux groupements phényles empêchant le carbonyle de se coordiner sur l'atome de ruthénium central. A l'inverse, lorsque l'un des phényles est remplacé par un hydrogène, une coordination du carbonyle sur le centre métallique a lieu après le départ d'un groupement acétonitrile (complexe **B**).



**Figure 17** : Complexes pour l'oxydation d'alcool par le groupe de Hwang.

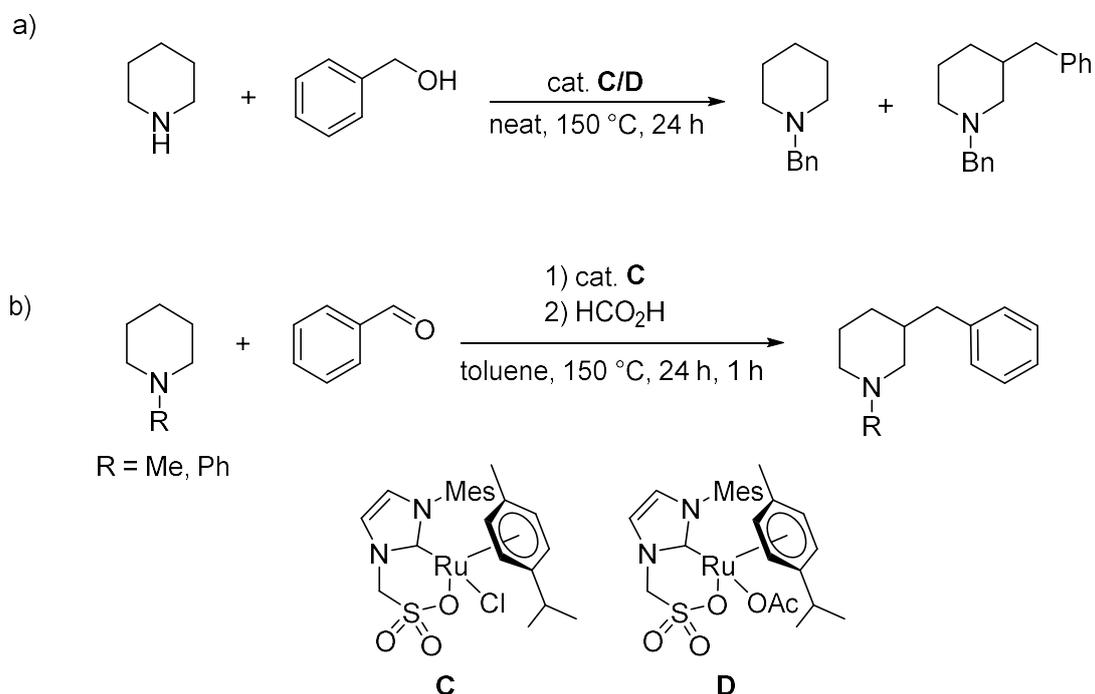
Ces deux composés montrent une activité remarquable pour l'oxydation de l'alcool benzylique (**Schéma 114**). Le pré-catalyseur **B** permet une amélioration du temps de réaction par rapport au pré-catalyseur **A** (30 min pour **B**, 50 min pour **A**). En effet, l'encombrement plus faible autour de l'azote de l'amide du complexe **B** permet l'augmentation de l'activité catalytique.



**Schéma 114** : Différence d'activité des complexes **A** et **B** lors de l'oxydation de l'alcool benzylique.

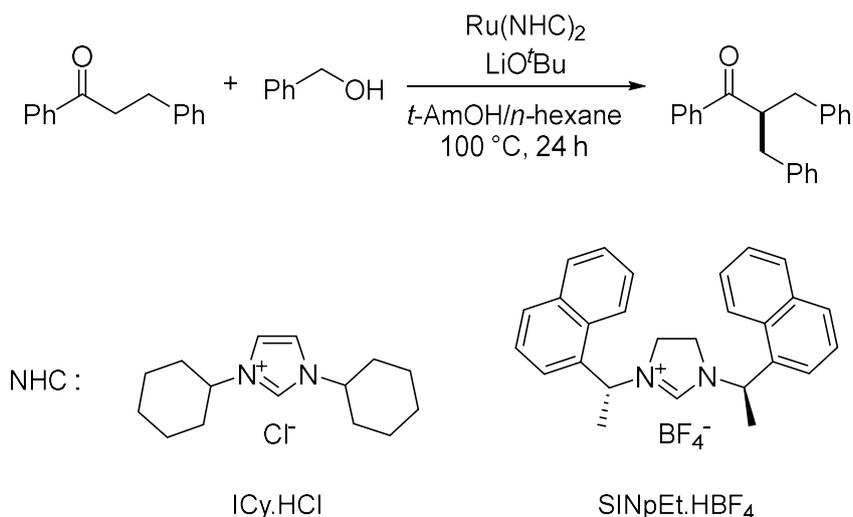
En 2015, l'équipe de Bruneau décrit le premier exemple de synthèse d'un composé de ruthénium portant un ligand imidazole-sulfonate, ligand fortement électroattracteur.<sup>284</sup> Ces complexes ont été impliqués pour former des liaisons carbone-azote *via* une réaction de transfert d'hydrogène entre des amines secondaires dérivées de la pipérazine et des alcools secondaires ou tertiaires (**Schéma 115a**). Cette réaction se déroule à haute température (150 °C) et sans solvant prouvant la haute stabilité de ces catalyseurs. Néanmoins, la formation du

composé N,C-dialkylé (monoalkylé/dialkylé 88:12 pour **C**) est observée comme décrit dans la littérature, ce qui a amené les auteurs à partir d'une pipéridine protégée pour pouvoir se concentrer sur la réaction de C-alkylation (**Schéma 115b**).<sup>285</sup>



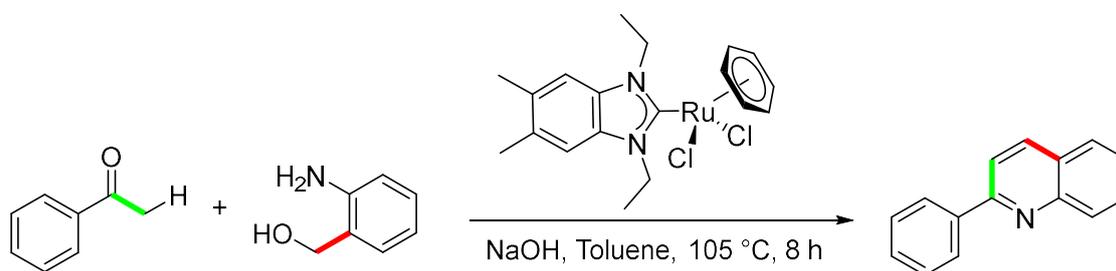
**Schéma 115** : Utilisation d'un complexe imidzosulfonate de ruthénium pour le transfert d'hydrogène.

Dans le but de créer des liaisons C-C, l'équipe de Glorius a réalisé l' $\alpha$ -alkylation de cétones grâce à l'utilisation d'un complexe de ruthénium bis-NHC (**Schéma 116**).<sup>286</sup> Cette réaction a permis l'accès à une grande variété de cétones  $\alpha$ -alkylées. Ces dernières sont très présentes dans de nombreuses molécules d'intérêt en chimie thérapeutique, et cette stratégie de synthèse offre une nouvelle alternative aux chimistes organiciens.<sup>287</sup>



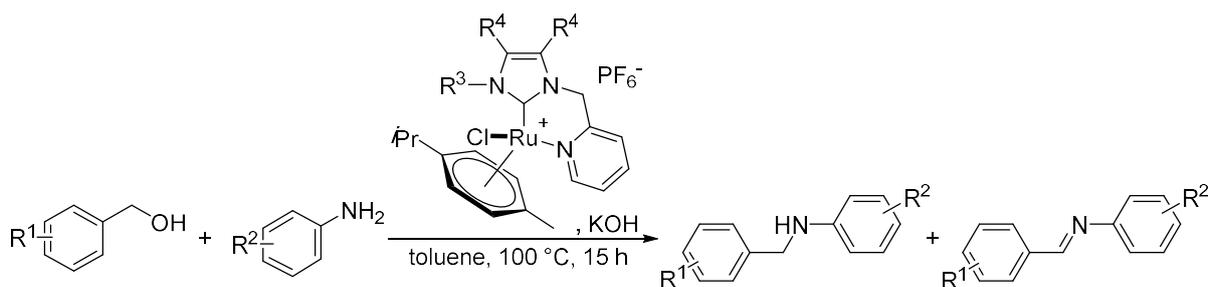
**Schéma 116** :  $\alpha$ -Alkylation de cétones par catalyse avec un complexe de ruthénium bis-NHC.

En 2019, Bhuvanesh *et al.* réalisent également l' $\alpha$ -alkylation de cétones par transfert d'hydrogène en utilisant des complexes de ruthénium avec un ligand benzimidazole.<sup>288</sup> Les études sur ces complexes montrent l'influence du groupement  $\eta^6$ -phényle sur cette réaction, en effet, les composés phénylés se montrent plus efficaces que les composés cyméniques (**Schéma 117**). Cette réaction a été appliquée à la synthèse monotope de quinoline, hétérocycle très présent en chimie organique, en réalisant successivement l'alkylation puis la condensation de l'alcool 2-aminobenzyle.



**Schéma 117** : Formation d'hétérocycles par catalyse au ruthénium.

L'équipe de Valgera synthétise une série de catalyseurs de ruthénium picolyl-NHC et réalise la synthèse d'amines secondaires à partir d'amines primaires et d'alcools primaires *via* une réaction de transfert d'hydrogène (**Schéma 118**).<sup>264</sup> Différentes anilines portant des groupements donneurs ou attracteurs furent impliquées sans que cela ne change l'efficacité du catalyseur.

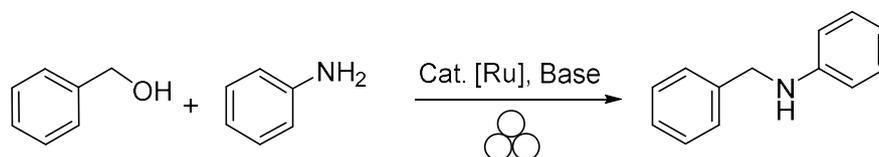


**Schéma 118** : Transfert d'hydrogène par l'équipe de Valerga.

A la suite de cette étude bibliographique, il apparaît que les complexes de ruthénium sont impliqués dans de nombreuses réactions de chimie impliquant un transfert d'hydrogène et présentant un intérêt important pour le chimiste organicien. L'un des inconvénients de ces réactions est l'utilisation de solvant nocif pour l'environnement (toluène) et des conditions de température et de temps très dures. Pour remédier à cela, nous avons décidé d'adapter la réaction développée par l'équipe de Valerga au broyeur vibrant afin de limiter l'impact environnemental de cette dernière.

## ii. Résultats et discussions

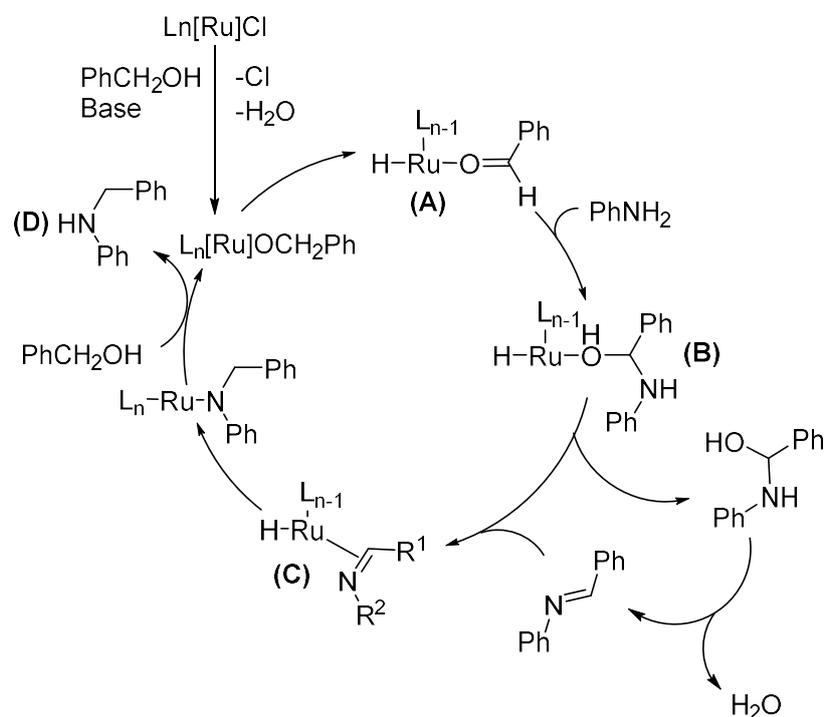
Dans un premier temps, les catalyseurs synthétisés précédemment ont été testés dans la réaction de formation de la *N*-benzylamine par mécanochemie (**Schéma 119**). Une recherche des conditions réactionnelles optimales (fréquence, base, temps,...) a alors été débutée.



**Schéma 119** : Formation de la *N*-benzylamine par transfert d'hydrogène au broyeur à billes.

Cependant, lors de la première réaction, nous nous sommes aperçus que nous n'avions pas formation de l'amine désirée mais uniquement de l'imine intermédiaire. En effet, en suivant le mécanisme proposé (**Schéma 120**), il semblerait que le catalyseur ne puisse pas transférer l'hydrogène nécessaire à la formation de l'amine. Le mécanisme passe dans un premier temps par l'oxydation de l'alcool benzylique pour former le benzaldéhyde et l'hydrure de ruthénium (**A**). Puis dans un second temps, l'amine réagit sur l'aldéhyde coordonné au ruthénium pour former l'hémiaminal (**B**). Ce dernier est relargué par le complexe de ruthénium, puis après élimination d'eau, l'imine est formée. Cette imine se coordine alors au complexe de ruthénium (**C**). Après une hydrométallation, puis une protonation par l'alcool benzylique, l'amine secondaire (**D**) est formée. Dans notre cas, il semblerait qu'il n'y ait pas formation du complexe ruthénium-hydrure-imine (**C**) ou bien que le transfert d'hydrogène ne se réalise pas. Cependant, lorsque nous avons réalisé cette synthèse en solution, nous avons bien formation de l'amine, même si la conversion était inférieure à celle de la publication. Ainsi, on peut penser que le broyeur a une influence directe sur la formation de l'amine. De ce fait, nous

avons décidé de nous focaliser sur la formation d'imine par cette méthode, en optimisant les conditions réactionnelles pour l'obtention de la diphénylméthanimine **48** avec la meilleure conversion possible. L'ensemble des résultats a été compilé dans le **Tableau 9**.

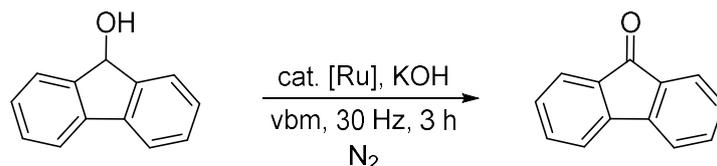


**Schéma 120** : Mécanisme de formation de la *N*-benzylamine

Nous nous sommes tout d'abord placés dans des conditions similaires à la publication, à savoir un mélange équimolaire d'alcool benzylique et d'aniline en y ajoutant de l'hydroxyde de potassium (0.5 équivalent) et le catalyseur de ruthénium **37** à une charge catalytique de 5 mol% (contre 0.5 mol% en solution). Dans un premier temps, un additif solide a été ajouté pour rendre le milieu plus homogène. Notre choix s'est alors porté sur l'ajout de chlorure de sodium, sel neutre et n'intervenant pas dans la réaction. Nous avons alors obtenu une conversion en imine de 69% (**Entrée 1**). En augmentant la quantité de base à 1 équivalent, une conversion en imine de 90% a été observée (**Entrée 2**). Nous avons ensuite remarqué que le chlorure de sodium ne changeait pas le broyage de manière significative (**Entrée 3**), nous avons donc décidé de nous en passer pour la suite.



réaction en favorisant la formation de l'imine **48**. Lorsque les catalyseurs **14** et **15** ont été utilisés, l'imine n'est pas observée et seule l'oxydation de l'alcool est obtenue (**Entrée 13** et **14**). Malheureusement, en répétant de nouveau les conditions optimales décrites dans l'**Entrée 5**, permettant d'atteindre 92% de conversion, nous nous sommes aperçus que ces résultats n'étaient pas reproductibles, avec une conversion de seulement 21% (**Entrée 15**). Nos efforts pour reproduire la meilleure conversion n'ont pas portés leurs fruits. Ainsi, nous avons décidé de focaliser notre attention sur la réaction d'oxydation d'alcool sous azote afin de ne pas laisser le dioxygène influencer sur le milieu, et de prouver l'efficacité de nos catalyseurs (**Schéma 121**).



**Schéma 121** : Oxydation catalytique du 9H-fluoren-9-ol.

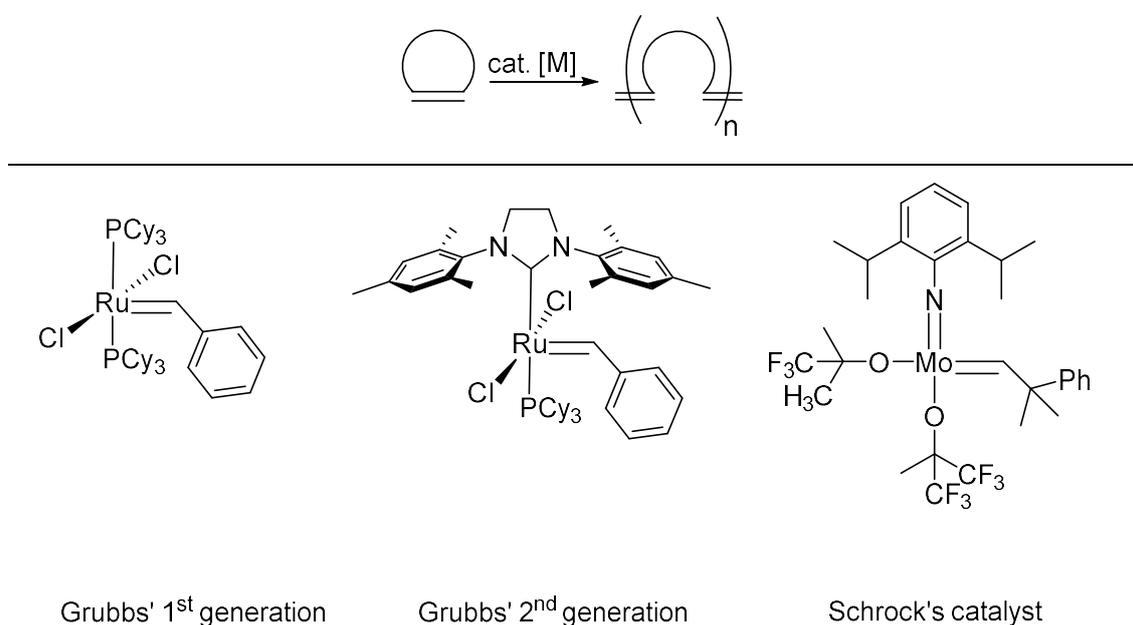
Nous avons donc opté pour l'oxydation du 9H-fluoren-9-ol, car ce dernier réactif, solide, est moins hygroscopique que l'alcool benzylique. Nous avons pu observer une conversion en cétone de ce dernier avec 100 % de conversion en RMN du proton. Cependant, il est apparu que l'oxydation se déroulait aussi en l'absence de catalyseurs, et cela, même dans des conditions a priori inertes. Plusieurs modifications de réactions ont été testées sans que cela ne modifie ce résultat. Les bols de broyeurs en inox ainsi que les billes d'inox utilisés ont été remplacés afin d'éviter toutes contaminations par le fer qui aurait pu catalyser la réaction. Un changement de substrats (alcool benzylique, 4-nitrophénylméthanol) a été effectué sans modification du résultat (oxydation sans catalyseur). Il nous apparaît alors que notre inertage du milieu est probablement imparfait, et qu'à cause de l'énergie déployée au broyeur, une très faible quantité d'oxydant suffit à oxyder les alcools.

Nous n'avons pas pu trouver d'application viable de nos catalyseurs au broyeur vibrant. En effet, les réactions pour la formation d'imine ne sont pas reproductibles et les réactions d'oxydation ne sont pas réellement catalysées par nos complexes NHC-picolyl de ruthénium. Malgré tout, il sera intéressant d'étudier l'oxydation au broyeur sans métal, et de décrire plus en détails les résultats préliminaires observés. Afin de valoriser la synthèse des complexes de ruthénium par mécanochimie, nous avons testé ces catalyseurs dans des réactions de polymérisation par métathèse par ouverture de cycle.

b. Utilisation de catalyseur NHC-ruthénium pour la polymérisation par métathèse par ouverture de cycle

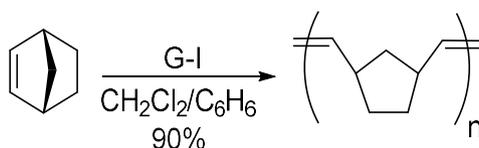
iii. Etude bibliographique

En 2005, Yves Chauvin, Richard R. Schrock et Robert H. Grubbs reçoivent le prix Nobel de chimie pour leurs travaux sur « le développement de la métathèse en synthèse organique ». <sup>289-291</sup> Par la suite, ces derniers ont développé des travaux sur la polymérisation par métathèse par ouverture de cycle (ROMP) en utilisant des complexes de ruthénium, de molybdène ou de tungstène dès les années 1980. <sup>292-295</sup> Depuis lors, l'accessibilité à ces catalyseurs commerciaux a permis l'essor du nombre de publications concernant la ROMP (**Schéma 122**). <sup>296</sup>



**Schéma 122** : Les catalyseurs de Schrock et de Grubbs pour la ROMP.

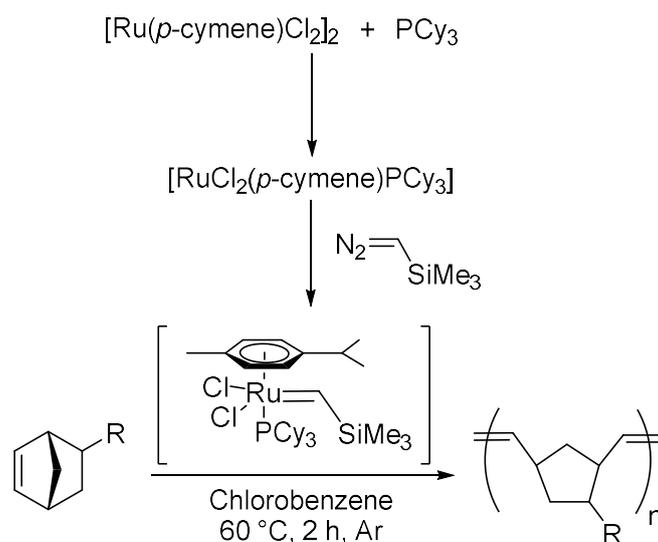
En effet, ces catalyseurs ont permis de régler la plupart des problèmes impliquant les complexes utilisés auparavant (tolérance aux groupements fonctionnels des monomères, sensibilité à l'air). Par exemple, avec un catalyseur de Grubbs de 1<sup>ère</sup> génération (**G-I**), le polynorbornène (PNBE) est obtenu avec un très bon rendement de 90%, alors que sa synthèse donne de moins bons résultats avec un catalyseur de molybdène (**Schéma 123**). <sup>297</sup>



**Schéma 123** : Synthèse du polynorbornène par ROMP.

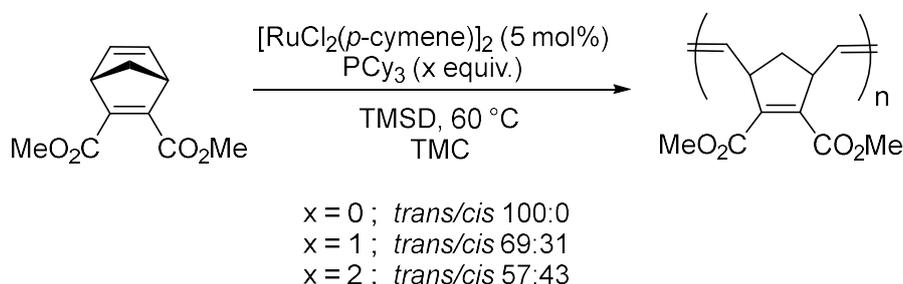
Cependant, malgré leur efficacité certaine, la difficulté de synthèse et le prix élevé des différents catalyseurs de Grubbs ont amené les chimistes à penser à d'autres méthodes pour

réaliser cette réaction de métathèse. Ainsi, l'équipe de Noels propose de former un catalyseur *in-situ* à partir du précurseur  $[\text{Ru}(\textit{p}\text{-cymène})\text{Cl}_2]_2$ , de dérivés de phosphines et de triméthylsilyldiazométhane (TMSD) pour la formation de PNBE (**Schéma 124**).<sup>11, 274, 298</sup> Tout d'abord, le précatalyseur de ruthénium est formé, puis l'ajout du TMSD permet d'obtenir l'initiateur de métathèse qui déclenche la polymérisation. Par la suite, il a été prouvé que le catalyseur de G-I et le catalyseur de Noels formaient la même espèce active dans le cas de la polymérisation de l'oléolate d'éthyle.<sup>299</sup> Néanmoins, dans le cas du catalyseur de Noels, la décoordination du groupement *p*-cymène ainsi qu'une redistribution du groupement  $\text{PCy}_3$  sont nécessaires. Il en résulte une libération de seulement 5 à 10% d'espèce active alors que le catalyseur de Grubbs peut en générer jusqu'à 100%.



**Schéma 124** : Formation *in-situ* du catalyseur de Noels pour la ROMP.

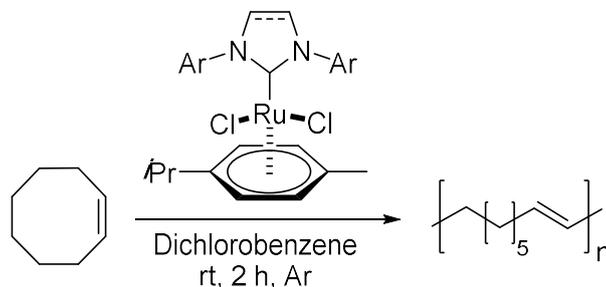
Noels *et al.* ont aussi prouvé que le catalyseur permettait un contrôle de la stéréosélectivité de la ROMP.<sup>298</sup> En effet, le polymère *trans* est obtenu majoritairement. Le catalyseur de ruthénium est introduit avec une quantité de 5 mol% par rapport au monomère. A noter que le ratio  $\text{PCy}_3/\text{Ru}$  influe sur la sélectivité de la réaction, et que la meilleure sélectivité, en faveur du polymère *trans*, est obtenue sans ajout de tricyclohexylphosphine (**Schéma 125**).



**Schéma 125** : Influence du ratio  $\text{PCy}_3/\text{Ru}$  sur la sélectivité *trans/cis*.

A l'image des catalyseurs de Grubbs,<sup>300</sup> le groupe de Noels décide de remplacer le ligand phosphine par un ligand NHC plus  $\sigma$ -donneur afin d'augmenter la stabilité et l'activité du complexe en métathèse.<sup>11</sup> Dans le cas de la polymérisation du cyclooctadiène, la réaction ne

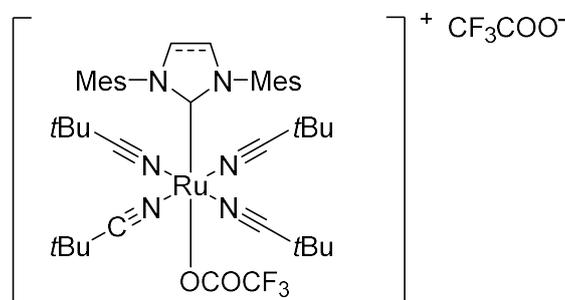
nécessite pas l'ajout de TMSD (**Schéma 126**). En effet, il semblerait qu'il y ait un départ spontané de l'arène permettant l'initiation de la ROMP. Ce départ est néanmoins sensible à la lumière visible. Ainsi en absence de lumière, une conversion du monomère de 22% est observée en 2 h alors que cette conversion atteint 93% à la lumière naturelle, et 99% sous lumière artificielle.



Ar = Mes, dipp

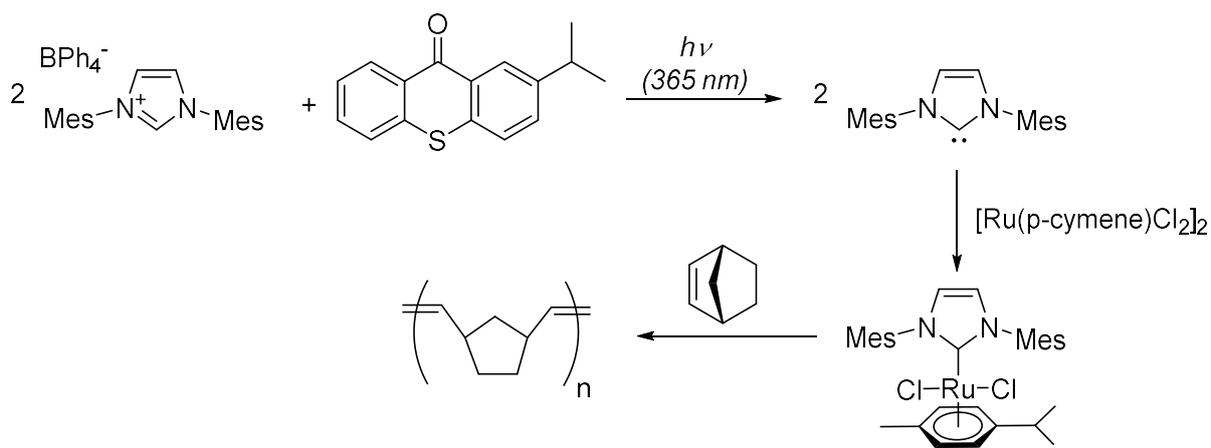
**Schéma 126** : Polymérisation du cyclooctadiène par un catalyseur de type Noels avec un ligand NHC.

Cependant, il apparaît que ces catalyseurs nécessitent une irradiation à forte longueur d'onde et ne sont pas parfaitement stables à haute température. Ainsi, l'équipe de Buchmeiser a développé les premiers catalyseurs photolatents stables thermiquement, activables par UV à 254 nm (**Figure 18**).<sup>301</sup> Ces catalyseurs cationiques fournissent d'excellents rendements pour la polymérisation de monomères dérivés de norbornène, de cyclooctadiène ou de monomères substitués.



**Figure 18** : Complexe de Buchmeiser pour la ROMP.

Un exemple de complexe ruthénium-arène neutre avec une forte activité catalytique a été présenté par le groupe de Chemtab.<sup>302</sup> Tout d'abord le carbène est formé à partir du précurseur imidazolium par activation UV *via* l'utilisation d'un photosensibilisateur 2-isopropylthioxanthone (ITX). Le carbène ainsi formé réagit ensuite avec le dimère de ruthénium  $[Ru(p\text{-cymène})Cl_2]_2$  pour former le pré-catalyseur qui déclenche la polymérisation (**Schéma 127**). Cette méthode permet une synthèse du polynorbornène rapide (moins de 10 minutes) avec une conversion complète.



**Schéma 127** : Synthèse de PNBE par activation photochimique.

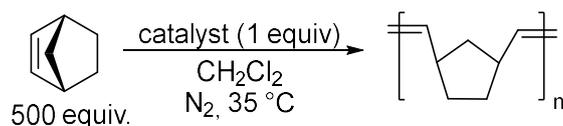
En conclusion, l'incorporation dans les catalyseurs de ligand NHC et arène a permis le développement de la polymérisation par métathèse par ouverture de cycle. Cependant, la diversification du NHC dans les complexes de type Noels a été peu étudiée. Ainsi, nos complexes de ruthénium précédemment synthétisés par mécanochemie seront testés afin d'étudier l'influence du ligand NHC sur la métathèse polymérisante. De plus, nous essaierons de remplacer les solvants toxiques, tels que le THF ou le dichlorométhane, par des solvants alternatifs éco-compatibles (1,3-dioxolane et diméthylcarbonate) ou en réalisant une réaction sans solvant *via* la mécanochemie.

#### iv. Résultats et discussion

**Ces travaux ont été réalisés en collaboration avec le Dr. Julien Pinaud de l'Institut Charles Gerhart de Montpellier (ICGM) et ont fait l'objet d'une publication.**<sup>303</sup>

Dans un premier temps, nous avons étudié l'impact des complexes de ruthénium mécanosynthétisés dans la réaction de polymérisation du norbornène en PNBE (**Tableau 10**). Dans ces réactions, le norbornène fraîchement distillé a été mis en présence des différents précatalyseurs, avec un ratio NB/Ru de 500:1, dans le dichlorométhane à 35°C. Le temps de réaction a été dans un premier temps fixé à 2 min afin de ne pas atteindre une conversion totale et ainsi de pouvoir comparer les précatalyseurs. A la fin des 2 minutes, la réaction est stoppée par ajout d'éther d'éthyle et de vinyle, et le polymère est récupéré après précipitation et filtration.

**Tableau 10** : Comparaison de l'activité catalytique des complexes de ruthénium sur la ROMP du norbornène.

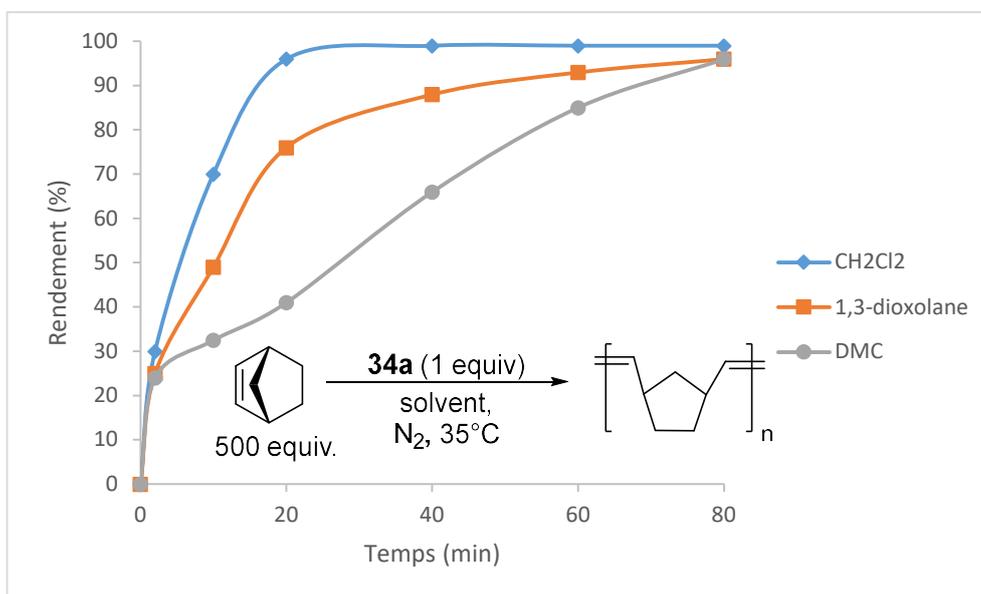


Entrée	Catalyseur	Temps (min)	Rendement (%)
1	<b>34a</b>	2	30
2		20	96
3		40	99
4	<b>34b</b>	2	3
5	<b>34d</b>	2	2
6	<b>36</b>	2	8
7	<b>37</b>	2	2
8	<b>38</b>	2	0
9	<b>39</b>	2	0
10	<b>G-II</b>	2	89

A la première lecture de ce tableau, il apparaît que le catalyseur **G-II**, testé en tant que référence, possède une meilleure activité que nos catalyseurs (**Entrée 10**). Cependant, le complexe **34a** fournit un rendement intéressant de 30% après 2 min de réaction (**Entrée 1**). Un rendement supérieur à 96% est obtenu après 20 min de réaction (**Entrée 2 et 3**). Le remplacement du groupement mésityle par un groupement méthyle ou isopropyle provoque une baisse importante de l'activité catalytique avec des rendements de 3% et 2% respectivement (**Entrées 4 et 5**). Cela indique que les substituants du ligand NHC a une influence importante sur l'activité catalytique des complexes de ruthénium. Le complexe **36**, possédant un ligand NHC bidentate, fournit un rendement en PNBE de seulement 8% (**Entrée 6**). Cette baisse d'activité est probablement due aux coordinations/décoordinations successives de la pyridine sur le ruthénium durant le cycle catalytique.<sup>11</sup> Les complexes **37**, **38** et **39** montrent une activité très faible, voire nulle (**Entrée 7, 8 et 9**). Pour ces précatalyseurs, la coordination de la pyridine empêche l'approche du norbornène et ainsi l'initiation de la métathèse. En conclusion, le précatalyseur **34a** s'est révélé le plus actif de nos complexes pour la formation du PNBE.

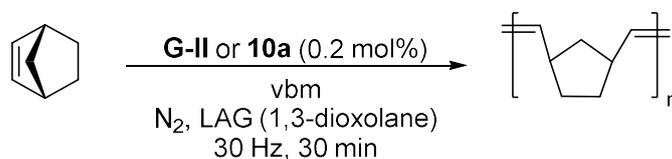
Dans un second temps, une étude cinétique de la ROMP du norbornène avec le précatalyseur **34a** a été effectuée. En plus du dichlorométhane habituellement utilisé, deux solvants plus éco-compatibles ont été testés, le 1,3-dioxolane et le diméthylcarbonate (DMC) (**Figure 19**). La réaction reste plus rapide dans le dichlorométhane, avec obtention d'un rendement quantitatif après 20 minutes. Néanmoins, l'utilisation des solvants 1,3-dioxolane et DMC reste intéressante d'un point de vue cinétique. Des rendements quasi-quantitatifs sont ainsi obtenus après 80 minutes. La différence de cinétique est probablement due à une différence

de solubilité des catalyseurs dans ces trois solvants. Il est important d'ajouter que l'activité du complexe **34a** dans le dichlorométhane est comparable à celle du catalyseur de Noels généré *in-situ*,<sup>304</sup> montrant ainsi le potentiel de ce pré-catalyseur.



**Figure 19** : Effet du solvant sur le rendement en PNBE avec le catalyseur **34a**.

Afin de limiter l'utilisation de solvant, nous avons décidé de tester la réaction de polymérisation du norbornène dans les broyeurs à billes. En effet, bien que l'on trouve deux exemples de métathèse cyclisante et croisée au broyeur vibrant,<sup>173-174</sup> aucune réaction de ROMP par mécanochimie n'a encore été décrite. Ainsi, nous avons testé le catalyseur de Grubbs 2<sup>nd</sup> génération ainsi que le catalyseur **34a** au broyeur vibrant (**Schéma 128**). Après 30 min de broyage, une conversion totale est obtenue avec le catalyseur **G-II** et seulement 11% avec le complexe **34a**. L'utilisation d'un additif liquide (1,3-dioxolane) permet ici d'empêcher le blocage du mouvement de la bille par le polymère formé. Cependant, il semble que dans le cas du complexe **34a**, l'ajout de 1,3-dioxolane ne permet pas un broyage efficace et un mouvement régulier de la bille, limitant ainsi l'énergie mécanique apportée au système.



**Schéma 128** : Réaction de ROMP par mécanochimie.

Visuellement, il est possible de différencier le polymère formé dans le cas des complexes **G-II** et **34a** (**Figure 20**). Sur la **Figure 20**, le polymère formé par le catalyseur de Grubbs 2<sup>nd</sup> génération est sous la forme d'une poudre homogène alors que le polynorbonène formé par notre catalyseur **34a** a l'aspect d'une pâte. Ceci confirme la faible conversion observée pour ce dernier. Cependant, nous avons décrit ici le premier exemple de ROMP réalisée au broyeur vibrant dans le cadre de la synthèse de PNBE. Des études complémentaires devront néanmoins être réalisées afin d'approfondir ces premiers résultats prometteurs.



**Figure 20** : Aspect visuel du milieu après réaction avec **G-II** (gauche) et **34a** (droite).

En conclusion sur cette partie, nous avons réalisé une étude comparative de nos différents catalyseurs de ruthénium dans différents solvants dans le cadre de la polymérisation par métathèse. Bien que l'efficacité de nos catalyseurs soit moindre que celle du complexe de Grubbs, nous avons montré qu'il était possible d'utiliser des solvants alternatifs, plus respectueux de l'environnement, pour cette réaction de polymérisation par métathèse par ouverture de cycle. De plus, nous avons également montré que cette dernière était réalisable au broyeur vibrant pour la première fois. Par la suite, nous devons optimiser les conditions réactionnelles de notre mécanosynthèse et étudier son application à la synthèse de polymères plus complexes.

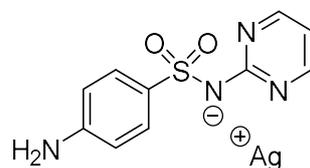
### III- Evaluation des propriétés biologiques de complexes d'argent(I) et du ruthénium(II)

Si les propriétés catalytiques des complexes NHC-métal sont connues depuis longtemps, leurs propriétés biologiques sont souvent sous-évaluées et méconnues. Bien que reconnus principalement pour leurs propriétés antibactériennes, ils possèdent également des propriétés antitumorales remarquables.<sup>222, 248, 305-311</sup> En effet, l'excellente stabilité de ces complexes, leur bonne lipophilie, ainsi que la grande variété des ligands disponibles font de ces complexes d'excellents candidats pour une utilisation en biologie. De plus, les complexes NHC-métal sont directement impliqués dans l'apoptose des cellules cancéreuses. A la différence des complexes dérivés du cisplatine, les complexes NHC-métal affectent un grand nombre de cellules tumorales différentes. Bien que les complexes d'or et de palladium aient été les plus étudiés,<sup>312-316</sup> le nombre de complexes d'argent et de ruthénium testés pour leurs propriétés biologiques a significativement augmenté lors de ces 10 dernières années. Dans cette partie, les complexes NHC d'argent et de ruthénium développés au laboratoire seront testés sur la lignée cellulaire HCT116 caractéristique du cancer colorectal.

## a. Etude bibliographique

### i. Les complexes NHC-argent(I) comme agents anticancéreux pour la lignée HCT116 et ses dérivées.

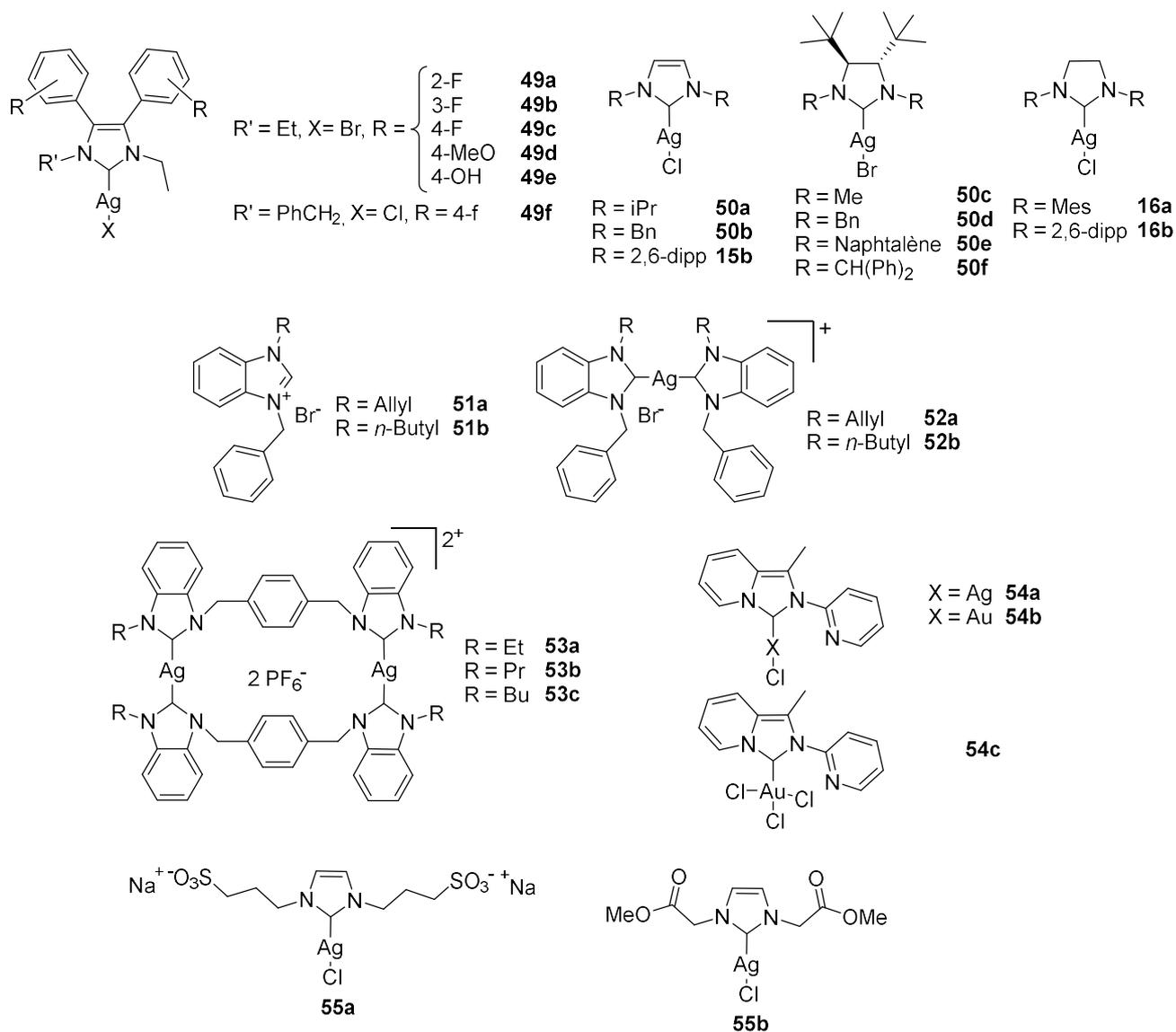
Les complexes d'argent sont depuis longtemps connus pour leurs propriétés biologiques.<sup>190, 198, 317</sup> Depuis l'antiquité, les complexes d'argent sont utilisés comme agents antibactériens pour la purification de l'eau ou encore pour le traitement d'infections. En 1968, un agent antimicrobien à base d'argent est commercialisé sous le nom de Silvadene® (**Figure 21**).<sup>318</sup> Avec l'apparition des complexes incorporant des ligands NHC, le nombre de composés d'argent étudiés pour leurs propriétés biologiques a sensiblement augmenté ces dernières années. Bien que les complexes étudiés le soient encore principalement pour leurs propriétés antimicrobiennes,<sup>319-321</sup> le nombre de publications recensant les activités antitumorales des complexes d'argent est en augmentation constante.<sup>305-306, 322</sup>



**Figure 21** : Silvadene®, agent antibactérien.

Le mécanisme d'action de ces complexes d'argent reste peu connu, même si plusieurs équipes se sont intéressées à ce dernier.<sup>221, 230, 309, 323</sup> Ces différents groupes montrent que les complexes ciblent les mitochondries, la partie NHC agissant comme auxiliaire lipophile pour permettre d'entrer dans la mitochondrie et la partie argent jouant le rôle d'inhibiteur. L'inhibition de différentes enzymes couplée à la dépolarisation du potentiel de la membrane mitochondriale entraîne le relargage de protéines induisant l'apoptose, soit la mort de la cellule.

La lignée cellulaire HCT116 est caractéristique du cancer du côlon humain, et est très étudiée en recherche thérapeutique. En 2011, l'équipe de Gust synthétise des complexes d'argent portant des ligands 4,5-diarylimidazoles **25a-f** (**Figure 22**).<sup>324</sup>



**Figure 22** : Complexes NHC-Ag étudiés dans cette partie.

Ces composés sont testés sur les lignées MCF-7 et MDA-MB-231 (cancer du sein) et la lignée cellulaire HT-29 (cancer du colon), dérivée de HCT116. Pour cette lignée, le composé **49c**, possédant des fluors en position 4 des substituants aryliques, montre une cytotoxicité du même ordre de grandeur que le cisplatine, composé de référence (**Tableau 11**). Malheureusement, tous les autres composés possèdent une IC<sub>50</sub> supérieure à celle du cisplatine (IC<sub>50</sub> = 4.1 ± 0.3).

**Tableau 11** : Cytotoxicité des complexes **49a-f** sur les cellules HT-29 après 72 h d'incubation.

Entrée	Composé	IC <sub>50</sub> pour HT29 (µM)
1	<b>49a</b>	7.5 ± 0.5
2	<b>49b</b>	7.4 ± 0.8
3	<b>49c</b>	4.4 ± 0.1
4	<b>49d</b>	9.9 ± 0.1
5	<b>49e</b>	16.2 ± 0.2
6	<b>49f</b>	6.8 ± 1.2
7	<b>Cisplatine</b>	4.1 ± 0.3

En 2012, Roland *et al.* étudient les propriétés antitumorales pour les complexes NHC-argent **15b**, **16a-b** et **50a-** (**Figure 22**).<sup>221</sup> L'activité de ces derniers est testée sur les lignées cellulaires KB (carcinome du nasopharynx humain), HCT116, MCF-7 et HL60 (leucémie promyélocytique) et des lignées dérivées. Pour la lignée HCT116 et sa dérivée HCT15, seule la cytotoxicité des composés [AgCl(IPr)] **15b**, [AgCl(SIMes)] **16a** et [AgCl(SIPr)] **16b** été testée. Ils offrent les meilleurs résultats de cette série de complexes, avec des IC<sub>50</sub> de 30, 200 et 29 nM pour HCT116 et de 95, 860 et 85 nM pour HCT15 respectivement (**Tableau 12**). Pour ces deux lignées, ces complexes possèdent une cytotoxicité supérieure au cisplatine. Le composé **16b** a, par exemple, une capacité d'inhibition 100 fois supérieure à celle du cisplatine. De plus, il faut remarquer que le substituant du ligand imidazolydène a une influence sur l'activité du composé sur les cellules. Ainsi, les composés **15b** et **16b** qui possèdent des groupements diisopropylphényles ont des activités environ 7 fois plus grandes que le composé **16a** qui possède des groupements mésityles.

**Tableau 12** : Inhibition de la prolifération des cellules par les complexes **15b** et **16a-b**.<sup>a</sup>

Entrée	Composé	IC <sub>50</sub> pour HCT116 (nM)	IC <sub>50</sub> pour HCT15 (nM)
1	<b>15b</b>	30 ± 10	95 ± 15
2	<b>16a</b>	200 ± 20	860 ± 260
3	<b>16b</b>	28 ± 1	85 ± 5
4	<b>Cisplatine</b>	2700	2900

<sup>a</sup> Cultures cellulaires de 72 h.

L'équipe de Haque travaille sur la synthèse, la caractérisation et l'évaluation biologique de complexes d'argent portant des ligands benzimidazolylidène (**51a-b** et **52a-b**, **Figure 22**).<sup>325-326</sup> Les précurseurs NHC **51a** et **51b** et les complexes d'argent correspondants **52a** et **52b** ont été testés sur la lignée HCT116 (**Tableau 13**). L'IC<sub>50</sub> de **51a** et **51b** (119.3 et 70 µM respectivement) est plus faible que l'IC<sub>50</sub> des complexes d'argent **52a** et **52b** (13.9 et 14.6 µM). Globalement, ce phénomène est observé pour tous les autres complexes d'argent et leurs précurseurs.<sup>327</sup>

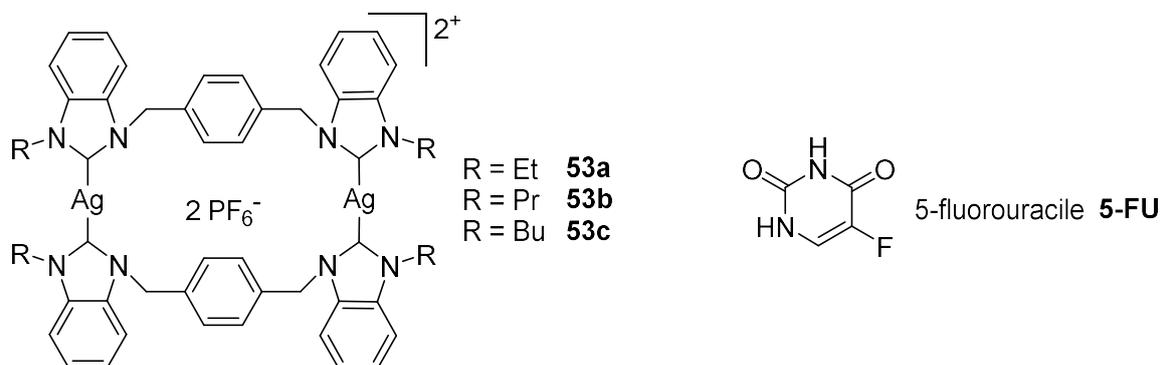
**Tableau 13** : Evaluation de l'activité des complexes et des précurseurs de ligand sur la lignée HCT116.<sup>a</sup>

Entrée	Composé	IC <sub>50</sub> (μM)
1	<b>51a</b>	119.3
2	<b>51b</b>	70.0
3	<b>52a</b>	13.9
4	<b>52b</b>	14.6

<sup>a</sup>Culture des cellules pendant 72 h.

Cette même équipe a également testé l'influence du nombre de motif benzimidazole sur l'activité inhibitrice vis-à-vis de la lignée HCT116.<sup>328</sup> Les complexes **53a-c** comportent des motifs bisbenzimidazoles reliés par un pont *para*-xylyl (**Figure 22**). Les IC<sub>50</sub> de ces composés sont plus faibles que celles des complexes **52a-b** vus précédemment, ce qui traduit une augmentation de l'activité, probablement due à la présence de deux cations argent (**Tableau 14**). Les composés **53a-c** présentent aussi une activité nettement supérieure au composé de référence, le 5-fluorouracil (**5-FU**). La longueur de la chaîne alkyle latérale semble également avoir une influence sur l'activité des complexes. Ainsi le complexe **53c** avec une chaîne butyle possède une activité 10 fois supérieure à celle des autres composés de cette étude. Une étude similaire a été menée avec un pont *mé*ta-xylyl. Ce changement structurel induit une perte d'activité, avec des IC<sub>50</sub> plus élevées qu'avec le groupement *para*-xylyl.<sup>229</sup> Dans ce cas, le complexe montrant la plus grande activité a une IC<sub>50</sub> de 10.5 μM dans des conditions de culture cellulaire identiques. Cela montre une activité 1000 fois moins importante de ces complexes par rapport à **53c**.

**Tableau 14** : Inhibition de la croissance des cellules HCT116 par les complexes **53a-c**.<sup>a</sup>



Entrée	Composé	IC <sub>50</sub> (μM)
1	<b>53a</b>	0.9
2	<b>53b</b>	0.4
3	<b>53c</b>	0.01
4	<b>5-FU</b>	19.2

<sup>a</sup>Culture des cellules pendant 72 h.

En 2014, le groupe de Dinda étudie, pour des complexes NHC d'argent, d'or(I) et d'or(III), l'influence d'un substituant pyridine sur un ligand NHC 1-méthyl-2-(pyridin-2-yl)-2,3-dihydroimidazo[1,5-a]pyridine (**54a-c**, **Figure 22**).<sup>329</sup> Les propriétés biologiques de ses complexes sont testées sur différentes lignées cellulaires : HepG2 (cancer du foie), HCT116, A549 (cancer de la peau) et MCF-7. Pour la lignée HCT116, les cytotoxicités sont presque équivalentes, de l'ordre de 5-6  $\mu\text{M}$ , quel que soit le métal. Ces complexes présentent néanmoins une activité plus faible que le cisplatine (**Tableau 15**). Cependant, dans le cas de la lignée HepG2, le complexe d'or(I) **54b** a une activité 2 fois supérieure aux autres complexes **54a** et **54c**, mais qui reste néanmoins inférieure à celle du cisplatine. Par conséquent, le métal peut avoir dans certains cas, une influence directe sur l'inhibition de la croissance des cellules.

**Tableau 15** : Influence du métal sur l' $IC_{50}$  des lignées HCT116 et HepG2.<sup>a</sup>

Entrée	Composé	$IC_{50}$ pour HCT116 ( $\mu\text{M}$ )	$IC_{50}$ pour HepG2 ( $\mu\text{M}$ )
1	<b>54a</b>	$5.67 \pm 2.29$	$7.57 \pm 4.06$
2	<b>54b</b>	$5.08 \pm 3.80$	$4.91 \pm 3.60$
3	<b>54c</b>	$5.98 \pm 2.17$	$7.01 \pm 1.65$
4	<b>Cisplatine</b>	$4.89 \pm 2.29$	$4.31 \pm 1.10$

<sup>a</sup> Culture des cellules pendant 24 h.

L'un des problèmes majeurs des complexes est leur solubilité dans l'eau. Pour résoudre ce problème, Gandin *et al.* synthétisent une série de complexes portant des chaînes sulfonate et ester afin de rendre ces complexes solubles dans l'eau (**55a-b**, **Figure 22**).<sup>330</sup> Les propriétés antitumorales des complexes **55a-b** ont été évaluées sur les lignées cellulaires A549, MCF-7 et HCT-15 (**Tableau 16**). Si le composé **55b** présente une moins bonne activité que le cisplatine, le complexe **55a** montre une très bonne activité sur ces diverses lignées cellulaires, meilleure que celle du cisplatine (sauf pour MCF-7). Ainsi, cette équipe a réussi à synthétiser un premier complexe NHC-argent soluble dans l'eau avec une bonne activité anticancéreuse.

**Tableau 16** : Cytotoxicité des composés **55a-b**.<sup>a</sup>

Entrée	Composé	$IC_{50}$ ( $\mu\text{M}$ )		
		A549 ( $\mu\text{M}$ )	MCF7 ( $\mu\text{M}$ )	HCT15 ( $\mu\text{M}$ )
1	<b>55a</b>	$9.84 \pm 2.27$	$14.65 \pm 2.15$	$11.27 \pm 1.96$
2	<b>55b</b>	$21.14 \pm 2.96$	$25.61 \pm 3.22$	$21.19 \pm 2.83$
3	<b>Cisplatine</b>	$13.10 \pm 1.23$	$8.78 \pm 1.32$	$15.25 \pm 2.24$

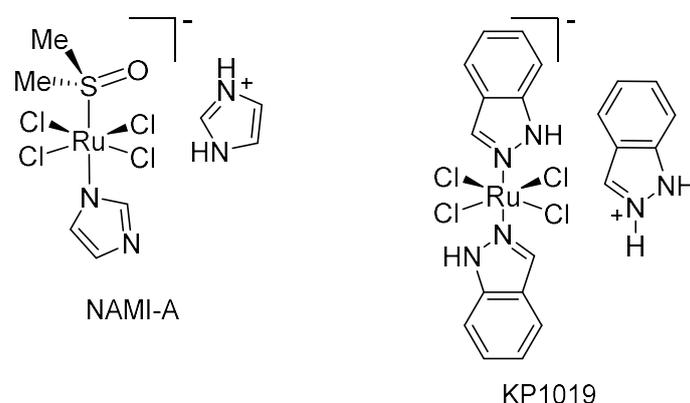
<sup>a</sup> Culture des cellules pendant 72 h.

Il est difficile de comparer les activités des complexes d'argent, étant donné que les mesures de cytotoxicité ont souvent été réalisées dans des conditions expérimentales différentes. Néanmoins, des conclusions peuvent être tirées sur l'étude de ces complexes et leur effet sur la lignée cellulaire HCT116 et ses dérivées. La majorité des complexes NHC-argent présentés ici possèdent une meilleure activité que les composés de référence (cisplatine et 5FU), ce qui montre leur intérêt biologique. De plus, il apparaît que la structure du ligand a une grande influence sur la prolifération des cellules cancéreuses. Ainsi, les équipes mettent désormais

l'accent sur la compréhension du mécanisme d'action des complexes sur le déclenchement de l'apoptose afin de lancer des études de relation structure-activité pour le développement de nouveaux complexes plus efficaces.

## ii. Les complexes de ruthénium(II) et leurs propriétés antitumorales.

Très connus pour leurs applications catalytiques, les complexes de ruthénium sont moins exploités pour leurs propriétés antitumorales. Néanmoins, deux composés de ruthénium, le NAMI-A et le KP1019 sont entrés dans la phase 1 des tests cliniques (**Figure 23**).<sup>331-334</sup> Ces deux composés présentent des propriétés antimétastatiques et ont ouvert la porte à de nouvelles recherches sur les propriétés biologiques des complexes de ruthénium.



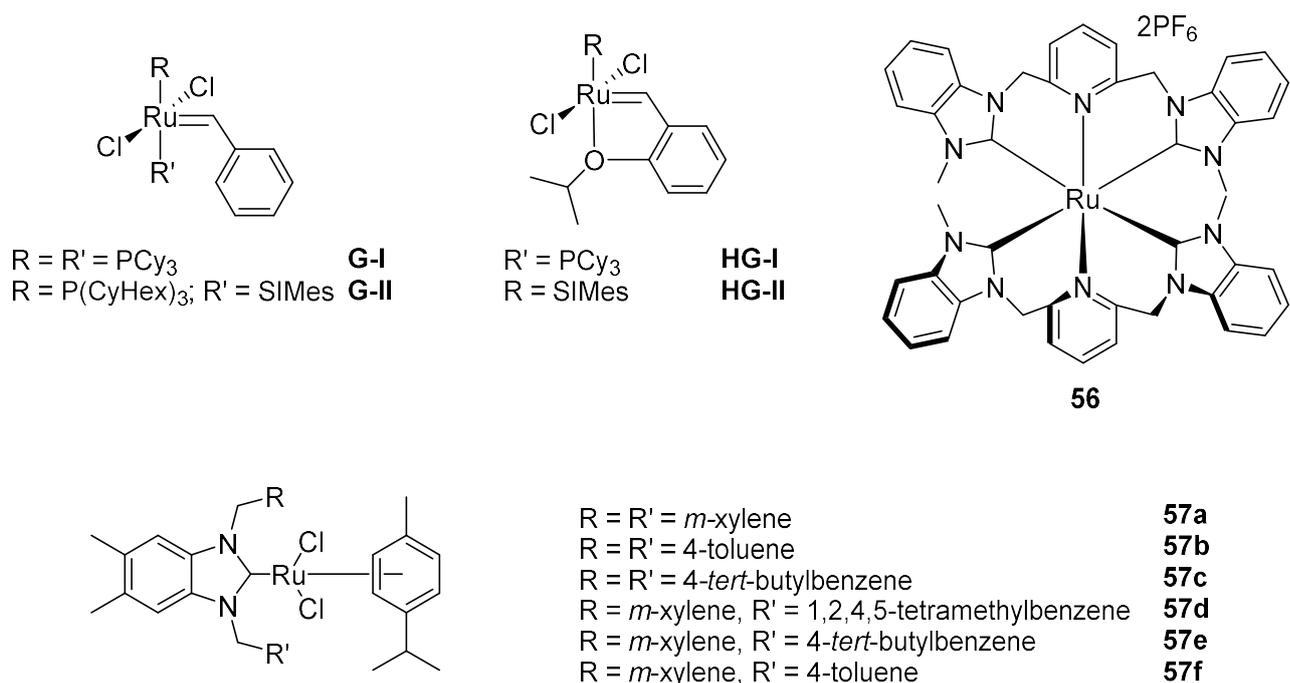
**Figure 23** : Deux complexes de ruthénium en phase clinique 1.

Bien connus pour être utilisés en catalyse, les catalyseurs de type Grubbs ont été testés pour leur action contre la prolifération de cellules cancéreuses (lignées MCF-7 et HT29) par l'équipe de Ott.<sup>335</sup> Ces derniers ont ainsi évalué les propriétés des complexes de Grubbs type I et II (**G-I** et **G-II**, **Figure 24**), ainsi que Hoveyda-Grubbs de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>nd</sup> génération (**HG-I** et **HG-II**, **Figure 24**). Tous ces composés ont des activités moins importantes que le cisplatine (**Tableau 17**). Cependant, le complexe **HG-II** donne des résultats bien meilleurs que les autres complexes. Cela semble indiquer que la présence de ligand phosphine est négative pour l'activité cancéreuse. Ainsi, les scientifiques se sont tournés vers les complexes de ruthénium portant des ligands NHC.

**Tableau 17** : IC<sub>50</sub> des catalyseurs de type Grubbs et Hoveyda-Grubbs sur des cellules cancéreuses.<sup>a</sup>

Entrée	Composé	IC <sub>50</sub> pour MCF7 (μM)	IC <sub>50</sub> pour HT29 (μM)
1	<b>G-I</b>	54.8 ± 2.1	>100
2	<b>G-II</b>	>100	>100
3	<b>HG-I</b>	27.8 ± 1.4	>100
4	<b>HG-II</b>	9.9 ± 3.7	13.4 ± 4.4
5	<b>Cisplatine</b>	2.0	7.0

<sup>a</sup> Culture des cellules pendant 24 h.



**Figure 24** : Complexes de ruthénium étudiés pour leurs propriétés biologiques.

En 2014, l'équipe de Dinda a synthétisé un nouveau complexe homoleptique de ruthénium **56** portant un ligand « pincer » CNC (**Figure 24**).<sup>329, 336</sup> Le composé de ruthénium a une excellente activité pour les trois lignées cellulaires (A549, HCT116 et MCF-7), bien supérieure aux composés de référence, le cisplatine et le carboplatine, avec des  $IC_{50}$  jusqu'à 1066 fois plus faibles (**Tableau 18**). Ces résultats montrent que l'utilisation de complexes de ruthénium-NHC comme agents antitumoraux est vraiment prometteuse.

**Tableau 18** : Evaluation de la cytotoxicité du complexe de ruthénium **56**.<sup>a</sup>

Entrée	Composé	$IC_{50}$ ( $\mu\text{M}$ )		
		A549	HCT116	MCF7
1	<b>56</b>	$0.06 \pm 0.0076$	$1.25 \pm 0.12$	$0.1 \pm 0.032$
2	<b>Cisplatine</b>	64	23.2	13
3	<b>Carboplatine</b>	11.2	Not available	15.3

<sup>a</sup> Culture des cellules pendant 48 h.

Récemment, l'équipe de Hamdi a publié une série de 6 nouveaux complexes NHC de ruthénium (**57a-f**, **Figure 24**).<sup>337</sup> En plus de posséder des propriétés catalytiques pour les réactions de transfert d'hydrogène, ces complexes possèdent également des propriétés biologiques très intéressantes. Outre leurs propriétés antifongiques et antibactériennes, leur action sur l'inhibition du développement cellulaire des lignées MCF-7 et MDA-MB-231 est très prometteuse (**Tableau 19**). Parmi ces complexes, **57d** et **57e** présentent les meilleures activités pour la lignée MCF-7, presque deux fois supérieures aux autres. Il faut remarquer que les activités pour la lignée dérivée MDA-MB-231 sont plus faibles que pour la série principale

MCF-7. En effet, seuls les composés **57a** et **57b** présentent une meilleure activité pour la série non-native.

**Tableau 19** : Profil anticancéreux des composés **57a-f.a**

Entrée	Composé	$IC_{50}$ ( $\mu M$ )	
		MCF7	MDA-MB-231
1	<b>57a</b>	4.2 $\pm$ 3.6	2.5 $\pm$ 4.3
2	<b>57b</b>	3.1 $\pm$ 3.1	2.6 $\pm$ 5.9
3	<b>57c</b>	1.7 $\pm$ 3.1	16 $\pm$ 2.8
4	<b>57d</b>	0.6 $\pm$ 1.8	3.1 $\pm$ 0.03
5	<b>57e</b>	0.68 $\pm$ 3.2	1.93 $\pm$ 2.6
6	<b>57f</b>	1.3 $\pm$ 4.1	3.3 $\pm$ 2.9

<sup>a</sup> Culture des cellules pendant 24 h.

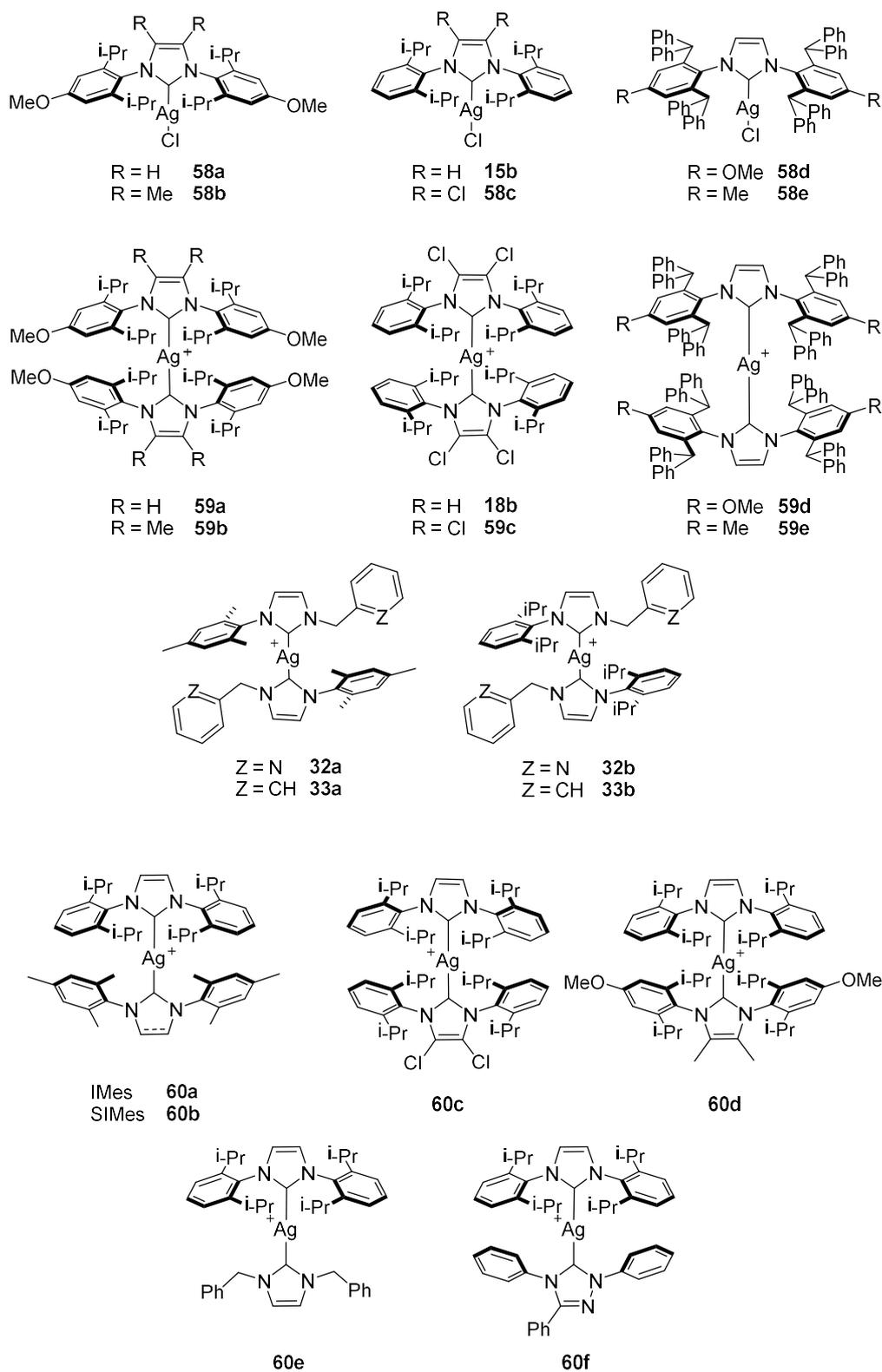
Ainsi, si leur potentiel est souvent prometteur, il y a encore peu d'études sur les activités anticancéreuses des complexes NHC de ruthénium. Leur faible solubilité dans l'eau et leur difficulté de synthèse peuvent être un frein au développement de nouveaux complexes, et leurs homologues d'or et de palladium leur sont souvent préférés. Néanmoins, le développement de nouvelles méthodes de synthèse et leurs activités antitumorales prometteuses amèneront les complexes de ruthénium-NHC à se développer lors des années à venir.

#### *b. Résultats et discussion.*

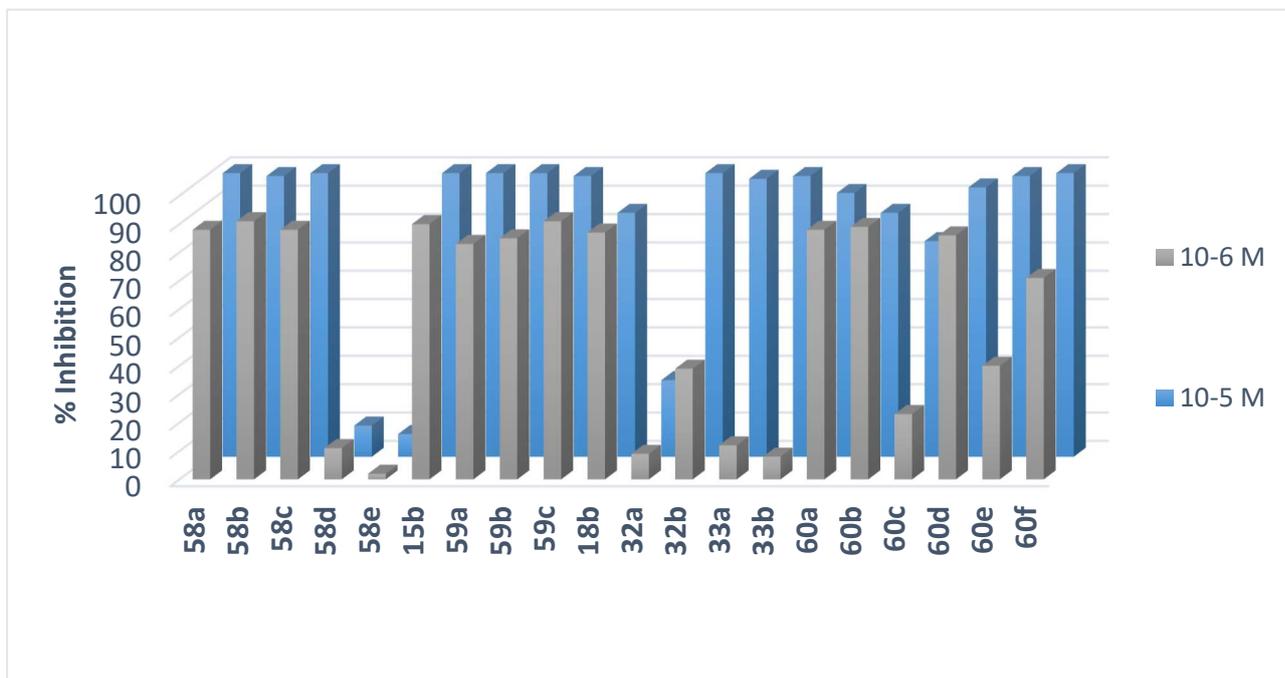
**Ces travaux ont été réalisés en collaboration avec l'équipe du Pr. Jean-Luc Renaud du Laboratoire de Chimie organique et thio-organique (LCMT) de l'université de Caen et ont fait l'objet d'une publication.**<sup>338</sup>

Les complexes NHC-argent(I) ont montré d'intéressantes activités contre la lignée HCT116 caractéristique du cancer colorectal. Lors de ce chapitre, nous avons pu évaluer l'activité biologique de complexes d'argent hétéroleptiques neutres ou bis-NHC cationiques et bis-NHC homoleptiques (**Figure 25**). La synthèse de ces complexes par mécanochimie a été précédemment décrite par notre équipe,<sup>93, 112-113</sup> ou lors de cette thèse (**cf. chapitre 2.1.b**). L'ensemble de ces complexes a été évalué contre cette lignée cellulaire et le pourcentage d'inhibition a été mesuré pour des concentrations de  $10^{-5}$  et  $10^{-6}$  M (**Figure 26**). Seules les  $IC_{50}$  des complexes présentant un pourcentage d'inhibition important à  $10^{-6}$  M ont été mesurées. Ainsi, les complexes hétéroleptiques mono-NHC **58d-e**, les complexes hétéroleptiques bis-NHC **60c** et **60e**, et les complexes homoleptiques **59d-e**, **32a** et **33b** ne montrent que de très faibles signes d'activités et leur  $IC_{50}$  n'a pas été évaluée. Cela est probablement dû à la faible solubilité de ces complexes dans le DMSO. L'ensemble des résultats pour la mesure des  $IC_{50}$  est répertorié dans la **Figure 27**. Les complexes d'argent se révèlent ainsi plus actifs ( $21 < IC_{50} < 2181$  nM) que le cisplatine ( $IC_{50} = 5,37$   $\mu M$ ) sur les cellules HCT116 et seul le composé **33a** a une activité plus faible que la doxorubicine ( $IC_{50} = 810$  nM). Parmi les complexes

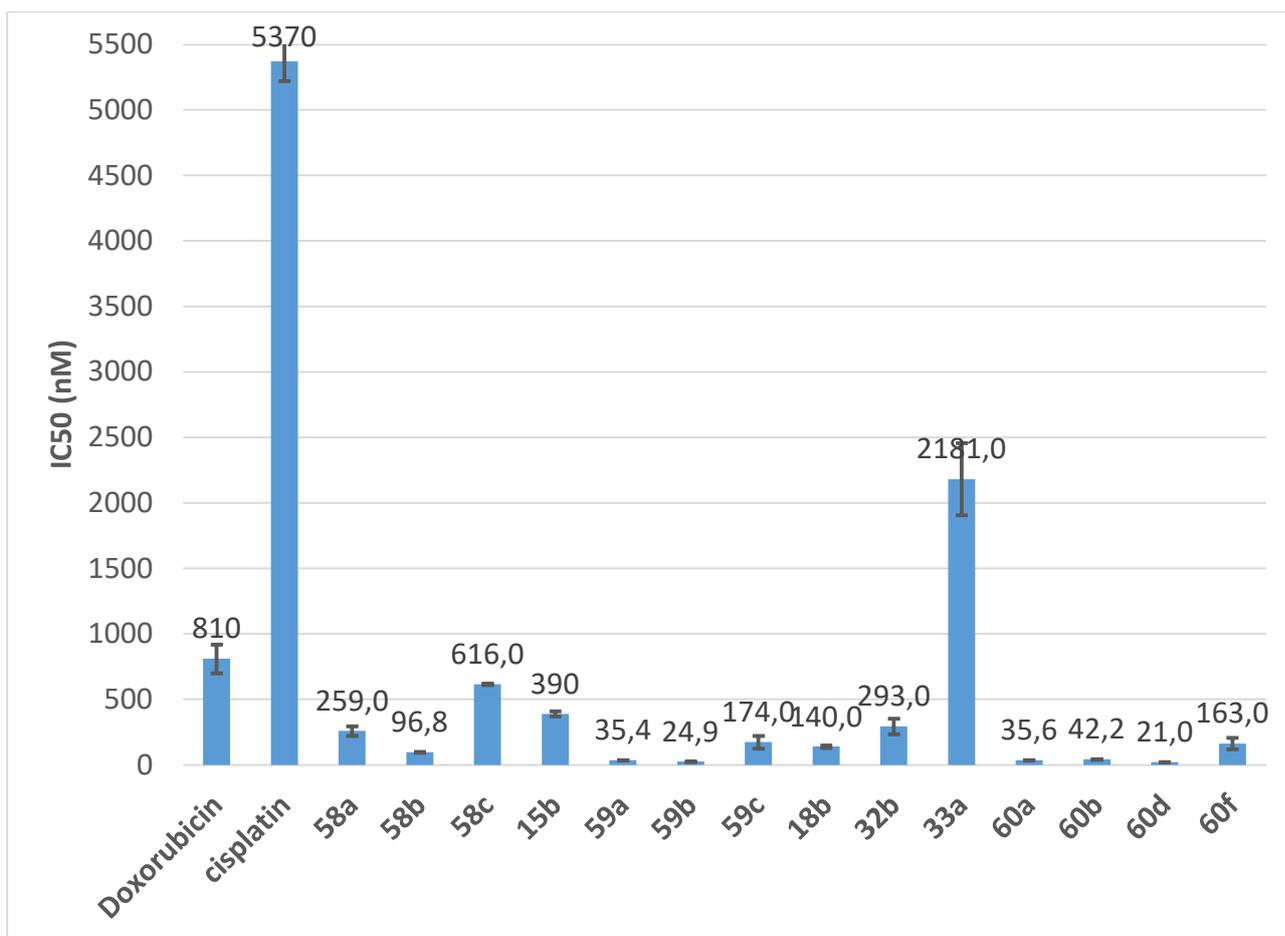
hétéroleptiques mono-NHC, le composé **58b**, possédant un ligand  $^{\text{Me}}\text{IPr}^{\text{OMe}}$  possède la meilleure  $\text{IC}_{50}$  (96.8 nM). Il possède une cytotoxicité 4 fois supérieure au composé  $[\text{AgCl}(\text{IPr})]$  **58c** (390 nM) et plus de 2,5 fois supérieure au complexe  $[\text{AgCl}(\text{IPr}^{\text{OMe}})]$  **58a** (259 nM), montrant l'influence positive des groupements méthyle et méthoxy. La faible activité du composé **59c** (616 nM) montre que la présence des atomes de chlore a un effet négatif. Les complexes d'argent homoleptiques **59a-b** présentent une  $\text{IC}_{50}$  qui atteint un minimum à 24.9 nM pour **59b**. L'effet positif du groupement méthoxy est confirmé par la plus faible activité des autres composés (**18b**, **59c**, **32b** et **33b**) par rapport à **59a-b**. Les composés **32a-b** et **33a-b**, ayant des ligands NHC N-aryl, N-alkyl, présentent une activité plus faible que les composés aux ligands diarylés. Les composés hétéroleptiques bis-NHC montrent aussi des activités très prometteuses. Le composé **60a** qui possède des ligands IPr et IMes présente une activité supérieure au complexe **60b** et son ligand SIMes (35.6 nM pour **60a** et 42.2 nM pour **60b**). La meilleure activité de cette famille est obtenue pour le composé **60d**, possédant les ligands IPr et  $^{\text{Me}}\text{IPr}^{\text{OMe}}$ , avec une  $\text{IC}_{50}$  de 21 nM. Ce composé se révèle être 256 fois et 38 fois plus actif que le cisplatine et la doxorubicine, respectivement. Les complexes **60c** et **60e** ne sont pas actifs. Ceci confirme l'influence négative des groupements chlorés et *N,N*-dialkyl déjà observée. En conclusion, ces résultats mettent en évidence l'importance de la structure des ligands sur l'activité des complexes NHC-argent. Tout d'abord, les complexes portant deux ligands NHC montrent des activités plus élevées que les composés mono-NHC. De plus, l'influence positive du ligand  $^{\text{Me}}\text{IPr}^{\text{OMe}}$  sur l'activité des complexes a pu être observée (composés **58b**, **59b**, **60b** et **60d**). Ces complexes montrent pour la plupart des activités cytotoxiques très prometteuses contre la lignée cellulaire HCT116, nettement supérieures aux activités du cisplatine et de la doxorubicine.



**Figure 25** : Complexes NHC-argent testés sur la lignée HCT116.

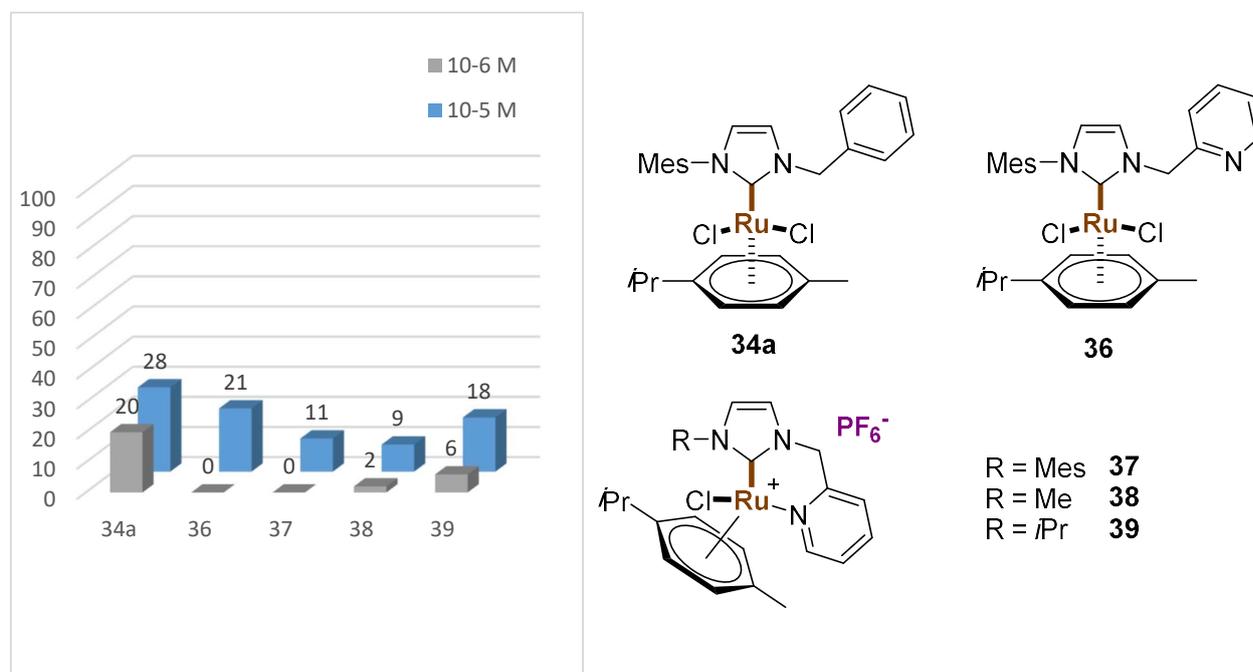


**Figure 26 :** Pourcentage d'inhibition des complexes contre la lignée HCT116.



**Figure 27 :** Mesure des IC<sub>50</sub> (nM) contre la lignée HCT116.

Afin de continuer notre étude sur le potentiel biologique des complexes NHC, nous avons mesuré l'activité des complexes de ruthénium synthétisés dans la partie précédente (**34a** et **36-39**). Comme pour les complexes d'argent, le pourcentage d'inhibition de ces complexes sur la lignée HCT116 a été mesuré pour des concentrations de  $10^{-5}$  M et  $10^{-6}$  M (**Figure 28**). Malheureusement, aucun complexe de ruthénium n'a présenté de pourcentage d'inhibition supérieur à 28%, ce qui rend une mesure d' $IC_{50}$  inutile. Il est à noter que le complexe **38** a déjà été testé dans la littérature contre la lignée HCT116, avec une  $IC_{50}$  supérieure à  $244 \mu\text{M}$ .<sup>339</sup>



**Figure 28** : Pourcentage d'inhibition des complexes de ruthénium contre la lignée HCT116.

En conclusion, nous avons pu évaluer l'activité biologique de complexes NHC d'argent et de ruthénium contre la lignée cancéreuse HCT116. Les complexes d'argent ont donné des résultats prometteurs, avec des  $IC_{50}$  de l'ordre du nanomolaire, et très inférieures à celle du cisplatine. L'influence de la structure du ligand sur l'activité a pu être discutée. Le composé le plus actif, **60d**, développe une activité anticancéreuse 256 fois et 38 fois plus élevée que le cisplatine et la doxorubicine, respectivement. A l'inverse, les complexes de ruthénium se sont révélés très peu actifs contre la lignée HCT116. Néanmoins, les récents résultats de la littérature sur les activités biologiques des complexes NHC de ruthénium montrent leur intérêt en chimie médicinale.<sup>336-337, 339-340</sup> Ainsi, le développement de complexes originaux permettra d'exploiter au maximum le potentiel des complexes NHC de ruthénium. Par la suite, une étude plus approfondie des mécanismes d'actions de ces complexes sur les cellules HCT116 permettra le développement de nouveaux complexes NHC d'argent et de ruthénium efficaces contre cette lignée.

## IV- Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons appliqué la mécanochemie à la synthèse de complexes NHC d'argent et de ruthénium. Dans un premier temps, la synthèse de sels d'imidazoliums *N*-aryl, *N*-alkyl par mécanochemie a été développée. Puis ces sels d'imidazoliums ont été métallés aux broyeurs vibrants pour donner des complexes mono-NHC d'argent. Quatre complexes homoleptiques bis-NHC d'argent inédits ont également été synthétisés au broyeur planétaire, après le changement d'anion des sels d'imidazoliums. Enfin, la transmétallation par mécanochemie des complexes mono-NHC par le ruthénium a fourni une famille de précatalyseurs NHC-ruthénium de structure apparentée aux précatalyseurs de Noels. La mécanochemie a permis d'obtenir ces différents complexes avec des rendements bons à élevés, avec des temps de broyage courts (5 h maximum) et sans grandes quantités de solvants.

Par la suite, les complexes de ruthénium ont été mis en jeu dans deux réactions de catalyse. La première réaction, pour la formation d'imine par réaction entre l'alcool benzylique et l'aniline, a été effectuée au broyeur vibrant sans solvant. Néanmoins, la faible reproductibilité des résultats ne permet pas de tirer de conclusion définitive sur le potentiel de cette réaction au broyeur. La seconde a été la réaction de ROMP du norbornène en solution. Le complexe **34a** montre une activité intéressante avec un rendement quantitatif obtenu après 20 minutes de réaction. Nous avons également montré que le dichlorométhane, solvant toxique, pouvait être substitué par des solvants plus éco-compatible (1,3-dioxolane et DMC). Enfin, le premier exemple de ROMP au broyeur vibrant a été décrit avec le catalyseur de Grubbs **G-II**. Un rendement quantitatif est obtenu après 30 min de broyage. Plus d'investigations sont nécessaires afin de développer cette méthode prometteuse.

Enfin, les propriétés biologiques des complexes d'argent et de ruthénium ont été évaluées contre la lignée HCT116, cellules du cancer colorectal. Si les complexes de ruthénium ne montrent que de très faibles activités, les complexes d'argent ont une activité très supérieure à celle du cisplatine, composé de référence.

Nous avons ici une preuve par l'exemple que la mécanochemie, par son efficacité et rapidité de synthèse, permet ici l'accès à une petite bibliothèque de complexes métalliques à fort potentiel antitumoral, et plus généralement d'aborder des problèmes de mécanochemie médicinale.<sup>40</sup>

# Chapitre 3 : Synthèse de complexes actifs en photochimie par mécanochemie. Evaluation en mécanophotocatalyse.

## I- Etude bibliographique

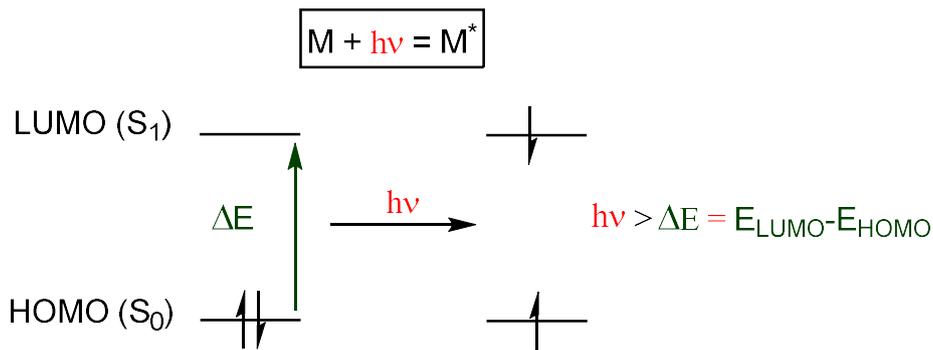
### a. Généralités

D'après le Goldbook de l'IUPAC, la photochimie est définie comme « la branche de la chimie affectée par les effets de la lumière ». <sup>341</sup> Ainsi toute réaction chimique déclenchée lorsqu'une molécule absorbe de la lumière est qualifiée de réaction photochimique. Dès le début du XXe, les premiers photochimistes insistent sur l'aspect écologique que représente l'utilisation de la lumière pour la chimie de synthèse. <sup>342</sup> En effet, cette source d'énergie quasiment infinie, gratuite et non polluante permettrait de s'affranchir, dans certains cas, de l'utilisation d'énergies fossiles moins respectueuses de l'environnement. Les chimistes établissent alors des lois permettant de définir la photochimie. <sup>343</sup>

La première loi, dite de Grotthus-Dropper, dit que seule la lumière absorbée par une molécule est amenée à déclencher la réaction. Pour paraphraser, il est dit qu'il doit exister un recouvrement entre la bande d'émission de la source lumineuse  $\lambda_{\text{émission}}$  et la bande d'absorption de la molécule mise en jeu  $\lambda_{\text{absorption}}$ . Cela implique de connaître ces deux longueurs d'onde, ainsi que les caractéristiques du milieu (transparence du réacteur, capacité d'absorption du solvant) avant de lancer une réaction. La plupart des réactions photochimiques se réalisent à des longueurs d'onde allant du proche UV (300 nm) au visible (400-800 nm).

La seconde loi, dite de Stark-Einstein, postule qu'un photon absorbé active une unique molécule au cours de la réaction. Cette loi définit ainsi le rendement quantique  $\phi$  comme étant le rapport entre le nombre de molécules activées et le nombre de photons absorbés. La valeur  $\phi$  est par conséquent, d'après cette loi, de 1 dans le cas idéal. En pratique, la valeur est inférieure à 1 et doit prendre en compte l'absorption de photons par d'autres éléments du milieu.

La troisième loi stipule que l'énergie du photon absorbé ( $h\nu$ ) doit être supérieure ou égale à la différence d'énergie entre la HOMO et la LUMO de la molécule. Ainsi, un électron sera transféré de la HOMO vers la LUMO, faisant passer la molécule de son état fondamental (M) à son état excité (M\*) (**Schéma 130**).



**Schéma 130** : Passage d'une molécule de son état fondamental à son état excité.

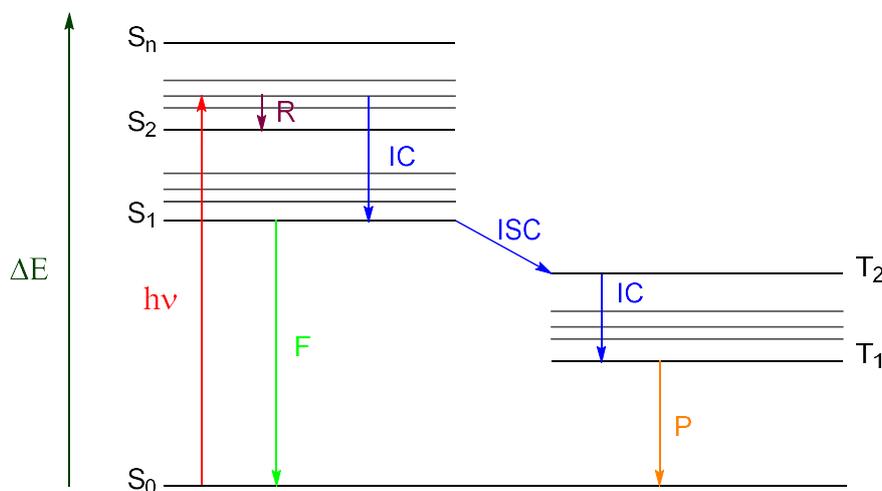
Lorsque la molécule est dans son état excité, la molécule possède un surplus d'énergie qui peut être évacué de manière radiative ou non-radiative. Les différentes évacuations possibles sont représentées dans le diagramme de Jablonski (**Schéma 131**).

Un abaissement d'énergie peut se produire par désactivation non-radiative de 3 manières :

- Par relaxation vibrationnelle (R), en diminuant l'énergie d'un état intermédiaire vers un état stable.
- Par conversion interne (IC), en passant d'un état excité de plus haute énergie vers un état excité de plus basse énergie mais de même multiplicité de spin ( $S_2$  vers  $S_1$ ).
- Par croisement intersystème (ISC), en passant d'un état excité de plus haute énergie vers un état excité de plus basse énergie et de multiplicité de spin différente ( $S_1$  vers  $T_2$ ).

La désactivation radiative est le passage d'un état excité vers l'état fondamental avec réémission d'un photon. Il existe deux types de désactivation radiative :

- Par fluorescence (F), lorsque l'électron qui revient à l'état fondamental est dans la même multiplicité de spin qu'à l'état excité.
- Par phosphorescence (P), lorsque l'électron qui passe à l'état fondamental possède une multiplicité de spin différente de son état excité.



**Schéma 131** : Diagramme de Jablonski.

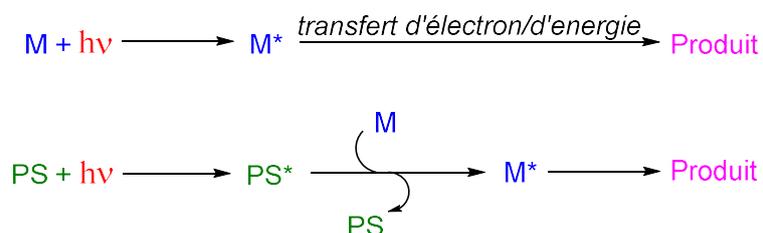
## b. Application à la réaction chimique

### i. Mécanisme, avantages et intérêt en chimie organique

Lors d'une réaction chimique, l'espèce excitée va subir différents changements afin de revenir à l'état de plus basse énergie (dissociation, isomérisation,...). On distingue deux types de mécanisme pour ces réactions :<sup>344</sup>

- Mécanisme de type I : Par transfert d'un ou plusieurs électrons (Electron Transfer, ET) vers une autre molécule, entraînant ainsi une réaction d'oxydoréduction dans laquelle la molécule excitée joue le rôle d'oxydant ou de réducteur.
- Mécanisme de type II : Par transfert d'énergie, lorsque la molécule (le donneur) transmet son énergie à une autre molécule (l'accepteur) *via* un phénomène photophysique (excitation vibrationnelle, excitation électronique,...).

Ces deux transferts peuvent se faire entre deux molécules différentes (intermoléculaire) ou entre deux parties d'une même molécule (intramoléculaire). La réaction chimique peut également faire intervenir un photosensibilisateur (PS) qui *via* l'un de ses deux mécanismes fera passer le substrat (M) dans un état excité afin d'initier la suite de la réaction (**Schéma 132**).



**Schéma 132** : Principe des réactions photochimiques

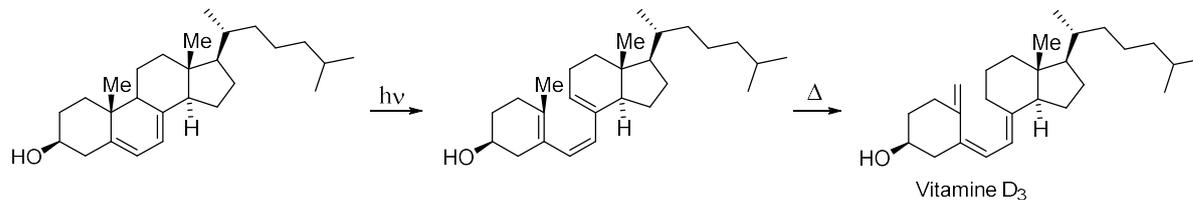
En comparant les réactions activées par photochimie à leurs homologues activées thermiquement, il est possible de lister de nombreux avantages :<sup>53, 343, 345-346</sup>

- La lumière est un réactif très spécifique, renouvelable et peu coûteux.
- Les réactions photochimiques se déroulent dans des conditions plus douces, plus sélectives et plus sécurisées.
- L'activation photochimique permet de s'affranchir de réactifs toxiques et explosifs tels que de l'azobisisobutyronitrile (AIBN) ou des peroxydes dans le cas de réactions radicalaires notamment. De plus, la spécificité des réactions photochimiques réduit l'utilisation de groupements protecteurs.
- L'activation photochimique permet de réduire le nombre d'étapes.

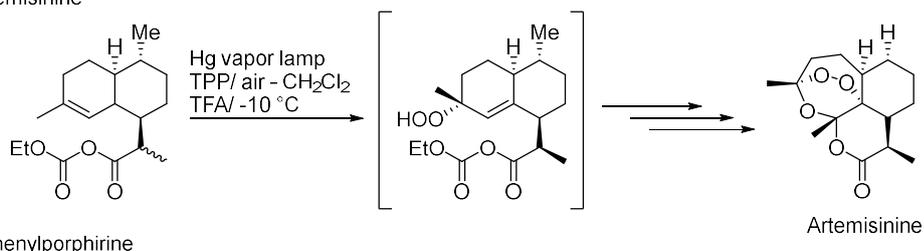
Pour ces raisons, la photochimie intéresse grandement les différents acteurs du monde de l'industrie. Ainsi, on recense de nombreuses réactions photochimiques déjà exploitées par les industriels, notamment les réactions faisant intervenir des radicaux libres (chlorations, sulfonations, nitrosations).<sup>347</sup> L'industrie met également en place des réactions

photochimiques lors de synthèses de molécules organiques fines comme la vitamine D<sub>3</sub> par BASF (**Schéma 133a**) ou plus récemment l'artémisinine par Sanofi-Aventis (**Schéma 133b**).<sup>348</sup>

a) Synthèse de la vitamine D<sub>3</sub>



b) Synthèse de l'artémisinine



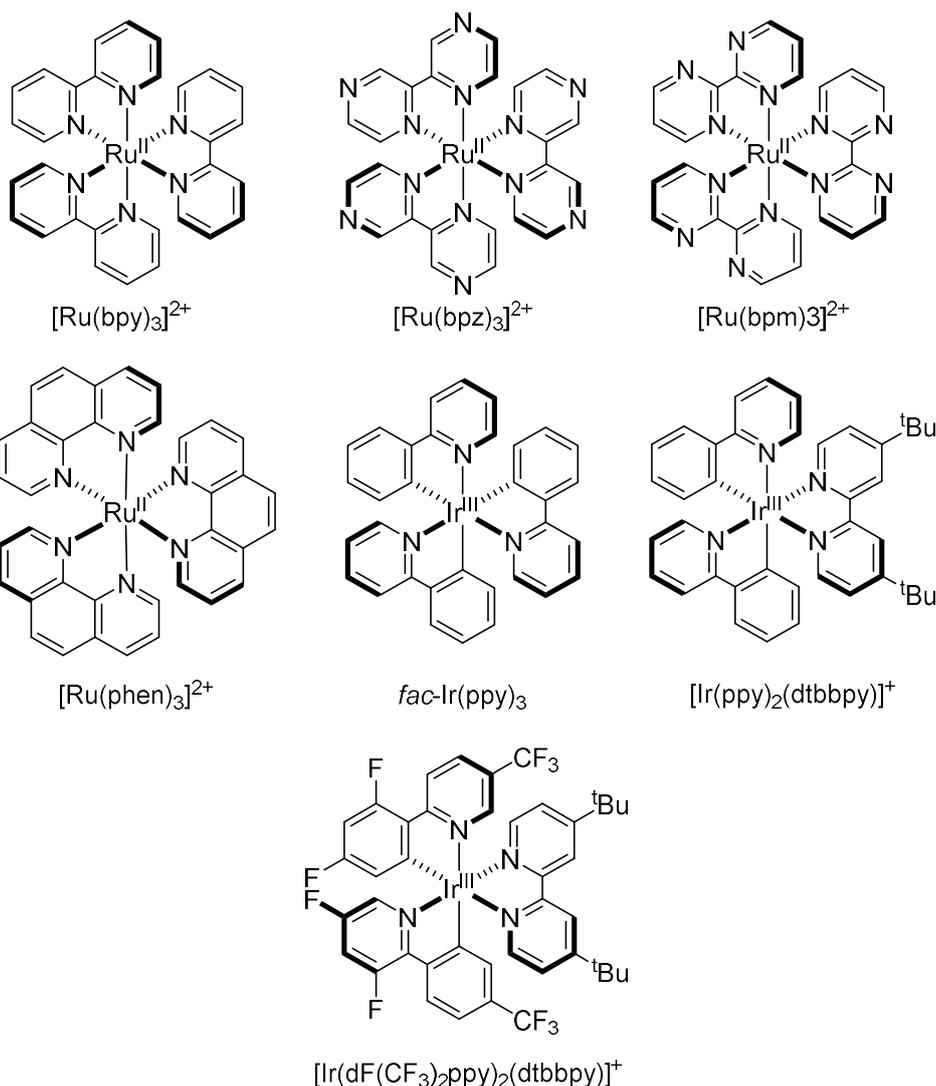
TPP : Tétraphénylporphirine

**Schéma 133** : Exemples de réactions photochimiques utilisées en chimie industrielle fine.

Ces différents exemples montrent l'importance de développer des réactions photochimiques pour les chimistes organiciens. De ce fait, N. Hoffmann classe les réactions de chimie organique induites par la lumière en trois catégories : la catalyse photoredox, la photocyclisation et la photooxygénation.<sup>53, 345-346</sup> Dans la suite de ce chapitre, nous détaillerons certaines réactions de photochimie particulièrement remarquables, afin d'avoir une vue d'ensemble des applications de la photochimie pour la synthèse organique.

## ii. Catalyse photoredox.

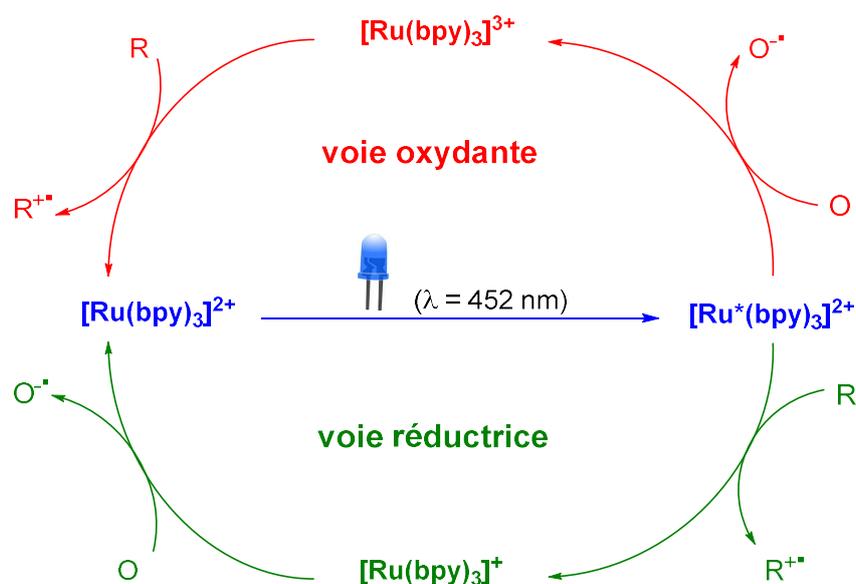
La catalyse photoredox induite par la lumière est l'une des réactions majeures développées pour la chimie organique lors des vingt dernières années.<sup>50, 349-350</sup> Les catalyseurs les plus utilisés sont des complexes polypyridyles de ruthénium et d'iridium, bien que l'on recense également l'utilisation de photosensibilisateurs organiques<sup>351-352</sup> et d'autres complexes métalliques.<sup>353-354</sup> Ces complexes polypyridyles peuvent être engagés dans des réactions de transferts d'électrons après excitation par la lumière. Bien que de nombreux catalyseurs soient utilisés (**Figure 29**), le plus employé reste le tris(2,2'-bipyridine) ruthénium  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$ .



**Figure 29** : Catalyseurs photoredox fréquemment utilisés.

Premièrement, ce dernier a un maximum d'absorption à 450 nm, le rendant ainsi facilement excitable à la lumière visible. Deuxièmement, le complexe dans son état excité est stable, et possède un temps de demi-vie suffisamment long (environ 1100 ns) pour permettre de réaliser des réactions chimiques. Finalement, à l'état excité, il a la propriété d'être plus oxydant et plus réducteur qu'à l'état initial. Ainsi, ce complexe pourra être utilisé dans des réactions de photooxydation et de photoréduction *via* un transfert d'électron (**Schéma 134**).

Par action de la lumière, le complexe  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$  passe dans son état excité  $[\text{Ru}^*(\text{bpy})_3]^{2+}$ . L'oxydation de  $[\text{Ru}^*(\text{bpy})_3]^{2+}$  en  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{3+}$  se fait par don d'électron à une espèce acceptrice d'électron **O**. L'anion radicalaire de cette espèce **O** est alors obtenu. La forme oxydée  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{3+}$  se réduit en présence d'une espèce donneuse d'électron **R**. Le ruthénium revient alors à l'état initial  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$  et le cation radicalaire de l'espèce **R** est formé. A l'inverse, la réduction de  $[\text{Ru}^*(\text{bpy})_3]^{2+}$  en  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^+$  se fait par gain d'électron d'une espèce **R**, formant ainsi le cation radicalaire de cette dernière.  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^+$  s'oxyde et revient à l'état initial  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$ , en présence d'une espèce **O**. L'anion radicalaire de cette espèce **O** est alors formé. Ce schéma montre qu'il est nécessaire d'ajouter une espèce permettant l'oxydation (**O**) ou la réduction (**R**) de  $[\text{Ru}^*(\text{bpy})_3]^{2+}$  lors de la réaction.



**Schéma 134** : Mécanisme d'oxydation et de réduction par un photocatalyseur.

Il est également nécessaire de connaître les différents potentiels d'oxydation ou de réduction des différentes espèces présentes dans le milieu pour comprendre le mécanisme de la réaction (voie oxydante ou voie réductrice). Les différentes équations pour le complexe  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$  sont présentées ci-dessous (**Figure 30**). Pour la **voie réductrice**, la demi-équation (A) a un potentiel de réduction de +0,77 V par rapport à l'électrode au calomel saturé (ECS). La demi-équation d'oxydation (B) a un potentiel de -1,33 V. Ainsi,  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^+$  est un excellent réducteur. De même pour la **voie oxydante**, les potentiels d'oxydation et de réduction sont respectivement de -0,81 V et +1,29 V faisant de  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{3+}$  un très bon oxydant.

### Voie réductrice :

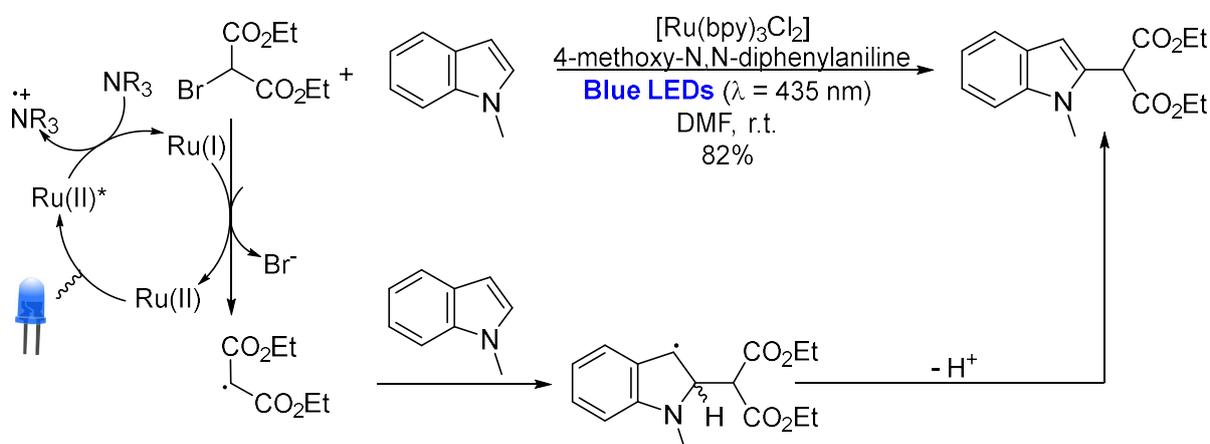


### Voie oxydante :



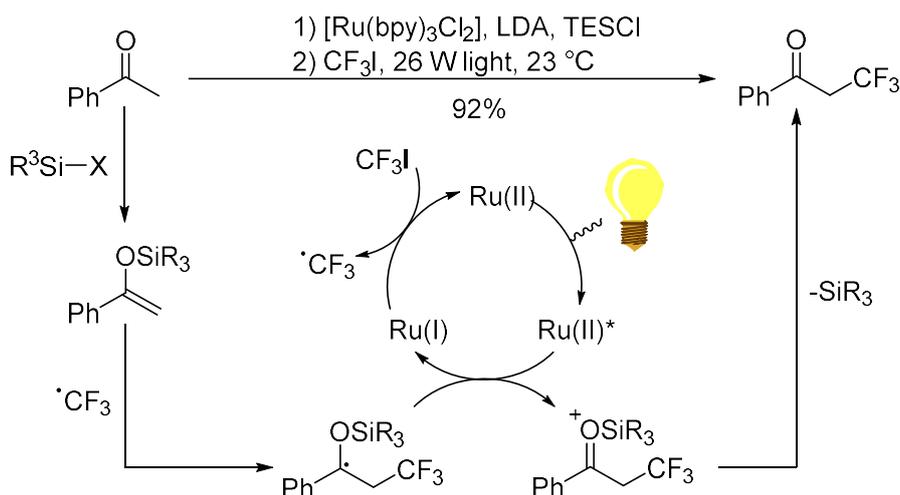
**Figure 30 :** Equations redox pour le complexe  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$ .

La photochimie permet de réaliser des additions radicalaires sur des composés  $\pi$ -électrophiles type arène ou carbonyle. En 2010, le groupe de Stephenson réalise la malonation photocatalytique d'hétérocycles riches en électrons.<sup>355</sup> A la différence de la méthode d'Hartwig,<sup>356</sup> l'hétéroarène ne nécessite pas d'être activé par un substituent halogéné. La formation du produit  $\alpha$ -arylé est obtenue par une réaction de transfert d'électron catalysée par  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$  en présence de 4-méthoxy-N,N-diphénylaniline comme agent réducteur (**Schéma 135**). Dans le mécanisme décrit ci-dessous, on forme d'abord le malonate radicalaire par débromation réductrice *via* un transfert d'électron avec le réducteur métallique. L'espèce radicalaire s'additionne ensuite en position 2 de l'indole. Une déprotonation permet à l'indole substitué de récupérer son aromaticité. On recense de nombreux exemples d'additions radicalaires photocatalytiques sur des arènes (fluorométhylation, borylation, ou encore la benzoyloxylation).<sup>357-359</sup>



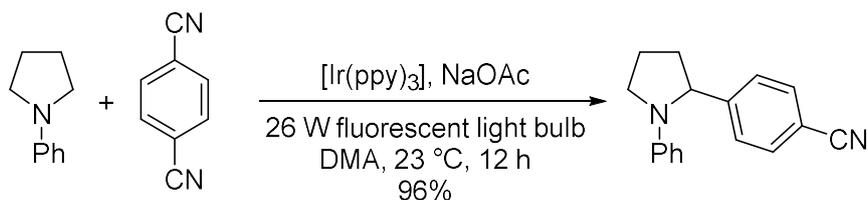
**Schéma 135 :** Addition radicalaire d'un malonate sur un indole *via* photocatalyse.

MacMillan *et al.* ont décrit diverses  $\alpha$ -alkylations de composés carbonyles *via* addition radicalaire photocatalysée.<sup>360-362</sup> Ils développent notamment la réaction de trifluorométhylation de cétone en utilisant un catalyseur de ruthénium et du trifluoroiodométhane (**Schéma 136**). Pour activer le carbonyle, des énolates silylés sont utilisés afin de favoriser l'addition du composé électrophile. Il faut également noter que le trifluoroiodométhane sert de réactif, mais aussi d'oxydant pour le ruthénium.



**Schéma 136** : Trifluorométhylation de composés carbonylés.

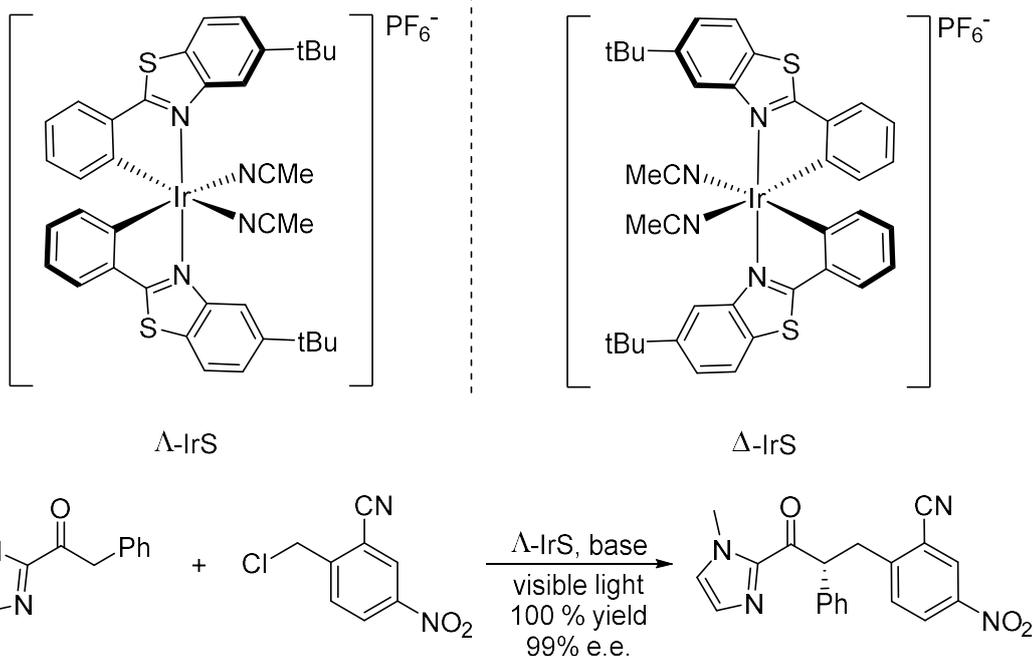
L'addition radicalaire en  $\alpha$  de composés azotés (amines, imines, amides) par photochimie est également très présente dans la littérature.<sup>362-364</sup> En 2011, MacMillan *et al.* décrivent l' $\alpha$ -alkylation d'amines tertiaires activées en présence d'un photocatalyseur d'iridium (**Schéma 137**).<sup>365</sup> Le partenaire de couplage utilisé est le 1,4-dicyanobenzène (1,4-DCB). Comme dans le schéma précédent, le complexe métallique est impliqué dans l'activation de l'amine et de l'aryle. L'acétate de sodium est utilisé pour déprotoner le carbone en  $\alpha$  de l'amine.



**Schéma 137** :  $\alpha$ -alkylation d'amine par catalyse photoredox.

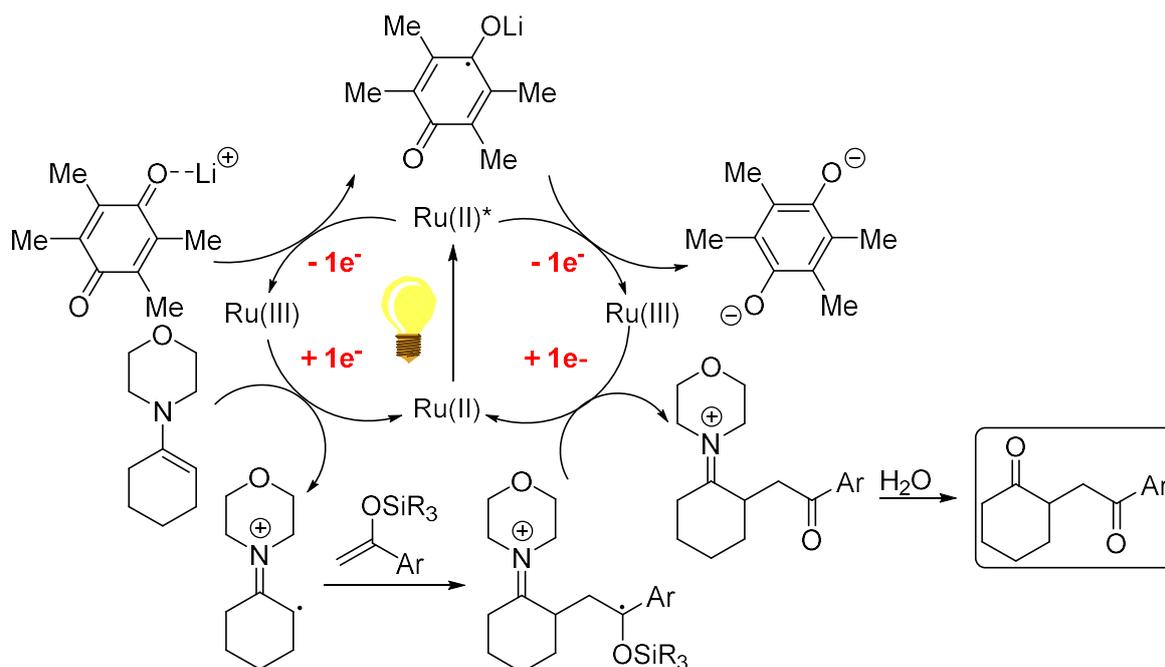
L'addition radicalaire par transfert d'atome (ATRA) sur des systèmes  $\pi$  permet la formation simultanée de liaisons C-C et C-X dans des conditions de synthèse douces. L'équipe de Stephenson décrit l'halogénéation intra- et intermoléculaire d'oléfines grâce à l'utilisation de catalyseurs photoactivables (**Schéma 138**).<sup>366-367</sup> Le mécanisme de cette réaction débute par la formation du radical libre *via* le transfert de l'halogène vers le catalyseur. Puis il y a création de la liaison C-C par addition du radical électro-déficient sur une oléfine. L'oxydation du radical par le complexe d'iridium(IV) donne le carbocation. Finalement, le carbocation piège le contre-ion nucléophile  $\text{X}^-$ , formant ainsi la liaison C-X.





**Schéma 140** : Réaction d'addition radicalaire asymétrique.

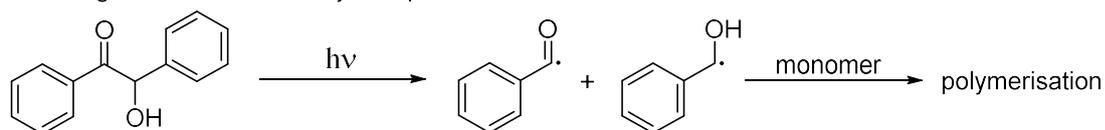
Les complexes de ruthénium peuvent également catalyser des procédés où sont impliqués plusieurs électrons.<sup>371</sup> En 2012, l'équipe d'Akita décrit la synthèse de  $\gamma$ -dicétones *via* le couplage oxydant d'énamines sur des éthers d'énols silylés (**Schéma 141**). Après irradiation et formation du complexe à l'état excité, le transfert d'un électron vers la duroquinone activée est observé, formant alors le composé oxydant Ru(III). L'oxydation du composé énamine, suivie de l'addition du radical sur l'éther d'énol silylé donne le composé électro-déficient intermédiaire. Ce dernier subit une nouvelle oxydation par le Ru(III), menant à la formation du groupement cétone, et l'ion morpholinium est ensuite hydrolysé pour fournir la  $\gamma$ -dicétone désirée. Il est à noter que la duroquinone est capable d'accepter deux électrons lors de ce cycle catalytique.



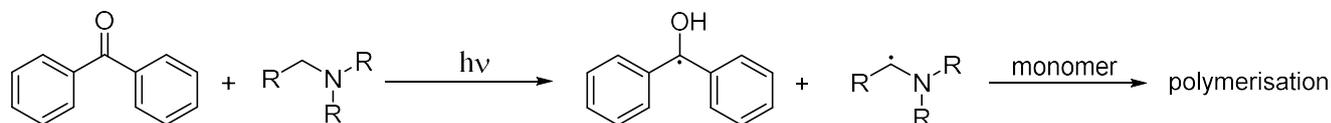
**Schéma 141** : Addition oxydante *via* un processus photocatalytique à deux électrons.

La catalyse photoredox est également très utilisée dans le domaine des polymères.<sup>372-375</sup> La formation de radicaux libres par voie photochimique permet de réaliser des chaînes de polymères dans des conditions plus douces que par voie thermique. Deux types de mécanismes sont alors mis à profit pour la formation de radicaux (**Schéma 142**). Le premier est le clivage en  $\alpha$  de composés carbonylés aromatiques, et le second implique l'abstraction d'un hydrogène sur un composé donneur (amine) par action d'un photoinitiateur tel que la benzophénone. Le radical alkylamine ainsi formé réagit avec le monomère présent entraînant ainsi la polymérisation.

$\alpha$ -cleavage of aromatic carbonyl compounds

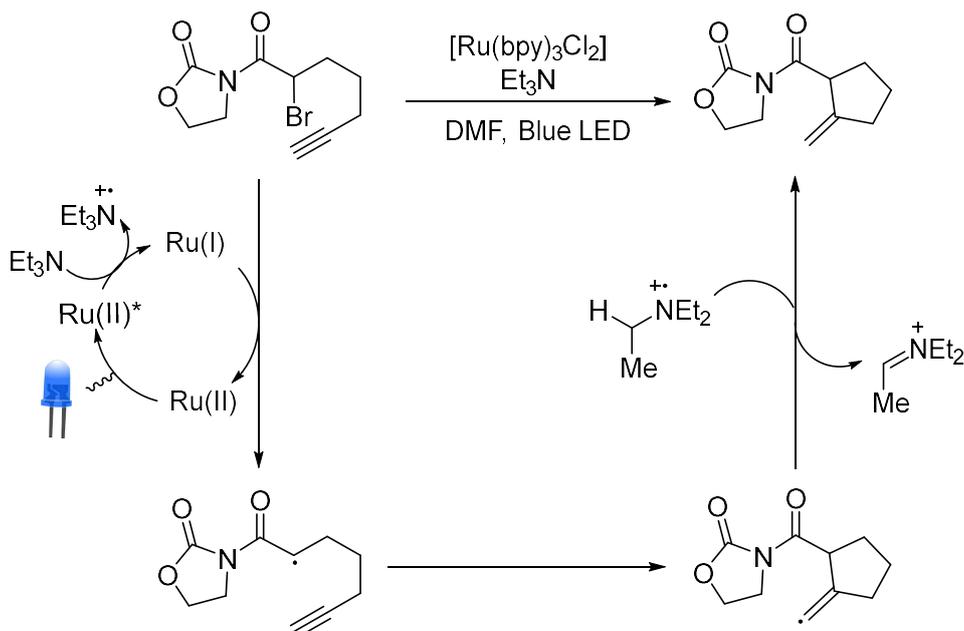


hydrogen abstraction of aromatic ketones



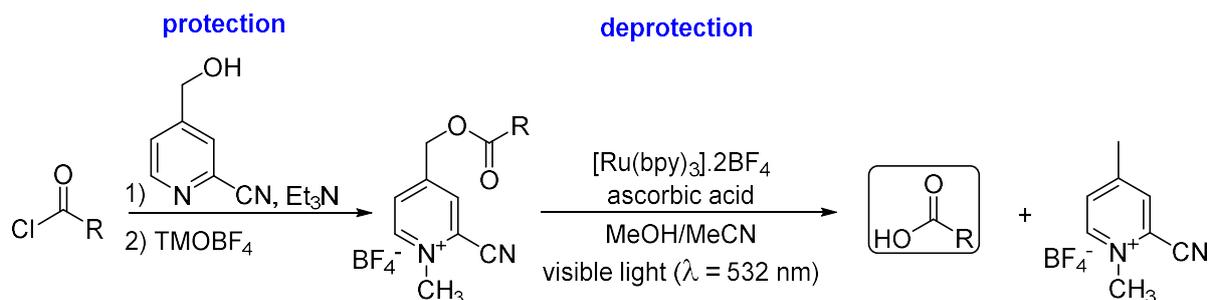
**Schéma 142** : Mécanismes d'initiation dans les réactions de polymérisation photocatalysées.

Comme décrit en introduction de ce chapitre, la photochimie permet de s'affranchir de certains réactifs toxiques. Avec cette idée, l'équipe de Stephenson décrit une méthode de déshalogénéation réductrice par photocatalyse, se soustrayant ainsi à l'utilisation de composés toxiques et dangereux pour l'homme et l'environnement.<sup>376-379</sup> Stephenson *et al.* décrivent la réaction de déshalogénéation suivie d'une cyclisation par addition d'un alcène ou d'une alcyne (**Schéma 143**). Cette réaction en cascade est catalysée par le complexe  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2]$  avec de la triéthylamine comme donneur d'électron. L'ion aminium ainsi formé jouera le rôle de donneur d'hydrogène permettant d'obtenir le cycle désiré.



**Schéma 143** : Formation de cycle par déshalogénéation réductrice.

Il est également possible de cliver d'autres groupements fonctionnels à l'aide de réactions photocatalysées. Il faut citer les travaux de Chen sur l'alkynylation déborative en milieu biocompatible,<sup>380</sup> les travaux de Stephenson sur la déoxygénation,<sup>381</sup> et ceux de Zheng sur le clivage de liaisons N-N d'hydrazines.<sup>382</sup> L'une des applications astucieuses du clivage de fonctions chimiques par photochimie est l'utilisation de groupements protecteurs photolabiles (PRPGs).<sup>383-386</sup> Trouvant de nombreuses applications dans la chimie moderne (synthèse multi-étapes, cristallographie, biochimie), ces groupements protecteurs sont clivés en présence de lumière visible et d'un catalyseur métallique permettant de libérer rapidement la fonction protégée. En 2009, Falvey *et al.* montrent que les groupements *N*-alkyl-4-picolinium sont d'excellents PRPGs des acides carboxyliques (**Schéma 144**).<sup>383</sup> La déprotection se fait par transfert d'électron du catalyseur photoexcité vers le composé protégé, en provoquant la rupture de la liaison C-O.

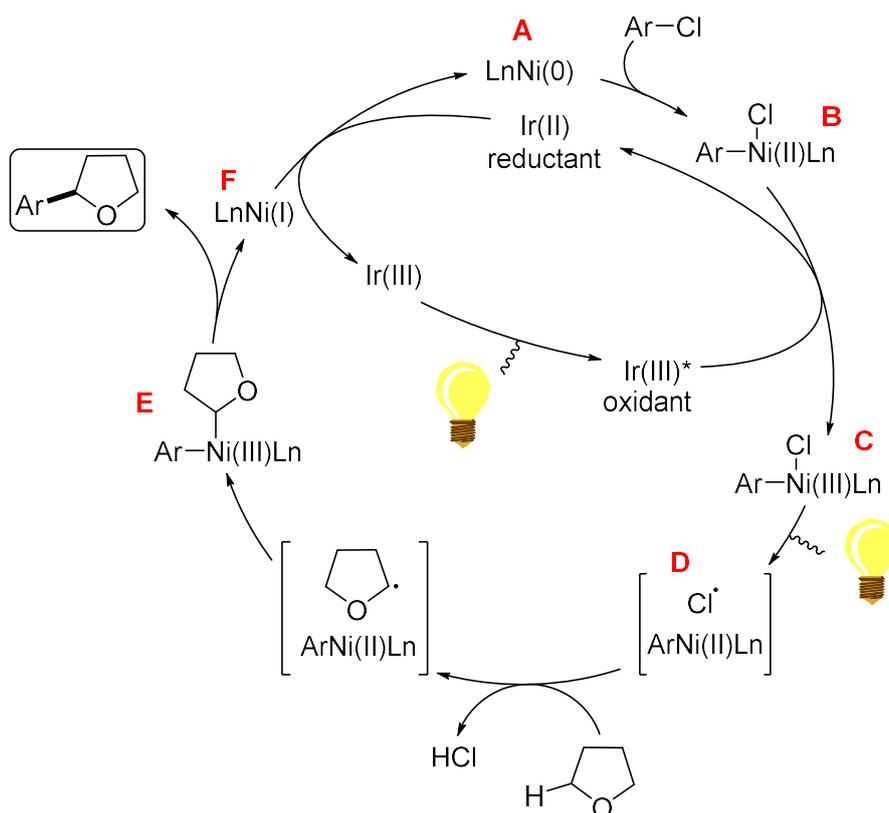


**Schéma 144** : Utilisation de *N*-alkyl-4-picolinium pour la protection d'acides carboxyliques.

### iii. La métallaphotocatalyse

La catalyse par les métaux de transitions est une méthode efficace pour l'obtention de composés organiques (cf. **Chapitre 1.III**). La photocatalyse donne accès à de nombreux radicaux par transfert d'électrons dans des conditions réactionnelles très douces. La métallaphotocatalyse associe ces deux types de catalyse pour permettre des réactions inaccessibles auparavant par l'une des deux méthodes.<sup>345</sup> Inspiré par la catalyse enzymatique photoredox, cet édifice catalytique à deux composantes permet de diviser la barrière d'activation en une série de barrières énergétiquement plus favorables. Le mécanisme de la métallaphotocatalyse met en jeu deux cycles catalytiques agissant l'un sur l'autre. Le photocatalyseur dans son état excité modifie l'état d'oxydation du catalyseur métallique par transfert d'électron ou transfert d'atome permettant à ce dernier de réaliser le couplage croisé désiré. Cette action du photocatalyseur permet alors d'activer le catalyseur métallique sans avoir à utiliser de conditions réactionnelles difficiles.

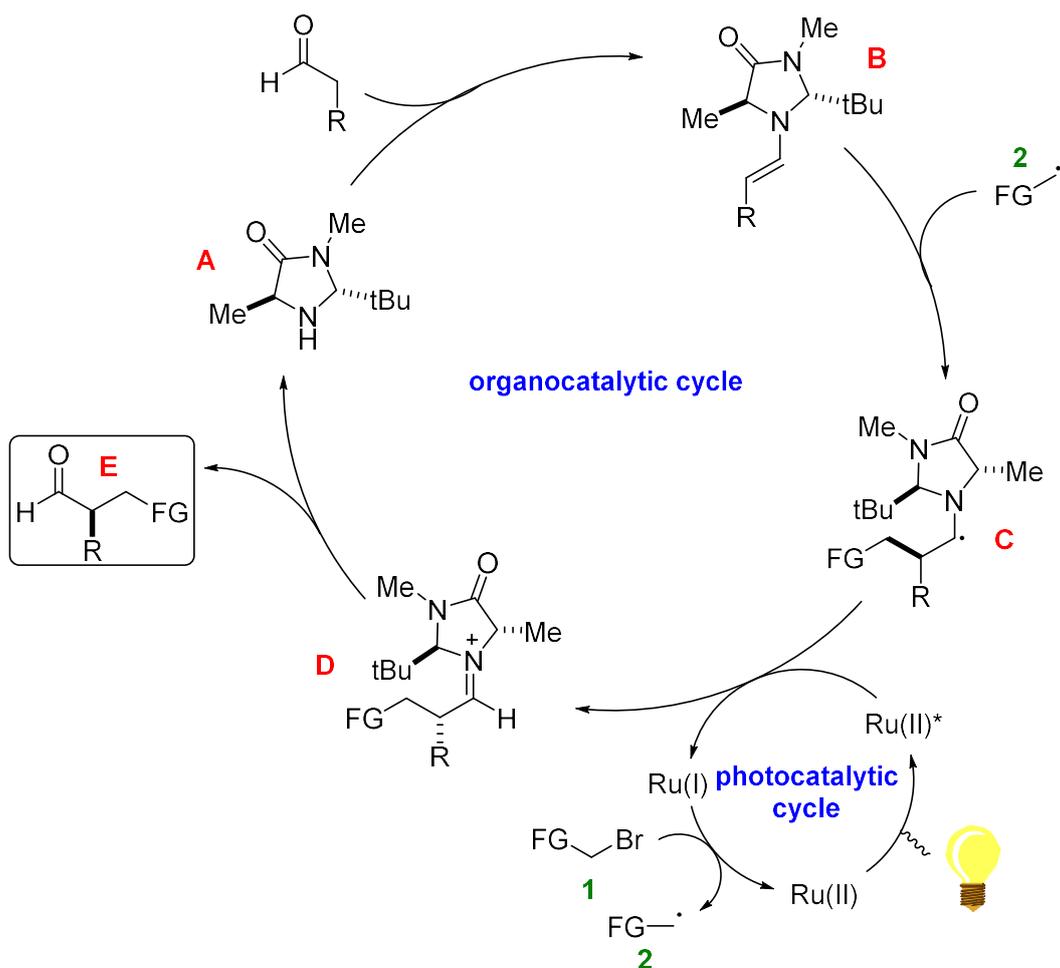
Dans la littérature, de nombreux exemples de systèmes catalytiques doubles peuvent être recensés. Les catalyseurs de nickel associés à des photocatalyseurs permettent de réaliser des réactions de couplage direct d'une liaison C(sp<sup>3</sup>)-H non activée.<sup>353-354, 387</sup> En 2016, l'équipe de Doyle associe un catalyseur de nickel à un complexe d'iridium photosensible pour réaliser le couplage de chlorures d'aryle sur des éthers (**Schéma 145**).<sup>388</sup> La première étape de ce double cycle catalytique est l'addition oxydante du chlorure d'aryle sur le complexe de nickel(0) **A**. Le complexe de nickel(II) **B** est ensuite oxydé par le complexe photoexcité d'iridium Ir(III)\* (avec obtention de l'espèce réduite Ir(II)) pour obtenir le complexe de nickel(III) **C**. Ce dernier est photolysé donnant le complexe de nickel(II) **D** et un atome de chlore, puis l'hydrogène en position 2 du THF est capté par le radical chloré et le complexe de nickel(III) **E** est obtenu. Ensuite, l'élimination réductrice de l'intermédiaire **E** donne le produit substitué désiré et le complexe de nickel(I) **F**. Finalement, ce dernier est réduit par le complexe d'iridium(II) pour revenir au complexe de nickel(0) **A**.



**Schéma 145** : Mécanisme de couplage croisé par métallaphotocatalyse.

Les catalyseurs de nickel ne sont pas les seuls exemples de métaux utilisés pour le couplage direct de liaison C(sp<sup>3</sup>)-H. Il est possible d'utiliser des catalyseurs doubles de palladium,<sup>389-391</sup> d'or,<sup>392-394</sup> de rhodium,<sup>370, 395-396</sup> et de cobalt.<sup>397-398</sup>

Il est également possible de lier organocatalyse et photocatalyse dans des édifices catalytiques sur un principe similaire à celui de la métallaphotocatalyse.<sup>362, 399</sup> En 2008, MacMillan et al. réalisent l' $\alpha$ -alkylation asymétrique d'aldéhydes, inaccessible jusque lors, en utilisant un organocatalyseur imidazolidinone chiral et un complexe de ruthénium photoactivable (**Schéma 146**). Pour initier le cycle photoredox, il est nécessaire d'ajouter de la 2,6-lutidine comme agent de transfert. Le puissant réducteur Ru(I) agira sur le bromure d'alkyle **1** pour former le radical libre **2** correspondant et terminer le cycle catalytique photoredox. Le cycle organocatalytique débute par la condensation d'un aldéhyde  $\alpha$ -méthylé sur l'imidazolidinone **A** pour former l'énamine **B**. Ensuite, il y a addition du radical **2** sur la face Si du composé énamine **A**, donnant ainsi l'amine radicalaire enrichie en électrons **C** de configuration absolue (S). Par transfert d'électron, le complexe de ruthénium photoexcité Ru(II)\* oxyde l'amine **C** en iminium **D**. L'hydrolyse de ce dernier permet l'obtention de l'aldéhyde  $\alpha$ -alkylé chiral **E**. MacMillan *et al.* réalisent ainsi l' $\alpha$ -alkylation asymétrique d'aldéhydes en réunissant les avantages de l'organocatalyse pour la synthèse asymétrique et les avantages de la catalyse photoredox pour le transfert d'électron.

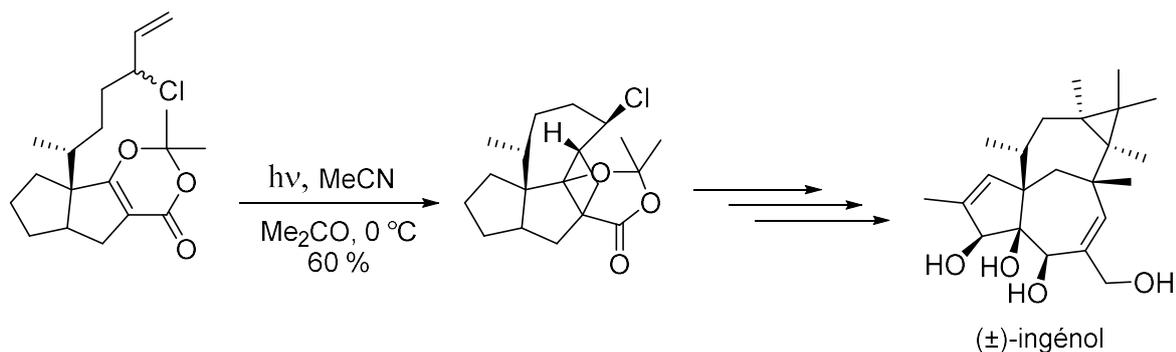


**Schéma 146** : Combinaison entre photocatalyse et organocatalyse lors d'une  $\alpha$ -alkylation d'aldéhyde.

#### iv. Photocyclisation

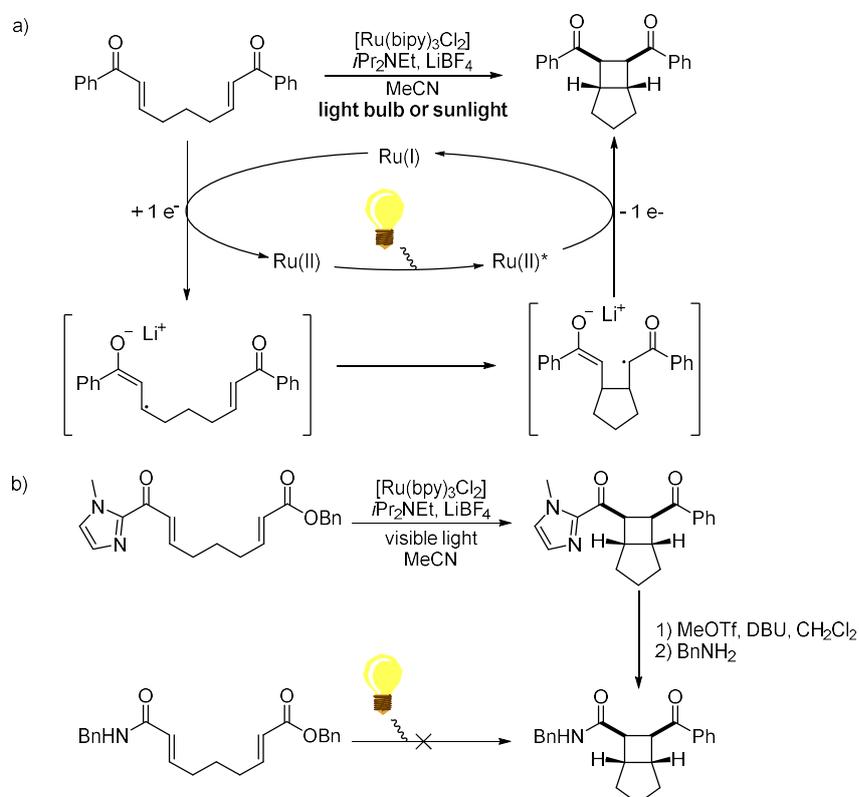
La photocyclisation est l'une des principales réactions photochimiques.<sup>53, 345-346</sup> Elle permet la formation de cycles de différentes tailles en impliquant des liaisons doubles carbone-carbone ou des liaisons doubles carbone-hétéroatome par activation de l'une d'entre elles à la lumière. Cette technique permet ainsi l'accès à des molécules de grande taille en un nombre d'étape réduit.

La formation de cyclobutanes par photocyclisation [2+2] de cétones  $\alpha,\beta$ -insaturées est l'une des réactions les plus employées.<sup>400</sup> Par exemple, Winkler et al. font intervenir la photochimie lors d'une étape-clé de la synthèse du ( $\pm$ )-ingénol, précurseur d'un composé aux propriétés antitumorales.<sup>401</sup> Dans la synthèse, une étape de photocyclisation [2+2] d'un dérivé lactonique est réalisée pour l'obtention d'un cyclobutane (**Schéma 147**).



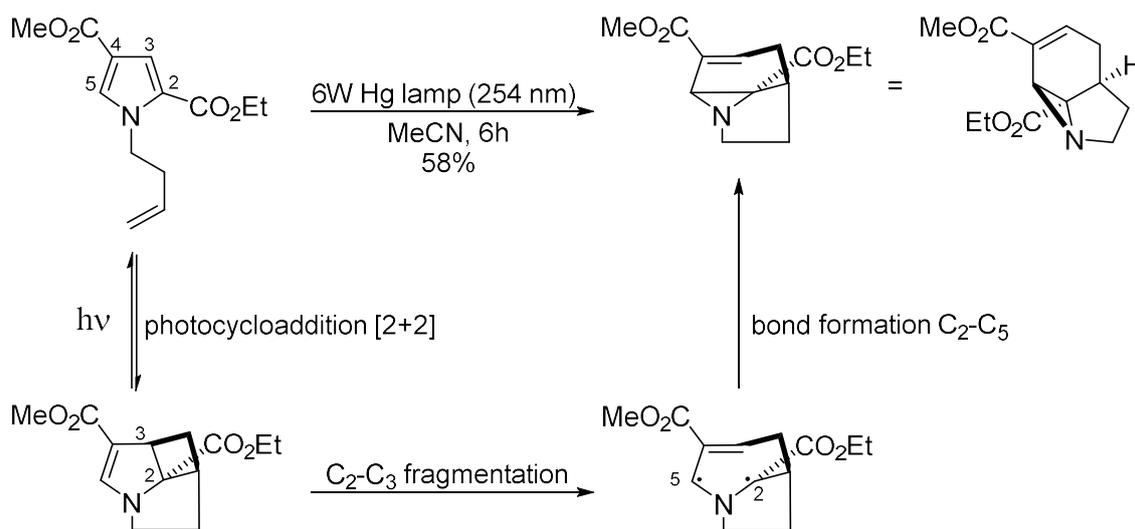
**Schéma 147** : Etape de photocyclisation lors de la synthèse totale du (±)-ingénol

En 2008, Yoon et al. réalisent la cycloaddition [2+2] intramoléculaire d'étones induite par la lumière en présence d'un catalyseur de ruthénium (**Schéma 148a**).<sup>402</sup> Cette réaction de photocycloaddition donne le produit bicyclique avec un bon rendement et un excellent excès diastéréoisomérique, corroborant ainsi la très bonne sélectivité des réactions photochimiques. Le mécanisme radicalaire (de type I) débute par la formation du composé énolate par ajout d'un électron, puis en résulte la formation du cyclopentane qui en rendant cet électron donne le produit bicyclique voulu. Néanmoins, cette méthode est réservée aux étones substituées par un groupement aryle. Le groupe de Yoon décide alors de substituer l'une des étones par un groupement imidazole facilement clivable par substitution nucléophile afin d'accéder à un large panel de fonctions chimiques (ester, amide, ...) (**Schéma 148b**).<sup>403</sup>



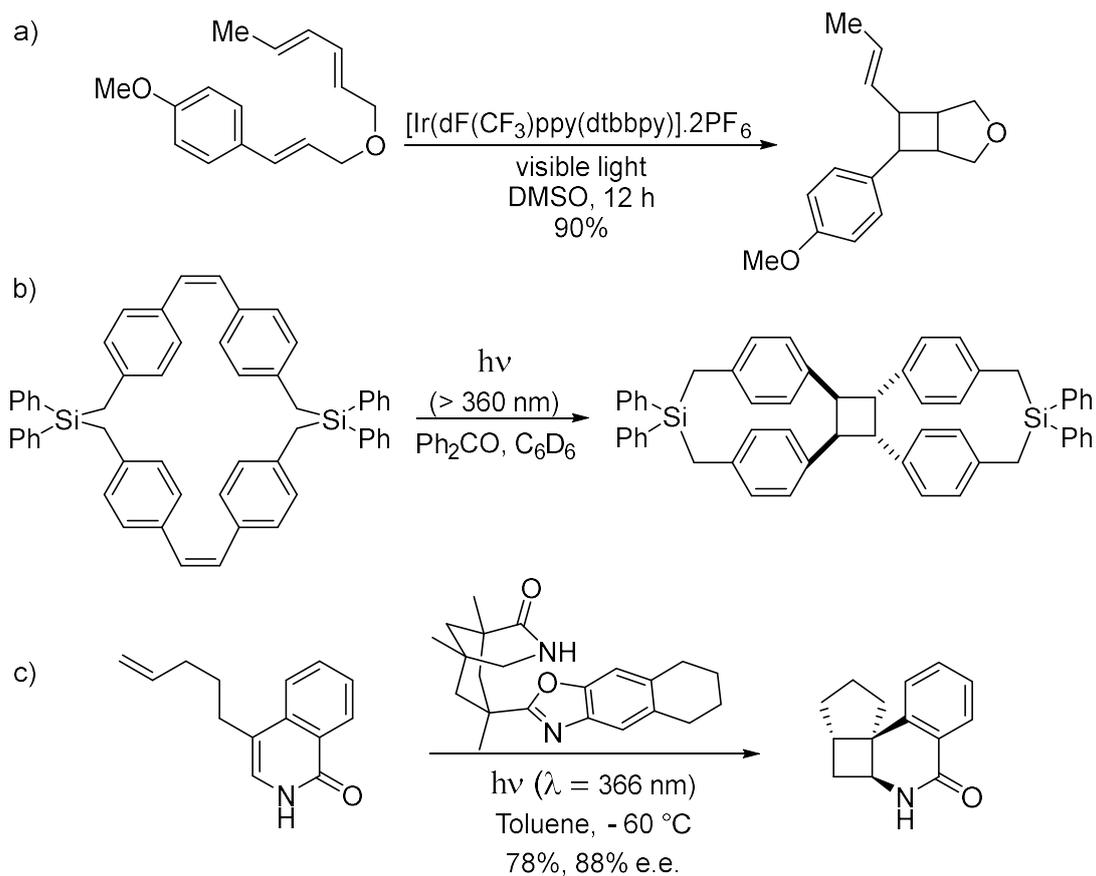
**Schéma 148** : Exemples de cycloadditions [2+2] réalisées par Yoon *et al.*

Bien que les cétones  $\alpha,\beta$ -insaturées et les esters soient des cibles privilégiées pour les réactions de photocycloaddition, il est également possible d'observer ces réactions en présence de composés de type énamine. En 2013, la photocycloaddition [2+2] d'un alcène sur un pyrrole afin d'obtenir des composés aziridines tricycliques est décrite.<sup>404</sup> Le mécanisme comprend un réarrangement se produisant après la formation du cyclobutane. En effet, les auteurs observent la fragmentation de la liaison C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, ce qui entraîne la formation de la liaison C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> (**Schéma 149**). Ce réarrangement permet l'obtention d'aziridines tricycliques, un squelette complexe très recherché en chimie médicinale.<sup>405</sup>



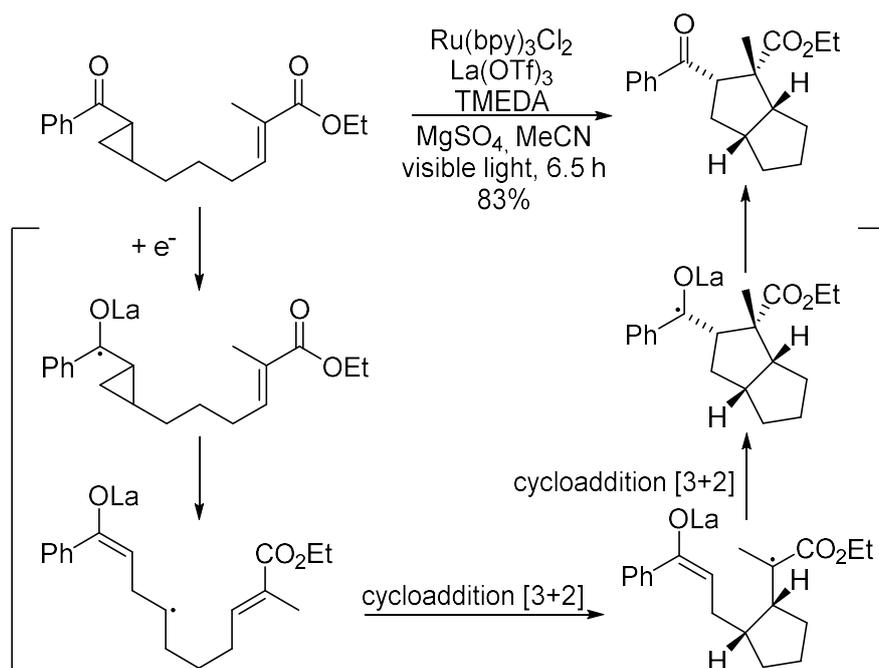
**Schéma 149** : photocycloaddition et réarrangement pour l'obtention d'aziridines tricycliques.

Il est également possible d'observer des photocycloadditions [2+2] avec des réactifs dérivés du benzène.<sup>346, 406-408</sup> Cette réaction, alors appelée *ortho* cycloaddition, est souvent en compétition avec les cycloadditions [3+2] et est donc plus rarement décrite. On peut cependant citer les travaux de Yoon sur les dérivés styréniques (**Schéma 150a**), les travaux de Tobita sur les stilbènes (**Schéma 150b**) ou encore les travaux de Bach sur les composés de type isoquinolone (**Schéma 150c**).<sup>409-411</sup>



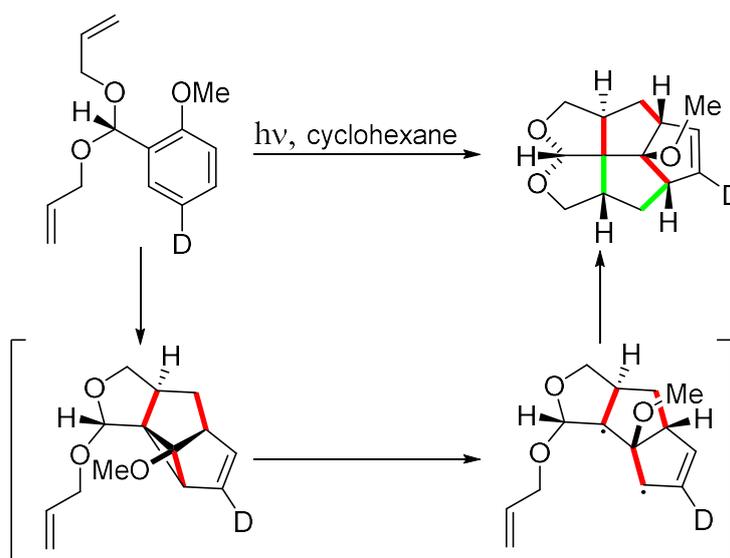
**Schéma 150** : Différents exemples de photocyclisation [3+2].

Les photocyclisations [3+2], formant des cyclopentanes, sont également très connues en photochimie. En 2011, Yoon et al. décrivent la synthèse de composés bicyclopentaniques par double cycloaddition [3+2], à partir de cétones cyclopropylées en  $\alpha$ .<sup>412</sup> Cette réaction est catalysée par le complexe  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2]$  en présence d'un acide de Lewis, le triflate de lanthane. (Schéma 151).



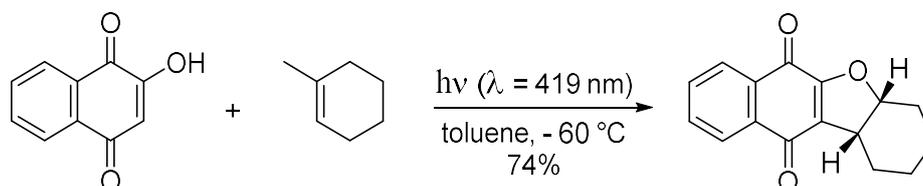
**Schéma 151** : Double cycloaddition [3+2] par Yoon et *al.*

Un autre exemple de double cycloaddition [3+2] a été présenté par Penkett et *al.*<sup>413</sup> Ces derniers ont synthétisé des fenestranes, composés comportant quatre cyclopentanes autour d'un carbone quaternaire (**Schéma 152**). En irradiant un composé aromatique acétal portant des substituants allyliques, une première *méta* cycloaddition est réalisée pour former le composé tétrasubstitué. Il y a ensuite ouverture du cyclopropyle par effet de la lumière, qui permet la seconde photocyclisation jusqu'à obtention du fenestrane. Cet exemple confirme l'intérêt de la photochimie pour la création de molécules polycycliques (cinq nouveaux cycles) avec un nombre d'étapes réduit.



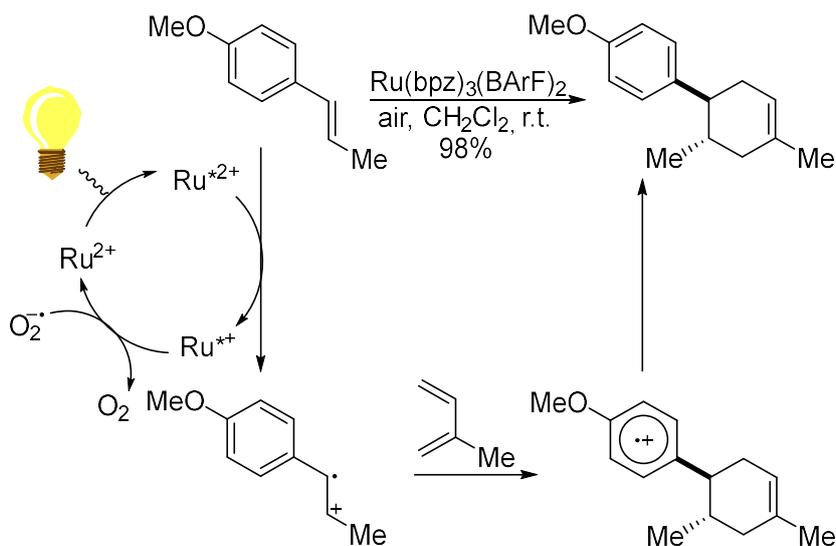
**Schéma 152** : Synthèse de fenestrane par photochimie.

En 2011, le groupe de Bach décrit la photocycloaddition [3+2] d'alcènes cycliques sur des naphtoquinones (**Schéma 153**).<sup>414</sup> Des composés tétracycliques, squelettes présents dans de nombreuses molécules d'intérêt en chimie médicinale, sont obtenus.



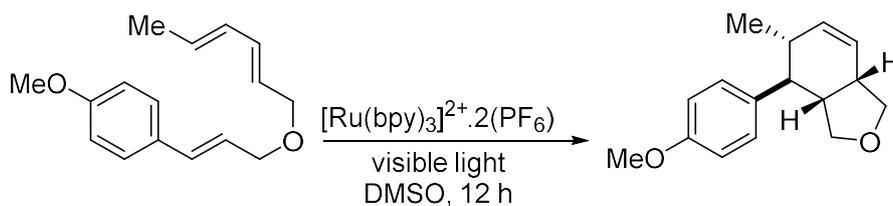
**Schéma 153** : Photocycloadditions [3+2] de naphtoquinones.

La photocycloaddition [4+2] est également très utilisée en synthèse organique pour la formation de composés polycycliques.<sup>346, 415-416</sup> En 2011, Yoon et al. décrivent une réaction de Diels-Alder radicalaire cationique induite par la lumière visible (**Schéma 154**).<sup>417</sup> Dans cette réaction, un alcène aromatique est mis en jeu comme diénophile, en présence de l'isoprène et d'un catalyseur de ruthénium. La première étape du mécanisme consiste à oxyder le diénophile pour obtenir le radical cation. Ce dernier est suffisamment activé pour réaliser la cycloaddition [4+2] et former le radical cation résultant de la cycloaddition de Diels-Alder. Ce produit libère un électron qui réagit avec un équivalent de diénophile et entraîne la réaromatisation.



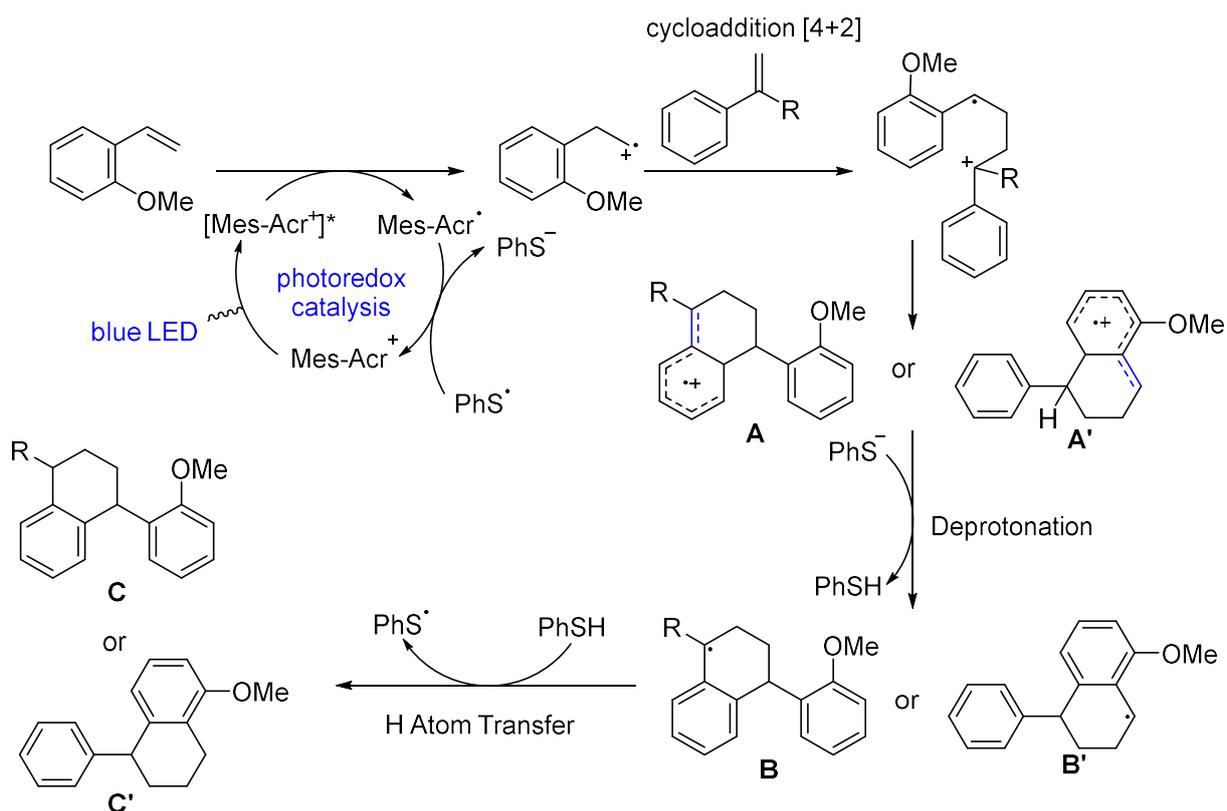
**Schéma 154** : Réaction de Diels-Alder induite par la lumière visible.

Le groupe de Yoon publie en 2012 un exemple de photoaddition [4+2] à partir de composés styréniques (**Schéma 155**).<sup>409</sup> Dans cet exemple, le catalyseur de ruthénium permet la formation du cyclohexène, à la différence du catalyseur d'iridium qui favorise la formation du produit de photocyclisation [2+2] (cf. **Schéma 150a**). Ainsi, les deux catalyseurs vont entraîner un mécanisme différent : le complexe de ruthénium donne le produit issu d'un mécanisme de type I (transfert d'électron) alors que le complexe d'iridium donne le produit issu du mécanisme de type II (transfert d'énergie). Il est alors possible de contrôler la réaction en fonction du catalyseur utilisé.



**Schéma 155** : Cycloaddition [4+2] de composés styréniques.

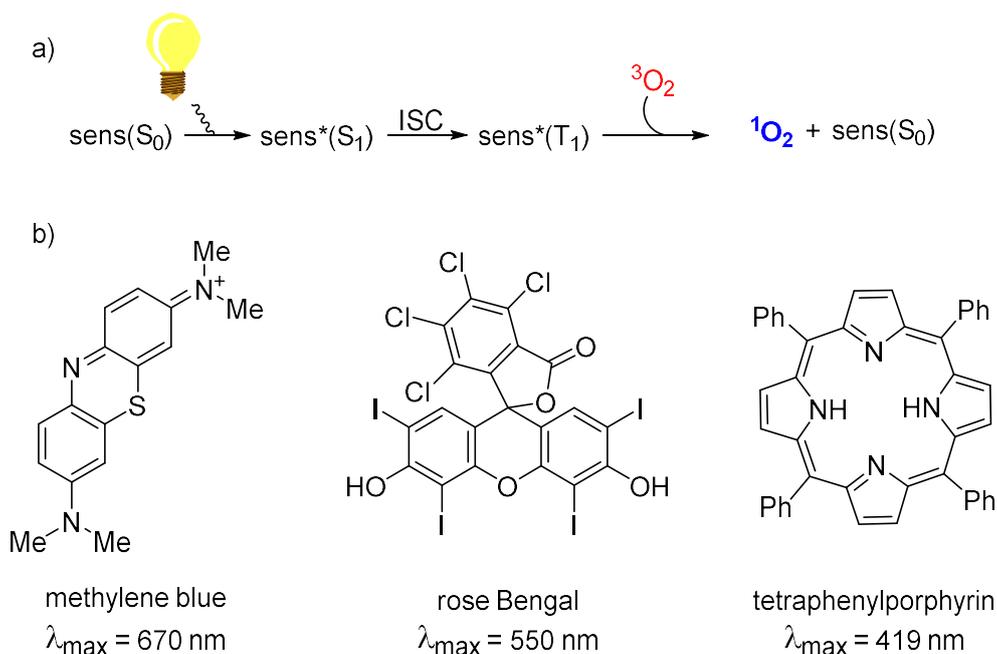
La photochimie peut être utilisée comme alternative aux méthodes de synthèse classique. En 2017, l'équipe de Nicewicz synthétise des dérivés de tétraline à partir de composés styrènes en utilisant l'organocatalyse induite par la lumière.<sup>418</sup> L'association de l'ester d'acridinium (photosensibilisateur) Mes-Acr-PhBF<sub>4</sub> avec le disulfure de diphenyle (organocatalyseur) permet de réaliser la synthèse de tétraline sans utiliser de métal. Le mécanisme de cette réaction met en jeu un premier cycle photoredox formant le composé de cycloaddition [4+2], puis un second cycle organocatalytique impliquant une déprotonation et un transfert d'hydrogène (**Schéma 156**). Lors de l'étape de cyclisation, deux produits sont possibles. Si le diénophile porte un substituant autre qu'un hydrogène en  $\alpha$ , le produit formé sera le produit de la cyclisation radicalaire **A**. Dans le cas contraire, si le substituant est un hydrogène, alors le produit formé sera le produit de la cyclisation électrophile **A'**. Ainsi, il est possible de contrôler la sélectivité lors de la formation de ces composés tétralines, précurseurs de nombreux agents thérapeutiques.



**Schéma 156** : Dualité entre cyclisation électrophile et radicalaire lors d'une cycloaddition [4+2].

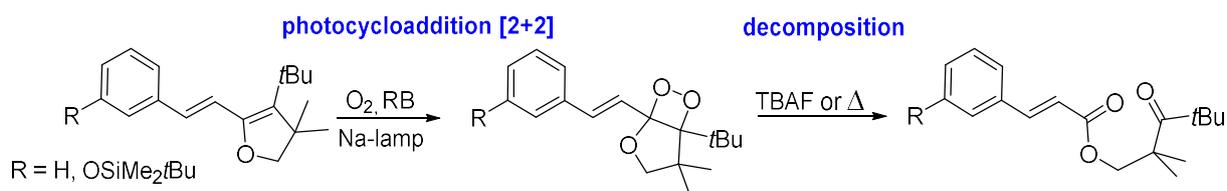
#### v. Photooxygénation

La photooxygénation est l'utilisation d'oxygène singulet comme oxydant dans les réactions de chimie organique.<sup>53, 343, 419-422</sup> Dans son état fondamental, l'oxygène est dans un état de spin triplet. Cependant, par action d'un photosensibilisateur, il est possible de faire passer l'oxygène dans un état de spin singulet (**Schéma 157**). Le sensibilisateur dans son état initial **S<sub>0</sub>** est excité par absorption d'un photon pour passer dans son état excité singulet **S<sub>1</sub>**. Puis par un croisement intersystème le sensibilisateur **S<sub>1</sub>** diminue son énergie et passe dans son état triplet **T<sub>1</sub>**. Finalement, ce dernier revient à son état initial en transférant son énergie à une molécule de dioxygène triplet <sup>3</sup>O<sub>2</sub>, formant alors de l'oxygène singulet <sup>1</sup>O<sub>2</sub>. Ce dernier possède un très fort potentiel d'oxydation et un temps de demi-vie suffisamment long pour agir dans une réaction chimique. Les sensibilisateurs utilisés sont principalement (mais pas exclusivement) des macromolécules organiques colorées possédant un grand nombre d'électrons π comme le bleu de méthylène (MB), le rose de bengale (RB), l'éosine Y, ou encore la tétraphénylporphyrine (TPP).



**Schéma 157** : a) Mécanisme de formation d'oxygène singulet par action d'un photosensibilisateur b) exemples de photosensibilisateurs.

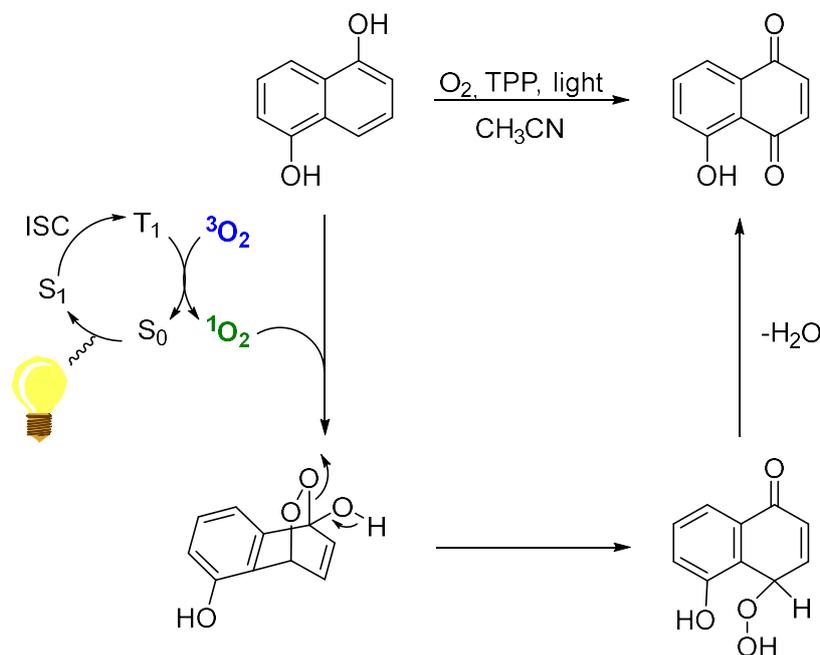
On retrouve en chimie organique trois réactions principales qui utilisent de l'oxygène singulet : la cycloaddition [2+2], la cycloaddition [4+2] et la réaction éne . La cycloaddition [2+2] se déroule avec des alcènes riches en électrons, formant ainsi les dioxétanes correspondants.<sup>423-424</sup> Cependant, les produits formés sont peu stables thermiquement et se décomposent facilement en composés dicarbonylés. En 1999, l'équipe d'Hiroshima décrit la synthèse de 1,2-dioxétanes portant un groupement phényléthylène ou phénylacétylène. Ces composés se révèlent être stables à température ambiante et ne se dégradent que sous l'action d'une base (**Schéma 158**).



**Schéma 158** : Synthèse et décomposition de 1,2-dioxétanes.

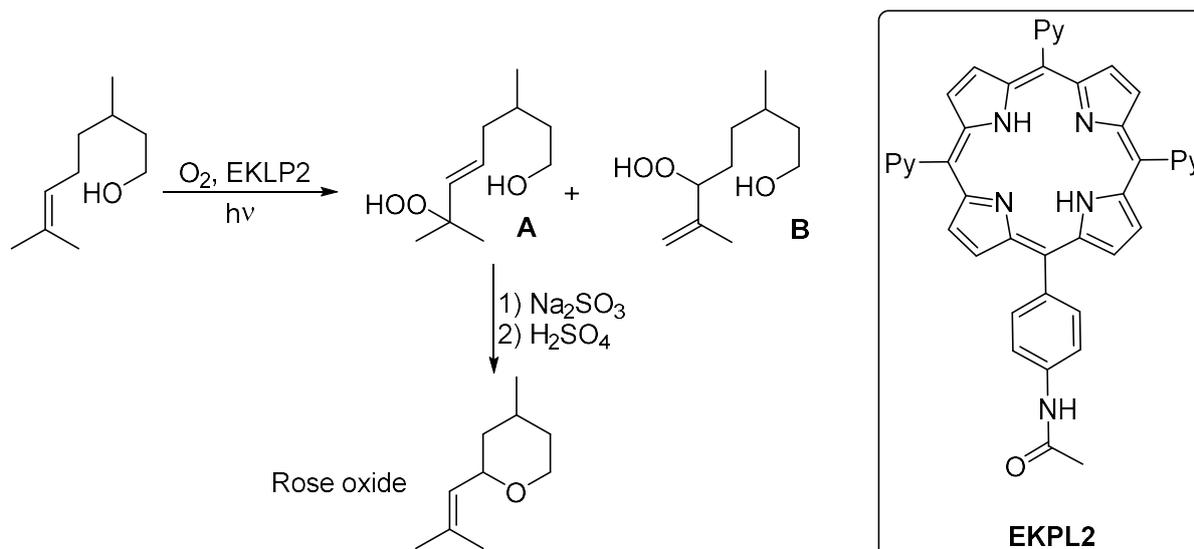
La photocyclisation [4+2] impliquant de l'oxygène singulet se produit par addition de ce dernier sur un diène (réaction de type Diels-Alder) conduisant à la formation d'endopéroxyde. Ces endopéroxydes présentent un fort intérêt synthétique car ils sont présents dans un grand nombre de molécules biologiquement actives.<sup>348, 419, 425-427</sup> En effet, ces composés subissent souvent des réarrangements amenant à de nouvelles fonctions oxygénées.<sup>428</sup> En 2016, l'équipe de McQuade étudie la photooxygénation de composés naphtoles pour l'obtention de naphtoquinones (**Schéma 159**).<sup>429</sup> Après addition d'oxygène singulet et obtention de l'endopéroxyde correspondant, le composé subit un réarrangement où le pont peroxyde vient

capter l'oxygène de l'alcool. De ce fait, le composé hydroperoxynaphtalone est formé. Par élimination d'eau selon un mécanisme radicalaire, la naphthaliquinone est obtenue.



**Schéma 159** : Synthèse de naphthaliquinone par photocyclisation [4+2] à l'aide d'oxygène singulet.

L'ène-réaction conduit à la formation d'hydropéroxyde par addition d'oxygène singulet sur un alcène possédant un hydrogène allylique.<sup>430-433</sup> Souvent en concurrence avec la photocycloaddition, l'ène-réaction est moins observée que cette dernière. Néanmoins, un des aspects intéressants de l'ène-réaction est sa sélectivité particulière. L'ène-réaction avec une oléfine trisubstituée conduit à une abstraction d'hydrogène stéréosélective du côté le plus substitué (effet *cis*). En 2012, Boyle *et al.* proposent l'oxydation du Citronellol *via* l'ène-réaction (**Schéma 160**). Le produit **A** est le stéréoisomère obtenu par effet *cis* alors que le composé **B** est obtenu après addition de l'oxygène sur le carbone le moins substitué. Le produit **B** est minoritaire dans cette réaction. Le composé **A** est un précurseur de molécules odorantes. En effet, l'oxyde de rose est obtenu après réduction puis cyclisation en milieu acide de l'hydropéroxyde **A**. Ainsi, cet effet *cis* devient un moyen efficace d'accéder à des précurseurs de molécules naturelles.



**Schéma 160** : Application de l'effet *cis* pour la synthèse d'hydroperoxydes.

#### vi. Conclusion

La photochimie est devenue au cours de ces vingt dernières années l'un des outils les plus appréciés du chimiste organicien. En effet, le panel de réactions photochimiques existantes (photocycloaddition, photooxygénation, photocatalyse) permet l'accès à de nombreuses fonctions chimiques se retrouvant dans des molécules d'intérêt. De plus, la photoactivation a pour avantages de se dérouler dans des conditions douces (température, pression) et d'être peu coûteuse en énergie. En outre, réaliser une réaction par photochimie permet de s'abstenir de l'utilisation de produits explosifs et dangereux tels que l'AIBN ou les peroxydes. Par ses avantages, la photochimie s'inscrit comme l'un des moteurs du développement d'une chimie plus éco-compatible. Néanmoins, les réactions photochimiques peuvent encore être optimisées. L'utilisation de solvants toxiques et peu respectueux de l'environnement, ainsi que des temps de réaction encore longs sont deux points qui peuvent être améliorés pour se diriger vers une chimie encore plus éco-compatible. De plus, la synthèse des complexes photoactivables reste très difficile. Dans la suite de cette thèse, nous utiliserons notre savoir-faire en mécano-chimie pour résoudre ces inconvénients rencontrés en photochimie.

## II- Synthèse de complexes organométalliques pour la photochimie par mécanochemie. Application en mécanophotocatalyse

Ces travaux ont été réalisés en grande partie par Enita Rastoder et Florian Luttringer, étudiants de Master 2, dont j'ai assuré partiellement l'encadrement.

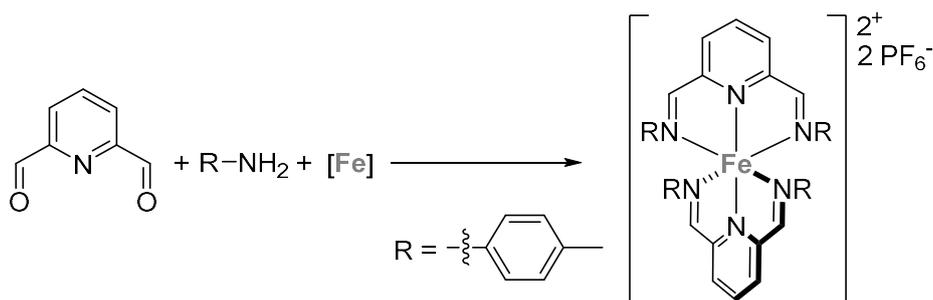
Dans ce chapitre sera décrite la synthèse par mécanochemie de complexes de fer, de ruthénium et d'iridium. Ces complexes sont très utilisés en photocatalyse redox notamment les complexes de ruthénium et d'iridium poly(pyridyl).<sup>53, 346, 434</sup> Dans une seconde partie, nous adapterons certaines réactions de photocatalyse au broyeur vibrant afin de lier les avantages de la photochimie et de la mécanochemie.

### *a. Synthèse de complexes pour la photochimie au broyeur vibrant*

#### *i. Synthèse de complexe de fer(II) par mécanochemie.*

La première famille (**Famille 1**) synthétisée a été une famille de complexe de fer(II) portant des ligands diimines tridentes, utilisés pour l'activation photochimique de réactions de polymérisation.<sup>372-374</sup> Le **Tableau 20** résume les différentes réactions effectuées au broyeur vibrant nécessaires à l'optimisation des conditions de synthèse du composé **61a**. La 2,6-pyridinedicarboxaldéhyde, la *p*-toluidine et un sel de fer(II) en quantité stoechiométriques sont agités au broyeur vibrant. Le ligand diimine formé réagit alors avec le précurseur de fer(II) pour donner le complexe **61a**. Le premier essai a été effectué avec le sulfate de fer(II) comme source de métal (**Entrée 1**). Pour cette expérience, le composé n'étant pas soluble dans les solvants habituellement utilisés en RMN du proton (D<sub>2</sub>O, acétone-d<sub>6</sub>, DMSO, CDCl<sub>3</sub>), la conversion n'a pas pu être mesurée. L'utilisation de chlorure de fer(II) permet de réaliser une analyse RMN en fin de réaction et de mesurer une conversion en complexe **61a** de 44% (**Entrée 2**). L'ajout de KPF<sub>6</sub> après 1 h de broyage permet de doubler la conversion en **61a** pour atteindre 85% (**Entrée 3**). L'augmentation de la fréquence à 30 Hz s'accompagne d'une hausse de la conversion à 93% (**Entrée 4**). Lorsque le KPF<sub>6</sub> est ajouté dès le début de réaction, la conversion est alors totale en seulement 1 h (**Entrée 5**). Ainsi, la méthode monotope empêche l'hydrolyse des imines et favorise la coordination du ligand sur le centre métallique. Le produit **61a** est alors isolé avec un rendement de 86%.

**Tableau 20** : Optimisation de la synthèse de **61a**.<sup>a</sup>

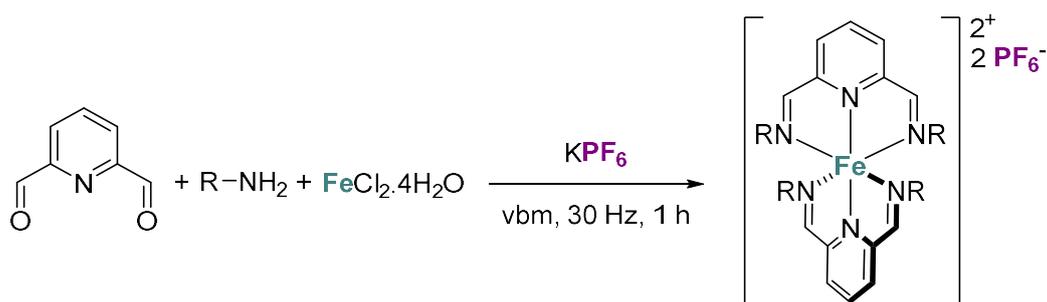


Entrée	Source de Fe(II)	Fréquence (Hz)	Additif	Temps (h)	Conversion <sup>b</sup> (%)
1	FeSO <sub>4</sub> ·7H <sub>2</sub> O	25	/	1	n.d <sup>c</sup>
2	FeCl <sub>2</sub> ·4H <sub>2</sub> O	25	/	1	44
3 <sup>d</sup>	FeCl <sub>2</sub> ·4H <sub>2</sub> O	25	KPF <sub>6</sub> (2 eq.)	1.5	85
4 <sup>d</sup>	FeCl <sub>2</sub> ·4H <sub>2</sub> O	30	KPF <sub>6</sub> (2 eq.)	1.5	93
5 <sup>e</sup>	FeCl <sub>2</sub> ·4H <sub>2</sub> O	30	KPF <sub>6</sub> (2 eq.)	1	100

<sup>a</sup> Conditions réactionnelles : 2,6-pyridinedicarboxaldéhyde (2 eq.), *p*-toluidine (4 eq.), source de Fe (1 eq.), vbm, ML = 20 mg/mL. <sup>b</sup> Déterminée par RMN <sup>1</sup>H. <sup>c</sup> Composé non soluble dans les solvants deutérés. <sup>d</sup> Addition du KPF<sub>6</sub> après 1 h de réactions. <sup>e</sup> KPF<sub>6</sub> introduit dès le début de réaction.

L'étendue de la réaction a alors été étudiée (**Tableau 21**). Le complexe **61a** a été obtenu avec un rendement de 86% et par une synthèse monotope au broyeur vibrant (**Entrée 1**). En solution, cette synthèse est réalisée en deux étapes. La première nécessite la formation et la recristallisation de la diimine et la seconde consiste à complexer ce ligand diimine au fer(II). La première étape est réalisée au reflux du toluène pendant 4 h avec un rendement de 91% puis la complexation se fait dans l'éthanol pendant 2 h pour un rendement de 71%. Le temps total de réaction est alors de 6 h, dans deux solvants différents pour un rendement global de 65%. Par conséquent, la mécano-chimie nous a permis de synthétiser le composé **61a** avec un rendement supérieur, un temps de réaction plus court (1 h) et sans utiliser de solvant. Ces conclusions se retrouvent lors de la synthèse des composés **61b** et **61c** qui sont synthétisés avec des rendements respectifs de 82 et 88% (**Entrées 2 et 3**). Un composé non décrit a été synthétisé par réaction avec la 4-bromoaniline (**Entrée 4**). Le complexe **61d** est obtenu avec un rendement de 73%. Des essais avec la 2,4,6-triméthylaniline et la 2,6-diisopropylaniline ont été effectués. Bien que les imines soient observées, il n'y a pas de traces de coordination sur le métal, probablement à cause de l'encombrement stérique.

**Tableau 21** : Diversification des ligands pour la **famille 1**.<sup>a</sup>

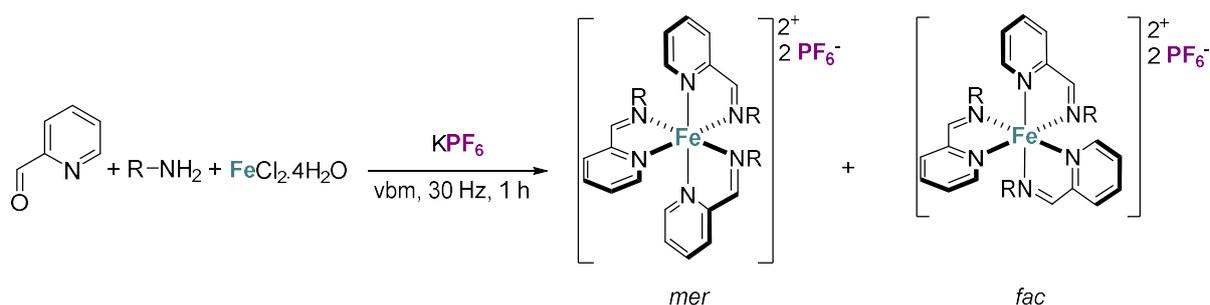


Entrée	Complexe	R	Rendement (%)	Conditions de la Littérature. <sup>372</sup>
1	<b>61a</b>		86	1) toluène, 4 h, reflux, 91 % 2) EtOH, 2 h, r.t., 71 %
2	<b>61b</b>		82	1) toluène, 2 h, reflux, 76 % 2) EtOH, 2 h, r.t., 93 %
3	<b>61c</b>		88	1) toluène, 3 h, reflux, 96 % 2) EtOH, 2 h, r.t., 90 %
4	<b>61d</b>		73	n.r. <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Conditions réactionnelles : 2,6-pyridinedicarboxaldéhyde (2 eq.), amine (4 eq.), FeCl<sub>2</sub>·4H<sub>2</sub>O (1 eq.), KPF<sub>6</sub> (2 eq.) vbm, 30 Hz, 1 h, ML = 20 mg/mL. <sup>b</sup> Non décrit dans la littérature.

Une seconde famille (**Famille 2**) a été synthétisée à partir de ligands bidentes et de fer(II) (**Tableau 22**). Ces complexes sont formés au broyeur vibrant à partir du 2-pyridinecarboxaldéhyde, diverses amines, de chlorure de fer(II) et de KPF<sub>6</sub>. Les mêmes paramètres (temps, fréquence) que pour la **Famille 1** sont utilisés. La présence de trois ligands bidentes permet l'accès à deux stéréoisomères *fac* et *mer* dont le ratio a été déterminé par RMN <sup>1</sup>H. Le complexe **62a** est formé avec un rendement de 73% et un ratio *mer/fac* de 6:1. Une augmentation du temps de réaction (3 h) ne modifie pas le ratio entre les stéréoisomères. Dans cette réaction, le complexe *mer* est formé favorablement. Les raisons de cette sélectivité demeurent mystérieuses mais il est suggéré que des interactions de recouvrement π et la taille des substituants peuvent influencer sur cette sélectivité.<sup>435</sup> Ainsi la proportion de composé *mer* augmente pour les composés **62b** et **62c** qui portent des substituants plus encombrants. Le composé **62b** est synthétisé avec un rendement de 88% et un ratio *mer/fac* de 12:1 (**Entrée 2**) alors que le composé **62c** est obtenu avec un rendement de 96% et un ratio de 20:1 (**Entrée 3**). L'utilisation d'amine fortement encombrée (2,4,6-triméthylaniline, 2,6-diisopropylaniline) n'a pas permis d'obtenir les complexes désirés. A l'image de la **Famille 1**, la mécano-chimie améliore fortement la synthèse de la **Famille 2**, du point de vue des conditions réactionnelles (temps, sans solvant) et du rendement par rapport à la méthode en solution.

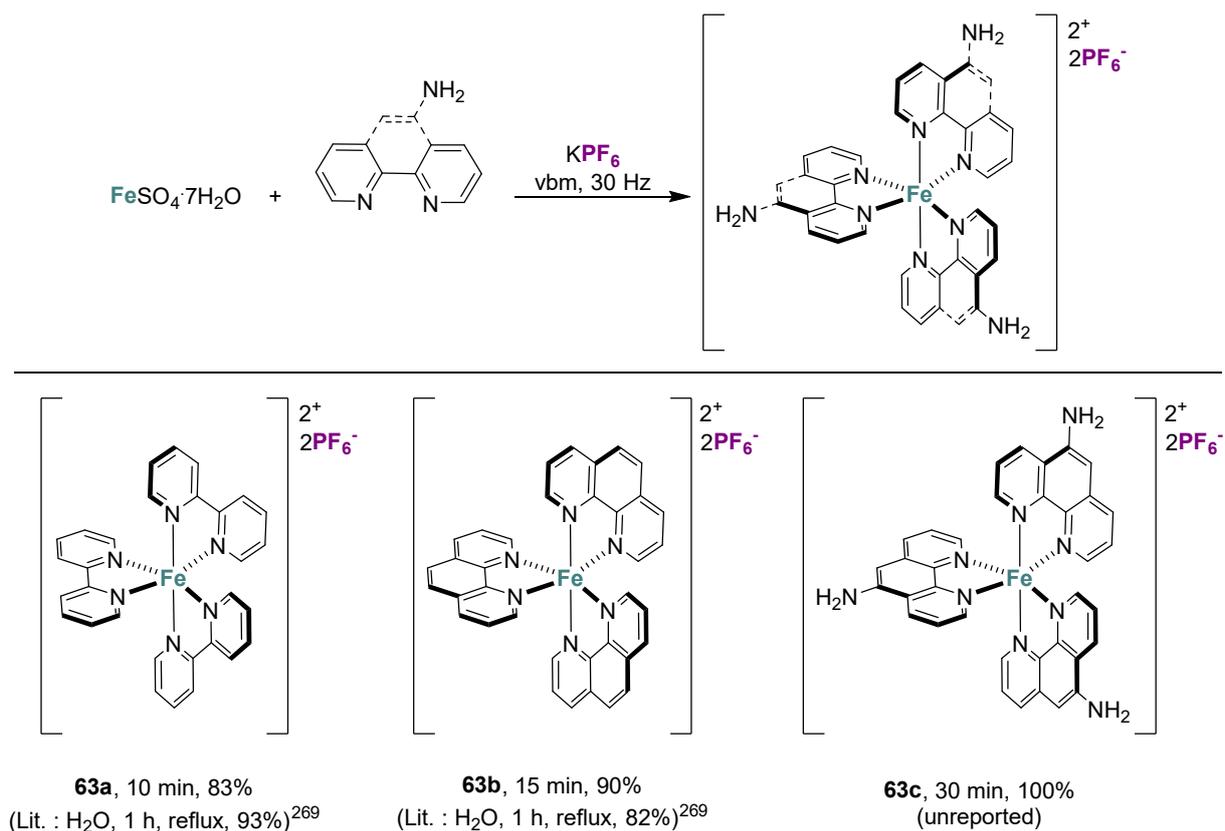
**Tableau 22** : Synthèse de la **Famille 2** par mécano-chimie.



Entrée <sup>a</sup>	Complexe	R	mer/fac	Rendement (%)	Conditions de la Littérature. <sup>372-374</sup>
1	<b>62a</b>		6:1	73	1) toluène, 7 h, reflux, 63% 2) EtOH, 1 h, r.t., 70 %
2	<b>62b</b>		12:1	88	EtOH, 18 h, r.t., 88%
3	<b>62c</b>		20:1	96	1) toluène, 5 h, reflux, 71% 2) EtOH, 2 h, r.t., 60 %

<sup>a</sup>Conditions réactionnelles : 2,6-pyridinedicarboxaldéhyde (2 eq.), amine (4 eq.), FeCl<sub>2</sub>.4H<sub>2</sub>O (1 eq.), KPF<sub>6</sub> (2 eq.) vbm, 30 Hz, 1 h, ML = 20 mg/mL.

La dernière famille de complexe de fer synthétisée implique des ligands dérivés de la bipyridine (**Famille 3**). Comme précédemment, la réaction a été réalisée au broyeur vibrant à 30 Hz (**Schéma 161**). A noter que l'utilisation de sulfate de fer(II) comme source de métal, permet une augmentation du rendement de la réaction.<sup>374, 436</sup> Comme le ligand ne nécessite pas d'être formé *in-situ* comme dans le cas des **Familles 1** et **2**, la **Famille 3** est synthétisée avec des temps de broyage plus courts. Le composé **63a** est synthétisé avec un rendement de 83% en seulement 10 minutes, soit un temps 6 fois inférieur au temps nécessaire en solution (1 h pour un rendement de 93%). De même, le complexe **63b** portant un ligand 1,10-phénanthroline est formé après 15 minutes de réaction pour un rendement de 90%. Le complexe **63c**, dont les conditions de synthèse en solution ne sont pas décrites, est obtenu après 30 minutes de broyage avec un rendement quantitatif.

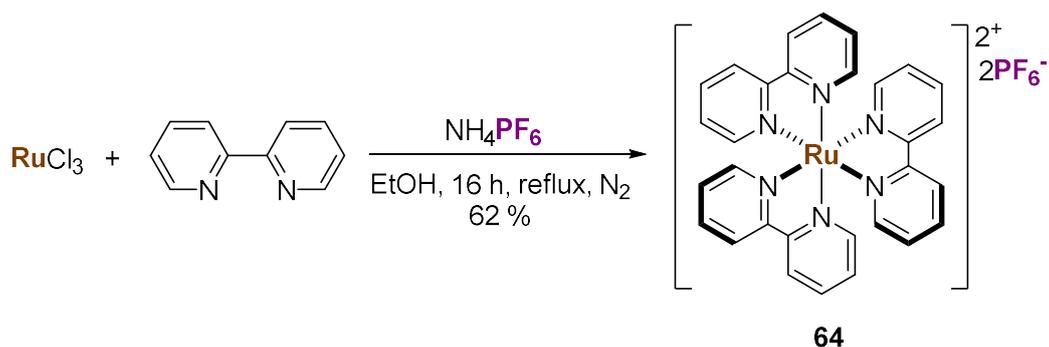


**Schéma 161** : Synthèse de la **Famille 3** par mécanochemie.

Dans cette partie, 3 familles de complexes de fer(II) ont été synthétisés par mécanochemie. Pour toutes ces familles, l'utilisation du broyeur vibrant s'accompagne d'une amélioration des conditions réactionnelles (temps plus court, absence de solvant). Aux cours de ces travaux, des résultats similaires ont été décrits par l'équipe de Jurca.<sup>60</sup>

#### ii. Complexe de ruthénium tris(polypyridyl) hexafluorophosphate

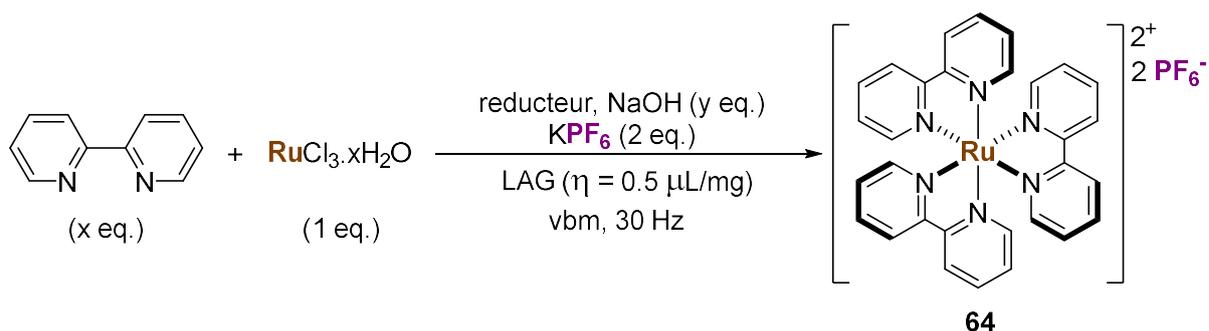
Les complexes de ruthénium tris(polypyridyl) sont très présents en photochimie (cf. **Chapitre 3.1.b**). Parmi eux, le complexe de ruthénium tris(2,2'-bipyridine) hexafluorophosphate **64** est le composé le plus utilisé pour la catalyse photoredox. Une des méthodes de synthèse de ce composé a été développée par Wrighton et Mabrouk en 1986 (**Schéma 162**).<sup>437</sup> Le complexe est formé par réaction entre le chlorure de ruthénium(III) et le ligand bipyridine en présence de NH<sub>4</sub>PF<sub>6</sub>. Cette réaction présente de nombreux points négatifs, notamment un temps de réaction long et d'une quantité importante de solvant. Ainsi, il est nécessaire de trouver des méthodes alternatives pour la synthèse de ce type de complexes. Si une première réaction au micro-onde a été décrite,<sup>438</sup> nous essayerons de développer une méthode au broyeur vibrant pour la synthèse de complexe de ruthénium polypyridyle.



**Schéma 162** : Synthèse en solution du complexe **64**.

Le complexe  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2]$  **64** est formé par réaction entre le chlorure de ruthénium (III), la bipyridine et l'hexafluorophosphate de potassium. Un agent réducteur est également nécessaire afin de passer du ruthénium(III) au ruthénium(II). Les conditions réactionnelles pour la formation du complexe **64** ont été étudiées et répertoriés dans le **Tableau 23**. L'utilisation de 5 équivalents d'éthanol comme agent réducteur a donné une conversion de 1% après 1.5 h de broyage à 30 Hz dans un réacteur en téflon avec une bille en inox (**Entrée 1**). A noter que l'éthanol sert aussi d'additif liquide lorsqu'il est utilisé. L'éthanol a été remplacé par le déhydrogénophosphate de sodium et de l'eau a été ajoutée comme additif liquide (**Entrée 2**).<sup>439</sup> Une conversion de 94% est alors obtenue. Cependant, le spectre RMN  $^1\text{H}$  montre qu'un second complexe métallique a été formé. En effet, celui-ci correspond au complexe  $[\text{Fe}(\text{bpy})_3](\text{PF}_6)_2$  **63a**, qui proviendrait alors de la réaction entre le fer présent dans la bille et la bipyridine. Le ratio **64/63a** mesuré est alors de 1.7:1. Afin de n'avoir qu'un seul composé, la bille en inox est remplacée par une bille en oxyde de zirconium (**Entrée 3**). Malheureusement, une baisse importante de la conversion est observée (3%). Un ajout de Fe(0) ne permet pas de retrouver une conversion importante malgré une légère augmentation (12%) (**Entrée 4**). Dans le but d'augmenter l'intensité des chocs, un réacteur et une bille en carbure de tungstène ont été utilisés (**Entrée 5**). Une conversion de 20% est alors mesurée. L'utilisation d'une plus grande quantité d'éthanol (9 eq. contre 5 eq.) en lieu et place du déhydrogénophosphate de sodium permet de doubler la conversion (**Entrée 6**). L'augmentation du temps de broyage de 1.5 h à 3 h ne modifie que très peu la conversion (**Entrée 7**). Avec une quantité stœchiométrique de NaOH, ajouté à la réaction afin de favoriser l'oxydation de l'éthanol, une conversion de 60% est obtenue (**Entrée 8**). Une diminution de la quantité de NaOH permet d'obtenir une conversion maximale de 86% (**Entrée 9-10**). Le passage de 3 équivalents de bipyridine à 4 équivalents permet de dépasser les 90% de conversion en composé **64** (**Entrée 11**). Une nouvelle augmentation de la quantité d'éthanol permet d'obtenir une conversion complète (**Entrée 12-13**). Après purification, le complexe **64** est obtenu avec un rendement de 96%.

**Tableau 23** : Optimisation des conditions de synthèse de **64**.

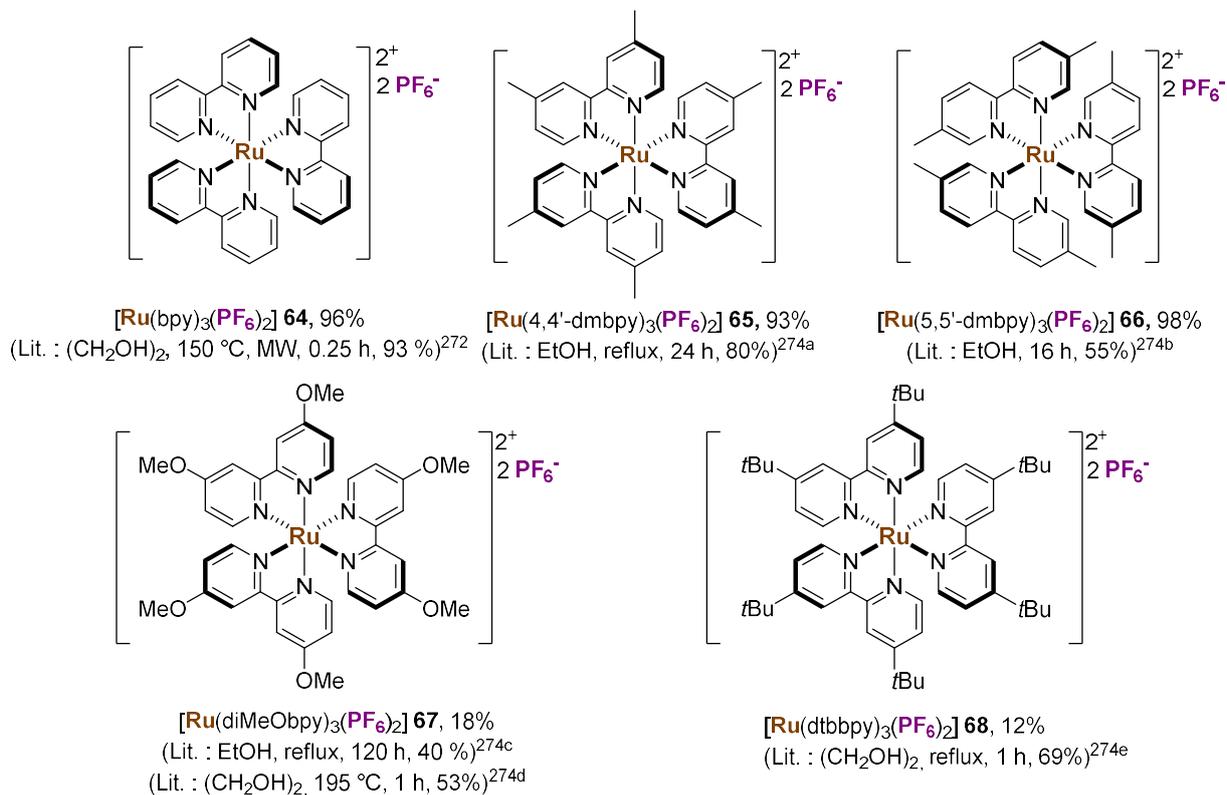
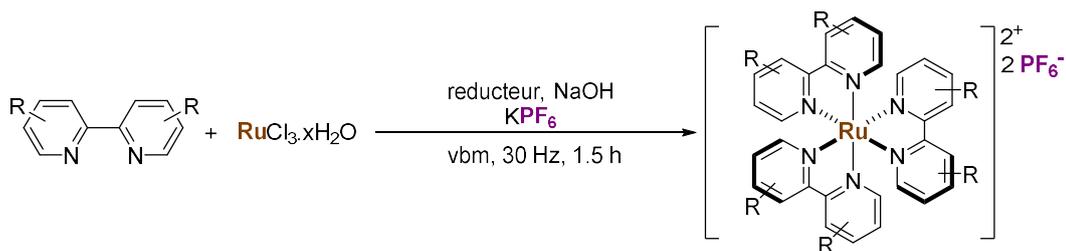


Entrée <sup>a</sup>	Réducteur	x	y	additif liquide	Réacteur/bille	t (h)	Conversion <sup>b</sup> (%)
1	EtOH (5 eq.)	3	0	/	PTFE/SS	1.5	1
2 <sup>c</sup>	NaH <sub>2</sub> PO <sub>2</sub> xH <sub>2</sub> O (1 eq.)	3	0	H <sub>2</sub> O	PTFE/SS	1.5	94
3	NaH <sub>2</sub> PO <sub>2</sub> xH <sub>2</sub> O (1 eq.)	3	0	H <sub>2</sub> O	PTFE/ZrO <sub>2</sub>	1.5	3
4 <sup>c, d</sup>	NaH <sub>2</sub> PO <sub>2</sub> xH <sub>2</sub> O (1 eq.)	3	0	H <sub>2</sub> O	PTFE/ZrO <sub>2</sub>	1.5	12
5	NaH <sub>2</sub> PO <sub>2</sub> xH <sub>2</sub> O (1 eq.)	3	0	H <sub>2</sub> O	WC/WC	1.5	20
6	EtOH (9 eq.)	3	0	/	WC/WC	1.5	40
7	EtOH (9 eq.)	3	0	/	WC/WC	3	43
8	EtOH (9 eq.)	3	1	/	WC/WC	1.5	60
9	EtOH (9 eq.)	3	0.5	/	WC/WC	1.5	85
10	EtOH (9 eq.)	3	0.25	/	WC/WC	1.5	86
11	EtOH (9 eq.)	4	0.5	/	WC/WC	1.5	92
12	EtOH (15 eq.)	4	0.25	/	WC/WC	1.5	100
13	EtOH (12 eq.)	4	0.25	/	WC/WC	1.5	100

<sup>a</sup>Conditions réactionnelles : vbm, 30 Hz, ML : 20 mg/mL. <sup>b</sup>Déterminée par RMN <sup>1</sup>H dans l'acétone-d<sub>6</sub>. <sup>c</sup>Formation du complexe Fe(bpy)<sub>3</sub>(PF<sub>6</sub>)<sub>2</sub>. <sup>d</sup>Ajout de Fe(0) (0.1 eq).

Ces conditions optimisées, nécessitant 4 équivalents de bipyridine, 0.25 équivalents de soude, 12 équivalents d'éthanol, dans un réacteur en carbure de tungstène pendant 1.5h, ont été appliquées à la synthèse de divers complexes de ruthénium tris(bipyridyl) (**Schéma 163**).<sup>438, 440-444 438, 440-444 438, 440-444 438, 440-444 438, 440-444 438, 440-444 437, 439-443 437, 439-443 436, 438-442</sup> (Ohsawa, DeArmond et al. 1985, Hong and Gorman 2003, Fuentes, Bognanno et al. 2012, Priyadarshani, Liang et al. 2013, Luis, Ball et al. 2016, Rota Martir, Averardi et al. 2017) (Ohsawa, DeArmond et al. 1985, Hong and Gorman 2003, Fuentes, Bognanno et al. 2012, Priyadarshani, Liang et al. 2013, Luis, Ball et al. 2016, Rota Martir, Averardi et al. 2017)<sup>272, 274 272, 274 272, 274 270, 272 270, 272</sup>

Les composés **65** et **66**, portant des ligands 4,4'-diméthylpyridine (4,4'-dmbpy) et des ligands 5,5'-diméthylpyridine (5,5'-dmbpy), sont obtenus avec de très bons rendements de 93% et 98%, respectivement. L'utilisation de la mécanochemie permet d'obtenir ces complexes avec des temps de réactions très inférieurs à la synthèse en solution. De plus, une augmentation significative du rendement est observée en mécanochemie lors de la synthèse de **65** et **66**. Cependant, ces conditions ne permettent pas d'obtenir le complexe [Ru(6,6'-dmbpy)<sub>3</sub>](PF<sub>6</sub>)<sub>2</sub>. L'encombrement stérique du ligand 6,6'-diméthylpyridine est probablement la cause du problème. Les complexes de ruthénium **67** et **68** ont été obtenus avec des rendements plus modestes. En effet, le composé **67** portant des ligands 4-diméthoxybipyridines (diMeObpy) est obtenu avec un rendement de 18% seulement. De même, le complexe **68**, portant des ligands di(*tert*-butyl)bipyridine (dtbbpy) est obtenu avec un rendement de 12%. Ces rendements sont bien inférieurs à ceux observés en solution (53% pour **67** et 69% pour **68**) pour des temps de réactions quasiment similaires. Néanmoins, ces complexes sont obtenus par une méthode sans solvant et leur synthèse ne nécessite pas de chauffer à de fortes températures (195 °C). Une optimisation des conditions réactionnelles pour améliorer les rendements des complexes **67** et **68** est actuellement en cours.



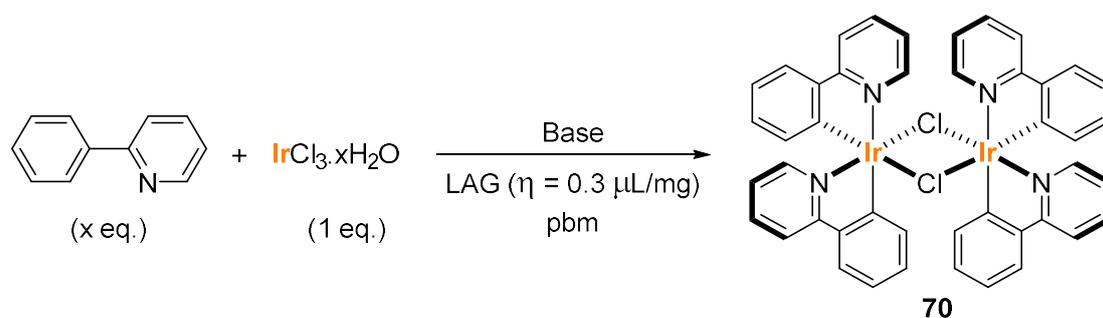
**Schéma 163** : Synthèse de complexe de ruthénium polypyridyl par mécanochemie.

### iii. Mécanosynthèse du complexe d'iridium *fac*-Ir(ppy)<sub>3</sub>

Dans cette partie, nous avons réalisé la synthèse du complexe d'iridium *fac*-Ir(ppy)<sub>3</sub> **69** par une réaction au broyeur à bille. Cependant, comme observé en solution, la réaction au broyeur vibrant entre le chlorure d'iridium(III) et la 2-phénylpyridine (Hppy) montre une faible conversion en dimère d'iridium [Ir(ppy)<sub>2</sub>Cl]<sub>2</sub> **70** (2%) et aucune conversion en **69**. Une optimisation des conditions réactionnelles a alors été nécessaire pour obtenir une conversion maximale en composé **70** (**Tableau 24**). Plus adapté au temps de broyage long, le broyeur planétaire a été utilisé pour l'ensemble de ces réactions. Le passage au broyeur planétaire a permis d'obtenir une faible conversion en dimère de 7% malgré 17.5 h d'agitation à 650 rpm (**Entrée 1**). Une augmentation de la vitesse de rotation à 800 rpm a permis une augmentation significative du rendement à 61% (**Entrée 2**). Par la suite, le temps de broyage a été fixé à 14 h pour des raisons pratiques. L'ajout de base dans le milieu afin de faciliter l'activation C-H du ligand n'a pas eu l'effet attendu (**Entrée 3 et 4**). Ainsi une baisse importante de la conversion

en dimère **70** a été observée. Afin d'utiliser des quantités stoechiométriques de réactifs, la quantité de ligand a été abaissée à 2 équivalents et une conversion plus basse est obtenue (35%, **Entrée 5**). De même, l'ajout d'un mélange de méthoxyéthanol et d'eau comme additifs influe négativement sur la conversion en dimère (**Entrée 6**). Les conditions réactionnelles optimales pour cette réaction sont celles de l'**Entrée 2**. Elles donnent une conversion en **70** de 61% et un rendement isolé modéré de 38%.

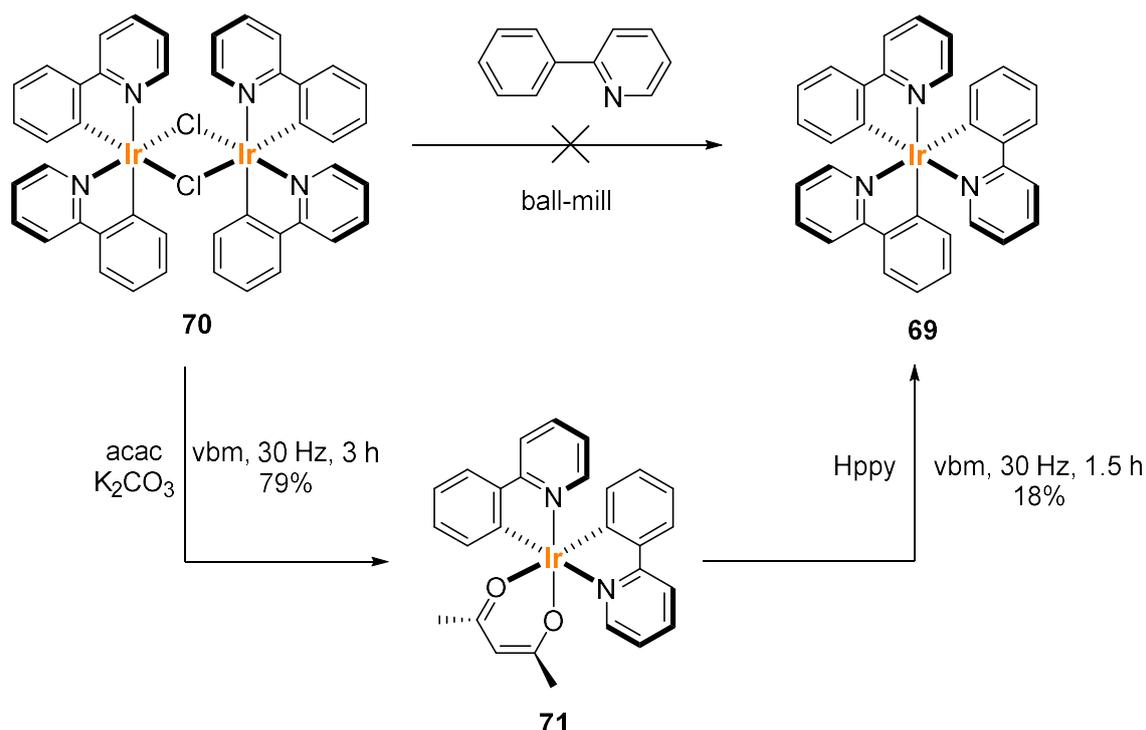
**Tableau 24** : Optimisation des conditions de synthèse du dimère d'iridium **70**.



Entrée <sup>a</sup>	x	Base	Additif liquide	Temps (h)	Vitesse de rotation (min <sup>-1</sup> )	Conversion <sup>b</sup> (%)
1	3	/	/	17.5	650	7
2	3	/	/	17.5	800	61 (38) <sup>c</sup>
3	3	NaOH (3 eq.)	/	14	800	2
4	3	KHMDS (6 eq.)	/	14	800	0
5	2	/	/	14	800	35
6	2	/	MeO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH/H <sub>2</sub> O (3:1)	14	800	27

<sup>a</sup>ML = 15.2 mg/mL. <sup>b</sup>Déterminée par RMN <sup>1</sup>H dans l'acétone-d<sub>6</sub>. <sup>c</sup>Rendement isolé.

La réaction du dimère **70** avec deux équivalents de Hppy supplémentaires au broyeur vibrant n'a pas permis d'obtenir le complexe **69** directement (**Schéma 164**). Dans la littérature, une méthode alternative consiste à faire réagir le dimère de ruthénium **70** avec la penta-2,4-dione pour former le complexe [Ir(ppy)<sub>2</sub>(acac)] **71**, qui réagit ensuite avec le ligand Hppy pour obtenir le complexe **69**.<sup>445</sup> Nous avons testé cette approche au broyeur. Le complexe d'iridium **71** est obtenu par réaction entre le dimère **70** et la penta-2,4-dione en présence de carbonate de potassium au broyeur vibrant. Après 3 h de broyage à 30 Hz, un rendement de 79% est obtenu pour le complexe **71**. Pour obtenir le complexe **69**, le composé **71** est introduit dans un réacteur en présence d'un excès de Hppy. Le complexe désiré est isolé avec un rendement de 18% après 1 h 30 d'agitation au broyeur vibrant.



**Schéma 164** : Stratégie de synthèse du complexe  $[\text{Ir}(\text{ppy})_3]$  **69**.

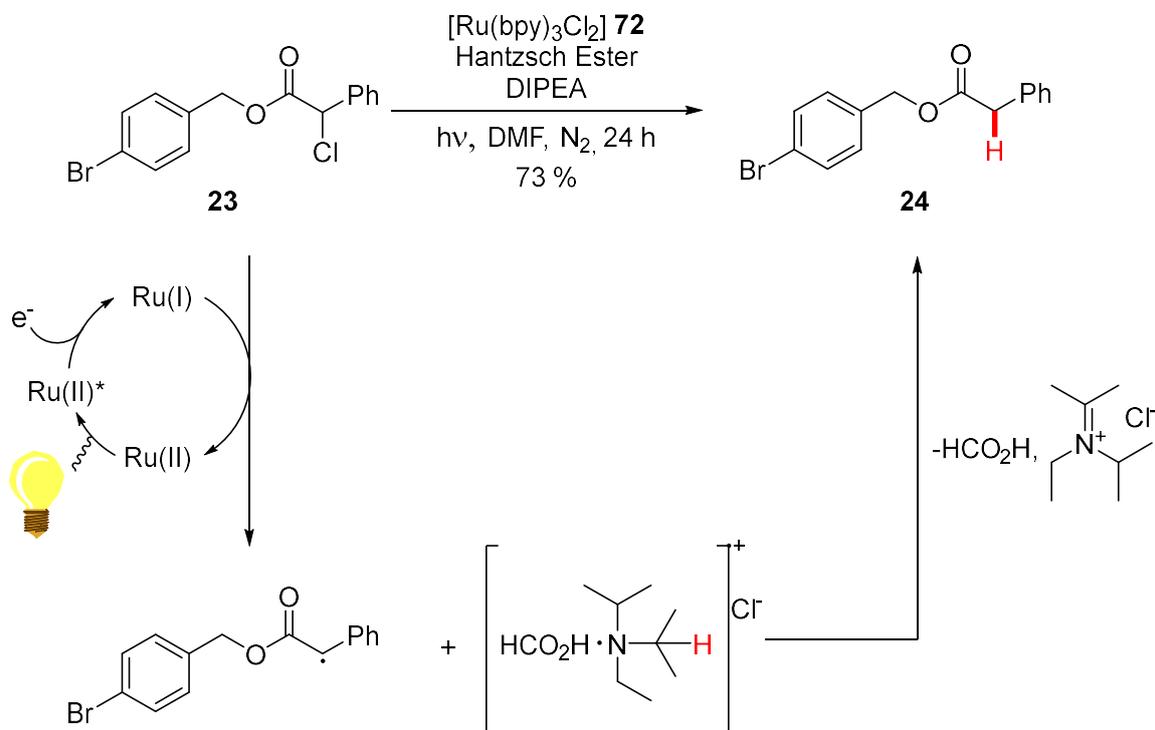
Le complexe d'iridium **69** a été synthétisé par mécano-chimie par une séquence réactionnelle de 3 étapes. Néanmoins, le rendement obtenu pour ce complexe reste modéré. En effet, malgré des conversions correctes, l'isolement de ce complexe reste très difficile, d'où les faibles rendements. Cependant, nous avons pu développer une méthode de synthèse sans solvant pour le complexe **69**.

Le complexe **69** ainsi que les divers complexes de ruthénium seront évalués en photocatalyse par mécano-chimie dans la réaction de déshalogénéation réductrice photocatalysée mise au point par le groupe de Stephenson.<sup>378</sup> Bien que nous avons initialement prévu d'étudier les effets photoinitiateurs des complexes de fer dans une réaction de polymérisation au broyeur, un manque de temps ne nous a pas permis de commencer ce projet.

#### *b. Photocatalyse au broyeur vibrant.*

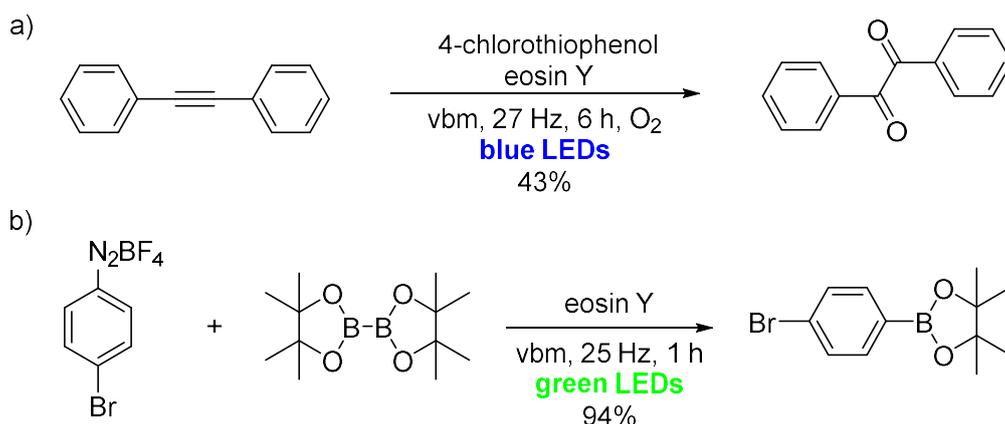
Dans la partie précédente, nous avons réalisé la synthèse de complexes de ruthénium (**64-68**) et d'iridium **69** par mécano-chimie. Il a été décidé d'évaluer les propriétés photoredox de ces complexes sur la réaction de déshalogénéation réductrice photocatalysée décrite par l'équipe de Stephenson (cf. **Chapitre 3.1.b.ii**).<sup>378</sup> La déshalogénéation de l' $\alpha$ -chloroester **23** en composé **24** se déroule en présence du catalyseur  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2]$  **72**, de *N,N*-diisopropyléthylamine (DIPEA) et d'ester de Hantzsch dans le DMF sous irradiation lumineuse pendant 24 h (**Schéma 165**). Dans un premier temps, le complexe de ruthénium est excité en  $\text{Ru}(\text{II})^*$  sous action de la lumière. Le composé excité se réduit en acceptant un électron donné par l'ester de Hantzsch en  $\text{Ru}(\text{I})$ . Ce puissant réducteur forme le radical par déshalogénéation du composé **23**. Une abstraction d'un hydrogène de la DIPEA permet de former la liaison C-H. Le produit **24** est

alors obtenu avec un rendement de 73%. Cette réaction présente l'avantage de ne pas utiliser de complexe d'étain pour la déshalogénéation. Cependant, le temps de réaction de 24 h et l'utilisation de DMF nous ont amené à tester cette réaction photochimique au broyeur vibrant.



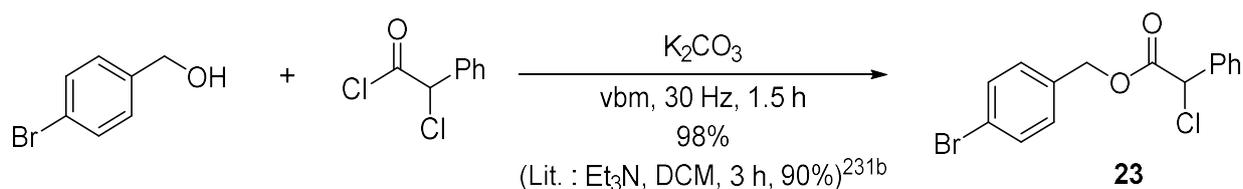
**Schéma 165** : Déshalogénéation réductrice photocatalysée en solution.

A notre connaissance, il y a uniquement deux exemples de réactions photoactivées au broyeur vibrant. En 2017, l'équipe de Štrukil décrit l'oxydation d'alcynes photocatalysée par l'éosine Y au broyeur vibrant (**Schéma 166a**).<sup>446</sup> Lors de cette réaction, des LEDs bleues sont fixées à une pince qui entoure le réacteur en verre. La seconde est présentée par Hernández *et al.* en 2018.<sup>447</sup> Ces derniers réalisent la borylation d'un sel de diazonium photocatalysée par l'éosine Y au broyeur vibrant (**Schéma 166b**). Pour cette réaction, des rubans de LEDs vertes entourent directement le réacteur transparent en PMMA (cf. **Chapitre 1.1.3**).



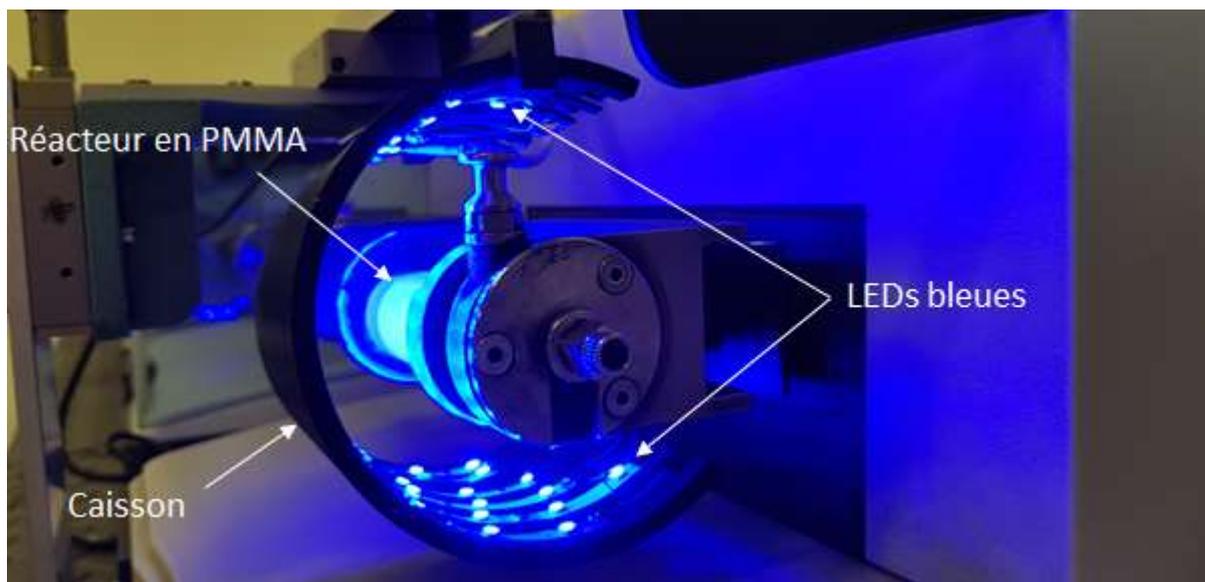
**Schéma 166** : Photochimie au broyeur vibrant.

Dans un premier temps, l' $\alpha$ -chloroester **23** a été synthétisé par mécanochemie à partir de l'alcool 4-bromobenzyle et du chlorure de phénylacétyle en présence de carbonate de potassium (**Schéma 167**). Le composé **23** est obtenu après 1.5 h de broyage à 30 Hz avec un rendement de 98%. La mécanochemie permet de s'affranchir de l'utilisation de triméthylamine (remplacée par K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) et de dichlorométhane habituellement employés en solution tout en diminuant par deux le temps de réaction.



**Schéma 167** : Estérification pour la formation de **23** par mécanochemie.

Dans le but de réaliser la photocatalyse au broyeur vibrant, notre équipe a conçu un caisson à l'intérieur duquel sont collés des bandes de LEDs bleues (**Figure 31**). Ce caisson est maintenu autour des pinces du broyeur sans qu'il n'y ait contact entre ces dernières et le caisson. Ainsi, lors de l'agitation, il n'y a pas de risque d'endommager le dispositif lumineux. Le réacteur utilisé est fabriqué en PMMA qui est transparent à la lumière bleue. A l'aide de ce dispositif, nous avons pu optimiser les conditions réactionnelles de la déshalogénéation photocatalysée par mécanochemie (**Tableau 25**).



**Figure 31** : Dispositif pour la photochimie adapté sur le broyeur vibrant.

Pour la première réaction, le composé **23** a été mis en présence 5 mol% de pré-catalyseur **64**, de 1.1 équiv. d'ester de Hantzsch et de 2 équiv. de DIPEA. Après 1.5 h de réaction à 30 Hz, une faible conversion de 14% est observée (**Entrée 1**). Malgré une augmentation de la charge catalytique à 10 mol% et du temps de réaction, une baisse de la conversion est mesurée (**Entrée 2**). Afin de travailler dans un milieu homogène et de faciliter le transfert de matière, un additif liquide a été ajouté à la réaction. Le PMMA étant très sensible aux solvants polaires (sauf l'éthanol), nous avons choisi d'étudier les effets de l'hexane et de l'éthanol sur la réaction. Bien que l'hexane n'améliore pas significativement la conversion (19%, **Entrée 3**), l'éthanol permet une forte hausse de la conversion (44%, **Entrée 4**). Le passage de la quantité d'éthanol de 0.3 à 0.6  $\mu\text{L}/\text{mg}$  permet d'obtenir une conversion de 79% (**Entrée 5**), qui n'est que très peu affectée par une baisse de la charge catalytique de 10 à 5 mol% (76%, **Entrée 7**). Cependant, en dessous de 5 mol%, une baisse significative de la conversion est observée (60%, **Entrée 8**). Une conversion totale est obtenue avec le complexe de ruthénium **64** en allongeant le temps de broyage à 3.5 h (**Entrée 6**). L'**Entrée 9** montre l'importance de se placer sous atmosphère inerte pour avoir une bonne conversion en composé **24**. Le changement de contre-ion de  $\text{PF}_6$  à Cl sur le catalyseur montre un léger effet positif avec l'augmentation de la conversion à 83% (**Entrée 10**). Tous les autres catalyseurs de ruthénium montrent une activité catalytique plus faible que le composé **64** (**Entrées 11-15**). Parmi ces autres complexes, la meilleure conversion en produit **24** est obtenue avec le complexe **67**. Le complexe d'iridium **69** offre aussi une conversion totale en composé **24** (**Entrée 16**) en seulement 3 h. Dans ce cas, l'ester **24** a pu être isolé avec un rendement de 46%. Ce rendement reste à optimiser, notamment par l'amélioration du traitement du milieu réactionnel.

**Tableau 25** : Optimisation des conditions réactionnelles pour la synthèse de **24**.



Entrée <sup>a</sup>	Cat. (mol%)	Additif Liquide	Temps (h)	Conversion <sup>b</sup> (%)
1	<b>64</b> (5)	/	1.5	14
2	<b>64</b> (10)	/	3	7
3	<b>64</b> (10)	Hexane (0.3 μL/mg)	3	19
4	<b>64</b> (10)	EtOH (0.3 μL/mg)	3	44
5	<b>64</b> (10)	EtOH (0.6 μL/mg)	3	79
6	<b>64</b> (10)	EtOH (0.6 μL/mg)	3.5	100
7	<b>64</b> (5)	EtOH (0.6 μL/mg)	3	76
8	<b>64</b> (2.5)	EtOH (0.6 μL/mg)	3	60
9	<b>64</b> (2.5)	EtOH (0.6 μL/mg)	3	13 <sup>c</sup>
10	<b>72</b> (5)	EtOH (0.6 μL/mg)	3	83
11	<b>65</b> (5)	EtOH (0.6 μL/mg)	3	30
12	<b>66</b> (5)	EtOH (0.6 μL/mg)	3	7
13	<b>67</b> (5)	EtOH (0.6 μL/mg)	3	71
14	<b>68</b> (5)	EtOH (0.6 μL/mg)	3	45
15	[Ru(phen) <sub>3</sub> (PF <sub>6</sub> ) <sub>2</sub> ] <b>73</b> (5)	EtOH (0.6 μL/mg)	3	16
16	<b>69</b> (5)	EtOH (0.6 μL/mg)	3	100 (46) <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Conditions réactionnelles : **23** (1 eq.), Ester de Hantzsch (1.1 eq.), DIPEA (2 eq.), vbm, 30 Hz, N<sub>2</sub>, LEDs bleues. <sup>b</sup> Déterminée par RMN <sup>1</sup>H dans le CDCl<sub>3</sub>. <sup>c</sup> Sous air. <sup>d</sup> Rendement isolé entre parenthèses.

Ainsi, une conversion totale a pu être obtenue avec les complexes de ruthénium **64** et d'iridium **69**. Une amélioration importante des conditions réactionnelles a pu être effectuée grâce à la mécano-chimie. En effet, le temps pour cette réaction est passé de 24 h en solution à 3.5 h au broyeur vibrant. De plus, la mécano-chimie a permis de s'affranchir de l'utilisation de DMF, solvant très toxique.

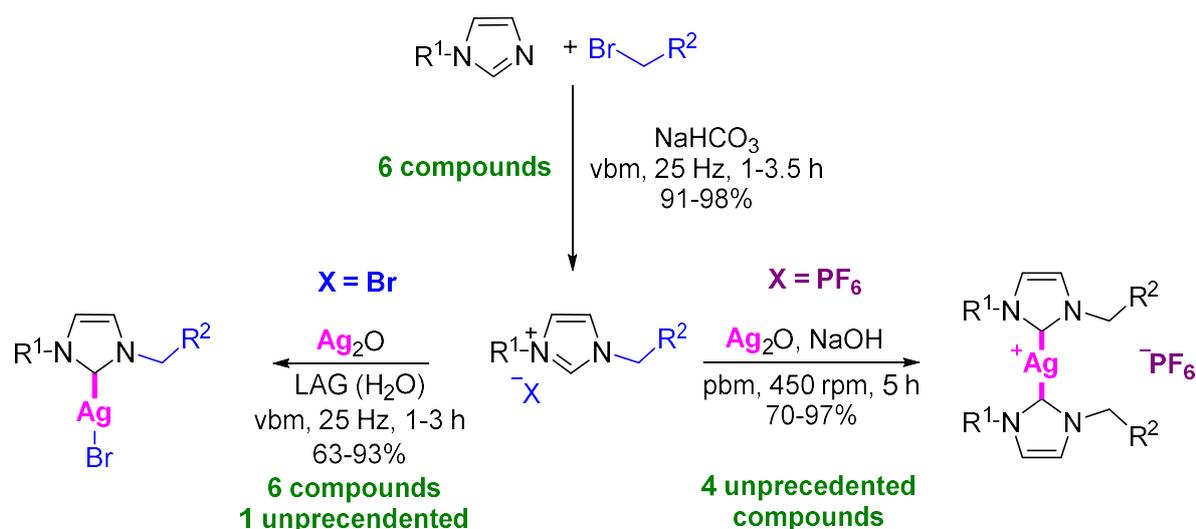
### III- Conclusion

Ce chapitre montre l'intérêt que peut avoir la mécanochemie pour la photochemie. Tout d'abord, nous avons mis au point une méthode pour la synthèse de trois familles de complexes de fer portant des ligands diimines, imine et bipyridine au broyeur vibrant. Ensuite, nous avons mis au point une synthèse pour des complexes bipyridyles de ruthénium par mécanochemie. Enfin, le complexe [Ir(ppy)] a été synthétisé au broyeur planétaire. Toutes ces synthèses ont permis une baisse du temps de réaction par rapport à ceux décrits en solution. De plus, toutes ces synthèses ont été réalisées sans solvants toxiques. Dans un deuxième temps, les complexes de ruthénium et d'iridium ont été testés en photocatalyse par mécanochemie. Grâce à un dispositif de notre invention, nous avons pu effectuer la déshalogénéation réductrice d'un  $\alpha$ -chloroester par une méthode sans solvant. Cet exemple décrit l'une des premières réactions de catalyse photoredox réalisées par mécanochemie. Des études sont actuellement en cours afin d'étudier l'étendue de cette réaction. D'autres réactions de photocatalyse seront testées par la suite. Nous étudierons notamment les effets photocatalytiques des complexes de fer synthétisés sur une réaction de polymérisation au broyeur vibrant.

## Conclusion

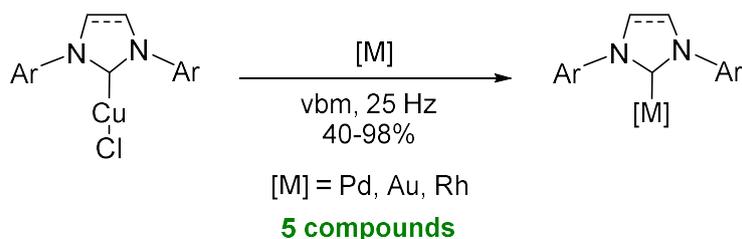
Lors de cette thèse, nous avons appliqué la mécanochemie à la synthèse de complexes organométalliques. Ces derniers ont été testés en catalyse, en photochimie et pour leurs activités biologiques.

Dans une première partie, une série de complexes NHC d'argent(I) et de ruthénium(II) a été synthétisée aux broyeurs vibrant et planétaire. La première étape a consisté à développer une méthode pour la formation de sels d'imidazolium *N*-aryl, *N*-alkyl par mécanochemie. Par une *N*-alkylation d'imidazole *N*-arylé, 6 précurseurs de ligands ont été obtenus dans des temps de réactions courts et avec d'excellents rendements. Ces sels d'imidazoliums ont ensuite été métallés par de l'oxyde d'argent en présence d'eau comme additif liquide au broyeur vibrant pour donner les complexes [AgBr(NHC)] correspondants. La mécanosynthèse a permis une amélioration importante des conditions réactionnelles observées dans la littérature. De plus, après avoir réalisé la métathèse d'anion des sels d'imidazolium, une métallation au broyeur planétaire a permis l'accès à des complexes homoleptiques [Ag(NHC)<sub>2</sub>]PF<sub>6</sub> inédits (**Schéma 168**). Lors de cette partie, 18 composés dont 5 non décrits ont été synthétisés par mécanochemie.



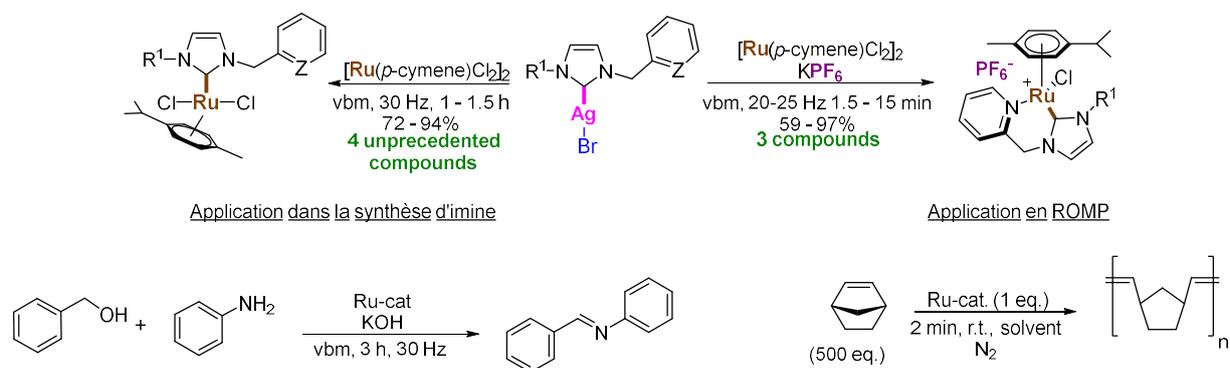
**Schéma 168** : Synthèse de complexes NHC d'argent par mécanochemie.

Une méthode de transmétallation de complexes de cuivre vers des complexes d'or, de palladium et de rhodium a également été développée au broyeur vibrant. L'utilisation de la mécanochemie a permis l'observation du complexe [AuCl(SIPr)] qui n'avaient jamais été obtenu par transmétallation de complexe de cuivre (**Schéma 169**).



**Schéma 169** : Transmétallation de complexe de cuivre au broyeur vibrant.

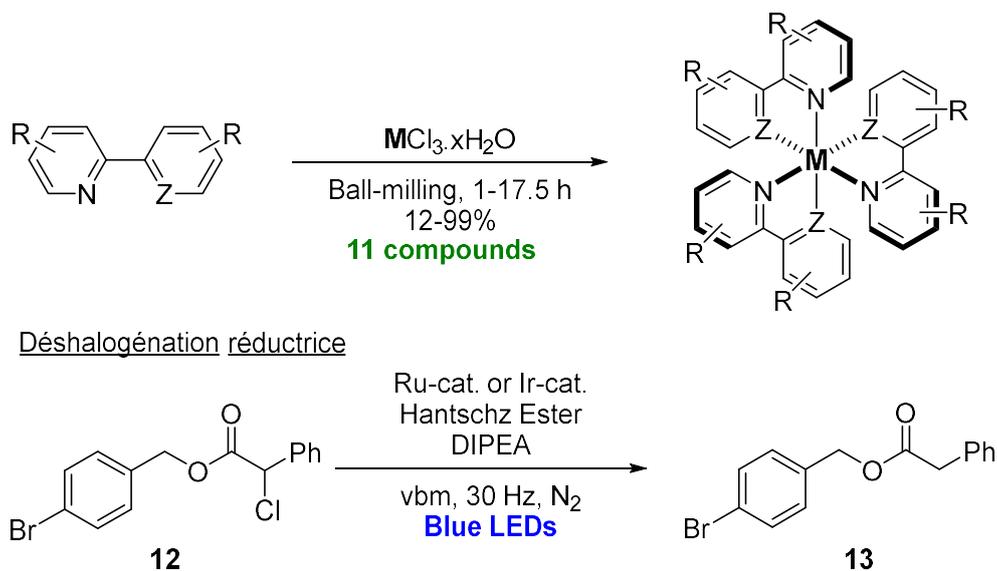
Nous avons ensuite synthétisé une série de complexes NHC de ruthénium, analogues aux catalyseurs de Noels. Ces complexes ont été obtenus en transmétallant les complexes d'argent par un dimère de ruthénium  $[\text{Ru}(\textit{p}\text{-cymène})\text{Cl}_2]_2$  au broyeur vibrant (**Schéma 170**). L'utilisation de la mécano-chimie a permis de diminuer drastiquement les temps de réaction et de s'affranchir de l'utilisation de solvants toxiques et dangereux. 7 complexes de ruthénium dont 4 non décrits ont ainsi été synthétisés au broyeur vibrant. Les activités catalytiques de ces complexes de ruthénium ont été évaluées pour deux réactions. La première est une réaction de transfert d'hydrogène pour l'obtention d'imine *via* l'utilisation des complexes NHC-picolyl de ruthénium. Malgré des résultats préliminaires intéressants, un manque de reproductibilité des expériences ne nous a pas permis de mettre au point une méthode générale au broyeur vibrant. Par la suite, ces complexes ont été impliqués dans la réaction de métathèse polymérisante du norbornène. Dans les meilleures conditions, une conversion totale du monomère a pu être observée après 20 minutes d'agitation avec le complexe **34a**. De plus, une étude cinétique a permis de montrer qu'il était possible de remplacer le dichlorométhane par des solvants moins toxiques (DMC, 1,3-dioxolane) tout en gardant une bonne efficacité. En outre, le premier exemple de ROMP au broyeur vibrant a été décrit en utilisant le catalyseur de Grubbs de 2<sup>ème</sup> génération. A noter que les travaux sur la synthèse de complexes de ruthénium et leur application en métathèse sont en cours de publication.<sup>303</sup>



**Schéma 170** : Synthèse de complexes NHC de ruthénium et application en catalyse.

Les activités biologiques contre la lignée cancéreuse HCT116 des complexes d'argent et de ruthénium ont été mesurées. Bien que l'activité des complexes de ruthénium reste limitée, la plupart des complexes d'argent ont montré des cytotoxicités jusqu'à 256 fois supérieures au cisplatine. L'ensemble de ses résultats a été décrit dans une seconde publication.<sup>338</sup>

Dans un deuxième temps, plusieurs familles de complexes de fer, de ruthénium et d'iridium, connus pour être potentiellement actifs en photochimie, ont été synthétisés par mécano-chimie. Les complexes de ruthénium et d'iridium ont été utilisés comme catalyseurs pour une réaction de déhalogénéation réductrice photocatalysée (**Schéma 171**). L'activation photochimique a été réalisée au broyeur vibrant, à l'aide d'un dispositif conçu par notre équipe, permettant de regrouper les avantages de la photochimie et de la mécano-chimie. Une publication regroupant l'ensemble de ces résultats est actuellement en cours d'écriture.



**Schéma 171** : Déshalogénéation réductrice photocatalysée par mécano-chimie.

Lors de cette thèse, il a été montré que la mécano-chimie était plus qu'une alternative à la synthèse en solution. L'utilisation de broyeurs a permis l'obtention de composés organométalliques à haute valeur ajoutée avec des temps de réactions record, des conditions douces et des rendements élevés. Les résultats obtenus dans cette thèse permettent d'ouvrir de nombreuses perspectives afin d'exploiter au maximum le potentiel de la mécano-chimie. Nous avons décrit lors de cette thèse la première réaction de ROMP au broyeur vibrant. Par la suite, une généralisation de cette méthode ainsi que l'influence du broyage sur les propriétés physiques des polymères devront être étudiées. Il a également été détaillé dans ce manuscrit l'association de la photochimie et de la mécano-chimie. Cette association pourra être étendue à d'autres réactions d'intérêt en photocatalyse.

# Partie expérimentale

## I- General Informations

All reagents were purchased from Sigma Aldrich, Fluka, Acros or Alfa Aesar. Norbornene used in Ring-Opening Metathesis Polymerization was freshly distilled.

The milling treatments were carried out either in a vibrating Retsch Mixer Mill 200 or 400 (vbm) operated at 20 Hz, 25 Hz or 30 Hz, or in a planetary ball-mill Retsch PM100 (pbm) operated at 450 rpm or in a planetary ball-mill Fritsch pulverisette 7 Premium Line operated at 650 rpm or 800 rpm. Milling load (ML) is defined as the ratio between the mass of the reactant over the free volume of the jar. All of reaction mixtures were recovered with a solvent and filtrated over celite to remove metallic particles lost by the reactor during ball milling.

NMR Analyses were performed at the 'Laboratoire de Mesures Physiques' (IBMM, Université de Montpellier).  $^1\text{H}$  NMR spectra were recorded on a Bruker AVANCE 400 MHz, a Bruker AVANCE III 500 MHz or a Bruker AVANCE III 600 MHz and are reported in ppm using deuterated solvent ( $\text{CDCl}_3$  at 7.26 ppm or  $\text{DMSO-d}_6$  at 2.50 ppm or acetone- $\text{d}_6$  at 2.05 ppm) as internal standards. Data are reported as s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, qt = quintuplet, sept = septuplet, m = multiplet; coupling constant in Hz; integration.  $^{13}\text{C}$  NMR spectra were recorded on a Bruker AVANCE 101 MHz, a Bruker AVANCE III 126 MHz or a Bruker AVANCE III 151 MHz and are reported in ppm using deuterated solvent ( $\text{CDCl}_3$  at 77.2 ppm or  $\text{DMSO-d}_6$  at 39.5 ppm or acetone- $\text{d}_6$  at 29.8 ppm) as internal standards.

Infrared spectra were recorded on a Perkin-Elmer Spectrum 100 FT-IR spectrometer and wavelength numbers of the relevant bands are reported in  $\text{cm}^{-1}$ .

Mass spectra were obtained by LC-MS with ESI using a Water Alliance 2695 as LC, coupled to a Waters ZQ spectrometer with electrospray source, a simple quadrupole analyzer and a UV Waters 2489 detector. HRMS analyses were performed on UPLC Acquity H-Class from Waters hyphenated to a Synapt G2-S mass spectrometer with a dual ESI source from Waters. High resolution MS analyses were performed on UPLC Acquity H-Class from Waters hyphenated to a Synapt G2-S mass spectrometer with a dual ESI source from Waters. Atmospheric Solids Analysis Probe (ASAP) were performed on Synapt G2-S mass spectrometer from Waters, in a positive mode.

HPLC conversion was measured on an Agilent technologies 1220 Infinity LC using a Chromolith® high resolution RP-18<sup>e</sup> 50-4.6 mm column and a linear gradient of 0 to 100%  $\text{CH}_3\text{CN}/0.1\%$  TFA in  $\text{H}_2\text{O}/0.1\%$  TFA over 3 min, detection at 214 nm. Flow rate : 1 ml/min. Flash chromatography was performed by using prepacked silica columns on a Biotage® Isolera™ Four system.

Human HCT116 cancer cell line was obtained from the American type Culture Collection (ATCC, Rockville, MD) and was grown in Gibco McCoy's 5A supplemented with 10% fetal calf serum (FCS) and 1% glutamine according to the supplier's instructions. Cell line was

maintained at 37°C in a humidified atmosphere containing 5% CO<sub>2</sub>. Cell viability was determined by a luminescent assay according to the manufacturer's instructions (Promega, Madison, WI, USA). For IC<sub>50</sub> determination, the cells were seeded in 96-well plates (3 × 10<sup>3</sup> cells/well) containing 100 μL of growth medium. After 24 h of culture, the cells were treated with the tested compounds at 10 different final concentrations. Each concentration was obtained from serial dilutions in culture medium starting from the stock solution. Control cells were treated with the vehicle. Experiments were performed in triplicate. After 72 h of incubation, 100 μL of CellTiter Glo Reagent was added for 15 min before recording luminescence with a spectrophotometric plate reader PolarStar Omega (BMG LabTech). The dose-response curves were plotted with Graph Prism software and the IC<sub>50</sub> values were calculated using the Graph Prism software from polynomial curves (four or five-parameter logistic equations).

## II- Mechanochemistry of organometallic complexes

### *a. Synthesis of silver(I)-carbene complexes mono-NHC in a ball-mill*

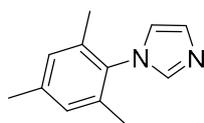
#### i. Synthesis of N-aryl N-alkyl substituted imidazolium bromide

#### ***Synthesis of imidazole in solution***

##### General procedure for the synthesis of imidazole

In a solution of 37% formaldehyde in water (2.00 eq) and 40% glyoxal in water (2.50 eq) in acetic acid (50 mL) at 70°C, corresponding aniline (1.00 eq) and NH<sub>4</sub>OAc (1.00 eq) in solution of H<sub>2</sub>O/acetic acid (50 mL / 50 mL) was added dropwise. Then reaction mixture was heated overnight at 70°C, cooled to room temperature and H<sub>2</sub>O was added. Solid NaHCO<sub>3</sub> was added until pH 12, then reaction mixture was stirred for 16h and the resulting precipitate was filtrated. The crude mixture was purified by flash column chromatography to afford the product.

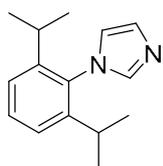
#### **N-mesityl-1H-imidazole 25a**



General procedure for the synthesis of imidazole was followed with 37% formaldehyde in water (2.20 g, 74.0 mmol, 2.00 eq), 40% glyoxal in water (5.20 g, 92.0 mmol, 2.50 eq), 2,4,6-trimethylaniline (5.00 g, 37.0 mmol, 1.00 eq) and NH<sub>4</sub>OAc (2.90 g, 37.0 mmol, 1.00 eq). The crude mixture was purified by flash column chromatography with a gradient of cyclohexane/ethyl acetate to afford *N*-mesitylimidazole **25a** (4.10 g, 21.9 mmol, 59%) as brown solid.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.49 (s, 1H), 6.97 (s, 2H), 6.90 (s, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.98 (s, 6H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 139.2, 137.4, 135.5, 133.4, 129.2, 129.1, 120.4, 21.1, 17.4. All the resonances of <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectra were consistent with reported values.<sup>448</sup>

### ***N*-(2,6-diisopropylphenyl)-1H-imidazole 25b**

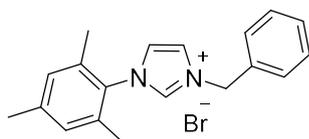


General procedure for the synthesis of imidazole was followed with 37% formaldehyde in water (1.70 g, 56.4 mmol, 2.00 eq), 40% glyoxal in water (4.10 g, 70.5 mmol, 2.50 eq), 2,6-diisopropylphenylaniline (5.00 g, 28.2 mmol, 1.00 eq) and NH<sub>4</sub>OAc (2.2 g, 28.2 mmol, 1.00 eq). The crude mixture was purified by flash column chromatography with a gradient of cyclohexane/ethyl acetate to afford 1-(2,6-diisopropylphenyl)-1H-imidazole **25b** (2.70 g, 11.8 mmol, 42%) as white solid.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.50 (s, 1H), 7.43 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 3.9 Hz, 2H), 6.94 (s, 1H), 2.39 (dt, *J* = 13.7, 6.9 Hz, 2H), 1.13 (d, *J* = 6.9 Hz, 13H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 146.6, 138.5, 130.0, 129.1, 123.9, 121.8, 28.3, 24.5, 24.5. All the resonances of <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectra were consistent with reported values.<sup>448</sup>

### ***Mechanosynthesis of imidazolium bromide.***

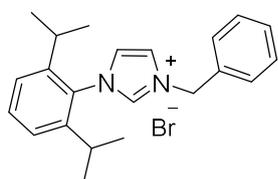
#### **1-Benzyl-3-mesitylimidazolium bromide 26a**



Benzyl bromide (77.8 μL, 0.65 mmol, 1.00 eq) and *N*-mesitylimidazole **25a** (128 mg, 0.69 mmol, 1.05 eq) were introduced in a 13 mL PTFE milling jar with one stainless steel ball (1 cm diameter). Total mass of the reagents was calculated so that milling load equals 19.2 mg/mL. The jar was closed and subjected to grinding in the vibratory ball mill operated at 25 Hz for 1 h. Reaction mixture was recovered with absolute ethanol and filtrated over celite. The solvent was evaporated under vacuum to afford 1-benzyl-3-mesitylimidazolium bromide **26a** (173.0 mg, 0.48 mmol, 97%) as a pale brown solid.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.46 (t, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.80 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.62 – 7.57 (m, 2H), 7.33 (dd, *J* = 5.0, 1.9 Hz, 3H), 7.14 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.93 (s, 2H), 5.91 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.00 (s, 6H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 141.3, 137.8, 134.2, 133.7, 130.7, 129.9, 129.43, 129.39, 129.2, 123.3, 123.1, 53.4, 21.1, 17.7. All the resonances of <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectra were consistent with reported values.<sup>268</sup>

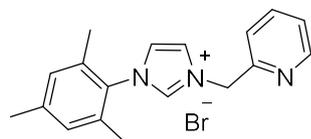
#### **3-benzyl-1-(2,6-diisopropylphenyl)-1H-imidazol-3-ium bromide 26b**



Benzyl bromide (69.5 μL, 0.58 mmol, 1.00 eq) and *N*-(2,6-diisopropyl)imidazole **25b** (140.2 mg, 0.61 mmol, 1.05 eq) were introduced in a 13 mL PTFE milling jar with one stainless steel ball (1 cm diameter). Total mass of the reagents was calculated so that milling load equals 19.2 mg/mL. The jar was closed and subjected to grinding in the vibratory ball mill operated at 25 Hz for 1.5 h. Reaction mixture was recovered with absolute ethanol and filtrated over celite. The solvent was evaporated under vacuum to afford 3-benzyl-1-(2,6-diisopropylphenyl)-1H-imidazol-3-ium bromide **26b** (214.8 mg, 54 mmol, 93%) as a pale brown solid.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.63 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.60 (dd,  $J = 7.3, 2.0$  Hz, 2H), 7.53 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.43 – 7.40 (m, 3H), 7.31 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.07 (s, 2H), 2.27 (dt,  $J = 13.6, 6.8$  Hz, 2H), 1.23 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H), 1.13 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  145.5, 138.7, 133.6, 132.1, 129.7, 129.3, 124.9, 124.1, 122.7, 54.0, 29.0, 24.6, 24.3. All the resonances of  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra were consistent with reported values.<sup>268</sup>

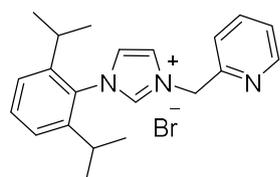
### 1-mesityl-3-(pyridin-2-ylmethyl)-1H-imidazol-3-ium bromide **27a**



Bromomethylpyridine hydrobromide (120.0 mg, 0.48 mmol, 1.50 eq), sodium hydrogenocarbonate (59.9 mg, 0.71 mmol, 2.30 eq) and *N*-mesitylimidazole **25a** (59.47 mg, 0.32 mmol, 1.00 eq) were introduced in a 13 mL PTFE milling jar with one stainless steel ball (1 cm diameter). Total mass of the reagents was calculated so that milling load equals 19.2 mg/mL. The jar was closed and subjected to grinding in the vibratory ball mill operated at 25 Hz for 1.5 h. Reaction mixture was recovered with water and ethyl acetate. The aqueous layer was washed 3 times with ethyl acetate, and evaporated to give a red powder. This powder was recovered with 2-propanol and filtrated over celite. The solvent was evaporated under vacuum to afford 1-mesityl-3-(pyridin-2-ylmethyl)-1H-imidazol-3-ium bromide **27a** (104.0 mg, 0.29 mmol, 91%) as a pale red solid.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.45 (t,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 8.78 (dd,  $J = 4.8, 1.6$ , 1H), 8.36 (t,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 8.18 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 8.01 (td,  $J = 7.7, 1.8$  Hz, 1H), 7.55 (dd,  $J = 7.6, 4.9$ , 1H), 7.47 (t,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 6.40 (s, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.33 (s, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  152.7, 149.7, 141.3, 138.1, 137.7, 134.3, 130.7, 129.8, 124.1, 124.0, 123.9, 122.7, 54.0, 21.1, 17.6. All the resonances of  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra were consistent with reported values.<sup>234</sup>

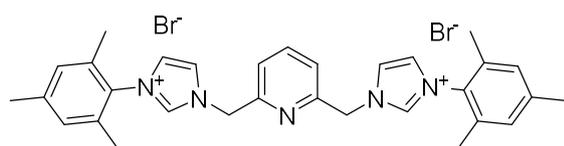
### 1-(2,6-diisopropylphenyl)-3-(pyridin-2-ylmethyl)-1H-imidazol-3-ium bromide **27b**



Bromomethylpyridine hydrobromide (113.9 mg, 0.45 mmol, 1.50 eq), sodium hydrogenocarbonate (56.7 mg, 0.68 mmol, 2.30 eq) and *N*-(2,6-diisopropyl)imidazole **25b** (68.9 mg, 0.30 mmol, 1.00 eq) were introduced in a 13 mL PTFE milling jar with one stainless steel ball (1 cm diameter). Total mass of the reagents was calculated so that milling load equals 19.2 mg/mL. The jar was closed and subjected to grinding in the vibratory ball mill operated at 25 Hz for 1.75 h. Reaction mixture was recovered with water and ethyl acetate. The aqueous layer was washed, and evaporated to give a brown powder. This powder was recovered with 2-propanol and filtrated over celite. The solvent was evaporated under vacuum to afford 1-(2,6-diisopropylphenyl)-3-(pyridin-2-ylmethyl)-1H-imidazol-3-ium bromide **27b** (109 mg, 0.27 mmol, 91%) as a brown solid.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.13 (s, 1H), 8.52 – 8.49 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.03 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.78 (td,  $J = 7.7, 1.7$  Hz, 1H), 7.53 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.12 (t,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 6.24 (s, 2H), 2.31 (dt,  $J = 13.6, 6.8$  Hz, 2H), 1.22 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H), 1.14 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  152.8, 149.6, 145.6, 138.6, 138.0, 132.1, 124.9, 124.6, 124.2, 124.2, 123.4, 54.1, 28.8, 24.5, 24.3. All the resonances of  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra were consistent with reported values.<sup>234</sup>

### 1,1'-(pyridine-2,6-diylbis(methylene))bis(3-mesityl-1H-imidazol-3-ium) bromide **28a**

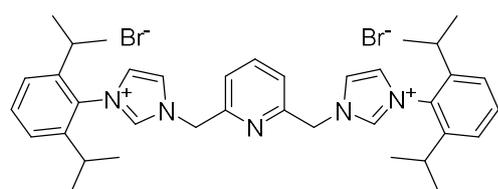


2,6-bis(bromomethyl)pyridine (71.3 mg, 0.27 mmol, 1.00 eq), and *N*-mesitylimidazole **25a** (110.6 mg, 0.59 mmol, 2.20 eq) were introduced in a 13 mL PTFE milling jar with one stainless steel ball (1 cm diameter). Total mass of the

reagents was calculated so that milling load equals 19.2 mg/mL. The jar was closed and subjected to grinding in the vibratory ball mill operated at 30 Hz for 3.5 h. Reaction mixture was recovered with water and ethyl acetate. The aqueous layer was collected, and evaporated to give a red powder. This powder was recovered with 2-propanol and filtrated over celite. The solvent was evaporated under vacuum to afford 1,1'-(pyridine-2,6-diylbis(methylene))bis(3-mesityl-1H-imidazol-3-ium) bromide **28a** (161.2 mg, 0.25 mmol, 94%) as a pale brown solid.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.60 (s, 2H), 8.42 (s, 2H), 7.76 (s, 3H), 7.17 (s, 2H), 6.99 (s, 5H), 6.07 (s, 4H), 2.33 (s, 6H), 2.06 (s, 13H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  153.2, 141.5, 139.8, 138.4, 134.2, 130.8, 130.0, 124.7, 124.3, 123.5, 53.7, 21.2, 17.9. All the resonances of  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra were consistent with reported values.<sup>269</sup>

### 1,1'-(pyridine-2,6-diylbis(methylene))bis(3-(2,6-diisopropylphenyl)-1H-imidazol-3-ium) bromide **28b**



2,6-bis(bromomethyl)pyridine (54.7 mg, 0.21 mmol, 1.00 eq), and *N*-(2,6-diisopropyl)imidazole **25b** (127.3 mg, 0.56 mmol, 2.20 eq) were introduced in a 13 mL PTFE milling jar with one stainless steel ball (1 cm diameter). Total mass of the reagents was calculated so that milling load equals 19.2 mg/mL. The jar was

closed and subjected to grinding in the vibratory ball mill operated at 30 Hz for 3.5 h. Reaction mixture was recovered with water and ethyl acetate. The aqueous layer was washed, and evaporated to give a red powder. This powder was recovered with 2-propanol and filtrated over celite. The solvent was evaporated under vacuum to afford 1,1'-(pyridine-2,6-diylbis(methylene))bis(3-(2,6-diisopropylphenyl)-1H-imidazol-3-ium) bromide **28b** (137.4 mg, 0.19 mmol, 91%) as a pale brown solid.

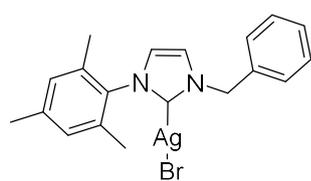
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.84 (s, 2H), 8.54 (s, 2H), 7.84 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.69 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.53 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 7.30 (d,  $J = 7.7$  Hz, 4H), 7.17 (s, 2H), 6.16 (s, 4H), 2.28 (dt,  $J = 13.4, 6.6$  Hz, 4H), 1.23 (d,  $J = 6.7$  Hz, 12H), 1.13 (d,  $J = 6.7$  Hz, 12H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  153.4, 145.3, 139.1, 138.7, 132.0, 130.2, 124.8, 124.3, 124.1, 53.7, 28.8, 24.5, 24.1. All the resonances of  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra were consistent with reported values.<sup>193</sup>

## ii. Mechonosynthesis of silver(I)-NHC

### General procedure A

Imidazolium salt (1.00 eq), silver oxide (0.75 eq) and water (55  $\mu\text{L}$ ) were introduced in a 10 mL stainless steel milling jar with one stainless steel ball (1 cm diameter). Total mass of the reagents was calculated so that milling load equals 19.2 mg/mL. The jar was closed and subjected to grinding in the vibratory ball mill. Reaction mixture was recovered with dichloromethane, dried with magnesium sulfate and filtrated over celite. The solvent was evaporated under vacuum to afford the desired silver(I)-carbene complex.

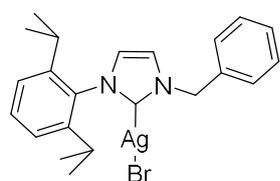
### **([1-benzyl-3-mesityl]imidazolyl-2-ene)silver(I) bromide 29a**



General procedure A was followed using 1-benzyl-3-mesitylimidazolium bromide **26a** (122 mg, 0.34 mmol, 1.00 eq), silver oxide (59.6 mg, 0.26 mmol, 0.75 eq) and water (55  $\mu\text{L}$ ). The jar was subjected to grinding in the vibratory ball mill operated at 30 Hz for 1.5 h to afford ([1-benzyl-3-mesityl]imidazolyl-2-ene)silver(I) bromide **29a** (142 mg, 0.31 mmol, 90 %) as a pale brown solid.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.36 (s, 3H), 7.25 – 7.23 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.94 (s, 3H), 5.39 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.97 (s, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  139.7, 135.4, 134.8, 130.0, 129.6, 129.3, 128.9, 127.7, 123.3, 121.2, 55.9, 21.2, 17.9. All the resonances of  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra were consistent with reported values.<sup>268</sup>

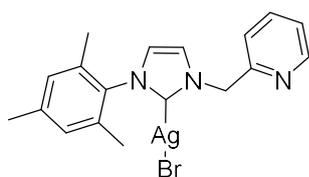
### **([1-benzyl-3-(2,6-diisopropyl)imidazolyl-2-ene)silver(I) bromide 29b**



General procedure A was followed using 3-benzyl-1-(2,6-diisopropylphenyl)-1H-imidazol-3-ium bromide **26b** (127 mg, 0.32 mmol, 1.00 eq), silver oxide (55.2 mg, 0.24 mmol, 0.75 eq) and water (55  $\mu\text{L}$ ). The jar was subjected to grinding in the vibratory ball mill operated at 30 Hz for 1.5 h to afford ([1-benzyl-3-(2,6-diisopropyl)imidazolyl-2-ene)silver(I) bromide **29b** (144 mg, 0.29 mmol, 89 %) as a grey solid.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.62 (d,  $J = 3.9$  Hz, 1H), 7.75 (dd,  $J = 7.7, 6.1$  Hz, 1H), 7.49 – 7.27 (m, 6H), 7.00 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 2.36 (dt,  $J = 13.5, 6.8$  Hz, 2H), 1.21 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H), 1.11 (d,  $J = 6.9$  Hz, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  181.9, 145.8, 135.5, 134.8, 130.8, 129.4, 129.0, 127.8, 124.7, 124.4, 120.9, 56.0, 28.5, 24.7, 24.4. All the resonances of  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra were consistent with reported values.<sup>268</sup>

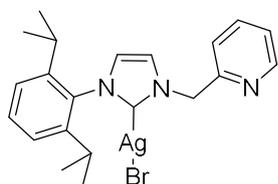
### [[1-(2-pyridyl)methylene-3-mesityl]imidazolyl-2-ene)silver(I) bromide **30a**



General procedure A was followed using 1-mesityl-3-(pyridin-2-ylmethyl)-1H-imidazol-3-ium bromide **27a** (123 mg, 0.34 mmol, 1.00 eq), silver oxide (59.4 mg, 0.26 mmol, 0.75 eq) and water (55  $\mu$ L). The jar was subjected to grinding in the vibratory ball mill operated at 30 Hz for 1.5 h to afford [[1-(2-pyridyl)methylene-3-mesityl]imidazolyl-2-ene)silver(I) bromide **30a** (147 mg, 0.32 mmol, 91 %) as a grey solid.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.60 (d,  $J = 4.2$  Hz, 1H), 7.73 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.39 – 7.27 (m, 3H), 6.96 (s, 3H), 5.50 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.97 (s, 6H).  $^{13}\text{C NMR}$  (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  155.3, 150.0, 139.7, 137.7, 134.79, 129.6, 123.6, 123.1, 122.5, 122.0, 57.3, 21.2, 17.8. All the resonances of  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra were consistent with reported values.<sup>234</sup>

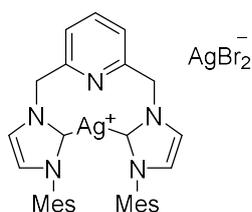
### [[1-(2-pyridyl)methylene-3-(2,6-diisopropylphenyl)imidazolyl-2-ene)silver(I) bromide **30b**



General procedure A was followed using 1-(2,6-diisopropylphenyl)-3-(pyridin-2-ylmethyl)-1H-imidazol-3-ium **27b** (127 mg, 0.32 mmol, 1.00 eq), silver oxide (55.2 mg, 0.24 mmol, 0.75 eq) and water (55  $\mu$ L). The jar was subjected to grinding in the vibratory ball mill operated at 30 Hz for 3 h to afford [[1-(2-pyridyl)methylene-3-(2,6-diisopropyl)imidazolyl-2-ene)silver(I) bromide **30b** (143 mg, 0.28 mmol, 88 %) as a pale brown solid.

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.62 (d,  $J = 3.9$  Hz, 1H), 7.75 (dd,  $J = 7.7, 6.1$  Hz, 1H), 7.49 – 7.27 (m, 6H), 7.00 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 2.36 (dt,  $J = 13.5, 6.8$  Hz, 2H), 1.21 (d,  $J = 6.8$  Hz, 12H), 1.11 (d,  $J = 6.9$  Hz, 12H).  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  155.1, 150.1, 145.8, 137.6, 134.8, 130.7, 124.4, 124.3, 124.7, 122.5, 121.8, 55.4, 29.8, 28.4, 24.7, 24.4. All the resonances of  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra were consistent with reported values.<sup>234</sup>

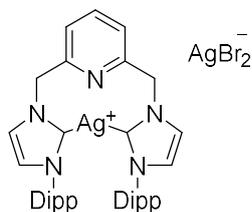
### (2,6-Bis[(3-mesitylimidazolium-1-yl)methyl]pyridine) bis silver dibromide **31a**



General procedure A was followed using 1,1'-(pyridine-2,6-diyl)bis(methylene))bis(3-mesityl-1H-imidazol-3-ium) bromide **28a** (105.2 mg, 0.17 mmol, 1.00 eq) and silver oxide (76.8 mg, 0.33 mmol, 2.00 eq) and water (55  $\mu$ L). The jar was subjected to grinding in the vibratory ball mill operated at 30 Hz for 3 h to afford (2,6-Bis[(3-mesitylimidazolium-1-yl)methyl]pyridine) bis silver dibromide **31a** (134 mg, 0.16 mmol, 93 %) as a brown solid.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.65 (d,  $J = 27.0$  Hz, 4H), 7.19 (s, 2H), 6.92 (s, 6H), 5.51 (s, 4H), 2.33 (s, 6H), 1.91 (s, 12H).  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  182.6, 155.9, 139.6, 138.9, 135.5, 134.7, 129.5, 123.0, 122.9, 121.7, 56.8, 21.2, 17.8. HRMS calcd for  $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{AgN}_3 [\text{M}-\text{AgBr}_2]^+$  : 584.1938; found 584.1946.

**(2,6-Bis[(3-(2,6-diisopropylphenyl)imidazolium-1-yl)methyl]pyridine) bis silver dibromide 32b**



General procedure A was followed using 1,1'-(pyridine-2,6-diylbis(methylene))bis(3-(2,6-diisopropylphenyl)-1H-imidazol-3-ium) bromide **28b** (111 mg, 0.15 mmol, 1.00 eq), silver oxide (71.3 mg, 0.31 mmol, 2.00 eq) and water (55  $\mu$ L). The jar was subjected to grinding in the vibratory ball mill operated at 30 Hz for 3 h to afford (2,6-Bis[(3-(2,6-diisopropylphenyl)imidazolium-1-yl)methyl]pyridine) bis silver dibromide **32b** (88 mg, 0.09 mmol, 63 %) as a yellow-brown solid.

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.74 – 7.66 (m, 2H), 7.45 (s, 2H), 7.42 – 7.32 (m, 4H), 7.17 (d,  $J$  = 3.0 Hz, 2H), 6.98 (s, 2H), 6.89 – 6.86 (m, 1H), 5.50 (s, 4H), 2.36 – 2.30 (m, 4H), 1.16 (dd,  $J$  = 6.2, 2.6 Hz, 12H), 1.06 (dd,  $J$  = 6.6, 2.6 Hz, 12H).  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  155.8, 146.7, 145.7, 139.0, 138.6, 134.8, 130.8, 129.9, 129.5, 124.4, 123.9, 122.2, 121.7, 56.9, 29.8, 28.5, 24.8, 24.4. All the resonances of  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra were consistent with reported values.<sup>270</sup>

*b. MechanoSynthesis of homoleptic bis-NHC silver(I) complexes*

i. Synthesis of imidazolium hexafluorophosphate

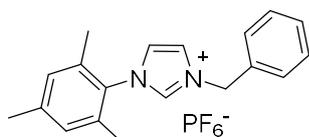
Solution method

Corresponding imidazolium bromide (1.00 eq) was dissolved completely in water. Then potassium hexafluorophosphate (1.5 eq) was added to the agitating mixture. After 30 min, the precipitate was recovered, then washed with water three times and diethyl ether two times. The product is left to dry in a desiccator until complete removal of the solvent residue to afford imidazolium hexafluorophosphate.

General method B

Corresponding imidazolium bromide (1.00 eq) and potassium hexafluorophosphate (1.05 eq) were introduced in a 13 mL PTFE grinding bowl with one stainless steel ball (1 cm diameter). Total mass of the reagents has been calculated so that milling load equals 19.2 mg/mL. The bowl was closed and subjected to grinding in the vibratory ball mill. Reaction mixture was recovered with dichloromethane and filtrated over celite then the solvent was evaporated under vacuum. The residue is washed with water three times and diethyl ether two times. The product is left to dry in a desiccator until complete removal of the solvent residue to afford imidazolium hexafluorophosphate.

**1-Benzyl-3-mesitylimidazolium hexafluorophosphate(V) 26a.PF<sub>6</sub>**

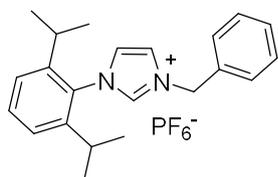


General method B was used with 1-Benzyl-3-mesitylimidazolium bromide **26a** (155 mg, 0.44 mmol, 1.00 eq) and potassium hexafluorophosphate (84 mg, 0.46 mmol, 1.05 eq). The bowl was subjected to grinding in the vibratory ball mill operated at 25 Hz for

0.5 h to afford 1-benzyl-3-mesitylimidazolium hexafluorophosphate **26a.PF<sub>6</sub>** (165 mg, 0.39 mmol, 89 %) as a pale brown solid.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  9.57 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.96 (t,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 7.45 (s, 5H), 7.16 (s, 2H), 5.53 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.01 (s, 6H);  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  140.3, 137.6, 134.7, 134.2, 131.1, 129.2, 128.8, 128.0, 124.3, 123.2, 52.4, 20.5, 16.8;  $^{31}\text{P NMR}$  (162 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  -144.2 (hept,  $J = 710.6$  Hz);  $^{19}\text{F NMR}$  (376 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  -70.1 (d,  $J = 710.6$  Hz).

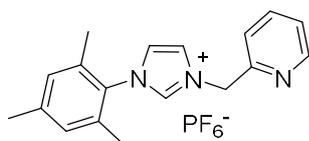
### 3-benzyl-1-(2,6-diisopropylphenyl)-1H-imidazol-3-ium hexafluorophosphate(V) 26b.PF<sub>6</sub>



General method B was used with 3-benzyl-1-(2,6-diisopropylphenyl)-1H-imidazol-3-ium bromide **26b** (161 mg, 0.41 mmol, 1.00 eq) and potassium hexafluorophosphate (78.3 mg, 0.43 mmol, 1.05 eq). The bowl was subjected to grinding in the vibratory ball mill operated at 25 Hz for 0.5 h. to afford 3-benzyl-1-(2,6-diisopropylphenyl)-1H-imidazol-3-ium hexafluorophosphate **2b.PF<sub>6</sub>** (182 mg, 0.39 mmol, 96 %) as a white solid.

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  9.74 (s, 1H), 8.15 (dt,  $J = 8.4, 1.8$  Hz, 2H), 7.64 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.51 – 7.42 (m, 7H), 5.57 (s, 2H), 2.23 (dt,  $J = 13.6, 6.8$  Hz, 2H), 1.14 (dd,  $J = 7.7, 7.1$  Hz, 12H).;  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  145.0, 140.2, 129.2, 129.1, 128.9, 128.7, 127.9, 127.9, 125.5, 125.4, 124.4, 124.4, 123.6, 52.6, 28.1, 23.8, 23.6;  $^{31}\text{P NMR}$  (202 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  -144.2 (hept,  $J = 711.0$  Hz);  $^{19}\text{F NMR}$  (470 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  -70.2 (d,  $J = 711.0$  Hz).

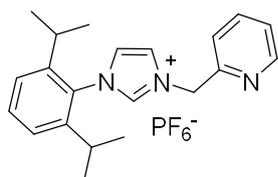
### 1-mesityl-3-(pyridin-2-ylmethyl)-1H-imidazol-3-ium hexafluorophosphate(V) 27a.PF<sub>6</sub>



General method B was used with 1-mesityl-3-(pyridin-2-ylmethyl)-1H-imidazol-3-ium bromide **27a** (155 mg, 0.44 mmol, 1.00 eq) and potassium hexafluorophosphate (84 mg, 0.46 mmol, 1.05 eq). The bowl was subjected to grinding in the vibratory ball mill operated at 25 Hz for 0.5 h to afford 1-mesityl-3-(pyridin-2-ylmethyl)-1H-imidazol-3-ium hexafluorophosphate **27a.PF<sub>6</sub>** (151 mg, 0.36 mmol, 81 %) as a pale brown solid.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  9.46 (s, 1H), 8.47 (d,  $J = 4.2$  Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.88 – 7.81 (m, 2H), 7.45 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.37 – 7.30 (m, 1H), 7.08 (s, 2H), 5.60 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.97 (s, 6H);  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  153.3, 149.7, 140.4, 138.6, 137.6, 134.4, 131.2, 129.3, 124.0, 123.9, 123.8, 122.4, 53.3, 20.6, 16.9;  $^{31}\text{P NMR}$  (162 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  -139.5 (hept,  $J = 711.3$  Hz);  $^{19}\text{F NMR}$  (376 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  -65.4 (d,  $J = 711.4$  Hz).

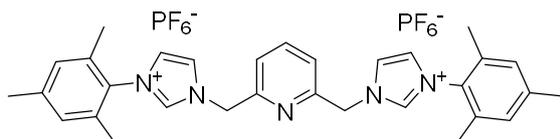
### 1-(2,6-diisopropylphenyl)-3-(pyridin-2-ylmethyl)-1H-imidazol-3-ium hexafluorophosphate(V) 27b.PF<sub>6</sub>



General method B was used with 1-(2,6-diisopropylphenyl)-3-(pyridin-2-ylmethyl)-1H-imidazol-3-ium bromide **27b** (162 mg, 0.40 mmol, 1.00 eq) and potassium hexafluorophosphate (78.2 mg, 0.42 mmol, 1.05 eq). The bowl was subjected to grinding in the vibratory ball mill operated at 25 Hz for 0.5 h. to afford 1-(2,6-diisopropylphenyl)-3-(pyridin-2-ylmethyl)-1H-imidazol-3-ium hexafluorophosphate **27b.PF<sub>6</sub>** (119 mg, 0.26 mmol, 64 %) as a pale red solid.

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** 9.65 (s, 1H), 8.51 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.09 (dt, *J* = 10.7, 1.8 Hz, 2H), 7.92 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.64 – 7.61 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.41 (dd, *J* = 7.1, 5.3 Hz, 1H), 5.70 (s, 2H), 2.38 – 2.35 (m, 1H), 1.17 – 1.12 (m, 12H); **<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 153.2, 149.5, 145.2, 139.4, 137.6, 131.5, 130.7, 124.9, 124.4, 124.2, 123.7, 122.2, 53.2, 28.1, 23.9, 23.7; **<sup>31</sup>P NMR (202 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ -144.2 (hept, *J* = 711.3 Hz); **<sup>19</sup>F NMR (377 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ -70.2 (d, *J* = 711.3).

**1'-(pyridine-2,6-diylbis(methylene))bis(3-mesityl-1H-imidazol-3-ium) hexafluorophosphate(V) 28a.PF<sub>6</sub>**

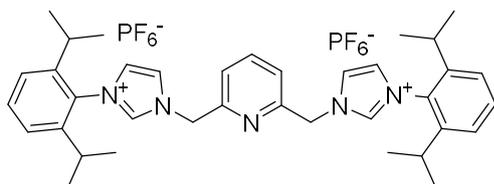


General method B was used with 1'-(pyridine-2,6-diylbis(methylene))bis(3-mesityl-1H-imidazol-3-ium) bromide **28a** (146 mg, 0.23 mmol, 1.00 eq) and potassium

hexafluorophosphate (93.3 mg, 0.51 mmol, 2.2 eq). The bowl was subjected to grinding in the vibratory ball mill operated at 30 Hz for 3 h to afford 1'-(pyridine-2,6-diylbis(methylene))bis(3-mesityl-1H-imidazol-3-ium) hexafluorophosphate **28a.PF<sub>6</sub>** (155 mg, 0.20 mmol, 88 %) as a white solid.

**<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 9.50 (t, *J* = 1.5 Hz, 2H), 8.04 – 7.97 (m, 5H), 7.51 – 7.49 (m, 2H), 7.16 (d, *J* = 0.5 Hz, 4H), 5.62 (s, 4H), 2.34 (s, 6H), 2.02 (s, 12H).; **<sup>13</sup>C NMR (150 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 153.6, 140.4, 139.3, 138.3, 134.3, 131.1, 129.3, 124.1, 123.8, 122.3, 53.3, 20.6, 16.9; **<sup>31</sup>P NMR (162 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ -144.3 (hept, *J* = 711.4); **<sup>19</sup>F NMR (564 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ -70.1 (d, *J* = 711.4).

**1,1'-(pyridine-2,6-diylbis(methylene))bis(3-(2,6-diisopropylphenyl)-1H-imidazol-3-ium) hexafluorophosphate(V) 28b.PF<sub>6</sub>**



General method B was used with 1,1'-(pyridine-2,6-diylbis(methylene))bis(3-(2,6-diisopropylphenyl)-1H-imidazol-3-ium) bromide **28b** (146 mg, 0.20 mmol, 1.00 eq) and potassium hexafluorophosphate (93.5 mg, 0.51 mmol, 2.5 eq). The bowl was closed

and subjected to grinding in the vibratory ball mill operated at 30 Hz for 1.5 h to afford 1,1'-(pyridine-2,6-diylbis(methylene))bis(3-(2,6-diisopropylphenyl)-1H-imidazol-3-ium) hexafluorophosphate(V) **28b.PF<sub>6</sub>** (170 mg, 0.20 mmol, 92 %) as a brown solid.

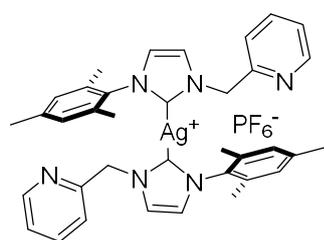
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 9.65 (d, *J* = 1.4 Hz, 2H), 8.18 (t, *J* = 1.7 Hz, 2H), 8.12 (t, *J* = 1.7 Hz, 2H), 8.08 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.49 (dd, *J* = 10.3, 7.8 Hz, 6H), 5.64 (s, 4H), 2.35 – 2.26 (m, 4H), 1.15 (dd, *J* = 6.8, 3.1 Hz, 24H).; **<sup>13</sup>C NMR (150 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 145.0, 138.0, 134.9, 131.5, 130.5, 129.2, 128.9, 127.9, 125.5, 124.4, 123.6; **<sup>31</sup>P NMR (162 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ -144.3 (sept, *J* = 711.4); **<sup>19</sup>F NMR (377 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ -70.2 (d, *J* = 711.4).

## ii. Synthesis of homoleptic bis-NHC silver(I) complexes

### General procedure C

Hexafluorophosphate imidazolium salt (1.00 eq), silver oxide (0.75 eq) and sodium hydroxide (1.1 eq) were introduced in a 12 mL Stainless Steel grinding bowl with fifty stainless steel balls (0.5 cm diameter). Total mass of the reagents has been calculated so that milling load equals 19.2 mg/mL. The bowl was closed and subjected to grinding in the planetary ball mill operated at 450 rpm for 5 h. Reaction mixture was recovered with dichloromethane, dried with magnesium sulfate and filtrated over celite. The solvent was evaporated under vacuum to afford the desired homoleptic silver(I)-carbene complex

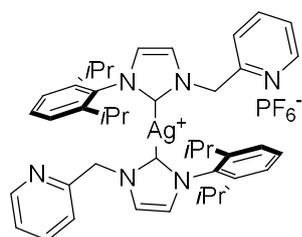
### **Bis[(1-(2-pyridyl)methylene-3-mesityl)imidazol-2-ylidene]silver hexafluorophosphate 32a**



General procedure C was applied with 1-mesityl-3-(pyridin-2-ylmethyl)-1H-imidazol-3-ium **27a.PF6** (111 mg, 0.26 mmol, 1.00 eq), silver oxide (45.4 mg, 0.20 mmol, 0.75 eq) and sodium hydroxide (11.5 mg, 0.29 mmol, 1.1 eq) to afford Bis[(1-(2-pyridyl)methylene-3-mesityl)imidazol-2-ylidene]silver(I) hexafluorophosphate(V) **32a** (83.8 mg, 0.25 mmol, 80 %) as a white solid.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 8.49 (d, *J* = 4.3 Hz, 2H), 7.78 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.72 (t, *J* = 3.0 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 7.35 (dd, *J* = 6.8, 4.9 Hz, 2H), 7.07 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.94 – 6.92 (m, 2H), 5.39 (s, 4H), 2.34 (s, 7H), 1.66 (s, 12H). **<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 181.98 (d, *J*<sub>C-Ag109</sub> = 207.9 Hz), 181.98 (d, *J*<sub>C-Ag107</sub> = 183.9 Hz), 156.1, 149.4, 138.4, 137.2, 135.4, 134.2, 128.8, 123.1, 123.1, 121.3, 55.5, 20.6, 16.9. **<sup>31</sup>P NMR (162 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ -144.3 (hept, *J* = 712.7 Hz); **<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ -73.1 (d, *J* = 712.7 Hz). **HRMS** calcd for C<sub>36</sub>H<sub>38</sub>N<sub>6</sub>Ag [M – PF<sub>6</sub>]<sup>+</sup>: 661.2203; found: 661.2312.

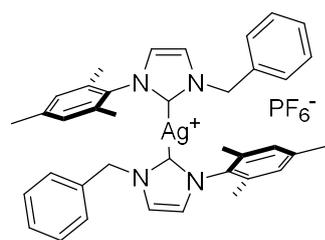
### **Bis[(1-(2-pyridyl)methylene-3-(2,6-diisopropylphenyl))imidazol-2-ylidene]silver hexafluorophosphate 32b**



General procedure E was applied with 1-(2,6-diisopropylphenyl)-3-(pyridin-2-ylmethyl)-1H-imidazol-3-ium hexafluorophosphate **27b.PF6** (114 mg, 0.25 mmol, 1.00 eq), silver oxide (42.6 mg, 0.18 mmol, 0.75 eq) and sodium hydroxide (10.8 mg, 0.27 mmol, 1.1 eq) to afford Bis[(1-(2-pyridyl)methylene-3-(2,6-diisopropylphenyl))imidazol-2-ylidene]silver(I) hexafluorophosphate(V) **32b** (78 mg, 0.25 mmol, 70 %) as a white solid.

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7.35 (t, 2H), 7.29 (dd, 6H), 7.21 (t, 2H), 7.13 (d, 4H), 6.99 – 6.96 (m, 6H), 5.05 (s, 4H), 2.24 (sept, 4H), 1.06 (d, 12H), 0.89 (d, 12H); **<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 182.9 (d, *J*<sub>C-Ag109</sub> = 213.3 Hz), 182.9 (d, *J*<sub>C-Ag107</sub> = 184.5 Hz), 154.9, 149.5, 145.8, 137.4, 134.7, 130.3, 123.9, 123.3, 122.4, 122.4, 122.2, 56.4, 28.1, 24.6, 23.9; **<sup>31</sup>P NMR (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ -144.4 (hept, *J* = 712.9 Hz); **<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ -73.4 (d, *J* = 712.9 Hz). **HRMS** calcd for C<sub>42</sub>H<sub>50</sub>N<sub>6</sub>Ag [M – PF<sub>6</sub>]<sup>+</sup>: 745.3148; found: 745.3262.

### Bis[(1-benzyl-3-mesityl)imidazol-2-ylidene]silver hexafluorophosphate **33a**

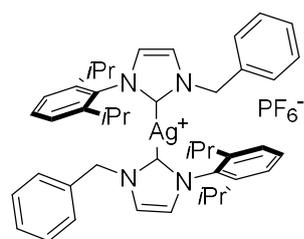


solid.

General procedure C was applied with 1-benzyl-3-mesitylimidazolium hexafluorophosphate **26a.PF6** (111 mg, 0.26 mmol, 1.00 eq), silver oxide (45.5 mg, 0.20 mmol, 0.75 eq) and sodium hydroxide (11.5 mg, 0.29 mmol, 1.1 eq) to afford Bis[(1-benzyl-3-mesityl)imidazol-2-ylidene]silver(I) hexafluorophosphate(V) **33a** (103 mg, 0.25 mmol, 97 %) as a white

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 7.70 (t, *J* = 1.5 Hz, 2H), 7.44 (t, *J* = 1.4 Hz, 2H), 7.32 (dd, *J* = 5.0, 1.8 Hz, 5H), 7.12 – 7.09 (m, 4H), 6.94 (s, 4H), 5.21 (s, 4H), 2.30 (s, 6H), 1.64 (s, 12H); **<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** 181.28 (d, *J*<sub>C-Ag109</sub> = 210.4 Hz), 181.28 (d, *J*<sub>C-Ag107</sub> = 180.2 Hz), 139.0, 137.7, 135.9, 134.7, 129.2, 129.2, 128.5, 127.6, 123.9, 123.9, 123.2, 123.2, 54.29, 21.10, 17.39; **<sup>31</sup>P NMR (162 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ -145.2 (hept, *J* = 712.7 Hz) **<sup>19</sup>F NMR (377 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ -70.16 (d, *J* = 711.3 Hz). **HRMS** calcd for C<sub>38</sub>H<sub>40</sub>N<sub>4</sub>Ag [M – PF<sub>6</sub>]<sup>+</sup>: 659.2298; found: 659.2304.

### Bis[(1-benzyl-3-(2,6-diisopropylphenyl)imidazol-2-ylidene]silver hexafluorophosphate **33b**



solid.

General procedure C was applied with 3-benzyl-1-(2,6-diisopropylphenyl)-1H-imidazol-3-ium hexafluorophosphate **26b.PF6** (114 mg, 0.25 mmol, 1.00 eq), silver oxide (42.7 mg, 0.18 mmol, 0.75 eq) and sodium hydroxide (10.8 mg, 0.29 mmol, 1.1 eq) to afford Bis[(1-benzyl-3-(2,6-diisopropylphenyl)imidazol-2-ylidene]silver(I) hexafluorophosphate(V) **33b** (98 mg, 0.25 mmol, 88 %) as a white

**<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7.35 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.29 (dd, *J* = 4.9, 1.7 Hz, 6H), 7.21 (t, *J* = 1.6 Hz, 2H), 7.13 (d, *J* = 7.8 Hz, 4H), 6.99 – 6.96 (m, 6H), 5.05 (s, 4H), 2.24 (dt, *J* = 13.8, 6.9 Hz, 4H), 1.06 (d, *J* = 6.9 Hz, 12H), 0.89 (d, *J* = 6.9 Hz, 12H) **<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 181.97 (d, *J*<sub>C-Ag109</sub> = 211.5 Hz), 181.97 (d, *J*<sub>C-Ag107</sub> = 181.5 Hz), 146.0, 136.0, 134.7, 130.6, 12.4, 129.1, 129.0, 128.5, 127.8, 127.0, 124.5, 124.5, 124.2, 122.9, 122.4, 122.4; **<sup>31</sup>P NMR (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ -144.4 (hept, *J* = 712.6 Hz); **<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ -73.4 (d, *J* = 712.6 Hz). **HRMS** calcd for C<sub>44</sub>H<sub>52</sub>N<sub>4</sub>Ag [M – PF<sub>6</sub>]<sup>+</sup>: 743.3243; found: 743.3248.

#### c. Synthesis of ruthenium(II) NHC complexes

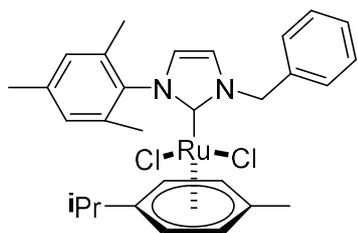
##### General procedure D

Silver complex (1.0 eq) and dichloro(*p*-cymene)ruthenium(II) dimer (0.5 eq) were introduced in a 10 mL stainless steel milling jar with one stainless steel ball (1 cm diameter). Total mass of the reagents was calculated so that milling load equals 19.2 mg/mL. The jar was closed and subjected to grinding in the vibratory ball mill operated at 30 Hz for 1 h. Reaction mixture was recovered with 1,3-dioxolane, filtrated over celite and the solvent was evaporated under vacuum. Then the crude product was washed with water (3 x 10 mL) and Et<sub>2</sub>O (3 x 10 mL), and dried under vacuum to afford the desired ruthenium complex.

### General procedure E

Silver complex (1.0 eq), dichloro(*p*-cymene)ruthenium(II) dimer (0.5 eq) and potassium hexafluorophosphate (1.00 eq) were introduced in a 13 mL PTFE milling jar with one stainless steel ball (1 cm diameter). Total mass of the reagents was calculated so that milling load equals 19.2 mg/mL. The jar was closed and subjected to grinding in the vibratory ball mill. Reaction mixture was recovered with 1,3-dioxolane, filtrated over celite and the solvent was evaporated under vacuum. Then the crude product was washed with water (3 x 10 mL) and Et<sub>2</sub>O (3 x 10 mL) to afford the desired ruthenium complex.

### Dichloro( $\eta^6$ -*p*-cymene)( $\kappa^1$ C-3-mesityl-1-benzylimidazol-2-ylidene)ruthenium(II) **34a**

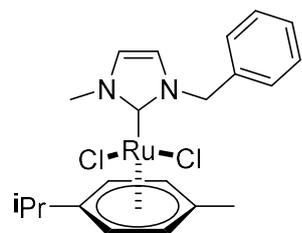


General procedure D was performed with ([1-benzyl-3-mesityl]imidazolyl-2-ene)silver(I) bromide **26a** (110 mg, 0.24 mmol) and Dichloro(*p*-cymene)ruthenium(II) dimer (72.3 mg, 0.12 mmol) to afford ( $\eta^6$ -*p*-cymene)( $\kappa^1$ C-3-mesityl-1-benzylimidazol-2-ylidene)ruthenium(II) **34a** (125 mg, 0.20 mmol, 83 %) as a red solid.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** :  $\delta$  7.38 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.32 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.12 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.97 (s, 2H), 6.92 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 5.80 (s, 2H), 5.25 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 5.14 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.62 – 2.50 (m, 1H), 2.34 (s, 6H), 2.04 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.23 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.05 (s, 3H). **<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** :  $\delta$  141.2, 134.5, 133.8, 129.9, 129.4, 129.0, 128.8, 126.4, 123.0, 87.4, 84.0, 56.4, 33.8, 31.5, 31.2, 31.2, 30.4, 29.8, 24.2, 22.4, 21.3, 19.3, 18.1. **HRMS** calcd for C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>Ru [M]<sup>+</sup>: 582.1143; found: 582.1260.

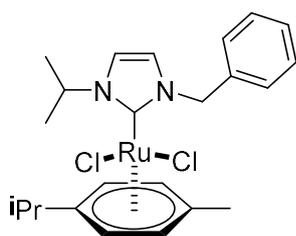
### Dichloro( $\eta^6$ -*p*-cymene)( $\kappa^1$ C-3-methyl-1-benzylimidazol-2-ylidene)ruthenium(II) **34c**

General procedure D was performed with ([1-benzyl-3-methyl]imidazolyl-2-ene)silver(I) bromide **7a** (129 mg, 0.36 mmol) and dichloro(*p*-cymene)ruthenium(II) dimer (110 mg, 0.18 mmol) to afford ( $\eta^6$ -*p*-cymene)( $\kappa^1$ C-3-methyl-1-benzylimidazol-2-ylidene)ruthenium(II) **34c** (161 mg, 0.34 mmol, 94 %) as a brown solid.



**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** :  $\delta$  7.36 (dd, *J* = 7.9, 6.4 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.99 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 5.69 (s, 2H), 5.33 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 2.92 (dt, *J* = 13.8, 6.9 Hz, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.24 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H) **<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** :  $\delta$  174.6, 137.7, 128.9, 128.0, 127.6, 123.9, 123.1, 108.5, 99.0, 54.9, 39.8, 30.8, 18.7. **HRMS** calcd for C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>Ru [M]<sup>+</sup>: 478.0517; found: 478.0837.

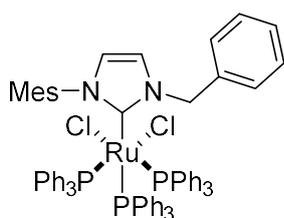
### Dichloro( $\eta^6$ -*p*-cymene)( $\kappa^1$ C-3-*iso*-propyl-1-benzylimidazol-2-ylidene)ruthenium(II) **34d**



General procedure D was performed with ([1-benzyl-3-*iso*-propyl]imidazolyl-2-ene)silver(I) bromide **7b** (101 mg, 0.26 mmol) and dichloro(*p*-cymene)ruthenium(II) dimer (80.5 mg, 0.13 mmol) to afford ( $\eta^6$ -*p*-cymene)( $\kappa^1$ C-3-*iso*-propyl-1-benzylimidazol-2-ylidene)ruthenium(II) **34d** (111 mg, 0.24 mmol, 92 %) as a brown solid.

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.37 – 7.27 (m, 5H), 7.06 (d,  $J$  = 1.7 Hz, 1H), 6.84 (d,  $J$  = 1.7 Hz, 1H), 5.85 (d,  $J$  = 15.0 Hz, 1H), 5.52 (d,  $J$  = 15.9 Hz, 1H), 5.44 – 5.34 (m, 3H), 5.13 (d,  $J$  = 14.5 Hz, 2H), 2.89 (dd,  $J$  = 13.6, 6.7 Hz, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.48 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 6H), 1.27 (d,  $J$  = 14.1 Hz, 6H).  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  173.5, 137.6, 128.9, 128.0, 128.0, 123.3, 118.9, 107.4, 97.7, 85.1, 85.0, 83.8, 83.5, 55.0, 52.5, 30.9, 25.3, 25.1, 23.3, 23.1, 22.6, 18.8. HRMS calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{Cl}_2\text{Ru}$  [ $\text{M}$ ] $^+$ : 506.0830; found: 506.1142.

### Dichlorotris(trisphenylphosphine)( $\kappa^1$ C-3-mesityl-1-benzylimidazol-2-ylidene)ruthenium(II) **35**



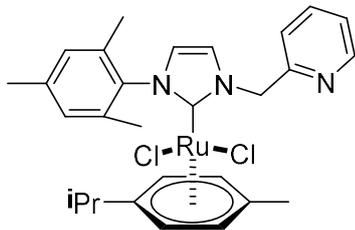
([1-benzyl-3-mesityl]imidazolyl-2-ene)silver(I) bromide **26a** (29.6 mg, 0.06 mmol, 1.00 eq), and dichlorotris(trisphenylphosphine)ruthenium(II) (61.4 mg, 0.06 mmol, 1 eq) were introduced in a 10 mL stainless steel milling jar with one stainless steel ball (1 cm diameter). Total mass of the reagents was calculated so that milling load equals 9.6 mg/mL. The jar was closed and subjected to grinding in the vibratory

ball mill operated at 30 Hz for 1.5 h. Reaction mixture was recovered with dichloromethane and filtered over celite. The solvent was evaporated and the resulting powder was washed with  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 times). Product was dried under vacuum to afford Dichlorotris(trisphenylphosphine)( $\kappa^1$ C-3-mesityl-1-benzylimidazol-2-ylidene)ruthenium(II) **35** (52 mg, 0.04 mmol, 70%) as a grey solid.

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8.35 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.67 (m, 18H), 7.55 (td,  $J$  = 7.3, 1.4 Hz, 9H), 7.46 (dd,  $J$  = 5.3, 2.1 Hz, 18H), 7.41 (s, 2H), 7.35 (s, 1H), 6.95 (s, 2H), 6.68 (s, 1H), 5.63 (s, 2H), 2.01 (s, 6H), 1.25 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  141.2, 134.6, 133.1, 132.3, 132.2, 132.1, 132.1, 130.9, 130.0, 129.6, 128.7, 128.6, 29.9, 21.3. HRMS calcd for  $\text{C}_{73}\text{H}_{65}\text{N}_2\text{Cl}_2\text{P}_3\text{Ru}$  [ $\text{M}$ ] $^+$  : 1235.2859; found : 1235.2912.

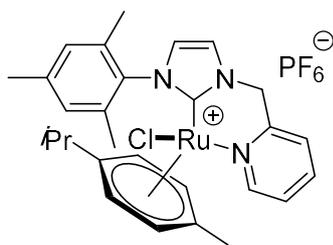
### Dichloro( $\eta^6$ -*p*-cymene)( $\kappa^1$ C-3-mesityl-1-(2-picolyl)imidazol-2-ylidene)ruthenium(II) **36**

General procedure D was performed with ([1-(2-pyridyl)methylene-3-mesityl]imidazolyl-2-ene)silver(I) bromide **27a** (110 mg, 0.24 mmol) and dichloro(*p*-cymene)ruthenium(II) dimer (72.3 mg, 0.12 mmol) to afford ( $\eta^6$ -*p*-cymene)( $\kappa^1$ C-3-mesityl-1-(2-picolyl)imidazol-2-ylidene)ruthenium(II) **36** (125 mg, 0.20 mmol, 83 %) as a dark brown solid.



$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  9.31 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.35 – 7.30 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.70 (t,  $J = 5.1$  Hz, 2H), 5.31 (d,  $J = 5.7$  Hz, 2H), 5.26 (d,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 2.87 (dd,  $J = 13.9, 7.2$  Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.14 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 0.61 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  173.8, 158.4, 157.1, 139.7, 139.6, 138.5, 135.5, 135.2, 130.0, 128.2, 126.6, 126.4, 125.3, 124.9, 124.4, 96.7, 88.3, 87.6, 84.3, 55.6, 31.4, 24.2, 24.1, 21.1, 20.4, 19.7, 18.9, 18.6. HRMS calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{Cl}_2\text{Ru}$  [ $\text{M}$ ] $^+$ : 583.1095; found: 583.1083.

### Chloro( $\eta^6$ -*p*-cymene)( $\kappa^2$ C,N-3-mesityl-1-(2-picolyl)imidazol-2-ylidene)ruthenium(II) hexafluorophosphate(V) **13**

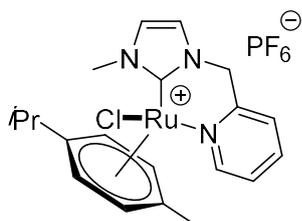


General procedure E was performed with ([1-(2-pyridyl)methylene-3-mesityl]imidazolyl-2-ene)silver(I) bromide **27a** (116.2 mg, 0.25 mmol), dichloro(*p*-cymene)ruthenium(II) dimer (77.0 mg, 0.13 mmol) and potassium hexafluorophosphate (46.3 mg, 0.25 mmol) operated at 25 Hz for 0.25 h to afford chloro( $\eta^6$ -*p*-cymene)( $\kappa^2$ C,N-3-mesityl-1-(2-picolyl)imidazol-2-ylidene)ruthenium(II) hexafluorophosphate(V) **37** (179.0 mg,

0.24 mmol, 97 %) as an orange solid.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  9.34 (d,  $J = 4.7$  Hz, 1H), 7.89 (td,  $J = 7.6, 1.5$  Hz, 1H), 7.69 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 7.35 (t,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 7.05 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.93 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 5.63 (dd,  $J = 10.1, 6.1$  Hz, 2H), 5.53 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1H), 5.27 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 5.19 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.06 (s, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.15 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 0.61 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  174.5, 158.8, 156.5, 139.8, 139.7, 138.5, 135.6, 135.5, 130.1, 128.4, 125.5, 125.2, 124.6, 124.1, 109.4, 96.7, 90.1, 88.7, 87.4, 84.2, 55.3, 31.3, 29.9, 24.1, 21.3, 21.1, 20.3, 19.7, 18.4, 18.3, 17.3.  $^{31}\text{P NMR}$  (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -144.4 (hept,  $J = 712.9$  Hz).  $^{19}\text{F NMR}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -73.4 (d,  $J = 712.9$  Hz). All the resonances of  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{31}\text{P}$  and  $^{19}\text{F}$  NMR spectra were consistent with reported values.<sup>264</sup>

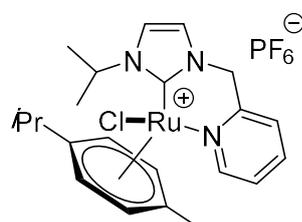
**Chloro( $\eta^6$ -*p*-cymene)( $\kappa^2$ C,N-3-methyl-1-(2-picolyl)imidazol-2-ylidene)ruthenium(II) hexafluorophosphate(V) **38****



General procedure E was performed with ([1-(2-pyridyl)methylene-3-methyl]imidazolyl-2-ene)silver(I) bromide **8a** (93.1 mg, 0.26 mmol), Dichloro(*p*-cymene)ruthenium(II) dimer (79.5 mg, 0.13 mmol) and potassium hexafluorophosphate (21.84 mg, 0.26 mmol) to afford chloro( $\eta^6$ -*p*-cymene)( $\kappa^2$ C,N-3-methyl-1-(2-picolyl)imidazol-2-ylidene)ruthenium(II) hexafluorophosphate(V) **38** (97.0 mg, 0.15 mmol, 59 %) as a brown solid.

**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta$  9.16 (d,  $J$  = 5.3 Hz, 1H), 7.83 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 7.69 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.36 – 7.29 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.64 (dd,  $J$  = 11.3, 6.1 Hz, 2H), 5.58 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 1H), 5.54 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 1H), 5.49 (s, 1H), 5.22 (d,  $J$  = 16.1 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.80 (dt,  $J$  = 13.6, 6.9 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.25 – 1.19 (m, 6H).  **$^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** : 173.6, 157.6, 156.9, 139.6, 126.0, 124.6, 123.7, 123.4, 112.3, 102.0, 87.8, 85.9, 85.7, 85.2, 55.3, 37.9, 31.4, 23.4, 21.8, 18.8.  **$^{31}\text{P}$  NMR (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  -144.4 (hept,  $J$  = 712.9 Hz).  **$^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  -73.4 (d,  $J$  = 712.9 Hz). All the resonances of  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{31}\text{P}$  and  $^{19}\text{F}$  NMR spectra were consistent with reported values.<sup>264</sup>

**Chloro( $\eta^6$ -*p*-cymene)( $\kappa^2$ C,N-3-isopropyl-1-(2-picolyl)imidazol-2-ylidene)ruthenium(II) hexafluorophosphate(V) **39****



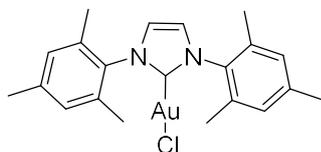
General procedure E was performed with ([1-(2-pyridyl)methylene-3-isopropyl]imidazolyl-2-ene)silver(I) bromide **8c** (97.2 mg, 0.25 mmol), Dichloro(*p*-cymene)ruthenium(II) dimer (76.2 mg, 0.13 mmol) and potassium hexafluorophosphate (46.2 mg, 0.25 mmol) to afford chloro( $\eta^6$ -*p*-cymene)( $\kappa^2$ C,N-3-isopropyl-1-(2-picolyl)imidazol-2-ylidene)ruthenium(II) hexafluorophosphate(V) **39** (103 mg, 0.16

mmol, 62 %) as a pale red solid.

**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta$  9.15 (m, 1H), 7.82 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 1H), 7.75 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.31 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 1H), 7.11 (d,  $J$  = 1.4 Hz, 1H), 5.66 (t,  $J$  = 9.8 Hz, 2H), 5.58 (d,  $J$  = 5.9 Hz, 1H), 5.53 (dd,  $J$  = 9.7, 6.2 Hz, 2H), 5.21 (d,  $J$  = 15.9 Hz, 1H), 4.94 (dt,  $J$  = 13.4, 6.7 Hz, 1H), 2.87 (dt,  $J$  = 13.8, 6.9 Hz, 1H), 2.16 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 3H), 1.59 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3H), 1.40 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3H), 1.20 (m, 6H).  **$^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta$  172.3, 157.4, 157.0, 139.6, 126.1, 124.5, 124.1, 118.5, 111.8, 102.0, 87.6, 86.8, 85.8, 84.1, 55.2, 52.5, 31.4, 24.5, 24.5, 24.1, 21.3, 18.8.  **$^{31}\text{P}$  NMR (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  -144.4 (hept,  $J$  = 712.9 Hz).  **$^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  -73.4 (d,  $J$  = 712.9 Hz). All the resonances of  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{31}\text{P}$  and  $^{19}\text{F}$  NMR spectra were consistent with reported values.<sup>264</sup>

#### d. Copper transmetalation by ball-milling

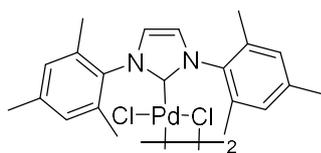
##### [AuCl(IMes)] **41**



[CuCl(IMes)] **21a** (32.7 mg, 0.08 mmol, 1.00 eq) and Chloride(tetrahydrothiophene)gold(I) (29.7 mg, 0.08 mmol, 1.00 eq) were introduced in a 13 mL PTFE grinding bowl with one stainless steel ball (1 cm diameter). Total mass of the reagents has been calculated so that milling load equals 5 mg/mL. The bowl was closed and subjected to grinding in the vibratory ball mill operated at 25 Hz for 0.5 h. Reaction mixture was recovered with 1,3-dioxolane, and filtrated over celite. The solvent was evaporated under vacuum to afford [AuCl(IMes)] **41** (34.3 mg, 0.06 mmol, 80 %) as a yellow solid.

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.09 (s, 2H), 6.99 (s, 4H), 2.34 (s, 6H), 2.10 (s, 12H);  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.5, 139.9, 134.8, 129.6, 122.3, 21.3, 17.9. All the resonances of  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra were consistent with reported values.<sup>253</sup>

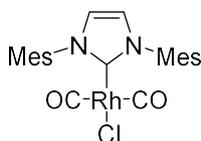
##### [Pd( $\mu$ -Cl)Cl(IMes)]<sub>2</sub> **42**



[CuCl(IMes)] **21a** (28.8 mg, 0.07 mmol, 1.00 eq) and bis(acetonitrile)dichloropalladium(II) (18.6 mg, 0.07 mmol, 1.00 eq) were introduced in a 13 mL PTFE grinding bowl with one stainless steel ball (1 cm diameter). Total mass of the reagents has been calculated so that milling load equals 5 mg/mL. The bowl was closed and subjected to grinding in the vibratory ball mill operated at 25 Hz for 0.75 h. Reaction mixture was recovered with 1,3-dioxolane, and filtrated over celite. The solvent was evaporated, and the powder was washed with water 3 times, then washed with hexane 3 time to afford [Pd( $\mu$ -Cl)Cl(IMes)]<sub>2</sub> **42** (28.2 mg, 0.03 mmol, 84 %) as a yellow solid.

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.54 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.36 (dd,  $J = 21.2, 7.0$ , 2H), 6.98 (s, 2H), 2.85 (broad s, 3H) 2.59 (broad s, 3H), 1.30 (m, 12H), 1.00 (m, 12 H);  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  147.8, 146.6, 146.2, 145.0, 134.2, 132.6, 130.3, 129.5, 125.2, 125.1, 124.7, 124.3, 28.6, 26.3, 23.3, 23.2. All the resonances of  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra were consistent with reported values.<sup>253</sup>

##### [Rh(IMes)(CO)<sub>2</sub>Cl] **43**

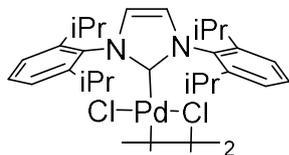


[(IMes)CuCl] **21a** (32.0 mg, 0.08 mmol, 1.00 eq) and Di- $\mu$ -chloro-tetracarbonyldirhodium(I) (15.4 mg, 0.04 mmol, 0.5 eq) were introduced in a 13 mL PTFE grinding bowl with one stainless steel ball (1 cm diameter). Total mass of the reagents has been calculated so that milling load equals 5

mg/mL. The bowl was closed and subjected to grinding in the vibratory ball mill operated at 25 Hz for 30 secondes. Reaction mixture was recovered with 1,3-dioxolane, and filtrated over celite. The solvent was evaporated, and the powder was washed with water 3 times, then washed with hexane 3 time to afford [Rh(IMes)(CO)<sub>2</sub>Cl] **43** (34 mg, 0.07 mmol, 85 %) as a pale brown solid.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.11 (s, 2H), 7.01 (s, 4H), 2.37 (s, 6H), 2.21 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  185.2, 184.8, 183.2, 182.6, 177.9, 177.6, 139.5, 135.4, 135.2, 129.4, 123.9, 21.3, 18.6. All the resonances of  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra were consistent with reported values.<sup>260</sup>

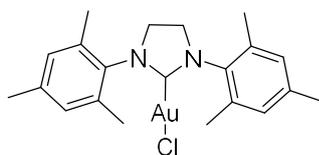
#### **[Pd( $\mu$ -Cl)Cl(IPr)]<sub>2</sub> 44**



[CuCl(IPr)] **21b** (30.9 mg, 0.06 mmol, 1.00 eq) and bis(acetonitrile)dichloropalladium(II) (16.5 mg, 0.06 mmol, 1.00 eq) were introduced in a 10 mL stainless steel grinding bowl with one stainless steel ball (1 cm diameter). Total mass of the reagents has been calculated so that milling load equals 5 mg/mL. The bowl was closed and subjected to grinding in the vibratory ball mill operated at 30 Hz for 1.5 h. Reaction mixture was recovered with 1,3-dioxolane, and filtrated over celite. The solvent was evaporated, and the powder was washed with diethylether 3 times to afford [Pd( $\mu$ -Cl)Cl(IPr)]<sub>2</sub> **44** (32 mg, 0.03 mmmol, 88 %) as a grey solid.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.54 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 4H), 7.39 – 7.28 (m, 8H), 6.98 (s, 4H), 2.85 (s, 4H), 2.59 (s, 4H), 1.30 (d,  $J$  = 56.2 Hz, 12H), 1.00 (d,  $J$  = 37.2 Hz, 12H);  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  147.8, 146.6, 146.2, 134.2, 130.4, 125.3, 124.2, 28.6, 26.3, 23.3, 23.2. All the resonances of  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra were consistent with reported values.<sup>253</sup>

#### **[AuCl(SIMes)] 45**



[CuCl(SIMes)] **22a** (24.2 mg, 0.08 mmol, 1.00 eq) and Chloride(tetrahydrothiophene)gold(I) (23.2 mg, 0.08 mmol, 1.00 eq) were introduced in a 10 mL stainless steel grinding bowl with one stainless steel ball (1 cm diameter). Total mass of the reagents has been calculated so that milling load equals 5 mg/mL. The bowl was closed and subjected to grinding in the vibratory ball mill operated at 30 Hz for 1 h. Reaction mixture was recovered with 1,3-dioxolane, and filtrated over celite. The solvent was evaporated under vacuum and the powder was washed 3 times with diethylether to afford [AuCl(IMes)] **45** (17 mg, 0.03 mmol, 40%) as a red solid.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.94 (s, 4H), 3.99 (s, 4H), 2.31 (s, 12H), 2.29 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  195.0, 139.0, 135.5, 134.6, 129.8, 129.5, 50.7, 21.1, 18.0. All the resonances of  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra were consistent with reported values.<sup>253</sup>

e. Mechanosynthesis of (poly)pyridyl metal complexes

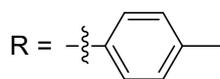
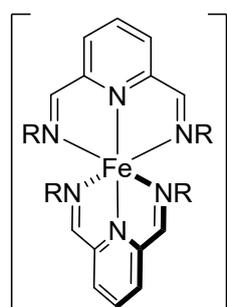
i. Iron complexes

**Family 1**

General procedure F

FeCl<sub>2</sub>·4H<sub>2</sub>O (1.0 eq), corresponding amine (4.0 eq), KPF<sub>6</sub> (2.0 eq) and 2,6-pyridinedicarboxaldehyde (2.0 eq) were introduced in a 15 mL Teflon grinding jar with one stainless steel ball (10 mm diameter). The jar was closed, sealed with parafilm, placed in the vibratory ball-mill and subjected to grinding for 1 h at 30 Hz. The solid was dissolved in a minimum of acetone and then precipitated in ether. After washing with water and ether, the product was dried in vacuo.

**bis((NE)-4-methyl-N-({6-[(E)-N-(4-methylphenyl)carboximidoyl]pyridin-2-yl} methylidene)aniline)iron(II) bis(hexafluorophosphate) 61a**

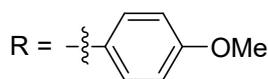
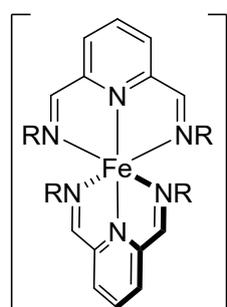


General procedure F was followed with *p*-toluidine (98.2 mg, 0.92 mmol) giving bis((NE)-4-methyl-N-({6-[(E)-N-(4-methylphenyl)carboximidoyl]pyridin-2-yl} methylidene)aniline)iron(II) bis(hexafluorophosphate) **61a** (192 mg, 0.197 mmol, 86%) as a dark blue solid.

<sup>1</sup>H NMR (acetone-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 8.76 (s, 4H), 8.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 4H), 8.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.01 (d, *J* = 7.6 Hz, 8H), 6.52 (d, *J* = 7.9 Hz, 8H), 2.22 (s, 12H). <sup>13</sup>C NMR (acetone-d<sub>6</sub>, 101 MHz) δ 172.0, 160.9, 146.1, 140.6, 138.4, 131.0, 130.5, 121.9, 21.1. <sup>19</sup>F NMR (acetone-d<sub>6</sub>, 376 MHz) δ -73.43 (d, *J* = 706.9 Hz). <sup>31</sup>P NMR (acetone-

d<sub>6</sub>, 162 MHz) δ -142.16 (hept, *J* = 707.9 Hz). All the resonances of <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectra were consistent with reported values.<sup>449</sup>

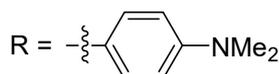
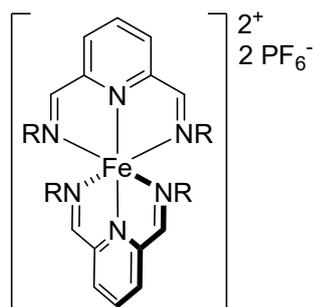
**bis((NE)-4-methyl-N-({6-[(E)-N-(4-methoxyphenyl)carboximidoyl]pyridin-2-yl} methylidene)aniline)iron(II) bis(hexafluorophosphate) 61b**



General procedure F was followed with *p*-anisidine (107.4 mg, 0.87 mmol) giving bis((NE)-4-methyl-N-({6-[(E)-N-(4-methoxyphenyl)carboximidoyl]pyridin-2-yl} methylidene)aniline)iron(II) bis(hexafluorophosphate) **61b** (182 mg, 0.178 mmol, 82%) as a dark blue solid.

$^1\text{H}$  NMR (acetone- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  8.72 (s, 4H), 8.60- 8.58 (m, 4H), 8.55 - 8.51 (m, 2H), 6.71 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 8H), 6.57 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 8H), 3.74 (s, 12H).  $^{13}\text{C}$  NMR (acetone- $d_6$ , 101 MHz)  $\delta$  170.9, 161.7, 161.2, 141.9, 138.5, 130.3, 123.9, 115.7, 56.4.  $^{19}\text{F}$  NMR (acetone- $d_6$ , 376 MHz)  $\delta$  -73.43 (d,  $J$  = 706.9 Hz).  $^{31}\text{P}$  NMR (acetone- $d_6$ , 162 MHz)  $\delta$  -144.35 (hept,  $J$  = 706.3 Hz). All the resonances of  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra were consistent with reported values.<sup>449</sup>

**bis(( $N,N',N,N'$ )- $N,N'$ -(pyridine-2,6-diylbis(methan-1-yl-1-ylidene))bis( $N,N$ -dimethylbenzene-1,4-diamine))iron(II) bis(hexafluorophosphate)**

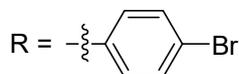
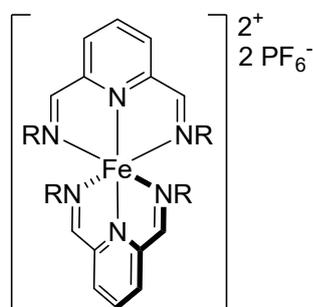


General procedure F was followed with 4-(dimethylamino)aniline (114.3 mg, 0.84 mmol) giving bis(( $N,N',N,N'$ )- $N,N'$ -(pyridine-2,6-diylbis(methan-1-yl-1-ylidene))bis( $N,N$ -dimethylbenzene-1,4-diamine))iron(II) bis(hexafluorophosphate) **61c** (195 mg, 0.184 mmol, 88%) gave as a dark solid.

$^1\text{H}$  NMR (acetone- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  8.56 (s, 4H), 8.48 (s, 6H), 6.42 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 8H), 6.36 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 8H), 2.91 (s, 16H).  $^{13}\text{C}$  NMR (acetone- $d_6$ , 101 MHz)  $\delta$  166.3, 161.3, 152.1, 138.1, 137.5, 128.6, 123.7, 112.5, 40.4.  $^{19}\text{F}$  NMR (acetone- $d_6$ , 376 MHz)  $\delta$  -73.46 (d,  $J$  = 706.9 Hz).  $^{31}\text{P}$  NMR (acetone- $d_6$ , 162 MHz)  $\delta$  -144.33 (hept,  $J$  = 707.9

Hz). All the resonances of  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra were consistent with reported values.<sup>449</sup>

**bis(( $NE$ )-4-methyl- $N$ -({6-[( $E$ )- $N$ -(4-bromophenyl)carboximidoyl]pyridin-2-yl} methylidene)aniline)iron(II) bis(hexafluorophosphate) **61d****



General procedure F was followed with 4-bromoaniline (69.8 mg, 0.40 mmol) giving bis(( $NE$ )-4-methyl- $N$ -({6-[( $E$ )- $N$ -(4-bromophenyl)carboximidoyl]pyridin-2-yl} methylidene)aniline)iron(II) bis(hexafluorophosphate) **61d** (171 mg, 0.139 mmol, 73%) as a dark blue solid.

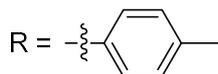
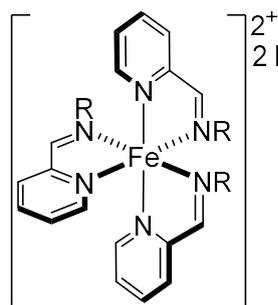
$^1\text{H}$  NMR (acetone- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  8.88 (br. s., 4H), 8.76 - 8.68 (m, 4H), 8.61 (br. s., 2H), 7.41 - 7.32 (m, 8H), 6.68 - 6.59 (m, 8H).  $^{13}\text{C}$  NMR (acetone- $d_6$ , 101 MHz)  $\delta$  : 173.9, 160.8, 147.3, 139.1, 133.8, 131.8, 124.2, 123.7;  $^{19}\text{F}$  NMR (acetone- $d_6$ , 376 MHz)  $\delta$  : -73.34 (d,  $J$  = 706.9 Hz);  $^{31}\text{P}$  NMR (acetone- $d_6$ , 162 MHz)  $\delta$  : -144.38 (hept,  $J$  = 709.6 Hz).

## Family 2

### General procedure G

FeCl<sub>2</sub>·4H<sub>2</sub>O (1 eq), the corresponding amine (3 eq), KPF<sub>6</sub> (2 eq) and pyridinecarboxaldehyde (3 eq) were introduced in a 15 mL Teflon grinding jar with one stainless steel ball (10 mm diameter). The jar was closed, sealed with parafilm, placed in the vibratory ball-mill and subjected to grinding for 1 h at 30 Hz. The solid was dissolved in a minimum of acetone and then precipitated in ether. After washing with water and ether, the product was dried in vacuo.

### **tris(*N*-(*p*-methylphenyl)pyridine-2-aldimine)iron(II) bis(hexafluorophosphate) 62a**

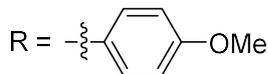
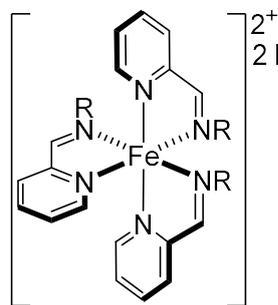


General procedure G was followed with *p*-toluidine (77 mg, 0.72 mmol) to afford a tris(*N*-(*p*-methylphenyl)pyridine-2-aldimine)iron(II) bis(hexafluorophosphate) **62a** (164 mg, 0.175 mmol, 73%) as dark purple solid in a 6:1 *mer/fac* ratio.

<sup>1</sup>H NMR (acetone-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ *mer*: 9.64 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.76 - 8.70 (m, 3H), 8.39 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.23 - 8.17 (m, 3H), 8.07 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.83 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.74 - 7.66 (m, 3H), 7.20 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.03 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.83 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.76 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.23 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.12 (s, 3H). *fac*: 9.14 (s,

3H), 8.88 (d, *J* = 7.9 Hz, 6H), 8.00 (d, *J* = 7.8 Hz, 6H), 7.07 (d, *J* = 8.2 Hz, 6H), 5.48 (d, *J* = 8.1 Hz, 6H), 2.32 (s, 9H). <sup>13</sup>C NMR (acetone-d<sub>6</sub>, 101 MHz) δ *mer*: 174.8, 172.9, 171.5, 159.1, 158.5, 158.4, 156.8, 156.5, 155.9, 149.4, 146.0, 145.0, 139.7, 139.2, 139.1, 138.9, 138.8, 138.6, 131.7, 130.7, 130.3, 130.1, 129.8, 129.5, 129.3, 129.1, 128.8, 122.3, 121.7, 20.0. *fac*: 174.3, 158.8, 155.7, 148.4, 139.2, 138.8, 131.1, 130.1, 129.7, 121.3, 19.9. <sup>19</sup>F NMR (acetone-d<sub>6</sub>, 376 MHz) δ -73.43 (d, *J* = 710.6 Hz). <sup>31</sup>P NMR (acetone-d<sub>6</sub>, 162 MHz) δ -144.37 (hept, *J* = 707.9 Hz). All the resonances of <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectra were consistent with reported values.<sup>374</sup>

### **tris(*N*-(*p*-methoxyphenyl)pyridine-2-aldimine)iron(II) bis(hexafluorophosphate) 62b**



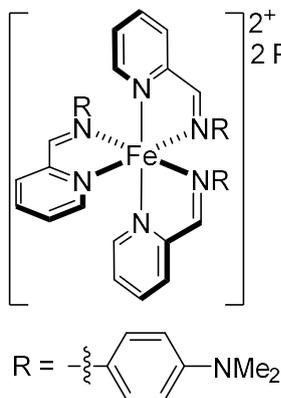
General procedure G was followed with *p*-anisidine (74.1 mg, 0.692 mmol) to afford tris(*N*-(*p*-methoxyphenyl)pyridine-2-aldimine)iron(II) bis(hexafluorophosphate) **62b** (197 mg, 0.200 mmol, 88%) as a dark purple solid in a 12:1 *mer/fac* ratio.

<sup>1</sup>H NMR (acetone-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ *mer*: 9.67 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.85 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.77 - 8.74 (m, 2H), 8.39 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.22 - 8.17 (m, 3H), 8.07 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.82 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.75 - 7.67 (m, 2H), 6.93 - 6.88 (m, 6H), 6.74 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.57 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.37 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 3.75 (s, 6H), 3.66 (s, 3H). *fac*: 9.24 (s, 3H), 8.70 (d, *J* =

7.9 Hz, 6H), 8.48 (t, *J* = 7.8 Hz, 6H), 6.83 (d, *J* = 8.1 Hz, 6H), 5.75 (d, *J* = 8.1 Hz, 6H), 3.80 (s, 9H). <sup>13</sup>C NMR (acetone-d<sub>6</sub>, 101 MHz) δ *mer*: 174.1, 171.8, 170.3, 160.2, 159.9, 159.3, 158.8, 158.5,

157.0, 156.4, 155.9, 145.1, 141.4, 140.4, 139.1, 138.8, 138.7, 131.7, 130.6, 130.0, 129.3, 129.0, 128.8, 124.0, 123.4, 115.0, 114.6, 114.2, 55.3, 55.2. *fac*: 173.7, 160.0, 158.7, 155.9, 139.7, 139.2, 131.3, 130.3, 123.1, 114.5, 55.4. <sup>19</sup>F NMR (acetone-d<sub>6</sub>, 376 MHz) δ -73.41 (d, *J* = 706.9 Hz). <sup>31</sup>P NMR (acetone-d<sub>6</sub>, 162 MHz) δ -144.35 (hept, *J* = 707.9 Hz). All the resonances of <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectra were consistent with reported values.<sup>374</sup>

### tris(*N*-(*p*-dimethylaminophenyl)pyridine-2-alimine)iron(II) bis(hexafluorophosphate) 62c



General procedure G was followed with 4-(dimethylamino)aniline (71.8 mg, 0.67 mmol) to afford tris(*N*-(*p*-dimethylaminophenyl)pyridine-2-alimine)iron(II) bis(hexafluorophosphate) **62c** (220 mg, 0.215 mmol, 96%) as a dark purple solid and only the *mer* isomer.

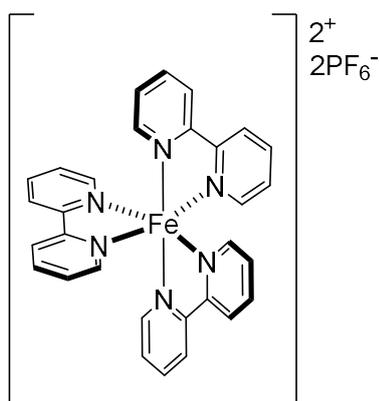
<sup>1</sup>H NMR (acetone-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 9.65 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.78 - 8.70 (m, 3H), 8.34 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 8.19 - 8.10 (m, 2H), 8.09 - 8.05 (m, 1H), 8.04 - 7.98 (m, 2H), 7.76 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.71 - 7.62 (m, 2H), 6.88 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.72 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.62 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.47 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.34 - 6.27 (m, 4H), 2.93 (s, 6H), 2.91 (s, 6H), 2.84 (s, 6H). <sup>13</sup>C NMR (acetone-d<sub>6</sub>, 101 MHz) δ 170.9, 168.3, 167.1, 160.7, 160.2, 159.9, 157.7, 156.5, 156.2, 151.9, 151.7, 151.4, 142.6, 139.5, 139.1, 139.0, 138.5, 137.3, 131.7, 130.3, 129.9, 129.4, 128.8, 128.7, 124.6, 124.3, 112.8, 112.6, 112.1, 40.2, 40.1. <sup>19</sup>F NMR (acetone-d<sub>6</sub>, 376 MHz) δ -73.52 (d, *J* = 706.9 Hz). <sup>31</sup>P NMR (acetone-d<sub>6</sub>, 162 MHz) δ : -144.36 (hept, *J* = 707.9 Hz). All the resonances of <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectra were consistent with reported values.<sup>449</sup>

### Family 3

#### General procedure H

FeSO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O (1.0 eq), the corresponding bipyridine (3.0 eq) and KPF<sub>6</sub> (2.0 eq) were introduced in a 15 mL Teflon grinding jar with one stainless steel ball (10 mm diameter). The jar was closed, sealed with parafilm, placed in the vibratory ball-mill and subjected to grinding for a specific time at 30 Hz. The solid was dissolved in a minimum of acetone and then precipitated in ether. After washing with water and ether, the product was dried in vacuo.

### tris(2,2'-bipyridine)iron(II) bis(hexafluorophosphate) 63a

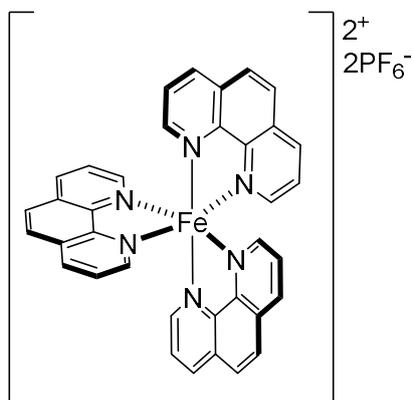


General procedure H was carried out with 2,2-bipyridine (121.9 mg, 0.78 mmol) for 10 minutes and gave tris(2,2'-bipyridine)iron(II) bis(hexafluorophosphate) **63a** (176 mg, 0.216 mmol, 83 % yield) as a red solid.

$^1\text{H}$  NMR (acetone- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  8.84 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 6H), 8.27 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 6H), 7.73 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 6H), 7.58 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (acetone- $d_6$ , 101 MHz)  $\delta$  160.5, 155.3, 140.0, 128.8, 125.1.  $^{19}\text{F}$  NMR (acetone- $d_6$ , 376 MHz)  $\delta$  - 73.48 (d,  $J$  = 706.9 Hz).  $^{31}\text{P}$  NMR (acetone- $d_6$ , 162 MHz)  $\delta$  - 144.38 (hept,  $J$  = 707.9 Hz). All the resonances of  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra were

consistent with reported values.<sup>449</sup>

### tris(1,10-phenanthroline)iron(II) bis(hexafluorophosphate) 63b

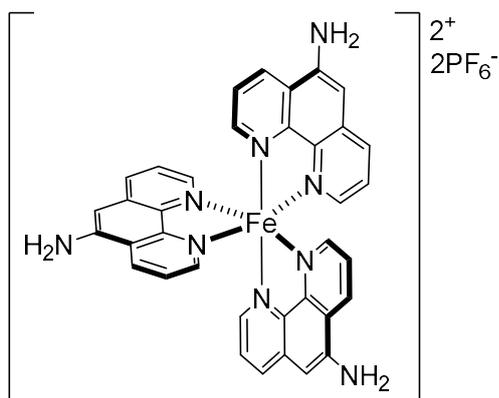


General procedure H was carried out with 1,10-phenanthroline (132.1 mg, 0.73 mmol) for 15 minutes and gave tris(1,10-phenanthroline)iron(II) bis(hexafluorophosphate) **63b** (194 mg, 0.219 mmol, 90 %yield) as a red solid.

$^1\text{H}$  NMR (acetone- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  8.82 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 6H), 8.43 (s, 6H), 8.04 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 6H), 7.79 (dd,  $J$  = 5.2, 8.3 Hz, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (acetone- $d_6$ , 101 MHz)  $\delta$  157.3, 150.9, 138.5, 131.6, 129.2, 127.2.  $^{19}\text{F}$  NMR (acetone- $d_6$ , 376 MHz)  $\delta$  - 73.46 (d,  $J$  = 706.9 Hz).  $^{31}\text{P}$  NMR (acetone- $d_6$ , 162 MHz)  $\delta$  - 144.38 (hept,  $J$  = 707.9 Hz). All the resonances of  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$

NMR spectra were consistent with reported values.<sup>449</sup>

### tris(1,10-phenanthroline-5-amine)iron(II) bis(hexafluorophosphate) 63c



General procedure H was carried out with 1,10-phenanthroline-5-amine (137.9 mg, 0.71 mmol) for 30 minutes and gave tris(1,10-phenanthroline-5-amine)iron(II) bis(hexafluorophosphate) **63c** (218 mg, 0.234 mmol, quantitative yield) as a red solid.

$^1\text{H}$  NMR (acetone- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  8.93 (dd,  $J$  = 3.4, 8.0 Hz, 3H), 8.35 - 8.31 (m, 3H), 8.01 - 7.92 (m, 3H), 7.78 - 7.71 (m, 3H), 7.56 - 7.49 (m, 6H), 7.29 (s, 3H), 6.39 (s, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (acetone- $d_6$ , 101 MHz)  $\delta$  156.5, 151.4, 145.9, 145.1, 134.8, 133.5, 132.9, 126.7, 125.6,

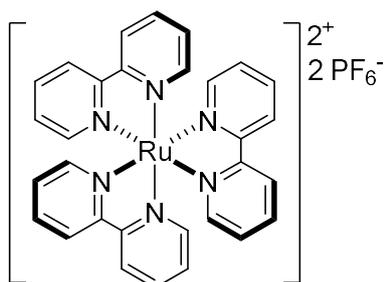
124.3, 103.8.  $^{19}\text{F}$  NMR (acetone- $d_6$ , 376 MHz)  $\delta$  -73.50 (d,  $J$  = 706.9 Hz).  $^{31}\text{P}$  NMR (acetone- $d_6$ , 162 MHz)  $\delta$  -144.37 (hept,  $J$  = 707.9 Hz).

## ii. Ruthenium complexes

### General procedure I

RuCl<sub>3</sub>.xH<sub>2</sub>O (1.0 eq), corresponding bipyridine (4.0 eq), KPF<sub>6</sub> (2.0 eq), EtOH (12.0 eq) and sodium hydroxyde (0.25 eq, 1 M in water) were introduced in a 5 mL WC grinding jar with one WC ball (5 mm diameter). The jar was closed, sealed with parafilm, placed in the vibratory ball-mill and subjected to grinding for 1.5 h at 30 Hz. The solid was dissolved in a minimum of dichloromethane and then filtrated on celite. Solvant was reduced to minimum under reduced pressure, then precipited in Et<sub>2</sub>O, washed with Et<sub>2</sub>O and dried under vacuo.

#### **tris(2,2'-bipyridine)ruthenium(II) bis(hexafluorophosphate) 64**

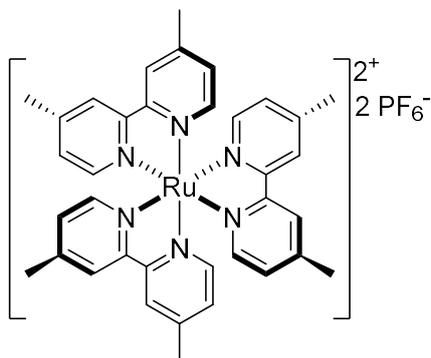


General procedure I was carried out with 2,2'- bipyridine (35.1 mg, 0.23 mmol) to afford tris(2,2'-bipyridine)ruthenium(II) bis(hexafluorophosphate) **64** (46,2 mg, 0,054 mmol, 96%) as a red solid.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, acetone-d<sub>6</sub>) δ 8.82 (d, 2H), 8.21 (t, 2H), 8.06 (d, 2H), 7.58 (d, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 158.2, 152.9, 139.0, 128.8, 125.5. All the resonances of <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR

spectra were consistent with reported values.<sup>438</sup>

#### **tris(4,4'-dimethylbipyridine)ruthenium(II) bis(hexafluorophosphate) 65**

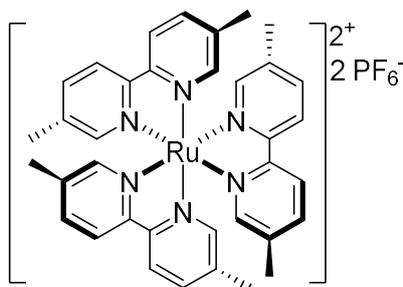


General procedure I was carried out with 4,4'- dimethylbipyridine (51.2 mg, 0.28 mmol) to afford tris(4,4'- dimethylbipyridine)ruthenium(II) bis(hexafluorophosphate) **65** (61,6 mg, 0,065 mmol, 93%) as a dark brown solid.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, acetone-d<sub>6</sub>) δ 8.44 (d, 2H), 8.28 (s, 2H), 7.22 (d, 2H), 2.44 (s, 6H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 157.1, 151.0, 150.2, 128.7, 125.2, 20.5. All the resonances of <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectra were consistent with reported

values.<sup>440</sup>

#### **tris(5,5'-dimethylbipyridine)ruthenium(II) bis(hexafluorophosphate) 66**



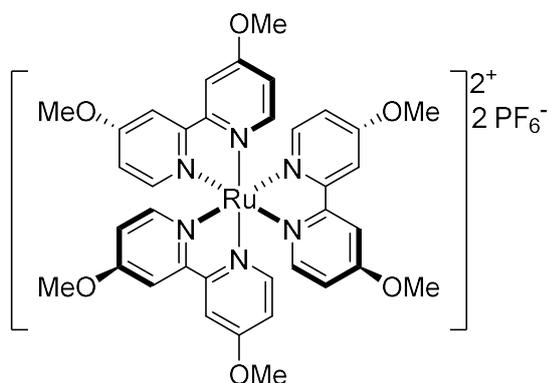
General procedure I was carried out with 5,5'- dimethylbipyridine (38.9 mg, 0.21 mmol) to afford tris(5,5'- dimethylbipyridine)ruthenium(II) bis(hexafluorophosphate) **66** (49.0 mg, 0,052 mmol, 98%) as a grey-brown solid.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, acetone-d<sub>6</sub>) δ 8.62 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.99 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.80 (s, 2H), 2.20 (s, 6H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, acetone-d<sub>6</sub>) δ 170.9, 170.6, 155.7, 152.2, 139.3, 139.0, 124.2, 18.4. All the resonances of <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR

spectra were consistent with reported values.<sup>441</sup>

### tris(4,4'-dimethoxybipyridine)ruthenium(II) bis(hexafluorophosphate) **67**

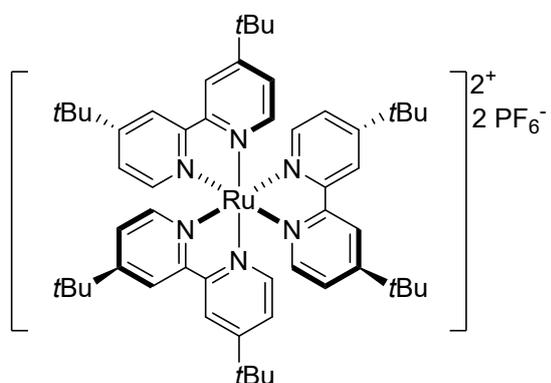
General procedure I was carried out with 4,4'-dimethoxybipyridine (42.7 mg, 0.20 mmol) to afford



tris(4,4'-dimethoxybipyridine)ruthenium(II) bis(hexafluorophosphate) **67** (9.4 mg, 0.009 mmol, 18%) as a red solid.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, acetone- $d_6$ )  $\delta$  8.33 (d, 2H), 7.81 (d, 2H), 7.12 (dd, 2H), 4.05 (s, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.9, 159.5, 153.3, 114.6, 111.9, 57.7. All the resonances of  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra were consistent with reported values.<sup>442-443</sup>

### tris(4,4'-ditert-butylbipyridine)ruthenium(II) bis(hexafluorophosphate) **68**



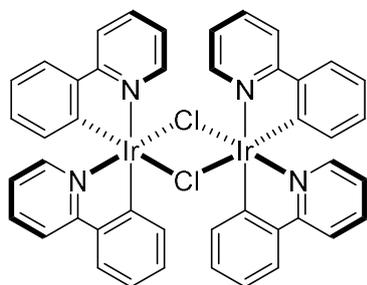
General procedure I was carried out with 4,4'-ditert-butylbipyridine (48.1 mg, 0.18 mmol) to afford

tris(4,4'-ditert-butylbipyridine)ruthenium(II) bis(hexafluorophosphate) **68** (6.7 mg, 0.006 mmol, 12%) as a brown solid.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, acetone- $d_6$ )  $\delta$  8.85 (s, 2H), 7.82 (s, 2H), 7.56 (d, 2H), 1.40 (s, 18H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, acetone- $d_6$ )  $\delta$  167.4, 158.4, 154.5, 150.7, 126.7, 123.3, 47.2, 27.2. All the resonances of  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra were consistent with reported values.<sup>444</sup>

### iii. Iridium complexes

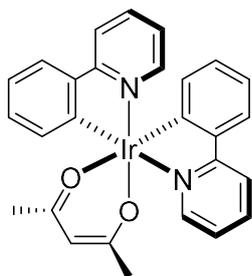
#### *bis*(phenylpyridine)( $\mu$ -chloro)iridium(III) dimer **70**



$\text{IrCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$  (109.4 mg, 0.37 mmol, 1.0 eq) and 2-phenylpyridine (170.6 mg, 1.1 mmol, 3.0 eq) were introduced in a 20 mL WC grinding jar with eighty WC balls (5 mm diameter). The jar was closed, sealed with parafilm, placed in the planetary ball-mill and subjected to grinding for 17.5 h at 800 rpm. The solid was dissolved in a minimum of dichloromethane and then filtrated on celite. Solvent was reduced to minimum under reduced pressure, then precipitated in hexane, washed with EtOH and dried under vacuo to afford *bis*(phenylpyridine)( $\mu$ -chloro)Iridium(III) dimer **70** (61.5 mg, 0.057 mmol, 38%) as a pale yellow solid.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.24 (dd,  $J = 5.7, 0.8$  Hz, 4H), 7.87 (d,  $J = 7.9$  Hz, 4H), 7.73 (td,  $J = 7.8, 1.6$  Hz, 4H), 7.48 (dd,  $J = 7.8, 1.4$  Hz, 4H), 6.81 – 6.68 (m, 8H), 6.56 (td,  $J = 7.7, 1.4$  Hz, 4H), 5.93 (dd,  $J = 7.8, 1.1$  Hz, 4H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.0, 151.5, 144.8, 144.0, 136.6, 130.3, 129.0, 123.6, 122.5, 121.4, 118.7. All the resonances of  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra were consistent with reported values.<sup>445</sup>

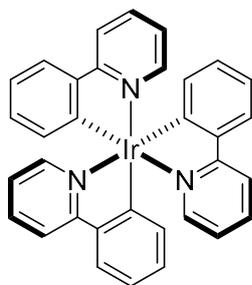
### *bis*(phenylpyridine)(acetylacetonate)iridium(III) **71**



*bis*(phenylpyridine)( $\mu$ -chloro)iridium(III) dimer **70** (45 mg, 0.04 mmol, 1.0 eq), acetylacetonate (12.6 mg, 0.13 mmol, 3.0 eq) and potassium carbonate (17.4 mg, 0.13 mmol, 3 eq) were introduced in a 5 mL WC grinding jar with one WC ball (5 mm diameter). The jar was closed, sealed with parafilm, placed in the vibratory ball-mill and subjected to grinding for 3 h at 30 Hz. The solid was dissolved in a minimum of dichloromethane and then filtrated on celite. Solvent was reduced to minimum under reduced pressure, then precipitated in hexane, washed with EtOH and water and dried under vacuo to afford *bis*(phenylpyridine)(acetylacetonate)iridium(III) **71** (31.3 mg, 0.052 mmol, 79%) as a yellow solid.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{acetone-d}_6$ )  $\delta$  8.55 (d,  $J = 5.8$  Hz, 2H), 8.07 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 7.91 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 7.63 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 7.32 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 6.74 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 6.59 (t,  $J = 5.8$  Hz, 2H), 6.21 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 5.26 (s, 1H), 1.69 (s, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  174.9, 158.4, 138.4, 137.6, 135.3, 127.3, 123.3, 118.9, 114.0, 112.0, 111.0, 108.7, 90.5, 18.5. All the resonances of  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra were consistent with reported values.<sup>445</sup>

### *fac*-tris(phenylpyridine)iridium(III) **69**

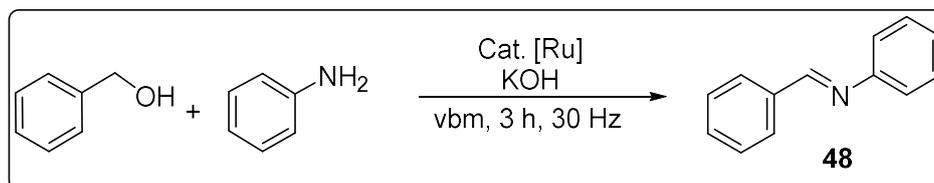


*bis*(phenylpyridine)(acetylacetonate)iridium(III) **71** (42.2 mg, 0.07 mmol, 1.0 eq) and 2-phenylpyridine (32.8 mg, 0.21 mmol, 3 eq) were introduced in a 5 mL WC grinding jar with one WC ball (5 mm diameter). The jar was closed, sealed with parafilm, placed in the vibratory ball-mill and subjected to grinding for 1.5 h at 30 Hz. The solid was dissolved in a minimum of dichloromethane and then filtrated on celite. Solvent was reduced to minimum under reduced pressure, then precipitated in hexane, washed with EtOH and water and dried under vacuo to afford *fac*-tris(phenylpyridine)iridium(III) **69** (8.2 mg, 0.013 mmol, 18%) as a yellow solid.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 8.52 (d, 2H), 7.84 (d, 2H), 7.72 (t, 2H), 7.52 (d, 2H), 7.13 (t, 2H), 6.77 (t, 2H), 6.63 (t, 2H), 6.27 (d, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 156.6, 151.2, 137.3, 134.0, 126.9, 126.4, 119.8, 114.2, 112.3, 110.0, 109.0. All the resonances of  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra were consistent with reported values.<sup>445</sup>

### III- Catalysis experiment

#### a. Hydrogen transfert using ruthenium catalyst



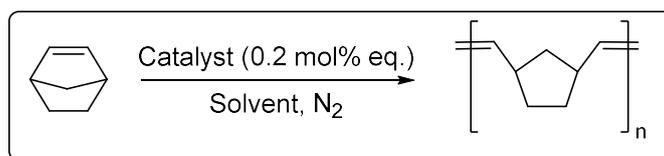
#### Representative procedure

Benzyl alcohol (1.0 eq), aniline (1.0 eq), ruthenium catalyst (5 mol%) and sodium hydroxide (0.5 eq) were introduced in a 13 mL PTFE milling jar with one stainless steel ball (1 cm diameter). Total mass of the reagents was calculated so that milling load equals 15 mg/mL. The jar was closed and subjected to grinding in the vibratory ball mill operated at 30 Hz for 3 h. Small amount of compound **48** was collected to measure the conversion using <sup>1</sup>H NMR.

#### <sup>1</sup>H NMR Data of (E)-N,1-diphenylmethanimine **48**

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.36 (s, 1H), 7.82 (dd, *J* = 6.5, 3.0 Hz, 2H), 7.38 (dd, *J* = 5.0, 1.8 Hz, 3H), 7.30 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.13 (m, 3H).

## b. Ring Opening Metathesis Polymerisation of Norbornene



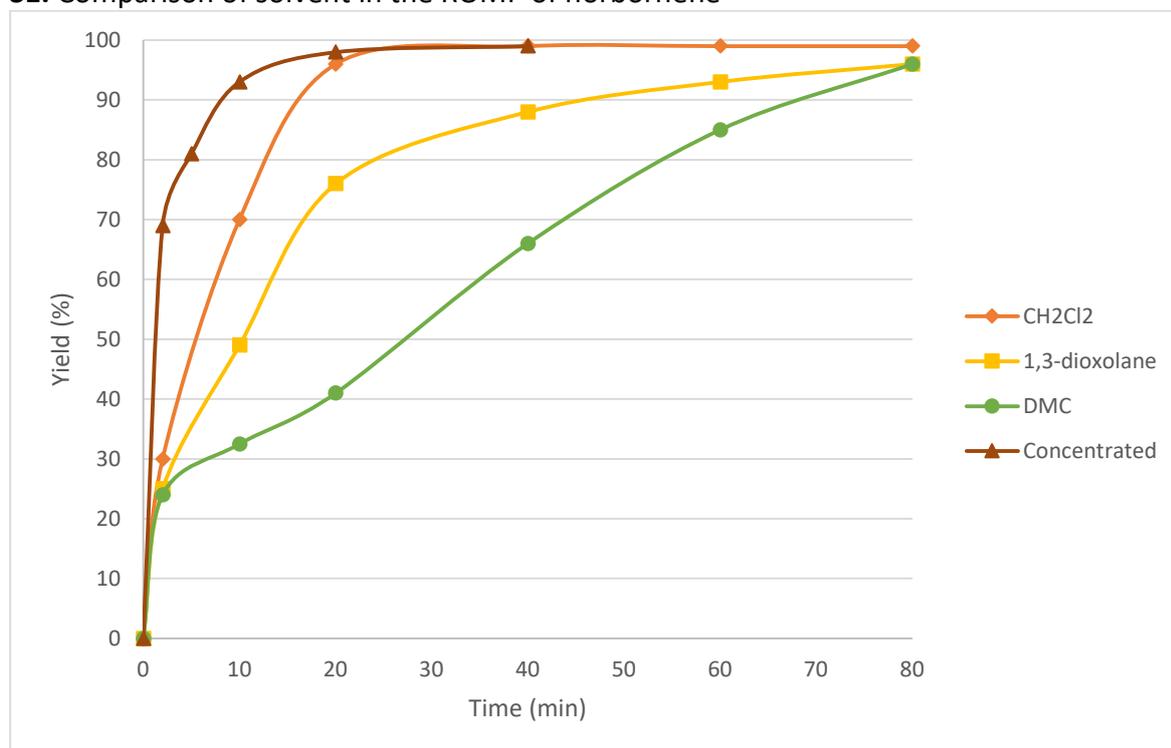
### Representative procedure

In a flame-dried nitrogen-flushed Schlenk tube placed in the dark (aluminium foil), catalyst (0.01 mmol, 0.2 mol% eq.) was dissolved in the anhydrous solvent (0.5 mL). In a separate flame-dried nitrogen-flushed tube, norbornene (500 mg, 5.32 mmol, 1.00 eq.) was dissolved in the same anhydrous solvent (2 mL). The Schlenk tube containing the catalyst was placed under magnetic agitation at 35 °C and the catalyst solution is poured in once. At the end of the reaction, solvent and the unreactive norbornene were removed under *vacuo* to afford polynorbornene (PNBE).

### <sup>1</sup>H NMR Data of polynorbornene

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.34 (broad s, 2H), 5.20 (broad s, 2H), 2.78 (broad s, 2H), 2.43 (broad s, 2H), 1.85 (broad t, 2H, *J* = 1.9 Hz), 1.78 (broad t, 4H, *J* = 1.8 Hz), 1.34 (m, 4H).

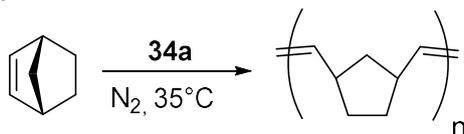
### S1. Comparison of solvent in the ROMP of norbornene<sup>a</sup>



<sup>a</sup> the curves presented herein correspond to the data reported in Table 2.

Of note, the dark red curve corresponds to the conditions reported in the literature for the ROMP of norbornene using in situ generated Noels catalyst.

## S2. Catalytic evaluation of different solvents using **34a**

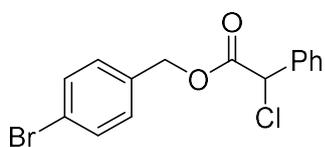


Entry	Solvent	<i>t</i> (min)	Yield (%)
1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	2	30
2		10	70
3		20	96
4		40	99
5		60	99
6		80	99
7	1,3-dioxolane	2	25
8		10	49
9		20	76
10		40	88
11		60	93
12		80	96
13	DMC	2	24
14		10	33
15		20	41
16		40	66
17		60	85
18		80	96
19 <sup>a</sup>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	2	69
20 <sup>a</sup>		5	81
21 <sup>a</sup>		10	93
22 <sup>a</sup>		20	99
23 <sup>a</sup>		40	99

<sup>a</sup> Reaction conditions: norbornene (250 mg, 2.66 mmol, 1.00 eq), **4a** (6.4 mg, 0.01 mmol, 0.4 mol% eq.), solvent (2.5 mL), N<sub>2</sub>, 35 °C.

### c. Photocatalysis experiments

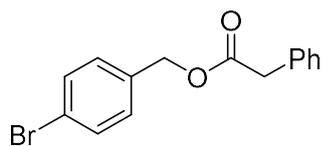
#### Mecanosynthesis of 4-bromobenzyl 2-chloro-2-phenylacetate **23**



4-bromobenzylalcohol (49.2 mg, 0.26 mmol, 1.0 eq), 2-chloro-2-phenylacetyl chloride (49.8 mg, 0.26 mmol, 1.0 eq) and sodium carbonate (30.3 mg, 0.28 mmol, 1.1 eq) were introduced in a 5 mL WC grinding jar with one WC ball (5 mm diameter). The jar was closed, sealed with parafilm, placed in the vibratory ball-mill and subjected to grinding for 1.5 h at 30 Hz. The solid was dissolved in dichloromethane, filtrated on celite and extracted with H<sub>2</sub>O and Et<sub>2</sub>O. Aqueous phase was washed with Et<sub>2</sub>O, then organic phases were collected, dried on MgSO<sub>4</sub> and evaporated under reduced pressure to afford 4-bromobenzyl 2-chloro-2-phenylacetate (58.1 mg, 0.171 mmol, 94%) as a grey-white solid.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.50-7.42 (m, 7H), 7.14-7.12 (m, 2H), 5.39 (s, 1H), 5.16 (d, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.1, 135.6, 134.1, 131.8, 129.8, 129.5, 129.0, 128.1, 122.6, 67.1, 59.1. All the resonances of <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectra were consistent with reported values.<sup>377</sup>

#### Procedure for the photocatalyzed reductive dehalogenation in vibratory ball mill.



4-bromobenzyl 2-chloro-2-phenylacetate **23** (1.0 eq), DIPEA (2 eq), Hantzsch ester (1.1 eq) and the catalyst (2.5 – 10 mol%) were introduced in a 15 mL PMMA grinding jar with one stainless steel ball (1 cm diameter). The jar was put under inerte atmosphere of N<sub>2</sub>. Reactor was closed, placed in the vibratory ball-mill and subjected to grinding at 30 Hz under blue LEDs irradiation for a certain amount of time. The solid was dissolved in dichloromethane, filtrated on celite and extracted with H<sub>2</sub>O and Et<sub>2</sub>O. Aqueous phase was washed with Et<sub>2</sub>O, then organic phases were collected, dried on MgSO<sub>4</sub> and evaporated under reduced pressure. Product was purified using Flash chromatography (hexane/EtOAc 90:10) to afford 4-bromobenzyl 2-phenylacetate **24**.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.47-7.16 (m, 9H), 5.07 (s, 2H), 3.67 (s, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.3, 134.8, 133.7, 131.7, 129.8, 129.3, 128.6, 127.2, 122.2, 65.8, 41.3. All the resonances of <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectra were consistent with reported values.<sup>377</sup>

## IV- Biological tests

**Table 5** : Biological activity against HCT116 carcinoma cells

Entry	Complex	% inhibition at		
		$10^{-5}$ M	$10^{-6}$ M	IC <sub>50</sub> (nM)
1	<b>2a</b>	100 ± 0.1	88 ± 1	259 ± 37.3
2	<b>2b</b>	99 ± 0.1	91 ± 1	96.8 ± 2.9
3	<b>2c</b>	100 ± 0.1	88 ± 1	616 ± 5.3
4	<b>2d</b>	11 ± 2	11 ± 3	n.d. <sup>a</sup>
5	<b>2e</b>	8 ± 2	2 ± 1	n.d. <sup>a</sup>
6	<b>4a</b>	100 ± 0.1	83 ± 1	35.4 ± 0.9
7	<b>4b</b>	100 ± 0.1	85 ± 0.9	24.9 ± 3.2
8	<b>4c</b>	99 ± 0.3	91 ± 0.4	174 ± 48.8
9	<b>4f</b>	27 ± 1	9 ± 1	n.d. <sup>a</sup>
10	<b>4g</b>	98 ± 0.3	12 ± 1	2181 ± 276
11	<b>4h</b>	100 ± 1	39 ± 3	293 ± 60
12	<b>4i</b>	99 ± 0.1	8 ± 1	n.d. <sup>a</sup>
13	<b>5a</b>	93 ± 0.2	88 ± 0.6	35.6 ± 2
14	<b>5b</b>	86 ± 0.2	89 ± 1	42.2 ± 2.4
15	<b>5c</b>	76 ± 4	23 ± 5	n.d. <sup>a</sup>
16	<b>5d</b>	95 ± 0.6	86 ± 1	21 ± 1.6
17	<b>5e</b>	99 ± 0.1	40 ± 5	n.d. <sup>a</sup>
18	<b>5f</b>	100 ± 0.1	71 ± 3	163 ± 44
19	Doxorubicin			810 ± 110

<sup>a</sup>n.d. = not determined.

# Références

1. Consoglobe Les rejets toxiques dans les océans et les rivières. <https://www.planetoscope.com/eau-océans/145-dechets-toxiques-industriels-rejetes-dans-l-eau-et-les-océans.html> (accessed January 21, 2021).
2. Dixneuf, P. H.; Soulé, J.-F., *Organometallics for green catalysis*. 2019.
3. Sigel, A.; Sigel, H.; Sigel, R. K. O. Organometallics in Environment and Toxicology. <https://www.degruyter.com/doc/cover/9783110436600.jpg>.
4. Organometallic Complexes in Organic Synthesis Examples of Applications. In *Organometallic Chemistry and Catalysis*, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 2007; pp 489-531.
5. Pérez, P. J. Advances in Organometallic Chemistry. <https://public.ebookcentral.proquest.com/choice/publicfullrecord.aspx?p=5769901>.
6. Biju, A. T.; Breslow, R.; Wiley, V. C. H., *N-heterocyclic carbenes in organocatalysis : with a foreword by Ronald Breslow*. 2019.
7. Chunqi, H.; Xin, L.; Wei, W.; Ruoyu, Z.; Liping, D., Metal-N-Heterocyclic Carbene Complexes as Anti-Tumor Agents. *Current Medicinal Chemistry* **2014**, *21* (10), 1220-1230.
8. Lazreg, F.; Nahra, F.; Cazin, C. S. J., Copper–NHC complexes in catalysis. *Coordination Chemistry Reviews* **2015**, *293-294*, 48-79.
9. Wang, W.; Cui, L.; Sun, P.; Shi, L.; Yue, C.; Li, F., Reusable N-Heterocyclic Carbene Complex Catalysts and Beyond: A Perspective on Recycling Strategies. *Chemical Reviews* **2018**.
10. Hameury, S.; de Fremont, P.; Braunstein, P., Metal complexes with oxygen-functionalized NHC ligands: synthesis and applications. *Chemical Society Reviews* **2017**.
11. Delaude, L.; Demonceau, A.; Noels, A. F., Visible light induced ring-opening metathesis polymerisation of cyclooctene. *Chemical Communications* **2001**, (11), 986-987.
12. IUPAC; Terminology, C. o. C., Mechano-chemical reaction. *Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997)* **2009**.
13. Varma, R. S., "Greener" chemical syntheses using mechanochemical mixing or microwave and ultrasound irradiation. *Green Chemistry Letters and Reviews* **2007**, *1* (1), 37-45.
14. Ultrasonic Reactions. In *Green Techniques for Organic Synthesis and Medicinal Chemistry*, pp 343-361.
15. Howard, J.; Cao, Q.; Browne, D. L., Mechanochemistry as an emerging tool for molecular synthesis: what can it offer? *Chemical Science* **2018**, *9* (12), 3080-3094.
16. James, S. L.; Adams, C. J.; Bolm, C.; Braga, D.; Collier, P.; Friščić, T.; Grepioni, F.; Harris, K. D. M.; Hyett, G.; Jones, W.; Krebs, A.; Mack, J.; Maini, L.; Orpen, A. G.; Parkin, I. P.; Shearouse, W. C.; Steed, J. W.; Waddell, D. C., Mechanochemistry: opportunities for new and cleaner synthesis. *Chemical Society Reviews* **2012**, *41* (1), 413-447.
17. Stolle, A.; Szuppa, T.; Leonhardt, S. E. S.; Ondruschka, B., Ball milling in organic synthesis: solutions and challenges. *Chemical Society Reviews* **2011**, *40* (5), 2317-2329.
18. Takacs, L., The historical development of mechanochemistry. *Chemical Society Reviews* **2013**, *42* (18), 7649-7659.
19. Takacs, L., The mechanochemical reduction of AgCl with metals. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry* **2007**, *90* (1), 81-84.
20. Ling, A. R.; Baker, J. L., XCVI.—Halogen derivatives of quinone. Part III. Derivatives of quinhydrone. *Journal of the Chemical Society, Transactions* **1893**, *63* (0), 1314-1327.
21. Munir, K.; Kingshott, P.; Wen, C., Carbon Nanotube Reinforced Titanium Metal Matrix Composites Prepared by Powder Metallurgy—A Review. *Critical Reviews in Solid State and Material Sciences* **2014**, *40*.

22. Yeboue, Y.; Gallard, B.; Le Moigne, N.; Jean, M.; Lamaty, F.; Martinez, J.; Métro, T.-X., Peptide Couplings by Reactive Extrusion: Solid-Tolerant and Free from Carcinogenic, Mutagenic and Reprotoxic Chemicals. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering* **2018**, *6* (12), 16001-16004.
23. Crawford, D. E.; James, S. L.; McNally, T., Use of Batch Mixing To Investigate the Continuous Solvent-Free Mechanical Synthesis of OLED Materials by Twin-Screw Extrusion (TSE). *ACS Sustainable Chemistry & Engineering* **2018**, *6* (1), 193-201.
24. Crawford, D. E.; Miskimmin, C. K.; Cahir, J.; James, S. L., Continuous multi-step synthesis by extrusion – telescoping solvent-free reactions for greater efficiency. *Chemical Communications* **2017**, *53* (97), 13067-13070.
25. Crawford, D.; Casaban, J.; Haydon, R.; Giri, N.; McNally, T.; James, S. L., Synthesis by extrusion: continuous, large-scale preparation of MOFs using little or no solvent. *Chemical Science* **2015**, *6* (3), 1645-1649.
26. Prasad, D. V. N.; Theuerkauf, J., Effect of Grinding Media Size And Chamber Length on Grinding in a Spex Mixer Mill. *Chemical Engineering & Technology* **2009**, *32* (7), 1102-1106.
27. Takacs, L.; McHenry, J. S., Temperature of the milling balls in shaker and planetary mills. *Journal of Materials Science* **2006**, *41* (16), 5246-5249.
28. Kulla, H.; Wilke, M.; Fischer, F.; Rollig, M.; Maierhofer, C.; Emmerling, F., Warming up for mechanosynthesis - Temperature development in ball mills during synthesis. *Chemical Communications* **2017**.
29. Fischer, F.; Wenzel, K.-J.; Rademann, K.; Emmerling, F., Quantitative determination of activation energies in mechanochemical reactions. *Physical Chemistry Chemical Physics* **2016**, *18* (33), 23320-23325.
30. Gracin, D.; Štrukil, V.; Friščić, T.; Halasz, I.; Užarević, K., Laboratory Real-Time and In Situ Monitoring of Mechanochemical Milling Reactions by Raman Spectroscopy. *Angewandte Chemie International Edition* **2014**, *53* (24), 6193-6197.
31. Hattrick-Simpers, J. R.; Maslar, J. E.; Niemann, M. U.; Chiu, C.; Srinivasan, S. S.; Stefanakos, E. K.; Bendersky, L. A., Raman spectroscopic observation of dehydrogenation in ball-milled LiNH<sub>2</sub>-LiBH<sub>4</sub>-MgH<sub>2</sub> nanoparticles. *International Journal of Hydrogen Energy* **2010**, *35* (12), 6323-6331.
32. McKissic, K. S.; Caruso, J. T.; Blair, R. G.; Mack, J., Comparison of shaking versus baking: further understanding the energetics of a mechanochemical reaction. *Green Chemistry* **2014**, *16* (3), 1628-1632.
33. Halasz, I.; Friščić, T.; Kimber, S. A. J.; Užarević, K.; Puškarić, A.; Mottillo, C.; Julien, P.; Štrukil, V.; Honkimäki, V.; Dinnebier, R. E., Quantitative in situ and real-time monitoring of mechanochemical reactions. *Faraday Discussions* **2014**, *170* (0), 203-221.
34. Halasz, I.; Puškarić, A.; Kimber, S. A. J.; Beldon, P. J.; Belenguer, A. M.; Adams, F.; Honkimäki, V.; Dinnebier, R. E.; Patel, B.; Jones, W.; Štrukil, V.; Friščić, T., Real-Time In Situ Powder X-ray Diffraction Monitoring of Mechanochemical Synthesis of Pharmaceutical Cocrystals. *Angewandte Chemie International Edition* **2013**, *52* (44), 11538-11541.
35. Friščić, T.; Halasz, I.; Beldon, P. J.; Belenguer, A. M.; Adams, F.; Kimber, S. A. J.; Honkimäki, V.; Dinnebier, R. E., Real-time and in situ monitoring of mechanochemical milling reactions. *Nature Chemistry* **2013**, *5* (1), 66-73.
36. Julien, P. A.; Mottillo, C.; Friščić, T., Metal-organic frameworks meet scalable and sustainable synthesis. *Green Chemistry* **2017**, *19* (12), 2729-2747.
37. Friščić, T., Chapter 7 Ball-milling Mechanochemical Synthesis of Coordination Bonds: Discrete Units, Polymers and Porous Materials. In *Ball Milling Towards Green Synthesis: Applications, Projects, Challenges*, The Royal Society of Chemistry: 2015; pp 151-189.
38. Bowmaker, G. A., Solvent-assisted mechanochemistry. *Chemical Communications* **2013**, *49* (4), 334-348.
39. Friščić, T.; Mottillo, C.; Titi, H. M., Mechanochemistry for Synthesis. *Angewandte Chemie International Edition* **2020**, *59* (3), 1018-1029.

40. Tan, D.; Loots, L.; Friščić, T., Towards medicinal mechanochemistry: evolution of milling from pharmaceutical solid form screening to the synthesis of active pharmaceutical ingredients (APIs). *Chemical Communications* **2016**, 52 (50), 7760-7781.
41. Kaupp, G., Waste-free large-scale syntheses without auxiliaries for sustainable production omitting purifying workup. *CrystEngComm* **2006**, 8 (11), 794-804.
42. Hernández, J. G.; Bolm, C., Altering Product Selectivity by Mechanochemistry. *The Journal of Organic Chemistry* **2017**, 82 (8), 4007-4019.
43. Dasari, S.; Bernard Tchounwou, P., Cisplatin in cancer therapy: Molecular mechanisms of action. *European Journal of Pharmacology* **2014**, 740, 364-378.
44. Kim, H.-K.; Lee, G. H.; Chang, Y., Gadolinium as an MRI contrast agent. *Future Medicinal Chemistry* **2018**, 10 (6), 639-661.
45. Ogawa, S.; Kimata, M., Metal-Insulator-Metal-Based Plasmonic Metamaterial Absorbers at Visible and Infrared Wavelengths: A Review. *Materials* **2018**, 11 (3), 458.
46. Anastas, P.; Eghbali, N., Green Chemistry: Principles and Practice. *Chemical Society Reviews* **2010**, 39 (1), 301-312.
47. Anastas, P. T.; Warner, J. C., Green Chemistry: Theory and Practice. *Green Chemistry: Theory and Practice Oxford University Press: New York* **1998**, 30.
48. Beillard, A.; Bantreil, X.; Métro, T.-X.; Martinez, J.; Lamaty, F., Alternative Technologies That Facilitate Access to Discrete Metal Complexes. *Chemical Reviews* **2019**, 119 (12), 7529-7609.
49. Ameta, S. C.; Ameta, R.; Ameta, G., *Sonochemistry: An Emerging Green Technology*. Apple Academic Press: 2018.
50. Cambié, D.; Bottecchia, C.; Straathof, N. J. W.; Hessel, V.; Noël, T., Applications of Continuous-Flow Photochemistry in Organic Synthesis, Material Science, and Water Treatment. *Chemical Reviews* **2016**, 116 (17), 10276-10341.
51. Rodríguez, A.; García-Vázquez, J. A., Review. *Coordination Chemistry Reviews* **2015**, 303 (Complete), 42-85.
52. Taichi, A.; Akira, M.; Yuji, K.; Hideo, K., Microwave-Assisted Synthesis of Metal Complexes. *Mini-Reviews in Organic Chemistry* **2011**, 8 (3), 315-333.
53. Hoffmann, N., Photochemical Reactions as Key Steps in Organic Synthesis. *Chemical Reviews* **2008**, 108 (3), 1052-1103.
54. Boyde, N. C.; Rightmire, N. R.; Bierschenk, E. J.; Steelman, G. W.; Hanusa, T. P.; Brennessel, W. W., Reaction environment and ligand lability in group 4 Cp<sub>2</sub>MX<sub>2</sub> (X, Y = Cl, OtBu) complexes. *Dalton Transactions* **2016**, 45 (46), 18635-18642.
55. Makhaev, V. D.; Petrova, L. A., Mechanochemical synthesis of vanadium(III) β-diketonates. *Russian Journal of General Chemistry* **2017**, 87 (6), 1105-1109.
56. Borisov, A. P.; Petrova, L. A.; Karpova, T. P.; Makhaev, V. D., Solid-state mechanochemical synthesis of tris(4-imino-2-pentanonato)chromium, Cr[CH<sub>3</sub>C(NH)CHC(O)CH<sub>3</sub>]<sub>3</sub>. *Russian Chemical Bulletin* **1994**, 43 (12), 2107-2109.
57. Užarević, K.; Rubčić, M.; Radić, M.; Puškarić, A.; Cindrić, M., Mechanosensitive metal–ligand bonds in the design of new coordination compounds. *CrystEngComm* **2011**, 13 (13), 4314-4323.
58. Užarević, K.; Rubčić, M.; Đilović, I.; Kokan, Z.; Matković-Čalogović, D.; Cindrić, M., Concomitant Conformational Polymorphism: Mechanochemical Reactivity and Phase Relationships in the (Methanol)cis-dioxo(N-salicylidene-2-amino-3-hydroxypyridine)molybdenum(VI) Trimorph. *Crystal Growth & Design* **2009**, 9 (12), 5327-5333.
59. Cindrić, M.; Pavlović, G.; Katava, R.; Agustin, D., Towards a global greener process: from solvent-less synthesis of molybdenum(vi) ONO Schiff base complexes to catalyzed olefin epoxidation under organic-solvent-free conditions. *New Journal of Chemistry* **2017**, 41 (2), 594-602.
60. Shaw, T. E.; Mathivathanan, L.; Jurca, T., One-Pot, One-Step Precatalysts through Mechanochemistry. *Organometallics* **2019**, 38 (21), 4066-4070.

61. Hernández, J. G.; Macdonald, N. A. J.; Mottillo, C.; Butler, I. S.; Friščić, T., A mechanochemical strategy for oxidative addition: remarkable yields and stereoselectivity in the halogenation of organometallic Re(i) complexes. *Green Chemistry* **2014**, *16* (3), 1087-1092.
62. Hernández, J. G.; Butler, I. S.; Friščić, T., Multi-step and multi-component organometallic synthesis in one pot using orthogonal mechanochemical reactions. *Chemical Science* **2014**, *5* (9), 3576-3582.
63. Makhaev, V. D.; Borisov, A. P.; Petrova, L. A., Solid-state mechanochemical synthesis of ferrocene. *Journal of Organometallic Chemistry* **1999**, *590* (2), 222-226.
64. Ombaka, L. M.; Ndungu, P. G.; Omondi, B.; Nyamori, V. O., Mechanochemical synthesis and spectroscopic properties of 1,1'-ferrocenyldiacrylonitriles: the effect of para-substituents. *Journal of Coordination Chemistry* **2014**, *67* (11), 1905-1922.
65. Nieto, D.; Bruña, S.; Montero-Campillo, M. M.; Perles, J.; González-Vadillo, A. M. a.; Méndez, J.; Mo, O.; Cuadrado, I., Mechanochemical and silica gel-mediated formation of highly electron-poor 1-cyanocarbonylferrocene. *Chemical Communications* **2013**, *49* (84), 9785-9787.
66. Kleyi, P. E.; McClelland, C. W.; Gerber, T. I. A., Solvent-free synthesis of bisferrocenylimines and their rhodium(I) complexes. *Polyhedron* **2010**, *29* (3), 1095-1101.
67. Imrie, C.; Kleyi, P.; Nyamori, V. O.; Gerber, T. I. A.; Levendis, D. C.; Look, J., Further solvent-free reactions of ferrocenylaldehydes: Synthesis of 1,1'-ferrocenyldiimines and ferrocenylacrylonitriles. *Journal of Organometallic Chemistry* **2007**, *692* (16), 3443-3453.
68. Imrie, C.; Nyamori, V. O.; Gerber, T. I. A., Solvent-free synthesis of ferrocenylimines. *Journal of Organometallic Chemistry* **2004**, *689* (9), 1617-1622.
69. Braga, D.; D'Addari, D.; Polito, M.; Grepioni, F., Mechanically Induced Expeditious and Selective Preparation of Disubstituted Pyridine/Pyrimidine Ferrocenyl Complexes. *Organometallics* **2004**, *23* (11), 2810-2812.
70. Braga, D.; Maini, L.; Polito, M.; Mirolo, L.; Grepioni, F., Assembly of Hybrid Organic–Organometallic Materials through Mechanochemical Acid–Base Reactions. *Chemistry – A European Journal* **2003**, *9* (18), 4362-4370.
71. Braga, D.; Maini, L.; Polito, M.; Mirolo, L.; Grepioni, F., Mechanochemical assembly of hydrogen bonded organic-organometallic solid compounds. *Chemical Communications* **2002**, (24), 2960-2961.
72. Braga, D.; Giaffreda, S. L.; Grepioni, F.; Palladino, G.; Polito, M., Mechanochemical assembly of hybrid organic–organometallic materials. Solid–solid reactions of 1,1'-di-pyridyl-ferrocene with organic acids. *New Journal of Chemistry* **2008**, *32* (5), 820-828.
73. Braga, D.; Giaffreda, S. L.; Grepioni, F., Solid-state preparation of hybrid organometallic–organic macrocyclic adducts with long chain dicarboxylic acids. *Chemical Communications* **2006**, (37), 3877-3879.
74. Giri, C.; Sahoo, P. K.; Puttreddy, R.; Rissanen, K.; Mal, P., Solvent-Free Ball-Milling Subcomponent Synthesis of Metallosupramolecular Complexes. *Chemistry – A European Journal* **2015**, *21* (17), 6390-6393.
75. Tan, Y.-H.; Yang, L.-F.; Cao, M.-L.; Wu, J.-J.; Ye, B.-H., Liquid-assisted solid-state reaction: assembly of (6,3) and (10,3) hydrogen-bonded networks based on [M(Hbiim)<sub>3</sub>] by oxidation of [M(H<sub>2</sub>biim)<sub>3</sub>]<sup>2+</sup> complexes in the presence of acetate anions. *CrystEngComm* **2011**, *13* (14), 4512-4518.
76. Mukherjee, N.; Marczyk, A.; Szczepaniak, G.; Sytniczuk, A.; Kajetanowicz, A.; Grela, K., A Gentler Touch: Synthesis of Modern Ruthenium Olefin Metathesis Catalysts Sustained by Mechanical Force. *ChemCatChem* **2019**, *11* (21), 5362-5369.
77. Ogawa, M.; Hashizume, T.; Kuroda, K.; Kato, C., Intercalation of 2,2'-bipyridine and complex formation in the interlayer space of montmorillonite by solid-solid reactions. *Inorganic Chemistry* **1991**, *30* (3), 584-585.
78. Pétry, N.; Vanderbeeken, T.; Malher, A.; Bringer, Y.; Retailleau, P.; Bantreil, X.; Lamaty, F., Mechanosynthesis of sydnone-containing coordination complexes. *Chemical Communications* **2019**, *55* (64), 9495-9498.

79. Gomes, C. S. B.; Gomes, P. T.; Duarte, M. T.,  $\alpha$ -Diimine transition-metal complexes: Mechanochemistry – A new synthetic approach. *Journal of Organometallic Chemistry* **2014**, *760*, 101-107.
80. Cinčić, D.; Kaitner, B., Schiff base derived from 2-hydroxy-1-naphthaldehyde and liquid-assisted mechanochemical synthesis of its isostructural Cu(ii) and Co(ii) complexes. *CrystEngComm* **2011**, *13* (13), 4351-4357.
81. Braga, D.; Maini, L.; Polito, M.; Grepioni, F., Unexpected solid–solid reaction upon preparation of KBr pellets and its exploitation in supramolecular cation complexation. *Chemical Communications* **2002**, (20), 2302-2303.
82. Chen, T.; Liang, B.; Xin, X., Studies on Solid–Solid Reactions between 4-Methylbenzenamine and CuCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O, CoCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O, and NiCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O. *Journal of Solid State Chemistry* **1997**, *132* (2), 291-293.
83. Ni, J.; Pan, Y.-Z.; Wei, Z.-R.; Cong, Q.; Zhang, D.; Wang, Y.-G.; Liu, X.-Y., The structures, solvent-free synthesis and interconversions of the complexes [MCl<sub>2</sub>(CEAP)<sub>2</sub>] and their hydrogen-bonded salts [CEAPH]<sub>2</sub>[MCl<sub>4</sub>] {M=Zn, Co and Hg, CEAP=4-[N,N-bis(2-cyanoethyl)amino]pyridine}. *Inorganic Chemistry Communications* **2013**, *30*, 17-20.
84. Tigineh, G. T.; Liu, L.-K., Studies on Mechanochemistry: Solid Coordination Compounds from Primary Aromatic Amines and Cobalt(II) Chloride Hexahydrate. *Journal of the Chinese Chemical Society* **2014**, *61* (11), 1180-1187.
85. Hernández, J. G.; Bolm, C., [Cp\*RhCl<sub>2</sub>]<sub>2</sub>: Mechanochemical synthesis and applications in C-H bond functionalisations under ball-milling conditions. *Chemical Communications* **2015**, *51* (63), 12582-12584.
86. Schumacher, C.; Crawford, D. E.; Raguž, B.; Glaum, R.; James, S. L.; Bolm, C.; Hernández, J. G., Mechanochemical dehydrocoupling of dimethylamine borane and hydrogenation reactions using Wilkinson's catalyst. *Chemical Communications* **2018**, *54* (60), 8355-8358.
87. Tella, A. C.; Eke, U. B.; Owalude, S. O., Solvent-free mechanochemical synthesis and X-ray studies of Cu(II) and Ni(II) complexes of 5-(3,4,5-Trimethoxybenzyl)pyrimidine-2,4-diamine (Trimethoprim) in a ball-mill. *Journal of Saudi Chemical Society* **2016**, *20*, S376-S381.
88. Batisai, E.; Lusi, M.; Jacobs, T.; Barbour, L. J., A mechanochemically synthesised solid solution enables engineering of the sorption properties of a Werner clathrate. *Chemical Communications* **2012**, *48* (100), 12171-12173.
89. Cindrić, M.; Uzelac, M.; Cinčić, D.; Halasz, I.; Pavlović, G.; Hrenar, T.; Ćurić, M.; Kovačević, D., Three routes to nickel(ii) salicylaldehyde 4-phenyl and 4-methylthiosemicarbazone complexes: mechanochemical, electrochemical and conventional approach. *CrystEngComm* **2012**, *14* (9), 3039-3045.
90. Ferguson, M.; Giri, N.; Huang, X.; Apperley, D.; James, S. L., One-pot two-step mechanochemical synthesis: ligand and complex preparation without isolating intermediates. *Green Chemistry* **2014**, *16* (3), 1374-1382.
91. Balema, V. P.; Wiench, J. W.; Pruski, M.; Pecharsky, V. K., Solvent-free mechanochemical synthesis of two Pt complexes: cis-(Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>PtCl<sub>2</sub> and cis-(Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>PtCO<sub>3</sub>. *Chemical Communications* **2002**, (15), 1606-1607.
92. Adams, C. J.; Lusi, M.; Mutambi, E. M.; Orpen, A. G., Two-Step Mechanochemical Synthesis of Carbene Complexes of Palladium(II) and Platinum(II). *Crystal Growth & Design* **2017**, *17* (6), 3151-3155.
93. Beillard, A.; Bantreil, X.; Metro, T.-X.; Martinez, J.; Lamaty, F., Mechanochemistry for facilitated access to N,N-diaryl NHC metal complexes. *New Journal of Chemistry* **2017**, *41* (3), 1057-1063.
94. Adams, C. J.; Lusi, M.; Mutambi, E. M.; Guy Orpen, A., Two-step solid-state synthesis of PEPPSI-type compounds. *Chemical Communications* **2015**, *51* (47), 9632-9635.
95. Adams, C. J.; Haddow, M. F.; Hughes, R. J. I.; Kurawa, M. A.; Orpen, A. G., Coordination chemistry of platinum and palladium in the solid-state: Synthesis of imidazole and pyrazole complexes. *Dalton Transactions* **2010**, *39* (15), 3714-3724.

96. Juribašić, M.; Užarević, K.; Gracin, D.; Ćurić, M., Mechanochemical C–H bond activation: rapid and regioselective double cyclopalladation monitored by in situ Raman spectroscopy. *Chemical Communications* **2014**, *50* (71), 10287-10290.
97. Cinčić, D.; Juribašić, M.; Babić, D.; Molčanov, K.; Šket, P.; Plavec, J.; Ćurić, M., New insight into solid-state molecular dynamics: mechanochemical synthesis of azobenzene/triphenylphosphine palladacycles. *Chemical Communications* **2011**, *47* (41), 11543-11545.
98. Kumar, R.; Pandey, M. K.; Mondal, D.; Balakrishna, M. S., Reaction of PdCl<sub>2</sub> with Diphenylacetylene Revisited: Effect of Solvents and Ball Milling on Cyclization and Crystal Structures of Dimeric Cyclobutenylpalladium Chloride Complexes. *ChemistrySelect* **2018**, *3* (4), 1242-1247.
99. Do, J.-L.; Tan, D.; Friščić, T., Oxidative Mechanochemistry: Direct, Room-Temperature, Solvent-Free Conversion of Palladium and Gold Metals into Soluble Salts and Coordination Complexes. *Angewandte Chemie International Edition* **2018**, *57* (10), 2667-2671.
100. Sun, J.; Dai, F.; Yuan, W.; Bi, W.; Zhao, X.; Sun, W.; Sun, D., Dimerization of a Metal Complex through Thermally Induced Single-Crystal-to-Single-Crystal Transformation or Mechanochemical Reaction. *Angewandte Chemie International Edition* **2011**, *50* (31), 7061-7064.
101. Braga, D.; Grepioni, F.; Maini, L.; Brescello, R.; Cotarca, L., Simple and quantitative mechanochemical preparation of the first zinc and copper complexes of the neuroleptic drug gabapentin. *CrystEngComm* **2008**, *10* (5), 469-471.
102. Bowmaker, G. A.; Hanna, J. V.; Hart, R. D.; Skelton, B. W.; White, A. H., The role of short-range diffusion in solvent-assisted mechanochemical synthesis of metal complexes. *Dalton Transactions* **2008**, (39), 5290-5292.
103. Bowmaker, G. A.; Di Nicola, C.; Pettinari, C.; Skelton, B. W.; Somers, N.; White, A. H., Mechanochemical synthesis in copper(ii) halide/pyridine systems: single crystal X-ray diffraction and IR spectroscopic studies. *Dalton Transactions* **2011**, *40* (18), 5102-5115.
104. Bowmaker, G. A.; Hanna, J. V.; Hart, R. D.; Healy, P. C.; King, S. P.; Marchetti, F.; Pettinari, C.; Skelton, B. W.; Tabacaru, A.; White, A. H., Mechanochemical and solution synthesis, X-ray structure and IR and <sup>31</sup>P solid state NMR spectroscopic studies of copper(i) thiocyanate adducts with bulky monodentate tertiary phosphine ligands. *Dalton Transactions* **2012**, *41* (25), 7513-7525.
105. Guo, F.; Shao, H.-d.; Yang, Q.; Famulari, A.; Martí-Rujas, J., Mechanochemical dehydrochlorination and chelation reaction in the solid state: from a molecular salt to a coordination complex. *CrystEngComm* **2014**, *16* (6), 969-973.
106. Beillard, A.; Metro, T.-X.; Bantreil, X.; Martinez, J.; Lamaty, F., Cu(0), O<sub>2</sub> and mechanical forces: a saving combination for efficient production of Cu-NHC complexes. *Chemical Science* **2017**, *8* (2), 1086-1089.
107. Fernández-Bertrán, J. F.; Hernández, M. P.; Reguera, E.; Yee-Madeira, H.; Rodriguez, J.; Paneque, A.; Llopiz, J. C., Characterization of mechanochemically synthesized imidazolates of Ag<sup>+1</sup>, Zn<sup>+2</sup>, Cd<sup>+2</sup>, and Hg<sup>+2</sup>: Solid state reactivity of nd<sub>10</sub> cations. *Journal of Physics and Chemistry of Solids* **2006**, *67* (8), 1612-1617.
108. Bowmaker, G. A.; Pakawatchai, C.; Saithong, S.; Skelton, B. W.; White, A. H., Structural and spectroscopic studies of some adducts of silver(i) halides with thiourea and N-ethyl substituted thioureas. *Dalton Transactions* **2010**, *39* (18), 4391-4404.
109. Bowmaker, G. A.; Hanna, J. V.; Skelton, B. W.; White, A. H., Solvent-assisted solid-state synthesis: separating the chemical from the mechanical in mechanochemical synthesis. *Chemical Communications* **2009**, (16), 2168-2170.
110. Bowmaker, G. A.; Chaichit, N.; Pakawatchai, C.; Skelton, B. W.; White, A. H., Solvent-assisted mechanochemical synthesis of metal complexes. *Dalton Transactions* **2008**, (22), 2926-2928.
111. Bowmaker, G. A.; Effendy; Hanna, J. V.; Healy, P. C.; King, S. P.; Pettinari, C.; Skelton, B. W.; White, A. H., Solution and mechanochemical syntheses, and spectroscopic and structural studies in the silver(i) (bi)-carbonate: triphenylphosphine system. *Dalton Transactions* **2011**, *40* (27), 7210-7218.

112. Beillard, A.; Bantreil, X.; Metro, T.-X.; Martinez, J.; Lamaty, F., Unraveling the synthesis of homoleptic [Ag(N,N-diaryl-NHC)<sub>2</sub>]Y (Y = BF<sub>4</sub>, PF<sub>6</sub>) complexes by ball-milling. *Dalton Transactions* **2016**, 45 (44), 17859-17866.
113. Beillard, A.; Golliard, E.; Gillet, V.; Bantreil, X.; Métro, T.-X.; Martinez, J.; Lamaty, F., Expedient Mechanochemistry of N,N-Dialkyl Imidazoliums and Silver(I)-Carbene Complexes in a Ball-Mill. *Chemistry - A European Journal* **2015**, 21, 17614-17617.
114. Jobbágy, C.; Baranyai, P.; Marsi, G.; Rácz, B.; Li, L.; Naumov, P.; Deák, A., Novel gold(i) diphosphine-based dimers with aurophilicity triggered multistimuli light-emitting properties. *Journal of Materials Chemistry C* **2016**, 4 (43), 10253-10264.
115. Egbert, J. D.; Slawin, A. M. Z.; Nolan, S. P., Synthesis of N-Heterocyclic Carbene Gold Complexes Using Solution-Phase and Solid-State Protocols. *Organometallics* **2013**, 32 (7), 2271-2274.
116. Glavinović, M.; Qi, F.; Katsenis, A. D.; Friščić, T.; Lumb, J.-P., Redox-promoted associative assembly of metal-organic materials. *Chemical Science* **2016**, 7 (1), 707-712.
117. Ma, X.; Lim, G. K.; Harris, K. D. M.; Apperley, D. C.; Horton, P. N.; Hursthouse, M. B.; James, S. L., Efficient, Scalable, and Solvent-free Mechanochemical Synthesis of the OLED Material Alq<sub>3</sub> (q = 8-Hydroxyquinolate). *Crystal Growth & Design* **2012**, 12 (12), 5869-5872.
118. Rightmire, N. R.; Hanusa, T. P.; Rheingold, A. L., Mechanochemical Synthesis of [1,3-(SiMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>]<sub>3</sub>(Al,Sc), a Base-Free Tris(allyl)aluminum Complex and Its Scandium Analogue. *Organometallics* **2014**, 33 (21), 5952-5955.
119. Wang, J.; Ganguly, R.; Yongxin, L.; Díaz, J.; Soo, H. S.; García, F., Synthesis and the Optical and Electrochemical Properties of Indium(III) Bis(arylimino)acenaphthene Complexes. *Inorganic Chemistry* **2017**, 56 (14), 7811-7820.
120. Wang, J.; Ganguly, R.; Yongxin, L.; Díaz, J.; Soo, H. S.; García, F., A multi-step solvent-free mechanochemical route to indium(iii) complexes. *Dalton Transactions* **2016**, 45 (19), 7941-7946.
121. Urano, M.; Wada, S.; Suzuki, H., A novel dry route to ortho-functionalized triarylbi-muthanes that are difficult to access by conventional wet routes. *Chemical Communications* **2003**, (10), 1202-1203.
122. Prochowicz, D.; Franckevičius, M.; Cieślak, A. M.; Zakeeruddin, S. M.; Grätzel, M.; Lewiński, J., Mechanochemistry of the hybrid perovskite CH<sub>3</sub>NH<sub>3</sub>PbI<sub>3</sub>: characterization and the corresponding solar cell efficiency. *Journal of Materials Chemistry A* **2015**, 3 (41), 20772-20777.
123. Hernández, J. G., C-H Bond Functionalization by Mechanochemistry. *Chemistry – A European Journal* **2017**, 23 (68), 17157-17165.
124. Achar, T.; Bose, A.; Mal, P., Mechanochemical synthesis of small organic molecules. *Beilstein Journal of Organic Chemistry* **2017**, 13, 1907-1931.
125. Hernández, J. G.; Friščić, T., Metal-catalyzed organic reactions using mechanochemistry. *Tetrahedron Letters* **2015**, 56 (29), 4253-4265.
126. Nielsen, S. F.; Peters, D.; Axelsson, O., The Suzuki reaction under solvent-free conditions. *Synth. Commun.* **2000**, 30 (19), 3501-3509.
127. Vogt, C. G.; Grätz, S.; Lukin, S.; Halasz, I.; Etter, M.; Evans, J. D.; Borchardt, L., Direct Mechanochemistry: Palladium as Milling Media and Catalyst in the Mechanochemical Suzuki Polymerization. *Angewandte Chemie International Edition* **2019**, 58 (52), 18942-18947.
128. Schneider, F.; Stolle, A.; Ondruschka, B.; Hopf, H., The Suzuki-Miyaura Reaction under Mechanochemical Conditions. *Organic Process Research & Development* **2009**, 13 (1), 44-48.
129. Klingensmith, L. M.; Leadbeater, N. E., Ligand-free palladium catalysis of aryl coupling reactions facilitated by grinding. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44 (4), 765-768.
130. Seo, T.; Ishiyama, T.; Kubota, K.; Ito, H., Solid-state Suzuki-Miyaura cross-coupling reactions: olefin-accelerated C-C coupling using mechanochemistry. *Chemical Science* **2019**, 10 (35), 8202-8210.
131. Lou, S.-J.; Mao, Y.-J.; Xu, D.-Q.; He, J.-Q.; Chen, Q.; Xu, Z.-Y., Fast and Selective Dehydrogenative C-H/C-H Arylation Using Mechanochemistry. *ACS Catalysis* **2016**, 6 (6), 3890-3894.

132. Declerck, V.; Colacino, E.; Bantreil, X.; Martinez, J.; Lamaty, F., Poly(ethylene glycol) as reaction medium for mild Mizoroki–Heck reaction in a ball-mill. *Chemical Communications* **2012**, *48* (96), 11778-11780.
133. Tullberg, E.; Schacher, F.; Peters, D.; Frejd, T., Solvent-free Heck-Jeffery reactions under ball-milling conditions applied to the synthesis of unnatural amino acids precursors and indoles. *Synthesis* **2006**, (7), 1183-1189.
134. Tullberg, E.; Peters, D.; Frejd, T., The Heck reaction under ball-milling conditions. *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689* (23), 3778-3781.
135. Zhu, X.; Liu, J.; Chen, T.; Su, W., Mechanically activated synthesis of (E)-stilbene derivatives by high-speed ball milling. *Appl. Organomet. Chem.* **2012**, *26* (3), 145-147.
136. Thorwirth, R.; Stolle, A.; Ondruschka, B., Fast copper-, ligand- and solvent-free Sonogashira coupling in a ball mill. *Green Chem.* **2010**, *12* (6), 985-991.
137. Fulmer, D. A.; Shearouse, W. C.; Medonza, S. T.; Mack, J., Solvent-free Sonogashira coupling reaction via high speed ball milling. *Green Chem.* **2009**, *11* (11), 1821-1825.
138. Chen, L.; Leslie, D.; Coleman, M. G.; Mack, J., Recyclable heterogeneous metal foil-catalyzed cyclopropanation of alkynes and diazoacetates under solvent-free mechanochemical reaction conditions. *Chemical Science* **2018**, *9* (20), 4650-4661.
139. Cao, Q.; Howard, J. L.; Wheatley, E.; Browne, D. L., Mechanochemical Activation of Zinc and Application to Negishi Cross-Coupling. *Angewandte Chemie International Edition* **2018**, *57* (35), 11339-11343.
140. Das, D.; Bhutia, Z. T.; Chatterjee, A.; Banerjee, M., Mechanochemical Pd(II)-Catalyzed Direct and C-2-Selective Arylation of Indoles. *The Journal of Organic Chemistry* **2019**, *84* (17), 10764-10774.
141. Weng, Y.; Lan, T.; Sun, C.; Yang, T.; Su, W.; Xie, Y., Mechanochemical palladium-catalyzed C(sp<sup>2</sup>)-H homocoupling of N-arylcarbamates: synthesis of 2,2'-biaryldiamines. *Organic Chemistry Frontiers* **2018**, *5* (13), 2103-2107.
142. Jia, K.-Y.; Yu, J.-B.; Jiang, Z.-J.; Su, W.-K., Mechanochemically Activated Oxidative Coupling of Indoles with Acrylates through C–H Activation: Synthesis of 3-Vinylindoles and  $\beta,\beta$ -Diindolyl Propionates and Study of the Mechanism. *The Journal of Organic Chemistry* **2016**, *81* (14), 6049-6055.
143. Mack, J.; Shumba, M., Rate enhancement of the Morita–Baylis–Hillman reaction through mechanochemistry. *Green Chemistry* **2007**, *9* (4), 328-330.
144. Yu, J.; Yang, X.; Wu, C.; Su, W.-K., Palladium-Catalyzed C–H/C–H Cross Coupling by Mechanochemistry: Direct Alkenylation and Heteroarylation of N1-Protected 1H-Indazoles. *The Journal of Organic Chemistry* **2019**.
145. Kubota, K.; Seo, T.; Koide, K.; Hasegawa, Y.; Ito, H., Olefin-accelerated solid-state C–N cross-coupling reactions using mechanochemistry. *Nature Communications* **2019**, *10* (1), 111.
146. Cao, Q.; Nicholson, W. I.; Jones, A. C.; Browne, D. L., Robust Buchwald–Hartwig amination enabled by ball-milling. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2019**, *17* (7), 1722-1726.
147. Kolb, H. C.; Sharpless, K. B., The growing impact of click chemistry on drug discovery. *Drug Discovery Today* **2003**, *8* (24), 1128-1137.
148. Rinaldi, L.; Martina, K.; Baricco, F.; Rotolo, L.; Cravotto, G., Solvent-Free Copper-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition under Mechanochemical Activation. *Molecules* **2015**, *20* (2), 2837-2849.
149. Thorwirth, R.; Stolle, A.; Ondruschka, B.; Wild, A.; Schubert, U. S., Fast, ligand- and solvent-free copper-catalyzed click reactions in a ball mill. *Chemical Communications* **2011**, *47* (15), 4370-4372.
150. Cook, T. L.; Walker, J. A.; Mack, J., Scratching the catalytic surface of mechanochemistry: a multi-component CuAAC reaction using a copper reaction vial. *Green Chemistry* **2013**, *15* (3), 617-619.
151. Tireli, M.; Maračić, S.; Lukin, S.; Kulcsár, M. J.; Žilić, D.; Cetina, M.; Halasz, I.; Raić-Malić, S.; Užarević, K., Solvent-free copper-catalyzed click chemistry for the synthesis of N-heterocyclic hybrids based on quinoline and 1,2,3-triazole. *Beilstein Journal of Organic Chemistry* **2017**, *13*, 2352-2363.
152. Yu, J.; Li, Z.; Jia, K.; Jiang, Z.; Liu, M.; Su, W., Fast, solvent-free asymmetric alkynylation of prochiral sp<sup>3</sup> C–H bonds in a ball mill for the preparation of optically active tetrahydroisoquinoline derivatives. *Tetrahedron Letters* **2013**, *54* (15), 2006-2009.

153. Su, W.; Yu, J.; Li, Z.; Jiang, Z., Solvent-Free Cross-Dehydrogenative Coupling Reactions under High Speed Ball-Milling Conditions Applied to the Synthesis of Functionalized Tetrahydroisoquinolines. *The Journal of Organic Chemistry* **2011**, *76* (21), 9144-9150.
154. Li, Z.; Jiang, Z.; Su, W., Fast, solvent-free, highly enantioselective three-component coupling of aldehydes, alkynes, and amines catalysed by the copper(ii)pybox complex under high-vibration ball-milling. *Green Chemistry* **2015**, *17* (4), 2330-2334.
155. Turberg, M.; Ardila-Fierro, K. J.; Bolm, C.; Hernández, J. G., Altering Copper-Catalyzed A3 Couplings by Mechanochemistry: One-Pot Synthesis of 1,4-Diamino-2-butyne from Aldehydes, Amines, and Calcium Carbide. *Angewandte Chemie International Edition* **2018**, *57* (33), 10718-10722.
156. Staleva, P.; Hernández, J. G.; Bolm, C., Mechanochemical Copper-Catalyzed Asymmetric Michael-Type Friedel–Crafts Alkylation of Indoles with Arylidene Malonates. *Chemistry – A European Journal* **2019**, *25* (39), 9202-9205.
157. Yu, J.; Zhang, C.; Yang, X.; Su, W., Decarboxylative acylation of N-free indoles enabled by a catalytic amount of copper catalyst and liquid-assisted grinding. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2019**, *17* (18), 4446-4451.
158. Tan, D.; Mottillo, C.; Katsenis, A. D.; Štrukil, V.; Friščić, T., Development of C–N Coupling Using Mechanochemistry: Catalytic Coupling of Arylsulfonamides and Carbodiimides. *Angewandte Chemie International Edition* **2014**, *53* (35), 9321-9324.
159. Zhu, X.; Zhang, Q.; Su, W., Solvent-free N-arylation of amines with arylboronic acids under ball milling conditions. *RSC Advances* **2014**, *4* (43), 22775-22778.
160. Martina, K.; Rinaldi, L.; Baricco, F.; Boffa, L.; Cravotto, G., Highly Efficient Mechanochemical N-Arylation of Amino Alcohols and Diamines with CuO Powder. *Synlett* **2015**, *26* (20), 2789-2794.
161. Hernández, J. G.; Bolm, C., [Cp\*RhCl<sub>2</sub>]<sub>2</sub>: mechanosynthesis and applications in C–H bond functionalisations under ball-milling conditions. *Chemical Communications* **2015**, *51* (63), 12582-12584.
162. Hermann, G. N.; Becker, P.; Bolm, C., Mechanochemical Rhodium(III)-Catalyzed C–H Bond Functionalization of Acetanilides under Solventless Conditions in a Ball Mill. *Angewandte Chemie International Edition* **2015**, *54* (25), 7414-7417.
163. Hermann, G. N.; Unruh, M. T.; Jung, S.-H.; Krings, M.; Bolm, C., Mechanochemical Rhodium(III)- and Gold(I)-Catalyzed C–H Bond Alkynylations of Indoles under Solventless Conditions in Mixer Mills. *Angewandte Chemie International Edition* **2018**, *57* (33), 10723-10727.
164. Hermann, G. N.; Bolm, C., Mechanochemical Rhodium(III)-Catalyzed C–H Bond Amidation of Arenes with Dioxazolones under Solventless Conditions in a Ball Mill. *ACS Catalysis* **2017**, *7* (7), 4592-4596.
165. Hermann, G. N.; Jung, C. L.; Bolm, C., Mechanochemical indole synthesis by rhodium-catalysed oxidative coupling of acetanilides and alkynes under solventless conditions in a ball mill. *Green Chemistry* **2017**, *19* (11), 2520-2523.
166. Cousin, K.; Manuel, S.; Monflier, E.; Hapiot, F., Hydroformylation of Alkenes in a Planetary Ball Mill: From Additive-Controlled Reactivity to Supramolecular Control of Regioselectivity. *Angewandte Chemie International Edition* **2017**, *56* (35), 10564-10568.
167. Tan, Y.-J.; Zhang, Z.; Wang, F.-J.; Wu, H.-H.; Li, Q.-H., Mechanochemical milling promoted solvent-free imino Diels–Alder reaction catalyzed by FeCl<sub>3</sub>: diastereoselective synthesis of cis-2,4-diphenyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolines. *RSC Advances* **2014**, *4* (67), 35635-35638.
168. Cheng, H.; Hernández, J. G.; Bolm, C., Mechanochemical Cobalt-Catalyzed C–H Bond Functionalizations by Ball Milling. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2018**, *360* (9), 1800-1804.
169. Jiang, X.; Chen, J.; Zhu, W.; Cheng, K.; Liu, Y.; Su, W.-K.; Yu, C., Cobalt(III)-Catalyzed Fast and Solvent-Free C–H Allylation of Indoles Using Mechanochemistry. *The Journal of Organic Chemistry* **2017**, *82* (19), 10665-10672.
170. Yetra, S. R.; Shen, Z.; Wang, H.; Ackermann, L., Thiocarbonyl-enabled ferrocene C–H nitrogeneration by cobalt(III) catalysis: thermal and mechanochemical. *Beilstein Journal of Organic Chemistry* **2018**, *14*, 1546-1553.

171. Oakley, G. W.; Wagener, K. B., Solid-State Olefin Metathesis: ADMET of Rigid-Rod Polymers and Ring-Closing Metathesis. *Macromolecular Chemistry and Physics* **2005**, *206* (1), 15-24.
172. Smith, J. A.; Brzezinska, K. R.; Valenti, D. J.; Wagener, K. B., Precisely Controlled Methyl Branching in Polyethylene via Acyclic Diene Metathesis (ADMET) Polymerization. *Macromolecules* **2000**, *33* (10), 3781-3794.
173. Bates, J. M.; Lummiss, J. A. M.; Bailey, G. A.; Fogg, D. E., Operation of the Boomerang Mechanism in Olefin Metathesis Reactions Promoted by the Second-Generation Hoveyda Catalyst. *ACS Catalysis* **2014**, *4* (7), 2387-2394.
174. Do, J.-L.; Mottillo, C.; Tan, D.; Štrukil, V.; Friščić, T., Mechanochemical Ruthenium-Catalyzed Olefin Metathesis. *Journal of the American Chemical Society* **2015**, *137* (7), 2476-2479.
175. Cheng, H.; Hernández, J. G.; Bolm, C., Mechanochemical Ruthenium-Catalyzed Hydroarylations of Alkynes under Ball-Milling Conditions. *Organic Letters* **2017**, *19* (23), 6284-6287.
176. Hermann, G. N.; Becker, P.; Bolm, C., Mechanochemical Iridium(III)-Catalyzed C-H Bond Amidation of Benzamides with Sulfonyl Azides under Solvent-Free Conditions in a Ball Mill. *Angewandte Chemie International Edition* **2016**, *55* (11), 3781-3784.
177. Pang, Y.; Ishiyama, T.; Kubota, K.; Ito, H., Iridium(I)-Catalyzed C-H Borylation in Air by Using Mechanochemistry. *Chemistry – A European Journal* **2019**, *25* (18), 4654-4659.
178. Gomollón-Bel, F., Ten Chemical Innovations That Will Change Our World: IUPAC identifies emerging technologies in Chemistry with potential to make our planet more sustainable. In *Chemistry International*, 2019; Vol. 41, p 12.
179. Beillard, A.; Bantreil, X.; Métro, T.-X.; Martinez, J.; Lamaty, F., A more sustainable and efficient access to IMes-HCl and IPr-HCl by ball-milling. *Green Chemistry* **2018**, *20* (5), 964-968.
180. Declerck, V.; Colacino, E.; Bantreil, X.; Martinez, J.; Lamaty, F., Poly(ethylene glycol) as reaction medium for mild Mizoroki-Heck reaction in a ball-mill. *Chemical Communications* **2012**, *48* (96), 11778-11780.
181. Wanzlick, H. W., Aspects of Nucleophilic Carbene Chemistry. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1962**, *1* (2), 75-80.
182. Igau, A.; Grutzmacher, H.; Baceiredo, A.; Bertrand, G., Analogous .alpha.,.alpha.'-bis-carbenoid, triply bonded species: synthesis of a stable .lambda.3-phosphino carbene-.lambda.5-phosphaacetylene. *Journal of the American Chemical Society* **1988**, *110* (19), 6463-6466.
183. Wilson, D. J. D.; Couchman, S. A.; Dutton, J. L., Are N-Heterocyclic Carbenes "Better" Ligands than Phosphines in Main Group Chemistry? A Theoretical Case Study of Ligand-Stabilized E2 Molecules, L-E-E-L (L = NHC, phosphine; E = C, Si, Ge, Sn, Pb, N, P, As, Sb, Bi). *Inorganic Chemistry* **2012**, *51* (14), 7657-7668.
184. Fortman, G. C.; Nolan, S. P., N-Heterocyclic carbene (NHC) ligands and palladium in homogeneous cross-coupling catalysis: a perfect union. *Chemical Society Reviews* **2011**, *40* (10), 5151-5169.
185. Benhamou, L.; Chardon, E.; Lavigne, G.; Bellemin-Lapponnaz, S.; César, V., Synthetic Routes to N-Heterocyclic Carbene Precursors. *Chemical Reviews* **2011**, *111* (4), 2705-2733.
186. Hintermann, L., Expedient syntheses of the N-heterocyclic carbene precursor imidazolium salts IPr-HCl, IMes-HCl and IXy-HCl. *Beilstein Journal of Organic Chemistry* **2007**, *3*, 22.
187. Herrmann, W. A., N-Heterocyclic Carbenes: A New Concept in Organometallic Catalysis. *Angewandte Chemie International Edition* **2002**, *41* (8), 1290-1309.
188. Hahn, F. E.; Jahnke, M. C., Heterocyclic Carbenes: Synthesis and Coordination Chemistry. *Angewandte Chemie International Edition* **2008**, *47* (17), 3122-3172.
189. Peris, E., Routes to N-Heterocyclic Carbene Complexes. In *N-Heterocyclic Carbenes in Transition Metal Catalysis*, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 2007; pp 83-116.
190. Garrison, J. C.; Youngs, W. J., Ag(I) N-Heterocyclic Carbene Complexes: Synthesis, Structure, and Application. *Chemical Reviews* **2005**, *105* (11), 3978-4008.

191. Herrmann, W. A.; Köcher, C.; Gooßen, L. J.; Artus, G. R. J., Heterocyclic Carbenes: A High-Yielding Synthesis of Novel, Functionalized N-Heterocyclic Carbenes in Liquid Ammonia. *Chemistry – A European Journal* **1996**, *2* (12), 1627-1636.
192. Herrmann, W. A.; Elison, M.; Fischer, J.; Köcher, C.; Artus, G. R. J., N-Heterocyclic Carbenes: Generation under Mild Conditions and Formation of Group 8–10 Transition Metal Complexes Relevant to Catalysis. *Chemistry – A European Journal* **1996**, *2* (7), 772-780.
193. Danopoulos, A. A.; Tulloch, A. A. D.; Winston, S.; Eastham, G.; Hursthouse, M. B., Chelating and 'pincer' dicarbene complexes of palladium; synthesis and structural studies. *Dalton Transactions* **2003**, (5), 1009-1015.
194. McGuinness, D. S.; Gibson, V. C.; Steed, J. W., Bis(carbene)pyridine Complexes of the Early to Middle Transition Metals: Survey of Ethylene Oligomerization and Polymerization Capability. *Organometallics* **2004**, *23* (26), 6288-6292.
195. Lee, H. M.; Chiu, P. L.; Zeng, J. Y., A convenient synthesis of phosphine-functionalized N-heterocyclic carbene ligand precursors, structural characterization of their palladium complexes and catalytic application in Suzuki coupling reaction. *Inorganica Chimica Acta* **2004**, *357* (14), 4313-4321.
196. Liu, X.; Pattacini, R.; Deglmann, P.; Braunstein, P., Do Short C–H–M (M = Cu(I), Ag(I)) Distances Represent Agostic Interactions in Pincer-Type Complexes? Unusual NHC Transmetalation from Cu(I) to Ag(I). *Organometallics* **2011**, *30* (12), 3302-3310.
197. Filonenko, G. A.; Cosimi, E.; Lefort, L.; Conley, M. P.; Copéret, C.; Lutz, M.; Hensen, E. J. M.; Pidko, E. A., Lutidine-Derived Ru-CNC Hydrogenation Pincer Catalysts with Versatile Coordination Properties. *ACS Catalysis* **2014**, *4* (8), 2667-2671.
198. Wagers, P. O.; Shelton, K. L.; Panzner, M. J.; Tessier, C. A. and Youngs, W. J., Synthesis and Medicinal Properties of Silver–NHC Complexes and Imidazolium Salts. In *N-Heterocyclic Carbenes*, Nolan, S. P., Ed. 2014; pp 151-172.
199. de Frémont, P.; Scott, N. M.; Stevens, E. D.; Ramnial, T.; Lightbody, O. C.; Macdonald, C. L. B.; Clyburne, J. A. C.; Abernethy, C. D.; Nolan, S. P., Synthesis of Well-Defined N-Heterocyclic Carbene Silver(I) Complexes. *Organometallics* **2005**, *24* (26), 6301-6309.
200. Wang, H. M. J.; Lin, I. J. B., Facile Synthesis of Silver(I)–Carbene Complexes. Useful Carbene Transfer Agents. *Organometallics* **1998**, *17* (5), 972-975.
201. Citadelle, C. A.; Nouy, E. L.; Bisaro, F.; Slawin, A. M. Z.; Cazin, C. S. J., Simple and versatile synthesis of copper and silver N-heterocyclic carbene complexes in water or organic solvents. *Dalton Transactions* **2010**, *39* (19), 4489-4491.
202. Chun, J.; Lee, H. S.; Jung, I. G.; Lee, S. W.; Kim, H. J.; Son, S. U., Cu<sub>2</sub>O: A Versatile Reagent for Base-Free Direct Synthesis of NHC-Copper Complexes and Decoration of 3D-MOF with Coordinatively Unsaturated NHC-Copper Species. *Organometallics* **2010**, *29* (7), 1518-1521.
203. Zamora, M. T.; Ferguson, M. J.; Cowie, M., Di-Mesoionic Carbene-Bridged Complexes of Rh<sub>2</sub>, Ir<sub>2</sub>, and RhIr: A Stepwise Metalation Strategy for the Synthesis of di-MIC-Bridged Mixed-Metal Systems. *Organometallics* **2012**, *31* (15), 5384-5395.
204. Quezada-Miriel, M.; Ochoa-Sanfelicie, J. R.; Mendoza-Tellez, S.; Martinez-Otero, D.; Asay, M., Metalation behavior of a bis-saturated NHC ligand with a flexible m-xylyl linker. *Dalton Transactions* **2018**, *47* (48), 17382-17391.
205. Peñafiel, I.; Pastor, I. M.; Yus, M.; Esteruelas, M. A.; Oliván, M.; Oñate, E., (NHC)Palladium Complexes from Hydroxy-Functionalized Imidazolium Salts as Catalyst for the Microwave-Accelerated Fluorine-Free Hiyama Reaction. *European Journal of Organic Chemistry* **2011**, *2011* (35), 7174-7181.
206. Reilly, S. W.; Webster, C. E.; Hollis, T. K.; Valle, H. U., Transmetalation from CCC-NHC pincer Zr complexes in the synthesis of air-stable CCC-NHC pincer Co(III) complexes and initial hydroboration trials. *Dalton Transactions* **2016**, *45* (7), 2823-2828.
207. Ku, R.-Z.; Huang, J.-C.; Cho, J.-Y.; Kiang, F.-M.; Reddy, K. R.; Chen, Y.-C.; Lee, K.-J.; Lee, J.-H.; Lee, G.-H.; Peng, S.-M.; Liu, S.-T., Metal Ion Mediated Transfer and Cleavage of Diaminocarbene Ligands. *Organometallics* **1999**, *18* (11), 2145-2154.

208. Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H., Synthesis and Activity of a New Generation of Ruthenium-Based Olefin Metathesis Catalysts Coordinated with 1,3-Dimesityl-4,5-dihydroimidazol-2-ylidene Ligands. *Organic Letters* **1999**, *1* (6), 953-956.
209. Chianese, A. R.; Zeglis, B. M.; Crabtree, R. H., Unexpected oxidative C–C cleavage in the metallation of 2-substituted imidazolium salts to give N-heterocyclic carbene complexes. *Chemical Communications* **2004**, (19), 2176-2177.
210. McGuinness, D. S.; Cavell, K. J.; Yates, B. F.; Skelton, B. W.; White, A. H., Oxidative Addition of the Imidazolium Cation to Zerovalent Ni, Pd, and Pt: A Combined Density Functional and Experimental Study. *Journal of the American Chemical Society* **2001**, *123* (34), 8317-8328.
211. McGuinness, D. S.; Cavell, K. J.; Yates, B. F., Unprecedented C–H bond oxidative addition of the imidazolium cation to Pt: a combined density functional analysis and experimental study. *Chemical Communications* **2001**, (4), 355-356.
212. Viciano, M.; Poyatos, M.; Sanaú, M.; Peris, E.; Rossin, A.; Ujaque, G.; Lledós, A., C–H Oxidative Addition of Bisimidazolium Salts to Iridium and Rhodium Complexes, and N-Heterocyclic Carbene Generation. A Combined Experimental and Theoretical Study. *Organometallics* **2006**, *25* (5), 1120-1134.
213. Viciano, M.; Mas-Marzá, E.; Poyatos, M.; Sanaú, M.; Crabtree, R. H.; Peris, E., An N-Heterocyclic Carbene/Iridium Hydride Complex from the Oxidative Addition of a Ferrocenyl–Bisimidazolium Salt: Implications for Synthesis. *Angewandte Chemie International Edition* **2005**, *44* (3), 444-447.
214. Zinser, C. M.; Warren, K. G.; Nahra, F.; Al-Majid, A.; Barakat, A.; Islam, M. S.; Nolan, S. P.; Cazin, C. S. J., Palladate Precatalysts for the Formation of C–N and C–C Bonds. *Organometallics* **2019**, *38* (14), 2812-2817.
215. Zinser, C. M.; Warren, K. G.; Meadows, R. E.; Nahra, F.; Al-Majid, A. M.; Barakat, A.; Islam, M. S.; Nolan, S. P.; Cazin, C. S. J., Towards environmentally friendlier Suzuki–Miyaura reactions with precursors of Pd-NHC (NHC = N-heterocyclic carbene) complexes. *Green Chemistry* **2018**, *20* (14), 3246-3252.
216. Zinser, C. M.; Nahra, F.; Brill, M.; Meadows, R. E.; Cordes, D. B.; Slawin, A. M. Z.; Nolan, S. P.; Cazin, C. S. J., A simple synthetic entryway into palladium cross-coupling catalysis. *Chemical Communications* **2017**, *53* (57), 7990-7993.
217. Johnson, A.; Gimeno, M. C., An efficient and sustainable synthesis of NHC gold complexes. *Chemical Communications* **2016**, *52* (62), 9664-9667.
218. Santoro, O.; Collado, A.; Slawin, A. M. Z.; Nolan, S. P.; Cazin, C. S. J., A general synthetic route to [Cu(X)(NHC)] (NHC = N-heterocyclic carbene, X = Cl, Br, I) complexes. *Chemical Communications* **2013**, *49* (89), 10483-10485.
219. Tzouras, N. V.; Nahra, F.; Falivene, L.; Cavallo, L.; Saab, M.; Van Hecke, K.; Collado, A.; Collett, C. J.; Smith, A. D.; Cazin, C. S. J.; Nolan, S. P., A Mechanistically and Operationally Simple Route to Metal–N-Heterocyclic Carbene (NHC) Complexes. *Chemistry – A European Journal* **2020**, *26* (20), 4515-4519.
220. Savka, R.; Plenio, H., Facile synthesis of [(NHC)MX(cod)] and [(NHC)MCl(CO)<sub>2</sub>] (M = Rh, Ir; X = Cl, I) complexes. *Dalton Transactions* **2015**, *44* (3), 891-893.
221. Eloy, L.; Anne-Sophie, J.; Teyssot, M.-L.; Gautier, A.; Morel, L.; Jolival, L.; Cresteil, M.; Roland, S., Anticancer Activity of Silver–N-Heterocyclic Carbene Complexes: Caspase-Independent Induction of Apoptosis via Mitochondrial Apoptosis-Inducing Factor (AIF). *ChemMedChem* **2012**, *7* (5), 805-814.
222. Teyssot, M.-L.; Jarrousse, A.-S.; Manin, M.; Chevy, A.; Roche, S.; Norre, F.; Beaudoin, C.; Morel, L.; Boyer, D.; Mahiou, R.; Gautier, A., Metal-NHC complexes: a survey of anti-cancer properties. *Dalton Transactions* **2009**, (35), 6894-6902.
223. Beillard, A.; Métro, T.-X.; Bantreil, X.; Martinez, J.; Lamaty, F., A<sub>3</sub>-Coupling Reaction and [Ag(IPr)<sub>2</sub>]PF<sub>6</sub>: A Successful Couple. *European Journal of Organic Chemistry* **2017**, *2017* (31), 4642-4647.
224. Cheng, C.-H.; Chen, D.-F.; Song, H.-B.; Tang, L.-F., Synthesis and catalytic activity of N-heterocyclic carbene silver complexes derived from 1-[2-(pyrazol-1-yl)phenyl]imidazole. *Journal of Organometallic Chemistry* **2013**, *726*, 1-8.

225. Guerret, O.; Solé, S.; Gornitzka, H.; Trinquier, G.; Bertrand, G., 1,2,4-Triazolium-5-ylidene and 1,2,4-triazol-3,5-diylidene as new ligands for transition metals. *Journal of Organometallic Chemistry* **2000**, *600* (1), 112-117.
226. Guerret, O.; Solé, S.; Gornitzka, H.; Teichert, M.; Trinquier, G.; Bertrand, G., 1,2,4-Triazole-3,5-diylidene: A Building Block for Organometallic Polymer Synthesis. *Journal of the American Chemical Society* **1997**, *119* (28), 6668-6669.
227. Tulloch, A. A. D.; Danopoulos, A. A.; Winston, S.; Kleinhenz, S.; Eastham, G., N-Functionalised heterocyclic carbene complexes of silver. *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions* **2000**, (24), 4499-4506.
228. Lazreg, F.; Cordes, D. B.; Slawin, A. M. Z.; Cazin, C. S. J., Synthesis of Homoleptic and Heteroleptic Bis-N-heterocyclic Carbene Group 11 Complexes. *Organometallics* **2015**, *34* (2), 419-425.
229. Haque, R. A.; Choo, S. Y.; Budagumpi, S.; Iqbal, M. A.; Al-Ashraf Abdullah, A., Silver(I) complexes of mono- and bidentate N-heterocyclic carbene ligands: Synthesis, crystal structures, and in vitro antibacterial and anticancer studies. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2015**, *90*, 82-92.
230. Haque, R. A.; Budagumpi, S.; Zetty Zulikha, H.; Hasanudin, N.; Khadeer Ahamed, M. B.; Abdul Majid, A. M. S., Silver(I)-N-heterocyclic carbene complexes of nitrile-functionalized imidazol-2-ylidene ligands as anticancer agents. *Inorganic Chemistry Communications* **2014**, *44*, 128-133.
231. Jean-Baptiste dit Dominique, F.; Gornitzka, H.; Hemmert, C., N-Functionalised heterocyclic dicarbene complexes of silver: Synthesis and structural studies. *Journal of Organometallic Chemistry* **2008**, *693* (3), 579-583.
232. Fahlbusch, T.; Frank, M.; Maas, G.; Schatz, J., N-Heterocyclic Carbene Complexes of Mercury, Silver, Iridium, Platinum, Ruthenium, and Palladium Based on the Calix[4]arene Skeleton. *Organometallics* **2009**, *28* (21), 6183-6193.
233. Winkelmann, O.; Näther, C.; Lüning, U., Bimacrocyclic NHC transition metal complexes. *Journal of Organometallic Chemistry* **2008**, *693* (6), 923-932.
234. Warsink, S.; van Aubel, C. M. S.; Weigand, J. J.; Liu, S.-T.; Elsevier, C. J., Bulky Picolyl Substituted NHC Ligands and Their Pd0 Complexes. *European Journal of Inorganic Chemistry* **2010**, (35), 5556-5562.
235. Boronat, M.; Corma, A.; González-Arellano, C.; Iglesias, M.; Sánchez, F., Synthesis of Electron-Rich CNN-Pincer Complexes, with N-Heterocyclic Carbene and (S)-Proline Moieties and Application to Asymmetric Hydrogenation. *Organometallics* **2010**, *29* (1), 134-141.
236. de Frémont, P.; Marion, N.; Nolan, S. P., Cationic NHC-gold(I) complexes: Synthesis, isolation, and catalytic activity. *Journal of Organometallic Chemistry* **2009**, *694* (4), 551-560.
237. Morales-Cerón, J. P.; Lara, P.; López-Serrano, J.; Santos, L. L.; Salazar, V.; Álvarez, E.; Suárez, A., Rhodium(I) Complexes with Ligands Based on N-Heterocyclic Carbene and Hemilabile Pyridine Donors as Highly E Stereoselective Alkyne Hydrosilylation Catalysts. *Organometallics* **2017**, *36* (13), 2460-2469.
238. Oehninger, L.; Küster, L. N.; Schmidt, C.; Muñoz-Castro, A.; Prokop, A.; Ott, I., A Chemical-Biological Evaluation of Rhodium(I) N-Heterocyclic Carbene Complexes as Prospective Anticancer Drugs. *Chemistry – A European Journal* **2013**, *19* (52), 17871-17880.
239. Fujita, K.-i.; Tamura, R.; Tanaka, Y.; Yoshida, M.; Onoda, M.; Yamaguchi, R., Dehydrogenative Oxidation of Alcohols in Aqueous Media Catalyzed by a Water-Soluble Dicationic Iridium Complex Bearing a Functional N-Heterocyclic Carbene Ligand without Using Base. *ACS Catalysis* **2017**, 7226-7230.
240. Simpson, P. V.; Radacki, K.; Braunschweig, H.; Schatzschneider, U., An iridium N-heterocyclic carbene complex [IrCl(CO)<sub>2</sub>(NHC)] as a carbon monoxide-releasing molecule (CORM). *Journal of Organometallic Chemistry* **2015**, *782*, 116-123.
241. Newman, C. P.; Deeth, R. J.; Clarkson, G. J.; Rourke, J. P., Synthesis of Mixed NHC/L Platinum(II) Complexes: Restricted Rotation of the NHC Group. *Organometallics* **2007**, *26* (25), 6225-6233.
242. Wang, T.; Pranckevicius, C.; Lund, C. L.; Sgro, M. J.; Stephan, D. W., Ruthenium Carbene-Diether Ligand Complexes: Catalysts for Hydrogenation of Olefins. *Organometallics* **2013**, *32* (7), 2168-2177.

243. Arnold, P. L.; Scarisbrick, A. C., Di- and Trivalent Ruthenium Complexes of Chelating, Anionic N-Heterocyclic Carbenes. *Organometallics* **2004**, *23* (11), 2519-2521.
244. Roland, S.; Audouin, M.; Mangeney, P., Synthesis of Chiral (Diaminocarbene)Pd(allyl)Cl Complexes. *Organometallics* **2004**, *23* (12), 3075-3078.
245. Herrmann, W. A.; Schneider, S. K.; Öfele, K.; Sakamoto, M.; Herdtweck, E., First silver complexes of tetrahydropyrimid-2-ylidenes. *Journal of Organometallic Chemistry* **2004**, *689* (15), 2441-2449.
246. Egbert, J. D.; Cazin, C. S. J.; Nolan, S. P., Copper N-heterocyclic carbene complexes in catalysis. *Catalysis Science & Technology* **2013**, *3* (4), 912-926.
247. Santini, C.; Pellei, M.; Gandin, V.; Porchia, M.; Tisato, F.; Marzano, C., Advances in Copper Complexes as Anticancer Agents. *Chemical Reviews* **2014**, *114* (1), 815-862.
248. Liu, W.; Gust, R., Metal N-heterocyclic carbene complexes as potential antitumor metallodrugs. *Chemical Society Reviews* **2013**, *42* (2), 755-773.
249. Olszewski, T. K.; Jaskólska, D. E., Imidazol(in)ium-2-Carboxylates as Efficient Precursors to N-Heterocyclic Carbene Complexes of Copper and Silver. *Heteroatom Chemistry* **2012**, *23* (6), 605-609.
250. Schneider, N.; César, V.; Bellemin-Lapponnaz, S.; Gade, L. H., Synthesis and structural chemistry of oxazolinyl-carbene copper(I) complexes. *Journal of Organometallic Chemistry* **2005**, *690* (24), 5556-5561.
251. Gibard, C.; Ibrahim, H.; Gautier, A.; Cisnetti, F., Simplified Preparation of Copper(I) NHCs Using Aqueous Ammonia. *Organometallics* **2013**, *32* (15), 4279-4283.
252. Venkatachalam, G.; Heckenroth, M.; Neels, A.; Albrecht, M., Synthesis, Structural Diversity, and Ligand-Transfer Potential of (Carbene)copper(I) Complexes. *Helvetica Chimica Acta* **2009**, *92* (6), 1034-1045.
253. Furst, M. R. L.; Cazin, C. S. J., Copper N-heterocyclic carbene (NHC) complexes as carbene transfer reagents. *Chemical Communications* **2010**, *46* (37), 6924-6925.
254. Nahra, F.; Gómez-Herrera, A.; Cazin, C. S. J., Copper(i)-NHC complexes as NHC transfer agents. *Dalton Transactions* **2017**, *46* (3), 628-631.
255. Santoro, O.; Lazreg, F.; Cordes, D. B.; Slawin, A. M. Z.; Cazin, C. S. J., Homoleptic and heteroleptic bis-NHC Cu(i) complexes as carbene transfer reagents. *Dalton Transactions* **2016**, *45* (12), 4970-4973.
256. Ibrahim, H.; Gibard, C.; Hesling, C.; Guillot, R.; Morel, L.; Gautier, A.; Cisnetti, F., 'Auto-click' functionalization for diversified copper(i) and gold(i) NHCs. *Dalton Transactions* **2014**, *43* (19), 6981-6989.
257. Landers, B.; Navarro, O., Microwave-Assisted Synthesis of (N-Heterocyclic carbene)MCl Complexes of Group 11 Metals. *European Journal of Inorganic Chemistry* **2012**, *2012* (18), 2980-2982.
258. Andrew, R. E.; Storey, C. M.; Chaplin, A. B., Well-defined coinage metal transfer agents for the synthesis of NHC-based nickel, rhodium and palladium macrocycles. *Dalton Transactions* **2016**, *45* (21), 8937-8944.
259. Chen, C.; Qiu, H.; Chen, W., Trinuclear copper(I) complex of 1,3-bis(2-pyridinylmethyl)imidazolylidene as a carbene-transfer reagent for the preparation of catalytically active nickel(II) and palladium(II) complexes. *Journal of Organometallic Chemistry* **2012**, *696* (26), 4166-4172.
260. Bidal, Y. D.; Santoro, O.; Melaimi, M.; Cordes, D. B.; Slawin, A. M. Z.; Bertrand, G.; Cazin, C. S. J., Generalization of the Copper to Late-Transition-Metal Transmetalation to Carbenes beyond N-Heterocyclic Carbenes. *Chemistry – A European Journal* **2016**, *22* (27), 9404-9409.
261. Delaude, L.; Demonceau, A., Retracing the evolution of monometallic ruthenium-arene catalysts for C-C bond formation. *Dalton Transactions* **2012**, *41* (31), 9257-9268.
262. Fernández, F. E.; Puerta, M. C.; Valerga, P., Half-Sandwich Ruthenium(II) Picolyl-NHC Complexes: Synthesis, Characterization, and Catalytic Activity in Transfer Hydrogenation Reactions. *Organometallics* **2011**, *30* (21), 5793-5802.

263. Hahn, F. E.; Naziruddin, A. R.; Hepp, A.; Pape, T., Synthesis, Characterization, and H-Bonding Abilities of Ruthenium(II) Complexes Bearing Bidentate NR,NH-Carbene/Phosphine Ligands. *Organometallics* **2010**, *29* (21), 5283-5288.
264. Fernández, F. E.; Puerta, M. C.; Valerga, P., Ruthenium(II) Picolyl-NHC Complexes: Synthesis, Characterization, and Catalytic Activity in Amine N-alkylation and Transfer Hydrogenation Reactions. *Organometallics* **2012**, *31* (19), 6868-6879.
265. Filonenko, G. A.; Aguila, M. J. B.; Schulpen, E. N.; van Putten, R.; Wiecko, J.; Müller, C.; Lefort, L.; Hensen, E. J. M.; Pidko, E. A., Bis-N-heterocyclic Carbene Aminopincer Ligands Enable High Activity in Ru-Catalyzed Ester Hydrogenation. *Journal of the American Chemical Society* **2015**, *137* (24), 7620-7623.
266. Hernandez-Juarez, M.; Vaquero, M.; Alvarez, E.; Salazar, V.; Suarez, A., Hydrogenation of imines catalysed by ruthenium(ii) complexes based on lutidine-derived CNC pincer ligands. *Dalton Transactions* **2013**, *42* (2), 351-354.
267. Ruddlesden, A. J.; Mewis, R. E.; Green, G. G. R.; Whitwood, A. C.; Duckett, S. B., Catalytic Transfer of Magnetism Using a Neutral Iridium Phenoxide Complex. *Organometallics* **2015**, *34* (12), 2997-3006.
268. Flahaut, A.; Roland, S.; Mangeney, P., Allylic alkylation and amination using mixed (NHC)(phosphine) palladium complexes under biphasic conditions. *Journal of Organometallic Chemistry* **2007**, *692* (26), 5754-5762.
269. Serra, D.; Cao, P.; Cabrera, J.; Padilla, R.; Rominger, F.; Limbach, M., Development of Platinum(II) and -(IV) CNC Pincer Complexes and Their Application in a Hydrovinylation Reaction. *Organometallics* **2011**, *30* (7), 1885-1895.
270. Nielsen, D. J.; Cavell, K. J.; Skelton, B. W.; White, A. H., Methyl-palladium(II) complexes of pyridine-bridged bis(nucleophilic heterocyclic carbene) ligands: Substituent effects on structure, stability, and catalytic performance. *Inorganica Chimica Acta* **2006**, *359* (6), 1855-1869.
271. Ghosh, M.; Biswas, P.; Flörke, U.; Nag, K., Halogen Exchange and Scrambling between C-X and M-X' Bonds in Copper, Nickel, and Cobalt Complexes of 6,6'-bis(bromo/chloromethyl)-2,2'-bipyridine. Structural, Electrochemical, and Photochemical Studies. *Inorganic Chemistry* **2008**, *47* (1), 281-296.
272. Schnürch, M.; Spina, M.; Khan, A. F.; Mihovilovic, M. D.; Stanetty, P., Halogen dance reactions—A review. *Chemical Society Reviews* **2007**, *36* (7), 1046-1057.
273. Gnanamgari, D.; Sauer, E. L. O.; Schley, N. D.; Butler, C.; Incarvito, C. D.; Crabtree, R. H., Iridium and Ruthenium Complexes with Chelating N-Heterocyclic Carbenes: Efficient Catalysts for Transfer Hydrogenation,  $\beta$ -Alkylation of Alcohols, and N-Alkylation of Amines. *Organometallics* **2009**, *28* (1), 321-325.
274. Stumpf, A. W.; Saive, E.; Demonceau, A.; Noels, A. F., Ruthenium-based catalysts for the ring opening metathesis polymerisation of low-strain cyclic olefins and of functionalised derivatives of norbornene and cyclooctene. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* **1995**, (11), 1127-1128.
275. Zassinovich, G.; Mestroni, G.; Gladiali, S., Asymmetric hydrogen transfer reactions promoted by homogeneous transition metal catalysts. *Chemical Reviews* **1992**, *92* (5), 1051-1069.
276. Naota, T.; Takaya, H.; Murahashi, S.-I., Ruthenium-Catalyzed Reactions for Organic Synthesis. *Chemical Reviews* **1998**, *98* (7), 2599-2660.
277. Gunanathan, C.; Ben-David, Y.; Milstein, D., Direct Synthesis of Amides from Alcohols and Amines with Liberation of H<sub>2</sub>. *Science* **2007**, *317* (5839), 790-792.
278. Gnanaprakasam, B.; Zhang, J.; Milstein, D., Direct Synthesis of Imines from Alcohols and Amines with Liberation of H<sub>2</sub>. *Angewandte Chemie International Edition* **2010**, *49* (8), 1468-1471.
279. Wang, S.; Dorcet, V.; Roisnel, T.; Bruneau, C.; Fischmeister, C., Ruthenium and Iridium Dipyrindylamine Catalysts for the Efficient Synthesis of  $\gamma$ -Valerolactone by Transfer Hydrogenation of Levulinic Acid. *Organometallics* **2017**.
280. Lin, J. C. Y.; Huang, R. T. W.; Lee, C. S.; Bhattacharyya, A.; Hwang, W. S.; Lin, I. J. B., Coinage Metal-N-Heterocyclic Carbene Complexes. *Chemical Reviews* **2009**, *109* (8), 3561-3598.

281. Sanz, S.; Azua, A.; Peris, E., '(η<sup>6</sup>-arene)Ru(bis-NHC)' complexes for the reduction of CO<sub>2</sub> to formate with hydrogen and by transfer hydrogenation with iPrOH. *Dalton Transactions* **2010**, 39 (27), 6339-6343.
282. Himeda, Y.; Onozawa-Komatsuzaki, N.; Sugihara, H.; Kasuga, K., Simultaneous Tuning of Activity and Water Solubility of Complex Catalysts by Acid-Base Equilibrium of Ligands for Conversion of Carbon Dioxide. *Organometallics* **2007**, 26 (3), 702-712.
283. Naziruddin, A. R.; Zhuang, C.-S.; Lin, W.-J.; Hwang, W.-S., Donor functionalized ruthenium N-heterocyclic carbene complexes in alcohol oxidation reactions. *Dalton Transactions* **2014**, 43 (14), 5335-5342.
284. Rajaraman, A.; Sahoo, A. R.; Hild, F.; Fischmeister, C.; Achard, M.; Bruneau, C., Ruthenium(ii) and iridium(iii) complexes featuring NHC-sulfonate chelate. *Dalton Transactions* **2015**, 44 (40), 17467-17472.
285. Sundararaju, B.; Tang, Z.; Achard, M.; Sharma, G. V. M.; Toupet, L.; Bruneau, C., Ruthenium-Catalyzed Cascade N- and C(3)-Dialkylation of Cyclic Amines with Alcohols Involving Hydrogen Autotransfer Processes. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2010**, 352 (18), 3141-3146.
286. Schleppehorst, C.; Maji, B.; Glorius, F., Ruthenium-NHC Catalyzed α-Alkylation of Methylene Ketones Provides Branched Products through Borrowing Hydrogen Strategy. *ACS Catalysis* **2016**, 6 (7), 4184-4188.
287. Sugimoto, H.; Ogura, H.; Arai, Y.; Iimura, Y.; Yamanishi, Y., Research and Development of Donepezil Hydrochloride, a New Type of Acetylcholinesterase Inhibitor. *The Japanese Journal of Pharmacology* **2002**, 89 (1), 7-20.
288. Chen, C.; Lu, C.; Zheng, Q.; Ni, S.; Zhang, M.; Chen, W., Synthesis and structures of ruthenium-NHC complexes and their catalysis in hydrogen transfer reaction. *Beilstein Journal of Organic Chemistry* **2015**, 11, 1786-1795.
289. Schrock, R. R.; Clark, D. N.; Sancho, J.; Wengrovius, J. H.; Rocklage, S. M.; Pedersen, S. F., Tungsten(VI) neopentylidyne complexes. *Organometallics* **1982**, 1 (12), 1645-1651.
290. Grubbs, R. H.; Burk, P. L.; Carr, D. D., Mechanism of the olefin metathesis reaction. *Journal of the American Chemical Society* **1975**, 97 (11), 3265-3267.
291. Jean-Louis Hérisson, P.; Chauvin, Y., Catalyse de transformation des oléfines par les complexes du tungstène. II. Télomérisation des oléfines cycliques en présence d'oléfines acycliques. *Die Makromolekulare Chemie* **1971**, 141 (1), 161-176.
292. France, M. B.; Paciello, R. A.; Grubbs, R. H., Initiation of ring-opening metathesis polymerization in protic media. Extension of [Ru(H<sub>2</sub>O)<sub>6</sub>]<sup>2+</sup> catalyzed polymerizations to less-strained cyclic monomers. *Macromolecules* **1993**, 26 (18), 4739-4741.
293. Schrock, R. R., Living ring-opening metathesis polymerization catalyzed by well-characterized transition-metal alkylidene complexes. *Accounts of Chemical Research* **1990**, 23 (5), 158-165.
294. Novak, B. M.; Grubbs, R. H., The ring opening metathesis polymerization of 7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-ene derivatives: a new acyclic polymeric ionophore. *Journal of the American Chemical Society* **1988**, 110 (3), 960-961.
295. Novak, B. M.; Grubbs, R. H., Catalytic organometallic chemistry in water: the aqueous ring-opening metathesis polymerization of 7-oxanorbornene derivatives. *Journal of the American Chemical Society* **1988**, 110 (22), 7542-7543.
296. Choinopoulos, I., Grubbs' and Schrock's Catalysts, Ring Opening Metathesis Polymerization and Molecular Brushes—Synthesis, Characterization, Properties and Applications. *Polymers* **2019**, 11 (2).
297. Nguyen, S. T.; Johnson, L. K.; Grubbs, R. H.; Ziller, J. W., Ring-opening metathesis polymerization (ROMP) of norbornene by a Group VIII carbene complex in protic media. *Journal of the American Chemical Society* **1992**, 114 (10), 3974-3975.
298. Delaude, L.; Demonceau, A.; Noels, A. F., Highly Stereoselective Ruthenium-Catalyzed Ring-Opening Metathesis Polymerization of 2,3-Difunctionalized Norbornadienes and Their 7-Oxa Analogues. *Macromolecules* **1999**, 32 (7), 2091-2103.

299. Ahr, M.; Thieuleux, C.; Copéret, C.; Fenet, B.; Basset, J.-M., Noels' vs. Grubbs' Catalysts: Evidence for One Unique Active Species for Two Different Systems! *Advanced Synthesis & Catalysis* **2007**, *349* (10), 1587-1591.
300. Bielawski, C. W.; Benitez, D.; Morita, T.; Grubbs, R. H., Synthesis of End-Functionalized Poly(norbornene)s via Ring-Opening Metathesis Polymerization. *Macromolecules* **2001**, *34* (25), 8610-8618.
301. Wang, D.; Wurst, K.; Knolle, W.; Decker, U.; Prager, L.; Naumov, S.; Buchmeiser, M. R., Cationic RuII Complexes with N-Heterocyclic Carbene Ligands for UV-Induced Ring-Opening Metathesis Polymerization. *Angewandte Chemie International Edition* **2008**, *47* (17), 3267-3270.
302. Pinaud, J.; Trinh, T. K. H.; Sauvanier, D.; Placet, E.; Songsee, S.; Lacroix-Desmazes, P.; Becht, J.-M.; Tarablsi, B.; Lalevée, J.; Pichavant, L.; Héroguez, V.; Chemtob, A., In Situ Generated Ruthenium–Arene Catalyst for Photoactivated Ring-Opening Metathesis Polymerization through Photolabile N-Heterocyclic Carbene Ligand. *Chemistry – A European Journal* **2018**, *24* (2), 337-341.
303. François, Q.; Julien, P.; Frédéric, L.; Xavier, B., *Mechanosynthesis of Noels-type NHC-Ruthenium Complexes and Applications in ROMP*. 2019.
304. Delaude, L.; Demonceau, A.; Noels, A. F., Probing the Stereoselectivity of the Ruthenium-Catalyzed Ring-Opening Metathesis Polymerization of Norbornene and Norbornadiene Diesters. *Macromolecules* **2003**, *36* (5), 1446-1456.
305. Hussaini, S. Y.; Haque, R. A.; Razali, M. R., Recent progress in silver(I)-, gold(I)/(III)- and palladium(II)-N-heterocyclic carbene complexes: A review towards biological perspectives. *Journal of Organometallic Chemistry* **2019**, *882*, 96-111.
306. Liu, W.; Gust, R., Update on metal N-heterocyclic carbene complexes as potential anti-tumor metallodrugs. *Coordination Chemistry Reviews* **2016**, *329*, 191-213.
307. Aher, S. B.; Muskawar, P. N.; Thenmozhi, K.; Bhagat, P. R., Recent developments of metal N-heterocyclic carbenes as anticancer agents. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2014**, *81*, 408-419.
308. Oehninger, L.; Rubbiani, R.; Ott, I., N-Heterocyclic carbene metal complexes in medicinal chemistry. *Dalton Transactions* **2013**, *42* (10), 3269-3284.
309. Cisnetti, F.; Gautier, A., Metal/N-Heterocyclic Carbene Complexes: Opportunities for the Development of Anticancer Metallodrugs. *Angewandte Chemie International Edition* **2013**, *52* (46), 11976-11978.
310. Gautier, A.; Cisnetti, F., Advances in metal–carbene complexes as potent anti-cancer agents. *Metallomics* **2012**, *4* (1), 23-32.
311. Mercks, L.; Albrecht, M., Beyond catalysis: N-heterocyclic carbene complexes as components for medicinal, luminescent, and functional materials applications. *Chemical Society Reviews* **2010**, *39* (6), 1903-1912.
312. Jhulki, L.; Dutta, P.; Santra, M. K.; Cardoso, M. H.; Oshiro, K. G. N.; Franco, O. L.; Bertolasi, V.; Isab, A. A.; Bielawski, C. W.; Dinda, J., Synthesis and cytotoxic characteristics displayed by a series of Ag(i)-, Au(ii)- and Au(iii)-complexes supported by a common N-heterocyclic carbene. *New Journal of Chemistry* **2018**, *42* (16), 13948-13956.
313. Garner, M. E.; Niu, W.; Chen, X.; Ghiviriga, I.; Abboud, K. A.; Tan, W.; Veige, A. S., N-heterocyclic carbene gold(i) and silver(i) complexes bearing functional groups for bio-conjugation. *Dalton Transactions* **2015**, *44* (4), 1914-1923.
314. Baron, M.; Bellemin-Lapponnaz, S.; Tubaro, C.; Basato, M.; Bogianni, S.; Dolmella, A., Synthesis and biological assays on cancer cells of dinuclear gold complexes with novel functionalised di(N-heterocyclic carbene) ligands. *Journal of Inorganic Biochemistry* **2014**, *141*, 94-102.
315. Haque, R. A.; Salman, A. W.; Budagumpi, S.; Abdullah, A. A.-A.; Majid, A. M. S. A., Sterically tuned Ag(i)- and Pd(ii)-N-heterocyclic carbene complexes of imidazol-2-ylidenes: synthesis, crystal structures, and in vitro antibacterial and anticancer studies. *Metallomics* **2013**, *5* (6), 760-769.

316. Kaps, L.; Biersack, B.; Müller-Bunz, H.; Mahal, K.; Münzner, J.; Tacke, M.; Mueller, T.; Schobert, R., Gold(I)–NHC complexes of antitumoral diarylimidazoles: Structures, cellular uptake routes and anticancer activities. *Journal of Inorganic Biochemistry* **2012**, *106* (1), 52-58.
317. Mohamed, H. A.; Willans, C. E., Chapter 2 Silver-N-heterocyclic carbene complexes as promising anticancer compounds. In *Organometallic Chemistry: Volume 39*, The Royal Society of Chemistry: 2014; Vol. 39, pp 26-50.
318. Fox, C. L., Jr., Silver Sulfadiazine—A New Topical Therapy for Pseudomonas in Burns: Therapy of Pseudomonas Infection in Burns. *Archives of Surgery* **1968**, *96* (2), 184-188.
319. Mottais, A.; Berchel, M.; Le Gall, T.; Sibiril, Y.; d'Arbonneau, F.; Laurent, V.; Jaffrès, P.-A.; Montier, T., Antibacterial and transfection activities of nebulized formulations incorporating long n-alkyl chain silver N-heterocyclic carbene complexes. *International Journal of Pharmaceutics* **2019**, *567*, 118500.
320. Selvarajoo, P. D.; Haque, R. A.; Haziz, U. F. M.; Avicor, S. W.; Wajidi, M. F. F.; Razali, M. R., Dinuclear silver(I)-N-heterocyclic carbene complexes: Synthesis, characterization and larvicidal activity of bis-imidazolium dinuclear silver(I)-N-heterocyclic carbene complexes. *Journal of Inorganic Biochemistry* **2017**, *175*, 232-238.
321. Achar, G.; Uppendranath, K.; Ramya, V. C.; Biffis, A.; Keri, R. S.; Budagumpi, S., Synthesis, characterization, crystal structure and biological studies of silver(I) complexes derived from coumarin-tethered N-heterocyclic carbene ligands. *Polyhedron* **2017**, *123*, 470-479.
322. Şahin-Bölükbaşı, S.; Şahin, N., Novel Silver-NHC complexes: Synthesis and anticancer properties. *Journal of Organometallic Chemistry* **2019**, *891*, 78-84.
323. Pellei, M.; Gandin, V.; Marinelli, M.; Orsetti, A.; Del Bello, F.; Santini, C.; Marzano, C., Novel triazolium based 11th group NHCs: synthesis, characterization and cellular response mechanisms. *Dalton Transactions* **2015**, *44* (48), 21041-21052.
324. Liu, W.; Bendsdorf, K.; Hagenbach, A.; Abram, U.; Niu, B.; Mariappan, A.; Gust, R., Synthesis and biological studies of silver N-heterocyclic carbene complexes derived from 4,5-diarylimidazole. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2011**, *46* (12), 5927-5934.
325. Iqbal, M. A.; Haque, R. A.; Budagumpi, S.; Khadeer Ahamed, M. B.; Abdul Majid, A. M. S., Short metal–metal separations and in vitro anticancer studies of a new dinuclear silver(I)-N-heterocyclic carbene complex of para-xylyl-linked bis-benzimidazolium salt. *Inorganic Chemistry Communications* **2013**, *28*, 64-69.
326. Haque, R. A.; Ghdayeb, M. Z.; Budagumpi, S.; Salman, A. W.; Ahamed, M. B. K.; Majid, A. M. S. A., Non-symmetrically substituted N-heterocyclic carbene–Ag(I) complexes of benzimidazol-2-ylidenes: Synthesis, crystal structures, anticancer activity and transmetallation studies. *Inorganica Chimica Acta* **2013**, *394*, 519-525.
327. Gong, S.; Lu, X.; Xu, Y.; Swiderski, C. F.; Jordan, C. T.; Moscow, J. A., Identification of OCT6 as a novel organic cation transporter preferentially expressed in hematopoietic cells and leukemias. *Experimental Hematology* **2002**, *30* (10), 1162-1169.
328. Iqbal, M. A.; Haque, R. A.; Ahamed, M. B. K.; Majid, A. M. S. A.; Al-Rawi, S. S., Synthesis and anticancer activity of para-xylyl linked bis-benzimidazolium salts and respective Ag(I) N-heterocyclic carbene complexes. *Medicinal Chemistry Research* **2013**, *22* (5), 2455-2466.
329. Dinda, J.; Nandy, A.; Rana, B. K.; Bertolasi, V.; Saha, K. D.; Bielawski, C. W., Cytotoxicity of silver(i), gold(i) and gold(iii) complexes of a pyridine wingtip substituted annelated N-heterocyclic carbene. *RSC Advances* **2014**, *4* (105), 60776-60784.
330. Gandin, V.; Pellei, M.; Marinelli, M.; Marzano, C.; Dolmella, A.; Giorgetti, M.; Santini, C., Synthesis and in vitro antitumor activity of water soluble sulfonate- and ester-functionalized silver(I) N-heterocyclic carbene complexes. *Journal of Inorganic Biochemistry* **2013**, *129*, 135-144.
331. Webb, M. I.; Chard, R. A.; Al-Jobory, Y. M.; Jones, M. R.; Wong, E. W. Y.; Walsby, C. J., Pyridine Analogues of the Antimetastatic Ru(III) Complex NAMI-A Targeting Non-Covalent Interactions with Albumin. *Inorganic Chemistry* **2012**, *51* (2), 954-966.

332. Hartinger, C. G.; Jakupec, M. A.; Zorbas-Seifried, S.; Groessl, M.; Egger, A.; Berger, W.; Zorbas, H.; Dyson, P. J.; Keppler, B. K., KP1019, A New Redox-Active Anticancer Agent – Preclinical Development and Results of a Clinical Phase I Study in Tumor Patients. *Chemistry & Biodiversity* **2008**, *5* (10), 2140-2155.
333. Vock, C. A.; Scolaro, C.; Phillips, A. D.; Scopelliti, R.; Sava, G.; Dyson, P. J., Synthesis, Characterization, and in Vitro Evaluation of Novel Ruthenium(II) η<sup>6</sup>-Arene Imidazole Complexes. *Journal of Medicinal Chemistry* **2006**, *49* (18), 5552-5561.
334. Rademaker-Lakhai, J. M.; van den Bongard, D.; Pluim, D.; Beijnen, J. H.; Schellens, J. H. M., A Phase I and Pharmacological Study with Imidazolium-*trans*-DMSO-imidazole-tetrachlororuthenate, a Novel Ruthenium Anticancer Agent. *Clinical Cancer Research* **2004**, *10* (11), 3717-3727.
335. Oehninger, L.; Alborzinia, H.; Ludewig, S.; Baumann, K.; Wölfl, S.; Ott, I., From Catalysts to Bioactive Organometallics: Do Grubbs Catalysts Trigger Biological Effects? *ChemMedChem* **2011**, *6* (12), 2142-2145.
336. Roymahapatra, G.; Dinda, J.; Mishra, A.; Mahapatra, A.; Hwang, W.-S.; Mandal, S., Cytotoxic potency of self-assembled Ruthenium(II)-NHC complexes with pincer type 2, 6-bis-(N-methylimidazolylidene/benzimidazolylidene)pyrazine ligands. *Journal of Cancer Research and Therapeutics* **2015**, *11* (1), 105-113.
337. Boubakri, L.; Chakchouk-Mtibaa, A.; Al-Ayed, A. S.; Mansour, L.; Abutaha, N.; Harrath, A. H.; Mellouli, L.; Özdemir, I.; Yasar, S.; Hamdi, N., Ru(II)-N-heterocyclic carbene complexes: synthesis, characterization, transfer hydrogenation reactions and biological determination. *RSC Advances* **2019**, *9* (59), 34406-34420.
338. Audrey, B.; François, Q.; jeremie, g.; Pascal, R.; Jean-Luc, R.; Sylvain, G.; Thomas-Xavier, M.; Frédéric, L.; Xavier, B., *Solving the Challenging Synthesis of Highly Cytotoxic Silver Complexes Bearing Sterically Hindered NHC Ligands with Mechanochemistry*. 2020.
339. Movassaghi, S.; Singh, S.; Mansur, A.; Tong, K. K. H.; Hanif, M.; Holtkamp, H. U.; Söhnel, T.; Jamieson, S. M. F.; Hartinger, C. G., (Pyridin-2-yl)-NHC Organoruthenium Complexes: Antiproliferative Properties and Reactivity toward Biomolecules. *Organometallics* **2018**.
340. Dinda, J.; Adhikary, S. D.; Roymahapatra, G.; Nakka, K. K.; Santra, M. K., Synthesis, structure, electrochemistry and cytotoxicity studies of Ru(II) and Pt(II)-N-heterocyclic carbene complexes of CNC-pincer ligand. *Inorganica Chimica Acta* **2014**, *413*, 23-31.
341. McNaught, A. D.; Wilkinson, A., *IUPAC Compendium of Chemical Terminology (The Gold Book)*, Blackwell Science **2009**.
342. Ciamician, G., THE PHOTOCHEMISTRY OF THE FUTURE. *Science* **1912**, *36* (926), 385-394.
343. Pfoertner, K.-H.; Oppenländer, T., Photochemistry. In *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, 2012.
344. Laustriat, G., Molecular mechanisms of photosensitization. *Biochimie* **1986**, *68* (6), 771-778.
345. Twilton, J.; Le, C.; Zhang, P.; Shaw, M. H.; Evans, R. W.; MacMillan, D. W. C., The merger of transition metal and photocatalysis. *Nature Reviews Chemistry* **2017**, *1* (7), 0052.
346. Hoffmann, N., Photochemical reactions of aromatic compounds and the concept of the photon as a traceless reagent. *Photochemical & Photobiological Sciences* **2012**, *11* (11), 1613-1641.
347. Fischer, M., Industrial Applications of Photochemical Syntheses. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1978**, *17* (1), 16-26.
348. Turconi, J.; Griolet, F.; Guevel, R.; Oddon, G.; Villa, R.; Geatti, A.; Hvala, M.; Rossen, K.; Göller, R.; Burgard, A., Semisynthetic Artemisinin, the Chemical Path to Industrial Production. *Organic Process Research & Development* **2014**, *18* (3), 417-422.
349. Koike, T.; Akita, M., Visible-light radical reaction designed by Ru- and Ir-based photoredox catalysis. *Inorganic Chemistry Frontiers* **2014**, *1* (8), 562-576.
350. Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C., Visible Light Photoredox Catalysis with Transition Metal Complexes: Applications in Organic Synthesis. *Chemical Reviews* **2013**, *113* (7), 5322-5363.

351. Liu, Y.-Y.; Liu, J.; Lu, L.-Q.; Xiao, W.-J., Organocatalysis Combined with Photocatalysis. *Topics in Current Chemistry* **2019**, *377* (6), 37.
352. Sinibaldi, A.; Nori, V.; Baschieri, A.; Fini, F.; Arcadi, A.; Carlone, A., Organocatalysis and Beyond: Activating Reactions with Two Catalytic Species. *Catalysts* **2019**, *9* (11), 928.
353. Dewanji, A.; Krach, P. E.; Rueping, M., The Dual Role of Benzophenone in Visible-Light/Nickel Photoredox-Catalyzed C–H Arylations: Hydrogen-Atom Transfer and Energy Transfer. *Angewandte Chemie International Edition* **2019**, *58* (11), 3566-3570.
354. Shen, Y.; Gu, Y.; Martin, R., sp<sup>3</sup> C–H Arylation and Alkylation Enabled by the Synergy of Triplet Excited Ketones and Nickel Catalysts. *Journal of the American Chemical Society* **2018**, *140* (38), 12200-12209.
355. Furst, L.; Matsuura, B. S.; Narayanam, J. M. R.; Tucker, J. W.; Stephenson, C. R. J., Visible Light-Mediated Intermolecular C–H Functionalization of Electron-Rich Heterocycles with Malonates. *Organic Letters* **2010**, *12* (13), 3104-3107.
356. Kawatsura, M.; Hartwig, J. F., Simple, Highly Active Palladium Catalysts for Ketone and Malonate Arylation: Dissecting the Importance of Chelation and Steric Hindrance. *Journal of the American Chemical Society* **1999**, *121* (7), 1473-1478.
357. Thongpaen, J.; Manguin, R.; Dorcet, V.; Vives, T.; Duhayon, C.; Mauduit, M.; Baslé, O., Visible Light Induced Rhodium(I)-Catalyzed C–H Borylation. *Angewandte Chemie International Edition* **2019**, *0* (0).
358. Rao, H.; Wang, P.; Li, C.-J., Visible-Light-Triggered Direct Benzoyloxylation of Electron-Rich Arenes at Room Temperature without Chelation Assistance. *European Journal of Organic Chemistry* **2012**, *2012* (33), 6503-6507.
359. Nagib, D. A.; MacMillan, D. W. C., Trifluoromethylation of arenes and heteroarenes by means of photoredox catalysis. *Nature* **2011**, *480* (7376), 224-228.
360. Pham, P. V.; Nagib, D. A.; MacMillan, D. W. C., Photoredox Catalysis: A Mild, Operationally Simple Approach to the Synthesis of  $\alpha$ -Trifluoromethyl Carbonyl Compounds. *Angewandte Chemie International Edition* **2011**, *50* (27), 6119-6122.
361. Nagib, D. A.; Scott, M. E.; MacMillan, D. W. C., Enantioselective  $\alpha$ -Trifluoromethylation of Aldehydes via Photoredox Organocatalysis. *Journal of the American Chemical Society* **2009**, *131* (31), 10875-10877.
362. Nicewicz, D. A.; MacMillan, D. W. C., Merging Photoredox Catalysis with Organocatalysis: The Direct Asymmetric Alkylation of Aldehydes. *Science* **2008**, *322* (5898), 77-80.
363. Kohls, P.; Jadhav, D.; Pandey, G.; Reiser, O., Visible Light Photoredox Catalysis: Generation and Addition of N-Aryltetrahydroisoquinoline-Derived  $\alpha$ -Amino Radicals to Michael Acceptors. *Organic Letters* **2012**, *14* (3), 672-675.
364. Courant, T.; Masson, G., Photoredox-Initiated  $\alpha$ -Alkylation of Imines through a Three-Component Radical/Cationic Reaction. *Chemistry – A European Journal* **2012**, *18* (2), 423-427.
365. McNally, A.; Prier, C. K.; MacMillan, D. W. C., Discovery of an  $\alpha$ -Amino C–H Arylation Reaction Using the Strategy of Accelerated Serendipity. *Science* **2011**, *334* (6059), 1114-1117.
366. Wallentin, C.-J.; Nguyen, J. D.; Finkbeiner, P.; Stephenson, C. R. J., Visible Light-Mediated Atom Transfer Radical Addition via Oxidative and Reductive Quenching of Photocatalysts. *Journal of the American Chemical Society* **2012**, *134* (21), 8875-8884.
367. Nguyen, J. D.; Tucker, J. W.; Konieczynska, M. D.; Stephenson, C. R. J., Intermolecular Atom Transfer Radical Addition to Olefins Mediated by Oxidative Quenching of Photoredox Catalysts. *Journal of the American Chemical Society* **2011**, *133* (12), 4160-4163.
368. Maity, S.; Zheng, N., A Visible-Light-Mediated Oxidative C–N Bond Formation/Aromatization Cascade: Photocatalytic Preparation of N-Arylindoles. *Angewandte Chemie International Edition* **2012**, *51* (38), 9562-9566.
369. Zhang, L.; Meggers, E., Steering Asymmetric Lewis Acid Catalysis Exclusively with Octahedral Metal-Centered Chirality. *Accounts of Chemical Research* **2017**, *50* (2), 320-330.

370. Huo, H.; Shen, X.; Wang, C.; Zhang, L.; Röse, P.; Chen, L.-A.; Harms, K.; Marsch, M.; Hilt, G.; Meggers, E., Asymmetric photoredox transition-metal catalysis activated by visible light. *Nature* **2014**, *515* (7525), 100-103.
371. Yasu, Y.; Koike, T.; Akita, M., Sunlight-driven synthesis of  $\gamma$ -diketones via oxidative coupling of enamines with silyl enol ethers catalyzed by  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$ . *Chemical Communications* **2012**, *48* (43), 5355-5357.
372. Zhang, J.; Campolo, D.; Dumur, F.; Xiao, P.; Fouassier, J. P.; Gigmes, D.; Lalevée, J., Visible-light-sensitive photoredox catalysis by iron complexes: Applications in cationic and radical polymerization reactions. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry* **2016**, *54* (14), 2247-2253.
373. Zhang, J.; Campolo, D.; Dumur, F.; Xiao, P.; Fouassier, J. P.; Gigmes, D.; Lalevée, J., Iron Complexes in Visible-Light-Sensitive Photoredox Catalysis: Effect of Ligands on Their Photoinitiation Efficiencies. *ChemCatChem* **2016**, *8* (13), 2227-2233.
374. Zhang, J.; Campolo, D.; Dumur, F.; Xiao, P.; Fouassier, J. P.; Gigmes, D.; Lalevée, J., Iron complexes as photoinitiators for radical and cationic polymerization through photoredox catalysis processes. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry* **2015**, *53* (1), 42-49.
375. Zhang, G.; Song, I. Y.; Ahn, K. H.; Park, T.; Choi, W., Free Radical Polymerization Initiated and Controlled by Visible Light Photocatalysis at Ambient Temperature. *Macromolecules* **2011**, *44* (19), 7594-7599.
376. Nguyen, J. D.; D'Amato, E. M.; Narayanam, J. M. R.; Stephenson, C. R. J., Engaging unactivated alkyl, alkenyl and aryl iodides in visible-light-mediated free radical reactions. *Nature Chemistry* **2012**, *4*, 854.
377. Tucker, J. W.; Nguyen, J. D.; Narayanam, J. M. R.; Krabbe, S. W.; Stephenson, C. R. J., Tin-free radical cyclization reactions initiated by visible light photoredox catalysis. *Chemical Communications* **2010**, *46* (27), 4985-4987.
378. Narayanam, J. M. R.; Tucker, J. W.; Stephenson, C. R. J., Electron-Transfer Photoredox Catalysis: Development of a Tin-Free Reductive Dehalogenation Reaction. *Journal of the American Chemical Society* **2009**, *131* (25), 8756-8757.
379. Alonso, F.; Beletskaya, I. P.; Yus, M., Metal-Mediated Reductive Hydrodehalogenation of Organic Halides. *Chemical Reviews* **2002**, *102* (11), 4009-4092.
380. Huang, H.; Zhang, G.; Gong, L.; Zhang, S.; Chen, Y., Visible-Light-Induced Chemoselective Deboronative Alkynylation under Biomolecule-Compatible Conditions. *Journal of the American Chemical Society* **2014**, *136* (6), 2280-2283.
381. Nguyen, J. D.; Reiß, B.; Dai, C.; Stephenson, C. R. J., Batch to flow deoxygenation using visible light photoredox catalysis. *Chemical Communications* **2013**, *49* (39), 4352-4354.
382. Zhu, M.; Zheng, N., Photoinduced Cleavage of N-N Bonds of Aromatic Hydrazines and Hydrazides by Visible Light. *Synthesis* **2011**, *2011* (14), 2223-2236.
383. Borak, J. B.; Falvey, D. E., A New Photolabile Protecting Group for Release of Carboxylic Acids by Visible-Light-Induced Direct and Mediated Electron Transfer. *The Journal of Organic Chemistry* **2009**, *74* (10), 3894-3899.
384. Banerjee, A.; Lee, K.; Falvey, D. E., Photoreleasable protecting groups based on electron transfer chemistry. Donor sensitized release of phenacyl groups from alcohols, phosphates and diacids. *Tetrahedron* **1999**, *55* (44), 12699-12710.
385. Cameron, J.; Grant Willson, C.; Fréchet, J., Photogeneration of amines from  $\alpha$ -keto carbamates: design and preparation of photoactive compounds. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **1997**, (16), 2429-2442.
386. Kaplan, J. H.; Forbush, B.; Hoffman, J. F., Rapid photolytic release of adenosine 5'-triphosphate from a protected analog: utilization by the sodium:potassium pump of human red blood cell ghosts. *Biochemistry* **1978**, *17* (10), 1929-1935.
387. Jouffroy, M.; Kelly, C. B.; Molander, G. A., Thioetherification via Photoredox/Nickel Dual Catalysis. *Organic Letters* **2016**, *18* (4), 876-879.

388. Shields, B. J.; Doyle, A. G., Direct C(sp<sup>3</sup>)–H Cross Coupling Enabled by Catalytic Generation of Chlorine Radicals. *Journal of the American Chemical Society* **2016**, *138* (39), 12719-12722.
389. Zoller, J.; Fabry, D. C.; Ronge, M. A.; Rueping, M., Synthesis of Indoles Using Visible Light: Photoredox Catalysis for Palladium-Catalyzed C–H Activation. *Angewandte Chemie International Edition* **2014**, *53* (48), 13264-13268.
390. Lang, S. B.; O’Nele, K. M.; Tunge, J. A., Decarboxylative Allylation of Amino Alkanoic Acids and Esters via Dual Catalysis. *Journal of the American Chemical Society* **2014**, *136* (39), 13606-13609.
391. Nitadori, H.; Takahashi, T.; Inagaki, A.; Akita, M., Enhanced Photocatalytic Activity of  $\alpha$ -Methylstyrene Oligomerization through Effective Metal-to-Ligand Charge-Transfer Localization on the Bridging Ligand. *Inorganic Chemistry* **2012**, *51* (1), 51-62.
392. Tlahuext-Aca, A.; Hopkinson, M. N.; Daniliuc, C. G.; Glorius, F., Oxidative Addition to Gold(I) by Photoredox Catalysis: Straightforward Access to Diverse (C,N)-Cyclometalated Gold(III) Complexes. *Chemistry – A European Journal* **2016**, *22* (33), 11587-11592.
393. Kim, S.; Rojas-Martin, J.; Toste, F. D., Visible light-mediated gold-catalysed carbon(sp<sup>2</sup>)–carbon(sp) cross-coupling. *Chemical Science* **2016**, *7* (1), 85-88.
394. Sahoo, B.; Hopkinson, M. N.; Glorius, F., Combining Gold and Photoredox Catalysis: Visible Light-Mediated Oxy- and Aminoarylation of Alkenes. *Journal of the American Chemical Society* **2013**, *135* (15), 5505-5508.
395. Fabry, D. C.; Rueping, M., Merging Visible Light Photoredox Catalysis with Metal Catalyzed C–H Activations: On the Role of Oxygen and Superoxide Ions as Oxidants. *Accounts of Chemical Research* **2016**, *49* (9), 1969-1979.
396. Staehle, R.; Reichardt, C.; Popp, J.; Sorsche, D.; Petermann, L.; Kastner, K.; Streb, C.; Dietzek, B.; Rau, S., Ruthenium Imidazophenanthroline Complexes with Prolonged Excited-State Lifetimes. *European Journal of Inorganic Chemistry* **2015**, *2015* (23), 3932-3939.
397. Zhang, G.; Liu, C.; Yi, H.; Meng, Q.; Bian, C.; Chen, H.; Jian, J.-X.; Wu, L.-Z.; Lei, A., External Oxidant-Free Oxidative Cross-Coupling: A Photoredox Cobalt-Catalyzed Aromatic C–H Thiolation for Constructing C–S Bonds. *Journal of the American Chemical Society* **2015**, *137* (29), 9273-9280.
398. Leung, C.-F.; Ng, S.-M.; Ko, C.-C.; Man, W.-L.; Wu, J.; Chen, L.; Lau, T.-C., A cobalt(ii) quaterpyridine complex as a visible light-driven catalyst for both water oxidation and reduction. *Energy & Environmental Science* **2012**, *5* (7), 7903-7907.
399. Su, Y.; Zhang, L.; Jiao, N., Utilization of Natural Sunlight and Air in the Aerobic Oxidation of Benzyl Halides. *Organic Letters* **2011**, *13* (9), 2168-2171.
400. Poplata, S.; Tröster, A.; Zou, Y.-Q.; Bach, T., Recent Advances in the Synthesis of Cyclobutanes by Olefin [2 + 2] Photocycloaddition Reactions. *Chemical Reviews* **2016**, *116* (17), 9748-9815.
401. Winkler, J. D.; Rouse, M. B.; Greaney, M. F.; Harrison, S. J.; Jeon, Y. T., The First Total Synthesis of ( $\pm$ )-Ingenol. *Journal of the American Chemical Society* **2002**, *124* (33), 9726-9728.
402. Ischay, M. A.; Anzovino, M. E.; Du, J.; Yoon, T. P., Efficient Visible Light Photocatalysis of [2+2] Enone Cycloadditions. *Journal of the American Chemical Society* **2008**, *130* (39), 12886-12887.
403. Tyson, E. L.; Farney, E. P.; Yoon, T. P., Photocatalytic [2 + 2] Cycloadditions of Enones with Cleavable Redox Auxiliaries. *Organic Letters* **2012**, *14* (4), 1110-1113.
404. Maskill, K. G.; Knowles, J. P.; Elliott, L. D.; Alder, R. W.; Booker-Milburn, K. I., Complexity from Simplicity: Tricyclic Aziridines from the Rearrangement of Pyrroles by Batch and Flow Photochemistry. *Angewandte Chemie International Edition* **2013**, *52* (5), 1499-1502.
405. Singh, G. S., Chapter Four - Advances in synthesis and chemistry of aziridines. In *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Scriven, E. F. V.; Ramsden, C. A., Eds. Academic Press: 2019; Vol. 129, pp 245-335.
406. Hoffmann, N.; Pete, J.-P.; Inoue, Y.; Mori, T., Novel [2 + 2] Photocycloaddition-Induced Rearrangement of Bichromophoric Naphthalene-Tethered Resorcinol Ethers. *The Journal of Organic Chemistry* **2002**, *67* (7), 2315-2322.
407. Hoffmann, N.; Pete, J.-P., Intramolecular photochemical reactivity of O-alk-3-enylsalicylic esters. *Tetrahedron Letters* **1995**, *36* (15), 2623-2626.

408. Ohashi, M.; Tanaka, Y.; Yamada, S., The [2+2]cycloaddition vs substitution in photochemical reactions of methoxybenzene-acrylonitrile systems. *Tetrahedron Letters* **1977**, *18* (41), 3629-3632.
409. Lu, Z.; Yoon, T. P., Visible Light Photocatalysis of [2+2] Styrene Cycloadditions by Energy Transfer. *Angewandte Chemie International Edition* **2012**, *51* (41), 10329-10332.
410. Austin, K. A. B.; Herdtweck, E.; Bach, T., Intramolecular [2+2] Photocycloaddition of Substituted Isoquinolones: Enantioselectivity and Kinetic Resolution Induced by a Chiral Template. *Angewandte Chemie International Edition* **2011**, *50* (36), 8416-8419.
411. Maeda, H.; Nishimura, K.-i.; Mizuno, K.; Yamaji, M.; Oshima, J.; Tobita, S., Synthesis and Photochemical Properties of Stilbenophanes Tethered by Silyl Chains. Control of ( $2\pi + 2\pi$ ) Photocycloaddition, Cis–Trans Photoisomerization, and Photocyclization. *The Journal of Organic Chemistry* **2005**, *70* (24), 9693-9701.
412. Lu, Z.; Shen, M.; Yoon, T. P., [3+2] Cycloadditions of Aryl Cyclopropyl Ketones by Visible Light Photocatalysis. *Journal of the American Chemical Society* **2011**, *133* (5), 1162-1164.
413. Penkett, C. S.; Woolford, J. A.; Day, I. J.; Coles, M. P., The Double [3 + 2] Photocycloaddition Reaction. *Journal of the American Chemical Society* **2010**, *132* (1), 4-5.
414. Müller, C.; Bauer, A.; Bach, T., Chirogenic [3 + 2]-photocycloaddition reactions of 2-substituted naphthoquinones with cyclic alkenes. *Photochemical & Photobiological Sciences* **2011**, *10* (9), 1463-1468.
415. Yang, B.; Lu, Z., Visible-Light-Promoted Oxidative [4 + 2] Cycloadditions of Aryl Silyl Enol Ethers. *The Journal of Organic Chemistry* **2016**, *81* (16), 7288-7300.
416. Lainchbury, M. D.; Medley, M. I.; Taylor, P. M.; Hirst, P.; Dohle, W.; Booker-Milburn, K. I., A Protecting Group Free Synthesis of ( $\pm$ )-Neostenine via the [5 + 2] Photocycloaddition of Maleimides. *The Journal of Organic Chemistry* **2008**, *73* (17), 6497-6505.
417. Lin, S.; Ischay, M. A.; Fry, C. G.; Yoon, T. P., Radical Cation Diels–Alder Cycloadditions by Visible Light Photocatalysis. *Journal of the American Chemical Society* **2011**, *133* (48), 19350-19353.
418. Wang, L.; Wu, F.; Chen, J.; Nicewicz, D. A.; Huang, Y., Visible-Light-Mediated [4+2] Cycloaddition of Styrenes: Synthesis of Tetralin Derivatives. *Angewandte Chemie International Edition* **2017**, *56* (24), 6896-6900.
419. Ghogare, A. A.; Greer, A., Using Singlet Oxygen to Synthesize Natural Products and Drugs. *Chemical Reviews* **2016**, *116* (17), 9994-10034.
420. Ogilby, P. R., Singlet oxygen: there is indeed something new under the sun. *Chemical Society Reviews* **2010**, *39* (8), 3181-3209.
421. Montagnon, T.; Tofi, M.; Vassilikogiannakis, G., Using Singlet Oxygen to Synthesize Polyoxygenated Natural Products from Furans. *Accounts of Chemical Research* **2008**, *41* (8), 1001-1011.
422. Clennan, E. L.; Pace, A., Advances in singlet oxygen chemistry. *Tetrahedron* **2005**, *61* (28), 6665-6691.
423. Matsumoto, M.; Ishihara, T.; Watanabe, N.; Hiroshima, T., Synthesis of thermally stable 1,2-dioxetanes bearing a phenylethenyl or a phenylethynyl moiety and their base-induced decomposition. *Tetrahedron Letters* **1999**, *40* (24), 4571-4574.
424. Mazur, S.; Foote, C. S., Chemistry of singlet oxygen. IX. Stable dioxetane from photooxygenation of tetramethoxyethylene. *Journal of the American Chemical Society* **1970**, *92* (10), 3225-3226.
425. Mariscal, R.; Maireles-Torres, P.; Ojeda, M.; Sádaba, I.; López Granados, M., Furfural: a renewable and versatile platform molecule for the synthesis of chemicals and fuels. *Energy & Environmental Science* **2016**, *9* (4), 1144-1189.
426. Gassama, A.; Ernenwein, C.; Hoffmann, N., Photochemical Key Steps in the Synthesis of Surfactants from Furfural-Derived Intermediates. *ChemSusChem* **2009**, *2* (12), 1130-1137.
427. Yao, G.; Steliou, K., Synthetic Studies toward Bioactive Cyclic Peroxides from the Marine Sponge *Plakortis angulospiculatus*. *Organic Letters* **2002**, *4* (4), 485-488.

428. Zakharov, A. V.; Lvov, A. G.; Rostovtseva, I. A.; Metelitsa, A. V.; Chernyshev, A. V.; Krayushkin, M. M.; Yadykov, A. V.; Shirinian, V. Z., Photocyclization of diarylethenes: the effect of imidazole on the oxidative photodegradation process. *Photochemical & Photobiological Sciences* **2019**, *18* (5), 1101-1109.
429. de Oliveira, K. T.; Miller, L. Z.; McQuade, D. T., Exploiting photooxygenations mediated by porphyrinoid photocatalysts under continuous flow conditions. *RSC Advances* **2016**, *6* (16), 12717-12725.
430. Lumley, E. K.; Dyer, C. E.; Pamme, N.; Boyle, R. W., Comparison of Photo-oxidation Reactions in Batch and a New Photosensitizer-Immobilized Microfluidic Device. *Organic Letters* **2012**, *14* (22), 5724-5727.
431. Park, C. P.; Maurya, R. A.; Lee, J. H.; Kim, D.-P., Efficient photosensitized oxygenations in phase contact enhanced microreactors. *Lab on a Chip* **2011**, *11* (11), 1941-1945.
432. Yardımcı, Ş. D.; Kaya, N.; Balci, M., Regioselectivity in the ene-reaction of singlet oxygen with cyclic alkenes: photooxygenation of methyl-substituted 1,4-cyclohexadiene derivatives. *Tetrahedron* **2006**, *62* (46), 10633-10638.
433. Maraş, A.; Seçen, H.; Sütbeyaz, Y.; Balci, M., A Convenient Synthesis of ( $\pm$ )-talo-Quercitol (1-Deoxy-neo-Inositol) and ( $\pm$ )-vibo-Quercitol (1-Deoxy-myoinositol) via Ene Reaction of Singlet Oxygen. *The Journal of Organic Chemistry* **1998**, *63* (6), 2039-2041.
434. De Abreu, M.; Belmont, P.; Brachet, E., Synergistic Photoredox/Transition-Metal Catalysis for Carbon–Carbon Bond Formation Reactions. *European Journal of Organic Chemistry* **2019**, *0* (0).
435. Dabb, S. L.; Fletcher, N. C., mer and fac isomerism in tris chelate diimine metal complexes. *Dalton Transactions* **2015**, *44* (10), 4406-4422.
436. Kalyanasundaram, K., Photophysics, photochemistry and solar energy conversion with tris(bipyridyl)ruthenium(II) and its analogues. *Coordination Chemistry Reviews* **1982**, *46*, 159-244.
437. Mabrouk, P. A.; Wrighton, M. S., Resonance Raman spectroscopy of the lowest excited state of derivatives of tris(2,2'-bipyridine)ruthenium(II): substituent effects on electron localization in mixed-ligand complexes. *Inorganic Chemistry* **1986**, *25* (4), 526-531.
438. Luis, E. T.; Ball, G. E.; Gilbert, A.; Iranmanesh, H.; Newdick, C. W.; Beves, J. E., Efficient microwave-assisted synthesis and characterization of key ruthenium(II) polypyridyl complexes [Ru(bpy)<sub>3</sub>](PF<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, [Ru(phen)<sub>3</sub>](PF<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, [Ru(bpy)<sub>2</sub>(phen)](PF<sub>6</sub>)<sub>2</sub> and [Ru(phen)<sub>2</sub>(bpy)](PF<sub>6</sub>)<sub>2</sub>. *Journal of Coordination Chemistry* **2016**, *69* (11-13), 1686-1694.
439. Fussa-Rydel, O.; Zhang, H. T.; Hupp, J. T.; Leidner, C. R., Electrochemical assembly of metallopolymeric films via reduction of coordinated 5-chlorophenanthroline. *Inorganic Chemistry* **1989**, *28* (8), 1533-1537.
440. Priyadarshani, N.; Liang, Y.; Suriboot, J.; Bazzi, H. S.; Bergbreiter, D. E., Recoverable Reusable Polyisobutylene (PIB)-Bound Ruthenium Bipyridine (Ru(PIB-bpy)<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>) Photoredox Polymerization Catalysts. *ACS Macro Letters* **2013**, *2* (7), 571-574.
441. Ohsawa, Y.; DeArmond, M. K.; Hanck, K. W.; Moreland, C. G., A proton NMR study of reduced paramagnetic tris(2,2'-bipyridine) complexes of iron(II), ruthenium(II) and osmium(II). *Journal of the American Chemical Society* **1985**, *107* (19), 5383-5386.
442. Hong, Y.-R.; Gorman, C. B., Synthetic Approaches to an Isostructural Series of Redox-Active, Metal Tris(bipyridine) Core Dendrimers. *The Journal of Organic Chemistry* **2003**, *68* (23), 9019-9025.
443. Fuentes, M. J.; Bognanno, R. J.; Dougherty, W. G.; Boyko, W. J.; Scott Kassel, W.; Dudley, T. J.; Paul, J. J., Structural, electronic and acid/base properties of [Ru(bpy(OH)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>]<sup>2+</sup> (bpy(OH)<sub>2</sub> = 4,4'-dihydroxy-2,2'-bipyridine). *Dalton Transactions* **2012**, *41* (40), 12514-12523.
444. Rota Martir, D.; Averardi, M.; Escudero, D.; Jacquemin, D.; Zysman-Colman, E., Photoinduced electron transfer in supramolecular ruthenium–porphyrin assemblies. *Dalton Transactions* **2017**, *46* (7), 2255-2262.
445. Lamansky, S.; Djurovich, P.; Murphy, D.; Abdel-Razzaq, F.; Kwong, R.; Tsyba, I.; Bortz, M.; Mui, B.; Bau, R.; Thompson, M. E., Synthesis and Characterization of Phosphorescent Cyclometalated Iridium Complexes. *Inorganic Chemistry* **2001**, *40* (7), 1704-1711.

446. Strukil, V.; Sajko, I., Mechanochemically-Assisted Solid-State Photocatalysis (MASSPC). *Chemical Communications* **2017**.
447. Hernández, J. G., Mechanochemical borylation of aryldiazonium salts; merging light and ball milling. *Beilstein Journal of Organic Chemistry* **2017**, *13*, 1463-1469.
448. Truscott, B. J.; Klein, R.; Kaye, P. T., Expeditious synthesis of N'-substituted N-mesitylimidazolium salts as NHC precursors. *Tetrahedron Letters* **2010**, *51* (38), 5041-5043.
449. Zhang, J.; Campolo, D.; Dumur, F.; Xiao, P.; Fouassier, J. P.; Gigmes, D.; Lalevée, J., Visible-light-sensitive photoredox catalysis by iron complexes: Applications in cationic and radical polymerization reactions. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2016**, 10.1002/pola.28098.

## Résumé :

Connus pour leurs propriétés en catalyse et en biologie, les complexes organométalliques représentent un pan important de la chimie actuelle. Cependant, leurs synthèses restent encore compliquées d'un point de vue expérimental et environnemental (faible rendement, utilisation de solvants toxiques,...), et il demeure impératif de découvrir des méthodes de synthèse alternatives plus respectueuses de l'environnement. Cette thèse fait appel à la mécanochemie comme alternative efficace pour la synthèse de complexes organométalliques. Dans un premier temps, de nouveaux complexes NHC d'argent(I) et de ruthénium(II) ont été synthétisés par mécanochemie. Ces complexes ont ensuite été évalués dans des réactions de catalyse (transfert d'hydrogène et métathèse polymérisante par ouverture de cycle) et testés pour leurs propriétés anti-tumorales. Une seconde famille de complexes de ruthénium(II) et d'iridium(III) a été synthétisée aux broyeurs à billes, et testée en photocatalyse par mécanochemie. Lors de ces diverses réactions, il a été observé une amélioration des conditions expérimentales (temps de réaction plus court, utilisation de quantités optimales de réactifs) et environnementales (absence de solvants toxiques) accompagnée d'excellents rendements.

Mot-clés : Mécanochemie, complexes organométalliques, chimie verte, catalyse, photochimie.

## Abstract:

Known for their activities in catalysis and biology, organometallics complexes are an important part of current chemistry. However, their syntheses are still complicated from an experimental and environmental point of view (low yields, use of toxic solvents, ...) and it becomes urgent to develop sustainable alternative synthetic methods. This thesis builds on mechanochemistry as an efficient alternative for the synthesis of organometallics complexes. Firstly, new silver(I) and ruthenium(II) complexes featuring NHC ligands were synthesized by mechanochemistry. These complexes were then evaluated in catalysis (hydrogen transfer reaction and ring-opening metathesis polymerization) and tested for their antitumoral activity. A second family of ruthenium(II) and iridium(III) complexes were synthesized by ball-milling, and tested in photoredox catalysis by mechanochemistry. During these different reactions, an improvement of experimental (shorter reaction time, use of optimal quantities of reactants) and environmental conditions (absence of toxic solvent) was observed, in addition to high yields.

Keywords: Mechanochemistry, organometallic complexes, green chemistry, catalysis, photoredox catalysis.